นิพนธ์ต้นฉบับ
Original Article

ผลการรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนในโรงพยาบาลชลบุรี

มั่นจิตต์ ณ สงขลา พ.บ., สมศรี ซื่อต่อวงศ์ พย.ม.***

บทคัดย่อ

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนเป็นภาวะที่มีความสำคัญและมีอัตราการเสียชีวิตสูงทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2559 จึงมีการปรับปรุงนิยามภาวะพิษเหตุติดเชื้อใหม่คือ Sepsis-3 และในปี พ.ศ. 2561 ได้เริ่มแนะนำให้ใช้ sepsis care bundle ซึ่งมีแนวทางปฏิบัติ 5 ข้อ ซึ่งโรงพยาบาลชลบุรีได้นำมาใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชน โดยกระทรวงสาธารณสุขได้ตั้งเป้าหมายลดอัตราตายของผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนให้ลดลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 30 อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่ได้ตีพิมพ์ในประเทศไทยเมื่อใช้คำนิยาม Sepsis-3 และแนวทางการดูแลรักษา sepsis care bundle ยังมีไม่มาก การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลัง โดยสืบค้นประวัติจากเวชระเบียน เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อตามคำนิยาม Sepsis-3 ที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ตำแหน่งของการติดเชื้อและเชื้อที่เป็นสาเหตุ คำนวณอัตราตาย อัตราการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย และวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต

ระหว่างวันที่ 1 เมษายน ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2561 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อและมีข้อมูลครบสำหรับการวิเคราะห์ 112 ราย มีอัตราการตายร้อยละ 42.0 (95% CI 32.7-51.7) มีผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นบวกร้อยละ 52.7 (95% CI 43.0-62.2) โดยพบเป็นเชื้อแบคทีเรียดื้อยาถึงร้อยละ 32.2 (95% CI 20.6-45.6) ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาตามแนวทางปฏิบัติทำได้สูงมากกว่าร้อยละ 80 ยกเว้นการให้สารน้ำ crystalloid เมื่อมีข้อบ่งชี้ทำได้เพียงร้อยละ 48.8 (95% CI 37.6-60.1) โดยรวมมีผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลรักษาตามแนวทางครบทุกข้อร้อยละ 44.6 (95% CI 35.2-54.3) จากการวิเคราะห์พบว่าการได้รับการดูแลรักษาตามแนวทางครบทุกข้อเป็นปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชน odds ratio 2.926 (95% CI 1.32-6.47: P-value = 0.008)

โดยสรุป การวิจัยนี้พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรียังสูงกว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้ การพัฒนาให้ดูแลรักษาผู้ป่วยตามแนวทางการรักษาครบทุกข้อนั้นจะมีประโยชน์ทำให้อัตราตายของผู้ป่วยลดลง

คำสำคัญ : ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ, ภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชน, Sepsis-3 definition, การติดเชื้อในกระแสเลือด, แนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

Treatment Outcome of Community-Acquired Sepsis in Chonburi Hospital

Munjit Na Songkhla M.D.*, Somsri Suetowong M.N.S.**

Abstract

Community-acquired sepsis is a serious condition with high mortality rate worldwide. Efforts had been put to improve treatment outcome of such condition. In 2016, the Sepsis-3 definition was developed and then the new sepsis care bundle with 5 elements in 2018 which also implemented in Chonburi hospital. In Thailand, Ministry of

* *อายุรแพทย์โรคติดเชื้อ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี*
** *พยาบาลวิชาชีพชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลชลบุรี*
* *Department of Medicine, Chonburi Hospital*
** *Registered Nurse, Professional Level, Chonburi Hospital*

Received : Mar 5, 2021 Revised : Nov 10, 2021 Accepted : Dec 26, 2021

Public Health set target to decrease mortality rate to below 30%. However, published clinical trials using Sepsis-3 definition and sepsis care bundle to evaluate treatment outcome in Thailand were scarce. We retrospectively enrolled patients with community-acquired sepsis defined by Sepsis-3 who were admitted to medicine ward, Chonburi hospital. Medical charts were reviewed, clinical data were recorded and analyzed.

Between April 1st and May 31st, 2018, a total of 112 patients with confirmed diagnosis of community-acquired sepsis were enrolled. The mortality rate was 42% (95% CI 32.7-51.7). Bacteremia was found in 52.7% (95% CI 43.0-62.2) of patients and 32.2% (95% CI 20.6-45.6) of them had antimicrobial resistant bacterial infection. Compliance to sepsis care bundle was over 80% except for intravenous fluid resuscitation which complied 48.8% (95% CI 37.6-60.1). Overall, fully compliance rate was 44.6% (95% CI 35.2-54.3). Complete all elements of sepsis care bundle was the only factor associated with decrease mortality with statistical significance, odds ratio 2.926 (95% CI 1.32-6.47: P-value = 0.008).

In summary, the hospital mortality rate of community-acquired sepsis patients admitted to medicine ward, Chonburi hospital was higher than targeted. Improvement of sepsis car bundle compliance is critical to decrease mortality rate.

Keywords : Sepsis, community-acquired sepsis, Sepsis-3 definition, Bacteremia, sepsis care bundle

บทนำ

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อหรือเซพสิส (Sepsis) เป็นภาวะที่มีความสำคัญ มีอัตราการเจ็บป่วยและตายสูงทั่วโลก ในประเทศที่พัฒนาแล้วพบว่ามีอัตราตายร้อยละ 20-40[1-3] สำหรับประเทศกำลังพัฒนาพบว่ามีอัตราตายสูงกว่าคือร้อยละ 30-60[4,5] ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาอัตราการเจ็บป่วยและตายมีแนวโน้มสูงขึ้นแม้ว่าวิทยาการในการดูแลรักษาจะมีความก้าวหน้าขึ้นก็ตาม สันนิษฐานว่าเกิดจากการที่มีประชากรสูงอายุมากขึ้นและจากวิถีการใช้ชีวิตที่เร่งด่วน ดูแลรักษาสุขภาพน้อยลง[5] สาเหตุของการติดเชื้อพบหลากหลาย ส่วนมากเป็นการติดเชื้อแบคทีเรียและเป็นการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ สำหรับประเทศไทยยังมีข้อมูลไม่มากนัก การศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลสงขลาและโรงพยาบาลสุรินทร์ พบว่ามีอัตราตายร้อยละ 34.3, 49.7 และ 73.9 ตามลำดับ[6-8] ซึ่งทั้งหมดเป็นข้อมูลก่อนการเปลี่ยนนิยามและแนวทางการดูแลผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อได้มีการศึกษาและพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ในปี 2016 ได้มีการเสนอถึงคำนิยามใหม่ของภาวะนี้ (Sepsis-3 definition) คือ ภาวะที่การติดเชื้อทำให้เกิดการสูญเสียการทำงานระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ส่งผลให้มีอัตราตายสูง[9] แตกต่างจากคำนิยามเดิมในปี 2012 ที่ใช้การตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อ (systemic inflammatory response; SIRS)[10] โดยการเปลี่ยนแปลงนี้มีเป้าหมายเพื่อให้สามารถคัดกรองผู้ป่วยและรักษาให้รวดเร็วและแม่นยำยิ่งขึ้น นอกจากนี้ ยังได้ลดความสำคัญของการรักษาแบบ early goal-directed therapy ลง เนื่องจากพบว่าไม่สามารถลดอัตราการตายได้อย่างมีนัยสำคัญ และให้ความสำคัญกับการดูแลผู้ป่วยโดยใช้แนวทางการปฏิบัติ (sepsis care bundle) ใน 1 ชั่วโมงแรกของการวินิจฉัยแทน[11-13] ในประเทศไทยมีข้อมูลการศึกษาที่โรงพยาบาลตากสิน พบว่าการนำแนวทางการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อมาใช้สามารถลดอัตราตายลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[14]

สำหรับโรงพยาบาลชลบุรีได้ปรับการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อตามนิยามและแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ได้ปรับปรุงใหม่ข้างต้น ดังนี้

1. การวินิจฉัยผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยมีการเจ็บป่วยจากการติดเชื้อ ทำให้มีภาวะระบบต่าง ๆ ของร่างกายล้มเหลว ใช้การคัดกรองด้วย qSOFA score (quick sequential organ failure assessment score) หาก qSOFA score มีตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปหรือน้อยกว่า 2 ข้อแต่ยังสงสัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ จะประเมินยืนยันการวินิจฉัยอีกครั้งด้วย SOFA score (sequential organ failure assessment score)[15-17] โดยมีรายละเอียดคือ

1.1 qSOFA score (quick sequential organ failure assessment score) ทั้งหมด 3 ข้อ หากมีตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป แปลผลว่าเป็นบวก ผู้ป่วยน่าจะมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ แนะนำให้ประเมิน SOFA score เพื่อยืนยันต่อไป

1.1.1 Systolic blood pressure $\leq$ 100 mmHg

1.1.2 Respiratory rate (RR) $\geq$ 22/min

1.1.3 Alteration of consciousness (Glasgow coma scale; GCS < 15)

1.2 SOFA score (sequential organ failure

assessment score) เป็นการประเมินการทำงานของอวัยวะ 6 ระบบ โดยสามารถให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อเมื่อสงสัยว่ามีการติดเชื้อร่วมกับ SOFA score มีค่าเปลี่ยนแปลงมากขึ้น $\geq$ 2 สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติความเจ็บป่วยมาก่อนให้ถือว่ามีค่าเท่ากับ 0 การประเมินระบบการหายใจจะเลือกใช้ผล PaO_2/FiO_2 เป็นหลัก หากผู้ไม่มีการตรวจ arterial blood gas จะประเมินด้วย SaO_2/FiO_2 แทน เนื่องจากมีข้อมูลว่าสามารถใช้ประเมินทดแทนกันได้[18,19]

2.การดูแลรักษาผู้ป่วยเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ โรงพยาบาลชลบุรีได้ใช้แนวทางปฏิบัติ sepsis care bundle 5 ข้อ ดังนี้

2.1 ตรวจ Blood culture ก่อนการให้ยาปฏิชีวนะภายใน 1 ชั่วโมง

2.2 ตรวจ serum lactate ภายใน 1 ชั่วโมง และตรวจซ้ำหากครั้งแรกมีค่ามากกว่า 2 mmol/L

2.3 ให้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้างเพียงพอ (broad spectrum antibiotics) ภายใน 1 ชั่วโมง

2.4 หากมีภาวะความดันต่ำ (mean arterial pressure; MAP < 65 mmHg) หรือมี blood lactate > 4 mmol/L ให้เริ่มให้สารน้ำ crystalloid ภายใน 1 ชั่วโมง และให้จนครบ 30 ml/kg (1500 ml) ภายใน 3-6 ชั่วโมง

2.5 ให้ยา vasopressor ภายหลังเริ่มสารน้ำแล้วภายใน 1 ชั่วโมงเพื่อให้มีค่า MAP $\geq$ 65 mmHg

ในปัจจุบัน นโยบายของประเทศไทยให้ความสำคัญกับการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชน (community-acquired sepsis) ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทย โดยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนมีนิยามคือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน หรือได้รับการวินิจฉัยภายใน 2 วันภายหลังเข้ารับการรักษา หรือเกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้ออกจากโรงพยาบาลไปแล้วเกิน 2 วัน โดยแยกจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล (nosocomial sepsis) ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อหลังจากรับเป็นผู้ป่วยในแล้วเกิน 48 ชั่วโมง ซึ่งกระทรวงสาธารณสุขมีเป้าหมายลดอัตราตายของผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้น้อยกว่าร้อยละ 30

เนื่องจากไม่เคยมีข้อมูลผลการรักษาของผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อของโรงพยาบาลชลบุรีและในประเทศไทยยังมีผลการศึกษาที่ได้ตีพิมพ์เกี่ยวกับการรักษาของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อตามแนวทางการรักษาปี 2018 ไม่มาก การศึกษานี้จึงมีขึ้น รวมถึงศึกษาความสม่ำเสมอของการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาผู้ป่วย ตำแหน่งการติดเชื้อของผู้ป่วยและเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยที่สุด เพื่อเป็นข้อมูลในการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้นและสามารถลดอัตราตายลงได้ โดยใช้เป้าหมายตามที่กระทรวงสาธารณสุขได้ตั้งไว้คือ มีอัตราตายน้อยกว่าร้อยละ 30

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective)

เพื่อทราบอัตราตายในโรงพยาบาลของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนและปัจจัยที่ส่งผลต่อการตายของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

2.วัตถุประสงค์รอง (Secondary Objectives)

2.1 เพื่อทราบตำแหน่งของการติดเชื้อที่ทำให้เกิดภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนและเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของผู้ป่วยที่มาเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

2.2 เพื่อทราบอัตราการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนของโรงพยาบาลชลบุรี

วิธีการดำเนินงานวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง (retrospective study)

ขั้นตอน และวิธีในการวิจัย

1. สืบค้นประวัติผู้ป่วยที่ได้จากการคัดกรองตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

2. คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนตามคำนิยามของ Sepsis-3 คือเจ็บป่วยจากการติดเชื้อร่วมกับมีภาวะการทำงานของอวัยวะล้มเหลวจากการประเมินด้วย SOFA score

3. บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน qSOFA score, SOFA score ตำแหน่งที่ติดเชื้อ ผลการเพาะเชื้อจากเลือดและผลการรักษาของผู้ป่วย

4. คำนวณอัตราตายในโรงพยาบาลของผู้ป่วย อัตราการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาผู้ป่วย กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้สารน้ำหรือการให้ยา vasopressor จะประเมินว่าผู้ป่วยได้พับการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาในหัวข้อนั้น

5. คำนวณสถิติเชิงอนุมานเพื่อศึกษาที่มีผลต่ออัตราตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

งานวิจัยฉบับนี้ผ่านการอนุมัติการทำวิจัย จากคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลชลบุรี รหัสวิจัย 066/61/S/h2 มีการทำตามกฎจริยธรรมงานวิจัยอย่างเคร่งครัด ข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีการนำมาเปิดเผย และไม่มี

การระบุถึงตัวผู้ป่วย

เกณฑ์การรับเข้าศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยอายุ ≥ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชน และเข้ามารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี และมีค่า SOFA score ≥ 2

เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อภายหลังการรักษาในโรงพยาบาล > 2 วันขึ้นไป หรือภายหลังออกจากโรงพยาบาลไม่เกิน 2 วัน

2. ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อแต่มีข้อมูลสำหรับการประเมิน SOFA score ไม่ครบ

การวิเคราะห์ผลการวิจัย

แผนการวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ผลการวิจัย ได้แก่ อัตราตายของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ตำแหน่งและเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ และปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต

ข้อมูลจากตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (categorical variable) แสดงผลเป็นสัดส่วนร้อยละ

ข้อมูลจากตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยตามความเหมาะสมของการกระจายตัวของข้อมูล

การศึกษาเชิงอนุมานเพื่อหาปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราตายของผู้ป่วย เปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติสำหรับตัวแปรชนิดไม่ต่อเนื่องโดยใช้ Chi-square หรือ Fisher's exact test และเปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติสำหรับตัวแปรชนิดต่อเนื่องโดยใช้ Student's *t*–test หรือ Mann-Whitney *U*-test และเปรียบเทียบ multivariate analysis ด้วยวิธี linear logistic regression analysis

คำนวณ odds ratio ของปัจจัยที่ผลต่ออัตราตายด้วย Mantel-Haenszel odds ratio estimation

การคำนวณทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรม SPSS 18.0

การคำนวณขนาดของประชากรที่ต้องการศึกษา

หากต้องการทราบอัตราตายของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ผู้วิจัยคาดว่ามีอัตราตายประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยภาวะนี้ทั้งหมด โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และยอมรับความคลาดเคลื่อนที่ร้อยละ 10

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha} P(1-P)}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2\ 0.3\ (1-0.3)}{(0.1)^2}$$

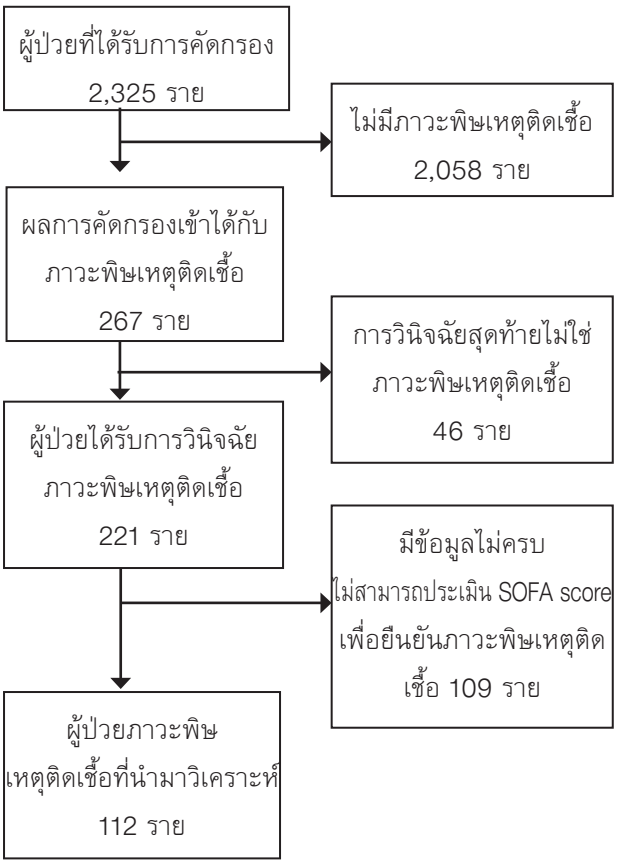
$$n = 80.67$$

การศึกษานี้จึงควรมีจำนวนผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้ออย่างน้อย 81 ราย

ผลการศึกษา

ระหว่างวันที่ 1 เมษายน ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2561 มีผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองที่แผนกผู้ป่วยนอกและห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลชลบุรีทั้งหมด 2,325 ราย ผลการคัดกรองเบื้องต้นพบว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ 267 ราย แต่เมื่อเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของหอผู้ป่วยอายุรกรรมแล้วได้รับการวินิจฉัยเป็นอื่น 46 ราย นอกจากนี้มีผู้ป่วยจำนวน 109 รายที่ไม่สามารถยืนยันได้ว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อเนื่องจากไม่มีข้อมูลสำหรับการประเมิน SOFA score ครบ คงเหลือผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 112 ราย ดังแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อวิเคราะห์ในการศึกษา



ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงร้อยละ 57.1 (95% CI 47.5-66.5) และมีอายุมาก มีค่ามัธยฐานของอายุคือ 60 ปี ส่วนมากมีโรคประจำตัว ที่พบบ่อยคือ ความดันเลือดสูง เบาหวาน โรคหลอดเลือดสมองและโรคหัวใจ ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่งมีอาการรุนแรงต้องใส่ท่อช่วยหายใจ

ก่อนเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ผลการประเมินด้วย SOFA score มีค่ามัธยฐานคือ 6 มีการทำงานของอวัยวะล้มเหลวหลายตำแหน่ง แต่มีเพียงส่วนน้อยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติคือร้อยละ 15.2 (95% CI 9.1-23.2)

ตำแหน่งการติดเชื้อที่พบเป็นสาเหตุของภาวะพิษเหตุติดเชื้อคือ ระบบทางเดินหายใจ การติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่มีตำแหน่งหลัก และระบบทางเดินปัสสาวะตามลำดับ โดยผลการเพาะเชื้อพบว่ามีการติดเชื้อในกระแสเลือดมากกว่าครึ่งหนึ่ง เชื้อที่พบเป็นสาเหตุมากที่สุดคือ *E.coli, S. pneumoniae* และ *S. agalactiae* ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในเลือดทั้งหมดพบว่าร้อยละ 32.2 (95% CI 20.6-45.6) เป็นเชื้อดื้อยาที่สำคัญ (AMR; antimicrobial resistance) และเป็นเชื้อที่ไม่สามารถรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ถึงร้อยละ 40.3 (95% CI 28.1-54.3) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (N = 112)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวน	ร้อยละ (95% CI)
เพศชาย	48	42.9 (3.36-52.6)
อายุ*	60 ปี (range 17-90)	(56.7-63.0)
มีโรคประจำตัว	87	77.7 (68.8-85.0)
ความดันเลือดสูง	46	41.1 (31.9-50.7)
เบาหวาน	38	33.9 (25.3-43.5)
โรคหัวใจ	10	8.9 (4.3-15.8)
โรคหลอดเลือดสมอง	14	12.5 (7.0-20.0)
ตับแข็ง	9	8.0 (3.7-14.7)
โรคติดเชื้อเอชไอวี	8	7.1 (3.1-13.6)
ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ (intubation)	73	65.2 (55.6-73.9)
การคัดกรองด้วย SIRS เป็นบวก	106	94.6 (88.7-98.0)
การคัดกรองด้วย qSOFA เป็นบวก	90	80.4 (71.8-87.3)
SOFA score*	6 (range 2-16)	(5.4-6.6)
จำนวนอวัยวะที่มีการทำงานล้มเหลวจากการประเมินด้วย SOFA score*	3 (range 1-6)	(2.74-3.26)
เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต (ICU)	17	15.2 (71.8-87.3)
ระบบอวัยวะติดเชื้อหลัก		
ระบบทางเดินหายใจ	51	45.5 (36.1-55.2)
ระบบทางเดินปัสสาวะ	14	12.5 (7.0-20.1)
ระบบทางเดินอาหารและลำไส้	10	8.9 (4.4-15.8)
ติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่มีตำแหน่งหลัก	22	19.6 (12.7-28.2)
มีผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นบวก	59	52.7 (43.0-62.2)
เป็นเชื้อดื้อยาที่สำคัญ	19	32.2 (20.6-45.6)
เป็นเชื้อที่ดื้อต่อยา ceftriaxone	24	40.6 (28.1-54.3)

ข้อมูลแสดงเป็นจำนวน ยกเว้น *แสดงเป็นค่ามัธยฐานและค่าต่ำสุด-สูงสุด (Range)

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในมีอัตราตายร้อยละ 42 (95% CI 32.7-51.7) มีอัตราการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อสูงมากกว่าร้อยละ 80 ในหัวข้อการเพาะเชื้อจากเลือดภายใน 1 ชั่วโมง การให้ยาปฏิชีวนะภายใน 1 ชั่วโมง การตรวจ serum lactate ภายใน 1 ชั่วโมง การให้ยา vasopressor เมื่อมีข้อบ่งชี้ภายใน 1 ชั่วโมง แต่มีอัตราการให้สารน้ำ crystalloid เมื่อมีข้อบ่งชี้เพียงร้อยละ 48.8 (95% CI 37.6-60.1) โดยรวม ผู้ป่วยร้อยละ 44.6 (95% CI 35.2-54.3) ได้รับการดูแลรักษาตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อครบทุกข้อ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อัตราตายและอัตราการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย (N = 112)

ผลการศึกษาที่สำคัญ	จำนวน	ร้อยละ (95% CI)
เสียชีวิต	47	42 (32.7-51.7)
การปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยครบทุกข้อ	50	44.6 (35.2-54.3)
1. การเพาะเชื้อจากเลือดภายใน 1 ชั่วโมง	103	92.0 (85.3-96.3)
2. การให้ยาปฏิชีวนะภายใน 1 ชั่วโมง	93	83.0 (74.8-89.5)
3. การตรวจระดับ serum lactate ภายใน 1 ชม	98	87.5 (79.9-93.0)
4. ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการให้สารน้ำ	82	73.2 (64.0-81.1)
ได้นับสารน้ำ crystalloid เมื่อมีข้อบ่งชี้ (N = 82)	40	48.8 (37.6-60.1)
5. ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยา vasopressor	41	36.6 (27.7-46.2)
การให้ยา vasopressor เมื่อมีข้อบ่งชี้ (N = 41)	34	82.9 (67.9-92.9)

ข้อมูลแสดงเป็นจำนวน

ผลการวิเคราะห์แบบอนุมานพบว่าการมีโรคประจำตัว ค่า SOFA score จำนวนอวัยวะที่มีการทำงานล้มเหลวและการได้รับรักษาตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อครบทุกข้อเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การได้รับรักษาตามแนวทางการดูแลรักษาข้อใดข้อหนึ่งไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์แบบอนุมานถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต (N = 112)

ปัจจัยที่ศึกษา	รอดชีวิต 65 ราย (ร้อยละ)	เสียชีวิต 47 ราย (ร้อยละ)	p-value	Odds ratio (95% CI)
เพศชาย	26 (42.9)	22 (46.8)	0.472	1.320 (0.619-2.817)
อายุ*	60 ปี (range 32-90)	61 ปี (range 17-88)	0.503	-1.145 (-7.404-5.115)
มีโรคประจำตัว	46 (70.8)	41 (87.2)	0.039	0.354 (0.129-0.973)
ความดันเลือดสูง	26 (40.0)	20 (42.6)	0.789	0.900 (0.420-1.928)
เบาหวาน	22 (33.8)	16 (34.0)	0.983	0.991 (0.449-2.190)
โรคหัวใจ	6 (9.2)	4 (8.5)	0.895	1.093 (0.291-4.112)
โรคหลอดเลือดสมอง	11 (16.9)	3 (6.4)	0.096	2.988 (0.784-11.378)
ตับแข็ง	5 (7.7)	4 (8.5)	0.875	0.896 (0.227-3.532)
โรคติดเชื้อเอชไอวี	4 (6.2)	4 (8.5)	0.633	0.705 (0.167-2.975)
ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ (intubation)	42 (57.5)	31 (42.5)	0.883	0.942 (0.428-2.075)
SOFA score*	5 (2-16)	7 (2-15)	0.003	1.913 (0.655-3.170)

ปัจจัยที่ศึกษา	รอดชีวิต 65 ราย (ร้อยละ)	เสียชีวิต 47 ราย (ร้อยละ)	p-value	Odds ratio (95% CI)
จำนวนอวัยวะที่มีการทำงานล้มเหลวจากการประเมินด้วย SOFA score*	2 (range 1-6)	3 (range 1-6)	0.001	0.752 (0.318-1.187)
เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต (ICU)	13 (20)	4 (8.5)	0.094	2.688 (0.817-8.845)
มีผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นบวก	27 (57.4)	32 (49.2)	0.390	0.718 (0.337-1.529)
การปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย ครบทุกข้อ	36 (55.4)	14 (29.8)	0.007	2.926 (1.323-6.471)
การเพาะเชื้อจากเลือดภายใน 1 ชั่วโมง	59 (90.8)	44 (93.6)	0.584	0.570 (0.159-2.829)
การให้ยาปฏิชีวนะภายใน 1 ชั่วโมง	55 (84.6)	38 (80.9)	0.600	1.303 (0.484-3.509)
การตรวจ serum lactate ภายใน 1 ชั่วโมง	58 (89.2)	40 (85.1)	0.515	1.450 (0.472-4.455)
การให้สารน้ำ crystalloid เมื่อมีข้อบ่งชี้	24 (58.5)	16 (39)	0.770	2.206 (0.912-5.334)
การให้ยา vasopressor เมื่อมีข้อบ่งชี้	17 (81.0)	17 (85.0)	0.731	0.750 (0.145-3.870)

ข้อมูลแสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) ยกเว้น *แสดงเป็นค่ามัธยฐาน (range) และ mean difference (95% confidence interval)

เมื่อพิจารณาวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) พบว่าการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยครบทุกข้อเป็นปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Odd ratio 2.926 (95% CI 1.32-6.47: P-value = 0.008)

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่าอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี คือร้อยละ 42 (95% CI 32.7-51.7) ซึ่งสูงกว่าเป้าหมายของกระทรวงสาธารณสุข แต่ใกล้เคียงกับข้อมูลของโรงพยาบาลแห่งอื่น เช่น โรงพยาบาลศิริราชและโรงพยาบาลสงขลา คือ ร้อยละ 34.3 และ 49.7 ตามลำดับ[6-7] แต่น้อยกว่าการศึกษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ซึ่งมีอัตราตายร้อยละ 73.9[8] ผู้ป่วยส่วนมากในการศึกษานี้เป็นผู้สูงอายุ มีโรคประจำตัว มีอาการรุนแรงต้องใส่ท่อช่วยหายใจ และประมาณครึ่งหนึ่งพบว่ามีการเพาะเชื้อขึ้นจากเลือด ปัจจัยเหล่านี้อาจเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งที่ทำให้มีอัตราตายสูงมากกว่าเป้าหมาย

การศึกษานี้พบว่ามีอัตราการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อสูง ยกเว้นการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Ramsdell และคณะ ซึ่งพบว่าการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยมีอัตราการปฏิบัติตามน้อยกว่าแนวทางการรักษาผู้ป่วยข้ออื่นๆ[20] โดยอาจเกิดจากสาเหตุหลายประการ เช่น แพทย์ประเมินว่าผู้ป่วยมีภาวะสารน้ำเกินในร่างกาย ผู้ป่วยเป็นโรคหัวใจ หรือผู้ป่วยมีอายุมาก เป็นต้น

ปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยจากการศึกษานี้คือ การปฏิบัติตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยครบทุกข้อ การปฏิบัติตามเพียงข้อใดข้อหนึ่งนั้นไม่เป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ต้องมีความรวดเร็ว ถูกต้อง และครบถ้วน จึงจะสามารถลดอัตราตายลงได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Jirajariyavej และคณะ ที่โรงพยาบาลตากสิน[14]

ในการศึกษานี้ กลุ่มผู้ป่วยที่เพาะเชื้อขึ้นจากเลือดมีเชื้อแบคทีเรียดื้อยาประมาณ 1 ใน 3 และมีเชื้อดื้อยา ceftriaxone เกือบครึ่งหนึ่ง ยาชนิดนี้เป็นยามาตรฐานสำหรับการรักษา

ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อของโรงพยาบาลส่วนใหญ่ของประเทศไทยในปัจจุบัน แตกต่างกับความเชื่อโดยทั่วไปว่าหากผู้ป่วยมีการติดเชื้อจากชุมชนมักจะเป็นการติดเชื้อที่ไม่ดื้อยา จากข้อมูลนี้พบว่าไม่จริงเสมอไป สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาของ Khamsarn และคณะ ที่รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลหลายแห่งและหลายพื้นที่ของประเทศไทย พบว่าประชาชนส่วนมากมีเชื้อดื้อยา colonization ในร่างกาย ซึ่งมีสาเหตุจากการปนเปื้อนของอาหารจากการปศุสัตว์และเกษตรกรรม และการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่เหมาะสม[21] อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการศึกษาที่จังหวัดสงขลากลับไม่พบว่ามีเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* ชนิดดื้อยาที่สำคัญเลย[22] แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการศึกษารวบรวมข้อมูลเชื้อดื้อยาของแต่ละท้องที่เพื่อเป็นข้อมูลในการปรับแนวทางการรักษาและพิจารณาเลือกใช้ยาปฏิชีวนะให้เหมาะสมมากที่สุด

การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ 1) เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียน จึงมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ต้องถูกคัดออกเนื่องจากมีข้อมูลไม่ครบถ้วน ไม่สามารถประเมิน SOFA score ได้ อาจทำให้เกิดความเบี่ยงเบนของข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ นอกจากนี้ ข้อมูลที่บันทึกในเวชระเบียนอาจมีความคลาดเคลื่อนอีกด้วย 2) กลุ่มประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชน แต่อาจมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลแห่งอื่น หรือได้รับยาปฏิชีวนะจากสถานพยาบาลอื่นมาก่อน ส่งผลให้มีความเสี่ยงของการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาได้มากกว่าประชากรทั่วไป 3) มีผู้ป่วยหลายรายไม่ได้รับการตรวจ arterial blood gas ซึ่งการประเมิน SOFA score ต้องใช้ PaO_2/FiO_2 ratio เป็นหนึ่งในข้อมูลสำคัญ สำหรับผู้ป่วยในการศึกษานี้ กรณีที่ไม่ได้ตรวจ arterial blood gas ได้เลือกใช้ SaO_2/FiO_2 ratio เพื่อการประเมินแทน โดยมีการศึกษาว่าสามารถทดแทนได้[18,19] 4) การศึกษานี้เก็บข้อมูลในช่วง 2 เดือนของปี อาจทำให้ได้ข้อมูลที่ไม่สามารถนำไปเปรียบเทียบในช่วงเวลาอื่นของปีได้

การศึกษานี้มีจุดแข็งคือ เป็นการศึกษาในโรงพยาบาลชลบุรีซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิและเป็นโรงเรียนแพทย์ที่ใช้แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการปรับปรุงใหม่ตามคำแนะนำระดับนานาชาติ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาข้อใดข้อหนึ่งไม่มีผลต่ออัตราตายชัดเจน ต้องปฏิบัติตามแนวทางให้ครบทุกข้อ นอกจากนี้การศึกษานี้รวบรวมเฉพาะผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชน จึงได้ข้อมูลของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อให้สามารถนำไปพิจารณาปรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยต่อไปได้

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนมากขึ้น รวมทั้งปรับปรุงการเก็บข้อมูลการใช้ยาปฏิชีวนะที่ได้รับมาก่อนเพื่อประเมินความเสี่ยงของการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาให้แม่นยำ นอกจากนี้ อาจพิจารณาทำการศึกษาทดลองโดยการแนะแนวความสำคัญของการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อและประเมินอัตราตายเปรียบเทียบก่อนและหลังการแนะแนวว่าลดลงได้หรือไม่

สรุป

ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 42 ซึ่งมากกว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้คือร้อยละ 30 โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราตายที่ลดลงคือการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยครบทั้ง 5 ข้อ ดังนั้นการพัฒนาปรับปรุงให้บุคลากรปฏิบัติตามแนวทางการรักษาอย่างเคร่งครัดมากขึ้นน่าจะส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Carolin F, André S, Neill KJA, Christiane SH, Thomas T. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med 2016;193(3):259-72.
2. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Hospital incidence and mortality rates of sepsis. Dtsch Arztebl Int 2016;113(10):159-66.
3. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. J Am Geriatr Soc 2012;60(6):1070-7.

4. Cheng AC, West TE, Limmathurotsakul D, Peacock SJ. Strategies to reduce mortality from bacterial sepsis in adults in developing countries. PLoS Med 2008;5(8):e175.
5. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United states. Crit Care Med 2013;41(5):1167-74.
6. Angkasekwinai N, Rattanaumpawan P, Thamlikitkul V. Epidemiology of sepsis in Siriraj hospital 2007. J Med Assoc Thai 2009;92(Suppl 2):s68-78.
7. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of and risk factors for mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. Epidemiol Infect 2009;137(9):1333-41.
8. Chuesakoolvanich K. Septic death in adults at Surin hospital: an investigation of real-life clinical practice vs. Empirical guidelines. J Med Assoc Thai 2007;90(10):2039-46.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801-10.
10. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41(2):580-637.
11. Kathryn M, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock - a patient-level meta-analysis. N Engl J Med 2017;376(23):2223-34.
12. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to process, promise, and arise. Crit Care 2016;20(1):160.
13. Howell MD, Davis AM. Management of sepsis and septic shock. JAMA 2017;317(8):847-8.
14. Jirajariyavej S, So-Ngern A, Tantawichien T, Soomhirun R. Outcomes of clinical practice guideline for sepsis patients in Taksin hospital. J Med Assoc Thai 2018;101:1115-20.
15. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA 2016;315(8):762-74.
16. Raith EP, Udy AA, Bailey M, Mcgloughlin S, Macisaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. JAMA 2017;317(3):290-300.
17. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. JAMA 2017;317(3):301-8.
18. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The sequential organ failure assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. Crit Care Med 2009; 37(5):1649-54.
19. Pandharipande PP, Sanders N, St Jacques P, Ely EW, Shintani A. Calculating SOFA scores when arterial blood gasses are not available: validating SpO2/FiO2 ratios for imputing PaO2/FiO2 ratios in the SOFA scores. Cri Care Med 2006;34(12): A1.
20. Ramsdell TH, Smith AN, Kerkhove E. Compliance with updated sepsis bundles to meet new sepsis core measure in a tertiary care hospital. Hosp Pharm. 2017;52(3):177-86.

21. Khamsarn S, Nampoonsak Y, Busamaro S, Tangkoskul T, Seenama C, Rattanaumpawan P, et al. Epidemiology of antibiotic use and antimicrobial resistance in selected communities in Thailand. J Med Assoc Thai 2016;99(3):270-5.

22. Prasertsiriphong S, Chootong R, Jamulitrat S, Phengmak M. Prevalence of antibiotic resistance in Escherichia coli from the fecal flora of humans in a rural area of Songkhla province. Journal of Health Science and Medical Research 2019;37(4):7.