

นิพนธ์ต้นฉบับ

ความบกพร่องและปัจจัยทำนายการเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบชนิดปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า

รับนิกร รุ่งเรืองไมตรี, พ.บ. *, จารุวรรณ จรรยาสวัสดิ์, พ.บ. *, พุทธ เมืองไพศาล, พ.บ. *

ยศพล เหลืองโสมนา, ประ.ด. **

*กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

**ภาควิชาการพยาบาลผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ วิทยาลัยพยาบาลพระปกเกล้า

Received: January 14, 2019 Revised: February 25, 2020 Accepted: March 31, 2020

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบชนิดปฐมภูมิเป็นภาวะที่พบได้บ่อย ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง โดยเชื่อกันว่าโรคส่วนใหญ่มักเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ปัจจุบันตรวจพบเชื้อที่ไม่ตอบสนอง หรือดื้อต่อยาเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 มากขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาชนิดและความชุกของเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเซฟโลสปอรินในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบชนิดปฐมภูมิ ปัจจัยเสี่ยงต่อการไม่ตอบสนองต่อยาเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 อัตราตายและปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบชนิดปฐมภูมิ

วิธีการศึกษา: ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยในของโรงพยาบาลพระปกเกล้า ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคตับแข็ง และมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบชนิดปฐมภูมิ ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2556 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ศึกษาข้อมูลลักษณะของผู้ป่วย อาการแสดง การรักษา และผลการรักษา ความชุกของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบชนิดปฐมภูมิ ความชุกของเชื้อสาเหตุแต่ละชนิด ใช้การวิเคราะห์ทางสถิติเชิงพรรณนา ปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ถูกวิเคราะห์โดยใช้ Binary logistic regression analysis

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยจำนวน 93 คน ในการศึกษาพบผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 จำนวน

22 คน (ร้อยละ 23.7) ตรวจพบเชื้อจากการเพาะเชื้อน้ำเยื่อช่องท้อง 25 คน (ร้อยละ 26.9) โดยเชื้อที่ไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ที่พบมากที่สุด คือ *Escherichia coli* ESBL 8 คน (ร้อยละ 32) รองลงมาคือ *Enterococcus spp.* 3 คน (ร้อยละ 12) ตรวจพบเชื้อจากผลเพาะเชื้อในเลือด 32 คน (ร้อยละ 34.4) โดยเชื้อที่ไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ที่พบมากที่สุด คือ *Escherichia coli* ESBL 6 คน (ร้อยละ 18.8) รองลงมาคือ *Enterococcus sp.*, *Klebsiella pneumoniae* ESBL ชนิดละ 2 คน (ร้อยละ 6.3) ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 คือ การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟโลสปอรินรุ่นที่ 3 ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา โดยมี OR 3.89, 95% CI 1.33-11.36 อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ร้อยละ 18.3 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย SBP คือ ค่า INR ที่สูงมากกว่า 2.2 ขณะวินิจฉัย SBP โดยมี OR 5.20, 95% CI 1.18-22.99

สรุป: ผู้ป่วยตับแข็งที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในช่วง 90 วัน ก่อนได้รับการวินิจฉัยภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบชนิดปฐมภูมิ มีความเสี่ยงต่อการไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอรินรุ่นที่ 3

คำสำคัญ: เซฟโลสปอรินรุ่นที่ 3, เยื่อช่องท้องอักเสบชนิดปฐมภูมิ, ไม่ตอบสนอง, ดื้อยา

Prevalence and predictors of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients
unresponsive to third generation cephalosporins in Prapokklao Hospital

Rachanikorn Rungrueangmaitree, M.D. *, Jaruwan Chanyaswad, M.D. *,
Puth Muangpaisarn, M.D. *, Yosapon Leungsomnana, Ph.D. **

*Department of Internal Medicine, Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province

**Adult & Elderly Department, Phrapokklao Nursing College

Abstract

Background: Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is one of the common infections in cirrhotic patients with ascites. SBP is typically caused by gram-negative bacteria. There has been an increase in the number of SBP cases caused by third generation cephalosporin-resistant bacteria nowadays.

Objectives: To study the prevalence and predictors of third generation cephalosporin-unresponsive (resistance) SBP in Prapokklao Hospital; to study the prevalence and type of third generation cephalosporin-resistant organisms, and to study the mortality rate and its predictors.

Materials and Methods: A retrospective study of the cirrhotic patients with SBP admitted from October 2013 to December 2018 in Prapokklao Hospital. Patient characteristics, clinical presentation, treatments, and outcomes were collected. Binary logistic regression analysis was used to identify the predictors of third generation cephalosporin-unresponsive SBP.

Results: We identified 93 cirrhotic patients with SBP. The prevalence of third generation cephalosporin-unresponsive SBP was 23.7%, while 26.9% of infections were culture-positive SBP. The most

common third generation cephalosporin-resistant organism was *ESBL-producing Escherichia coli* at 32%, followed by *Enterococcus spp.* at 12%. The most common third generation cephalosporin-resistant organism isolated from blood culture was also *ESBL-producing Escherichia coli* at 18.8%, followed by *Enterococcus sp.*, *ESBL-producing Klebsiella pneumoniae* at 6.3%. An independent predictor of third generation cephalosporin-resistant SBP was the use of third generation cephalosporin antibiotics in the past 90 days (OR 3.89, 95% CI 1.33-11.36). All cause mortality rate was 18.3%. An independent predictor for mortality was the INR greater than 2.2 at the time of diagnosis of SBP (OR 5.20, 95% CI 1.18-22.99).

Conclusion: The history of third generation cephalosporin usage in the past 90 days helps clinicians to identify cirrhotic patients with SBP who should receive broader empirical antibiotics that can cover third generation cephalosporin-resistant pathogens.

Keywords: third generation cephalosporin, spontaneous bacterial peritonitis, unresponsive, resistant

บทนำ

ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบชนิดปฐมภูมิ (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี Ascites ภาวะ SBP วินิจฉัยได้จากการตรวจพบ Ascites PMN มากกว่าเท่ากับ 250 cell/mm³ ร่วมกับ Ascites culture ขึ้นเชื้อเป็น Monobacteria หรือตรวจไม่พบเชื้อจาก Ascites culture (culture-negative SBP)⁶ เชื้อก่อโรคมักเป็นแบคทีเรียแกรมลบ^{1,3,8} ซึ่งยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาเป็นตัวแรกคือ เซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 แต่ปัจจุบันตรวจพบเชื้อที่ดื้อต่อยาเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 มากขึ้น ผู้จัดทำจึงได้ทำงานวิจัยนี้ขึ้น เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย SBP ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย เพื่อใช้เป็นแนวทางการเลือกให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมก่อนที่ผลเพาะเชื้อจะรายงานซึ่งต้องใช้เวลาก่อน

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาความชุกของภาวะ SBP ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ของโรงพยาบาลพระปกเกล้า

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาความชุกและชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3
2. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อยาเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในผู้ป่วยที่มีภาวะ SBP
3. เพื่อศึกษาอัตราการตาย และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะ SBP

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการศึกษา: Retrospective descriptive study มีการศึกษาว่าการเก็บการเพาะเชื้อโดยใช้น้ำในช่องท้อง 10-20 ซีซี ดีกว่า 1 ซีซี และใช้เพาะเชื้อในขวด Hemoculture มีโอกาสตรวจพบเชื้อเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับวิธีปกติ (conventional method)⁵ แต่ในการวิจัยนี้ใช้การเก็บผลเพาะเชื้อน้ำในช่องท้องด้วยวิธี Conventional method

ประชากร: ผู้ป่วยตับแข็งร่วมกับมีน้ำในช่องท้องอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในแผนกอายุรกรรมของโรงพยาบาลพระปกเกล้า ตั้งแต่วันที่ 1 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 เดือนธันวาคม พ.ศ. 2561

ขนาดประชากรศึกษา: คำนวณจากโปรแกรมสำเร็จรูป โดยใช้ $\alpha = 0.05$, $\text{power} = 0.8$, $p_1^3 = 0.38$, $p_2^3 = 0.07$, $n_2/n_1 = 2.80$ จะได้จำนวนตัวอย่าง 69 ตัวอย่าง

เกณฑ์การเข้าร่วมวิจัย

1. เป็นผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบชนิดปฐมภูมิ โดยมี Ascites PMN มากกว่าหรือเท่ากับ 250 cell/mm³
2. มีผล Ascites culture หรือ Hemoculture ขึ้นเชื้อเป็น Monobacteria หรือผู้ป่วยที่มีผล Ascites และ Hemoculture negative ที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลการส่ง Ascites culture
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบชนิดทุติยภูมิ (secondary peritonitis)
3. ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาหลังเริ่มรักษาไม่ถึง 48 ชั่วโมง
4. ผู้ป่วยที่ไม่มีใช้ขณะวินิจฉัยภาวะ SBP ร่วมกับ Ascites culture และ Hemoculture negative
5. ไม่ได้รับการติดตาม ascites profile หลังรักษา งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและอนุมัติ จากคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยในคน โรงพยาบาลพระปกเกล้า เลขที่โครงการ CTIREC 107/61

นิยามเชิงปฏิบัติการ:

ตอบสนองต่อยากกลุ่ม เซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ดังนี้

1. กรณี Ascites culture positive: Ascites culture ขึ้นเชื้อที่ Response ต่อยากลุ่มเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 (ไม่ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่มใดก็ตาม)

2. กรณีผล Ascites culture negative:

2.1 ผู้ป่วยที่ Hemoculture positive:

Hemoculture ขึ้นชื่อที่ Response ต่อยากลุ่ม เชฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 (ไม่ว่าจะได้รับการรักษาด้วย ปฏิชีวนะกลุ่มใดก็ตาม)

2.2 ผู้ป่วยที่ Hemoculture negative:

(คัดเลือกเฉพาะผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม เชฟโลสปอริน รุ่นที่ 3)

- Laboratory response ผล Ascites profile หลังจากได้รับยาปฏิชีวนะครบ 48 ชั่วโมง Ascites PMN ลดลงมากกว่า หรือเท่ากับ ร้อยละ 25 เทียบกับค่า ก่อนรักษา⁶ หรือ

- Clinical response (ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ ได้มีการตรวจติดตามผล Ascites profile หลังการรักษา ครบ 48 ชั่วโมงและมีไข้ขณะวินิจฉัย SBP) หลังจากได้รับ ยาปฏิชีวนะครบ 48 ชั่วโมง ไข้ลดต่ำกว่า 37.8°C

ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม เชฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ดังนี้

1. กรณีผล Ascites culture positive:

Ascites culture ขึ้นชื่อที่ Resist ต่อยากลุ่ม เชฟโลสปอริน รุ่นที่ 3

2. กรณีผล Ascites culture negative:

2.1 ผู้ป่วยที่ Hemoculture positive:

Hemoculture ขึ้นชื่อที่ Resist ต่อยากลุ่ม เชฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 (ไม่ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่มใด ก็ตาม)

2.2 ผู้ป่วยที่ Hemoculture negative:

(คัดเลือกเฉพาะผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม เชฟโลสปอริน รุ่นที่ 3)

- Laboratory response ผล Ascites profile หลังจากได้รับยาปฏิชีวนะครบ 48 ชั่วโมง Ascites PMN ลดลงน้อยกว่า ร้อยละ 25 เทียบกับก่อนรักษา⁶ หรือ

- Clinical response (ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่

ได้มีการตรวจติดตามผล Ascites profile หลังการรักษา ครบ 48 ชั่วโมง และมีไข้ขณะวินิจฉัย SBP) หลังจากได้ รับยาปฏิชีวนะครบ 48 ชั่วโมงยังมีไข้ (อุณหภูมิร่างกาย มากกว่าหรือเท่ากับ 37.8°C)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

1. ใช้ Descriptive statistic บรรยายข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลต่อเนื่องแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน ข้อมูลเป็นกลุ่มแสดงเป็นความถี่และร้อยละ

2. ใช้ Bivariate analysis ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม เชฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 และ ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเสียชีวิตของผู้ป่วยด้วย Fisher's Exact Chi-square

3. ใช้ Multivariate analysis ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการตอบสนองต่อ เชฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 และระหว่าง ปัจจัยเสี่ยงกับการเสียชีวิตของผู้ป่วย ด้วย Binary logistic regression analysis โดยคัดเลือกตัวแปรจาก Bivariate ที่มีค่า p น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.2 เข้าสู่ Model การวิเคราะห์ (กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติจาก Multivariate analysis ที่ $p < 0.05$)

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงสถิติทั้งหมด ใช้โปรแกรม IBM SPSS statistics เวอร์ชัน 24

ผลการศึกษา

มีผู้เข้าเกณฑ์การศึกษารวม 93 คน ผู้ป่วยที่ตอบ สอนงต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม เชฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 จำนวน 71 ราย (ร้อยละ 76.3) ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม เชฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 23.7) ข้อมูล พื้นฐาน และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน	ทั้งหมด (n=93) (ร้อยละ)	กลุ่มไม่ตอบสนองต่อ เซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ^a (n=22) (ร้อยละ)	กลุ่มตอบสนองต่อ เซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ^b (n=71) (ร้อยละ)	p-value
อายุเฉลี่ย (ปี)	56.8	58.8	57	0.50
เพศ				0.81
เพศหญิง	46 (49.5)	11 (50)	35 (49.3)	
เพศชาย	47 (50.5)	11 (50)	36 (50.7)	
สาเหตุของตับแข็ง				0.70
แอลกอฮอล์	29 (31.2)	8 (36.4)	21 (29.6)	
ไวรัสตับอักเสบบี	22 (23.7)	3 (13.6)	19 (26.7)	
ไวรัสตับอักเสบบี/ภูมิคุ้มกันตนเองต่อตับ/ ไขมนัสสะสมคั่งในตับ	11 (11.8)	3 (13.6)	8 (11.3)	
มากกว่า 1 สาเหตุ ได้แก่	19 (20.4)	4 (18.2)	15 (21.1)	
แอลกอฮอล์และไวรัสตับอักเสบบี				
แอลกอฮอล์และไวรัสตับอักเสบบี				
แอลกอฮอล์และไวรัสตับอักเสบบีและซี				
แอลกอฮอล์และภูมิคุ้มกันตนเองต่อตับ และไวรัสตับอักเสบบี				
ไม่ทราบสาเหตุ	12 (12.9)	4 (18.2)	8 (11.3)	
Child-Pugh score				0.32
Child-Pugh A, B**	35 (37.7)	6 (27.3)	29 (40.8)	
Child-Pugh C	58 (62.3)	16 (72.7)	42 (59.2)	
MELD score [#] (พิสัย)	8-40	15-40	8-40	0.28
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	25.3 ± 7.5	26.8 ± 6.0	24.9 ± 7.9	
น้อยกว่า 18	13 (14.0)	1 (4.5)	12 (16.9)	
มากกว่าหรือเท่ากับ 18	68 (73.1)	17 (77.3)	50 (70.4)	
อาการและอาการแสดง				
ไข้	74 (79.6)	19 (86.4)	55 (77.5)	0.55
ปวดท้อง	66 (71)	15 (68.2)	50 (70.4)	1.00
คลื่นไส้อาเจียน	19 (20.4)	3 (13.6)	16 (22.5)	0.37
ถ่ายเหลว	31 (33.3)	12 (54.5)	19 (26.8)	0.04
ประวัติล้างไตในอดีต อย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ (คน)	2 (2.2)	1 (4.5)	1 (1.1)	0.38

** คัดรวม Child-Pugh score A, B เนื่องจากกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอรินรุ่นที่ 3 ไม่มีค่าความถี่ที่ Child-Pugh A

จำนวนคนใช้รวม 80 ราย เนื่องจากผู้ป่วยที่มีผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการไม่ครบตามค่าที่ต้องใช้คำนวณ MELD score 13 ราย

a จำนวนคนใช้รวมที่สามารถคำนวณ MELD score ได้ ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 เท่ากับ 18 ราย

b จำนวนคนใช้รวมที่สามารถคำนวณ MELD score ได้ ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 เท่ากับ 62 ราย

ตารางที่ 2 ข้อมูลค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยในการศึกษา ก่อนการรักษา

ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ทั้งหมด (n=93)	กลุ่มไม่ตอบสนองต่อ เซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ^a (n=22)	กลุ่มตอบสนองต่อ เซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ^b (n=71)	p-value
ปริมาณเม็ดเลือดขาวในน้ำเยื่อช่องท้อง* (ฟิลล์)	370-44,258	370-16,670	384-44,258	0.23
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (cells/mm ³)	6,640.1 $\pm$ 8,107.2	5,512.7 $\pm$ 4,614.91	6,969.0 $\pm$ 8,870.3	
ปริมาณนิวโทรฟิลในน้ำเยื่อช่องท้อง* (ฟิลล์)	253-39,832	253-14,170	254-39,832	0.14
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (cells/mm ³)	5,667.7 $\pm$ 7518.9	4,536.9 $\pm$ 3,812.9	6,018.1 $\pm$ 8,331.5	
ปริมาณโปรตีนในน้ำเยื่อช่องท้อง* ^a (ฟิลล์)	0.2-5.0	0.2-2.7	0.3-5.0	0.77
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (g/dL)	1.3 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.9	
ปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือด* (ฟิลล์)	1,000-92,000	1,100-19,850	1,000-92,000	0.08
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (cells/mm ³)	11,387.5 $\pm$ 11,579.5	6,877.3 $\pm$ 4,459.1	12,773.5 $\pm$ 12,730.8	
ปริมาณฮีโมโกลบินในเลือด* (ฟิลล์)	2.5-14.4	2.5-14.4	4.7-13.4	1.00
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (g/dL)	9.4 $\pm$ 2.1	9.5 $\pm$ 2.6	9.4 $\pm$ 2.0	
ปริมาณเกร็ดเลือด* (ฟิลล์)	23,000-728,000	23,000-322,000	35,000-728,800	1.00
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (cells/mm ³)	119,641.3 $\pm$ 96,212.2	106,409.1 $\pm$ 65,374.1	123,800 $\pm$ 104,087.1	
ค่าครีทีนีน* (ฟิลล์)	0.47-10.1	0.71-10.1	0.5-5.3	0.70
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mg/dL)	1.8 $\pm$ 1.5	2.2 $\pm$ 2.6	1.6 $\pm$ 1.0	
ค่า total bilirubin* (ฟิลล์)	0.3-33.4	0.3-29.0	0.5-33.4	0.73
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mg/dL)	6.8 $\pm$ 7.9	8.1 $\pm$ 8.9	6.5 $\pm$ 7.7	
อัลบูมินในเลือด* (ฟิลล์)	1.1-3.2	1.5-2.9	1.1-3.2	0.47
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (g/dL)	2.1 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.5	
โซเดียมในเลือด* (ฟิลล์)	116.6-141.0	116.9-141.0	116.6-141.0	0.46
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mEq/L)	129.9 $\pm$ 5.3	130.0 $\pm$ 6.2	129.9 $\pm$ 5.1	
INR* (ฟิลล์)	1.1-6.5	1.1-3.0	1.7-6.5	0.86
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.9 $\pm$ 0.8	1.8 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.9	

* ปริมาณขณะวินิจฉัยก่อนเริ่มรักษา

^a ใช้ Chi-Square เปรียบเทียบปริมาณโปรตีนในน้ำเยื่อช่องท้อง ตามตารางที่ 3

ผู้ป่วยที่ Ascites culture positive 25 ราย (ร้อยละ 26.9) Negative 67 ราย (ร้อยละ 72.0) ไม่มีข้อมูล 1 ราย (ร้อยละ 1.1) กลุ่มที่ Ascites culture positive เป็นกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ทั้งสิ้น 14 ราย (ร้อยละ 56.0) โดยเชื้อที่พบมากที่สุด คือ *Escherichia coli* ESBL 8 ราย (ร้อยละ 32.0) รองลงมา คือ *Klebsiella pneumoniae* ESBL 2 ราย (ร้อยละ 8.0) พบผู้ป่วยที่ Hemoculture positive 32 ราย (ร้อยละ 34.4) Negative 57 ราย (ร้อยละ 61.3) ไม่มีข้อมูล 4 ราย (ร้อยละ 4.3) กลุ่มที่ Hemoculture positive เป็นกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ทั้งสิ้น 10 ราย (ร้อยละ 31.3) โดยเชื้อที่พบมากที่สุด คือ *Escherichia coli* ESBL 6 คน (ร้อยละ 18.8) รองลงมา คือ *Klebsiella*

pneumoniae ESBL, *Enterococcus* sp. ชนิดละ 2 ราย (ร้อยละ 6.3)

เมื่อทดสอบด้วย Bivariate analysis พบปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอรินรุ่นที่ 3 ในผู้ป่วยที่มีภาวะ SBP ได้แก่ การได้รับยากลุ่มเซฟโลสปอรินรุ่นที่ 3 ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา ($p = 0.01$) ประสิทธิภาพเฉพาะเชื้อดื้อต่อยากลุ่มเซฟโลสปอรินรุ่นที่ 3 ($p = 0.07$) (ตารางที่ 3) เมื่อนำมาทดสอบด้วย Multivariate analysis พบเพียงปัจจัยเดียวที่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ การได้รับยากลุ่มเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา (odd ratios 3.89, 95%CI 1.33-11.36, $p = 0.01$) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 Bivariate analysis ระหว่างปัจจัยเสี่ยง และการตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในผู้ป่วย SBP

ปัจจัยเสี่ยง	กลุ่มไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 (n=22) (ร้อยละ 23.7)	กลุ่มตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 (n=71) (ร้อยละ 76.3)	χ^2	p-value
การได้รับยาเซฟโลสปอรินรุ่นที่ 3 ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา			8.14	0.01
มี	16 (72.7)	27 (38)		
ไม่มี	6 (27.3)	44 (62)		
ประวัติภาวะ SBP ในอดีต			1.56	0.22
มี	6 (27.3)	11 (15.5)		
ไม่มี	16 (72.7)	60 (84.5)		
ประวัติผลเพาะเชื้อต่อยาเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3			4.24	0.07
มี	6 (27.3)	7 (9.9)		
ไม่มี	16 (72.6)	64 (90.1)		
การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่เซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา			0.82	0.55
มี	3 (13.6)	16 (22.5)		
ไม่มี	19 (86.4)	55 (77.5)		
Child-Pugh score			1.32	0.32
A,B	6 (27.3)	29 (40.8)		
C	16 (72.7)	42 (59.2)		
MELD score #			1.95	0.28
<18	1 (4.5)	12 (16.9)		
มากกว่าหรือเท่ากับ 18	17 (77.3)	50 (70.4)		

จำนวนคนไข้วรรณ 80 ราย เนื่องจากผู้ป่วยที่มีผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการไม่ครบตามค่าที่ต้องใช้คำนวณ MELD score 13 ราย

ตารางที่ 4 Multivariate logistic regression analysis ระหว่างปัจจัยเสี่ยงและการตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในผู้ป่วย SBP

ปัจจัยเสี่ยง	OR	95% CI	p-value
การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา	3.89	1.33-11.36	0.01
ประวัติ SBP ในอดีต	2.65	0.74-9.52	0.14

* คัดเลือกตัวแปรจาก Bivariate analysis ที่มีค่า p น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.2 เข้าสู่ Model การวิเคราะห์

จากการศึกษาในผู้ป่วยเสียชีวิต 17 ราย (ร้อยละ 18.3) ผู้เสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมดในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 7 ราย (ร้อยละ 31.8) ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 14.1) สาเหตุและอัตราการเสียชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อทดสอบด้วย Bivariate analysis พบปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย SBP ได้แก่

Creatinine ขณะวินิจฉัยมากกว่า 2.0 mg/dL ($p = 0.04$) total bilirubin มากกว่า 3.0 mg/dL ($p = 0.02$) INR มากกว่า 2.2 ($p = 0.08$) MELD score มากกว่าหรือเท่ากับ 18 ($p = 0.06$) (ตารางที่ 5) เมื่อทดสอบด้วย Multivariate analysis พบปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติเพียงปัจจัยเดียว คือ ค่า INR ที่ มากกว่า 2.2 (odds ratio 5.20, 95%CI 1.18-22.99, $p = 0.03$) (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 5 Bivariate analysis ระหว่างปัจจัยเสี่ยง และการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะ SBP

ปัจจัยเสี่ยง	กลุ่มที่เสียชีวิต(n=17) (ร้อยละ)	กลุ่มที่รอดชีวิต(n=76) (ร้อยละ)	χ^2	p-value
ค่าครีทีนินขณะวินิจฉัย[@]			5.99	0.04
0-2.0	9 (52.9)	62 (81.6)		
>2.0	7 (41.2)	12 (15.8)		
ค่า total bilirubin[#]			2.13	0.12
0.1-3.0	4 (23.5)	32 (42.1)		
>3.0	13 (76.5)	43 (56.6)		
อัลบูมินในเลือด^{\$}			0.08	1.00
0.1-2.8	16 (94.1)	70 (92.1)		
>2.8	1 (5.9)	6 (7.9)		
INR^α			3.28	0.08
0.1-2.2	9 (52.9)	57 (75.0)		
> 2.2	8 (47.1)	19 (25.0)		
Child-Pugh score			0.79	0.41
A,B	8 (47.1)	27 (33.5)		
C	9 (52.9)	49 (64.5)		
MELD score			3.88	0.06
<18	0	13 (17.1)		
18 ขึ้นไป	16 (94.1)	51 (67.1)		

@ กำหนดช่วงครีทีนินเป็น 2 ช่วง 0-2.0, >2.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เนื่องจากกลุ่มที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยที่มีช่วงครีทีนิน 0-1.0 mg/dL จำนวน 2 คน, ช่วงครีทีนิน 1.1-2.0 mg/dL จำนวน 7 คน ทางผู้วิจัยจึงต้องทำการรวมกลุ่มค่าครีทีนินเข้าด้วยกัน เพื่อให้สามารถคำนวณ Chi-square ได้

กำหนดช่วงค่า Total bilirubin (TB) เป็น 2 ช่วง 0.1-3.0, >3.0 mg/dL เนื่องจากกลุ่มที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยที่มี TB 0.1-2.0 mg/dL จำนวน 2 คน, 2.1-3.0 mg/dL จำนวน 2 คน ทางผู้วิจัยจึงต้องทำการรวมกลุ่ม TB เข้าด้วยกัน เพื่อให้สามารถคำนวณ Chi-square ได้

\$ กำหนดช่วงอัลบูมินในเลือดเป็น 2 ช่วง 0.1-2.8, >2.8 g/dL เนื่องจากกลุ่มที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยที่มีอัลบูมิน 2.8-3.5 g/dL จำนวน 1 คน, >3.5 g/dL จำนวน 1 คน ทางผู้วิจัยจึงต้องทำการรวมกลุ่มอัลบูมินเข้าด้วยกัน เพื่อให้สามารถคำนวณ Chi-square ได้

α กำหนดช่วง INR เป็น 2 ช่วง 0.1-2.2, >2.2 เนื่องจาก กลุ่มที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยที่มี INR <1.7 จำนวน 5 คน, 1.7-2.2 จำนวน 4 คน ทางผู้จัดทำจึงต้องทำการรวมกลุ่ม INR เข้าด้วยกัน เพื่อให้สามารถคำนวณ Chi-square ได้

ตารางที่ 6 Multivariate logistic regression analysis ระหว่างปัจจัยเสี่ยง และการเสียชีวิตในผู้ป่วย SBP

ปัจจัยเสี่ยง	OR	95% CI	p-value
ค่าครีทีนินขณะวินิจฉัย	2.56	0.61-10.77	0.20
ค่า total bilirubin	0.78	0.14-4.22	0.77
INR > 2.2	5.20	1.18-22.99	0.03
MELD score	0	0	1.00

* คัดเลือกตัวแปรจาก Bivariate analysis ที่มีค่า p น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.2 เข้าสู่ Model การวิเคราะห์

อภิปรายผล

จากการศึกษานี้พบความชุกของภาวะ SBP ที่ไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 23.7 ซึ่งมีจำนวนใกล้เคียงกับการศึกษาที่มีก่อนหน้านี้

ร้อยละ 16.2 - 45.0^{2,3,4} แต่พบเชื้อจาก Ascites culture ร้อยละ 26.9 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้าที่พบเชื้อจาก Ascites culture ร้อยละ 35-40^{3,4} ซึ่งอาจเกิดจากข้อจำกัดของการศึกษา ที่เป็นการศึกษาย้อนหลังทำให้มีข้อมูล

บางส่วนสูญหาย ร่วมกับไม่ได้ส่งตรวจ Ascites culture โดยใช้ขวด Hemoculture BACTEC จึงอาจทำให้ผล Ascites culture ตรวจไม่พบเชื้อมากขึ้น ผู้จัดทำเห็นว่าควรมีการกำหนดนโยบายการส่งตรวจ Ascites culture ให้เป็นมาตรฐาน โดยใช้ขวด Hemoculture BACTEC

จากการศึกษานี้พบว่า ผล Ascites culture พบเป็นแบคทีเรียแกรมลบมากที่สุด เชื้อดื้อยาที่พบมากที่สุดคือ *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* ESBL เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้า^{1,3,4} ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอรินรุ่นที่ 3 ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ มีเพียงปัจจัยเดียว คือ ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในช่วง 90 วันก่อนวินิจฉัยภาวะ SBP ต่างจากการศึกษาก่อนหน้า³ ที่พบหลายปัจจัย ได้แก่ การทำ Invasive procedure ในระบบทางเดินอาหารในช่วง 14 วันที่ผ่านมา ประวัติได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้า-แลคแทม ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา และการติดเชื้อในโรงพยาบาล ทางผู้ทำวิจัยคาดว่าเกิดจาก ไม่มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล และผู้ป่วยที่ได้รับการทำ Invasive procedure ในระบบทางเดินอาหารในช่วง 14 วันที่ผ่านมา เข้าร่วมในการศึกษา

อัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 18.3 ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า^{3,4,7} ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย SBP คือ ค่า INR ที่สูงมากกว่า 2.2 ขณะวินิจฉัยเพียงปัจจัยเดียว ต่างจากการศึกษาก่อนหน้า² ที่พบหลายปัจจัย ได้แก่ ค่าบิลิรูบินที่สูง INR สูง อัลบูมินต่ำ Child-Pugh score และ MELD score สูง ทางผู้วิจัยคาดว่าความแตกต่างนี้เป็นผลมาจากผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ในกลุ่มที่เสียชีวิต และกลุ่มที่มีชีวิตรอด ไม่แตกต่างกัน Child-Pugh score และ MELD score ไม่แตกต่างกัน

ผู้ป่วยตับแข็งที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในช่วง 90 วัน ก่อนได้รับการวินิจฉัยภาวะ SBP มีความเสี่ยงต่อการไม่ตอบสนองต่อเซฟโลสปอรินรุ่นที่ 3 มากกว่าผู้ที่ไม่เคยประวัติการได้รับยา ถึง 3.8 เท่า ดังนั้นอาจใช้ประวัตินี้ในการพิจารณาเลือกจ่ายยาปฏิชีวนะอื่นที่ไม่ใช่เซฟโลสปอริน รุ่นที่ 3 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้อย่างเหมาะสม

ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้และข้อ

เสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป คือ อนาคตควรมีการศึกษาเรื่อง ชนิด Prospective study และจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Kim JH, Jeon YD, Jung IY, Ahn MY, Ahn HW, Ahn JY, et al. Predictive factors of spontaneous bacterial peritonitis caused by gram-positive bacteria in patients with cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*[Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 10];95:e3489. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998712/pdf/medi-95-e3489.pdf>
2. Sarwar S, Tarique S, Waris U, Khan AA. Cephalosporin resistance in community acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Pak J Med Sci* 2019;35:4-9.
3. Sofjan AK, Musgrove RJ, Beyda ND, Russo HP, Lasco TM, Yau R, et al. Prevalence and predictors of spontaneous bacterial peritonitis due to ceftriaxone-resistant organisms at a large tertiary centre in the USA. *J Glob Antimicrob Resist* 2018;15:41-7.
4. Chaulk J, Carbonneau M, Qamar H, Keough A, Chang H, Ma M, et al. Third-generation cephalosporin-resistant spontaneous bacterial peritonitis: a single-centre experience and summary of existing studies. *Can J GastroenterolHepatol* 2014;28:83-8.
5. Sajjad M, Khan ZA, Khan MS. Ascitic fluid culture in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2016;26:658-61.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
7. Niu B, Kim B, Limketkai BN, Sun J, Li Z, Woreta T, et al. Mortality from Spontaneous bacterial peritonitis among hospitalized patients in the USA. *Dig Dis Sci*. 2018;63:1327-33.
8. Lolekha P, Chunlertrith K. Spontaneous bacterial peritonitis, causes and antibiotic usage in Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2001;84:995-9.