

**ปัจจัยที่ส่งผลทำให้ผลการรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลวในโรงพยาบาลเพ็ญจังหวัดอุดรธานี**  
 ชวยศ หาญหิรัญ อายุรแพทย์ พบ., ว.ว. (อายุรศาสตร์) โรงพยาบาลเพ็ญ จังหวัดอุดรธานี

**บทคัดย่อ**

โรคเมลิออยโดสิสเป็นโรคที่พบได้บ่อยในประเทศไทย โดยเฉพาะในภาคอีสาน มีหลายครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะรักษาที่เหมาะสมแล้ว แต่ผลการรักษายังคงล้มเหลว การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่ส่งผลทำให้ผลการรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลว ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเพ็ญ จังหวัดอุดรธานี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเมลิออยโดสิส โดยมีหลักฐานการวินิจฉัยจากการตรวจพบเชื้อทางจุลชีววิทยา ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 กันยายน 2563 โดยข้อมูลจะถูกนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ logistic regression เพื่อหาปัจจัยดังกล่าวกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการวิจัย ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเมลิออยโดสิสจากการตรวจพบเชื้อทางจุลชีววิทยา 97 ราย เสียชีวิตทั้งหมด 4 ราย มี 2 ราย เสียชีวิตหลังการรักษาน้อยกว่า 48 ชั่วโมงจึงถูกคัดออกจากการศึกษา เหลือผู้ป่วยเข้าการศึกษาทั้งหมด 95 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 65.3 เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่มีผลการรักษาล้มเหลวกับกลุ่มที่มีผลการรักษาดีพบว่า ผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อ (ร้อยละ 58.1 และร้อยละ 9.6) มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกรับ (ร้อยละ 41.9 และร้อยละ 15.4) และได้รับยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม (ร้อยละ 11.6 และร้อยละ 0.0) ในกลุ่มที่รักษาล้มเหลวสูงกว่ากลุ่มที่มีผลการรักษาดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.004$ ,  $p = 0.017$ ) และได้รับยา ceftazidime น้อยกว่ากลุ่มที่มีผลการรักษาดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 76.7 และ 92.3  $p = 0.033$ ) โรคประจำตัวของผู้ป่วยหรือการติดเชื้อในกระแสเลือดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการทำ multivariate analysis พบว่ามีปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ มีปอดอักเสบติดเชื้อ (Adjusted OR 23.99, 95%CI 5.96-96.48,  $p < 0.001$ ), มีการติดเชื้อของกระดูกและข้อ (Adjusted OR 23.76, 95%CI 3.34-169.04,  $p = 0.002$ ), ติดเชื้อในช่องท้อง (Adjusted OR 14.05, 95%CI 2.19-89.96,  $p = 0.005$ ) และมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกรับ (Adjusted OR 8.38, 95%CI 2.04-34.40,  $p = 0.003$ )

สรุป ปัจจัยที่ส่งผลทำให้ผลการรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลวคือปอดอักเสบติดเชื้อ ติดเชื้อของกระดูกและข้อ ติดเชื้อในช่องท้อง และการมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกรับ

**คำสำคัญ:** เมลิออยโดสิส, การรักษาล้มเหลว

## Factors Associated with Failure of Treatment for Melioidosis in Phen Hospital, Udonthani

Chawayot Harnhirun, MD, Internal Medicine, Phen hospital, Udonthani

### Abstract

Melioidosis occurs predominantly in Thailand, especially in Northeastern Thailand. Failure of treatment for melioidosis occurs several times despite adequate antibiotic treatment. The aim of this study was to find out the factors associated with failure of treatment for melioidosis. The study was a single hospital retrospective descriptive study collecting the data of melioidosis patients who had evidence of microbiological diagnosis between October 2016 and September 2020 in-patient department at Phen hospital, Udonthani. Divided into 2 groups; failure of treatment group and success or favor-outcome group. Data were collected from medical record then logistic regression was used to analyses to find out those factors.

Result: Between the time of the study 97 patients were diagnosed melioidosis base on diagnostic microbiology. Four patients were died and Two of them were died less than 48 hours after treatment and were excluded from the study. The rest 95 patients were included in the study, 65.3% of patients were male. Pneumonia, septic shock and inappropriate antibiotic factors were found in Failure of treatment group higher than success group (58.1 vs 9.6, 41.9% vs 15.4% and 11.6% vs 0.0% respectively) these were higher significantly ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.004$  and  $p = 0.017$  respectively) And antibiotic ceftazidime treatment in failure group less than success group (76.7% vs 92.3%,  $p = 0.033$ ). There were no statistical significant differences between both groups in factors underlying diseases nor septicemia between both groups.

Multivariate analysis, revealed independent predictor failure of treatment with statistically significant were pneumonia, osteoarthritis/septic arthritis, intra-abdominal abscess and septic shock prior to admission with Adjusted odd ratio 23.99 (95%CI 7.17-235.68  $p < 0.001$ ), 23.76 (95%CI 3.34-169.04,  $p = 0.002$ ), 14.05 (95%CI 2.19-89.96,  $p = 0.005$ ) and 8.38, 95%CI 2.04-34.40,  $p = 0.003$ ) respectively

Conclusion: Factors associated with failure of treatment for melioidosis were pneumonia, osteomyelitis/septic arthritis, intra-abdominal abscess and septic shock prior to admission

**keywords:** Melioidosis, Failure of treatment

## บทนำ

โรคเมลิออยโดสิสเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียชื่อว่า *Burkholderia pseudomallei* ซึ่งเป็นเชื้อแกรมลบ ซึ่งอยู่ได้ทั้งในสภาวะที่มีหรือไม่มีออกซิเจนก็ได้<sup>1</sup> โดยเชื้อชนิดนี้มักพบได้ในดิน หรือบนผิวน้ำ ซึ่งพื้นที่ที่มีความชุกของการเกิดโรคจากเชื้อชนิดนี้มากที่สุดคือภาคอีสานของประเทศไทยและทางตอนเหนือของประเทศออสเตรเลีย<sup>2-3</sup> การรับเชื้อชนิดนี้เข้าสู่ร่างกายส่วนใหญ่เกิดจากการสัมผัสกับเชื้อโดยตรง แล้วเชื้อเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนังโดยเฉพาะบริเวณที่มีบาดแผล<sup>3-4</sup> นอกจากนี้สามารถรับเชื้อได้จากการหายใจ การสำลัก และส่วนน้อยสามารถรับเชื้อได้จากทางเดินอาหาร<sup>5-6</sup> การติดต่อจากคนสู่คนพบได้น้อยมาก แม้บุคคลที่ป่วยเป็นโรคจะมีปริมาณเชื้ออยู่ในร่างกายมาก หรือมีอาการป่วยหนักจากโรคเมลิออยโดสิสก็ตาม<sup>7-8</sup> จากการศึกษาซึ่งสำรวจผู้ป่วยที่รักษาช่วงปี ค.ศ.1997 ในโรงพยาบาลสี่แห่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ได้แก่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น, โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี, โรงพยาบาลศรีสะเกษ, และโรงพยาบาลสุรินทร์ พบปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคเมลิออยโดสิส ได้แก่ โรคไต โรคธาลัสซีเมีย โรคเบาหวาน นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงด้วยเช่นกัน<sup>9</sup> และตำแหน่งที่เกิดโรคสามารถเกิดขึ้นได้กับทุกอวัยวะ เช่น ติดเชื้อในปอด ติดเชื้อในกระดูกและข้อ ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ หรือติดเชื้อในช่องท้อง เป็นต้น<sup>10</sup>

การรักษาหลักในโรคเมลิออยโดสิสคือการให้ยาปฏิชีวนะรักษา โดยจะแบ่งระยะการรักษาเป็น 2 ช่วงคือระยะแรกเป็นช่วงรักษาแบบเข้มข้นเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและลดอาการเจ็บป่วยจากการติดเชื้อเมลิออยด์ โดยการรักษาหลักในระยะนี้คือการให้ยาปฏิชีวนะ ceftazidime หรือใช้ยาผสม ceftazidime ร่วมกับ cotrimoxazole ในผู้ป่วยไม่วิกฤติ<sup>11</sup> มีการศึกษาที่เปรียบเทียบการใช้สูตรยาดั้งเดิม (chloramphenicol 100 mg/kg/day, Doxycycline 4 mg/kg/day, trimethoprim 10 mg/kg/day and sulfamethoxazole 50 mg/kg/day) กับยา ceftazidime ตัวเดียว<sup>11</sup> หรือ ceftazidime + trimethoprim/sulfamethoxazole<sup>12</sup> พบว่าสูตรการรักษาแบบดั้งเดิมนั้นด้อยกว่าสูตรที่ใช้

ceftazidime อย่างชัดเจน โดยสูตรการรักษาที่ใช้ ceftazidime นั้นเมื่อเทียบกับสูตรยาแบบดั้งเดิมสามารถลดอัตราการตายลงได้ประมาณ ครึ่งหนึ่ง<sup>11-12</sup> ทำให้การใช้ ceftazidime (+ trimethoprim/sulfamethoxazole) กลายเป็นยาหลักที่ใช้ในช่วงต้นหรือการให้ยาในกลุ่ม carbapenems เช่น imipenem หรือ meropenem ในผู้ป่วยวิกฤติ<sup>13-14</sup> และให้ยา meropenem ขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลางร่วมด้วย<sup>14</sup> ส่วนการรักษาในระยะถัดไปเป็นการรักษาต่อเนื่องจากระยะแรก โดยมีจุดประสงค์เพื่อลดการกลับมาเป็นซ้ำของโรคเมลิออยโดสิส โดยการรักษาในระยะนี้จะใช้ยาปฏิชีวนะแบบรับประทาน ได้แก่ ยา cotrimoxazole, doxycycline หรือ amoxicillin-clavulanate เป็นต้น<sup>15-17</sup> โดยรับประทานยาต่อเนื่อง 3-6 เดือนพิจารณาตามลักษณะและตำแหน่งการติดเชื้อเมลิออยด์<sup>18</sup> อัตราการตายจากการติดเชื้อเมลิออยด์ยังคงสูงแม้ผู้ป่วยจะได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในช่วงการรักษาระยะเข้มข้น<sup>19</sup> มีการศึกษาของชายธงและคณะ เป็นการศึกษาในช่วงปี พ.ศ. 2545-2554 พบว่าปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสเสียชีวิต ได้แก่ การมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อ การติดเชื้อเมลิออยแบบแพร่กระจาย การติดเชื้อในกระแสเลือด มีการติดเชื้อในโรงพยาบาลทับซ้อน การติดเชื้อในปอด และการได้รับยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม<sup>20</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาของวิรงค์รองและคณะ เป็นการศึกษาย้อนหลังเป็นระยะเวลา 10 ปี ในผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสที่พบใน รพ.ขอนแก่น และรพ.อุบลราชธานี ทำการศึกษาในช่วงปี 2542-2546 มีผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสทั้งสิ้น 241 ราย พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสสูงถึงร้อยละ 20 และมีผู้ป่วยที่ผลการรักษาล้มเหลวสูงถึงร้อยละ 14 แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในระยะเข้มข้น<sup>21</sup>

โรงพยาบาลเพ็ญเป็นโรงพยาบาลชุมชน ในจังหวัดอุดรธานี จัดเป็นโรงพยาบาลระดับ M2 ผู้วิจัยซึ่งเป็นแพทย์ปฏิบัติงาน ณ โรงพยาบาลแห่งนี้พบว่าผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสเป็นจำนวนมาก จากการสืบค้นจากเวชระเบียนย้อนหลังพบว่า ในแต่ละปีจะมีการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในอยู่ประมาณ 40-45 รายต่อปี และหลายครั้งที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมแล้ว ก็ยังมี

ผลการรักษาที่ล้มเหลวสอดคล้องกับข้อมูลที่ได้กล่าวไปก่อนหน้านี้นี้ ผู้วิจัยจึงทำการศึกษานี้เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่ส่งผลทำให้ผลการรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลว เพื่อเป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลการรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลว ในโรงพยาบาลแพญจังหวัดอุดรธานี

### ประชากรและวิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) โดยการสืบค้นจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเมลิออยโดสิส ตาม ICD-10 รหัสโรค A241-A244 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแพญระหว่าง วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2563 พบว่าช่วงเวลาดังกล่าวมี 205 ราย

เกณฑ์คัดเลือก ได้แก่

1. มีอายุมากกว่า 15 ปี
2. มีหลักฐานการวินิจฉัยจากการตรวจพบเชื้อทางจุลชีววิทยา

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา ได้แก่

1. ผู้ป่วยเสียชีวิตหลังการรักษาน้อยกว่า 48 ชั่วโมง
- มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวทั้งหมด 95 ราย จะถูกนำเข้าสู่งานวิจัย ทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ข้อมูลอาการ อาการแสดงทางคลินิก วิธีการรักษา ยาปฏิชีวนะที่ได้รับ และผลของการรักษา

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ใช้แบบบันทึกข้อมูล (case record form) เก็บข้อมูลผู้ป่วยซึ่งประกอบไปด้วยตัวแปรที่ทำการศึกษาและผลลัพธ์จากการรักษาที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลมี 3 ส่วน ได้แก่

1. ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (Baseline characteristics) ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ประวัติการใช้ยากดภูมิคุ้มกันหรือยาสเตียรอยด์
2. ข้อมูลลักษณะผู้ป่วยในช่วงการรักษา ได้แก่ ผลเพาะเชื้อในเลือด ผลเพาะเชื้อในสารคัดหลั่งหรือผลเพาะเชื้อจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อเมลิออย ความรุนแรงของการติดเชื้อ ยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้รับ
3. ผลลัพธ์จากการรักษาที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล

(In-hospital outcome) ได้แก่ การเสียชีวิตในโรงพยาบาล ทั้งหมด ระยะเวลานอนโรงพยาบาล การเสียชีวิตหลังจากรักษาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง การมีภาวะช็อกหลังได้รับการรักษาอย่างน้อย 72 ชั่วโมงของการรักษา การมีผลเพาะเชื้อในเลือดยังคงพบเชื้อเมลิออยด์หลังได้รับการรักษาเกิน 7 วัน การที่ผู้ป่วยอาการแยลงจนต้องได้รับการปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะ และการที่ผู้ป่วยถูกส่งตัวไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่า

### การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลและสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS for window, version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ตัวแปรที่เป็นค่าต่อเนื่องจะแสดงออกมาในรูปแบบค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าเฉลี่ยมัธยฐาน และพิสัยระหว่างควอไทล์ สำหรับตัวแปรที่ไม่เป็นค่าต่อเนื่องจะแสดงออกมาในรูปแบบของความถี่และร้อยละ การเปรียบเทียบข้อมูลสองกลุ่มใช้การทดสอบไคสแควร์ (Chi-square test) หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลแบบไม่ต่อเนื่อง ใช้การทดสอบ Mann whitney test สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง ทำ univariate โดยใช้ Mantel-Haenszel test คัดเลือกตัวแปรที่มีค่า p น้อยกว่า 0.20 สู่งานทำ multivariate logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่ทำให้ผลการรักษาล้มเหลว ค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 จะถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุดรธานี รหัสโครงการ UDREC 1264

### ผลการศึกษา

ในช่วงที่ทำการศึกษามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเมลิออยโดสิสโดยที่มีหลักฐานการวินิจฉัยจากการตรวจพบเชื้อทางจุลชีววิทยาที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยในโรงพยาบาลแพญตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2559 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2563 รวมระยะเวลา 4 ปี มีจำนวนทั้งหมด 97 ราย มี 2 ราย เสียชีวิตก่อนการรักษาน้อยกว่า 48 ชั่วโมง จึงเหลือผู้ป่วยเข้าสู่งานวิจัย 95 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 65.3 เพศหญิงร้อยละ 34.7 คิดเป็นอัตราส่วนชาย:หญิงเป็น 1.9:1 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน 72 ราย (ร้อยละ

75.8) โรคไตวายเรื้อรัง 19 ราย (ร้อยละ 20.0) โรคธาลัสซีเมีย 1 ราย (ร้อยละ 1.1) และมีผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1.1) มีประวัติใช้ยาสเตรอยด์ดังตารางที่ 1

อาการและอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยเมลิออยโดสิสพบว่ามี การติดเชื้อในระบบต่างๆ ดังนี้พบการติดเชื้อในกระแสเลือด 83 ราย (ร้อยละ 87.4) ปอดอักเสบติดเชื้อ 30 ราย (ร้อยละ 31.6) และมีผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกเริ่ม 26 ราย (ร้อยละ 27.4) สำหรับยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงการรักษาแบบเข้มข้นได้แก่ ceftazidime 81 ราย (ร้อยละ 85.3) meropenem 9 ราย (ร้อยละ 9.5) อื่นๆ นอกเหนือจากนี้ 5 ราย (ร้อยละ 5.3) โดยที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดได้ ceftazidime พร้อมกับ cotrimoxazole ในช่วงการรักษา ระยะเข้มข้นดังตารางที่ 1

ผลการรักษาในผู้ป่วยจำแนกเป็นกลุ่มผลการรักษาดี 52 ราย (ร้อยละ 54.7) กลุ่มผลการรักษาล้มเหลว 43 ราย (ร้อยละ 45.3) ในกลุ่มที่ถือว่ามีการรักษาล้มเหลว

นี้ชีวิตจากเสียชีวิตหลังจากรักษาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง 2 ราย (ร้อยละ 2.1) มีภาวะช็อกหลังได้รับการรักษาอย่างน้อย 72 ชั่วโมงของการรักษา 10 ราย (ร้อยละ 10.5) มีผลเพาะเชื้อในเลือดยังพบเชื้อเมลิออยด์ที่ได้รับการรักษาเกิน 7 วัน 1 ราย (ร้อยละ 1.1) อาการแย่ลงหลังจากการรักษาจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะ 25 ราย (ร้อยละ 26.3) และมีผู้ป่วยถูกส่งตัวไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่า 26 ราย (ร้อยละ 27.4) ดังตารางที่ 1

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ผลการรักษาล้มเหลวเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีผลการรักษาดี พบว่ามีปอดอักเสบ ภาวะช็อกตั้งแต่แรกเริ่ม และได้รับยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม ร้อยละ 58.16, 41.9 และ 11.6 ตามลำดับ สูงกว่า 9.6, 15.4, 0.0 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.004$ ,  $p = 0.017$ ) สูงกว่ากลุ่มที่มีผลการรักษาดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และได้รับยา ceftazidime (ร้อยละ 76.7) น้อยกว่ากลุ่มที่มีผลการรักษาดี (ร้อยละ 92.3) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.033$ ) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานและจำนวนผู้ป่วยเมลิออยโดสิส (n=95)

ตัวแปร	ทั้งหมด n = 95 จำนวน (ร้อยละ)	ผลการรักษา		p-value*
		ดี n = 52 จำนวน (ร้อยละ)	ล้มเหลว n = 43 จำนวน (ร้อยละ)	
<b>เพศ</b>				
หญิง	33 (34.7)	15 (28.8)	18 (41.9)	0.185
ชาย	62 (65.3)	37 (71.2)	25 (58.1)	0.185
<b>อายุ (ปี)</b>				0.459
Median [IQR]	54.0 [46.0-62.0]	55.5 [48.0-62.0]	54.0 [43.0-61.0]	
Mean (SD)	53.0 (12.9)	53.3 (13.6)	52.6 (12.2)	
<b>ระยะเวลาอน (วัน)</b>				0.491
Median [IQR]	15.0 [14.0-19.0]	15.0 [14.0-17.0]	17 [10.0-21.0]	
Mean (SD)	15.6 (6.9)	15.8 (4.1)	15.3 (9.3)	
<b>โรคประจำตัว (อาจมีมากกว่า 1 โรค)</b>				
เบาหวาน	72 (75.8)	41 (78.8)	31 (72.1)	0.444
โรคไตเรื้อรัง	19 (20.0)	13 (25.0)	6 (14.0)	0.180
ธาลัสซีเมีย	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	0.453
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	2 (2.1)	2 (3.8)	0 (0.0)	0.499
โรคตับแข็ง	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.7)	0.202
ความดันโลหิตสูง	25 (26.3)	17 (32.7)	8 (18.6)	0.121
มีการใช้สเตียรอยด์เป็นประจำ	1 (1.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	1.000

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานและจำนวนผู้ป่วยเมลิออยโดสิส (n=95) (ต่อ)

ตัวแปร	ทั้งหมด n= 95 จำนวน (ร้อยละ)	ผลการรักษา		p-value*
		ดี n = 52 จำนวน (ร้อยละ)	ล้มเหลว n = 43 จำนวน (ร้อยละ)	
<b>อวัยวะที่ติดเชื้อ</b>				
ติดเชื้อในกระแสเลือด	83 (87.4)	45 (86.5)	38 (88.4)	0.789
ปอดอักเสบ	30 (31.6)	5 (9.6)	25 (58.1)	<0.001
ผิวหนังหรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	17 (17.9)	9 (17.3)	8 (18.6)	0.870
กระดูกและข้อ	9 (9.5)	2 (3.8)	7 (16.3)	0.074
ฝีในม้าม	7 (7.4)	2 (3.8)	5 (11.6)	0.238
ฝีในตับ	4 (4.2)	1 (1.9)	3 (7.0)	0.325
ติดเชื้อในช่องท้อง	10 (10.5)	3 (5.8)	7 (16.3)	0.097
ระบบประสาทส่วนกลาง	3 (3.2)	2 (3.8)	1 (2.3)	1.000
<b>ความรุนแรงของการติดเชื้อ</b>				
มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกเริ่ม	26 (27.4)	8 (15.4)	18 (41.9)	0.004
<b>ยาปฏิชีวนะที่ได้รับในช่วงการรักษาแบบเข้มข้น</b>				
ceftazidime	81 (85.3)	48 (92.3)	33 (76.7)	0.033
ceftazidime + cotrimoxazole	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
meropenem	9 (9.5)	4 (7.7)	5 (11.6)	0.727
อื่นๆ	5 (5.3)	0 (0)	5 (11.6)	0.017
<b>ผลการรักษาล้มเหลว (อาจมีมากกว่า 1 รายการ)</b>				
เสียชีวิตหลังจากรักษาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง	2 (2.1)	-	2 (4.7)	-
มีภาวะช็อกหลังได้รับการรักษาอย่างน้อย 72 ชั่วโมงของการรักษา	10 (10.5)	-	10 (23.3)	-
<b>ผลเพาะเชื้อในเลือดยังคงพบเชื้อเมลิออยด์หลังได้รับการรักษาเกิน 7 วัน</b>				
อาการแย่ลงหลังการรักษาจนต้องปรับเปลี่ยนยา	25 (26.3)	-	25 (58.1)	-
<b>ปฏิชีวนะ</b>				
ผู้ป่วยถูกส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่า	26 (27.4)	-	26 (60.5)	-

\*P value จากการทดสอบ Pearson Chi-square หรือ Fisher's exact test ในกรณีที่มีค่า expected value น้อยกว่า 5 มากกว่าร้อยละ 25, อายุและจำนวนวันนอนใช้ Mann-Whitney test

การศึกษาหาปัจจัยที่ส่งผลทำให้ผลการรักษาล้มเหลวในเบื้องต้นทำการวิเคราะห์ทางสถิติโดยการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Univariate analysis พบปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาล้มเหลวได้แก่ มีปอดอักเสบติดเชื้อ (Crude OR 13.06, 95% CI 4.33-39.35,  $p < 0.001$ ) และมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกเริ่ม (Crude OR 3.96, 95% CI 1.51-10.41,  $p = 0.008$ ) ดังตารางที่ 2 หลังจากนั้นได้นำตัวแปรจากการทำ Univariate analysis ที่มีค่า p-value  $< 0.200$  เข้าสู่การทำ

Multivariate logistic regression พบว่ามีปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาล้มเหลวได้แก่ มีปอดอักเสบติดเชื้อ (Adjusted OR 23.99, 95% CI 5.96-96.48,  $p < 0.001$ ), มีการติดเชื้อของกระดูกและข้อ (Adjusted OR 23.76, 95% CI 3.34-169.04,  $p = 0.002$ ), ติดเชื้อในช่องท้อง (Adjusted OR 14.05, 95% CI 2.19-89.96,  $p = 0.005$ ) และมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกเริ่ม (Adjusted OR 8.38, 95% CI 2.04-34.40,  $p = 0.003$ ) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่ส่งผลให้การรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลว

ตัวแปร	ผลการรักษา		Crude Odd ratio (95%CI)	p-value**	Adjusted Odd ratio (95%CI)		p-value***
	N	ดี n= 52 จำนวน (ร้อยละ)			ล้มเหลว n= 43 จำนวน (ร้อยละ)		
<b>เพศ</b>							
หญิง	33	15 (28.8)	18 (41.9)	1.78 (0.75-4.17)	0.27	-	-
ชาย	62	37 (71.2)	25 (58.1)	0.56 (0.24-1.32)	0.27		
<b>อายุ (ปี)</b>							
Median [IQR]	95	55.5 [48.0-62.0]	54.0 [43.0-61.0]	-	-	-	-
Mean (SD)		53.3 (13.6)	52.6 (12.2)				
<b>ระยะเวลาอน (วัน)</b>							
Median [IQR]	95	15.0 [14.0-17.0]	17 [10.0-21.0]	-	-	-	-
Mean (SD)		15.8 (4.1)	15.3 (9.3)				
<b>โรคประจำตัว</b>							
เบาหวาน	72	41 (78.8)	31 (72.1)	0.69 (0.27-1.78)	0.602	-	-
โรคไตเรื้อรัง	19	13 (25.0)	6 (14.0)	0.49 (0.17-1.41)	0.282	-	-
ธาตุซีเมียม	1	0 (0.0)	1 (2.3)	-	-	-	-
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	2	2 (3.8)	0 (0.0)	-	-	-	-
โรคตับแข็ง	2	0 (0.0)	2 (4.7)	-	-	-	-
ความดันโลหิตสูง	25	17 (32.7)	8 (18.6)	0.471 (0.18-1.23)	0.190	0.46 (0.13-1.64)	0.231
มีการใช้สเตียรอยด์เป็นประจำ	1	1 (1.9)	0 (0.0)	-	-	-	-
<b>อวัยวะที่ติดเชื้อ</b>							
ติดเชื้อในกระแสเลือด	83	45 (86.5)	38 (88.4)	1.182 (0.35-4.03)	0.966	-	-
<b>เลือด</b>							
ปอดอักเสบ	30	5 (9.6)	25 (58.1)	13.06 (4.33-39.35)	<0.001	23.99 (5.96-96.48)	<0.001
ผิวหนังหรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	17	9 (17.3)	8 (18.6)	1.09 (0.38-3.13)	0.917	-	-
<b>เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>							
กระดูกและข้อ	9	2 (3.8)	7 (16.3)	4.86 (0.95-24.78)	0.089	23.76 (3.34-169.04)	0.002
ฝีในม้าม	7	2 (3.8)	5 (11.6)	3.29 (0.61-17.88)	0.296	-	-
ฝีในตับ	4	1 (1.9)	3 (7.0)	3.83 (0.38-38.18)	0.481	-	-
ติดเชื้อในช่องท้อง	10	3 (5.8)	7 (16.3)	3.18 (0.77-13.13)	0.187	14.05 (2.19-89.96)	0.005
ระบบประสาท	3	2 (3.8)	1 (2.3)	0.60 (0.05-6.80)	0.868	-	-
<b>ส่วนกลาง</b>							

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่ส่งผลให้การรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลว (ต่อ)

ตัวแปร	ผลการรักษา		Crude Odd ratio (95%CI)	p-value**	Adjusted Odd ratio (95%CI)		p-value***
	N	ดี n= 52 จำนวน (ร้อยละ)			ล้มเหลว n= 43 จำนวน (ร้อยละ)		
<b>ความรุนแรงของการติดเชื้อ</b>							
มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกรับยาปฏิชีวนะที่ได้รับในช่วงการรักษาแบบเข้มข้น	26	8 (15.4)	18 (41.9)	3.96 (1.51-10.41)	0.008	8.38 (2.04-34.04)	0.003
ceftazidime	81	48 (92.3)	33 (76.7)	0.28 (0.08-0.95)	0.067	0.79 (0.15-4.23)	0.785
ceftazidime + cotrimoxazole	0	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
meropenem	9	4 (7.7)	5 (11.6)	1.58 (0.40-6.29)	0.765	-	-
อื่นๆ	5	0 (0)	5 (11.6)	-	-	-	-

\*\*P value จากการทำ Univariable analysis โดย Mantel-Haenszel

\*\*\*P value จากการทำ multivariate logistic regression analysis

### วิจารณ์

ในช่วงเวลาเก็บข้อมูล 4 ปี (1 ตุลาคม 2559-30 กันยายน 2563) ที่ทำการศึกษารอคโรคเมลิออยโดสิส ในผู้ป่วยตั้งแต่อายุ 15 ปีขึ้นไป ในโรงพยาบาลแพทย์ จังหวัดอุดรธานี พบว่าผู้ป่วยเมลิออยโดสิสส่วนใหญ่เป็นผู้ชายถึงร้อยละ 65.3 และมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานสูงถึงร้อยละ 75.8 สอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่พบผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิงและพบว่ามิโรคประจำตัวเป็นเบาหวานสูงมากกว่าร้อยละ 45<sup>20-21</sup> ส่วนโรคไตเรื้อรังพบร้อยละ 20.0 ใกล้เคียงกับงานวิจัยที่เก็บข้อมูลจากมหาวิทยาลัยขอนแก่นและมหาวิทยาลัยอุบลราชธานีซึ่งจะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 15-22<sup>21</sup> ส่วนโรคประจำตัวอื่นๆ ของผู้ป่วยจากการศึกษานี้พบได้ค่อนข้างน้อยซึ่งเป็นที่ทราบอยู่แล้วว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคนี้คือ โรคเบาหวาน โรคธาลัสซีเมีย และโรคไตเรื้อรัง<sup>1,9</sup>

เนื่องจากการศึกษานี้เลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเมลิออยโดสิสจากการเพาะเชื้อขึ้นเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ซึ่งถือว่าการ Gold standard ในการวินิจฉัยโรค<sup>22</sup> ทำให้ผู้ป่วยทั้งหมดที่ถูกนำเข้าการศึกษานี้ เป็นผู้ป่วยที่ยืนยันการวินิจฉัยแน่นอน แต่ข้อเสียคือผู้ป่วยเมลิออยโดสิสอาจน้อยกว่าความจริง

เนื่องจากอาจมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ป่วยเป็นเมลิออยโดสิสจริงแต่ตรวจไม่พบเชื้อทางจุลชีววิทยา ในผู้ป่วยทั้งหมดจากการศึกษานี้เป็นการพบเชื้อในกระแสเลือดสูงถึงร้อยละ 87.4 ส่วนการศึกษาอื่นที่วินิจฉัยโรคจากการตรวจพบเชื้อทางจุลชีววิทยาเหมือนการศึกษานี้ จะพบเชื้อในกระแสเลือดอยู่ที่ประมาณร้อยละ 30-65<sup>20-21</sup> การติดเชื้อตำแหน่งอื่นในการศึกษานี้พบจากการตรวจพบเชื้อจากเสมหะ หรือบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน อาการและอาการแสดงของอวัยวะที่มีการติดเชื้อในการศึกษานี้ พบปอดอักเสบติดเชื้อมากที่สุด รองลงมาคือการติดเชื้อบริเวณผิวหนังหรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ติดเชื้อในช่องท้องและติดเชื้อของกระดูกและข้อร้อยละ 31.6, 17.9, 10.5 และ 9.5 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่นที่ทำในประเทศไทยซึ่งพบได้ร้อยละ 30-60, 15-30, 25-30 และ 10-25 ตามลำดับ<sup>20-21</sup>

ความรุนแรงของโรคจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อจนถึงขั้นมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อร้อยละ 27.4 ใกล้เคียงกับข้อมูลผู้ป่วยเมลิออยโดสิสที่พบได้ในงานวิจัยหลายประเทศประมาณร้อยละ 16-30<sup>1</sup> ในเรื่องอัตราการเสียชีวิตจากการศึกษานี้พบผู้ป่วยเสียชีวิตเพียงร้อยละ 4.1 แต่เนื่องจากบริบทของโรงพยาบาลที่เก็บวิจัยเป็น

โรงพยาบาลชุมชน ในกรณีที่มีผู้ป่วยวิกฤติรุนแรงเกินศักยภาพ ส่วนใหญ่จะถูกส่งตัวไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่า จึงเป็นเหตุให้พบอัตราการตายของผู้ป่วยน้อย ซึ่งการศึกษาของ Allen C. Cheng and Bart J. Currie ที่ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2548 ได้การรวบรวมเคสเมลิออยโดสิสซึ่งรายงานโดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย พบว่าอัตราการตายในประเทศไทยอยู่ที่ประมาณร้อยละ 38-61<sup>1</sup> ขณะที่ระยะ 10 ปีหลังมานี้ อัตราการตายของผู้ป่วยเมลิออยโดสิสลดลงอย่างมากทั้งในภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคอีสานโดยมีอัตราการตายใกล้เคียงกันซึ่งต่ำกว่าร้อยละ 10<sup>23-26</sup> งานวิจัยของ Churuangsu et al<sup>20</sup> ทำการศึกษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์พบว่าการศึกษาที่ผู้ป่วยมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกรับหรือในระหว่างรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลมีการติดเชื้อในกระแสเลือด เมลิออยโดสิสระยะแพร่กระจาย (disseminated infection) มีการติดเชื้อในโรงพยาบาลทับซ้อน (superimposed nosocomial infection) มีปอดอักเสบติดเชื้อ และการได้รับยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสมเป็นปัจจัยที่ส่งผลทำให้ผู้ป่วยเมลิออยโดสิสเสียชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>20</sup> ในส่วนของการให้ยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม จากการศึกษาพบว่าเกิดจากการให้ยาก่อนทราบผลเพาะเชื้อซึ่งเกือบทั้งหมดที่ได้ยาไม่เหมาะสม จะได้ยาปฏิชีวนะเป็น ceftriaxone แต่เนื่องจากกรณีดังกล่าวในการศึกษานี้พบได้น้อย จึงไม่สามารถบอกได้ว่าการศึกษาให้ยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม ส่งผลทำให้การรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลวหรือไม่

ด้านปัจจัยที่ส่งผลทำให้ผลการรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลว ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาวิจัยนี้จากการศึกษาแบบ Univariate analysis พบว่ามีเพียงสองปัจจัยที่ส่งผลทำให้ผลการรักษาล้มเหลว คือปอดอักเสบติดเชื้อ (Crude OR 13.06, 95%CI 4.33-39.35,  $p < 0.001$ ) และการมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกรับ (Crude OR 3.96, 95%CI 1.51-10.41,  $p = 0.008$ ) แต่เมื่อนำข้อมูลที่มีค่า  $p < 0.20$  มาวิเคราะห์แบบ Multivariable analysis กลับพบว่าไม่มีถึงสี่ปัจจัยคือ ปอดอักเสบติดเชื้อ (Adjusted OR 23.99, 95%CI 5.96-96.48,  $p < 0.001$ ) ติดเชื้อของกระดูกและข้อ (Adjusted OR 23.76, 95%CI 3.34-169.04,  $p = 0.002$ ) ติดเชื้อในช่องท้อง (Adjusted OR 14.05, 95%CI 2.19-89.96,

$p = 0.005$ ) และการมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกรับ (Adjusted OR 8.38, 95%CI 2.04-34.40,  $p = 0.003$ ) ที่ส่งผลทำให้ผลการรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลวซึ่งใช้เกณฑ์ ผู้ป่วยเสียชีวิตหลังจากรักษาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีภาวะช็อกหลังได้รับการรักษาอย่างน้อย 72 ชั่วโมงของการรักษา ผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อในเลือดยังคงพบเชื้อเมลิออยด์หลังได้รับการรักษาเกิน 7 วัน ผู้ป่วยที่อาการแยลงจนต้องได้รับการปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะ ในส่วนนี้พบว่าสาเหตุของการปรับยาปฏิชีวนะมาจากการที่รักษาผู้ป่วยไปแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา เช่น ยังคงมีไข้สูง หรืออาการโดยรวมของผู้ป่วยไม่ดีขึ้นหลังจากรักษาไปแล้วระยะหนึ่ง และผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่า อย่างไรก็ตามหนึ่งสูงซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติส่วนการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เป็นปัจจัยที่ทำให้เสียชีวิตจากงานวิจัยของ Currie, BJ<sup>19</sup> พบว่าไม่ได้เป็นปัจจัยที่ส่งผลให้การรักษาล้มเหลวในการศึกษานี้ ซึ่งอาจเป็นเพราะว่าผู้ป่วยจากการศึกษานี้ทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ถูกวินิจฉัยเมลิออยโดสิสจากการพบการติดเชื้อในกระแสเลือด ส่วนโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค เช่น โรคเบาหวาน โรคไตวายเรื้อรัง และโรคธาลัสซีเมีย<sup>1,9</sup> การศึกษานี้ไม่พบว่าโรคดังกล่าวส่งผลให้ผลการรักษาล้มเหลวแต่อย่างใด

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ ผลเพาะเชื้อในผู้ป่วยเกือบทุกรายที่พบเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ไม่ได้ส่งตรวจความไวต่อยาฆ่าเชื้อต่อ จึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์เรื่องผลการรักษาล้มเหลวจากการให้ยาไม่ตรงตามเชื้อได้ นอกจากนี้บางปัจจัยที่ทำให้ต้องส่งตัวผู้ป่วยหลายรายไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่า เช่น ความสมัครใจของผู้ป่วย ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลที่สมบูรณ์ได้จากบันทึกทางการแพทย์

## สรุป

ปัจจัยที่ส่งผลทำให้ผลการรักษาโรคเมลิออยโดสิสล้มเหลวคือ ปอดอักเสบติดเชื้อ ติดเชื้อของกระดูกและข้อ ติดเชื้อในช่องท้อง และการมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อตั้งแต่แรกรับ

### ข้อเสนอแนะ

เมื่อทราบปัจจัยที่ส่งผลให้ผลการรักษาโรคmelioidosis ดีขึ้นแล้ว จะได้เพิ่มความตระหนักและเพิ่มการเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้มากขึ้น เป็นแนวทางของโรงพยาบาลในการส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางให้เร็วขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้และเพื่อเป็นข้อมูลในการศึกษาต่อยอดเพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้เพื่อแนวทางและผลการรักษาที่ดีขึ้น

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์ประจำโรงพยาบาลเพ็ญ เจ้าหน้าที่เวชระเบียนพยาบาลและเจ้าหน้าที่ที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยทุกท่าน

### เอกสารอ้างอิง

1. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Clinical Microbiology Reviews* 2005; 18(2): 383-416.
2. Chaowagul W, White NJ, Dance DA, Wattanagoon Y, Naigowit P, Davis, TM, et al. Melioidosis: a major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand. *J Infect Dis* 1989; 159(5): 890-9.
3. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, Burrow, J N., Selvamayagam, S. Snellinlg P L., et al. The epidemiology of melioidosis in Australia and Papua New Guinea. *Acta Trop* 2000; 74(2-3): 121-7.
4. Leelarasamee A, Bovornkitti S. Melioidosis: review and update. *Rev Infect Dis* 1989; 11(3): 413-25.
5. Brundage WG, Thuss CJ, Jr., Walden DC. Four fatal cases of melioidosis in U. S. soldiers in Vietnam. *Bacteriologic and pathologic characteristics. The American journal of tropical medicine and hygiene* 1968; 17(2): 183-91.
6. Mackowiak PA, Smith JW. Septicemic melioidosis. Occurrence following acute influenza A six years after exposure in Vietnam. *Jama* 1978;240(8):764-6.
7. Dance DA. Ecology of *Burkholderia pseudomallei* and the interactions between environmental *Burkholderia* spp. and human-animal hosts. *Acta Trop* 2000; 74(2-3): 159-68.
8. Kunakorn M, Jayanetra P, Tanphaichitra D. Man-to-man transmission of melioidosis. *Lancet* (London, England) 1991; 337(8752): 1290-1.
9. Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Chetchotisakd P, Lertpatanasuwun, N, Intaranongpai, S, Ruchutrakool, T, et al. Risk factors for melioidosis and bacteremic melioidosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999; 29(2): 408-13.
10. Menon R, Baby P, Kumar VA, Surendran, S., Pradeep, M., Rajendran, A, et al. Risk Factors for Mortality in Melioidosis: A Single-Centre, 10-Year Retrospective Cohort Study. *The Scientific World Journal* 2021;2021:8154810.
11. White NJ, Dance DA, Chaowagul W, Wattanagoon Y, Wuthiekanun V, Pitakwatchara N. Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. *Lancet* (London, England) 1989; 2 (8665): 697-701.
12. Sookpranee M, Boonma P, Susaengrat W, Bhuripanyo K, Punyagupta S. Multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime plus co-trimoxazole with chloramphenicol plus doxycycline and co-trimoxazole for treatment of severe melioidosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1992; 36(1): 158-62.
13. Simpson AJ, Suputtamongkol Y, Smith MD, Angus, B J, Rajanuwong, A, Wuthiekanun, V, et al. Comparison of imipenem and ceftazidime as therapy for severe melioidosis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999; 29(2): 381-7.

14. Stephens DP, Thomas JH, Ward LM, Currie BJ. Melioidosis Causing Critical Illness: A Review of 24 Years of Experience From the Royal Darwin Hospital ICU. *Crit Care Med* 2016; 44(8): 1500-5.
15. Chaowagul W, Suputtamongkol Y, Dance DA, Rajchanuvong A, Pattara-arechachai J, White NJ. Relapse in melioidosis: incidence and risk factors. *J Infect Dis* 1993; 168(5): 1181-5.
16. Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Chierakul W, Stepniewska, K, Maharjan, B, Wuthiekanun, V, et al. Risk factors for recurrent melioidosis in northeast Thailand. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006; 43(8): 979-86.
17. Suputtamongkol Y, Dance DA, Chaowagul W, Wattanagoon Y, Wuthiekanun V, White NJ. Amoxicillin-clavulanic acid treatment of melioidosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85(5): 672-5.
18. Dance D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(4): 310-8.
19. Currie BJ. Melioidosis: evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(1): 111-25.
20. Churuangsu C, Chusri S, Hortiwakul T, Charernmak B, Silpapojakul K. Characteristics, clinical outcomes and factors influencing mortality of patients with melioidosis in southern Thailand: A 10-year retrospective study. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9(3): 256-60.
21. Chierakul W, Anunnatsiri S, Short JM, Maharjan, B, Mootsikapun, A, Simpson, A, et al. Two randomized controlled trials of ceftazidime alone versus ceftazidime in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of severe melioidosis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005; 41(8): 1105-13.
22. Hoffmaster AR, AuCoin D, Baccam P, Baggett, H, Baird, Rob, Bhengsri, S., et al. Melioidosis diagnostic workshop, 2013. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(2): e141045.
23. Bhengsri S, Baggett HC, Jorakate P, Kaewpan, A, Prapasiri, P, Naorat, S., et al. Incidence of bacteremic melioidosis in eastern and north-eastern Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2011; 85(1): 117-20.
24. Limmathurotsakul D, Peacock SJ. Melioidosis: a clinical overview. *British medical bulletin* 2011; 99: 125-39.
25. Limmathurotsakul D, Wongratanacheewin S, Teerawattanasook N, Wongsuvan, G, Chaisuksant, S, Chetchotisakd, P., et al. Increasing incidence of human melioidosis in Northeast Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2010; 82(6): 1113-7.
26. Currie BJ, Ward L, Cheng AC. The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20 year Darwin prospective study. *PLoS neglected tropical diseases* 2010; 4(11): e900.