

ระบบคะแนนเพื่อทำนายความรุนแรงและการเสียชีวิตในโรคปอดอักเสบติดเชื้อ จากmelioidosis

Scoring system for prediction of severity and mortality in pulmonary melioidosis

พรอนันต์ โดมทอง, พบ.*
Pornanan Domthong, MD.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อสร้างระบบคะแนนทำนายการเสียชีวิตในโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากmelioidosis

ระเบียบวิธีวิจัย : Retrospective cohort study ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากmelioidosis ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2561 นำปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อรุนแรงสร้างเป็นระบบคะแนน (training set) และทดสอบความเที่ยงตรงของระบบคะแนน (validation set) ในผู้ป่วยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 30 มิถุนายน 2562

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยกลุ่ม training set 245 ราย พบ 9 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงได้แก่ ระดับความรู้สึกตัว อัตราการเกิด disseminated form อัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิตซิสโตลิก ปริมาณเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ ค่ายูเรียไนโตรเจน ค่าความเป็นกรดของเลือดแดง และสัดส่วนความดันออกซิเจนในเลือดแดงต่อปริมาณออกซิเจนที่ได้ มีค่า adjusted odds ratio เป็น 17.16, 5.01, 1.09, 1.02, 0.99, 0.99, 0.99, 0.00 และ 0.99 ตามลำดับ เมื่อนำระบบคะแนนทดสอบกับกลุ่ม validation set 42 ราย พบอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงและสูงมากเป็นร้อยละ 66.7 และ 87.5 ความไว ความจำเพาะ positive likelihood ratio, negative likelihood ratio และ Youden index เป็น 21.1, 91.3, 2.421, 0.865, 0.325 และ 36.8, 95.7, 8.474, 0.66, 0.325 ตามลำดับ

สรุป : ระบบคะแนนสามารถทำนายการเสียชีวิตได้ดี หากนำไปใช้ดูแลผู้ป่วยอาจช่วยลดการเสียชีวิต

คำสำคัญ : ระบบคะแนน, การเสียชีวิต, โรคปอดอักเสบติดเชื้อ, Burkholderia pseudomallei



ABSTRACT

Objective : To establish the scoring system for predicting mortality in pulmonary melioidosis.

Methods : This is a retrospective cohort study in patients who diagnosed as pulmonary melioidosis. The sample were collected at Khon Kaen Hospital from January 1st, 2017 to December 31st, 2018, as a training set. We use the clinical characteristics of severe pneumonia of this set to create the scoring system. We tested the validity of our system for predicting mortality in patients from January 1st, 2019 to June 30th, 2019, as a validation set.

Results : The scoring system was created from the training set of 245 patients. We found 9 factors associating to severity. These factors are mental status, rate of disseminated form, respiratory rate, heart rate, systolic blood pressure, absolute lymphocyte count, blood urea nitrogen, arterial pH, and PaO₂/FiO₂ with the adjusted odds ratio of 17.16, 5.01, 1.09, 1.02, 0.99, 0.99, 0.99, 0.00 and 0.99, respectively. The scoring system was then used on the validation set of 42 patients. The result showed that the system can predict mortality correctly in high risk group and in very high-risk group that have the mortality equal to 66.7% and 87.5%, respectively. The sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and Youden index in high risk group are 21.1, 91.3, 2.421, 0.865, and 0.325, respectively, while in very high-risk group are 36.8, 95.7, 8.474, 0.66, and 0.325, respectively.

Conclusions : The scoring system can predict the mortality correctly. This may help physicians plan better treatment, and reduce mortality rate.

Keywords : Scoring system, mortality, pneumonia, Burkholderia pseudomallei

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

melioidosis (Meliodosis) เป็นโรคติดเชื้อแบคทีเรีย *Burkholderia pseudomallei* ซึ่งเป็นแบคทีเรียรูปแท่งชนิดแกรมลบ¹ มีพื้นที่ระบาดบริเวณกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และภาคเหนือของออสเตรเลีย จัดเป็นโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ที่มีความสำคัญ คาดการณ์ว่ามี 45 ประเทศทั่วโลกที่เป็นพื้นที่ระบาดและอาจจะรายงานโรคต่ำกว่าความเป็นจริง และอีก 34 ประเทศที่เป็นพื้นที่ระบาดที่ยังไม่เคยมีการรายงานโรคมามาก่อน² จากข้อมูลทางระบาดวิทยาของประเทศไทยพบการระบาดของmelioidosis มากที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ³ มีการศึกษาพบว่าmelioidosis เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากชุมชนชนชั้นดุนแรง⁴ จนนำไปสู่ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจากชุมชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ^{5,6}

ทำให้melioidosis เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย โดยพบเป็นลำดับที่ 3 รองลงมาจากโรคเอดส์และวัณโรคตามลำดับ⁷ ศึกษาmelioidosis ในผู้ป่วยวิกฤตของประเทศออสเตรเลียพบว่าอัตราการเสียชีวิตมีแนวโน้มลดลงอย่างเห็นได้ชัดในช่วงเวลา 24 ปีของข้อมูลการศึกษา ซึ่งจุดเริ่มต้นของแนวโน้มที่ลดลงของอัตราการเสียชีวิตตรงกับช่วงที่ผู้ป่วยวิกฤตเริ่มได้รับการดูแลรักษาด้วยแพทย์เวชบำบัดวิกฤต ได้รับการรักษาด้วย meropenem และ granulocyte colony-stimulating factor⁸ การจำแนกผู้ป่วยmelioidosis และเล็กรกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงเพื่อดูแลรักษาด้วย intensive care facilities ตั้งแต่ต้นจึงอาจจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตนี้ได้ มีหลายการศึกษาที่พบว่ามีการวิจัยทางคลินิกและ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตในเมลิออยโดสิสรวมถึง เช่น platelet¹², coagulation studies¹³, bacteremia^{14,15,16}, septic shock^{17,18}, respiratory failure^{14,18} เป็นต้น ซึ่งการศึกษาด้วยปัจจัยทางคลินิกที่ครอบคลุมอาจทำให้ได้ระบบคะแนนที่จะนำมาใช้เพื่อทำนายความรุนแรงและการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิสได้แม่นยำยิ่งขึ้น จนอาจนำไปสู่การลดการเกิดโรคปอดอักเสบติดเชื้อชนิดรุนแรงและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ในที่สุด

วัตถุประสงค์

เพื่อหาปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อชนิดรุนแรงและการเสียชีวิตและนำมาสร้างเป็นระบบคะแนนที่สามารถทำนายความรุนแรงของโรคและการเสียชีวิตในโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิส

วิธีดำเนินการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยหลัก (principal diagnosis) เป็นโรคปอดอักเสบติดเชื้อ และจากฐานข้อมูลรายงานผู้ป่วยของงานจุลชีววิทยา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2561 มีผู้ป่วยจำนวน 245 ราย ตามเกณฑ์การคัดเลือก ได้แก่ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยสุดท้าย (final diagnosis) เป็นโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิส โดยวินิจฉัยจากอาการ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก และมีหลักฐานการติดเชื้อเป็นเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* จากการส่งตรวจเพาะเชื้อ ระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ เสมหะ (sputum) สารคัดหลั่งที่ได้จากการส่งตรวจจากท่อช่วยหายใจ (tracheal suction, tracheal aspiration) หรือน้ำล้างหลอดลม จากการส่องกล้องตรวจทางเดินหายใจ เลือดหรือสิ่งส่งตรวจอื่นที่เกี่ยวข้อง ส่วนเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วยไม่ครบถ้วน ผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวไปรักษาต่อโรงพยาบาลอื่นทำให้ไม่สามารถติดตาม

ประวัติและผลการรักษาได้ โดยกำหนดให้ผู้ป่วยในกลุ่มปอดอักเสบติดเชื้อชนิดรุนแรงเป็นไปตาม Major criteria ข้อใดข้อหนึ่งในการวินิจฉัยผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อจากชุมชนชนิดรุนแรงของ IDSA/ATS consensus guideline²⁰ ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลวจนต้องได้รับการช่วยหายใจ (acute respiratory failure requiring invasive mechanical ventilation) หรือผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำที่ต้องได้รับยาหลอดเลือดตีบเพื่อพยุงความดันโลหิต (septic shock with the need for vasopressors)

การศึกษาคำนวณขนาดตัวอย่างใช้ Rule of thumb for multivariable logistic regression โดยผู้วิจัยกำหนดระบบคะแนนด้วยปัจจัยทำนาย 4 ปัจจัย มีการใช้ระบบคะแนนที่ใช้ทำนายการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากชุมชน ที่ใช้อย่างแพร่หลายและเป็นสากลคือ CRB-65 score (consciousness, respiratory rate, blood pressure and age > 65 years old)²⁹ โดยแต่ละปัจจัยจะแบ่งเป็น 2 ช่วง ปัจจัยที่เป็นตัวแปรชนิด categorical และ 2-3 ช่วง สำหรับปัจจัยที่เป็นตัวแปรชนิด continuous จึงมี parameters ที่ต้องใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่างทั้งหมด คือ ปัจจัยที่ 1 = 1-2 parameters , ปัจจัยที่ 2 = 1-2 parameters , ปัจจัยที่ 3 = 1-2 parameters และ ปัจจัยที่ 4 = 1-2 parameters กรณีที่ต้องใช้ปัจจัยและช่วงปัจจัยมากที่สุด ได้แก่ 4 ปัจจัย และปัจจัยละ 3 ช่วง จะต้องใช้ parameter ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง 2 parameters x 4 ปัจจัย = 8 parameters โดยคำนวณขนาดตัวอย่างใช้ rule of thumb ที่คาดว่าควรมีอย่างน้อย 10 events ในแต่ละ parameter พบว่าจำเป็นต้องมี events ทั้งสิ้น 10 events x 8 parameters = 80 events ต้องใช้ 80 events ในการสร้างตัวแบบทำนาย และจากการศึกษาของจิรวิทย์ ฉันทย์รุ่งเจริญ ได้รายงานผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิสในโรงพยาบาลขอนแก่นจำนวน 42 ราย พบอัตราการเสียชีวิตเท่ากับร้อยละ 47.62 เพราะฉะนั้นหากต้องการ 100 events of mortality ในการสร้างแบบทำนายจึงต้องใช้กลุ่มตัวอย่าง 80 events x (100/47.62) = 168 คน ในการสร้างแบบทำนายเป็นอย่างน้อย ซึ่งตัวแบบทำนายนี้



วางแผนว่าจะใช้ 80% ของผู้ป่วยเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการสร้างระบบคะแนน (training set) และใช้ 20% ของผู้ป่วยเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ทดสอบความเที่ยงตรงของระบบคะแนน (validation set) เพราะฉะนั้นจึงต้องใช้ผู้ป่วย 168 คน $\times (100/80) = 210$ คน กล่าวคือในการทำการศึกษาค้างนี้ต้องใช้กลุ่มตัวอย่าง 210 คน เพื่อใช้ใน training set อย่างน้อย 168 คนและสำหรับ internal validation กลุ่ม validation set 42 คน

วิเคราะห์สถิติเชิงพรรณนา เป็นค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีที่ข้อมูลกระจายตัวแบบปกติ และใช้ค่ากลางเป็นค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ ข้อมูลกระจายตัวไม่ปกติ และข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิส เป็นกลุ่ม validation set เพื่อใช้ internal validation กับระบบคะแนนที่สร้างขึ้น การหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับความรุนแรงของโรคและการเสียชีวิตใน training set โดยใช้สถิติ Chi square test การหาความสัมพันธ์ระหว่าง categorical variable และการเสียชีวิต ในกรณีที่ categorical variable ไม่ได้มีค่า expected frequency น้อยกว่า 5 มากกว่าร้อยละ 20 ของ cell ทั้งหมด ใช้ Fisher's exact test หาความสัมพันธ์ระหว่าง categorical variable และการเสียชีวิตในกรณีที่ categorical variable มีค่า expected frequency น้อยกว่า 5 มากกว่าร้อยละ 20 ของ cell ทั้งหมด ใช้ Independent t-test และ Mann-Whitney test ในการหาความสัมพันธ์ระหว่าง continuous variable และการเสียชีวิต กรณีที่ continuous variable ดังกล่าว มีและไม่มีมีการกระจายตัวแบบปกติตามลำดับ โดยใช้สถิติ Skewness and kurtosis test for normality ทดสอบการกระจายตัวปกติของ continuous variable และใช้ Logistic regression test ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับความรุนแรงของโรคและการเสียชีวิตด้วย univariate และ multivariate analysis โดย p-value <0.05 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์แบบ logistic regression ด้วย stepwise logistic regression เพื่อเปรียบเทียบ reduced model

กับ full model กำหนด p-value for entry (Pe)= 0.20 และ p-value for remove (Pr)= 0.25 วิเคราะห์ logistic regression ด้วย multi-collinearity และ influential observation เพื่อจัดการตัวแปรที่เป็น outliers ประเมิน The fit of model ด้วยการใช้ Pearson chi-square และ Hosmer-Lameshow test

หลังจากสร้างระบบคะแนนแล้ว นำข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยใน validation set มาทดสอบความเที่ยงตรงและรายงานความเที่ยงตรงของระบบคะแนนแสดงด้วยค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) positive likelihood ratio, negative likelihood ratio และ Youden index กำหนดการพิจารณา Likelihood ratio (LR) โดยถ้า

LR > 10, LR < 0.1	Excellent diagnostic value
LR 5-10, LR 0.1-0.2	Good diagnostic value
LR 2-5, LR 0.2-0.9	Poor diagnostic value
LR = 1	No diagnostic value

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลขอนแก่น รหัสโครงการวิจัย KEXP63017

ผลการวิจัย

พบผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อเมลิออยโดสิส ในโรงพยาบาลขอนแก่น ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2561 จำนวน 245 ราย จำแนกผู้ป่วยตามความรุนแรงของโรคเป็นผู้ป่วยที่เกิดปอดอักเสบชนิดรุนแรง (SP) 127 ราย (ร้อยละ 51.8) ผู้ป่วยปอดอักเสบชนิดไม่รุนแรง (NP) 118 ราย (ร้อยละ 48.2) ปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม SP กับกลุ่ม NP ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลซึ่งยาวนานกว่าในกลุ่ม SP ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิสจำแนกตามความรุนแรงของโรค

Variables	Severe (n = 127)	Non-severe (n = 118)	p-value	Odds ratio (95% CI)
Sex, male -n (%)	97 (76.4)	95 (80.5)	0.43	1.28 (0.69-2.36)
Age –mean (SD)	56.3 (11.6)	55.6 (11.3)	0.63	1.01 (0.98-1.03)
Occupation				
- Farmer -n (%)	17 (13.4)	19 (16.1)	0.19	0.59 (0.28-1.29)
- Employee -n (%)	50 (39.4)	55 (46.6)	0.08	0.61 (0.35-1.06)
- Business owner -n (%)	2 (1.6)	5 (4.2)	0.13	0.27 (0.05-1.45)
- Official government -n (%)	1 (0.8)	1 (0.9)	0.78	0.67 (0.04-10.99)
- Others -n (%)	57 (44.9)	38 (32.2)		reference
Underlying diseases				
- Yes -n (%)	103 (81.1)	98 (83.1)	0.69	0.88 (0.46-.69)
- None -n (%)	24 (18.9)	20 (16.9)		reference
Hospital LOS -mean (SD)	12.5 (12.9)	9 (7.3)	0.01	1.03 (1.01-1.06)

LOS: Length of stay, days

ปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิสจำแนกตามความรุนแรงของโรค

และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย ทั้ง 2 กลุ่ม
ดังแสดงในตารางที่ 2



ตารางที่ 2 ปัจจัยทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียตามความรุนแรงของโรค

Factors	Severe (n = 127)	Non-severe (n = 118)	p-value
Vital sign and neurological status			
- SBP (mmHg) -mean (SD)	118.4 (30.8)	126.6 (26.9)	0.03
- DBP (mmHg) -mean (SD)	69.8 (17.5)	71.1 (14.4)	0.51
- HR (/min) -mean (SD)	113.5 (21.0)	99.9 (17.9)	0.00
- RR (/min) -mean (SD)	29.1 (8.2)	23.0 (6.6)	0.00
- BT (⁰ c) -mean (SD)	38.4 (1.2)	37.9 (1.3)	0.01
- Neurological status			
Fully consciousness -n (%)	83 (65.4)	115 (98.3)	reference
Confusion state [#] -n (%)	44 (34.7)	2 (1.7)	0.00
Laboratory investigations -mean (SD)			
- WBC count (cells/mm ³)	12,835.4 (7,073.8)	11,533.9 (7,050.5)	0.15
- Hematocrit (%)	28.9 (7.6)	28.0 (7.3)	0.32
- Platelet (cells/ mm ³)	185,889.8 (115,426)	289,118.6 (171,023)	0.00
- Lymphocyte count (cells/mm ³)	925.9 (726.2)	1,568.9 (1,003)	0.00
- BUN (mg/dL)	37.7 (30.5)	21.7 (29.0)	0.00
- Creatinine (mg/dL)	2.4 (2.8)	1.61 (2.7)	0.047
- Arterial pH	7.3 (0.1)	7.5 (0.1)	0.02
- PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	348.9 (211.8)	507.6 (316.8)	0.04
Disseminated form -n (%)	104 (81.9)	56 (47.5)	0.00

SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, HR: Heart rate, RR: Respiratory rate, BT: Body temperature,
[#]Confusion state including confusion, lethargy, stupor or coma, WBC: White blood cell, BUN: Blood urea nitrogen, PaO₂/FiO₂: Partial pressure of oxygen and fraction of inspired oxygen ratio

เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ส่งต่อการเกิดโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียด้วย univariable และ multivariable logistic regression analysis แล้วพบ

ปัจจัยทางคลินิกทั้ง 9 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อแบคทีเรียรุนแรงดังรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ส่งผลต่อการเกิดโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Criteria and factors	Unadjusted odds ratio (95% confidence interval)	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)
Clinical and imaging criteria		
Disseminated form	5.01 (2.81-8.93)	5.01 (2.81-8.93)
Hemodynamics and neurological status criteria		
SBP (mmHg)	0.99 (0.98-0.99)	0.99 (0.98-1.00)
DBP (mmHg)	0.99 (0.97-1.01)	N/A
HR (/min)	1.04 (1.02-1.05)	1.02 (1.004-1.04)
RR (/min)	1.14 (1.09-1.19)	1.09 (1.04-1.16)
BT ($^{\circ}$ C)	1.30 (1.06-1.59)	1.09 (0.83-1.42)
Neurological status: confusion state [#]	30.48 (7.19-129.29)	17.16 (3.87-76.17)
Laboratory criteria		
WBC count (cells/mm ³)	1.00 (1.00-1.00)	N/A
Hematocrit (%)	1.02 (0.98-1.05)	N/A
Platelet (10 ³ /mm ³)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
ALC (cells/mm ³) ^{##}	0.91 (0.87-0.94)	0.99 (0.998-0.999)
BUN (mg/dL)	1.03 (1.01-1.04)	0.99 (0.97-1.02)
Creatinine (mg/dL)	1.12 (1.01-1.25)	0.84 (0.64-1.11)
Arterial pH	0.00 (0.00-0.19)	0.00 (0.00-0.04)
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	0.99 (0.99-1.00)	0.99 (0.99-1.002)

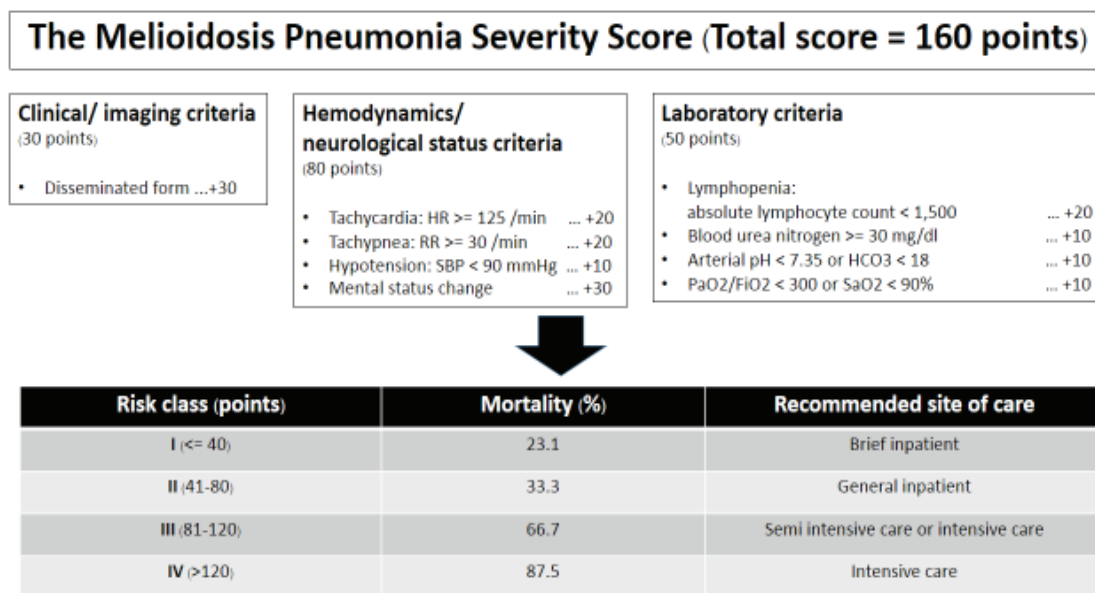
SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, HR: Heart rate, RR: Respiratory rate, BT: Body temperature, [#]Confusion state including confusion, lethargy, stupor or coma, WBC: White blood cell, BUN: Blood urea nitrogen, PaO₂/FiO₂: Partial pressure of oxygen and fraction of inspired oxygen ratio ^{##}ALC: absolute lymphocyte count (lymphocytosis: absolute lymphocyte count more than 1,500 cells/mm³ or lymphopenia: absolute lymphocyte count less than 1,500 cells/mm³)



เมื่อนำทั้ง 9 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อชนิดรุนแรงสามารถนำมาสร้างระบบคะแนนเพื่อใช้ในการทำนายการเสียชีวิตสำหรับผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิส ได้ ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลทางคลินิกและการตรวจทางรังสี 1 ตัวแปร สัญญาณชีพ และระดับความรู้สึกร่วม 4 ตัวแปร ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 4 ตัวแปร รวมได้ 160 คะแนน หลังนำระบบคะแนนที่สร้างขึ้นมาทดสอบความเที่ยง กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ใน

การทดสอบความเที่ยงตรง ของระบบคะแนน (validation set) จำนวน 42 ราย จะได้ความสัมพันธ์ของค่าคะแนนและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ตามความเสี่ยงเป็น 4 กลุ่มเป็นกลุ่มเสี่ยงต่ำ (risk class I) เสี่ยงปานกลาง (risk class II) เสี่ยงสูง (risk class III) และเสี่ยงสูงมาก (risk class IV) โดยมีอัตราการเสียชีวิต เท่ากับร้อยละ 23.1, 33.3, 66.7 และ 87.5 ตามลำดับ (แผนภาพ 1)

แผนภาพ 1 ระบบคะแนนเพื่อทำนายการเสียชีวิตในโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิส ความสัมพันธ์ของค่าคะแนนและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มตามความเสี่ยง



HR: heart rate, RR: respiratory rate, SBP: systolic blood pressure, HCO₃: bicarbonate level, PaO₂/FIO₂: Partial pressure of oxygen and fraction of inspired oxygen ratio, SaO₂: oxygen saturation

ระบบคะแนนที่สร้างขึ้นเมื่อนำมาทดสอบความเที่ยงในผู้ป่วย training set พบว่ามีความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) positive likelihood ratio,

negative likelihood ratio และ Youden index ในแต่ละ risk class ที่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่าความเที่ยงตรงของระบบคะแนนเพื่อทำนายการเสียชีวิตในโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียตาม risk class

Risk class (points)	Sensitivity	Specificity	LR+	LR-	YI
I (<= 40)	15.8	56.5	0.363	1.489	0.277
II (41-80)	26.3	56.5	0.605	1.304	0.172
III (81-120)	21.1	91.3	2.421	0.865	0.325
IV (>120)	36.8	95.7	8.474	0.660	0.325

LR+: positive likelihood ratio, LR-: negative likelihood ratio, YI: Youden index

อภิปรายผล ข้อเสนอแนะและสรุป

ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียจำนวน 245 รายจัดเป็นผู้ป่วยที่มีปอดอักเสบชนิดรุนแรง 127 รายคิดเป็นร้อยละ 51.8 ชนิดไม่รุนแรง 118 รายคิดเป็นร้อยละ 48.2 ปัจจัยทางคลินิกทั้ง 9 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียชนิดรุนแรงได้แก่ ระดับความรู้สึกตัว อัตราของผู้ป่วยที่เกิด disseminated form อัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิตซิสโตลิก ปริมาณของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ ค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือด ค่าความเป็นกรดของเลือดแดง และสัดส่วนของความดันออกซิเจนในเลือดแดงต่อปริมาณออกซิเจนที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งบางปัจจัยมีความสอดคล้องกับระบบคะแนนที่ใช้ในการทำนายการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อชุมชนที่มีการใช้อย่างแพร่หลายและเป็นสากลเช่น CURB-65, CRB-65, SMART COP หรือ pneumonia severity index (PSI) เป็นต้น อย่างไรก็ตามในหลายปัจจัยพบมีความแตกต่างจากเชื้อสาเหตุอื่นที่พบเป็นสาเหตุของปอดอักเสบติดเชื้อซึ่งอาจเกิดจากการดำเนินโรคของเชื้อแบคทีเรียมีความแตกต่างจากเชื้ออื่น เช่น อายุพบว่าไม่เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อชนิดรุนแรงเนื่องจากโรคแบคทีเรียมีความสัมพันธ์กับการประกอบอาชีพ ผู้ป่วยมักเป็นวัยทำงานและมีช่วงอายุวัยกลางคน เชื้อแบคทีเรียมีการติดเชื้อที่ปอดได้มากที่สุดแต่มี

แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้ง่าย เช่น เยื่อหุ้มปอด ตับม้าม ข้อและกระดูก เป็นต้น รวมถึงการติดเชื้อเข้าในกระแสโลหิต (disseminated or septicemic form) ซึ่งเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อความรุนแรงของโรคและการเกิด disseminated form อาจพบน้อยกว่าในกรณีที่เป็นปอดอักเสบติดเชื้อจากแบคทีเรียชนิดอื่น ส่วนปัจจัยอื่นที่พบส่งผลต่อความรุนแรงคือ สัญญาณชีพ ได้แก่ อัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตซิสโตลิก ที่เป็นกลุ่มอาการที่แสดงถึงกระบวนการอักเสบทั่วร่างกายในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง (systemic inflammatory response syndrome) นอกจากนี้ระดับความรู้สึกตัว ปริมาณของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ ค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือด ค่าความเป็นกรดของเลือดแดง และสัดส่วนของความดันออกซิเจนในเลือดแดงต่อปริมาณออกซิเจนที่ผู้ป่วยได้รับเป็นปัจจัยที่แสดงถึงการติดเชื้อรุนแรงจนส่งผลให้เกิดการทำงานล้มเหลวของระบบอวัยวะที่สำคัญ (multiorgan dysfunction syndrome) ได้แก่ ระบบประสาท ระบบโลหิตวิทยาการทำงานของไต การแลกเปลี่ยนก๊าซของระบบการหายใจรวมถึงภาวะเลือดเป็นกรดเหตุจากแลคเตทคั่ง (lactic acidosis)

จากระบบคะแนนที่สร้างขึ้นเพื่อใช้ในการทำนายการเสียชีวิตในผู้ป่วย validation set ผู้ป่วยที่มีคะแนนมากกว่า 80 คะแนนขึ้นไป จัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงและสูงมาก (risk class III or IV) พบอัตราการเสียชีวิตสูง



ถึงร้อยละ 66.7 และ 87.5 ซึ่งมีความจำเป็นที่ต้องได้รับการดูแลรักษาในหอผู้ป่วยอภิบาลผู้ป่วยหนักหรือหอผู้ป่วยผู้ป่วยกึ่งวิกฤต หรือหากพบผู้ป่วยในสถานพยาบาลที่มีความจำกัดของทรัพยากรควรส่งต่อผู้ป่วยไปรับการรักษาต่อ ในสถานพยาบาลที่มีความพร้อมสูงกว่า ในขณะที่ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิส ที่มีคะแนนน้อยกว่า 40 คะแนนจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (risk class I) ยังมีความจำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาลก่อน เพื่อเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงของอาการและสัญญาณชีพอย่างใกล้ชิดในช่วงแรก จากการศึกษาพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 23.1 และการรักษาจำเป็นต้องได้รับยาต้านจุลชีพชนิดฉีดในช่วงแรกเป็นเวลาอย่างน้อย 14 วัน อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการคงที่ แพทย์อาจพิจารณาให้การรักษาแบบ Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) ได้ตามความเหมาะสม ซึ่งอาจช่วยลดความแออัดในโรงพยาบาลและลดต้นทุนในการรักษาได้ ผู้ป่วยที่มีคะแนนระหว่าง 41-80 คะแนน จัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง (risk class II) อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 33.3 จำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล ตลอดระยะเวลาที่ต้องได้รับยาต้านจุลชีพชนิดฉีดอย่างน้อย 14 วัน และมีการเฝ้าระวังอาการที่อาจทรุดลง เพื่อพิจารณาให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสม และพื้นที่ที่ ระบบคะแนนที่สร้างขึ้นมีอำนาจในการวินิจฉัยและค่าความเที่ยงตรงในการแยกผู้ป่วยได้ดี โดยเฉพาะผู้ป่วยในกลุ่มเสี่ยงสูง (risk class III) จะเห็นได้จาก specificity, positive likelihood ratio และ Youden index เท่ากับ 91.3, 2.421 และ 0.325 ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วย risk class III (risk score 81-120 คะแนน) เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความสำคัญสูงสุด ที่แพทย์ต้องพิจารณาเพื่อให้การดูแลรักษาในทางเวชบำบัดวิกฤต เพราะหากผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการดูแลได้เหมาะสมจะมีโอกาสเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้สูง เมื่อเทียบกับผู้ป่วย risk class IV ซึ่งมีความวิกฤตสูงมากมีแนวโน้มที่จะเกินความเยียวยาในการรักษาสูงกว่า จุดแข็งของการศึกษานี้คือการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิส ในพื้นที่ระบาดรวมกว่า 287 รายในช่วงเวลา

30 เดือน เพื่อสร้างและทดสอบระบบคะแนน ปัจจัยทั้ง 9 ในระบบคะแนน เป็นปัจจัยทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่มีข้อมูลในโรงพยาบาลทุกระดับ ทำให้ง่ายต่อการนำไปใช้และสามารถใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติทั่วไป จากการศึกษาเป็น single center study ระบบคะแนนที่สร้างขึ้นอาจมีการทดสอบก่อนนำไปใช้จริงด้วยการทดสอบภายนอก (external validation) โดยอาศัยข้อมูลผู้ป่วยในต่างสถานพยาบาลและต่างช่วงเวลา ซึ่งจะช่วยให้เห็นอำนาจการทำนายได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

โดยสรุปในเวชปฏิบัติเราสามารถนำระบบคะแนนอย่างง่ายที่สร้างขึ้นไปใช้ทำนายความรุนแรงและการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิสโดยอาศัยปัจจัยทางคลินิก รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ของผู้ป่วย กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าคะแนนในระดับเสี่ยงสูงต่อการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อชนิดรุนแรงหรือเสียชีวิต แพทย์ผู้รักษาอาจพิจารณาให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในหอผู้ป่วยผู้ป่วยหนักหรือส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่มีศักยภาพสูงขึ้น ขึ้นกับความพร้อมในด้านทรัพยากรและศักยภาพของแต่ละสถานพยาบาล การให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมอย่างทันเวลาที่อาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำแพทย์สามารถให้การรักษาในหอผู้ป่วยสามัญหรือในโรงพยาบาลระดับทุติยภูมิ ตลอดจนอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการให้ยาต้านจุลชีพชนิดรับประทานได้เร็วตามสูตรการรักษามาตรฐาน (Intravenous-to-oral antibiotics switch therapy) หรือพิจารณาบริหารยาต้านจุลชีพชนิดฉีดแบบผู้ป่วยนอกได้ (Outpatient parenteral antimicrobial therapy: OPAT) สามารถลดต้นทุนการรักษาได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้มีส่วนเกี่ยวข้องในการศึกษารั้งนี้ทุกท่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเจ้าหน้าที่งานเวชระเบียนสารสนเทศ ที่ให้การสนับสนุนและอำนวยความสะดวกในการสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วยใน งานจุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ พญ. นันทิยา ศรีสองเมือง กลุ่มงาน

อายุรกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น และอ.ดร. อุทุมพร
ปณิธานะรักษ์ ภาควิชาสถิติ คณะวิทยาศาสตร์มหาวิทยาลัย
ขอนแก่นที่ช่วยให้คำปรึกษาทางระเบียบวิธีวิจัยและชีว
สถิติจนทำให้การศึกษาวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clinical microbiology reviews*. 2005; 18(2):383-416.
2. Limmathurotsakul D, Golding N, Dance DA, Messina JP, Pigott DM, Moyes CL, Rolim DB, Bertherat E, Day NP, Peacock SJ, Hay SI. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. *Nature microbiology*. 2016; 11(1):150-08.
3. Vuddhakul V, Tharavichitkul P, Na-Eng N, Jitsurong S, Kunthawa B, Noimay P, Binla A, Thamlikitkul V. Epidemiology of *Burkholderia pseudomallei* in Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1999; 60(3):458-61.
4. Reechaipichitkul W, Lulitanond V, Tantiwong P, Saelee R, Pisprasert V. Etiologies and treatment outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2005; 36(1):156.
5. Chaowagul W, White NJ, Dance DA, Wattanagoon Y, Naigowit P, Davis TM, Looareesuwan S, Pitakwatchara N. Melioidosis: a major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand. *Journal of Infectious Diseases*. 1989; 159(5):890-9.
6. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, Limmathurotsakul D. Epidemiology, microbiology and mortality associated with community-acquired bacteremia in northeast Thailand: a multicenter surveillance study. *PloS one*. 2013; 8(1):e54714.
7. Limmathurotsakul D, Wongratanaheewin S, Teerawattanasook N, Wongsuvan G, Chaisuksant S, Chetchotisakd P, Chaowagul W, Day NP, Peacock SJ. Increasing incidence of human melioidosis in Northeast Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010; 82(6):1113-7.
8. Stephens DP, Thomas JH, Ward LM, Currie BJ. Melioidosis causing critical illness: a review of 24 years of experience from the Royal Darwin Hospital ICU. *Critical care medicine*. 2016; 44(8):1500-5.
9. Birnie E, Koh GC, Löwenberg EC, Meijers JC, Maude RR, Day NP, Peacock SJ, van der Poll T, Wiersinga WJ. Increased Von Willebrand factor, decreased ADAMTS13 and thrombocytopenia in melioidosis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017; 11(3): e0005468.
10. Wiersinga WJ, Meijers JC, Levi M, van't Veer C, Day NP, Peacock SJ, van der Poll T. Activation of coagulation with concurrent impairment of anticoagulant mechanisms correlates with a poor outcome in severe melioidosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008; 6(1):32-9.



11. Chierakul W, Anunnatsiri S, Short JM, Maharjan B, Mootsikapun P, Simpson AJ, Limmathurotsakul D, Cheng AC, Stepniewska K, Newton PN, Chaowagul W. Two randomized controlled trials of ceftazidime alone versus ceftazidime in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of severe melioidosis. *Clinical infectious diseases*, 2005; 41(8):1105-13.
12. Churuangsu C, Chusri S, Hortiwakul T, Charernmak B, Silpapojakul K. Characteristics, clinical outcomes and factors influencing mortality of patients with melioidosis in southern Thailand: A 10-year retrospective study. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. 2016; 9(3):256-60.
13. Roslani AD, Tay ST, Puthuchear SD, Rukumani DV, Sam IC. Predictors of severe disease in melioidosis patients in Kuala Lumpur, Malaysia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 2014; 91(6):1176-8.
14. Zueter A, Yean CY, Abumarzouq M, Rahman ZA, Deris ZZ, Harun A. The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis in a teaching hospital in a North-Eastern state of Malaysia: a fifteen-year review. *BMC infectious diseases*, 2016; 16(1):333.
15. Chou DW, Chung KM, Chen CH, Cheung BM. Bacteremic melioidosis in southern Taiwan: clinical characteristics and outcome. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2007; 106 (12):1013-22.
16. Cheng AC, Currie BJ, Dance DA, Funnell SG, Limmathurotsakul D, Simpson AJ, Peacock SJ. Clinical definitions of melioidosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 2013; 88 (3):411-3.
17. Torres A, Chalmers JD, Dela Cruz CS, Dominedò C, Kollef M, Martin-Loeches I, Niederman M, Wunderink RG. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive Care Med*, 2019; 45(2):159-71
18. McCane DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DD, Bennett PH, Knowler WC. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ*, 1994; 308(6940):1323-8.
19. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2558 Clinical practice recommendation for the evaluation and management of chronic kidney disease in adults 2015. [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ 4 เมษายน 2560]. เข้าถึงได้จาก : http://24.nephrothai.org/images/10-11-2016/FinalCKD_2015.pdf

20. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal*. 2015; 36(44):3075-128.
21. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):775-87.
22. Dance D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *International journal of antimicrobial agents*. 2014; 43(4):310-8.
26. Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ. Melioidosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(11):1035-44.
23. Bernard, R. Fundamentals of biostatistics (5th ed.). Duxbury: Thomson learning, 2000; 384-5.
24. Domthong P, Chaisuksant S, Sawanyawisuth K. What clinical factors are associated with mortality in septicemic melioidosis? A report from an endemic area. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2016;10(04).
25. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ Study Group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006; 260(1):93-101.