

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อ ในกระแสโลหิตที่รับไว้ในโรงพยาบาลเจ้าพระยาฯ Incidence and Risk Factors Associated with Mortality from Sepsis at Chaophrayayommarat Hospital

ลลธริตา เจริญพงษ์ พ.บ.,
ว.อายุรศาสตร์,
ว.อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
กลุ่มงานอายุรกรรม
สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค
จังหวัดนนทบุรี
กิตติศักดิ์ ผลถาวรกุลชัย พ.บ.,
ว.อายุรศาสตร์,
ว.อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
สาขาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
จังหวัดกรุงเทพฯ

Lantharita Charoenpong M.D.,
Dip., Thai Board of Internal Medicine,
Dip., Thai Subspecialty Board of Infectious Disease
Department of Internal Medicine
Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute
Nonthaburi
Kittisak Pholtawornkulchai M.D.,
Dip., Thai Board of Internal Medicine,
Dip., Thai Subspecialty Board of Infectious Disease
Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Vajira Hospital
Navamindradhiraj University
Bangkok

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิต ลักษณะทางคลินิก การรักษา ผลการรักษา และปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิต

วิธีการศึกษา: เก็บข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วยใน แผนกอายุรกรรม ตั้งแต่ 1 มกราคม 2559 ถึง 31 ตุลาคม 2560 และมีการลงวินิจฉัยโรค ตามรหัส ICD 10 ดังนี้ sepsis (A41.0-A41.9), severe sepsis (R65.1) และ septic shock (R57.2) ผู้ป่วยที่เมื่อพบทวนเวชระเบียนแล้วพบว่า การวินิจฉัยไม่เป็นไปตามคำจำกัดความในแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock พ.ศ.2558 ของสมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทยและผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งมีแผนการรักษาแบบประคับประคองจะถูกคัดออก

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย sepsis ทั้งหมด 422 ราย ร้อยละ 67.1 เป็นการติดเชื้อจากชุมชน ร้อยละ 86.3 มีโรคประจำตัว ส่วนใหญ่คือเบาหวาน การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจพบได้มากที่สุด ตรวจพบเชื้อก่อโรคร้อยละ 73.3 และส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบ ผู้ป่วยมีภาวะอวัยวะทำงานบกพร่องร้อยละ 63 ผู้ป่วยร้อยละ 91.5 ได้รับการตรวจ

เพาะเชื้อจากเลือดก่อนให้ยาต้านจุลชีพ และร้อยละ 81.3 ได้รับยาต้านจุลชีพภายใน 1 ชั่วโมงหลังวินิจฉัย ผู้ป่วยได้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรคเพียงร้อยละ 54 ผู้ป่วย septic shock 155 คน ร้อยละ 69.7 ได้รับสารน้ำมากกว่า 30 มล./กก. และร้อยละ 98.1 ได้รับยาพุงความดันโลหิต อัตราเสียชีวิตโดยรวมร้อยละ 34.1

เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุนาม พบปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสเสียชีวิต ได้แก่ การติดเชื้อในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอวัยวะทำงานบกพร่องระบบสมอง มีภาวะเลือดเป็นกรด และภาวะแทรกซ้อนไตวายฉับพลันที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด และปัจจัยที่ลดโอกาสเสียชีวิต คือ ผู้ป่วยที่รักษาภาวะ septic shock ที่มีปัสสาวะออกมากกว่า 0.5 มล./กก./ชม. ภายใน 6 ชั่วโมงแรก

สรุป: การติดเชื้อในกระแสโลหิตเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขและมีอัตราเสียชีวิตสูง การป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล การเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีอวัยวะทำงานบกพร่อง ระบบสมองและภาวะเลือดเป็นกรด การให้สารน้ำอย่างเหมาะสมเพื่อให้ได้เป้าหมายคือปัสสาวะออกและไม่เกิดภาวะไตวาย ช่วยลดอัตราเสียชีวิตได้

คำสำคัญ : ติดเชื้อในกระแสโลหิต อัตราเสียชีวิต ปัจจัยเสี่ยง

วารสารแพทย์เขต 4-5 2563 ; 39(4) : 542-560.

ABSTRACT

Objective: The purpose was to determine the epidemiology, clinical characteristics, treatments, and outcomes of sepsis patients, as well as the risk factors associated with hospital mortality.

Methods: A retrospective cohort study among adult patients diagnosed according to ICD10 including sepsis (A41.0-A41.9), severe sepsis (R65.1), and septic shock (R57.2) who were hospitalized at the medical ward between January 1, 2016 and October 31, 2017. The information from patients' medical records was retrieved and analyzed. After reviewing the medical records, patients whom found that the diagnosis did not meet the definition of sepsis, severe sepsis, and septic shock of the 2015 clinical practice guidelines for the management of sepsis and septic shock from the Thai society of critical care medicine and the patients who received palliative treatment were excluded from this study.

Results: Among 422 sepsis patients, 67.1% were community-acquired. Comorbidities were found in 86.3%, the most common was diabetes. The respiratory tract was the most common site of infection. Causative pathogens were identified from 73.3 % of the patients with Gram-negative bacterial predominant. Organ dysfunction was found in 63% of the patients with a mean APACHE-II score of 24.67 ± 6.94 . Hemoculture was taken before administered antibiotics (ATB) in 91.5% and ATB was initiated within 1 hour after the onset of sepsis in 81.3%. Appropriate empirical antibiotics were given to only 54% of the patients. Of 155 patients who developed septic shock, fluid resuscitation above 30 ml/kg was given to 69.7% and vasoactive agents were given to 98.1%. An overall mortality rate of the patients with sepsis was 34.1%

Multivariate logistic regression found four predicted risk factors on sepsis mortality as follows: hospital-acquired infection, central nervous system dysfunction, metabolic acidosis, and acute renal failure required renal replacement therapy. Achieved goal urine output > 0.5 mL/kg/hr within 6 hours was the protective factor on sepsis mortality.

Conclusion: Sepsis is a major health burden with a high mortality rate. Prevention of hospital-acquired infection, close monitoring in patients with central nervous system dysfunction and metabolic acidosis, appropriated fluid therapy results in achievement the goal of urine output and prevention of acute renal failure are necessary for outcome improvement.

Keywords : sepsis, mortality, risk factors

Received : June 9, 2020 Revised : June 30, 2020 Accepted. : August 25, 2020

Reg 4-5 Med J 2020 ; 39(4) : 542-560.

บทนำ

ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (sepsis), ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตแบบรุนแรง (severe sepsis), และภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ (septic shock) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย เนื่องจากเป็นภาวะที่รุนแรง มีการดำเนินโรคที่รวดเร็ว และมีอัตราเสียชีวิตสูง ปัจจุบันอุบัติการณ์และอัตราเสียชีวิตของภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น จากข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขร่วมกับหน่วยงานสำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พบว่า ประเทศไทยมีผู้ป่วย sepsis ประมาณ 175,000 ราย/ปี และมีผู้ป่วย sepsis เสียชีวิต ประมาณ 45,000 ราย/ปี แม้ว่าปัจจุบันความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคเพิ่มขึ้น มียาต้านจุลชีพที่ดีขึ้น มีความก้าวหน้าในเทคโนโลยีด้านการดูแลผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตได้ดีขึ้น แต่อัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยยังคงสูง โดยอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดในประเทศไทยในรอบปีงบประมาณ พ.ศ.2561 อยู่ที่ร้อยละ 34.9¹ การศึกษาผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock ในหอผู้ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลสงขลา นครินทร์ พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 34.5 และ 54.1 ตามลำดับ²

โรงพยาบาลเจ้าพระยามรราชเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิขนาด 680 เตียง เตียงผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมและศัลยกรรม 64 เตียง ปีงบประมาณ 2558 มีผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิต 606 คน คิดเป็นร้อยละ 2 ของผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล และมีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 28.4 สาเหตุการเสียชีวิต ส่วนใหญ่เกิดจากการวินิจฉัยที่ล่าช้า และการรักษาประคับประคองยังไม่เป็นไปตามมาตรฐาน

การศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตมีหลายปัจจัย ทั้งปัจจัยด้านตัวผู้ป่วยและความรุนแรงของโรค เช่น อายุมากกว่า 65 ปี^{3,4}, มีโรคร่วมหลายโรค^{2,5}, อวัยวะล้มเหลวหลายระบบ^{2,3}, คะแนน Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)⁶ หรือ Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)⁷ สูง^{2,4-5,8}, การติดเชื้อในโรงพยาบาล^{2,3,8}, การเกิดภาวะ acute respiratory distress syndrome (ARDS)^{2,5}, การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ^{2,3,8,9}, ผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อในเลือด¹⁰ เป็นต้น และปัจจัยทางด้านการรักษา เช่น การได้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม^{3,4,8}, การให้ยาต้านจุลชีพเร็วภายใน 1 ชั่วโมง^{4,11} และครอบคลุมเชื้อแบคทีเรีย

ที่น่าจะเป็นสาเหตุ^{4,11,12}, การได้สารน้ำที่เพียงพอ¹³, การใช้เครื่องช่วยหายใจ การใช้ยาพุงความดันโลหิต¹⁴ และผู้ป่วยที่ส่งตัวมาจากสถานพยาบาลอื่น เช่น โรงพยาบาลชุมชน¹⁰ เป็นต้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ย่อมแตกต่างกันไปตามกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาและช่วงเวลาที่ศึกษา

วัตถุประสงค์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาอัตรา การเสียชีวิตและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยติดเชื้อ ในกระแสโลหิตที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลเจ้าพระยา ยมราช และวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาการรักษา ผลการรักษา และปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต เพื่อนำไปปรับปรุงแนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อใน กระแสโลหิตของโรงพยาบาลต่อไป

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลัง จากเวชระเบียน และวิเคราะห์ข้อมูลแบบไปข้างหน้า จากเหตุไปหาผล (retrospective cohort study) โดยค้นหาจากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในของ โรงพยาบาลเจ้าพระยา ยมราช คัดเลือกผู้ป่วยอายุ มากกว่า 15 ปี ที่ได้รับการรักษาที่แผนกอายุรกรรม ตั้งแต่ 1 มกราคม 2559 ถึง 31 ตุลาคม 2560 และมีการลง รหัสวินิจฉัยโรค ตามรหัส International Classification of Disease (ICD 10) รหัส A41.0 - A41.9 (sepsis), R65.1 (severe sepsis) และ R57.2 (septic shock) ทั้งการวินิจฉัยหลัก วินิจฉัยร่วม และภาวะแทรกซ้อน โดยเกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยที่เมื่อพบพบทวน เวชระเบียนแล้ว พบว่าการวินิจฉัยไม่ปฏิบัติตามคำจำกัด ความในแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock พ.ศ.2558 ของสมาคมเวช บำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย¹⁵ และผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรัง ระยะสุดท้ายซึ่งมีแผนการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) จากนั้นนำเวชระเบียนผู้ป่วยมาศึกษา

คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างตามสูตร Infinite population proportion (จาก application n4Studies) โดยอ้างอิงอุบัติการณ์การเสียชีวิตในผู้ป่วย ติดเชื้อในกระแสโลหิต ในงานวิจัยก่อนหน้านี้⁸ เท่ากับ ร้อยละ 34.3 ค่าความคลาดเคลื่อนแอลฟาที่ยอมรับได้ มีค่าเท่ากับร้อยละ 5 กำลังในการจำแนกร้อยละ 80 ได้ จำนวนตัวอย่างเท่ากับ 347 คน เพิ่มอีกร้อยละ 10 รวม เป็น 382 คน เป็นอย่างน้อย

การวิเคราะห์ผลการศึกษา สำหรับข้อมูลจาก ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) แสดงผลเป็น ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบความ แตกต่างทางสถิติโดยใช้ Student's t-test หรือ Mann-Whitney u-test ตามลักษณะการกระจายตัวของ ข้อมูล สำหรับข้อมูลจากตัวแปรจัดกลุ่ม (categorical variable) แสดงผลเป็นจำนวนและสัดส่วนร้อยละ เปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติโดยใช้ chi-square หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสมของการก กระจายตัวของข้อมูล

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิต ใช้การ วิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเอกนามและพหุนาม (univariate และ multivariate logistic regression) ปัจจัยที่มีค่า $p < .02$ จากการวิเคราะห์ปัจจัยเดียว ปัจจัย ที่มีความสำคัญทางคลินิกและไม่มี multi-collinearity จะถูกนำเข้าสู่สมการการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติ กพหุนาม (full model) รายงานความสัมพันธ์เป็นค่า อัตราส่วนแอดัมต่อแบบหยาบและแบบปรับแล้ว (odds ratios (OR)) และช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence intervals (CIs)) กำหนดนัยสำคัญทาง สถิติเมื่อค่า $p < .05$ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS รุ่น 16

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลเจ้าพระยา ยมราช จังหวัดสุพรรณบุรี เอกสารรับรองโครงการวิจัย หมายเลข YM 026/2560

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต

	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 422 ราย)		กลุ่มที่รอดชีวิต (จำนวน 278 ราย)		กลุ่มที่เสียชีวิต (จำนวน 144 ราย)		ค่า p*
	ค่าเฉลี่ย	ส่วน เบี่ยงเบน มาตรฐาน	ค่าเฉลี่ย	ส่วน เบี่ยงเบน มาตรฐาน	ค่าเฉลี่ย	ส่วน เบี่ยงเบน มาตรฐาน	
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	ค่า p ⁺
ระยะเวลาอนโรพยาบาล (วัน)	11.31	±13.18	11.4	±9.1	10.8	±18.36	.72
อายุ (ปี)	65.9	±16	65.02	±15.9	67.46	±16.02	.14
อายุ > 60ปี	267	(63.3)	169	(60.8)	98	(68.1)	.14
เพศ							
ชาย	217	(51.4)	147	(52.9)	70	(48.6)	.41
หญิง	205	(48.6)	131	(47.1)	74	(51.4)	
พักรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต	177	(41.9)	63	(22.7)	114	(79.2)	<.001
โรคร่วม							
เบาหวาน	143	(33.9)	101	(36.3)	42	(29.2)	.14
โรคหลอดเลือดสมอง	59	(14)	40	(14.4)	19	(13.2)	.74
โรคหลอดเลือดหัวใจ	26	(6.2)	13	(4.7)	13	(9)	.08
โรคปอดเรื้อรัง	13	(3.1)	6	(2.2)	7	(4.9)	.13
ตับแข็ง	35	(8.3)	17	(6.1)	18	(12.5)	.02
เอชไอวี/เอดส์	13	(3.1)	10	(3.6)	3	(2.1)	.56
โรคไตวายเรื้อรัง	58	(13.7)	31	(11.2)	27	(18.8)	.03
ได้รับการฟอกไต	34	(8.1)	26	(9.4)	8	(5.6)	.17
มะเร็งเม็ดเลือด	13	(3.1)	7	(2.5)	6	(4.2)	.35
มะเร็งอวัยวะต่างๆ	37	(8.8)	27	(9.7)	10	(6.9)	.34
เม็ดเลือดขาวต่ำ	10	(2.4)	3	(1.1)	7	(4.9)	.04
ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน	17	(4)	9	(3.2)	8	(5.6)	.25
ผู้ป่วยนอนติดเตียง	38	(9)	29	(10.4)	9	(6.2)	.16
ประเภทการติดเชื้อ							
ติดเชื้อจากชุมชน	283	(67.1)	189	(68)	94	(65.3)	<.001
ติดเชื้อในโรงพยาบาล	33	(7.8)	10	(3.6)	23	(16)	
Healthcare-associated infection	106	(25.1)	79	(28.4)	27	(18.8)	

* = independent Student's t -test, † = chi-square test

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต (ต่อ)

	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 422 ราย)		กลุ่มที่รอดชีวิต (จำนวน 278 ราย)		กลุ่มที่เสียชีวิต (จำนวน 144 ราย)		ค่า p ⁺
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
ตำแหน่งที่ติดเชื้อ							
ทางเดินหายใจ	137	(32.5)	59	(21.2)	78	(54.2)	<.001
ทางเดินปัสสาวะ	120	(28.4)	98	(35.3)	22	(15.3)	<.001
ช่องท้อง	58	(13.7)	33	(11.9)	25	(17.4)	.12
แผลและผิวหนัง	17	(4)	14	(5)	3	(2.1)	.19
ระบบประสาท	9	(2.1)	5	(1.8)	4	(2.8)	.5
หัวใจ	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.7)	>.999
กระดูกและข้อ	4	(0.9)	3	(1.1)	1	(0.7)	>.999
ติดเชื้อในกระแสโลหิต	99	(23.5)	77	(27.7)	22	(15.3)	.004
การติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายสวน	6	(1.4)	5	(1.8)	1	(0.7)	.67
หลอดเลือด							
ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ	2	(0.5)					
หลักฐานยืนยันการติดเชื้อ							
มีเชื้อขึ้นในสิ่งส่งตรวจและเลือด	221	(52.4)	166	(59.7)	55	(38.2)	<.001
มีเชื้อขึ้นในสิ่งส่งตรวจ	88	(20.9)	39	(14)	49	(34)	
สงสัยว่ามีการติดเชื้อแต่ไม่มี	133	(26.8)	73	(26.3)	40	(27.8)	
เชื้อขึ้นในสิ่งส่งตรวจเพาะเชื้อ							

* = independent Student's t -test, † = chi-square test

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่เป็นไปตามเกณฑ์คัดเลือกในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูลทั้งหมด 422 คน เป็นเพศชายร้อยละ 51.4 อายุเฉลี่ย 65 ปีระยะเวลานอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 11.3 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 86.3 มีโรคประจำตัว ที่พบมากที่สุด ได้แก่ เบาหวาน ไตวายเรื้อรังและโรคหลอดเลือดสมอง ส่วนใหญ่ร้อยละ 67.1 เป็นการติดเชื้อจากชุมชน ในผู้ป่วยกลุ่มที่เสียชีวิตพบโรคประจำตัว ไตวายเรื้อรัง ตับแข็ง และเม็ดเลือดขาวต่ำ พบการติดเชื้อในโรงพยาบาลและได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตมากกว่ากลุ่มรอดชีวิต ผู้ป่วย

ร้อยละ 97.9 รู้ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อแน่นอน และส่วนใหญ่ ร้อยละ 89.1 เป็นการติดเชื้อตำแหน่งเดียว การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจพบได้มากที่สุด (ร้อยละ 32.5) และพบในกลุ่มเสียชีวิตมากกว่า รองมาเป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 28.4) และการติดเชื้อในกระแสโลหิต (ร้อยละ 23.5) ซึ่งผู้ป่วยที่ติดเชื้อ 2 ระบบหลังนี้พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าการเพาะเชื้อส่งตรวจ ร้อยละ 52.4 พบมีเชื้อขึ้นในสิ่งส่งตรวจและในกระแสโลหิต และร้อยละ 20.9 มีเชื้อขึ้นเฉพาะในสิ่งส่งตรวจ

ตารางที่ 2 เชื้อก่อโรคที่พบแยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต

	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 422 ราย)		กลุ่มที่รอดชีวิต (จำนวน 278 ราย)		กลุ่มที่เสียชีวิต (จำนวน 144 ราย)		ค่า p [†]
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
Gram positive bacteria	64	(15.2)					
Methicillin-susceptible	28	(6.6)	17	(6.1)	11	(7.6)	.55
<i>Staphylococcus aureus</i> , MSSA							
Methicillin-resistant	5	(1.2)	1	(0.4)	4	(2.8)	.05
<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA							
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	(1.9)	5	(1.8)	3	(2.1)	>.999
<i>Streptococcus</i> gr A	6	(1.4)	4	(1.4)	2	(1.4)	>.999
<i>Streptococcus</i> gr B	8	(1.9)	4	(1.4)	4	(2.8)	.45
<i>Streptococcus</i> gr D	11	(2.6)	7	(2.5)	4	(2.8)	>.999
Viridans group <i>Streptococci</i>	6	(1.4)	4	(1.4)	2	(1.4)	>.999
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	(1.4)	6	(2.2)	0	(0)	.10
<i>Enterococcus faecium</i>	5	(1.2)	4	(1.4)	1	(0.7)	.67
Gram negative bacteria	184	(43.6)					
<i>Escherichia coli</i>	57	(13.5)	46	(16.5)	11	(7.6)	.01
<i>Escherichia coli</i> , ESBL	49	(11.6)	38	(13.7)	11	(7.6)	.07
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47	(11.1)	31	(11.2)	16	(11.1)	.99
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ESBL	11	(2.6)	6	(2.2)	5	(3.5)	.42
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34	(8.1)	19	(6.8)	15	(10.4)	.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , MDR	5	(1.2)	1	(0.4)	4	(2.8)	.05
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	(1.9)	5	(1.8)	3	(2.1)	>.999
<i>Acinetobacter baumannii</i> , MDR	16	(3.8)	4	(1.4)	12	(8.3)	.001
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	(0.9)	2	(0.7)	2	(1.4)	.61
<i>Enterobacter</i> spp.	10	(2.4)	5	(1.8)	5	(3.5)	.28
<i>Proteus</i> spp.	8	(1.9)	4	(1.4)	4	(2.8)	.45
<i>Aeromonas</i> spp.	3	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.7)	>.999
<i>Salmonella</i> spp.	4	(0.9)	2	(0.7)	2	(1.4)	.61
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	(0.5)	0	(0)	2	(0.4)	.17
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	(0.2)	0	(0)	1	(0.7)	.34
Fungus	3	(0.7)	1	(0.4)	2	(1.4)	.27
<i>Candida albican</i>	1	(0.2)	0	(0)	1	(0.7)	.34

† = chi-square test

เชื้อก่อโรคที่พบแยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต แสดงในตารางที่ 2 เชื้อที่พบมากที่สุด คือ แบคทีเรียแกรมลบ ร้อยละ 43.6 โดยเชื้อแบคทีเรียที่พบมากที่สุด คือ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas aeruginosa* ส่วนแบคทีเรียแกรมบวกพบร้อยละ 15.2 พบเชื้อแบคทีเรีย Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

มากที่สุด พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เสียชีวิตมีการติดเชื้อดื้อยา *Acinetobacter baumannii*, MDR, *Pseudomonas aeruginosa*, MDR และ Methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) มากกว่ากลุ่มรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ดื้อยา กลุ่ม cephalosporin จากชุมชน ร้อยละ 27-50

ตารางที่ 3 ความรุนแรงของการติดเชื้อในกระแสโลหิต แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต

	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 422 ราย)		กลุ่มที่รอดชีวิต (จำนวน 278 ราย)		กลุ่มที่เสียชีวิต (จำนวน 144 ราย)		ค่า p [†]
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
ความรุนแรงของการติดเชื้อในกระแสโลหิต							
Sepsis	140	(33.2)	136	(48.9)	4	(2.8)	< .001
Severe sepsis	131	(31)	81	(29.1)	50	(34.7)	
Septic shock	151	(35.8)	61	(21.9)	90	(62.5)	
อวัยวะที่ทำงานบกพร่อง (จำนวน)							
มี	266	(63)	128	(46)	138	(95.8)	< .001
1-2 ระบบ	179	(42.4)	104	(37.4)	75	(52.1)	
3-4 ระบบ	75	(17.8)	23	(8.3)	52	(36.1)	
มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ระบบ	12	(2.8)	1	(0.4)	11	(7.6)	
อวัยวะที่ทำงานบกพร่อง (ระบบ)							
ปอด	148	(35.1)	52	(18.7)	96	(66.7)	< .001
ไต	129	(30.6)	57	(20.5)	72	(50)	< .001
หัวใจและหลอดเลือด	89	(21.7)	57	(20.5)	32	(22.2)	.68
ระบบเลือด	41	(9.7)	9	(3.2)	32	(22.2)	< .001
ตับและทางเดินอาหาร	48	(11.4)	15	(5.4)	33	(22.9)	< .001
สมอง	60	(14.2)	28	(10.1)	32	(22.2)	.001
ภาวะเลือดเป็นกรด	63	(14.9)	12	(4.3)	51	(35.4)	< .001
	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่า p*
APACHE II score (98 ราย)	24.67	±6.94	20.5	±6.43	26.7	±6.28	< .001

† = chi-square test, * = independent Student's *t* -test,

ความรุนแรงของการติดเชื้อในกระแสโลหิต แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต แสดงในตารางที่ 3 พบภาวะ sepsis, severe sepsis, และ septic shock ร้อยละ 33.2, ร้อยละ 31, และร้อยละ 35.8 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock มีอัตราเสียชีวิตสูง ที่สุดถึงร้อยละ 62.5 แตกต่างจากกลุ่มที่มีภาวะ sepsis (ร้อยละ 2.8) อย่างชัดเจน ($p < .001$) เมื่อประเมินความ รุนแรงโดย APACHE II score 98 คน (ร้อยละ 23.2) พบว่าค่าเฉลี่ย APACHE II score ในกลุ่มที่เสียชีวิต คือ $26.7(\pm 6.28)$ ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต (20.5 ± 6.43) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบผู้ป่วยมีภาวะ

อวัยวะทำงานบกพร่อง (organ dysfunction) ถึง ร้อยละ 63 ส่วนใหญ่มีความบกพร่อง 1-2 ระบบ โดยพบ ระบบหายใจทำงานบกพร่องมากที่สุด (ร้อยละ 35.1) รองลงมาเป็นระบบไต (ร้อยละ 30.6) และระบบหัวใจ และหลอดเลือด (ร้อยละ 21.7) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มี อวัยวะบกพร่อง 1-2 ระบบ มีอัตราเสียชีวิต ร้อยละ 41.9 ในขณะที่อัตราเสียชีวิตเพิ่มเป็นร้อยละ 91.7 ถ้ามี อวัยวะบกพร่องมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ระบบ การมีอวัยวะ บกพร่องเกือบทุกระบบ ยกเว้นระบบหัวใจและ หลอดเลือด พบได้มากกว่าในกลุ่มที่เสียชีวิตอย่างชัดเจน

ตารางที่ 4 การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต

	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 422 ราย)		กลุ่มที่รอดชีวิต (จำนวน 278 ราย)		กลุ่มที่เสียชีวิต (จำนวน 144 ราย)		ค่า p^+
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
ได้รับการตรวจเพาะเชื้อในเลือดก่อน เริ่มยาต้านจุลชีพ	386	(91.5)	265	(95.3)	121	(84)	< .001
ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยภาวะติดเชื้อใน กระแสโลหิตจนถึงได้รับยาต้านจุลชีพ							
ภายใน 1 ชั่วโมง	343	(81.3)	233	(83.8)	110	(76.4)	.20
1-2 ชั่วโมง	35	(8.3)	23	(8.3)	12	(8.3)	
2-3 ชั่วโมง	15	(3.6)	7	(2.5)	8	(5.6)	
3-6 ชั่วโมง	14	(3.3)	8	(2.9)	6	(4.2)	
มากกว่า 6 ชั่วโมง	15	(3.6)	7	(2.5)	8	(5.6)	
ได้รับยาขนาดเต็มในการให้ยา ครั้งแรก	401	(95)	268	(96.4)	133	(92.4)	.07
ขนาดยาและช่วงเวลาที่ยาใน 48 ชั่วโมงแรก มีความเหมาะสม	387	(91.7)	261	(93.9)	126	(87.5)	.02
ยาต้านจุลชีพที่ให้ 24 ชั่วโมงแรก มีความครอบคลุมเชื้อ							
ครอบคลุม	228	(54)	155	(55.8)	73	(50.7)	.59
ไม่ครอบคลุม	82	(19.4)	51	(18.3)	31	(21.5)	
ไม่สามารถแปลผลได้	112	(26.5)	72	(25.9)	40	(27.8)	

$+$ = chi-square test

การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต แสดงในตารางที่ 4 พบว่า ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพาะเชื้อจากเลือดก่อนได้ยาต้านจุลชีพมากกว่าในกลุ่มรอดชีวิตเทียบกับกลุ่มเสียชีวิต (ร้อยละ 95.3 และร้อยละ 84 ตามลำดับ) นอกจากนี้ ผู้ป่วยในกลุ่มรอดชีวิตยังได้รับยาต้านจุลชีพภายใน 1 ชั่วโมงตั้งแต่วินิจฉัยภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตมากกว่ากลุ่มเสียชีวิต (ร้อยละ 83.8 และร้อยละ 76.4 ตามลำดับ) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 95) ได้รับยาต้านจุลชีพขนาดเต็มในการให้ยาครั้งแรก และ ขนาดยาและช่วงเวลาให้ยาใน 48 ชั่วโมงแรกมีความเหมาะสมมากกว่าในกลุ่มรอดชีวิต (ร้อยละ 93.9) เมื่อเทียบกับกลุ่มเสียชีวิต (ร้อยละ 87.5) เมื่อพิจารณาการให้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมใน 24 ชั่วโมงแรก พบว่า แพทย์ผู้ดูแลให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์

ครอบคลุมเชื้อก่อโรคเพียงร้อยละ 54 และไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต

ผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock ทั้งหมด 155 คน ร้อยละ 69.7 ได้รับสารน้ำที่เหมาะสมตามการรักษาภาวะ septic shock ส่วนใหญ่ได้รับยาพุงความดันโลหิต (ร้อยละ 98.1) ผู้ป่วยในกลุ่มรอดชีวิต เมื่อได้รับการรักษาภาวะช็อก มีการตอบสนองที่ดีภายใน 6 ชั่วโมง มี mean arterial pressure (MAP) มากกว่าหรือเท่ากับ 65 มม.ปรอท ร้อยละ 100 มากกว่ากลุ่มเสียชีวิต (ร้อยละ 71.3) และกลุ่มรอดชีวิตมีปัสสาวะออกมากกว่า 0.5 มล./กก./ชม. ร้อยละ 85.2 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เสียชีวิตซึ่งตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 33 การรักษาผู้ป่วย septic shock ภายใน 6 ชั่วโมงแรก แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การรักษาผู้ป่วย septic shock ภายใน 6 ชั่วโมงแรก แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต

	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 155 ราย)		กลุ่มที่รอดชีวิต (จำนวน 61 ราย)		กลุ่มที่เสียชีวิต (จำนวน 94 ราย)		ค่า p [†]
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
ได้รับสารน้ำมากกว่า 1.5 ลิตรในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี โรคหัวใจ และโรคไต หรือ มากกว่า 3 ลิตร ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี	108	(69.7)	41	(77)	61	(64.9)	.11
ได้รับยาพุงความดันโลหิต	152	(98.1)	59	(96.7)	93	(98.9)	.56
ได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่	35	(22.6)	10	(16.4)	25	(26.6)	.14
ได้รับยา hydrocortisone	45	(29)	15	(24.6)	30	(31.9)	.33
การวัดผลการรักษา							
CVP 12-15 มม.ปรอท ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวก	30	(19.4)	9	(14.8)	21	(22.3)	.30
และ 15-20 มม.ปรอท ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวก							
MAP มากกว่าหรือเท่ากับ 65 มม.ปรอท	128	(82.6)	61	(100)	67	(71.3)	< .001
ปัสสาวะออกมากกว่า 0.5 มล./กก./ชม.	83	(53.5)	52	(85.2)	31	(33)	< .001

† = chi-square test

ผู้ป่วยที่ทบทวนเวชระเบียนทั้งหมด 422 ราย พบเสียชีวิตจากการติดเชื้อ 144 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.1 มีภาวะแทรกซ้อน ARDS ร้อยละ 2.8 และ ภาวะไตวายฉับพลันที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด

ร้อยละ 14.7 ซึ่งภาวะแทรกซ้อนทั้ง 2 ภาวะนั้นพบได้ ในกลุ่มเสียชีวิตมากกว่าอย่างชัดเจน ผลการรักษาและ ภาวะแทรกซ้อน แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อน แยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต

	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 422 ราย)		กลุ่มที่รอดชีวิต (จำนวน 278 ราย)		กลุ่มที่เสียชีวิต (จำนวน 144 ราย)		ค่า p [†]
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
ภาวะ acute respiratory distress syndrome (ARDS)	12	(2.8)	1	(4)	11	(7.6)	< .001
ภาวะไตวายฉับพลันที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด	62	(14.7)	1	(4)	61	(42.4)	< .001

† = chi-square test

ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเอกนาม พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อ ในกระแสโลหิต คือ ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็นต้นเหตุ ไตวายเรื้อรังและเม็ดเลือดขาวต่ำ การติดเชื้อในโรงพยาบาล การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินปัสสาวะ และติดเชื้อในกระแสโลหิต ภาวะ severe sepsis ภาวะ septic shock ค่า APACHE II score สูง การมีอวัยวะ ที่ทำงานบกพร่องอย่างน้อย 1 ระบบ อวัยวะทำงาน บกพร่องระบบปอด ไต ระบบเลือด ตับและทางเดิน

อาหาร สมอ ภาวะเลือดเป็นกรด ผู้ป่วยที่พักรักษาใน หอผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจเพาะเชื้อจาก เลือดก่อนเริ่มยาต้านจุลชีพ การได้รับยาต้านจุลชีพขนาด เต็มในการให้ยาครั้งแรก ขนาดยาและช่วงเวลาให้ยา ต้านจุลชีพใน 48 ชั่วโมงแรกมีความเหมาะสม ผู้ป่วย ที่ได้รับการรักษาภาวะ septic shock แล้วมีปัสสาวะ ออกมากกว่า 0.5 มล./กก./ชม. ภายใน 6 ชั่วโมง ผู้ป่วย ที่มีภาวะแทรกซ้อน ARDS และภาวะไตวายฉับพลันที่ ต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด

ตารางที่ 7 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเอกนามและพหุนามแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ การเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต

ตัวแปร	แต้มต่อหยาบ	ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	ค่า p	แต้มต่อปรับแล้ว	ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	ค่า p
พักรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต	12.97	7.94, 21.18	< .001			
โรคร่วม						
ไม่มี	1.00	อ้างอิง				
ตับแข็ง	2.19	1.09, 4.40	.027			
ไตวายเรื้อรัง	1.84	1.05, 3.22	.033			
เม็ดเลือดขาวต่ำ	4.68	1.19, 18.39	.027			

ตารางที่ 7 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเอกนามและพหุนามแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (ต่อ)

ตัวแปร	แต้มต่อหยาบ	ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	ค่า p	แต้มต่อปรับแล้ว	ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	ค่า p
ประเภทการติดเชื้อ						
ติดเชื้อจากชุมชน	1.00	อ้างอิง				
ติดเชื้อในโรงพยาบาล	4.62	2.12, 10.11	< .001	18.08	1.93, 169.25	.011
ตำแหน่งที่ติดเชื้อ						
ทางเดินหายใจ	4.39	2.84, 6.74	< .001			
ทางเดินปัสสาวะ	0.33	0.20, 0.56	< .001			
ติดเชื้อในกระแสโลหิต	0.47	0.28, 0.80	.005			
ความรุนแรงของการติดเชื้อ ในกระแสโลหิต						
Sepsis	1.00	อ้างอิง				
Severe sepsis	20.99	7.31, 60.27	< .001			
Septic shock	50.16	17.62, 142.8	< .001			
จำนวนอวัยวะที่ทำงาน บกพร่อง						
ไม่มี	1.00	อ้างอิง				
1-2 ระบบ	18.03	7.57, 42.96	< .001			
3-4 ระบบ	56.52	21.81, 146.48	< .001			
มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ระบบ	275.0	30.36, 2491	< .001			
อวัยวะที่ทำงานบกพร่อง (ระบบ)						
ไม่มี	1.00	อ้างอิง				
ปอด	8.69	5.49, 13.76	< .001			
ไต	3.88	2.50, 6.01	< .001			
ระบบเลือด	8.54	3.95, 18.47	< .001			
ตับและทางเดินอาหาร	5.21	2.72, 9.98	< .001			
สมอง	2.55	1.47, 4.44	.001	5.33	1.17, 24.29	.031
ภาวะเลือดเป็นกรด	12.16	6.21, 23.80	< .001	3.69	1.20, 11.37	.023
การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ						
ได้รับการตรวจเพาะเชื้อ จากเลือดก่อนเริ่มยา	0.26	0.13, 0.53	< .001			
ได้รับยาขนาดเต็มในการให้ ยาครั้งแรก	0.45	0.19, 1.09	.077			

ตารางที่ 7 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเอกนามและพหุนามแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ
การเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (ต่อ)

ตัวแปร	แต้มต่อหายาบ	ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	ค่า p	แต้มต่อปรับแล้ว	ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	ค่า p
การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ						
ขนาดยาและช่วงเวลา ที่ให้ยา ใน 48 ชั่วโมงแรก มีความเหมาะสม	0.46	0.23, 0.92	.027			
การรักษาผู้ป่วย septic shock ใน 6 ชั่วโมงแรก						
ปัสสาวะออกมากกว่า 0.5 มล./กก./ชม.	0.09	0.04, 0.20	< .001	0.23	0.08, 0.64	.005
ภาวะแทรกซ้อน						
ภาวะ ARDS	22.91	2.93, 179.31	.003			
ภาวะไตวายฉับพลันที่ต้อง ได้รับการรักษาด้วยการ ฟอกเลือด	203.58	27.80, 1491	< .001	30.6	3.70, 248.41	.001

เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุนามแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตดังแสดงในตารางที่ 7 พบว่า เมื่อปรับปัจจัยต่างๆ ด้านโรคร่วม ประเภท ตำแหน่งและความรุนแรงของการติดเชื้อ อวัยวะที่ทำงานบกพร่อง การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ การรักษาภาวะ septic shock และภาวะแทรกซ้อน พบว่า มี 4 ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสเสียชีวิตได้แก่ การติดเชื้อในโรงพยาบาล (สัดส่วนแต้มต่อปรับแล้ว 18.08, ช่วงเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.93, 169.25, $p=.011$) ผู้ป่วยมีอวัยวะที่ทำงานบกพร่องระบบสมอง (สัดส่วนแต้มต่อปรับแล้ว 5.33, ช่วงเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.17, 24.29, $p=.031$) หรือ มีภาวะเลือดเป็นกรด (สัดส่วนแต้มต่อปรับแล้ว 3.69, ช่วงเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.20, 11.37, $p=.023$) และ ภาวะแทรกซ้อนไตวายฉับพลันที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด (สัดส่วนแต้มต่อปรับแล้ว 30.6, ช่วงเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 3.70, 248.41, $p=.001$) และ 1 ปัจจัยที่ลดโอกาส

เสียชีวิต ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะ septic shock แล้วมีปัสสาวะออกมากกว่า 0.5 มล./กก./ชม. ภายใน 6 ชั่วโมงแรก (สัดส่วนแต้มต่อปรับแล้ว 0.23, ช่วงเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.08, 0.64, $p=.005$)

วิจารณ์

โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมหาราชเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิประจำจังหวัดสุพรรณบุรี รับส่งต่อผู้ป่วยในเขตจังหวัดสุพรรณบุรีทั้งหมดและจังหวัดใกล้เคียงโรคที่ส่งต่อมีความหลากหลาย รุนแรงและซับซ้อน รวมถึงภาวะ severe sepsis, septic shock, และโรคติดเชื้อที่เป็นสาเหตุด้วย

จากการศึกษานี้พบว่าอัตราเสียชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิต คือ ร้อยละ 34 อัตราเสียชีวิตสูงที่สุดในผู้ป่วย septic shock คือ ร้อยละ 62.5 และร้อยละ 34.7 ในผู้ป่วย severe sepsis ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าที่โรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์^{2,8} ดังนั้นผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิต

ทุกคน ควรมีการตรวจประเมินการทำงานบกพร่องของอวัยวะต่างๆ หากมีอวัยวะใดทำงานบกพร่อง ควรได้รับการรักษาประคับประคองและได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยวิกฤต

อัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยในการศึกษานี้มากกว่าอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตของโรงพยาบาล ปี 2558 (ร้อยละ 28.38) และมากกว่าในหลายการศึกษา^{5,10,18,19} อาจเป็นได้จากหลายปัจจัย เนื่องจากการศึกษานี้ทำการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยในแผนกอายุรกรรมและพบผู้ป่วยมีโรคประจำตัวมากถึงร้อยละ 86.3 ซึ่งมากกว่าการศึกษาอื่นๆ² พบภาวะ sepsis, severe sepsis, และ septic shock ในสัดส่วนใกล้เคียงกัน ค่าเฉลี่ย APACHE II score เท่ากับ 24.67 ± 6.94 ซึ่งค่อนข้างสูง และพบผู้ป่วยมีอวัยวะต่างๆ ทำงานบกพร่องถึงร้อยละ 63 บ่งชี้ว่า โดยรวมเป็นผู้ป่วยที่อาการค่อนข้างรุนแรง

การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจพบเป็นสาเหตุอันดับหนึ่ง เช่นเดียวกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้^{2,3,5,8,10,18,19} นั้นหมายถึง ควรจะกระตุ้นให้มียาป้องกันปอดอักเสบจากชุมชน เช่น การฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่และวัคซีนป้องกันปอดอักเสบในประชากรกลุ่มเสี่ยง และการป้องกันปอดอักเสบในโรงพยาบาลและปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจ เช่น การล้างมือ และการปฏิบัติตามแนวทางป้องกันปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจอย่างเคร่งครัด จากการศึกษาพบว่าการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อในกระแสโลหิตมีแนวโน้มว่าทำให้อัตราเสียชีวิตน้อยกว่าการติดเชื้อระบบอื่น อาจอธิบายได้เหมือนงานวิจัยของ Kumar และคณะ¹² ว่าแพทย์เลือกให้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมสำหรับการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อที่ผิวหนังถูกต้องกว่าการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจและระบบช่องท้อง งานวิจัยของ Quenot และคณะ¹⁹ ก็พบว่าการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะเป็นปัจจัยอิสระที่ลดอัตราตายในผู้ป่วย sepsis ซึ่งอธิบายด้วยเหตุผลเดียวกัน

ผู้ป่วยในการศึกษานี้สามารถตรวจพบเชื้อในสิ่งส่งตรวจและในเลือดได้ ร้อยละ 52 ซึ่งมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้^{2,8,10,12,18} อาจเป็นเพราะโรงพยาบาลจัดการอบรมให้บุคลากรสุขภาพตระหนักว่า การเพาะเชื้อในเลือดและสิ่งส่งตรวจต่างๆ ช่วยให้แพทย์ผู้รักษาทราบเชื้อก่อโรคและปรับยาต้านจุลชีพตามผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ทำให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตและลดการเกิดเชื้อดื้อยา^{12,16} เห็นได้จากการส่งเพาะเชื้อจากเลือดก่อนเริ่มยาต้านจุลชีพสูงถึง ร้อยละ 84-95 และส่วนหนึ่งเป็นจากการใช้รหัส ICD10 ในการค้นหาผู้ป่วย โดย รหัส A41.0 - A41.9 เป็นรหัสวินิจฉัยผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีการเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเชื้อก่อโรคต่างๆ

เชื้อก่อโรคแบคทีเรียกรัมลบเป็นสาเหตุหลัก และพบมากที่สุด 3 ลำดับแรก คือเชื้อ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas aeruginosa* เหมือนกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลศิริราช และที่อื่นๆ^{2,5,8,19} ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ^{9,10} ที่พบเป็นเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* เนื่องจากจังหวัดสุพรรณบุรีไม่ใช่แหล่งของเชื้อนี้ และต่างจากประเทศในแถบยุโรปและสหรัฐอเมริกาที่เป็นเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกเป็นหลัก²⁰ การศึกษานี้พบการติดเชื้อจากชุมชนด้วยเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae คือยาในกลุ่ม cephalosporin ร้อยละ 27-50 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของสิริธร นิมิตรวิไล²¹ ที่โรงพยาบาลนครปฐม พบว่ามีการติดเชื้อ *Escherichia coli* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม cephalosporin ในกระแสเลือดจากชุมชนสูงถึงร้อยละ 31

อย่างไรก็ตาม โรคประจำตัว ตำแหน่งที่ติดเชื้อ เชื้อแบคทีเรียและเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่เป็นสาเหตุ ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระที่สัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิต ในการศึกษานี้

การพบอุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยาหลายขนานมากขึ้นทั้งจากชุมชนและโรงพยาบาล ส่งผลต่อการเลือกยาต้านจุลชีพชนิดครอบคลุมในช่วงแรกของการรักษา

ที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ ซึ่งการให้ยาต้านจุลชีพที่ไม่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคทำให้เพิ่มอัตราการเสียชีวิต^{4,11,12} เพิ่มระยะเวลาอยู่โรงพยาบาล²² และเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อได้^{23,24} แต่จากการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาต้านจุลชีพภายใน 1 ชั่วโมง ตั้งแต่วินิจฉัยภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตมากกว่าร้อยละ 75 (กลุ่มที่รอดชีวิต ร้อยละ 83.8 และกลุ่มเสียชีวิตร้อยละ 76.4) ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ได้รับยาต้านจุลชีพขนาดเต็มในการให้ยาครั้งแรก (กลุ่มที่รอดชีวิต ร้อยละ 96.4 และกลุ่มเสียชีวิตร้อยละ 92.4) และขนาดยาและช่วงเวลาที่ยาใน 48 ชั่วโมงแรก มีความเหมาะสมมากกว่าร้อยละ 85 อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาการให้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมใน 24 ชั่วโมงแรก พบว่าแพทย์ผู้ดูแลให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรคเพียงร้อยละ 54 และไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต ซึ่งต่างจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ อาจเป็นเพราะผลการรักษาส่วนหนึ่งขึ้นกับการรักษาประคับประคองการทำงานของอวัยวะต่างๆ ในช่วงแรกของการเกิดภาวะ sepsis, severe sepsis, และ septic shock หรืออาจเป็นจากจำนวนผู้เข้าร่วมในการวิจัยไม่มากพอ

ปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการเสียชีวิตในการศึกษานี้คือ หนึ่ง การติดเชื้อในโรงพยาบาล เหมือนกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้^{2,3,8,12} การศึกษาของ Page และคณะ²⁵ แสดงให้เห็นว่า sepsis จากการติดเชื้อในโรงพยาบาลมีระยะเวลาก่อนโรงพยาบาล อัตราเสียชีวิตและใช้ทรัพยากรสูงกว่าการติดเชื้อจากชุมชน ส่วนหนึ่งเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาและการได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนต่างๆ ซึ่งเพิ่มโอกาสเสี่ยงในการติดเชื้อ เป็นโอกาสพัฒนาที่ต้องเคร่งครัดในการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลต่อไป

สอง การที่มีอวัยวะทำงานบกพร่องระบบสมองเช่นเดียวกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้^{3,8,26} การศึกษาคนไข้ในหอผู้ป่วยวิกฤต 232 คน ในประเทศจีนพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis-associated encephalopathy มีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ระยะเวลา

ที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ และระยะเวลาที่ต้องอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะนี้³³ สมมติฐานพยาธิสรีรวิทยาของภาวะนี้คือ การเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาท การหลั่งสารไซโตไคน์ตอบสนองต่อการอักเสบในภาวะ sepsis ความบกพร่องของ blood-brain barrier และการตีบตัวของหลอดเลือดส่วนปลายส่งผลให้เนื้อเยื่อสมองขาดออกซิเจน²⁶

สาม ภาวะเลือดเป็นกรดเป็นอีกปัจจัยเสี่ยงอิสระที่เพิ่มอัตราเสียชีวิตเช่นเดียวกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้^{27,28} ภาวะเลือดเป็นกรดทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวทำงานลดลง เส้นเลือดแดงขยาย การตอบสนองของเส้นเลือดต่อยาพุงความดันโลหิตลดลง ทำให้การนำออกซิเจนไปอวัยวะส่วนปลายลดลง²⁷ การแก้ไขภาวะนี้ด้วย sodium bicarbonate เมื่อ pH ใน arterial blood gas น้อยกว่า 7.15^{15,16} มีผลในหลายการศึกษาว่าช่วยเพิ่มการบีบตัวของหัวใจส่งผลให้เพิ่มออกซิเจนไปยังอวัยวะส่วนปลาย ซึ่งทำให้ลดภาวะอวัยวะต่างๆ ทำงานบกพร่อง ลดระยะเวลาใช้เครื่องช่วยหายใจ ลดระยะเวลาก่อนโรงพยาบาลและลดอัตราเสียชีวิต^{28,29}

การให้สารน้ำทดแทนที่เพียงพอเป็นการรักษาประคับประคองที่สำคัญจำเป็น และเป็นสิ่งที่ต้องรีบทำภายใน 1 ชม. แรกของการรักษา¹⁵⁻¹⁷ เพื่อเพิ่มปริมาตรสารน้ำภายในหลอดเลือดให้กลับมาปกติเร็วที่สุด เพื่อให้ระบบไหลเวียนโลหิตไปยังอวัยวะต่างๆ คืนกลับมาเป็นปกติ จากการศึกษา การให้สารน้ำที่เพียงพอและยาพุงความดันโลหิตจนผู้ป่วยได้เป้าหมายของการรักษา คือ MAP มากกว่าหรือเท่ากับ 65 มม.ปรอท และปัสสาวะออก มากกว่า 0.5 มล./กก./ชม. เป็นปัจจัยอิสระที่สี่ และเป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยลดอัตราเสียชีวิตสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{8,13,30} ในขณะที่ภาวะไตวายฉับพลันที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระลำดับห้าที่เพิ่มอัตราเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหมือนกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้^{23,28,31} จากการศึกษา สิ่งที่ต้องพัฒนาต่อไปคือการวางแผนทางปฏิบัติในการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วย

ติดเชื้อในกระแสโลหิตและการตรวจประเมินว่าผู้ป่วยได้สารน้ำเพียงพอแล้วหรือไม่ เพื่อผลลัพธ์ที่ดีในการรักษาต่อไป

ข้อเด่นของการศึกษานี้ คือ หนึ่ง จำนวนเวชระเบียนที่นำมาทบทวนมากพอสมควร ตามการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง สอง ถึงแม้ว่าจะคัดเลือกผู้ป่วยจากเวชระเบียนตามการลงรหัสวินิจฉัยโรค ICD10 แต่เมื่อทบทวนเวชระเบียนแล้ว พบว่าเป็นการลงรหัสวินิจฉัยโรคภาวะ sepsis, severe sepsis, และ septic shock ที่ไม่ตรงกับคำจำกัดความของสมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย จะทำการคัดออกไปจากการศึกษา เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่มีความถูกต้องมากที่สุด สาม การศึกษานี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลทั้งในหอผู้ป่วยทั่วไปและหอผู้ป่วยวิกฤต ศึกษาการติดเชื้อ ทั้งจากชุมชน ติดเชื้อในโรงพยาบาล และ healthcare-associated infection ซึ่งน่าจะบอกถึงภาพรวมของภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตของผู้ป่วยได้ตามความเป็นจริง และ สี่ การศึกษานี้ได้ข้อมูลการเพาะเชื้อที่มากกว่าการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งช่วยในการเลือกยาต้านจุลชีพแบบจำเพาะเพื่อรักษาโรคติดเชื้อ และได้ข้อมูลพื้นฐานของโรงพยาบาลมากขึ้น

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ใช้รหัสวินิจฉัยโรค ICD10 ในการค้นหาผู้ป่วย และเก็บข้อมูลก่อนที่จะมีการเปลี่ยนคำจำกัดความและชื่อวินิจฉัยภาวะ sepsis และ septic shock ในปี 2559 (Sepsis-3)³² ทำให้ไม่ได้คัดเลือกผู้ป่วยตามคำจำกัดความใหม่ และไม่ได้เก็บข้อมูลการประเมินระดับความรุนแรงของผู้ป่วยตาม SOFA score เนื่องจากไม่ได้มีการตรวจ arterial blood gas และ ค่าการทำงานของตับในทุกราย ซึ่งอาจทำให้ไปเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่นๆ อีกทั้ง การศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลระยะเวลา ตั้งแต่เวลาที่ผู้ป่วยมาถึงจุดบริการ เช่น หอฉุกเฉิน เป็นต้น จนถึงเวลาที่วินิจฉัยภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต ทำให้ขาดข้อมูลระยะเวลาในการค้นหา

วินิจฉัยผู้ป่วยในระยะแรก ซึ่งระยะเวลาตรงนี้น่าจะมีผลต่อการรักษา และสุดท้าย การศึกษานี้เป็นการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยในแผนกอายุรกรรม ไม่ได้ศึกษาในแผนกอื่นๆ ซึ่งอาจจะมีผู้ป่วยโรคติดเชื้อและการรักษาที่แตกต่างกัน ทำให้ผลการรักษาแตกต่างกันได้ เป็นประเด็นที่น่าสนใจในการทำการรักษาต่อไปในอนาคต

สรุป

ภาวะ sepsis ยังคงเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆของโรงพยาบาล การป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล การเฝ้าระวังใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีอวัยวะต่างๆ ทำงานบกพร่อง โดยเฉพาะ ระบบสมอง และภาวะเลือดเป็นกรด การวางแผนทางปฏิบัติในการให้สารน้ำและประเมินความเพียงพอแก่ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิต เพื่อให้ได้เป้าหมายในการรักษาคือ ปัสสาวะออก และ ไม่เกิดภาวะไตวายฉับพลันจนต้องล้างไต ช่วยลดอัตราเสียชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

1. กองตรวจราชการ กระทรวงสาธารณสุข. เล่มแผนการตรวจราชการกระทรวงสาธารณสุข ประจำปี 2562. เข้าถึงเมื่อ 1 กรกฎาคม 2562. เข้าถึงได้จาก: <http://bie.moph.go.th/e-insreport/>
2. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol Infect.* 2009; 137(9): 1333–41. doi: 10.1017/S0950268809002027.
3. ยรรยง เสถียรภาพงษ์. ระบาดวิทยาของการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดในผู้ใหญ่ที่โรงพยาบาลปทุมธานี. *วารสารวิชาการสาธารณสุข.* 2556; 22(5): 832-41.

4. Lueangarun S, Leelarasamee A. Impact of Inappropriate Empiric Antimicrobial Therapy on Mortality of Septic Patients with Bacteremia: A Retrospective Study. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012; 2012: 765205. doi: 10.1155/2012/765205.
5. Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China. *PLoS One*. 2014;9(9): e107181. doi: 10.1371/journal.pone.0107181
6. Knaus WA, Draper EA, Wagner EP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13(10): 818–29.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7): 707-10. doi: 10.1007/BF01709751.
8. Angkasekwinai N, Rattanaumpawan P, Thamlikitkul V. Epidemiology of sepsis in Siriraj Hospital 2007. *J Med Assoc Thai*. 2009; 92(Suppl2): S68-78.
9. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, et al. Epidemiology, Microbiology and Mortality Associated with Community-Acquired Bacteremia in Northeast Thailand: A Multicenter Surveillance Study. *PLoS ONE*. 2013; 8(1): e54714. doi: 10.1371/journal.pone.0054714
10. Hantrakun V, Somayaji R, Teparrukkul P, et al. Clinical epidemiology and outcomes of community acquired infection and sepsis among hospitalized patients in a resource limited setting in Northeast Thailand: A prospective observational study (Ubon-sepsis). *PLoS One*. 2018; 13(9): e0204509. doi: 10.1371/journal.pone.0204509
11. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34(6): 1589–96. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
12. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *CHEST*. 2009; 136(5): 1237–48. doi: 10.1378/chest.09-0087.
13. Permpikul C, Tongyoo S, Rattanarat R, et al. Impact of septic shock hemodynamic resuscitation guidelines on rapid early volume replacement and reduced mortality. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93(Suppl1): S102-9.
14. นฤพนธ์ ยุทธเกษมสันต์. อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย sepsis ในโรงพยาบาลหนองคาย. ขอนแก่นเวชสาร. 2551; 32: 340-52.
15. รัฐภูมิ ชามพูนท, ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บุญส่ง พจันสุนทร. การดูแลรักษาผู้ป่วย Severe Sepsis และ Septic Shock (ฉบับร่าง) แนวทางเวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: สมาคมเวชบำบัดวิกฤต; 2558.

16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45(3): 486-552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
17. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018; 44(6): 925-8. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0
18. Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. *Lancet Glob Health.* 2017;5(2): e157-67. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30007-4.
19. Quenot JP, Binquet C, Kara F, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013; 17: R65. doi: 10.1186/cc12598
20. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34(2): 344-53. doi: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a.
21. สิริธร นิมิตวิไล. ปัจจัยเสี่ยงและผลการรักษาการติดเชื้อในกระแสโลหิตจากชุมชนที่มีสาเหตุจากเชื้อ *Escherichia coli* (E.coli) ที่สร้างเอนไซม์ Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL). *วารสารแพทย์เขต 4-5.* 2557; 33(1): 1-8.
22. Zhang D, Micek ST, Kollef MH. Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2015; 43: 2133-40. doi: 10.1097/CCM.0000000000001140.
23. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* 2009; 35(5): 871-81. doi: 10.1007/s00134-008-1367-2.
24. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med.* 2008; 36(5): 1518-22. doi: 10.1097/CCM.0b013e31816fc2c0.
25. Page DB, Donnelly JP, Wang HE. Community-, Healthcare- and hospital-acquired severe sepsis hospitalizations in the university health system consortium. *Crit Care Med.* 2015; 43(9): 1945-51. Doi: 10.1097/CCM.0000000000001164
26. Li-na Z, Xiao-ting W, Yu-hang A, et al. Epidemiological features, and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008-2011. *Chin Med J.* 2012; 125(5): 828-31.
27. Kim HJ, Son YK, An WS. Effect of sodium bicarbonate administration on mortality in patients with lactic acidosis: a retrospective analysis. *PLoS ONE.* 2013; 8(6): e65283. doi: 10.1371/journal.pone.0065283

28. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: A longitudinal quantitative study. *Crit Care Med.* 2009; 37(10): 2733-9. DOI: 10.1097/ccm.0b013e3181a59165
29. Chen XF, Ye JL, Zhu ZY. The use of sodium bicarbonate in stages in treating hypoperfusion induced lactic acidemia in septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2013; 25(1): 24-7. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.007.
30. Sood MM, Shafer LA, Ho J, et al. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care.* 2014; 29(5): 711-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.04.003.
31. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* 2008; 12(2): R47. doi: 10.1186/cc6863.
32. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287

