



นิพนธ์ต้นฉบับ

ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตจากเชื้อสเตรปโตคอคคัส นิวโมเนีย ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า

วิทย์ศ นามศิริพงศ์พันธุ์ พ.บ.*

Abstract **Streptococcus pneumoniae Bacteremia in Prapokklao Hospital**
Vithayut Namsiripongpun M.D.*

* Department of Medicine, Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province, Thailand
J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2003;20:127-134.

Objective : To study clinical presentation of *S. pneumoniae* bacteremic patients in Prapokklao Hospital. To report the incidence of drug resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from blood culture in Prapokklao Hospital. To examine the effect of resistance to penicillin and cephalosporin on the mortality of patients with *S. pneumoniae* bacteremia.

Methods : Retrospective chart review of patients with hemoculture positive for *S. pneumoniae* from January 2000 to December 2002. All *S.pneumoniae* isolated from blood were determined for sensitivity to penicillin by using oxacillin disk diffusion test and determined MIC of penicillin and cefotaxime by E -test.

Result : *S. pneumoniae* was isolated from blood in 45 patients within 3 year, average 15 cases per year. Male is more common than female M : F = 2 : 1, average age 35.6 years range from 5 month to 81 years. Most common age group was < = 10 years(24.4 percent), Most patients had comorbid condition, HIV infection was the most common underlying disease (26.7 percent) followed by alcoholic abuse (13.3 percent). Fever was the most common chief complain (57.8 percent) follow by respiratory symptoms (35.6 percent) and gastrointestinal symptoms (28.9 percent). Most patients (88.9 percent) had other side of infection, pneumonia (57.6 percent), diarrhea (17.8 percent) and meningitis (15.6 percent). Among the 45 patients 13 (37.5 percent) had penicillin resistant strains of *S. pneumoniae* minimal inhibitory concentration (MIC) of penicillin > = 0.12 to 3.0 μ g per milliliter and 7 patients (20 percent) had cephalosporin resistant strains (MIC of cefotaxime= 1.0 to 4.0 μ g per milliliter) mortality rate was 60.0 percents with penicillin - resistant strains, as compared with 32.0 percent in patient with penicillin sensitive strains (P = 0.107). Mortality rate was 71.4 percent with cephalosporin resistant strains, compared

* Department of Medicine Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province

with 36.4 percent in patients with cephalosporin sensitive strain ($P = 0.113$). No relationship was seen between patient age, systolic blood pressure, comorbid conditions, leukocyte counts, sources of infection and overall mortality. Factors relating to increased mortality were a high respiratory rate ($p=0.037$); high blood urea level ($p= 0:047$) and the presence of conscious change ($p=0.023$) on admission to hospital. The overall mortality rate was 48.9 percent. The mean MIC of penicillin is $0.392 \mu\text{g} / \text{ml}$ is more than mean MIC of cefotaxime ($0.290 \mu\text{g} / \text{ml}$) significantly ($P = 0.043$) and MIC of penicillin is correlate with MIC of cefotaxime ($P = 0.001$), correlation coefficient was 0.948.

Conclusion : *S. pneumoniae* is not common in Prapokkloa Hospital, and had high mortality rate. The drug resistant strains of *S. pneumoniae* had tendency to more mortality rate than sensitive strain but no statistic significance. Factors relating to increased mortality were a high respiratory rate; high blood urea level and the presence of conscious change on admission to hospital. MIC of penicillin was higher than and correlated with MIC of cefotaxime.

บทนำ

Streptococcus pneumoniae เป็นเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อที่สำคัญของมนุษย์ และเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการเกิดปอดอักเสบจากชุมชน^{1,2} นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในอดีตเชื้อ *S. pneumoniae* ไวต่อยาปฏิชีวนะรักษาได้ง่าย การรักษาใช้ Penicillin ก็ได้ผลดี ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาพบว่า เชื้อ *S. pneumoniae* มีอุบัติการณ์ดื้อยามากขึ้น ปัจจุบันได้แพร่กระจายไปประเทศต่าง ๆ³⁻⁵ สำหรับประเทศไทยมีรายงานพบเชื้อ *S. pneumoniae* ดื้อต่อ penicillin (PRSP) ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2537⁶ และมีรายงานเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในปี พ.ศ. 2542 พบเชื้อ PRSP มากกว่าร้อยละ 50⁷ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ ขนาด 733 เตียงและเป็นศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก พบ PRSP ร้อยละ 50 ของเชื้อ *S. pneumoniae* ในปี 2542⁸ แต่ยังไม่มีการศึกษา

การดื้อยา Penicillin ของเชื้อ *S.pneumoniae* ที่แยกได้จากกระแสเลือด ลักษณะอาการทางคลินิก และผลกระทบของเชื้อดื้อยาต่อการรักษา

วัตถุประสงค์การศึกษา

ศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ติดเชื้อ *S. pneumoniae* ในกระแสเลือด อัตราตาย การดื้อยาของเชื้อ *S. pneumoniae* ต่อ penicillin และ cefotaxime การดื้อยาที่มีผลกระทบต่อการรักษาผู้ป่วยและ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตของผู้ป่วย

วิธีการศึกษา

ศึกษาโดยการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังเป็นระยะเวลา 3 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2543 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2545 เชื้อ *S. pneumoniae* ทุกสายที่แยกได้จากเลือด จะถูกนำมาทดสอบความไวต่อ Penicillin ด้วยวิธี disk diffusion (Kisby Bauer disk) โดยใช้ oxacillin disk ขนาด $1 \mu\text{g}$ เป็นตัวทดสอบความไวต่อ Penicillin และเชื้อเกือบทั้งหมดได้นำไปหาค่า MIC ต่อ penicillin และ cefotaxime โดยวิธี E (ellipes) test. สำหรับ oxacillin disk ถ้าพบ clear zone เท่ากับหรือน้อยกว่า 19 มม. ถือว่าเชื้อดื้อยา ส่วน E - test เชื้อที่ไวต่อ penicillin เมื่อ MIC ของ penicillin $\leq 0.06 \text{ mcg/ml}$ ดื้อปานกลางเมื่อ MIC = $0.12 - 1.0 \text{ mcg/ml}$ ดื้อมากเมื่อ MIC $\geq 2 \text{ mcg/ml}$ ความไวของเชื้อต่อ Cefotaxime เชื้อมีความไว เมื่อ MIC $\geq 0.5 \text{ mcg/ml}$ ดื้อปานกลางเมื่อ MIC = 1 mcg/ml ดื้อมากเมื่อ MIC $\geq 2 \text{ mcg/ml}$

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้วิเคราะห์โดยโปรแกรมสำเร็จรูป (SPSS) คำนวณหา Odds ratio และคำนวณหา 95 percent confidence interval และค่า P values คำนวณโดย Fisher's two tailed extract test ความสัมพันธ์ระหว่าง MIC ของ penicillin และ cefotaxime วัดโดยใช้ Pearson correlation coefficient

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยติดเชื้อ *S. pneumoniae* ในกระแสเลือด ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2543 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2545 ทั้งสิ้น 45 ราย เฉลี่ย 15 ราย / ปี ผู้ป่วยอายุ ตั้งแต่ 5 เดือน ถึง 81 ปี เฉลี่ยอายุ 35.6 ปี ช่วงอายุที่ พบบ่อยที่สุดคือ แรกเกิดถึง 10 ปี ร้อยละ 24.4 (11 ราย) รองลงมาคือช่วง > 30 - 40 ปี และ > 40 - 50 ปี (ตาราง ที่ 1)

ตารางที่ 1 ผู้ป่วยติดเชื้อ *S. pneumoniae* แยกตามอายุ

อายุ	จำนวน	ร้อยละ
แรกเกิด - 10 ปี	11	24.4
> 10 - 20 ปี	2	4.4
> 20 - 30 ปี	4	8.9
> 30 - 40 ปี	8	17.8
> 40 - 50 ปี	8	17.8
> 50 - 60 ปี	5	11.1
> 60 -	7	15.6

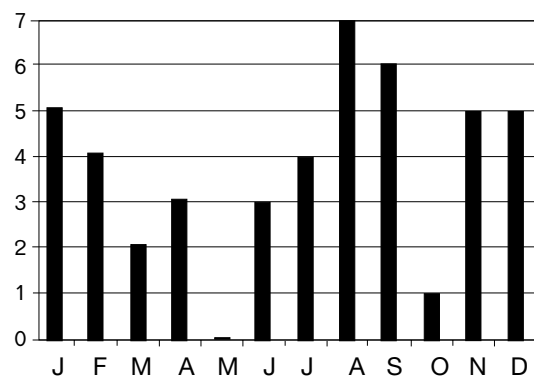
พบในชายมากกว่าหญิง ในอัตราส่วน 2 : 1 (30 / 15 ราย) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี underlying disease มาก่อน โรคที่ผู้ป่วยเป็นมาก่อน พบบ่อยที่สุดคือติดเชื้อ HIV (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 Underlying disease ผู้ป่วยติดเชื้อ *S. pneumoniae* ในกระแสเลือด

อายุ	จำนวน	ร้อยละ
Underlying disease	จำนวนราย	ร้อยละ
ติดเชื้อ HIV	12	26.7
Alcoholic abuse	6	13.3
Steroid used	4	8.9
Cirrhosis	3	6.7
DM	2	4.4
อื่นๆ	10	22.2
ไม่มี Underlying disease	10	22.2

การติดเชื้อพบบ่อยระหว่างเดือน มิถุนายน-กันยายน ซึ่งเป็นช่วงฤดูฝน (แผนภูมิที่ 1)

แผนภูมิที่ 1 จำนวนผู้ป่วยแยกตามเดือน การติดเชื้อพบ บ่อยระหว่างเดือน มิถุนายน-กันยายน (ฤดูฝน) พบมากที่สุดเดือนสิงหาคม และ พบน้อยที่สุดเดือนพฤษภาคม



อาการนำของผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยเรื่องไข้ ร้อยละ 57.8 (26 ราย) ตามด้วยอาการทางระบบทางเดินหายใจ (ไอ เหนื่อย) ร้อยละ 35.6 (16 ราย) และ อาการทางเดินอาหาร (ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว) ร้อยละ 28.9 (13 ราย) ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อาการนำของผู้ป่วยติดเชื้อ *S. pneumoniae* ในกระแสเลือด

อาการนำ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ไข้	26	57.8
อาการทางเดินหายใจ*	16	35.6
อาการทางเดินอาหาร**	13	28.9
อาการทางระบบประสาท***	7	15.6
อื่นๆ	5	11.7

* อาการทางเดินหายใจ ได้แก่ ไอ, หอบเหนื่อย

** อาการทางเดินอาหาร ได้แก่ ถ่ายเหลว, ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน

*** อาการทางระบบประสาท ได้แก่ ชี้น ชัก ไม่รู้สึกตัว

ผู้ป่วยจำนวน 5 รายถูกรับไว้รักษาที่กลุ่มงาน ศัลยกรรม 1 ราย มาด้วยปวดท้องและไข้ วินิจฉัยเป็น ไข้ตั้งอีกเสบ ได้รับการผ่าตัดแต่ไส้ติ่งปกติ ผลเพาะเชื้อ จากกระแสขึ้นเชื้อ S. pneumoniae 2 รายได้รับ อุบัติเหตุและติดเชื้อ S. pneumoniae ระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล 1 รายมาด้วยปวดหลัง ถูกรับไว้รักษาที่กลุ่ม งานศัลยกรรมกระดูก ต่อมาซ็อกและผลเพาะเชื้อใน กระแสเลือดขึ้น S. pneumoniae และอีก 1 รายมาด้วย อาเจียนเป็นเลือด

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะติดเชื้อตำแหน่งอื่นร่วมด้วย ปอดบวมพบบ่อยที่สุด ร้อยละ 57.8 (26 ราย) รองลงมา ได้แก่ อูจจาระร่วง ร้อยละ 17.8 (8 ราย) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อร่วมกับการติดเชื้อ S. pneumoniae ในกระแสเลือด

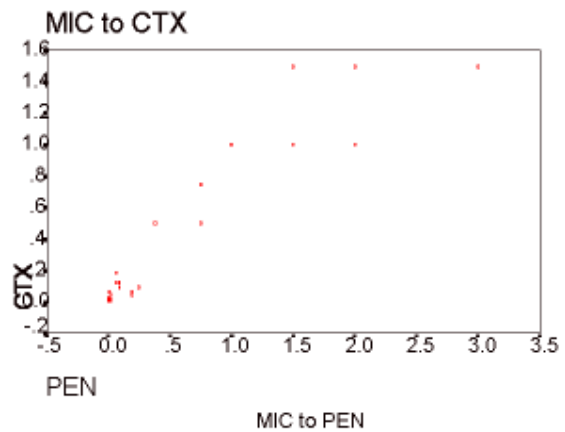
ติดเชื้อ	จำนวน	ร้อยละ
Pneumonia	26	57.6
Diarrhea	8	17.8
Meningitis	7	15.6
Primary Peritonitis	3	6.7
ไม่มีตำแหน่ง ติดเชื้ออื่น	5	11.1

หมายเหตุ : ผู้ป่วยบางรายมีการติดเชื้อมากกว่า 1 แห่ง

เชื้อ S. pneumoniae ที่แยกได้ทั้งหมด 45 สายพันธุ์ ทุกสายพันธุ์ถูกทดสอบโดย oxacillin disk และ 40 สายพันธุ์ ถูกทดสอบความไวต่อ penicillin และ cefotaxime ด้วย E test (5 สายพันธุ์ ทดสอบโดย oxacillin disk พบว่าไวต่อ oxacillin ไม่ได้ทำการ ทดสอบด้วย E - test) ความไวของเชื้อ S. pneumoniae ต่อ penicillin และ cefotaxime พบว่าเชื้อ S. pneumoniae ไวต่อ penicillin ร้อยละ 66.7 คือปานกลางร้อยละ 20 และดื้อมากร้อยละ 13.3 ความไวต่อ cefotaxime ร้อยละ 80 คือปานกลางร้อยละ 12.5 และดื้อมากร้อยละ 7.5 ค่าเฉลี่ยของ MIC ของ penicillin เท่ากับ 0.392 +/- 0.717 มีค่าสูงกว่าค่าเฉลี่ยของ MIC ของ cefotaxime ซึ่งมีค่า เท่ากับ 0.290 +/- 0.469 อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (P =

.001) ความสัมพันธ์ ระหว่าง MIC ของ Penicillin และ MIC ของ cefotaxime ของเชื้อ S.pneumoniae มีค่า correlation coefficient = 0.948 (แผนภูมิที่ 2)

แผนภูมิที่ 2 ความสัมพันธ์ ระหว่าง MIC ของ penicillin และ MIC ของ cefotaxime ของเชื้อ S.pneumoniae มีค่า correlation coefficient = 0.948 เมื่อค่า MIC ของ penicillin สูงขึ้น MIC ของ cefotaxime จะสูงตามไปด้วย



ผู้ป่วย S.pneumoniae เสียชีวิตทั้งหมด 22 ราย จากผู้ป่วย 45 ราย อัตราตายเท่ากับร้อยละ 48.9 ผู้ป่วย ที่รักษาด้วย penicillin หรือ ampicillin ในการรักษามี อัตราการตายน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ (p<0.001) odds ratio=0.12 (95% confidence interval=0.03-0.48) ผู้ป่วยที่ได้รับ cefotaxime หรือ ceftriaxone มีอัตราการ เสียชีวิตไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับ(p=.533)

ปัจจัยที่ผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยคือ หายใจ เร็วมากกว่า 35 ครั้ง/นาทีหรือใช้เครื่องช่วยหายใจ OR=5.33 (CI=1.13-25-25.12) ไม่รู้สึกตัว OR=5.56 (CI=1.27-24.29) BUN มากกว่า 40 mg/dl OR=4.62 (CI=1.05-20.32) (ตารางที่ 5)

ผู้ป่วย 2 ราย เป็น meningitis จากเชื้อคือยา PRSP โดยมี MIC ของ penicillin เท่ากับ 0.75 และ 1 mcg/ml และ MIC ของ cefotaxime เท่ากับ 0.75 และ 1 mcg/mg ทั้ง 2 รายนี้รักษาด้วย cefotaxime และ เสียชีวิตทั้ง 2 ราย

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตของผู้ป่วย

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิต / จำนวนผู้ป่วย	อัตราการตาย ร้อยละ	Unadjust Odds Ratio (95% confidence interval)	P value
แรกเกิด - 1 ปี	3/4	75.0	3.71(.353-38.93)	0.333
>1 - 70 ปี	17/38	44.7	1.0	-
>70	2/3	66.7	2.47(.206-29.63)	0.588
เพศ				
หญิง	5 / 15	33.3	1.0	-
ชาย	17 / 30	56.7	2.6 (0.72-9.54)	0.14
โรคหรือความผิดปกติเดิม				
HIV infection				
No	16 / 33	48.5	1.0	-
Yes	6 / 12	50.0	1.05 (0.19-5.87)	1.00
Alcoholic abuse				
No	19 / 39	48.7	1.0	-
Yes	3 / 6	50.0	1.053	1.0
ลักษณะอาการทางคลินิกแรกรับ				
ซีมี ไม่รู้สึกตัว*				
No	12/36	37.5	1.0	-
Yes	10/13	76.9	5.56(1.27-24.29)	0.23
RR>35/min หรือ ช่วยหายใจ*				
No	9/27	33.3	1.0	-
Yes	8/11	72.7	5.33(1.13-25.12)	0.012
Systolic pressure < 90 mmHg				
No	15/36	41.7	1.0	-
Yes	7/9	77.8	4.9(0.89-26.97)	0.071
Leukopenia (<5000 cells/ml)				
No	20/39	51.3	1.0	-
Yes	2/6	33.36	0.47 (0.078-2.9)	0.663
BUN>40 mg/dl*				
No	13/33	39.4	1.0	-
Yes	9/12	75.0	4.62(1.05-20.31)	0.047
มีตำแหน่งติดเชื้อ				
Pneumonia				
No	10/19	51.3	1.0	-
Yes	12/26	46.2	0.77(0.24-2.52)	0.668

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิต / จำนวนผู้ป่วย	อัตราการตาย ร้อยละ	Unadjust Odds Ratio (95% confidence interval)	P value
Meningitis				
No	18/38	47.4	1.0	-
Yes	4/7	57.1	1.48(0.29-7.54)	0.699
การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ				
Penicillin หรือ Ampicillin*				
No	17/22	77.3	1.0	-
Yes	5/23	21.7	0.082(0.02-0.33)	0.000
Ceftriaxone หรือ Cefotaxime				
No	4/11	36.4	1.0	-
Yes	18/34	53.9	1.97(0.49-7.99)	0.339
Bacteria ที่เป็นสาเหตุของโรค				
ดื้อต่อ PGS (MIC (0.12)				
No	8/25	32.0	1.0	-
Yes	9/15	60.0	3.19(0.84-12.07)	0.107
ดื้อต่อ Cefotaxime (MIC (1.0)				
No	12/33	36.4	1.0	-
Yes	5/7	71.4	4.3790.73-26.1)	0.113

* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อนำปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญมาพิจารณาร่วมกันพบว่าเมื่อจำนวนปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้นอัตราการตายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ(ตารางที่6)

ตารางที่ 6 ปัจจัยเสี่ยงประกอบด้วย ชีมี ไม่รู้สึกตัว หายใจเร็วมากกว่า35ครั้งต่อนาทีหรือต้องช่วยหายใจ และค่า BUN มากกว่า 40 มก/ดล มีปัจจัยเสี่ยงชนิดใดชนิดหนึ่งอัตราการตายจะเพิ่มมากขึ้นและจะเพิ่มมากยิ่งขึ้นเมื่อมีชนิดปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้น

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิต / จำนวนผู้ป่วย	อัตราการตาย ร้อยละ	Unadjust Odds Ratio (95% confidence interval)	P value
ไม่มีปัจจัยเสี่ยง	2/18	12.5	1	-
มีปัจจัยเสี่ยง 1 ชนิด	11/18	61.1	11.00(1.89-63.86)	0.005
มีปัจจัยเสี่ยง 2 ชนิด	6/7	85.7	42.0(3.17-556.47)	0.002
มีปัจจัยเสี่ยง 3 ชนิด	3/3	100		0.01

วิจารณ์

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ S. pneumoniae พบได้ไม่บ่อยมาก บางครั้งมาด้วยอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง ทำให้เข้าใจผิดคิดว่าเป็นโรคติดเชื้อในช่องท้อง เช่นไส้ติ่งอักเสบ การติดเชื้อมักจะเกิดขึ้นในฤดูฝน และฤดูหนาว ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีโรคประจำตัวอยู่ โดยเฉพาะติดเชื้อ HIV เช่นเดียวกับรายงานในต่างประเทศที่พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อ HIV มีปัจจัยเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ S. pneumoniae¹⁰

พบว่าเชื้อ S.pneumoniae คือตัวยา penicillin และ cefotaxime ในอัตราที่สูงเท่ากับร้อยละ 33.3 และ 19.7 ตามลำดับ การดื้อยาของเชื้อ S.pneumoniae ต่อ penicillin จะมีการดื้อ cefotaxime ตามไปด้วย โดย MIC ของ penicillin จะมีความสัมพันธ์กับ MIC ของ cefotaxime อย่างมีนัยสำคัญ ($P > .001$) correlation coefficient เท่ากับ .948 ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อดื้อมีแนวโน้มอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ดื้อยาแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ในการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย penicillin หรือ ampicillin มีอัตราอดมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยานี้ ทั้งนี้เป็นเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าและเชื้อ S. pneumoniae มักจะไวต่อยา penicillin (ความไวร้อยละ 73.92) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีอัตราตายสูง (ร้อยละ 48.9) เมื่อเทียบกับรายงานอื่น^{11,12} ซึ่งมีอัตราตายประมาณ ร้อยละ 20 – 30 ผู้ป่วยที่มี meningitis จากเชื้อที่ดื้อยามีอัตราตายสูง ร้อยละ 100 ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรรักษาด้วย vancomycin หรือ rifampin ร่วมกับ cefotaxime หรือ ceftriaxone¹³ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยคือ

1) หายใจเร็วหรือต้องช่วยหายใจ

2) ซึมไม่รู้สีกตัว และ

3) ค่า BUN สูง เมื่อแรกรับ ซึ่งพบเช่นเดียวกับรายงานในต่างประเทศ¹² ผู้ป่วยที่ไม่มี 3 ปัจจัยนี้มีอัตราตายเพียงร้อยละ 12.5 ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้มากขึ้นอัตราการตายจะเพิ่มมากขึ้นไปด้วย(ตารางที่ 6)

เอกสารอ้างอิง

1. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community – acquired pneumonia requiring hospitalization results of population – based active surveillance study in Ohio. JAMA 1997; 157:1709–8.
2. Ruiz Gonzales A, Falguera M, Nogeus A, et. al. Is streptococcus pneumoniae the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients, with community – acquired pneumonia. Am J Med 1999;106:385–90.
3. Koomhof HJ, Wasas A, Klugman K. Antimicrobial resistance in streptococcus pneumoniae : a South African perspective. Clin Infect Dis 1992;15:84–94.
4. Kam KM, Luey KY, Fung SM, et. al. Emergence of multiple antibiotic – resistant Streptococcus pneumoniae in Hong Kong .Antimicrob Agents Chemotherapy 1995;39:2667–70.
5. Geslin P, Buu – Hoi A, Fremaux A, et. al., Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae : an epidemiological survey in France, 1970 – 1990. Clin infect Dis 1992; 15:95–8.
6. Sunakom P, Bamrungtrakul T, Kusum M, Dejsisilert S, Sareebutara W. Antimicrobial resistance patients of S. pneumoniae isolate from ARI patients. Thai J Epidermiology 1996; 4:61–7.
7. Song JH, Lee NY, Ichiyama, et. al. Spread of drug – resistant Streptococcus pneumoniae in Asian countries : Asian Network for Surveillance of Resistance Paphogens (ANSORP) Study. Clin Infect Dis 1999; 28:1206–11.



8. วิฑูต นามศิริพงศ์พันธุ์ เชื้อ สเตร็ปโตค็อกคัส นิ วโมเนียดื้อยาปฏิชีวนะ : วารสารศูนย์การศึกษา แพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2542; 4 : 211 - 4.
9. National committee for clinical laboratory standard. An NCCLS global information supplement January 2003; 44 - 45 (NCCLS document no. M100 - S13)
10. Roman P, Josefina L, Miquel V, et. al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality form severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med. 1995, 8: 474 - 80.
11. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR. Bacteremia with Streptococcus pneumoniae. Implications for therapy and prevention. Frankin County Pneumonia Study Group. JAMA 1996;275:194-8.
12. Jamie M M, John H W, Pneumococcal bacteraemia : clinical and microbiological epidemiology in Dundee, Scotland. Journal of Infection 2003; 47: 12-18.
13. Vincent J.Q, Michael WS. Treatment of Bacterial Meningitis. N Engl J Med 1997;336:708-16.