



## ผลลัพธ์การให้ยาไฮโดรคอร์ติโซนและไทอะมีนในผู้ป่วยติดเชื้อmelioidosisในกระแสเลือดในโรงพยาบาลมุกดาหาร

### Outcomes of Hydrocortisone Plus Thiamine Treatment for Patients with Melioidosis Septicemia in Mukdahan Hospital.

ราชนันย์ จันทร์อ่อน

Rachan Janon

Received : 22 February 2021 Revised : 28 March 2022 Accepted : 11 April 2022

#### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาผลการให้ยาไฮโดรคอร์ติโซนและไทอะมีน ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อmelioidosisในกระแสเลือด ในโรงพยาบาลมุกดาหาร

**รูปแบบและวิธีวิจัย :** เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเชิงวิเคราะห์ ศึกษาข้อมูลในเวชระเบียนของผู้ป่วยติดเชื้อmelioidosisในกระแสเลือด ที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน โรงพยาบาลมุกดาหาร ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2563 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2563

**ผลการศึกษา :** ข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์วิจัย 90 รายเป็นกลุ่มที่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนและไทอะมีนร่วมกับยาปฏิชีวนะ 46 ราย (ร้อยละ 51.1) กลุ่มที่ไม่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนและไทอะมีนโดยได้ยาปฏิชีวนะอย่างเดียว 44 ราย (ร้อยละ 48.9) ข้อมูลพื้นฐานพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา เป็นเพศชาย 28 ราย (ร้อยละ 60.9) อายุเฉลี่ย 56.8 ปี (SD =13.2) โรคประจำตัวพบมากที่สุดคือ เบาหวาน 31 ราย (ร้อยละ 67.4) อาการทางคลินิกที่พบร่วมมากที่สุดคือภาวะไตวายเฉียบพลัน 23 ราย (ร้อยละ 50.0) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา เป็นเพศชาย 24 ราย (ร้อยละ 54.5) อายุเฉลี่ย 55.0 ปี (SD =12.9) โรคประจำตัวพบมากที่สุดคือ เบาหวาน 24 ราย (ร้อยละ 54.5) อาการทางคลินิกที่พบร่วมมากที่สุดคือภาวะไตวายเฉียบพลัน 23 ราย (ร้อยละ 52.3) ไม่มีความแตกต่างกัน ด้านผลการรักษา กลุ่มที่ได้รับยามีผู้ป่วยเสียชีวิต 4 ราย (ร้อยละ 8.7) กลุ่มที่ไม่ได้รับยามีผู้ป่วยเสียชีวิต 11 ราย (ร้อยละ 25.0) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.038)

**สรุปผลการศึกษา :** การได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนและไทอะมีน ร่วมกับยาปฏิชีวนะในการรักษา ผู้ป่วยติดเชื้อmelioidosisในกระแสเลือด สามารถลดอัตราการตายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**คำสำคัญ :** การติดเชื้อmelioidosisในกระแสเลือด, melioidosis, ไฮโดรคอร์ติโซน, ไทอะมีน



## ABSTRACT

**Objective :** To determine the outcomes of hydrocortisone plus thiamine treatment in melioidosis septicemia patients.

**Methods :** Retrospective analytic study. Medical records of melioidosis septicemia patients admit from January 1<sup>st</sup>, 2020 to December 31<sup>st</sup>, 2020 in Mukdahan hospital were reviewed.

**Result :** Of 90 cases reviewed, 46 (51.1%) were hydrocortisone plus thiamine group and 44 (48.9%) were standard care group. There were 28 (60.9%) male, mean age 56.8 years (SD =13.2) , 31 (67.2%) diabetic patients, 23 (50.0%) cases of acute renal failure in hydrocortisone plus thiamine group and 24 (54.5%) male, mean age 55.0 years (SD =12.9) years, 24 (54.5%) diabetic patients, 23 (52.3%) cases of acute renal failure in standard care group. The mortality rate was 4 (8.7%) and 11 (25.0%) in hydrocortisone plus thiamine group and standard care group respectively (p-value= 0.038)

**Conclusion :** Melioidosis septicemia patients in hydrocortisone plus thiamine treatment group had lower mortality rate than standard care group.

**Keywords :** Melioidosis septicemia, Burkholderia pseudomallei, Hydrocortisone, Thiamine

## บทนำ

โรคmelioidosis หรือโรคmelioidosis (Melioidosis) เป็นโรคติดเชื้อซึ่งเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ Burkholderia pseudomallei (B. pseudomallei) เชื้อนี้พบได้ในดินและน้ำ เป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นโรคประจำถิ่นในประเทศไทยพบมากที่สุดใภาคตะวันออกเฉียงเหนือ จังหวัดมุกดาหารมีอัตราป่วย 50.71 ต่อแสนประชากร<sup>(1)</sup> สูงสุดในประเทศไทยเป็นโรคติดเชื้อที่ไม่มีอาการแสดงที่จำเพาะยากต่อการวินิจฉัยไม่มีชุดตรวจคัดกรองที่มีความแม่นยำในการวินิจฉัยเบื้องต้นมีอัตราการเสียชีวิตสูงยากต่อการรักษาผู้ป่วยมักมีอาการล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ จากการติดเชื้อและเสียชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว การศึกษาด้านผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อmelioidosis ในกระแสเลือดที่ผ่านมา พบว่าการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ และการรักษาประคับประคอง ยังมีอัตราการเสียชีวิตสูง ตั้งแต่ร้อยละ 37.6 ถึง 63.4<sup>(2,3)</sup> Hantrakun V. ทำการศึกษาในผู้ป่วยmelioidosis ในประเทศไทยที่ยืนยันการเพาะเชื้อขึ้นเชื้อmelioidosis จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 7,126 คน พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตสูงร้อยละ 39 พบการติดเชื้อในกระแสเลือด

มากที่สุดรองลงมาคือปอดบวม<sup>(4)</sup> การศึกษาของWright SW. ในผู้ป่วยmelioidosis ในโรงพยาบาลมุกดาหารและโรงพยาบาลอุดรธานีจำนวน 161 คน พบอัตราเสียชีวิตร้อยละ 42 และพบการติดเชื้อในกระแสเลือดร้อยละ 81 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด<sup>(5)</sup> พบว่าในผู้ป่วยmelioidosis มีการหลั่งสาร IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-23 และ TNF- $\alpha$  สูงกว่าปกติ ดังนั้น การที่มีสารต้านเหล่านั้นจะเป็นตัวที่ช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิตมากขึ้น

## วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อmelioidosis ในกระแสเลือดด้วยยาไฮโดรคอร์ติโซนและไทอะมิน ร่วมกับการได้รับยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำเซฟตาซิมหรือเซฟตาซิมร่วมกับไตรเมโทพริม-ซัลฟาเมทอกซาโซลหรือเมอโรฟิเนมในโรงพยาบาลมุกดาหารเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาไฮโดรคอร์ติโซนและไทอะมิน

## การทบทวนวรรณกรรม/กรอบแนวคิดการวิจัย

มีการศึกษาการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด โดย

การให้ยาไฮโดรคอร์ติโซน<sup>(6,7)</sup> สามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาล และลดระยะเวลาในการใส่ท่อช่วยหายใจ แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิตการให้วิตามินซีในผู้ป่วย Septic shock<sup>(8,9,10)</sup> สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ Marik PE. และคณะ<sup>(11)</sup> ได้ทำ Marik Protocol มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยในภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดและ Septic shock โดยมีการให้ยาไฮโดรคอร์ติโซน วิตามินซี และโทอะมีน พบว่า สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือมีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 8.5 เทียบกับรักษาตามมาตรฐานที่มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 40.4 ChangP. และคณะ<sup>(12)</sup> ทำการศึกษาการรักษาผู้ป่วย sepsis และ septic shock ด้วยไฮโดรคอร์ติโซน วิตามินซี และโทอะมีน เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดและ septic shock โดยมีผู้ป่วยที่ศึกษา 80 ราย ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ไม่แตกต่างกัน กลุ่มที่ได้รับยามีภาวะอวัยวะล้มเหลวที่ขึ้นที่ 72 ชั่วโมง แต่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์คือภาวะ hypernatremia สูงมากกว่าการรักษาด้วยการให้ยาปฏิชีวนะ จากการศึกษาของ Chierakul W. และคณะ<sup>(13,14)</sup> เปรียบเทียบการให้ยาปฏิชีวนะเซฟตาซิดิม (Ceftazidime) ชนิดเดี่ยวเปรียบเทียบกับการให้ยาเซฟตาซิดิม (Ceftazidime) ร่วมกับไตรเมโทพริม-ซัลฟาเมทอกซาโซล (Trimethoprim-Sulfamethoxazole) ในผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาว ในโรงพยาบาลตติยภูมิในภาคตะวันออกเฉียงเหนือสองแห่ง พบว่าไม่มีความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิตระหว่าง 2 กลุ่ม โดยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 26.6 และร้อยละ 25.1 ตามลำดับ โรงพยาบาลมุกดาหาร ได้จัดแนวทางการดูแล Mukdahan Sepsis Protocol ในการดูแลผู้ป่วยภาวะ sepsis และ septic shock ประกอบด้วยแนวทางการวินิจฉัย การให้ยาปฏิชีวนะ ภายใน 1 ชั่วโมง แนวทางการรักษา และการส่งต่อที่ชัดเจน ด้านการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือด ในโรงพยาบาลมุกดาหารมีการให้ยาปฏิชีวนะ สูตรมาตรฐาน โดยแบ่งได้เป็น 2 ระยะ คือระยะที่ต้องรักษาด้วยยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ ให้ยาปฏิชีวนะเซฟตาซิดิม หรือเซฟตาซิดิมร่วมกับไตรเมโทพริม-ซัลฟาเมทอก

ซาโซล หรือเมโรเพเนม(Meropenem)<sup>(13)</sup> ให้ยาเป็นเวลา 2 สัปดาห์และระยะเวลาการรักษาต่อเนื่องด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ไตรเมโทพริม-ซัลฟาเมทอกซาโซล นาน 20 สัปดาห์เพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ<sup>(15)</sup> แต่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดยังไม่ลดลง ปัจจุบันมีการใช้ไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมีนในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ทั้งนี้ยังไม่เคยมีรายงานผลลัพธ์การให้ยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมีนในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดมาก่อน ผู้วิจัยจึงทำการวิจัยนี้เพื่อศึกษาผลลัพธ์การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมีน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

## ระเบียบวิธีวิจัย

เป็นการวิจัยย้อนหลังเชิงวิเคราะห์ (retrospective analytic study)

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเม็ดเลือดขาวที่รับไว้เป็นผู้ป่วยใน ของโรงพยาบาลมุกดาหาร

### Inclusion criteria

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดที่รับไว้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลมุกดาหารในช่วงเวลา 1 มกราคม 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2563

### Exclusion criteria

1. อายุต่ำกว่า 15 ปี
2. ตั้งครรภ์
3. มะเร็งทุกชนิด ทุกระยะ

### ระยะเวลาวิจัย

1 มกราคม 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2563

### นิยามศัพท์

Sepsis<sup>(16)</sup> หมายถึง ภาวะที่มีการทำงานผิดปกติของอวัยวะจนเสี่ยงต่อการเสียชีวิตซึ่งเกิดจากความผิดปกติในการควบคุมการตอบสนองของร่างกายจากการติดเชื้อ

Septic shock<sup>(16)</sup> หมายถึง ผู้ป่วย sepsis ที่มีความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิตและเมตาบอลิซึมของ



เซลล์รุนแรงขึ้นจนเพียงพอที่จะทำให้เพิ่มโอกาสในการเสียชีวิตมากขึ้นมี hypotension ต้องใช้ vasopressors ในการควบคุมความดันโลหิต MAP  $\geq 65$  mm Hg และมีค่า serum lactate level  $>2$  mmol/L (18 mg/dL) แม้ว่าจะได้สารน้ำเพียงพอแล้วก็ตาม

การติดเชื้อmelioidosis ในกระแสเลือด (Melioidosis septicemia) หมายถึง ผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ B.pseudomallei จากการเพาะเชื้อจากเลือดด้วยวิธี automatic BacT/Alert system ใน blood agar อย่างน้อย 1 specimen.

กลุ่มที่ได้รับยา หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซน 100 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง และ ไทอะมีน 100 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 4 วันหรือจนกว่าอาการจะดีขึ้นร่วมกับยาปฏิชีวนะ

กลุ่มที่ไม่ได้รับยา หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซน 100 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง และ ไทอะมีน 100 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง ตลอดระยะเวลาการรักษาโดยได้ยาปฏิชีวนะอย่างเดียว

ผู้ป่วยรอดชีวิต (Survived) หมายถึง ผู้ป่วยที่แพทย์จำหน่ายให้กลับบ้านหรือส่งต่อไปสถานพยาบาลอื่นต่อที่โรงพยาบาลชุมชนเมื่อเห็นว่าอาการปลอดภัย

ผู้ป่วยเสียชีวิต (Dead) หมายถึง ผู้ป่วยเสียชีวิตขณะนอนรักษาหรือผู้ป่วยหนักที่ญาติปฏิเสธการรักษา

ไตวายเฉียบพลัน Acute renal failure<sup>(17)</sup> หมายถึง ระดับของภาวะไตวายเฉียบพลันตามเกณฑ์ของ KDIGO criteria 2012

Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) หมายถึง แบบประเมินคะแนน APACHE II ของ William AK. และคณะ<sup>(18)</sup>

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ผู้วิจัยได้สร้างเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล เป็นแบบบันทึกข้อมูล ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป เพศ อายุ การวินิจฉัยขั้นต้น ตำแหน่งติดเชื้อ โรคประจำตัว ตำแหน่งอวัยวะที่พบเชื้อขึ้นร่วมกับ ยาปฏิชีวนะที่ได้รับ การใส่ท่อช่วยหายใจ APACHE II score แรกรับ

APACHE II score ที่ 48 ชั่วโมงอาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) ระดับซีรัมครีเอตินิน (serum creatinine) อัตราการกรองของเสียของไต (Estimated glomerular filtration rate : eGFR) แรกรับ และที่ 48 ชั่วโมง ค่าอิเล็กโทรไลต์ในเลือด (Electrolytes) ผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อนที่พบ

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้ค่าสถิติแบบแจกแจงแบบปกติในการหาค่าร้อยละ การหาค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ข้อมูลต่อเนื่องโดยใช้ T-test วิเคราะห์ความสัมพันธ์ตัวแปรที่เป็นกลุ่มโดย Chi square และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value  $< 0.05$  ประมวลผลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ทางสถิติ SPSS

### การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลมุกดาหาร เลขที่ 04/64 วันที่ 8 มิถุนายน 2564

### ผลการวิจัย

ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากโปรแกรมการบันทึกข้อมูลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาโรงพยาบาลมุกดาหาร ที่มีผลเพาะเชื้อเป็น B.pseudomallei ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2563 จำนวน 235 ตัวอย่าง ใน 1 รายอาจพบเชื้อได้หลายตำแหน่งทั้งนี้พบเชื้อในเลือด 99 ตัวอย่าง หนอง 68 ตัวอย่าง สารคัดหลั่งของร่างกาย (body fluid) 13 ตัวอย่าง เสมหะ 44 ตัวอย่าง และปัสสาวะ 11 ตัวอย่าง

การศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่พบเชื้อในกระแสเลือด 99 ราย มีเกณฑ์คัดออกคือ อายุ น้อยกว่า 15 ปี 3 ราย เป็นโรคมะเร็ง 4 ราย ค้นหาเวชระเบียนไม่พบ 2 ราย คงเหลือผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 90 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับยา 46 ราย (ร้อยละ 51.1) ไม่ได้รับยา 44 ราย (ร้อยละ 48.9)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเป็นเพศชาย 28 ราย (ร้อยละ 60.9) อายุเฉลี่ย 56.8 ปี (SD=13.2)

มีโรคประจำตัวพบมากที่สุดคือ เบาหวาน 31 ราย (ร้อยละ 67.4) ไม่มีโรคประจำตัว 6 ราย (ร้อยละ 13.0) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา เป็นเพศชาย 24 ราย (ร้อยละ 54.5) อายุเฉลี่ย 55.0 ปี (SD=12.9) มีโรคประจำตัวพบมากที่สุดคือ เบาหวาน 24 ราย (ร้อยละ 54.5) ไม่มีโรคประจำตัว 7 ราย (ร้อยละ 15.9) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ในส่วนของตำแหน่งอื่นที่เพาะเชื้อขึ้นเชื้อ B.Pseudomallei ร่วมกับพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา พบเชื้อในเสมหะ 3 ราย (ร้อยละ 6.5) ในปีสภาวะ 1 ราย (ร้อยละ 2.2) ไม่พบเชื้อจากหนองในผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน กลุ่มที่ไม่ได้รับยาพบเชื้อในเสมหะ 8 ราย (ร้อยละ 8.2) ในปีสภาวะ 1 ราย (ร้อยละ 2.3) และพบเชื้อจากหนองในผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน 1 ราย (ร้อยละ 2.3) ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

กลุ่มที่ได้รับยา มีค่า APACHE II score แรกรับเฉลี่ย 12.4 (SD=5.2) ค่า APACHE II score ที่ 48 ชั่วโมง เฉลี่ย 8.3 (SD=4.5) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา มีค่า APACHE II score แรกรับ เฉลี่ย 13.2 (SD=6.3) ค่า APACHE II score ที่ 48 ชั่วโมง เฉลี่ย 9.4 (SD=5.4) ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

อาการทางคลินิกที่พบร่วม กลุ่มที่ได้รับยา พบภาวะ ไตวายเฉียบพลัน 23 ราย (ร้อยละ 50) ภาวะ Septic

shock 16 ราย (ร้อยละ 34.8) และภาวะระบบหายใจล้มเหลว 15 ราย (ร้อยละ 32.6) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบภาวะ ไตวายเฉียบพลัน 23 ราย (ร้อยละ 52.3) ภาวะ Septic shock 20 ราย (ร้อยละ 55.6) ภาวะระบบหายใจล้มเหลว 16 ราย (ร้อยละ 36.4) ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ได้รับยาได้รับการฟอกเลือดฉุกเฉิน 6 ราย (ร้อยละ 13.0) กลุ่มที่ไม่ได้รับยาได้รับการฟอกเลือดฉุกเฉิน 4 ราย (ร้อยละ 9.1) ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน ไดยาเซฟตาซิม 11 ราย (ร้อยละ 23.9) กลุ่มที่ไม่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน ไดยาเซฟตาซิม 38 ราย (ร้อยละ 86.4) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.001) กลุ่มที่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน ไดยาเซฟตาซิมและไตรเมโทพริม-ซัลฟาเมทอกซาโซล 34 ราย (ร้อยละ 73.9) กลุ่มที่ไม่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน ไดยาเซฟตาซิมและไตรเมโทพริม-ซัลฟาเมทอกซาโซล 3 ราย (ร้อยละ 6.8) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.001) ด้านการใช้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อกว้าง เมอร์โอฟิเนมพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน ไดยาเมอร์โอฟิเนม 1 ราย (ร้อยละ 2.2) กลุ่มที่ไม่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน ไดยาเมอร์โอฟิเนม 3 ราย (ร้อยละ 6.8) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)


**ตารางที่ 1** ลักษณะพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิก

ตัวแปร	ยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน		p <sup>a</sup> -value
	ได้รับยา (n=46) จำนวน(ร้อยละ)	ไม่ได้รับยา (n=44) จำนวน(ร้อยละ)	
เพศชาย	28(60.9)	24(54.4)	.544
อายุ (ปี) Mean(SD)	56.8(13.2)	55.0(12.9)	.522 <sup>&amp;</sup>
โรคประจำตัว			
เบาหวาน	31(67.4)	24(54.5)	.211
เบาหวานและโรคไตเรื้อรัง	5(10.9)	3(6.8)	.500
โรคไตเรื้อรัง	2(4.3)	5(11.4)	.214
โรคธาลัสซีเมีย	0(0)	1(2.3)	.304
โรคหัวใจ	1(2.2)	1(2.3)	.975
โรคติดเชื้อเอชไอวี	0(0)	2(4.5)	.144
โรคเอสแอลอี	1(2.2)	1(2.3)	.975
ไม่มีโรคประจำตัว	6(13.0)	7(15.9)	.699
ตำแหน่งพบเชื้อ <i>B.pseudomallei</i> (พบร่วม)			
เสมหะ	3(6.5)	8(18.2)	.091
ปัสสาวะ	1(2.2)	1(2.3)	.975
หนองจากผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	0(0)	1(2.3)	.304
APACHE II score แรกรับ, Mean(SD)	12.4(5.2)	13.2(6.3)	.386
APACHE II score ที่ 48 ชม., Mean(SD)	8.3(4.5)	9.4(5.4)	.447
ลักษณะทางคลินิก			
Septic shock	16(34.8)	20(55.6)	.302
Respiratory failure	15(32.6)	16(36.4)	.708
Acute renal failure	23(50.0)	23(52.3)	.829
การรักษาด้วยการฟอกเลือดฉุกเฉิน	6(13.0)	4(9.1)	.551
ยาปฏิชีวนะ			
Ceftazidime	11(23.9)	38(86.4)	<0.001*
Ceftazidime+ TMP/SMX	34(73.9)	3(6.8)	<0.001*
Meropenem	1(2.2)	3(6.8)	.285

หมายเหตุ Pearson Chi-square, & T-test, \* มีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p\text{-value} < 0.05$

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา มีระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงเฉลี่ย 31.4% (SD=6.6) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา มีระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงเฉลี่ย 34.5% (SD=26.1) สองกลุ่มไม่มีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

กลุ่มที่ได้รับยา มีจำนวนเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย  $10.9 \times 10^9$  cells/L (SD=4.5) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา มีจำนวนเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย  $13.4 \times 10^9$  cells/L (SD=8.5) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p\text{-value} < 0.001$  (ตารางที่ 2)

กลุ่มที่ได้รับยา มีระดับซีรัมครีเอตินิน แรกรับเฉลี่ย 1.99 mg/dl (SD=2.10) ระดับซีรัมครีเอตินิน ที่ 48 ชั่วโมงเฉลี่ย 1.73 mg/dl (SD=1.55) ระดับ eGFR แรกรับเฉลี่ย 64.1 ml/min (SD=41.3) ระดับ eGFR ที่ 48 ชั่วโมงเฉลี่ย 66.1 ml/min (SD=39.4) ระดับไบคาบอเนต ในเลือดเฉลี่ย 18.68 mmol/L (SD=4.64) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา มีระดับซีรัมครีเอตินิน แรกรับเฉลี่ย 2.77 mg/dl (SD=3.57) ระดับซีรัมครีเอตินิน ที่ 48 ชั่วโมงเฉลี่ย 3.13 mg/dl (SD=3.96) ระดับ eGFR แรกรับเฉลี่ย 53.5 ml/min (SD=31.2) ระดับ eGFR ที่ 48 ชั่วโมงเฉลี่ย 53.6 ml/min (SD=39.6) ระดับไบคาบอเนตในเลือดเฉลี่ย 17.62 mmol/L (SD=6.22) สองกลุ่มไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

กลุ่มที่ได้รับยา พบมีภาวะแทรกซ้อน 3 ราย รายที่หนึ่ง มีภาวะ diabetic ketoacidosis เมื่อแรกรับสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ด้วย อินซูลิน รายที่สอง มีภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น เมื่อแรกรับ ควบคุมได้ด้วยยา proton pump inhibitors รายที่สาม มีภาวะเลือดออกในสมองวันที่ 13 ขณะนอนรักษามีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานและไตวายเรื้อรังระยะที่ 5 กลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน 3 ราย สองรายแรก พบภาวะ diabetic ketoacidosis ตั้งแต่แรกรับสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ด้วย อินซูลิน รายที่สามพบมีภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น ควบคุมได้ด้วยยา proton pump inhibitors ภาวะแทรกซ้อนของสองกลุ่มไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p\text{-value} = 0.955$  (ตารางที่ 3)

กลุ่มที่ได้รับยา ผู้ป่วยเสียชีวิต 4 ราย (ร้อยละ 8.7) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา ผู้ป่วยเสียชีวิต 11 ราย (ร้อยละ 25) อัตราการเสียชีวิตของสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p\text{-value} = 0.038$  (ตารางที่ 3)

ในกลุ่มที่ได้รับยา ผู้ป่วยเสียชีวิตทั้ง 4 ราย มีภาวะไตวายเฉียบพลันทั้ง 4 ราย มีการหายใจล้มเหลว 3 ราย และ septic shock 3 ราย โดยมีผู้ป่วยหนึ่งรายเป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเบาหวาน ความดันโลหิตสูงและไตวายเรื้อรังระยะที่ 5 ผู้ป่วยปฏิเสธการบำบัดทดแทนไต หลังให้การรักษานอนอาการดีขึ้น ก่อนจำหน่ายมีภาวะเลือดออกในสมอง กลุ่มที่ไม่ได้รับยา ผู้ป่วยเสียชีวิต 11 ราย มีภาวะไตวายเฉียบพลัน 9 ราย การหายใจล้มเหลว 10 ราย และ septic shock 10 ราย



## ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตัวแปร	ยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน		p <sup>a</sup> -value
	ได้รับยา (n=46) Mean (SD)	ไม่ได้รับยา (n=44) Mean (SD)	
Hematocrit (%)	31.4(6.6)	34.5(26.1)	.506
White blood count ( $\times 10^9/L$ )	10.9(4.5)	13.4(8.5)	.001*
Serum Cr แกรับ(mg/dl)	1.99(2.10)	2.77(3.57)	.248
Serum Cr 48 ชั่วโมง(mg/dl)	1.73(1.55)	3.13(3.96)	.523
eGFR แกรับ (ml/min)	64.1(41.3)	53.5(31.2)	.269
eGFR 48 ชั่วโมง (ml/min)	66.1(39.4)	53.6(39.6)	.411
Bicarbonate (mmol/L)	18.68(4.64)	17.62(6.22)	.288

หมายเหตุ aT- test, \* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value<0.05

## ตารางที่ 3 ผลการรักษาในผู้ป่วยติดเชื้อเมลิออยโดสิสในกระแสเลือด

ผลลัพธ์	ยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน		p <sup>a</sup> -value
	ได้รับยา (n=46) จำนวน(ร้อยละ)	ไม่ได้รับยา (n=44) จำนวน(ร้อยละ)	
ภาวะแทรกซ้อน			
มีภาวะแทรกซ้อน	3(6.5)	3(6.8)	
ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	43(93.5)	41(93.2)	.955
ผลการรักษา			
รอดชีวิต	42(91.3)	33(75.0)	
เสียชีวิต	4(8.7)	11(25.0)	.038*

หมายเหตุ aPearson Chi-square, \* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value<.05



## สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้การให้ยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน ร่วมกับยาปฏิชีวนะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อเมลิออยโดสิสในกระแสเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างกัน

## อภิปรายผลการวิจัย

ผู้ป่วยติดเชื้อเมลิออยโดสิสในกระแสเลือดที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลมุกดาหารข้อมูลพื้นฐานใกล้เคียงกับการศึกษาในก่อนหน้า<sup>(2,3,4,5)</sup> โดยทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยเป็นเพศชายมากกว่าหญิงเล็กน้อย อายุเฉลี่ย 56.8 ปี (SD=13.2) และ 55.0 ปี (SD=12.9) โรคประจำตัวพบมากที่สุดคือ เบาหวาน 31 ราย (ร้อยละ 67.4) และ 24 ราย (ร้อยละ 54.5) พบการหายใจล้มเหลว 15 ราย (ร้อยละ 32.6) และ 16 ราย (ร้อยละ 36.4) ภาวะไตวายเฉียบพลัน 23 ราย (ร้อยละ 50) และ 23 ราย (ร้อยละ 52.3) มีภาวะ septic shock 16 ราย (ร้อยละ 34.8) และ 20 ราย (ร้อยละ 55.6) ในกลุ่มที่ได้รับยา และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาตามลำดับ

แต่เมื่อพิจารณาจากค่า APACHE II score แรกรับเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มพบว่าค่าไม่สูง โดยกลุ่มที่ได้รับยา ค่า APACHE II score แรกรับ เฉลี่ย 12.4 (SD=5.2) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา เฉลี่ย 13.2 (SD=6.3) และพบว่าค่า APACHE II score ที่ 48 ชั่วโมงของทั้งสองกลุ่มลดลง โดยกลุ่มที่ได้รับยา มีค่า APACHE II score ที่ 48 ชั่วโมง เฉลี่ย 8.3 (SD=4.5) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา มีค่า APACHE II score ที่ 48 ชั่วโมง เฉลี่ย 9.4 (SD=5.4) ทั้งนี้ข้อจำกัดคือจำนวนผู้ป่วยที่ได้ทำการประเมินค่า APACHE II score จำนวนไม่เท่ากันเนื่องจากมีผลการตรวจไม่ครบถ้วน

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีความแตกต่างกัน คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย โดยกลุ่มที่ได้รับยามีจำนวนเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย  $10.9 \times 10^9$  cells/L (SD=4.5) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา มีจำนวนเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย  $13.4 \times 10^9$  cells/L (SD=8.5) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0 .001)

ค่าซีรัมครีเอตินินแรกรับเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้รับยา ค่าซีรัมครีเอตินินแรกรับเฉลี่ย 1.99 (SD=2.10) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา ค่าซีรัมครีเอตินินแรกรับเฉลี่ย 2.77 (SD=3.57) พบว่าค่าซีรัมครีเอตินินที่ 48 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้รับยา มีระดับลดลงเท่ากับ 1.73 (SD=1.55) ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยา มีค่าซีรัมครีเอตินินที่ 48 ชั่วโมง มีระดับสูงขึ้น เท่ากับ 3.13 (SD=3.96) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ทั้งนี้จากการศึกษาของ สุเทพ<sup>(3)</sup> พบว่าการที่ผู้ป่วยติดเชื้อเมลิออยโดสิสในกระแสเลือดที่มีค่าซีรัมครีเอตินินสูงมีโอกาสเสียชีวิตสูงมากขึ้น

ผลลัพธ์การรักษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา เสียชีวิต 4 ราย (ร้อยละ 8.7) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา เสียชีวิต 11 ราย (ร้อยละ 25.0) มีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งสองกลุ่มมีอาการทางคลินิกที่พบร่วมคือ ภาวะไตวายเฉียบพลัน การหายใจล้มเหลว และ septic shock โดยที่ภาวะแทรกซ้อนของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทั้งนี้แม้ว่าการให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะจะแตกต่างกันในสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับยา มีการให้ยาปฏิชีวนะสองชนิดคือให้ยาเซฟตาซิมิ ร่วมกับซัลฟาเมทอกซาโซล-ไตรเมโทพริม 34 ราย (ร้อยละ 73.9) กลุ่มที่ไม่ได้ยา มีการให้ยาปฏิชีวนะสองชนิดคือเซฟตาซิมิ ร่วมกับซัลฟาเมทอกซาโซล-ไตรเมโทพริมเพียง 3 ราย (ร้อยละ 6.8) อย่างไรก็ตามการให้ยาปฏิชีวนะ ทั้งสองแบบถือเป็นการรักษาการติดเชื้อเมลิออยโดสิสในกระแสเลือด ที่ไม่ต่างกัน เช่นที่พบจากการศึกษาของ Chierakul W.<sup>(14)</sup> พบว่าการให้ยาเซฟตาซิมิ ร่วมกับซัลฟาเมทอกซาโซล-ไตรเมโทพริม เปรียบเทียบกับให้ยาเซฟตาซิมิ ชนิดเดียวในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเมลิออยโดสิสในกระแสเลือดอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน

นอกจากนี้ยังพบว่าผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเมลิออยโดสิสในกระแสเลือดในครั้งนี้ กลุ่มที่ได้รับยา มีผู้ป่วยเสียชีวิต เพียง 4 ราย (ร้อยละ 8.7) ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึง ร้อยละ 37.6 ถึง ร้อยละ 63.4<sup>(2,3)</sup>



เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Cheng AC.<sup>(19)</sup> มีการให้ยา GCSF ในผู้ป่วยติดเชื้อmelioidosisในกระแสเลือดและมี septic shock พบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้โดยมีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 10 เท่าเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อmelioidosisในกระแสเลือด ที่ได้รับยาไฮโดรคอร์ติโซนกับโทอะมิน ในการศึกษาครั้งนี้ อย่างไรก็ตามยา GCSF ยังไม่ได้มีการใช้อย่างแพร่หลายในระดับโรงพยาบาลทั่วไปในประเทศไทย และยังเป็นยาที่มีราคาสูงเมื่อเปรียบเทียบกับไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน

### ข้อเสนอแนะจากการวิจัย

ควรวิจัยเพิ่มเติมในเรื่องการตรวจระดับสาร IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-23 และ TNF- $\alpha$  ในผู้ป่วยติดเชื้อmelioidosisในกระแสเลือด ก่อนและหลังให้ยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน เพื่อพิสูจน์ว่าการให้ยาไฮโดรคอร์ติโซนและโทอะมิน สามารถยับยั้งสารเหล่านี้ และลดอัตราการเสียชีวิตได้

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลมุกดาหาร และแพทย์หญิงพัชราวดี ศรีดาพันธ์ ที่ให้คำปรึกษาด้านการวิจัย

### เอกสารอ้างอิง

- กระทรวงสาธารณสุข. [เข้าถึงเมื่อ 1 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก:[https://hdcservice.moph.go.th/hdc/reports/report.php?source=pformatted/format1.php&cat\\_id=144fdf97a756b3f82dce197287e06316&id=00366a85bd3c2b6932a228df29137252](https://hdcservice.moph.go.th/hdc/reports/report.php?source=pformatted/format1.php&cat_id=144fdf97a756b3f82dce197287e06316&id=00366a85bd3c2b6932a228df29137252).
- ภัทรพงษ์ พีรวงศ์, ธงชัย สิทธิโยธิน. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการตายของผู้ป่วยติดเชื้อmelioidosisในกระแสเลือดในโรงพยาบาลบุรีรัมย์. วารสารการแพทย์ โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์. 2548;20(3);11-26.
- สุเทพ จันทรมณีกุล. โรคติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อmelioidosis. ขอนแก่นเวชสาร. 2554;35(1),9-14.
- Hantrakun V, Kongyu S, Klaytong P, Rongsumlee S, Day NPJ, Peacock SJ, et al. Clinical Epidemiology of 7126 Melioidosis Patients in Thailand and the Implications for a National Notifiable Diseases Surveillance System. Open Forum Infect Dis. 2019;6(12):ofz498. Doi: 10.1093/ofid/ofz498.
- Wright SW, Kaewarpai T, Lovelace-Macon L, Ducken D, Hantrakun V, Rudd KE, et al. A Two Biomarker Model Augments Clinical Prediction of Mortality in Melioidosis. Clin Infect Dis. 2021;72(5): 821–828.
- Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. N Engl J Med 2018;378(9):797-808.
- Gibbison B, Lopez-Lopez JA, Higgins JPT, Miller T, Angelini GD, Lightman SL, et al. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. Critical Care. 2017;21:78. Doi: 10.1186/s13054-017-1659-4.
- Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: The next step in sepsis management?. J Crit Care. 2018;43:230-234. Doi: 10.1016/j.jcrc.2017.09.031.
- Wilson JX, Wu F. Vitamin C in sepsis. Subcell Biochem.2012;56:67-83. Doi: 10.1.7/978-94-007-299-95.
- Tyml K. Vitamin C and Microvascular Dysfunction in Systemic Inflammation. Antioxidants (Basel). 2017;6(3):49. Doi: 10.3390/antiox6030049.



11. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017;151(6):1229-1238. Doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
12. Chang P, Liao Y, Guan J, Guo Y, Zhao M, Hu J, et al. Combined Treatment with Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2020;158(1):174-182. Doi: 10.1016/j.chest.2020.02.065.
13. Chierakul W, Anunnatsiri S, Chaowagul W, Peacock SJ, Chetchotisakd P, Day NP. Addition of trimethoprim-sulfamethoxazole to ceftazidime during parenteral treatment of melioidosis is not associated with a long-term outcome benefit. *Clin Infect Dis*. 2007;45(4):521-3. Doi: 10.1086/520010.
14. Chierakul W, Anunnatsiri S, Short JM, Maharjan B, Mootsikapun P, Simpson AJH, et al. Two randomized controlled trials of ceftazidime alone versus ceftazidime in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of severe melioidosis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8) 1105-13. Doi: 10.1086/444456.
15. Currie BJ. Melioidosis: evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:111-25. Doi: 10.1055/s-0034-1398389.
16. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA*. 2016;315(8): 757-759.
17. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012;2: 1-138.
18. William AK, Elizabeth AD, Douglas PW, Jack EZ. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985;13:818-29.
19. Cheng AC, Stephens DP, Anstey NM, Currie BJ. Adjunctive Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Treatment of Septic Shock Due to Melioidosis. *Clin Infect Dis*. 2004;38(1):32-7. Doi: 10.1086/380456.

