



คำสั่ง โรงพยาบาลสงขลา

ที่ ศอ๕ / ๒๕๖๓

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการผู้พิจารณาผลงานวิจัยและคณะกรรมการผู้มีอำนาจลงนามอนุมัติให้เผยแพร่
ผลงานวิจัยบนเว็บไซต์โรงพยาบาล

เพื่อให้ผลงานวิจัยที่มีการดำเนินการวิจัยตามขั้นตอนจนปรากฏผลแล้ว ได้รับการเผยแพร่ความรู้
องค์ความรู้ที่ได้รับจากงานวิจัยนั้นๆ และเสริมสร้างความก้าวหน้าในวงการวิชาชีพ ตลอดจนผู้ที่เกี่ยวข้องจะได้
ใช้ประโยชน์จากผลงานวิจัยนั้นๆ เพื่อพัฒนาศักยภาพงานวิจัย โดยการสนับสนุนช่องทางการเผยแพร่ผลงานวิจัยบนเว็บไซต์
ของโรงพยาบาลสงขลา และอำนวยความสะดวก ลดระยะเวลาสำหรับบุคลากรในองค์กรที่ได้รับการแต่งตั้งดำรงตำแหน่ง
ประเภทวิชาการระดับชำนาญการพิเศษลงมา

คณะกรรมการงานวิจัยและจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสงขลา มีหน้าที่ในการพิจารณาจริยธรรม
การวิจัยและตรวจประเมินคุณภาพการวิจัย เพื่อให้ผลงานได้รับการรับรองจากผู้ทรงคุณวุฒิทั้งในระดับหน่วยงาน
และระดับโรงพยาบาล ก่อนทำการเผยแพร่บนเว็บไซต์ จึงแต่งตั้งคณะกรรมการเพื่อพิจารณาผลงานวิจัยระดับ
หน่วยงาน/กลุ่มงาน และคณะกรรมการผู้มีอำนาจอนุมัติให้เผยแพร่ผลงานวิจัยบนเว็บไซต์โรงพยาบาล ดังต่อไปนี้

คณะกรรมการที่ปรึกษา

๑. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสงขลา
๒. รองผู้อำนวยการฝ่ายการแพทย์
๓. รองผู้อำนวยการฝ่ายการพยาบาล
๔. รองผู้อำนวยการฝ่ายบริหาร
๕. ผู้อำนวยการศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก
๖. หัวหน้าภารกิจด้านพัฒนาระบบบริการและสนับสนุนบริการสุขภาพ
๗. หัวหน้าภารกิจด้านบริการปฐมภูมิ

คณะกรรมการผู้พิจารณาผลงานวิจัยระดับหน่วยงาน/กลุ่มงาน

- | | | |
|---|-------------|-----------|
| ๑. แพทย์หญิงวนิดา | เสนเนียม | ประธาน |
| ๒. แพทย์หญิงวันวิสาข์ | กาญจนภรณ์ | รองประธาน |
| ๓. นายแพทย์กฤษศักดิ์ | บำรุงเสนา | กรรมการ |
| ๔. แพทย์หญิงสุจินดา | เรืองจันทร์ | กรรมการ |
| ๕. หัวหน้ากลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม | | กรรมการ |
| ๖. หัวหน้ากลุ่มงานอายุรกรรม | | กรรมการ |
| ๗. หัวหน้ากลุ่มงานกุมารเวชกรรม | | กรรมการ |
| ๘. หัวหน้ากลุ่มงานศัลยกรรมออร์โธปิดิกส์ | | กรรมการ |
| ๙. หัวหน้ากลุ่มงานจิตเวช | | กรรมการ |

/คณะกรรมการ...

คณะกรรมการผู้พิจารณาผลงานวิจัยระดับหน่วยงาน/กลุ่มงาน(ต่อ)

| | | |
|--|------------|----------------------------|
| ๑๐. หัวหน้ากลุ่มงานโสต ศอ นาสิก | | กรรมการ |
| ๑๑. หัวหน้ากลุ่มงานจักษุวิทยา | | กรรมการ |
| ๑๒. หัวหน้ากลุ่มงานรังสีวิทยา | | กรรมการ |
| ๑๓. หัวหน้ากลุ่มงานวิสัญญีวิทยา | | กรรมการ |
| ๑๔. หัวหน้ากลุ่มงานเวชกรรมสังคม | | กรรมการ |
| ๑๕. หัวหน้ากลุ่มงานเวชกรรมฟื้นฟู | | กรรมการ |
| ๑๖. หัวหน้ากลุ่มงานเวชศาสตร์ฉุกเฉิน | | กรรมการ |
| ๑๗. หัวหน้ากลุ่มงานนิติเวช | | กรรมการ |
| ๑๘. หัวหน้ากลุ่มงานพยาธิวิทยากายวิภาค | | กรรมการ |
| ๑๙. หัวหน้ากลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก | | กรรมการ |
| ๒๐. หัวหน้ากลุ่มงานการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก | | กรรมการ |
| ๒๑. หัวหน้ากลุ่มงานทันตกรรม | | กรรมการ |
| ๒๒. หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม | | กรรมการ |
| ๒๓. หัวหน้ากลุ่มงานโภชนศาสตร์ | | กรรมการ |
| ๒๔. หัวหน้ากลุ่มงานสังคมสงเคราะห์ | | กรรมการ |
| ๒๕. แพทย์หญิงนิลบล | คารวานนท์ | กรรมการและเลขานุการ |
| ๒๖. นางสาวจุฑาภรณ์ | รัตนพันธุ์ | กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ |

บทบาทหน้าที่และความรับผิดชอบ

๑. ให้คำปรึกษาด้านการวิจัย และสนับสนุนการดำเนินงานวิจัยภายในหน่วยงาน/กลุ่มงาน
๒. กำกับ ติดตาม และประเมินผลงานวิจัยภายในหน่วยงาน/กลุ่มงาน
๓. ตรวจสอบและให้ข้อเสนอแนะการดำเนินงานวิจัยของบุคลากรในหน่วยงาน/กลุ่มงาน
๔. ลงนามเห็นชอบผลงานเพื่อเสนอคณะกรรมการผู้มีอำนาจลงนามอนุมัติให้เผยแพร่ผลงานวิจัยบนเว็บไซต์โรงพยาบาล
๕. อื่นๆ ตามที่ได้รับมอบหมายจากคณะกรรมการที่ปรึกษา

คณะกรรมการผู้มีอำนาจลงนามอนุมัติให้เผยแพร่ผลงานวิจัยบนเว็บไซต์โรงพยาบาล

| | | |
|-----------------------|-------------|----------------------------|
| ๑. แพทย์หญิงวนิดา | เสนเนียม | ประธาน |
| ๒. แพทย์หญิงวันวิสาข์ | กาญจนภรณ์ | รองประธาน |
| ๓. แพทย์หญิงกัลยาณี | อาสนศักดิ์ | กรรมการ |
| ๔. นายแพทย์กฤษศักดิ์ | บำรุงเสนา | กรรมการ |
| ๕. แพทย์หญิงสุจินดา | เรืองจันทร์ | กรรมการ |
| ๖. แพทย์หญิงนิลบล | คารวานนท์ | กรรมการและเลขานุการ |
| ๗. นางสาวจุฑาภรณ์ | รัตนพันธุ์ | กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ |

/บทบาทหน้าที่..

บทบาหน้าที่และความรับผิดชอบ

๑. พิจารณารูปแบบ ความครบถ้วนสมบูรณ์และคุณภาพของบทความเพื่อการเผยแพร่ บนเว็บไซต์
๒. ตรวจสอบการคัดลอกผลงานของผู้อื่น (Plagiarism) โดยใช้โปรแกรมที่เชื่อถือได้
๓. ลงนามเพื่ออนุมัติการเผยแพร่ผลงานวิจัยบนเว็บไซต์โรงพยาบาลสงขลา

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๓๐ พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๖๓



(นายศักดิ์ชัย ตั้งจิตวิทยา)

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสงขลา

อาการแสดงและผลลัพธ์การรักษามือผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลา ระหว่างปี พ.ศ. 2558- พ.ศ 2562

ประดิษฐ์ ว่องพรรณงาม พ.บ.*

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสงขลา

บทคัดย่อ

บทนำ : เมลิวเรียเป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียที่พบได้ในประเทศเขตร้อนเช่นประเทศไทย และยังเป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยเฉพาะในเขตจังหวัดสงขลา

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษา อาการ,อาการแสดง,ผลลัพธ์การรักษามือผู้ป่วย และปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการรักษาที่ไม่ดี รวมถึงการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลา

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยการเก็บข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยเมลิวเรียกลุ่มที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดและได้รับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลา ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2562

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยเมลิวเรียที่พบเชื้อในกระแสเลือดจำนวน 81 ราย อายุ 22-88 ปี เฉลี่ย 53.27 ± 14.51 ปี ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวอย่างน้อย 1 ชนิด คิดเป็น ร้อยละ 84 มีผู้ป่วย 50 ราย หรือคิดเป็น ร้อยละ 61.7 เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ส่งตัวต่อมาจากโรงพยาบาลชุมชน ตำแหน่งการติดเชื้อในปอดพบได้บ่อยที่สุดคิดเป็นร้อยละ 38 และมีการติดเชื้อมากกว่า 1 ตำแหน่งคิดเป็น ร้อยละ 17.3 การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดโดยไม่พบแหล่งการติดเชื้ออื่น คิดเป็นร้อยละ 37 ค่าเฉลี่ยของเกณฑ์การประเมินอวัยวะล้มเหลว (SOFA score) เนื่องจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด อยู่ที่ 4 (0,9) ผลลัพธ์การรักษาไม่ดีคิดเป็นร้อยละ 43.2 ซึ่งประกอบด้วยอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล ร้อยละ 32.1 และการปฏิเสธการรักษาเพื่อดูแลในรูปแบบประคับประคองร้อยละ 11.1 จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวพบว่า มีปัจจัยที่พบในกลุ่มผู้ป่วยเมลิวเรียที่มีผลการรักษาไม่ดีแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 4 ปัจจัย ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (Septic shock) ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 68.6 เปรียบเทียบกับร้อยละ 28.3, ภาวะระบบการหายใจล้มเหลว (Acute respiratory failure) คิดเป็นร้อยละ 80.0 เปรียบเทียบกับร้อยละ 34.8, ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (Disseminate Intravascular Coagulation: DIC) คิดเป็นร้อยละ 20 เปรียบเทียบกับร้อยละ 4.3 และการมีค่าของเกณฑ์การประเมินอวัยวะล้มเหลวเนื่องจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดสูงโดยมีคะแนน 8 เปรียบเทียบกับ คะแนน 1.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวเมื่อได้วิเคราะห์ข้อมูลแบบหลายตัวแปร จึงไม่สามารถแสดงให้เห็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่ออัตราการเสียชีวิตที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้

สรุป : ผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยยังมีผลการรักษาที่ไม่ดีและมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเสียชีวิตภายใน 72 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษา ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ ภาวะระบบการหายใจล้มเหลว, ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด และการมีค่าของเกณฑ์การประเมินอวัยวะล้มเหลวเนื่องจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดสูง อาจจะเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์การรักษาที่ไม่ดี

คำสำคัญ : ติดเชื้อในกระแสเลือด, เมลิวเรีย, ผลลัพธ์การรักษา, อัตราการเสียชีวิต

Clinical Characteristic and Outcome of Bacteremic melioidosis : 2015-2019

Pradit Wongpangnam MD, Department of Medicine, Songkhla Hospital

Abstract

Background: Melioidosis is an infectious disease caused by *Burkholderia pseudomallei*. It is a disease of public health importance in Thailand and is associated with high case fatality rates.

Objectives : To evaluate clinical characteristic, outcomes and factors influencing mortality of the patients with bacteremic melioidosis in Songkhla Hospital.

Methodology : A retrospective, cross-sectional study of all patients (≥ 15 years old) who were admitted to the hospital during the period from January 2015 to December 2019 with positive blood cultures for *B. pseudomallei* were included.

Result : A total of 81 hemoculture-confirmed *B. pseudomallei* during the study period. The ages of the patients ranged from 22 to 82 years, with a mean of 53.27 ± 14.51 years. At least one underlying disease was documented in 68 (84%) of patients. The majority of patients were referred from community hospital 50 (61.7%). The common site of infection was pulmonary, which was found in 38%, disseminated infection in 17.3%, and bacteremia without document site of infection was found in 37%. The median (IQR) SOFA score was 4 (0, 9) points. The overall unfavorable outcome was 35 patients (43.2%) including in-hospital mortality was 26 patients (32.1%) together with withdrawal treatment for end-of-life care at home 9 patients (11.1%).

Four difference factors were found to have significantly influencing the unfavorable outcomes in univariate analysis including septic shock (68.6% VS 28.3%, $p < 0.001$), acute respiratory failure (80% VS 34.8%, $p < 0.001$), DIC (20% VS 4.3%, $p = 0.026$), and high SOFA score (8 VS 1.5, $p < 0.001$). But, neither of them was significant in multivariate analysis.

Conclusion : Bacteremic melioidosis has high mortality and most of the unfavorable outcomes occurred within 72 hours after presentation to the hospital. Patients with septic shock, acute respiratory failure, and DIC, and high SOFA score have significantly higher mortality in univariate analysis.

Keywords: Bacteremic melioidosis, Clinical outcome, Mortality

โรงพยาบาลคุณธรรม บทนำ ภารกิจ ประชาชนสุขภาพดี วัตถุประสงค์ (Objectives)

โรคmelioidosis เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *Burkholderia pseudomallei*, ซึ่งพบได้ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และตอนเหนือของประเทศออสเตรเลีย อาการและอาการแสดงมีความหลากหลาย ตั้งแต่ การติดเชื้อแบบไม่มีอาการ, ปอดอักเสบ, การติดเชื้อที่ผิวหนัง ไปจนถึงการติดเชื้อแพร่กระจาย และติดเชื้อในกระแสเลือดแบบรุนแรง (1). โดยการติดเชื้อในกระแสเลือด พบได้มากกว่าร้อยละ 50 ในกลุ่มผู้ป่วย (2) ปัจจุบันการรักษาโรคมelioidosis ประกอบด้วย 2 ระยะ ระยะแรก เป็นการรักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือด เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10 วัน ต่อด้วยระยะที่ 2 เป็นการกำจัดเชื้อ ซึ่งต้องใช้ยาปฏิชีวนะแบบกินต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 20 สัปดาห์ เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค (3) อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เป็นโรคมelioidosis ที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย พบรายงานร้อยละ 9-46 (2, 4, 5) ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตในแต่ละระดับของโรงพยาบาล มีรายงานการศึกษาในประเทศไทย จากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย ทำการเก็บข้อมูลในปี พ.ศ. 2546 ถึง ปี พ.ศ. 2555 พบอัตราการเสียชีวิตที่ ร้อยละ 8.9 โดยมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต ได้แก่ ปอดอักเสบ, ภาวะช็อค, มีการติดเชื้อในกระแสเลือด, มีการติดเชื้อแทรกซ้อนในโรงพยาบาล และการได้รับยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสม (4), การศึกษาที่ทำในโรงพยาบาลทั่วไปในประเทศไทย ช่วงปี พ.ศ. 2552 ถึง ปี พ.ศ. 2556 พบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมelioidosis ที่ร้อยละ 34 (5) การศึกษานี้ยังไม่ได้มีการระบุปัจจัยที่อาจส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต

เพื่อศึกษาอาการ,อาการแสดง,ผลลัพธ์การรักษาผู้ป่วย และปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษาที่ไม่ดี และการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมelioidosis ที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดและได้รับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลา ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2562

วิธีการศึกษา ระเบียบวิธีวิจัย

เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป, ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมelioidosis ร่วมกับมีผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือดขึ้นชื่อ *Burkholderia pseudomallei* ในระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2558 ถึง เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2562

ขั้นตอนการเก็บข้อมูล มีการสร้างแบบฟอร์มเก็บข้อมูลในส่วนของ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, โรคประจำตัว อาการแสดง, เกณฑ์การประเมินอวัยวะล้มเหลว, ผลการตรวจร่างกาย, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ, ผลการตรวจทางรังสีวิทยา, ข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะ, จำนวนวันนอนโรงพยาบาล และผลลัพธ์การรักษา

คำจำกัดความ :

การติดเชื้อในกระแสเลือด(bacteremia) หมายถึง มีผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือด อย่างน้อย 1 ขวดยืนยันเป็นเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* โดยอาจจะพบ หรือไม่พบว่ามีเชื้อที่ตำแหน่งอื่น

การติดเชื้อที่มีการแพร่กระจายทั่วร่างกาย (disseminated melioidosis) หมายถึงการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับมีแหล่งการติดเชื้อที่อื่นร่วมด้วย อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง

โรงพยาบาลสงขลาภาวะช็อคจากการติดเชื้อ (Septic shock)

หมายถึง การมีความดันเฉลี่ยน้อยกว่า 65 มิลลิเมตรปรอทโดยไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำแล้วอย่างน้อย 1500 ซีซี (30 ซีซี ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม)

การได้รับยาปฏิชีวนะเบื้องต้นเหมาะสม (Appropriate empirical antibiotics) หมายถึงการได้รับยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ *B. pseudomallei* อย่างน้อย 1 ชนิดจากการทดสอบความไวของเชื้อในหลอดทดลองก่อนทราบผลเพาะเชื้อยืนยัน

การได้รับยาปฏิชีวนะจำเพาะเชื้ออย่างเหมาะสม (Appropriated document antibiotics) หมายถึงการได้รับยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อหลังจากได้รับทราบผลเพาะเชื้อแล้ว

ผลการรักษาที่ไม่ดี หรือไม่เป็นไปตามความคาดหวัง (Unfavorable outcome) คือ การเสียชีวิตในโรงพยาบาล และกลุ่มผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาเพื่อไปเสียชีวิตที่บ้าน

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล :

สำหรับการเปรียบเทียบตัวแปรที่มีลักษณะต่อเนื่องใช้ student t-test , ข้อมูลตัวแปรเปรียบเทียบแบบกลุ่มใช้ Chi- Square test หรือFisher's exact test ขึ้นกับการกระจายของ กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาการทดสอบความสัมพันธ์ของตัวแปรใช้ Odds ratios (ORs) ร่วมกับ 95% confidence intervals (CIs) มีว่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อมีค่า P-value < 0.05 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์แบบมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว จะถูกนำเข้ามาเพื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร เพื่อหาค่าความสัมพันธ์ต่อ (multivariate logistic regression model) โดยค่า P value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

จริยธรรมวิจัย : ในการศึกษาครั้งนี้ได้ผ่านการรับรองโครงการวิจัยโดยคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสงขลา รหัสหนังสือรับรอง SKH IRB 2022-Md-IN3-1056 ลงวันที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564

ผลการวิจัย (Results)

มีผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดชั้นเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* จำนวน 81 คน อายุระหว่าง 22 ปี ถึง 82 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย 53.2 ± 14.5 ปี, เป็นผู้ป่วยชาย ร้อยละ 61 ผู้ป่วยจำนวน 68 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 84 เป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว โดยโรคประจำตัวที่พบมากที่สุดคือโรคเบาหวานคิดเป็นร้อยละ 50.6 จากข้อมูลพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ถูกส่งตัวต่อมาจากโรงพยาบาลชุมชน คิดเป็นร้อยละ 61.7 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยผู้ป่วยได้นำเสนอในตารางที่ 1

อาการและอาการแสดงที่พบได้บ่อยที่สุดคือไข้ ซึ่งพบได้ร้อยละ 81.7 แหล่งการติดเชื้อที่พบมากที่สุด เป็นการติดเชื้อในปอด พบร้อยละ 38 ตามมาด้วยการติดเชื้อฝีหนองเฉพาะที่ ร้อยละ 29.6 โดยพบว่าเป็นฝีของตับและม้ามคิดเป็นร้อยละ 14.8 การติดเชื้อแบบแพร่กระจายพบได้ร้อยละ 17.3 สำหรับการติดเชื้อที่พบในกระแสเลือดโดยไม่มีการติดเชื้อที่อื่นพบได้ร้อยละ 37 ค่าเฉลี่ยของเกณฑ์การประเมินอวัยวะล้มเหลวเนื่องจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด อยู่ที่ 4 คะแนน (0 คะแนน, 9 คะแนน) และพบว่ามียุเสียชีวิต 3 รายที่มา โรงพยาบาลด้วยอาการหัวใจหยุดเต้นและต้องได้รับการช่วยฟื้นคืนชีพที่ห้องฉุกเฉินมีผลเพาะเชื้อกลับมาว่าพบเชื้อ *B. pseudomallei*.

โรงพยาบาลสงขลา จากข้อมูลการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 58 ราย อายุชายมากกว่าหญิง 4. การมีค่าของเกณฑ์การประเมินอวัยวะ

คิดเป็นร้อยละ 71.6 มีภาวะอวัยวะล้มเหลวอย่างน้อย 1 อวัยวะ โดยพบว่าระบบการหายใจล้มเหลว พบได้บ่อยที่สุด คิดเป็นร้อยละ 54, ภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 27 ภาวะตับวายพบได้ ร้อยละ 19.8 ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือดร้อยละ 11.1 และภาวะความผิดปกติทางจิตประสาท ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ พบได้ร้อยละ 7.4 การได้รับยาปฏิชีวนะเบื้องต้นเหมาะสมคิดเป็นร้อยละ 35.8 โดยยาปฏิชีวนะที่ได้เบื้องต้นเป็นยา ceftriaxone ร้อยละ 66.7 ตามมาด้วย ceftazidime คิดเป็นร้อยละ 13.6, ยา piperacillin/tazobactam ร้อยละ 9.9 และยาในกลุ่ม carbapenem ร้อยละ 4 ผลลัพธ์การรักษาภาพรวมที่ไม่ดีไม่เป็นไปตามความคาดหวัง คิดเป็นร้อยละ 43.2 โดยมีผู้ป่วยเสียชีวิตในโรงพยาบาลจำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.1 และมีผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาเพื่อไปเสียชีวิตที่บ้านเป็นจำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.1%. ข้อมูลด้านอาการ อาการแสดง และผลลัพธ์การรักษาได้แสดงในตารางที่ 2

จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวพบว่า ไม่มีความแตกต่างระหว่างอายุ เพศ และโรคประจำตัวของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิต เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลการรักษาไม่ดี แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามี 4 ปัจจัยพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ไม่ดี สูงกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3 ได้แก่

1. ภาวะช็อคจากการติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 68.6 เปรียบเทียบกับร้อยละ 28.3,
2. ภาวะระบบการหายใจล้มเหลวคิดเป็นร้อยละ 80.0 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 34.8
3. ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด คิดเป็น ร้อยละ 20 เปรียบเทียบกับร้อยละ 4.3

ลิ่มเหลวเนื่องจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดสูงโดยมีคะแนน 8 เปรียบเทียบกับ คะแนน 1.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่สามารถแสดงให้เห็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้ ดังได้แสดงในตารางที่ 4

อภิปรายผล (Discussion)

การติดเชื้อเมลิออยโดสิส ร่วมกับการตรวจพบเชื้อในกระแสเลือด ในกลุ่มผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการแสดงนำด้วยไข้ การติดเชื้อเฉพาะที่พบร่วมด้วยบ่อยคือการติดเชื้อที่ปอดซึ่งพบได้ร้อยละ 38 อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 30 ที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยไม่พบการติดเชื้อที่อื่นเช่นกัน ผลลัพธ์การรักษาภาพรวมไม่ดี คิดเป็นร้อยละ 43.2 โดยมีผู้ป่วยเสียชีวิตในโรงพยาบาลจำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.1 และมีผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาเพื่อไปเสียชีวิตที่บ้านเป็นจำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.1 ซึ่งสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตที่ร้อยละ 8.9 (4) แต่ไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการเสียชีวิตของโรงพยาบาลทั่วไป (5) เป็นที่น่าสังเกตว่ามีผู้ป่วยที่ผลการรักษาไม่ดี ร้อยละ 51 เสียชีวิต หรือปฏิเสธการรักษาเพื่อนำผู้ป่วยไปเสียชีวิตที่บ้าน จะพบใน 72 ชั่วโมงแรกของการรักษา และผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีค่าของเกณฑ์การประเมินอวัยวะล้มเหลวเนื่องจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดสูง

จากการศึกษาในประเทศไทย การติดเชื้อที่ปอดและในกระแสเลือดพบในอัตราที่ใกล้เคียงกัน ร้อยละ 37 และร้อยละ 38 ในขณะที่การติดเชื้อ

โรงพยาบาลสงขลา การนำผลการวิจัยไปใช้ : วิจารณ์

ลักษณะเป็นฝีที่ตบและม้าม พบได้ร้อยละ 14.8 ซึ่งน้อยกว่ารายงานวิจัยก่อนหน้านี้ (4) ขณะเดียวกันเมื่อนำมาวิเคราะห์พบว่าผลลัพธ์การรักษาที่ไม่ดีพบว่าไม่แตกต่างกันไม่ว่าการติดเชื้อนั้นจะเป็นในกระแสเลือดโดยไม่พบแหล่งการติดเชื้อที่อื่น หรือเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่น (ร้อยละ 34.3 เทียบกับร้อยละ 39.1, $p = 0.3$)

การให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมล่าช้า ไม่มีผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิต หรือส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ต่อการรักษาที่ไม่ดี ซึ่งแตกต่างจากการวิจัยเดิม (4), อาจเป็นผลมาจากจำนวนผู้ป่วยที่น้อย ขณะเดียวกันผู้ป่วยที่เสียชีวิตในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตที่บ้าน จะมีค่าของเกณฑ์การประเมินอวัยวะล้มเหลวเนื่องจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดสูง และเสียชีวิตภายใน 72 ชั่วโมง ซึ่งในช่วงเวลาดังกล่าวยาปฏิชีวนะยังออกฤทธิ์ได้ไม่เต็มที่ จากการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาปฏิชีวนะระหว่าง ยา ceftazidime และ imipenem ซึ่งเป็นยาที่จำเพาะต่อเชื้อ *B. pseudomallei* พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะ อย่างเหมาะสมยังสูงถึงร้อยละ 36.9 (6) แต่ขณะเดียวกันต้องยอมรับว่าการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมล่าช้า ก็ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน (7, 8) ดังนั้นการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม ควรควบคู่ไปกับการดูแลผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงตามแนวปฏิบัติ การให้การดูแลแบบวิกฤติในผู้ป่วยที่มีคะแนนการประเมินอวัยวะล้มเหลวเนื่องจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดสูง จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยได้ (9)

การศึกษานี้ยังไม่สามารถระบุปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตได้ชัดเจน แต่ก็ได้แสดงให้เห็นว่า การติดเชื้อเมลิออยโดสิสในกระแสเลือด ยังเป็นปัญหาที่สำคัญในพื้นที่มีอัตราการเสียชีวิตที่สูง และบุคลากรและผู้บริหารสาธารณสุขในพื้นที่ควรต้องให้ความสำคัญในการพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย

การศึกษานี้มีข้อจำกัดจากการเป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลัง และมีผู้ป่วยร้อยละ 61 เป็นผู้ป่วยที่ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลชุมชนในเครือข่าย ข้อมูลอาการและอาการแสดงบางอย่างไม่มีในระบบเวชระเบียน เช่น ปริมาณสารน้ำที่ได้รับ ปริมาณปัสสาวะต่อชั่วโมง ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ความเพียงพอของการไหลเวียนสารน้ำในร่างกาย

สรุปผลการวิจัย (Conclusions)

โดยสรุป การติดเชื้อเมลิออยโดสิส ร่วมกับการพบเชื้อในกระแสเลือด ยังคงเป็นปัญหาสำคัญของโรงพยาบาล และ โรงพยาบาลชุมชนในเครือข่าย เนื่องจากยังมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง โดยเฉพาะกลุ่มที่มีคะแนนการประเมินอวัยวะล้มเหลวเนื่องจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดสูง ซึ่งมักจะเสียชีวิตภายใน 72 ชั่วโมง แพทย์ในพื้นที่ควรเฝ้าระวังและให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเมลิออยโดสิส

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมลิออยโดสิสที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเป็น *Burkholderia*

pseudomallei ในโรงพยาบาลสงขลาตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2562

| ข้อมูลผู้ป่วย | จำนวนผู้ป่วย (n=81) (%) |
|--|-------------------------|
| อายุ : mean ± SD. | 53.3 ± 14.5 |
| เพศชาย | 62 (76.5%) |
| มีโรคประจำตัวอย่างน้อย 1 โรคดังต่อไปนี้ | 68 (84.0%) |
| - เบาหวาน | 41 (50.6%) |
| - ไตวายเรื้อรัง | 10 (12.3%) |
| - หอบหืด หรือถุงลมโป่งพอง | 9 (11.1%) |
| - ตับแข็ง | 7 (8.6%) |
| - ภูมิคุ้มกันต่ำ/ มะเร็ง/ กินยากดภูมิ/ HIV | 6 (7.4%) |
| - โรคหัวใจขาดเลือด/ หัวใจวาย/ หัวใจเต้นผิดจังหวะ | 4 (4.9%) |
| - ทาลัสซีเมีย | 4 (4.9%) |
| ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลชุมชนในเครือข่าย* | 50 (61.7%) |

*โรงพยาบาล ระโนด, สทิงพระ, สิงหนคร, กระแสสินธุ์, เทพา, จะนะ

ตารางที่ 2 อาการแสดง และผลการรักษาของผู้ป่วยเมลิออยโดสิสที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเป็น *Burkholderia*

pseudomallei ในโรงพยาบาลสงขลาตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2562

| ตัวแปร | จำนวนผู้ป่วย (%) |
|--|------------------|
| ไข้ | 71 (81.7%) |
| พบเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่มีแหล่งติดเชื้อ | 30 (37.0%) |
| การติดเชื้อในปอด | 31 (38.3%) |
| การติดเชื้อลักษณะฝีหนอง | 24 (15.6%) |
| - ตับ และ ม้าม | 12 (14.8%) |
| - ฝีหนองในทางเดินปัสสาวะ | 6 (7.4%) |

ตารางที่ 2 (ต่อ) อาการแสดง และผลการรักษาของผู้ป่วยเมลิออยโดสิสที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเป็น *Burkholderia pseudomallei* ในโรงพยาบาลสงขลาตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2562 (ต่อ)

| ตัวแปร | จำนวนผู้ป่วย (%) |
|--|------------------|
| การติดเชื้อลักษณะผิวหนัง | 24(15.6%) |
| - ผิวหนังตำแหน่งอื่นๆ | 12 (14.8%) |
| การติดเชื้อแบบแพร่กระจาย | 14 (17.3%) |
| ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ | 58 (71.6%) |
| - ภาวะระบบการหายใจล้มเหลว | 44 (54.3%) |
| - ภาวะช็อคจากการติดเชื้อ | 37 (45.7%) |
| - ภาวะไตวายเฉียบพลัน | 22 (27.2%) |
| - ภาวะตับวาย | 16 (19.8%) |
| - ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด | 9 (11.1%) |
| - ภาวะความผิดปกติทางจิตประสาทที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ | 6 (7.4%) |
| คะแนน SOFA, median (IQR) | 4 (0, 9) |
| การได้รับยาปฏิชีวนะ | |
| - เหมาะสม | 29 (35.8%) |
| - ไม่เหมาะสม | 52 (64.2%) |
| ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม (IQR) | 1(0,4.5) |
| สถานะที่ให้กลับบ้าน | |
| - ดีขึ้น | 35 (43.2%) |
| - ส่งตัวกลับไปรับการรักษาต่อโรงพยาบาลชุมชน | 11 (13.6%) |
| - เสียชีวิตในโรงพยาบาล | 26 (32.1%) |
| - ปฏิเสธการรักษาเนื่องจากอาการทรุดลง | 9 (11.1%) |
| จำนวนวันนอนโรงพยาบาล, median (IQR) | 10 (4, 20) |

ตารางที่ 3. ลักษณะที่ต่างกันระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่รอดชีวิต และผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ไม่ดีของผู้ป่วยเมลิออยโดสิส ที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเป็น *Burkholderia pseudomallei* ในโรงพยาบาลสงขลาตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2562

| Factors | ผู้รอดชีวิต (n=46) | ผลการรักษาไม่ดี** (n=35) | P value |
|---|--------------------|--------------------------|---------|
| อายุ | 51.6 ± 13.7 | 55.46 ± 15. | 0.239 |
| เพศชาย | 32 (69.6%) | 30 (85.7%) | 0.089 |
| โรคประจำตัว | | | |
| - เบาหวาน | 27 (58.7%) | 16 (45.7%) | 0.246 |
| - ไตวายเรื้อรัง | 4 (8.7%) | 5 (14.3%) | 0.428 |
| - หอบหืด หรือถุงลมโป่งพอง | 5 (10.9%) | 4 (11.4%) | 0.937 |
| - ตับแข็ง | 4 (8.7%) | 3 (8.6%) | 0.984 |
| - โรคหัวใจขาดเลือด/ หัวใจวาย/ หัวใจเต้นผิดจังหวะ | 2 (4.3%) | 2 (5.7%) | 0.779 |
| - ทาลัสซีเมีย | 2 (4.3%) | 2 (5.7%) | 0.779 |
| - ภูมิคุ้มกันต่ำ/ มะเร็ง/ กินยากดภูมิ/ HIV | 2 (4.3%) | 4 (11.4%) | 0.228 |
| ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ | | | |
| - ภาวะช็อคจากการติดเชื้อ (n=37) | 13 (28.3%) | 24 (68.6%) | <0.001* |
| - ภาวะระบบการหายใจล้มเหลว (n=44) | 16 (34.8%) | 28 (80%) | <0.001* |
| - ภาวะไตวายเฉียบพลัน(n=22) | 9 (19.6%) | 13 (37.1%) | 0.078 |
| - ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (n=9) | 2 (4.3%) | 7 (20.0%) | 0.026* |
| - ภาวะตับวาย(n=16) | 8 (17.4%) | 8 (22.9%) | 0.540 |
| - ภาวะความผิดปกติทางจิตประสาทที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ(n=6) | 3 (6.5%) | 3 (8.6%) | 0.727 |
| - คะแนน SOFA score | 1.5 (0, 6) | 8 (4, 12) | <0.001* |



ตารางที่ 3(ต่อ) ลักษณะที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่รอดชีวิต และผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ไม่ดีของผู้ป่วยเมลิออยโดสิส ที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเป็น *Burkholderia pseudomallei* ในโรงพยาบาลสงขลาตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2562

| Factors | ผู้รอดชีวิต (n=46) | ผลการรักษาไม่ดี** (n=35) | P value |
|--|--------------------|--------------------------|---------|
| การได้รับยาปฏิชีวนะ*** | | | |
| - เหมาะสม (n=29) | 15 (32.6%) | 14 (40%) | 0.492 |
| - ไม่เหมาะสม (n=62) | 31 (67.4%) | 21 (60%) | |
| ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม (วัน) | 3 (1.5, 6) | 1 (0, 5) | 0.197 |
| ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลชุมชนในเครือข่าย | 27(58.7%) | 23(65.7%) | 0.520 |

* มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อมีค่า p -value <0.05

** ผลการรักษาไม่ดี คือผู้ป่วยที่เสียชีวิตในโรงพยาบาล และ ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาเพื่อไปเสียชีวิตที่บ้าน

***ได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม หมายถึงได้รับยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้ออย่างน้อย 1 ชนิด

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษาแบบตัวแปรเดียว และ หลายตัวแปร

| Factors | การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว | | การวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร | |
|------------------------------------|----------------------------|---------|---------------------------|----------|
| | OR (95%CI) | P value | Adjusted OR (95%CI) | P value* |
| ภาวะช็อคจากการติดเชื้อ | 5.54 (2.12, 14.46) | <0.001* | 2.95 (0.99, 8.75) | 0.051 |
| ภาวะระบบการหายใจล้มเหลว | 7.5 (2.69, 20.94) | <0.001* | 2.51 (0.69, 9.1) | 0.161 |
| ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด | 5.5 (1.07, 28.39) | 0.042* | 3.28 (0.52, 20.59) | 0.206 |
| คะแนน SOFA score | 1.21 (1.09, 1.35) | <0.001* | 1.11 (0.98, 1.26) | 0.11 |

*มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อมีค่า p -value <0.05

รายการเอกสารอ้างอิง (Reference)

1. Chakravorty A, Heath CH. Melioidosis: An updated review. Aust J Gen Pract. 2019;48(5):327-32
2. Currie BJ, Ward L, Cheng AC. The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20 year Darwin prospective study. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(11):e900.
3. Dance D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. Int J Antimicrob Agents. 2014;43(4):310-8.
4. Churuangsu C, Chusri S, Hortiwakul T, Charenmak 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.
5. Jatapai A, Gregory CJ, Thamthitawat S, Tanwisaid K, Bhengsri S, Baggett HC, et al. Hospitalized Bacteremic Melioidosis in Rural Thailand: 2009-2013. Am J Trop Med Hyg. 2018;98(6):1585-91.
6. Simpson AJ, Suputtamongkol Y, Smith MD, Angus BJ, Rajanuwong A, Wuthiekanun V, et al. Comparison of imipenem and ceftazidime as therapy for severe melioidosis. Clin Infect Dis. 1999;29(2):381-7.
7. Van Heuverswyn J, Valik JK, Desirée van der Werff S, Hedberg P, Giske C, Naclér P. Association Between Time to Appropriate Antimicrobial Treatment and 30-day Mortality in Patients With Bloodstream Infections: A Retrospective Cohort Study. Clinical Infectious Diseases. 2022.
8. Lee CC, Lee CH, Hong MY, Tang HJ, Ko WC. Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia. Crit Care. 2017;21(1):119.
9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive care medicine. 2021;47(11):1181-247.