



# ความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยาต้านจุลชีพกับการบริโภคยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลกระบี่

## Correlation between Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Consumption in Krabi Hospital

มัทฉิมา เวชกุล<sup>1\*</sup>, สมฤดี ริมดุสิต<sup>2</sup>

Mutchima Wechakul<sup>1\*</sup>, Somruedee Rimdusit<sup>2</sup>

### บทคัดย่อ

การดื้อยาต้านจุลชีพเป็นภัยคุกคามที่สำคัญทั่วโลก การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแนวโน้มการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียและศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลกระบี่ ผลการทดสอบความไวของแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพและปริมาณการใช้ยา ปี 2562-2556 วิเคราะห์สัดส่วนเชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยาต้านจุลชีพและหาความสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ ผลการศึกษาพบว่า เชื้อแบคทีเรีย *Pseudomonas aeruginosa* มีความไวต่อยา Amikacin ในทิศทางที่เพิ่มขึ้น โดยร้อยละของเชื้อที่ดื้อต่อยาดังกล่าวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.042$ ) สำหรับเชื้อ *Escherichia coli* มีความไวต่อยา Piperacillin และ Ertapenem ลดลงมากกว่า 10 เท่า โดยพบเชื้อที่ดื้อต่อยา Piperacillin เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0.66 เป็น 8.57 ( $p = 0.004$ ) และเชื้อที่ดื้อต่อยา Ertapenem เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0.19 เป็น 7.38 ( $p = 0.030$ ) ปริมาณการใช้ยา Amikacin, Cefotaxime และยา Norfloxacin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.027, 0.006$  และ  $0.037$ ) ส่วนยา Ceftazidime, Piperacillin/Tazobactam และ Ertapenem มีแนวโน้มการใช้ยาในปริมาณที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.018, 0.006$  และ  $0.030$ ) และพบว่าเชื้อแบคทีเรีย *Escherichia coli* มีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันระหว่างร้อยละของเชื้อดื้อยาและปริมาณการใช้ยา Meropenem และยา Piperacillin/Tazobactam ( $r = 0.96, p < 0.001$  และ  $r = 0.79, p = 0.036$ )

**คำสำคัญ :** ยาต้านจุลชีพ, เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ, การบริโภคยาต้านจุลชีพ

\* Corresponding authors: Email:mutchima17@gmail.com, Tel: 0894415914

Received: January 19, 2021; Revised: May 31, 2021; Accepted; June 21, 2021

<sup>1</sup> นักเทคนิคการแพทย์ กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลกระบี่ 81000

<sup>2</sup> เภสัชกร กลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลกระบี่ 81000

<sup>1</sup> Medical technologist, Department of Medical technology and Clinical pathology, Krabi hospital, Krabi province, 81000, Thailand

<sup>2</sup> Pharmacist, Department of Pharmacy, Krabi hospital, Krabi province, 81000, Thailand

## Abstract

Antimicrobial resistance become a current threat worldwide. The objective of this cross-sectional study was to examine the trend of antimicrobial resistance, and correlation of antimicrobial consumption and antimicrobial resistance in Krabi Hospital. The results of antimicrobial susceptibility and antimicrobial consumption were measured by daily defined dose during 2013-2019. The proportion of bacterial isolates-resist to antimicrobials and correlation of antimicrobial consumption were analyzed. The results showed that *Pseudomonas aeruginosa* retaining sensitivity to Amikacin with a statistically significant increased, the percent of resistant isolates was decreased (p-value = 0.042). *Escherichia coli* resistant to Piperacillin and Ertapenem decreased less than 10 folds, resistant to isolates to Piperacillin from 0.66% to 8.57% (p-value = 0.004), resistant to isolates to Ertapenem increased from 0.19% to 7.38% (p-value = 0.030). An antimicrobial consumption of Amikacin, Cefotaxime and Norfloxacin was statistically decreased (p-value = 0.027, 0.006, and 0.037). An increasing trends of using Ceftazidime, Piperacilin/Tazobactam, and Ertapenem was showed (p-value = 0.018, 0.006 and 0.030). *Escherichia coli* showed a positive correlation between drug consumption and resistant to Meropenem and Piperacilin/Tazobactam ( $r = 0.96$ , p-value <0.001, and  $r = 0.79$ , p-value =0.036).

**Keywords:** Antimicrobials, Antimicrobial resistant to bacteria, antimicrobial consumption

## บทนำ

การดื้อยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial resistance: AMR) เป็นภัยคุกคามที่สำคัญทางสาธารณสุขในปัจจุบัน และ นับวันจะยิ่งส่งผลกระทบต่อความรุนแรงมากขึ้น แม้ว่า การดื้อยาต้านจุลชีพจะเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นได้ตามธรรมชาติ แต่การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสม ไม่ว่าจะเป็นการใช้มากเกินไปจนทำให้เกิดการดื้อยาต้านจุลชีพเร็วขึ้นและเพิ่มมากขึ้น ดังนั้น เพื่อให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในมนุษย์ และสัตว์ที่สอดคล้องกับแผนปฏิบัติการระดับโลก เรื่องการดื้อยาต้านจุลชีพ (Global action plan on antimicrobial resistance) ประเทศจำ เป็นต้อง พัฒนาระบบเฝ้าระวังที่มีความยั่งยืน สามารถใช้ในการติดตามการบริโภคยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial consumption) ในมนุษย์และสัตว์ เพื่อนำมาซึ่งข้อมูล

ที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์สำหรับ การกำหนดและ ขับเคลื่อนนโยบาย<sup>(1)</sup>

ปัญหาแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาที่ส่งผลกระทบต่อในระดับโลก มีการประมาณการว่า หากไม่เชื่อดื้อยารวม 10 ล้านคน ในจำนวนนี้อยู่ในทวีปเอเชียมากที่สุดถึง 4.7 ล้านคน และมีผลกระทบต่อ เศรษฐกิจอย่างมหาศาล โดยทำให้ผลิตภัณฑ์มวลรวม ประชาชาติ (GDP) ลดลงร้อยละ 3.8 คิดเป็นมูลค่า การสูญเสียสูงถึงประมาณ 3,500 ล้านล้านบาท<sup>(2-5)</sup> การดื้อยาต้านจุลชีพมีส่วนสำคัญในการเกิดการดื้อยา<sup>(6-10)</sup> โดยเฉพาะการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่จำเป็นและ ไม่เหมาะสมทั้งในมนุษย์และสัตว์เช่น ไม่ตรงกับเชื้อโรค ที่จะกำจัดที่ได้รับยาไม่ครบตามขนาดที่เหมาะสม<sup>(11)</sup> และเนื่องจากยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่ที่ใช้ในสัตว์เป็น ยาชนิดเดียวกันกับที่ใช้ในมนุษย์จึงเป็นที่มาของการ ให้ความสำคัญ ในการใช้ยาต้านจุลชีพในภาคปศุสัตว์

ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อมนุษย์ได้ องค์การอนามัยโลกร่วมกับองค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติ และองค์การโรคระบาดสัตว์ ระหว่างประเทศภายใต้ความร่วมมือแบบไตรภาคี (WHO/ FAO/OIE tripartite) ได้พัฒนาแผนดำเนินการระดับโลกรื่องการต่อต้านจุลชีพ<sup>(12)</sup> ขึ้น ซึ่งผ่านการรับรองในการประชุมสมัชชาอนามัยโลก สมัยที่ 68 (พฤษภาคม 2558) แผนดำเนินการดังกล่าวมีวัตถุประสงค์เพื่อจัดการการต่อต้านจุลชีพอย่างยั่งยืน โดยให้ประเทศ สมาชิกแต่ละประเทศนำไปปรับให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศ หนึ่งในยุทธศาสตร์ที่สำคัญของแผนดำเนินการระดับโลก ได้แก่ การเสริมสร้างความตระหนักและความเข้าใจรื่องการต่อต้านจุลชีพ โดยการให้ความรู้การฝึกอบรมและการสื่อสารที่มีประสิทธิภาพ

ทั้งนี้ในปี 2016 องค์การอนามัยโลกได้ทำการประเมินผลที่ได้จากการรณรงค์สร้างความตระหนักรื่องการใช้ยาปฏิชีวนะในแต่ละประเทศ (Antibiotic awareness campaigns) ซึ่งองค์การอนามัยโลกได้กำหนดให้มีการจัดขึ้นเป็นประจำในเดือนพฤศจิกายนของทุกปี ผลการประเมินนี้พบว่า ประเทศ ส่วนใหญ่ไม่มีการประเมินผลที่ได้รับจากการรณรงค์สร้างความตระหนักรื่องการใช้ยาต้านจุลชีพ อย่างไรก็ตามพบว่า การสร้างความตระหนักรื่องการใช้ยาต้านจุลชีพเร่งแก้ไขปัญหาดังกล่าว โลกจะกลับสู่ยุคที่คนเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อแบคทีเรียเนื่องจากไม่มียาต้านจุลชีพที่รักษาได้ผล คาดว่าใน พ.ศ. 2593 ทั่วโลกจะมีผู้เสียชีวิตจากปัญหาส่งผลให้เกิดการลดการใช้ยาต้านจุลชีพลง<sup>(13)</sup>

นอกจากนี้ การศึกษาผลจากการรณรงค์สร้างความตระหนักรื่องการใช้ยาต้านจุลชีพต่อความรู้และพฤติกรรมที่เปลี่ยนไป ของประชาชน และบุคลากรทางการแพทย์ในประเทศ อังกฤษ พบว่า การรณรงค์ดังกล่าวช่วยเพิ่มความมุ่งมั่นที่จะจัดการปัญหาการต่อต้านจุลชีพทั้งในกลุ่มประชาชน และบุคลากรทางการแพทย์ โดยร้อยละ 44.5 ของผู้ตอบ แบบสอบถามรายงานว่ามีความรู้เพิ่มขึ้น และร้อยละ 70.5 มีความรับผิดชอบในการแก้ปัญหาเชื้อต่อต้านจุลชีพเพิ่มขึ้น<sup>(14)</sup>

ประเทศไทยตระหนักถึงความสำคัญของปัญหาแบคทีเรียต่อต้านจุลชีพ และมีความต้องการจัดการปัญหาดังกล่าวกระทรวงสาธารณสุขร่วมกับหน่วยงานภาคี จึงได้จัดทำแผนยุทธศาสตร์การจัดการการต่อต้านจุลชีพแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 โดยคณะรัฐมนตรีให้ความเห็นชอบเมื่อวันที่ 17 สิงหาคม พ.ศ. 2559 เพื่อเป็นกรอบการทำงานร่วมกันในการลดความเจ็บป่วยและลดการสูญเสียทางเศรษฐกิจจากแบคทีเรียต่อต้านจุลชีพ โดยมียุทธศาสตร์ทั้งหมด 6 ด้าน เพื่อนำไปสู่การบรรลุเป้าหมายทั้งหมด 5 ข้อ ภายในระยะเวลา 5 ปี หนึ่งในเป้าหมายที่สำคัญคือ ประชาชนมีความรู้เรื่องเชื้อแบคทีเรียต่อต้านจุลชีพ และตระหนักในการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม เพิ่มขึ้นร้อยละ 20<sup>(2)</sup> สำนักงานสถิติแห่งชาติและสำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศได้ร่วมกันพัฒนาข้อคำถามเพื่อประเมินความรู้เกี่ยวกับยาต้านจุลชีพและความตระหนักเรื่องเชื้อต่อต้านจุลชีพในประชาชนและผนวกข้อคำถามที่ได้พัฒนาขึ้นเข้ากับแบบสำรวจอนามัยและสวัสดิการ พ.ศ. 2560 ซึ่งเป็นการสำรวจประจำทุก 2 ปี สำหรับ พ.ศ. 2560 นี้จัดเป็นการสำรวจครั้งแรกที่มีข้อคำถามเกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียต่อต้านจุลชีพ ซึ่งประยุกต์เนื้อหาส่วนใหญ่มาจากข้อคำถามในการสำรวจเรื่องเชื้อแบคทีเรียต่อต้านจุลชีพที่ชื่อ Special eurobarometer 445<sup>(14)</sup> ที่มีการเผยแพร่ออกมาสู่สาธารณชนใน พ.ศ. 2559<sup>(1-3)</sup>

กระทรวงสาธารณสุขร่วมกับหน่วยงานภาคีได้จัดทำแผนยุทธศาสตร์การจัดการการต่อต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 โดยคณะรัฐมนตรีให้ความเห็นชอบเมื่อวันที่ 17 สิงหาคม พ.ศ.2559 เพื่อเป็นกรอบการทำงานร่วมกันในการลดความเจ็บป่วยและลดการสูญเสียทางเศรษฐกิจจากแบคทีเรียต่อต้านจุลชีพ โดยมียุทธศาสตร์ทั้งหมด 6 ด้าน เพื่อนำไปสู่การบรรลุเป้าหมายทั้งหมด 5 ข้อ ภายในระยะเวลา 5 ปี เป้าหมายที่สำคัญ คือ การใช้ยาต้านจุลชีพในมนุษย์และสัตว์ลดลงร้อยละ 20 และ 30 ตามลำดับ ซึ่งมีความเกี่ยวข้องข้องกับยุทธศาสตร์ที่ 2 การควบคุม

การกระจายยาต้านจุลชีพในภาพรวมของประเทศและยุทธศาสตร์ที่ 4 การป้องกันและควบคุมเชื้อดื้อยา และควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในภาคการเกษตรและสัตว์เลี้ยง แม้ว่าการดื้อยาต้านจุลชีพจะเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นได้ตามธรรมชาติ แต่การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสม ไม่ว่าจะเป็นการใช้มากเกินไปจนความจำเป็น การใช้โดยไม่มีข้อบ่งชี้เป็นปัจจัยที่สำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการดื้อยาต้านจุลชีพเร็วขึ้น ทั้งนี้สถานการณ์การใช้ยาต้านจุลชีพของประเทศไทยเป็นที่น่ากังวลเป็นอย่างยิ่ง จากข้อมูลมูลค่าการผลิตและนำเข้ายาของประเทศไทย พบว่าการบริโภคยาฆ่าเชื้อ (Anti-infective drug) มีมูลค่าเป็นอันดับหนึ่งของประเทศ ใน พ.ศ. 2553 โดยมีมูลค่าสูงถึง 26,642 ล้านบาท คิดเป็นร้อยละ 18.18 ของมูลค่ายาทุกชนิด ความสำคัญของระบบติดตามการบริโภคยาต้านจุลชีพ<sup>(5-9)</sup>

ข้อมูลการรายงานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นข้อมูลที่ใช้ในประกอบการตัดสินใจสั่งใช้ยาของแพทย์ กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิกโรงพยาบาลกระบี่มีการรายงานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นประจำทุกเดือน และโรงพยาบาลกระบี่มีการใช้ยาต้านจุลชีพในปริมาณที่สูงขึ้น แต่ยังไม่เคยมีการรวบรวมหรือศึกษาข้อมูลดังกล่าว ดังนั้นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยาต้านจุลชีพกับการบริโภคยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลกระบี่ จึงมีความสำคัญในการกำหนดนโยบายเพื่อลดปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพและค่าใช้จ่ายที่สูงเกินความจำเป็นที่กำลังเกิดขึ้น

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาแนวโน้มของอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการดื้อยาต้านจุลชีพกับปริมาณการบริโภคยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลกระบี่

### วิธีการศึกษา

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการวิจัยภาคตัดขวางเชิงพรรณนา (Cross sectional descriptive research) โดยศึกษาจากข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective data) ของข้อมูลการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ *Acinetobacter baumannii* *Pseudomonas aeruginosa* *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ในแต่ละปีย้อนหลังตั้งแต่ปี 2556 - 2562 ของเชื้อแบคทีเรียที่ตรวจพบที่โรงพยาบาลกระบี่

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ข้อมูลการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียทั้ง 4 ชนิด ตั้งแต่ปี 2556 - 2562 ของเชื้อแบคทีเรียที่ตรวจพบที่โรงพยาบาลกระบี่ทั้งหมด จำนวน 11,847 ครั้ง

กลุ่มตัวอย่างคือ ส่วนหนึ่งของประชากรที่เป็นข้อมูลการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียทั้ง 4 ชนิดที่มีความสมบูรณ์ครบถ้วนที่สามารถนำมาวิเคราะห์ข้อมูลได้ ตั้งแต่ปี 2556 - 2562 ของเชื้อแบคทีเรียที่ตรวจพบที่โรงพยาบาลกระบี่ทั้งหมด จำนวน 10,567 ครั้ง โดยมีเกณฑ์ในการคัดเข้าและเกณฑ์ในการคัดออก คือ

เกณฑ์การคัดเข้า ประกอบด้วย 1) เป็นเชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิด คือ *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* 2) เป็นเชื้อแบคทีเรีย *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* ที่มีผลทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ Amikacin, Ciprofloxacin, Cefotaxime, Ceftazidime, Imipenem, Iperacilin/Tazobactam และ Meropenem และ 3) เป็นเชื้อแบคทีเรีย *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ที่มีผลทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ Amikacin Ciprofloxacin, Cefotaxime, Ceftazidime Imipenem, Piperacilin, Meropenem, Ertapenem Norfloxacin และ Gentamycin

เกณฑ์การคัดออก ประกอบด้วย 1) เชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิดที่มีผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพที่พบภายหลังว่าไม่ครบ และ 2) เชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิดที่พบในภายหลังว่าซ้ำจากสิ่งส่งตรวจในผู้ป่วยรายเดียวกัน

การวิจัยครั้งนี้เก็บรวบรวมข้อมูลจากบันทึกการรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการงานจุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลกระบี่ เป็นแบบบันทึกสากลที่กระทรวงสาธารณสุขใช้ในการบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาลทุกแห่ง ที่ออกแบบและผ่านการรับรองโดยผู้เชี่ยวชาญจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

การเก็บรวบรวมข้อมูลจากบันทึกการรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการงานจุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลกระบี่ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป MLAB จากการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพและรายงานผลเป็น Intermediate และ Resistance ด้วยวิธี Diffusion และ วิธี Microdilution

ข้อมูลปริมาณการใช้ยาหน่วยวัดเป็น Defined daily dose (DDD) โดยใช้ฐานข้อมูลปริมาณการใช้ยาจากระบบ HomC ซึ่งเป็นระบบเบิกจ่ายยาให้ผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และจำนวนวันนอนจากระบบเวชระเบียนของโรงพยาบาล

#### จริยธรรมการวิจัย

การเก็บรวบรวมข้อมูล เนื่องจากเป็นการวิจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับบุคคลมาเป็นผู้ถูกทดลองหรือเก็บข้อมูลส่วนบุคคล จึงไม่ได้เสนอคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนจังหวัดกระบี่ มีการดึงข้อมูลจากโปรแกรมสำเร็จรูปที่ใช้ในโรงพยาบาลและได้รับอนุมัติจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลกระบี่เป็นที่เรียบร้อยแล้ว

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลแนวโน้มของร้อยละการดื้อยา

ต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย แนวโน้มของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ (DDD/100 patient-day) และแนวโน้มของปริมาณการพบเชื้อแบคทีเรียต่อ 1,000 วันนอนด้วยสถิติ Linear regression analysis และวิเคราะห์ข้อมูลความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพ ปี พ.ศ. 2556 – พ.ศ.2562 ด้วยสถิติ Pearson's correlation coefficient โดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติสำเร็จรูป

#### ผลการศึกษา

แนวโน้มของอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียระหว่างปี พ.ศ.2556 ถึง ปี พ.ศ. 2562 พบว่าเชื้อแบคทีเรีย *Acinetobacter baumannii* ไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพตัวใด ๆ ด้วย p-value มากกว่า 0.05 ทุกตัว

เชื้อแบคทีเรีย *Pseudomonas aeruginosa* มีแนวโน้มต่อการดื้อยาต้านจุลชีพ Amikacin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย p-value เท่ากับ 0.042 ส่วนยาต้านจุลชีพตัวอื่นไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพ ด้วย p-value มากกว่า 0.05 ทุกตัว

เชื้อแบคทีเรีย *Escherichia coli* มีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อยาต้านจุลชีพ Piperacilin และ ยา Ertapenem อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย p-value เท่ากับ 0.004 และ 0.030 ตามลำดับ ส่วนยาต้านจุลชีพตัวอื่นไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพ ด้วย p-value มากกว่า 0.05 ทุกตัว

เชื้อแบคทีเรีย *Klebsiella pneumonia* มีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อยาต้านจุลชีพ Amikacin Cefotaxime Imipenem Piperacilin/Tazobactam Meropenem และ Ertapenem อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย p-value เท่ากับ 0.048, 0.018, 0.002, 0.001, 0.002 และ 0.004 ตามลำดับ ส่วนยาต้านจุลชีพตัวอื่น ไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพ ด้วย p-value มากกว่า 0.05 ทุกตัว ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แนวโน้มของอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย

เชื้อแบคทีเรีย / ยา	ร้อยละของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในปี							p-value
	2556	2557	2558	2559	2560	2561	2562	
<i>Acinetobacter baumannii</i>								
Amikacin	60.85	57.76	58.82	44.88	31.14	53.83	34.80	0.064
Ciprofloxacin	70.97	72.73	72.16	69.41	55.88	81.1	57.91	0.458
Cefotaxime	98.30	94.67	89.02	94.85	94.39	81.71	88.91	0.094
Ceftazidime	74.60	73.82	72.65	66.41	56.78	79.14	71.68	0.749
Imipenem	69.68	72.84	70.77	69.44	58.46	99.45	61.70	0.833
iperacilin/Tazobactam	68.54	70.45	72.73	66.33	56.25	32.48	56.65	0.074
Meropenem	70.17	73.04	69.44	68.5	62.56	79.93	47.17	0.292
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>								
Amikacin	17.86	10.8	6.79	0.93	2.07	2.83	4.83	0.042*
Ciprofloxacin	22.99	14.13	10.98	4.35	6.82	5.11	11.11	0.085
Ceftazidime	28.32	20.56	16.4	6.21	6.82	8.78	16.81	0.120
Imipenem	26.07	21.95	20.00	7.89	6.80	10.48	19.32	0.178
Piperacilin/Tazobactam	23.77	24.05	12.50	4.89	6.61	10.23	17.05	0.216
Meropenem	26.28	21.82	19.69	7.81	6.36	7.65	15.06	0.060
<i>Escherichia coli</i>								
Amikacin	1.80	1.27	1.27	0.29	1.45	4.16	4.50	0.091
Ciprofloxacin	58.7	64.9	60.35	66.7	61.59	57.81	82.2	0.222
Cefotaxime	56.43	61.83	60.17	60.38	57.43	58.47	59.68	0.980
Ceftazidime	53.4	55.35	49.66	54.38	47.55	46.98	50.9	0.142
Imipenem	0.00	0.70	1.74	3.35	1.04	2.42	2.33	0.112
Piperacilin	0.66	0.80	5.00	7.35	6.17	7.53	8.57	0.004*
Meropenem	0.19	0.21	2.20	2.54	1.23	1.81	3.08	0.052
Ertapenem	0.19	1.34	3.68	3.55	2.30	3.09	7.38	0.030*
Norfloxacin	60.3	63.29	60.3	66.71	62.5	57.43	41.67	0.137
Gentamycin	30.95	40.18	31.11	34.36	35.12	35.86	37.11	0.474
<i>Klebsiella pneumoniae</i>								
Amikacin	2.08	0.67	0.6	1.37	3.71	6.17	4.21	0.048*
Ciprofloxacin	34.14	41.6	39.22	39.58	43.63	42.64	72.33	0.055
Cefotaxime	59.36	57.45	58.8	58.55	61.56	61.71	65.28	0.018*
Ceftazidime	57.07	57.45	52.26	54.83	57.19	55.17	59.55	0.578
Imipenem	0.92	1.27	4.80	3.68	5.44	5.50	8.23	0.002*
Piperacilin/Tazobactam	8.00	15.76	15.17	14.67	23.85	26.21	31.24	0.001*

ตารางที่ 1 แนวโน้มของอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย (ต่อ)

เชื้อแบคทีเรีย / ยา	ร้อยละของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในปี							p-value
	2556	2557	2558	2559	2560	2561	2562	
Meropenem	0.95	1.17	4.49	3.27	4.66	5.66	8.63	0.002*
Ertapenem	1.39	2.93	3.72	5.81	8.18	9.52	19.14	0.004*
Norfloracin	35.74	40.95	37.44	38.17	37.69	34.76	48.72	0.321
Gentamycin	35.98	37.2	32.21	25.67	28	27.02	32.05	0.129

แนวโน้มของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพระหว่างปี พ.ศ.2556 ถึง ปี พ.ศ. 2562 พบว่า มีแนวโน้มในการใช้ในปริมาณที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในยา Amikacin, Cefotaxime และ Norfloracin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย p-value เท่ากับ 0.027, 0.006, และ 0.037 ตามลำดับ ส่วนยา

Ceftazidime, Piperacilin/ Tazobactam และ Ertapenem มีแนวโน้มในการใช้ในปริมาณที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย p-value เท่ากับ 0.018, 0.006 และ 0.030 ตามลำดับ ส่วนตัวอื่น ๆ ไม่มีแนวโน้มในการใช้ที่ชัดเจนด้วย p-value มากกว่า 0.05 ทุกตัว ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แนวโน้มของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ (DDD/100 patient-day)

ยา	ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในปี (DDD/100 patient-day)							p-value
	2556	2557	2558	2559	2560	2561	2562	
Amikacin	0.78	0.63	0.76	0.66	0.63	0.62	0.51	0.027*
Ciprofloracin	1.06	0.84	0.74	0.52	0.74	0.85	0.80	0.424
Cefotaxime	1.21	0.94	1.09	0.96	0.94	0.77	0.62	0.006*
Ceftazidime	1.97	1.56	2.04	2.20	2.14	2.33	2.95	0.018*
Imipenem	0.43	0.60	0.51	0.51	0.46	0.48	0.38	0.267
Piperacilin/ Tazobactam	0.93	1.50	1.95	2.10	2.67	2.42	2.45	0.006*
Meropenem	1.78	2.72	3.27	3.59	2.97	3.15	3.32	0.097
Ertapenem	0.36	0.43	0.55	0.62	0.53	0.76	0.60	0.030*
Norfloracin	0.07	0.07	0.08	0.08	0.05	0.04	0.04	0.037*
Gentamycin	4.38	3.37	2.38	2.17	2.06	2.27	1.94	0.016*

Linear regression analysis, \*Significant level at 0.05

แนวโน้มของปริมาณการพบเชื้อแบคทีเรียต่อ 1,000 วันนอน ระหว่างปี พ.ศ.2556 ถึง ปี พ.ศ. 2562พบว่า มีเพียงเชื้อ *Klebseilla pneumonia* ที่มีแนวโน้มที่พบเชื้อมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ด้วย p-value เท่ากับ 0.026 ส่วนเชื้อแบคทีเรียตัวอื่น ๆ ไม่มีแนวโน้มของการเพิ่มขึ้นหรือลดลงที่ชัดเจน ด้วย p-value มากกว่า 0.05 ทุกตัว ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แนวโน้มของปริมาณการพบเชื้อแบคทีเรียต่อ 1,000 วันนอน

เชื้อแบคทีเรีย	2556	2557	2558	2559	2560	2561	2562	p-value
<i>Acinetobacter baumannii</i>	73.30	73.62	72.23	68.55	59.35	72.52	59.83	0.093
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24.22	18.89	14.39	5.35	5.91	7.51	14.03	0.098
<i>Escherichia coli</i>	29.03	31.74	30.52	29.96	27.64	27.56	29.74	0.294
<i>Klebseilla pneumonia</i>	23.56	25.65	24.87	24.56	27.39	27.44	34.94	0.026*

Linear regression analysis, \*Significant level at 0.05

ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพ ระหว่างปี พ.ศ. 2556 ถึง ปี พ.ศ. 2562 พบว่า มีเพียงเชื้อแบคทีเรีย *Escherichia coli* ที่มีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันของการดื้อยากับปริมาณการใช้ยา Meropenem และยา Piperacilin/Tazobactam อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย p-value น้อยกว่า 0.001 และเท่ากับ 0.036 โดยมีค่าความสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.96 และ 0.79 ตามลำดับ ส่วนการดื้อยาของเชื้อตัวอื่นๆ ไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพด้วย p-value มากกว่า 0.05 ทุกตัว

จากการศึกษานี้ยังพบว่า การดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียบางตัวมีความใกล้เคียงที่จะมีความสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยาบางตัว ด้วย p-value เท่ากับ 0.052 และมีค่าความสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.75 ประกอบด้วย เชื้อ *Acinetobacter baumannii* มีความใกล้เคียงที่จะมีความสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยา Amikacin, Cefotaxime และยา Piperacilin/Tazobactam และเชื้อ *Klebseilla pneumoniae* มีความใกล้เคียงที่จะมีความสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยา Piperacilin ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพ ปี 2556 – 2562

เชื้อ	ยา	r	p-value
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Amikacin	0.75	0.052
	Ciprofloxacin	0.43	0.337
	Cefotaxime	0.75	0.052
	Ceftazidime	-0.21	0.645
	Imipenem	0.50	0.253
	Piperacilin/Tazobactam	-0.75	0.052
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Meropenem	-0.50	0.253
	Amikacin	0.43	0.337
	Ciprofloxacin	0.61	0.148
	Ceftazidime	-0.50	0.253
	Imipenem	0.00	1.000
	Piperacilin/Tazobactam	-0.61	0.148
	Meropenem	-0.43	0.337

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพ ปี 2556 – 2562 (ต่อ)

เชื้อ	ยา	r	p-value
<i>Escherichia coli</i>	Amikacin	-0.58	0.175
	Ciprofloxacin	-0.54	0.215
	Cefotaxime	-0.04	0.939
	Ceftazidime	-0.50	0.253
	Imipenem	0.14	0.760
	Piperacilin/Tazobactam	0.79	0.036*
	Meropenem	0.96	< 0.001*
	Ertapenem	0.68	0.094
	Norfloxacin	0.58	0.175
<i>Klebsella pneumoniae</i>	Gentamycin	-0.36	0.432
	Amikacin	-0.71	0.071
	Ciprofloxacin	-0.07	0.879
	Cefotaxime	-0.64	0.119
	Ceftazidime	0.07	0.879
	Imipenem	-0.43	0.337
	Piperacilin/Tazobactam	0.75	0.052
	Meropenem	0.54	0.215
	Ertapenem	0.75	0.052
Norfloxacin	-0.21	0.645	
Gentamycin	0.64	0.119	

Pearson's correlation coefficient, \*Significant level at 0.05

### อภิปรายผล

จากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ พบว่า เชื้อแบคทีเรีย *Pseudomonas aeruginosa* มีแนวโน้มต่อการดื้อยาต้านจุลชีพ Amikacin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนยาต้านจุลชีพตัวอื่นไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ ชูติมาภรณ์ ไชยสงค์และคณะ<sup>(15)</sup> ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาสารคามที่พบว่า เชื้อแบคทีเรีย *Pseudomonas aeruginosa* ไม่มีแนวโน้มที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพตัวใดเลย และจากผลการศึกษาในครั้งนี้

ที่พบว่าเชื้อ *Escherichia coli* มีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อยาต้านจุลชีพ Piperacilin และ ยา Ertapenem อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย p-value เท่ากับ 0.004 และ 0.030 ตามลำดับนั้นได้สอดคล้องกับการศึกษาของ ชูติมาภรณ์ ไชยสงค์และคณะ<sup>(15)</sup> ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาสารคามที่พบว่า เชื้อแบคทีเรีย *Escherichia coli* ที่พบว่ามีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อยาต้านจุลชีพ Carbapenem อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย p-value เท่ากับ 0.002

ตลอดจนจากผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่า ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพระหว่างปี พ.ศ.2556 ถึง ปี พ.ศ. 2562 มีแนวโน้มที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในยา Amikacin, Cefotaxime, และยา Norfloxacin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย p-value เท่ากับ 0.027, 0.006, และ 0.037 ตามลำดับ ส่วนยา Ceftazidime, Piperacilin/Tazobactam และ Ertapenem มีแนวโน้มในการใช้ยาในปริมาณที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย p-value เท่ากับ 0.018, 0.006 และ 0.030 ตามลำดับ ก็ยังได้สอดคล้องกับการศึกษาของ ชุตติมาภรณ์ ไชยสงค์ และคณะ<sup>(15)</sup> ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการถือยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาสารคามที่พบว่าแนวโน้มของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะลดลงในยา Gentamicin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนยา Meropenem, Imipenem, Piperacillin, Clindamycin, Colistin และ Vancomycin ด้วย  $p = 0.001, 0.005, 0.005, <0.001, 0.003$  และ 0.004 ตามลำดับ

อีกทั้งจากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ที่พบว่ามีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันของการถือยากับปริมาณการใช้ยา Meropenem และยา Piperacilin/Tazobactam อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย p-value น้อยกว่า 0.001 และเท่ากับ 0.036 โดยมีค่าความสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.96 และ 0.79 ตามลำดับ ได้สอดคล้องกับการศึกษาของชุตติมาภรณ์ ไชยสงค์และคณะ<sup>(15)</sup> ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการถือยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาสารคามที่พบว่าเชื้อแบคทีเรีย *Escherichia coli* มีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันของการถือยากับปริมาณการใช้ยา Carbapenems อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย p-value เท่ากับ 0.034 โดยมีค่าความสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.75

### ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะจากการวิจัย

จากการวิจัยครั้งนี้พบว่าแนวโน้มการถือยากับ

ปริมาณการใช้ยาส่วนใหญ่ยังไม่มีความสัมพันธ์กัน ดังนั้นโรงพยาบาลควรมีการจัดการการถือยากับปริมาณการใช้ยา โดยการนำข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมาประกอบการสั่งใช้ยา หรือยกเลิกการสั่งใช้ยา ที่เกินความจำเป็นเมื่อได้รับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ กำหนดแนวทางปฏิบัติที่ครอบคลุมการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาทางระบาดวิทยา ทบทวนการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาทางห้องปฏิบัติการ การป้องกันควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล และการควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมสอดคล้องกับข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

การศึกษานี้เก็บข้อมูลการถือยาจากเชื้อแบคทีเรียที่เพาะจากสิ่งส่งตรวจทุกชนิดย้อนหลังไม่ได้เก็บข้อมูลเฉพาะรายของผู้ป่วย แบคทีเรียบางส่วนอาจไม่ใช่เชื้อก่อโรคในผู้ป่วย อาจปนเปื้อนมาจากขั้นตอนการเก็บส่งตรวจ การเก็บรักษาตัวอย่างตรวจที่ไม่เหมาะสม การศึกษารายต่อไปควรเก็บข้อมูลเชื้อแบคทีเรียที่เพาะได้จากตัวอย่างตรวจที่มีโอกาสปนเปื้อนน้อยที่สุดเช่นเลือด หรือคัดเลือกเชื้อแบคทีเรียที่เพาะได้จากสิ่งตรวจและมีความสอดคล้องทางคลินิกของผู้ป่วย

### กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยเล่มนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยดี เพราะได้รับความกรุณาชี้แนะและช่วยเหลือจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุวรรณา เขาวนรัตน์กวี ภาควิชาปรสิตวิทยาและกีฏวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. Chanvatik, S. Surveillance of antimicrobial consumption in Thailand: A foundation for controlling antimicrobial resistance. HSRI Journal 2017; 11(5): 593-607. (in Thai).

2. The national strategic plan on antimicrobial resistance 2017-2021 Thailand [Internet]. c2016 [cited 2017 Dec 10]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/documentation/AMR%20strategy%202560-2564.pdf>. (in Thai)
3. Antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance-tackling a crisis for the health and wealth of nations [Internet]. 2014 [cited 2017 Dec 10]. Available from: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf).
4. Olusoji, O.A., Enis, B., Olga, B.J., Alec, I., Berthe, F.C.J., Francois, L.G., et al. Drug-resistant infections a threat to our economic future. Executive summary. Washington: International Bank for Reconstruction and Development/ the World Bank; 2017 Oct. Report No.: 114679.
5. United Nations meeting on antimicrobial resistance [Internet]. Bull World Health Organ; 2016 [cited 2017 Dec 10]. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/94/9/16-020916.pdf> doi: 10.2471/BLT.16.020916.
6. Holmes, A.H., Moore, L.S.P., Sundsfjord, A, Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016; 387: 176–87.
7. Grigoryan, L., Burgerhof, J.G.M, Degener, J.E., Deschepper, R., Lundborg, C.S., Monnet, D.L, et al. Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *Antimicrob Chemother*. 2008; 61(5): 1172–9.
8. Hunter, P.A., Dawson, S., French, G.L., Goossens, H., Hawkey, P.M., Kuijper, E.J., et al. Antimicrobial-resistant pathogens in animals and man: prescribing, practices and policies. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65 Suppl 2: I3–17.
9. Huttner, B., Goossens, H., Verheij, T., & Harbarth, S. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(1): 17–31.
10. Plachouras, D., Kavatha, D., Antoniadou, A., Giannitsioti, E., Poulakou, G., Kanellakopoulou, K., et al. Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain. *Euro surveillance*. 2010; 15 (7): 4–7.
11. Goossens, H., Ferech, M., Vander, S.R., & Elseviers, M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005; 365: 579–87.
12. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization [Internet]. 2015. [cited 2018 Aug 24]. Available from: [http://www.pro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.pro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf).

13. World Health Organization. Evaluation of antibiotic awareness campaigns [Internet]. Report 2016. Geneva: Expert Committee on the selection and use of essential medicines policy, access and use (PAU); 2016. [cited 2018 Apr 1]. Available from: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/21/applications/s6\\_antibiotic\\_awareness\\_campaigns.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s6_antibiotic_awareness_campaigns.pdf).
14. Chaintarli, K., Ingle, S.M., Bhattacharya, A., Ashiru-Oredope, D., Oliver, I., & Gobin, M. Impact of a United Kingdom-wide campaign to tackle antimicrobial resistance on self-reported. 2019.
15. Chaiyasong, C., Tayapak, P., Pinake, S., & Chaiyasong, S. Associations between antibiotic use and resistance in Mahasarakham Hospital. *IJPS*. 2019;15(2). 98-105.