

## การสำรวจประสิทธิผลของยาปฏิชีวนะสำหรับรักษาแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อจากระดับเม็ดเลือดขาว

ศิริพิชญ์ เจนเจริญวงศ์<sup>1</sup>, ณัฐสิริ กิตติดิระพงษ์<sup>2</sup>, สามารถ ภูวไพโรศิริศาล<sup>2</sup>, พรอนงค์ อร่ามวิทย์<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>นิสิตเภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<sup>2</sup>ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

<sup>3</sup>ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ และศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางสารทรวงศ์ชิวภาพ

เพื่อนวัตกรรมทางคลินิก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<sup>4</sup>สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อสำรวจประสิทธิผลของยาปฏิชีวนะสำหรับรักษาแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อจากระดับเม็ดเลือดขาว และเพื่อศึกษาความชุกของเชื้อแต่ละชนิดและอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจากแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อ วิธีการ: การศึกษาครั้งนี้แบบย้อนหลังเชิงพรรณนาใช้ข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อที่เข้าหอรักษา หอผู้ป่วยในโรงพยาบาลรามาธิบดี 330 ตัวอย่างระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 - ธันวาคม พ.ศ. 2562 **ผลการวิจัย:** การเพาะเนื้อเยื่อของเท้าเบาหวานแสดงเชื้อก่อโรคร้อยละ 51.8 จากตัวอย่างทั้งหมด โดยพบ *Enterococcus species* มากที่สุด (ร้อยละ 28.7) ตามด้วย *Escherichia coli* (ร้อยละ 23.4) และ *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 22.8) ส่วนยาปฏิชีวนะที่เชื้อดื้อสองลำดับแรก คือ ampicillin ร้อยละ 60.2 และ amoxicillin/clavulanate ร้อยละ 38.0 เมื่อจำแนกความสำเร็จของการใช้ยาปฏิชีวนะพบว่า ค่ามัธยฐานของจำนวนเม็ดเลือดขาว อัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (neutrophil to lymphocyte ratio; NLR) และอัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่อเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ (lymphocyte to monocyte ratio; LMR) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) เมื่อแบ่งระดับเม็ดเลือดขาวเป็น 2 กลุ่มพบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาวนอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรมีความสำเร็จของการใช้ยาปฏิชีวนะน้อยกว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวในช่วงดังกล่าว ( $OR = 0.48$ , 95%CI: 0.27–0.87,  $P = 0.015$ ) ขณะที่ค่า NLR มากกว่า 8.2 กับค่า LMR มากกว่า 2.1 ไม่มีความแตกต่างในความสำเร็จนี้เมื่อเทียบกับอัตราส่วนที่น้อยกว่าของทั้งคู่ **สรุป:** การศึกษานี้แสดงความชุกของเชื้อและอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อ จำนวนเม็ดเลือดขาวนอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรลดความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะ ขณะที่ค่า NLR และค่า LMR ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีความสำเร็จและไม่สำเร็จจากใช้ยาปฏิชีวนะ อย่างไรก็ตาม ค่ามัธยฐานของค่า NLR น้อยกว่าและค่า LMR มากกว่าในกลุ่มที่มีความสำเร็จเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีความสำเร็จ

**คำสำคัญ:** เท้าเบาหวาน การติดเชื้อ เม็ดเลือดขาว ยาปฏิชีวนะ เชื้อโรค

รับต้นฉบับ: 25 พ.ย. 2563, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 4 ม.ค. 2564, รัลงตีพิมพ์: 12 ม.ค. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: พรอนงค์ อร่ามวิทย์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ และศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางสารทรวงศ์ชิวภาพเพื่อ นวัตกรรมทางคลินิก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 E-mail: aramwit@gmail.com

## A Survey of Effectiveness of Antibiotic Treatment in Infected Diabetic Foot Ulcer from Level of Leukocyte

Siripich Chencharoenwong<sup>1</sup>, Nutsiri Kittitirapong<sup>2</sup>, Samart Phuwapraisirisan<sup>2</sup>, Pomanong Aramwit<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Master Student in Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

<sup>2</sup>Department of Surgery, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

<sup>3</sup>Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences and Center of Excellence in Bioactive Resources for Innovative Clinical Applications, Chulalongkorn University

<sup>4</sup>The Academy of Science, The Royal Society of Thailand

### Abstract

**Objective:** To survey the effectiveness of systemic antibiotics for treating infected diabetic foot ulcers (DFU) classified by the level of leukocyte, and to study the prevalence of pathogens and antibiotic resistance rates from infected DFU. **Methods:** This descriptive retrospective study used electronic medical records of 330 treatments episodes in patients hospitalized with infected DFU in Ramathibodi hospital during January 2015 – December 2019. **Results:** Tissue culture of diabetic foot demonstrated the pathogens in 51.8% of all cases. *Enterococcus* species were the most prevalent pathogens (28.7%), followed by *Escherichia coli* (23.4%) and *Pseudomonas aeruginosa* (22.8%). Top two of antibiotic resistance were found in ampicillin (60.2%) and amoxicillin/clavulanate (38.0%). When classified patients stay based on success of antibiotic treatment, median of leukocyte level, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ratio (LMR) were significantly different between groups ( $P < 0.05$ ). When classified patients stay based on patients' leukocyte levels to 2 groups, those with leukocyte out of the range of 4,000–12,000 cells/ $\mu$ l had less success in systemic antibiotic treatment than those with leukocyte within that range (OR=0.48, 95%CI; 0.27–0.87,  $P=0.015$ ). While those with NLR higher than 8.2 and those with LMR higher than 2.1 had no differences in success of antibiotic treatment comparing with those with lower ratios. **Conclusion:** This study reported prevalence of pathogens and antibiotic resistance rates in patients with infected DFU. Leukocyte level out of 4,000–12,000 cells/ $\mu$ l showed reduced success of antibiotic treatment, while NLR and LMR were not different between groups with success and unsuccessful of antibiotic treatment. However, median of NLR was lower and LMR was higher in the group with successful antibiotic treatment compared to those with unsuccessful treatment.

**Keywords:** diabetic foot, infection, leukocyte, antibiotic, pathogen

## บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสาธารณสุขทั่วโลกและในประเทศไทย โรคนี้มีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นทั่วโลกถึง 592 ล้านคนภายในปี พ.ศ. 2578 (1) โดยแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อเป็นปัญหาหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการถูกตัดขา (2) ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เสียค่ารักษาพยาบาลจำนวนมาก ทั้งค่าผ่าตัดและการดูแลแผลที่เพิ่มขึ้น รวมถึงเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น (3, 4) ในปัจจุบันการรักษาแผลติดเชื้อต้องคำนึงถึงสถานะของผู้ป่วย เช่น โรคประจำตัว การแพ้ยา และสิทธิการรักษาพยาบาล เป็นต้น รวมถึงการปฏิบัติตามแนวทางของ International Working Group of the Diabetic Foot (IWGDF) 2019 (5) แนวทาง Infectious Disease Society of America (IDSA) 2012 (6) และแนวทาง International Diabetes Federation (IDF) 2017 (7) โดยส่วนหนึ่งมีคำแนะนำการใช้ยาปฏิชีวนะเบื้องต้นสำหรับการติดเชื้อที่เท้าของผู้ป่วยเบาหวาน แม้ว่าแพทย์เลือกใช้ยาปฏิชีวนะเบื้องต้นตามทั้งสามแนวทาง แต่ในประเทศไทยมีแนวโน้มของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเพิ่มมากขึ้น (8, 9) และความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะจากแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อของแต่ละประเทศไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน (10-13) เนื่องจากความชุกของเชื้อ นโยบายในการรักษาแผลเท้าเบาหวานและรูปแบบการเลือกยาปฏิชีวนะมีความแตกต่างกัน ดังนั้นยาปฏิชีวนะที่ตอบสนองต่อเชื้อจากแผลเท้าเบาหวานอาจไม่เป็นตามสามแนวทางข้างต้น ซึ่งโรงพยาบาลรามาริบัติยังไม่มีข้อมูลนี้ที่ชัดเจนเพื่อนำมาใช้เลือกยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม

โรงพยาบาลรามาริบัติเป็นโรงพยาบาลในมหาวิทยาลัยและเป็นโรงเรียนแพทย์ โดยเป็นศูนย์บริการทางการแพทย์ระดับตติยภูมิตั้งสูง (super tertiary care) ซึ่งมีจำนวนเตียงมากกว่า 1,300 เตียง จากข้อมูลย้อนหลังปี พ.ศ. 2558-2562 พบว่า ชนิดเชื้อจากแผลเท้าเบาหวานมีลำดับที่แตกต่างจากเชื้อในงานวิจัยที่ผ่านมา และจากการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง พบว่าปัญหาของเชื้อจากแผลเท้าเบาหวานบางชนิด เช่น *Enterococcus species*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Escherichia coli* (14-16) ยังคงเป็นปัญหาการติดเชื้อในโรงพยาบาลต่าง ๆ รวมทั้งโรงพยาบาลรามาริบัติ เชื้อจากแผลเท้าเบาหวานมักมีการติดเชื้อหลายชนิดร่วมกัน (17) จึงทำให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะทำได้ยากขึ้น การทราบความชุกของเชื้อจะช่วยให้ออกแบบการรักษาได้ดีขึ้น

การประเมินระดับความรุนแรงของการติดเชื้อมักใช้ตัวบ่งชี้อาการอักเสบของแผลที่สอดคล้องกับแนวทางของ IDSA 2012 (6), IWGDF 2019 (5) และ IDF 2017 (7) Perfusion Extent Depth Infection Sensation (PEDIS) เป็นเกณฑ์ในการประเมินระดับรุนแรงของการติดเชื้อ ได้แก่ ขนาดความแดงของแผล อัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ อุณหภูมิ และจำนวนเม็ดเลือดขาวนอกช่วง 4,000-12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ซึ่งจำนวนเม็ดเลือดขาวเป็นตัวบ่งชี้เฉพาะของการติดเชื้อ (18) นอกจากนี้หลายงานวิจัยพบตัวบ่งชี้การอักเสบนอกเหนือจากจำนวนเม็ดเลือดขาว เช่น C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, procalcitonin และ calprotectin เป็นต้น ที่นำมาใช้ในการทำนายการดำเนินไปของโรคต่าง ๆ (19-21) แต่อย่างไรก็ตามตัวบ่งชี้เหล่านี้ไม่ได้ประเมินทุกครั้ง เพราะต้องมีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมจากการส่งตรวจหาความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดที่ทำการตรวจเป็นประจำ จึงมีหลายงานวิจัยที่ให้ความสนใจกับอัตราส่วนของจำนวนเม็ดเลือดขาวเพื่อนำมาเป็นตัวบ่งชี้การอักเสบและทำนายความรุนแรงของโรคต่าง ๆ เช่น อัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (neutrophil to lymphocyte ratio; NLR) ใช้ทำนายความรุนแรงและผลของการรักษาโรคมะเร็ง (22) อัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่อเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ (lymphocyte to monocyte ratio; LMR) บอกความเสี่ยงของการเกิดภาวะขาดเลือดขั้นรุนแรง (23) อัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวทั้งสองได้ถูกนำมาทำนายผลการรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อ เช่น ระดับความรุนแรงการติดเชื้อ ความเสี่ยงของการตัดขา ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและการผ่าตัดหลอดเลือด เป็นต้น (24, 25) การวิจัยของ Demirdal และคณะ (26) ระบุว่า ค่า NLR มากกว่า 8.2 และค่า LMR ไม่มากกว่า 2.1 ในผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อสามารถทำนายการตัดขา และเป็นการวิจัยเดี่ยวที่ระบุจุดตัดของอัตราส่วนเม็ดเลือดขาวเพื่อทำนายการติดเชื้อและโรคร่วม นอกจากการรักษาดังกล่าว การประเมินประสิทธิผลจากการใช้ยาปฏิชีวนะเป็นอีกส่วนที่จำเป็นต่อการรักษาแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อ หากนำอัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวและจุดตัดมาวิเคราะห์อาจช่วยให้พัฒนารูปแบบของแผนการรักษา

งานวิจัยเกี่ยวกับแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อมีจำนวนน้อยที่ศึกษาเฉพาะการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (skin and soft tissue infection) ข้อมูลของโรงพยาบาล

รามาริบัติพบว่ามีการติดเชื้อบริเวณดังกล่าวมากกว่า การติดเชื้อที่กระดูกประมาณ 5 เท่า นอกจากนี้หลายการวิจัยแสดงข้อมูลทั้งการติดเชื้อที่กระดูกร่วมอยู่ด้วย (24-26) ซึ่งการติดเชื้อบริเวณนี้ต้องใช้ยาปฏิชีวนะที่สามารถซึมผ่านเข้ากระดูก การรักษาใช้ระยะเวลาานาน (5) และมีโอกาสที่ผู้ป่วยจะถูกตัดขาได้สูง (27) จึงมีความแตกต่างกับการรักษาการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ หากทำการศึกษานเฉพาะการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนอาจช่วยให้เห็นข้อมูลของผู้ป่วยและการรักษาที่ชัดเจนขึ้น

จากงานวิจัยต่าง ๆ พบว่า อัตราส่วนของชนิดเม็ดเลือดขาวยังไม่ได้มีการศึกษาเพื่อทำนายประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะ รวมถึงโรงพยาบาลรามาริบัติไม่มีข้อมูลความชุกของเชื้อแบคทีเรียและอัตราการดื้อยาจากเชื้อในแผลเท้าเบาหวาน ซึ่งเป็นส่วนที่ควรคำนึงถึงในการรักษาแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อ คณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาปฏิชีวนะ ความชุกของเชื้อแต่ละชนิดและอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อตามระดับเม็ดเลือดขาว ผลงานวิจัยที่ได้จะเป็นแนวทางในการศึกษาวิจัยที่มีอิทธิพลต่อการใช้ยาปฏิชีวนะในอนาคต และทำให้ทราบข้อมูลเชื้อแบคทีเรียจากแผลเท้าเบาหวานในระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา ซึ่งจะส่งผลให้บุคลากรทางการแพทย์เลือกใช้ยาปฏิชีวนะได้เหมาะสมกับเชื้อเพิ่มขึ้นและพัฒนาแผนการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

## วิธีการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) การศึกษานี้เป็นส่วนหนึ่งของงานวิจัยการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับรักษาแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อที่มีและไม่มีโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบที่ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล (COA. MURA2020/313) การศึกษาเก็บข้อมูลในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 - ธันวาคม พ.ศ. 2562 จากผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อ

### การคัดเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือก ได้แก่ ผู้ป่วยเบาหวานมีแผลติดเชื้อที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ซึ่งเข้านอนรักษาตัวในโรงพยาบาลทำให้มีข้อมูลในฐานข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจวัด

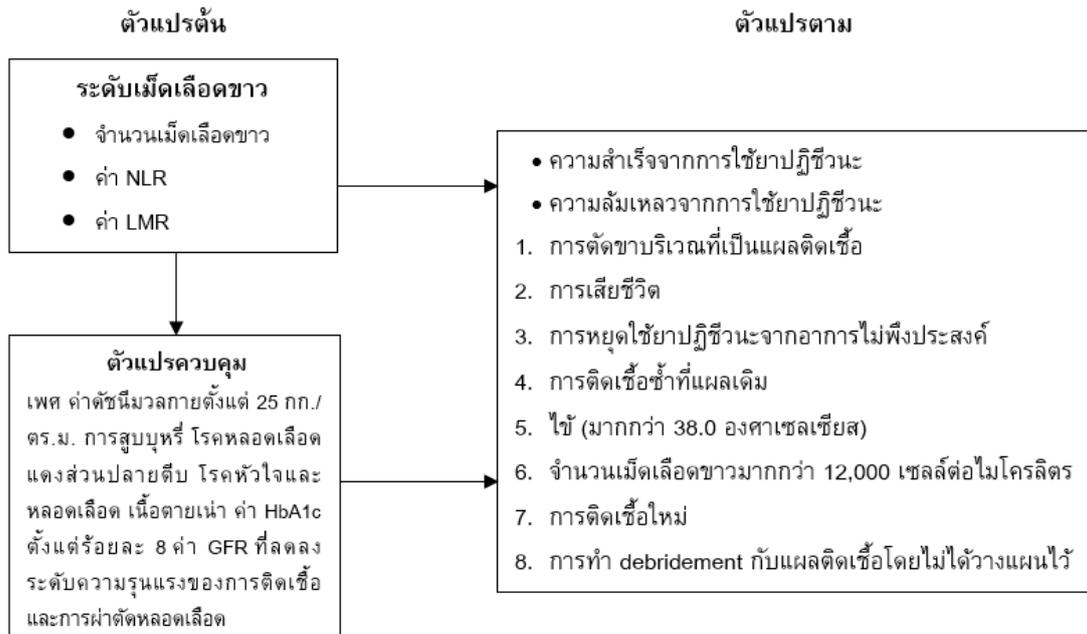
และการรักษาที่คล้ายกัน เช่น การวัดจำนวนเม็ดเลือดขาวระดับน้ำตาลในเลือด ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะรูปแบบฉีดหรืออาจได้ยาปฏิชีวนะแบบรับประทานร่วมด้วย ระดับความรุนแรงของการติดเชื้อประเมินโดยใช้ PEDIS อยู่ในระดับตั้งแต่เล็กน้อยถึงมาก

เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคเส้นเลือดขด โรคหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตัน โรคหลอดเลือดดำอุดตัน เพราะโรคเหล่านี้จะให้ผลการรักษาที่ไม่ชัดเจน การผ่าตัดหลอดเลือดแดงและดำคล้ายกัน แต่หน้าที่ในการนำส่งยาปฏิชีวนะของหลอดเลือดทั้งสองมีความต่างกัน (28) ผู้ป่วยที่ใช้ยา corticosteroids หรือยากดภูมิเป็นประจำ เพราะการใช้ยาดังกล่าวมีโอกาสเหนี่ยวนำให้การติดเชื้อรุนแรงมากขึ้น (29) การติดเชื้อที่กระดูก ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษา ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่ใช้ยาปฏิชีวนะภายใน 2 เดือนก่อนเข้ารับรักษา และผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบ เช่น ผู้ป่วยถูกส่งกลับไปยังโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยมีสิทธิ์การรักษา การไม่มีข้อมูลระดับน้ำตาลในเลือดระดับเม็ดเลือดขาว และน้ำหนักส่วนสูง เป็นต้น

### กรอบแนวคิดการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้มีกรอบแนวคิดการวิจัยแสดงในรูปที่ 1 คณะผู้วิจัยศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาปฏิชีวนะโดยคัดสรรตัวแปรต้นประกอบด้วย จำนวนเม็ดเลือดขาว ค่า NLR และค่า LMR จำนวน 3 ตัวแปร ส่วนตัวแปรที่อาจมีอิทธิพลต่อเม็ดเลือดขาวและประสิทธิภาพจากการใช้ยาปฏิชีวนะจำนวน 10 ตัวแปร ได้แก่ เพศ ค่าดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กก./ตร.ม. การสูบบุหรี่ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ โรคหัวใจและหลอดเลือด เนื้อตายเน่า ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (Hemoglobin A1c; HbA1c) ตั้งแต่ร้อยละ 8 อัตราที่เลือดไหลผ่านไต (glomerular filtration rate; GFR; หน่วยมล./นาที/1.73 ตร.ม.) ที่ลดลง ระดับความรุนแรงของการติดเชื้อ และการผ่าตัดหลอดเลือด การวิจัยติดตามผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับยาปฏิชีวนะครบหรือออกจากโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา 30 วัน

ความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะรูปแบบฉีดหรือรับประทาน หมายถึง การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในครั้งนั้น ๆ มีคุณสมบัติครบถ้วนตามเกณฑ์ที่ใช้ประเมิน (30, 31) โดยแบ่งการประเมินเป็นสองส่วน ส่วนแรกประเมินตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะวันที่ 4 ถึงหลังได้รับยาปฏิชีวนะครบในระยะเวลา 30 วัน โดยไม่พบความล้มเหลว ได้แก่ การตัดขาบริเวณที่เป็นแผลติดเชื้อ การเสียชีวิตจากสาเหตุ



รูปที่ 1. กรอบแนวคิดในการวิจัย

การติดเชื้อที่เท้าเบาหวาน และการหยุดใช้ยาปฏิชีวนะจากอาการไม่พึงประสงค์ ส่วนที่สองประเมินหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะรูปแบบฉีดและรับประทานครบในระยะเวลา 30 วัน โดยไม่พบความล้มเหลวจากการใช้ยาปฏิชีวนะ ได้แก่ การติดเชื้อซ้ำที่แผลเดิม ไข้ (มากกว่า 38.0 องศาเซลเซียส) จำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร การติดเชื้อใหม่ การทำ debridement กับแผลติดเชื้อโดยไม่ได้วางแผนไว้ หากพบความล้มเหลวข้อใดข้อหนึ่งถือว่าเป็นการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะไม่สำเร็จ

**การเก็บข้อมูลและสุ่มตัวอย่าง**

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากฐานเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยที่เริ่มเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลรามารินทร์ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 - ธันวาคม พ.ศ. 2562 ฐานเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์แสดงข้อมูลทั่วไป ผลจากห้องปฏิบัติการ แบบฟอร์มสรุปผลการวินิจฉัยและการทำหัตถการในช่วงที่ผู้ป่วยนอนในโรงพยาบาล โดยแสดงวันที่และผลเป็นแบบอิเล็กทรอนิกส์ ทำให้ลดความคลาดเคลื่อนจากการเขียนด้วยลายมือ นอกจากนี้ฐานเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์เก็บข้อมูลการวินิจฉัยและติดตามอาการของผู้ป่วยทุกวันในระหว่างที่นอนโรงพยาบาล ทำให้ลดโอกาสเกิดความไม่สมบูรณ์หรือสูญหายของข้อมูล เช่น กระดาษฉีกขาดและการสูญหายของเอกสาร เป็นต้น

ข้อมูลผลการเพาะเชื้อมาจากการเก็บชิ้นเนื้อที่แผลเท้าเบาหวานด้วยวิธี biopsy เพราะเป็นวิธีที่นำเชื้อถือ

มากกว่าวิธี swab ซึ่งอาจเกิดการปนเปื้อนระหว่างการเก็บสิ่งส่งตรวจ (32) ส่วนจำนวนเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์และเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ จะเก็บค่าแรกที่แพทย์วินิจฉัยว่าติดเชื้อและให้นอนโรงพยาบาล นอกจากนี้ความเหมาะสมของการใช้ยาปฏิชีวนะประเมินจากขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ประเภทยาปฏิชีวนะ ระยะเวลาการใช้ยา และการปรับใช้ยาหลังจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้น

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ติดเชื้อระดับเล็กน้อยจะได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอก เพื่อให้ได้รับยาปฏิชีวนะเท่าที่จำเป็นและลดความเสี่ยงของการติดเชื้อจากโรงพยาบาล เกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกทำให้ได้จำนวนตัวอย่างที่น้อย จึงทำให้การศึกษานี้เก็บข้อมูลจากทุกการรักษาที่ผ่านเกณฑ์โดยไม่มีกำลัการสุ่ม

**ขนาดตัวอย่าง**

การคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรสำหรับเปรียบเทียบประชากร 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกันโดยใช้โปรแกรม G-power กำหนดให้ความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่ง คือ 0.05 อำนาจในการทดสอบ คือ ร้อยละ 95 การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้พารามิเตอร์ที่อ้างอิงจากการวิจัยของ Demirdal และคณะ (26) ที่มีค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวกลุ่มที่ 1 และ 2 คือ 11.2±9.4 และ 6.6±6.8 ตามลำดับ ขนาดอิทธิพลจากผลการวิจัย คือ 0.45 ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ 270 ตัวอย่าง การคำนวณขนาด

ตัวอย่างอีกวิธีใช้หลักการว่า การวิเคราะห์ด้วยสถิติถดถอยโลจิสติกแบบพหุคูณต้องมีจำนวนตัวอย่างต้องไม่น้อยกว่า 30 เท่าของตัวแปร (33) การศึกษานี้มีตัวแปรต้น (ระดับเม็ดเลือดขาว) และตัวแปรควบคุมในการวิจัยทั้งหมด 11 ตัวแปรตามกรอบแนวคิดการวิจัย ดังนั้นต้องใช้ตัวอย่างอย่างน้อย 330 ตัวอย่าง การศึกษานี้จึงยึดขนาดตัวอย่างนี้ เพราะมีขนาดที่โตกว่า

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok Thailand) วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา การเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มในกรณีที่ข้อมูลแจกแจงปกติ ใช้ independent t-test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติใช้ Mann-Whitney U test การทดสอบการกระจายข้อมูลใช้ Kolmogorov-Smirnov test การจัดกลุ่มผู้ที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวใช้นิยามตามแนวทางของ IWDF 2019 (5) คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวในและนอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ส่วนค่า NLR และค่า LMR ใช้จุดตัดจากการวิจัยของ Demirdal และคณะ (26) การหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรกลุ่มใช้ Chi-square หรือ Fisher's exact test การวิเคราะห์ข้อมูลกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

การคัดเลือกปัจจัยที่มีผลกระทบต่อความสำเร็จของการใช้ยาปฏิชีวนะใช้สถิติการถดถอยที่ละปัจจัย (univariate analysis) โดยกำหนดที่ค่า  $P < 0.1$  และ Cochran-Mantel-Haenszel statistic ค่า  $P < 0.05$  เพื่อคัดตัวแปรควบคุมเข้าในการวิเคราะห์ด้วยสถิติการถดถอยโลจิสติกแบบพหุคูณ (multiple logistic regression)

## ผลการวิจัย

### ข้อมูลทั่วไป

การรักษาแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า 473 ตัวอย่าง การรักษาถูกคัดออกจากเกณฑ์การคัดออก 143 ตัวอย่าง โดยพบข้อมูลการรักษาไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ 29 ตัวอย่าง เช่น ผู้ป่วยถูกส่งกลับไปโรงพยาบาลที่มีสิทธิการรักษาพยาบาล ไม่มีข้อมูลระดับน้ำตาลในเลือด และไม่มีข้อมูลสวนสูง เป็นต้น การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นประจำ 37 ตัวอย่าง แผลเท้าเบาหวานติดเชื้อที่กระดูก 66 ตัวอย่าง และการวินิจฉัยพบหลอดเลือดดำอุดตัน 11 ตัวอย่าง การรักษาแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อที่ยังคงเหลือ 330 ตัวอย่างจากผู้ป่วย

ทั้งหมด 290 ราย โดยทุกการรักษาเป็นการวินิจฉัยเท้าเบาหวานติดเชื้อในช่วงแรกของการนอนโรงพยาบาล

การศึกษาพบว่ามีความแตกต่างของลักษณะผู้เข้าร่วมการวิจัยในกลุ่มที่มีความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะรักษาและกลุ่มที่การรักษาไม่สำเร็จ ( $P < 0.05$ ) ดังนี้ เพศชาย ค่าดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กก./ตร.ม. เป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ โรคหัวใจและหลอดเลือด มีประวัติสูบบุหรี่ การผ่าตัดหลอดเลือด ใช้ยาฆ่าเชื้อชนิดทาแผล มีเนื้อตายเน่า ค่า GFR ลดลง จำนวนเม็ดเลือดขาว ค่า NLR และค่า LMR โดยจำนวนเม็ดเลือดขาวและค่า NLR มีค่ามัธยฐานมากกว่าในกลุ่มที่ไม่สำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะ ในทางตรงกันข้ามค่า LMR มีค่ามัธยฐานน้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่สำเร็จเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่สำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะ (ตารางที่ 1)

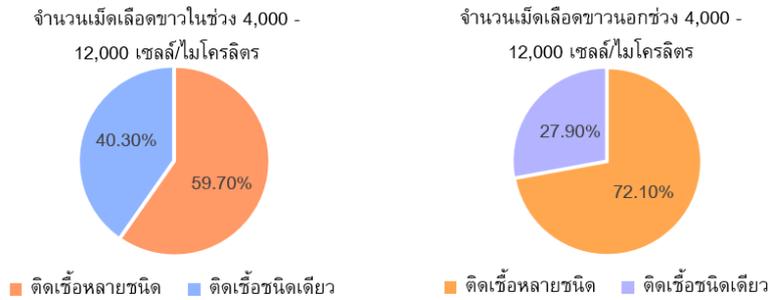
### ความชุกของเชื้อแบคทีเรียเท้าเบาหวานติดเชื้อ

เชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจจากแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อในช่วงปี พ.ศ. 2558–2562 ทั้งหมด 171 ตัวอย่าง พบการติดเชื้อหลายชนิดร้อยละ 67.3 และเป็นการติดเชื้อชนิดเดียวร้อยละ 32.7 เมื่อแบ่งเป็นกลุ่มที่จำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่นอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร พบการติดเชื้อชนิดเดียวร้อยละ 27.9 ซึ่งเชื้อส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมบวกร้อยละ 55.2 ส่วนกลุ่มที่จำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงดังกล่าวพบการติดเชื้อชนิดเดียวร้อยละ 40.3 โดยส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 55.6 (รูปที่ 2)

*Enterococcus* species เป็นเชื้อที่พบในแผลเท้าเบาหวานมากที่สุด (ร้อยละ 28.7) และพบมากในกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 4,000 หรือมากกว่า 12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร (ร้อยละ 34.6) ขณะที่กลุ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรพบเชื้อนี้ร้อยละ 19.4 ( $P = 0.032$ ) ซึ่งเป็นเชื้อชนิดเดียวที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวที่อยู่ในช่วงปกติและกลุ่มที่ผิดปกติ โดยเชื้อ *Enterococcus* species พบอยู่ร่วมกับเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด (ร้อยละ 95.9) ส่วนเชื้อที่พบในแผลเท้าเบาหวานลำดับรองลงมา คือ *E. coli* (ร้อยละ 23.4) และ *P. aeruginosa* (ร้อยละ 22.8) ตามลำดับ ซึ่งเชื้อ *E. coli* และ *P. aeruginosa* พบมากในกลุ่มที่จำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ตรงข้ามกับเชื้อ

ตารางที่ 1. ลักษณะของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป	ความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะ		P
	สำเร็จ (N=211)	ไม่สำเร็จ (N=119)	
เพศชาย	99 (46.9%)	75 (63.0%)	0.005
อายุ			0.515
18 – 35 ปี	1 (0.5%)	2 (1.7%)	
36 – 50 ปี	20 (9.5%)	7 (5.9%)	
51 – 65 ปี	80 (37.9%)	42 (35.3%)	
66 – 80 ปี	82 (38.9%)	48 (40.3%)	
81 ปีขึ้นไป	28 (13.3%)	20 (16.8%)	
อายุเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	66.2±12.0	68.1±13.0	0.189
ค่าดัชนีมวลกาย ≥ 25 กก./ตร.ม.	109 (51.7%)	39 (32.8%)	0.001
โรคประจำตัว			
โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ	81 (38.4%)	84 (70.6%)	<0.001
โรคปลายประสาทอักเสบ	17 (8.1%)	7 (5.9%)	0.465
โรคเบาหวานเข้าจอประสาทตา	29 (13.7%)	18 (15.1%)	0.730
โรคไตวายเรื้อรัง	80 (37.9%)	55 (46.2%)	0.141
โรคความดันโลหิตสูง	170 (80.6%)	99 (83.2%)	0.555
โรคหัวใจและหลอดเลือด	75 (35.5%)	58 (48.7%)	0.019
โรคหลอดเลือดสมอง	27 (12.8%)	17 (14.3%)	0.702
โรคไขมันในเลือดสูง	112 (53.1%)	64 (53.8%)	0.902
โรคตับ	10 (4.7%)	4 (3.4%)	0.551
มีประวัติสูบบุหรี่	43 (20.4%)	46 (38.7%)	0.011
มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์	58 (27.5%)	42 (35.3%)	0.138
ใช้ยาต้านจุลชีพก่อนมาโรงพยาบาล	27 (12.8%)	12 (10.1%)	0.464
มีประวัติการติดเชื้อ	43 (20.4%)	27 (59.1%)	0.622
มีประวัติการตัดขา	42 (19.9%)	27 (22.7%)	0.550
การติดเชื้อระดับรุนแรงมาก	77 (36.5%)	56 (47.1%)	0.060
การผ่าตัดหลอดเลือด	31 (14.7%)	33 (27.7%)	0.004
Debridement	72 (34.1%)	46 (38.7%)	0.409
ใช้ยาฆ่าเชื้อชนิดทาแผล	124 (58.8%)	84 (70.6%)	0.033
ใช้วัสดุปิดแผล	192 (91.0%)	114 (95.8%)	0.107
ค่า HbA1c > 8%	86 (40.8%)	37 (31.1%)	0.081
มีเนื้อตายเน่า	68 (32.2%)	67 (56.3%)	<0.001
ค่า GFR ลดลง	53 (25.1%)	48 (40.3%)	0.004
จำนวนเม็ดเลือดขาว (ค่าต่ำสุด-สูงสุด)	11.5 (3.5-41.7)	13.8 (4.9-31.3)	0.003
ค่า NLR (ค่าต่ำสุด-สูงสุด)	6.4 (1.2-26.3)	8.8 (0.7-25.0)	0.039
ค่า LMR (ค่าต่ำสุด-สูงสุด)	2.0 (0.1-6.0)	1.8 (0.3-5.2)	0.037



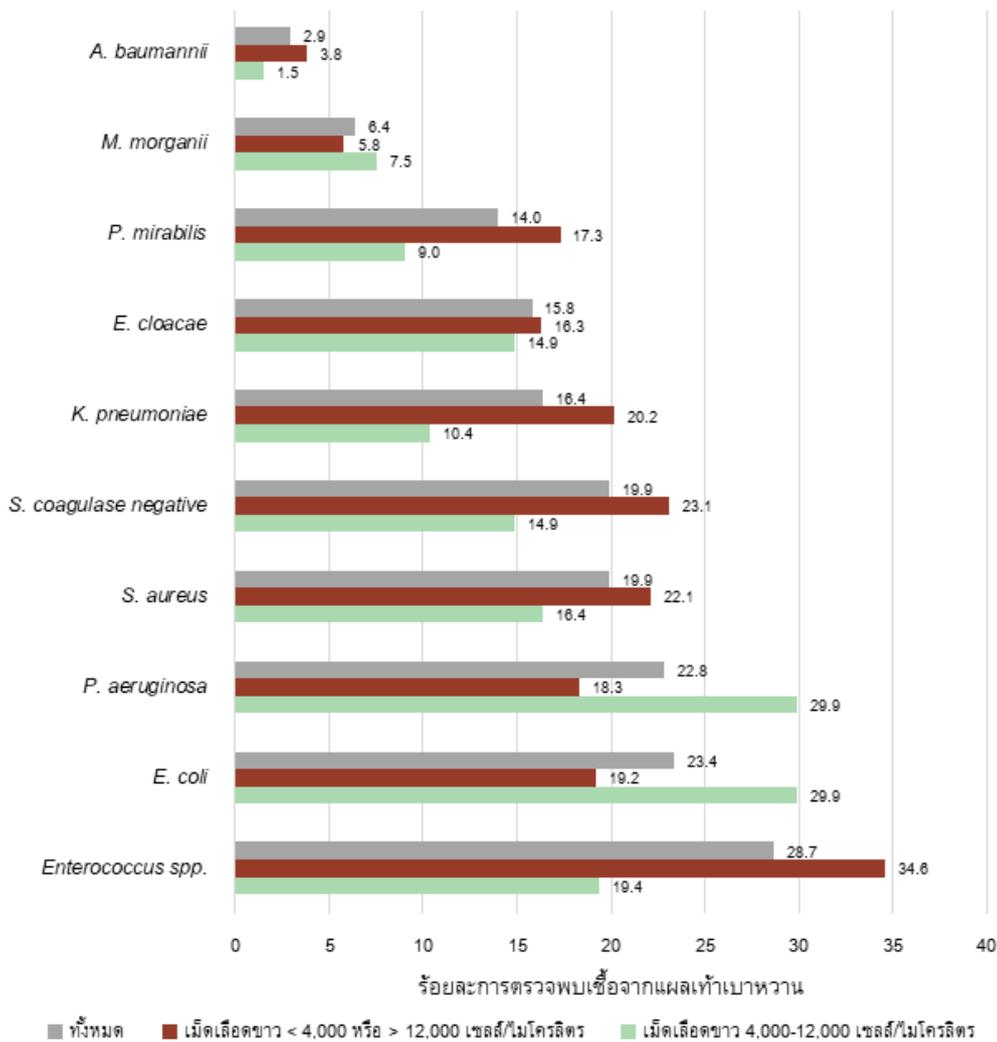
รูปที่ 2. ข้อมูลประเภทการดื้อเชื้อที่พบในเม็ดเลือดขาว

ที่เหลือซึ่งพบมากที่สุดที่จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 4,000 หรือมากกว่า 12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร (รูปที่ 3)

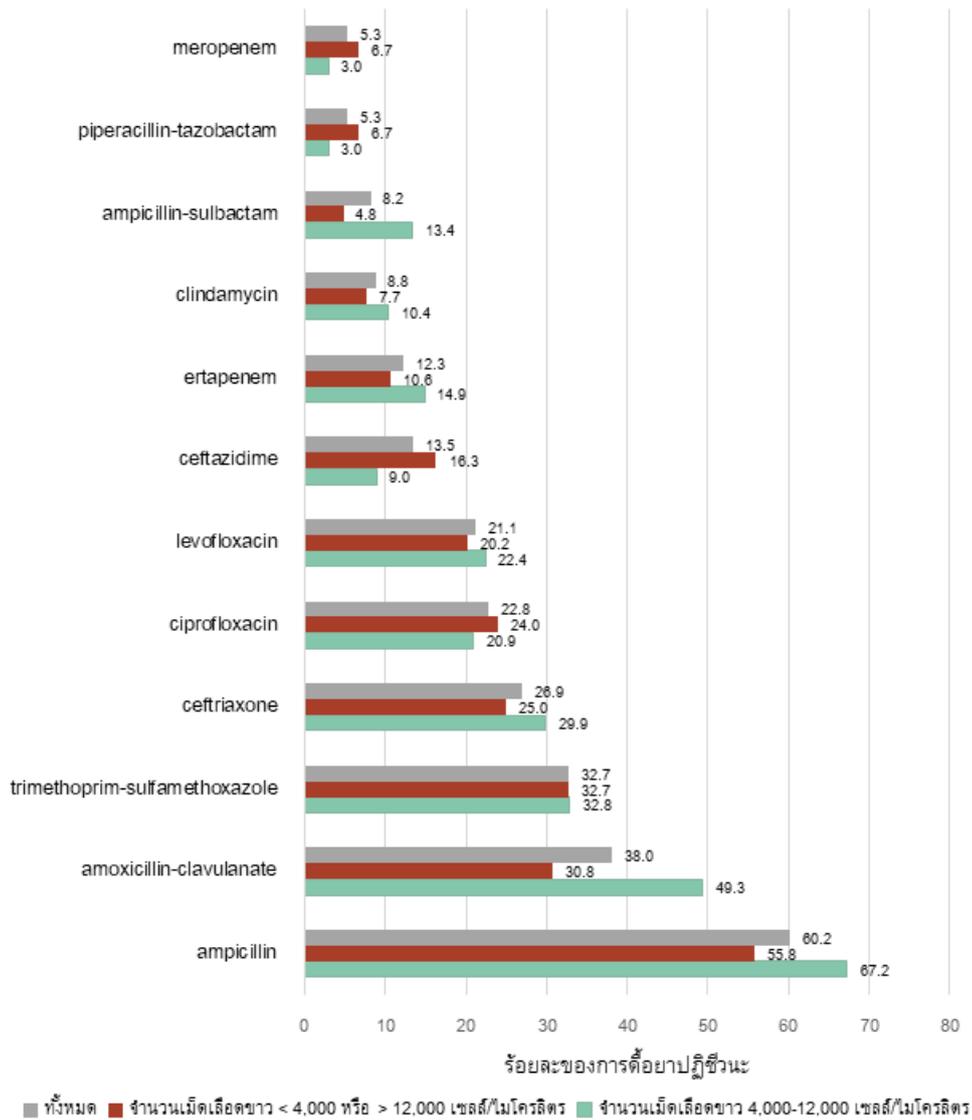
**อัตราการดื้อยาปฏิชีวนะ**

อัตราการดื้อต่อยา ampicillin ของเชื้อแบคทีเรียจากแผลเท้าเบาหวานพบในร้อยละ 60.2 ของตัวอย่าง โดย ampicillin เป็นยาปฏิชีวนะที่เชื้อดื้อมากที่สุด ส่วนยา

ปฏิชีวนะที่เชื้อแบคทีเรียดื้อรองลงมา คือ amoxicillin/clavulanate (ร้อยละ 38.0), trimethoprim/sulfa methoxazole (ร้อยละ 32.7) และ ceftriaxone (ร้อยละ 26.9) ตามลำดับ โดยยา amoxicillin/clavulanate และ ampicillin/sulbactam พบอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวในช่วงปกติมากกว่าผู้ที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 4)



รูปที่ 3. ข้อมูลเชื้อที่ตรวจพบจากแผลเบาหวานบริเวณเท้า



รูปที่ 4. การจ่ายยาปฏิชีวนะจากเชื้อแบคทีเรียที่ตรวจพบในแผลเท้าเบาหวาน

นอกจากนี้ยาปฏิชีวนะเบื้องต้นที่นิยมใช้ในงานวิจัยสามลำดับแรก คือ ceftriaxone/clindamycin (ร้อยละ 33.9) ceftazidime/clindamycin (ร้อยละ 26.4) และ amoxicillin/clavulanate (ร้อยละ 10.6) ตามลำดับ ส่วนยา ampicillin และ trimethoprim/sulfamethoxazole ไม่พบการใช้เป็นยาปฏิชีวนะเบื้องต้น

#### ระดับเม็ดเลือดขาวกับผลการจ่ายยาปฏิชีวนะ

เมื่อใช้สถิติการถดถอยโลจิสติกแบบพหุคูณควบคุมปัจจัยที่ลดความสำเร็จจากการจ่ายยาปฏิชีวนะ นอกเหนือจากระดับเม็ดเลือดขาว พบว่า ในกลุ่มที่จำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่นอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรมีความสำเร็จจากการจ่ายยาปฏิชีวนะรักษาน้อยกว่ากลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวในช่วงดังกล่าวอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ (OR=0.48, 95%CI 0.27–0.87, P=0.015) โดยการมีจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรพบถึงร้อยละ 99.4 ของผู้ที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวนอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร

ปัจจัยที่ลดความสำเร็จจากการจ่ายยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศชาย โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ ค่า GFR ที่ลดลง และระดับการติดเชื้อรุนแรงมาก (ตารางที่ 2) ค่า OR ของ 11 ปัจจัยควบคุมที่แสดงในตารางที่ 2 ในส่วนของการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรเป็นค่าที่ได้จากสมการทำนายที่ตัวแปรต้น คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวและปัจจัยควบคุม 11 ตัว จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ยาฆ่าเชื้อชนิดทาแผลไม่มีผลต่อความสำเร็จจากการจ่ายยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้วิจัยจึงไม่ระบุในกรอบแนวคิดตั้งแต่แรก อย่างไรก็ตามตัวแปรควบคุมที่เพิ่ม

เข้ามาไม่มีผลกระทบต่อขนาดตัวอย่างเพราะสัดส่วนความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะสามารถนำปัจจัยควบคุมทั้งหมดมาวิเคราะห์ด้วยสถิติการถดถอยโลจิสติกแบบพหุคูณได้ ส่วนค่า OR ของ NLR และ LMR ในส่วนของการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรเป็นค่าที่ได้จากสมการทำนายที่ตัวแปรต้น คือ NLR หรือ LMR ร่วมกับปัจจัยควบคุม 11 ตัว ค่า OR ของปัจจัยควบคุม 11 ตัวมีทิศทางเดียวกันกับเมื่อใช้จำนวนเม็ดเลือดขาวเป็นตัวแปรต้น

การวิเคราะห์ข้อมูลที่ละตัวแปรพบว่า การติดเชื้อ *Enterococcus species* และการติดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะมีความสัมพันธ์กับความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะ (ค่า  $P < 0.1$ ) แต่ผู้วิจัยไม่นำตัวแปรทั้งสองมาเป็นตัวแปรควบคุมในการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์แบบพหุคูณ เนื่องจากตัวอย่างบางรายเท่านั้นที่มีข้อมูลปัจจัยดังกล่าว หากปัจจัยทั้งสองเข้าร่วมในการวิเคราะห์จะทำให้ขนาดตัวอย่างลดลงอย่างมาก

เกณฑ์ที่ใช้ประเมินความสำเร็จจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ได้แก่ การติดเชื้อซ้ำ ใช้สูงกว่า 38 องค์กร

เซลล์เชื้อส จำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่า 12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร การตัดขา การเสียชีวิต การติดเชื้อใหม่และการหยุดใช้ยาปฏิชีวนะจากการไม่พึงประสงค์ เมื่อจำแนกตัวอย่างตามจำนวนเม็ดเลือดขาวที่อยู่ในหรือนอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร (ตารางที่ 3) ค่า NLR มากกว่าหรือไม่มากกว่า 8.2 และค่า LMR มากกว่าหรือไม่มากกว่า 2.1 (ตารางที่ 4) พบว่า กลุ่มที่มีค่า NLR มากกว่า 8.2 มีสัดส่วนของผู้ที่ต้องตัดขามากกว่า (ตารางที่ 4) แต่สัดส่วนของผู้ที่ต้องตัดขาไม่ต่างกันเมื่อจำแนกกลุ่มโดยใช้จำนวนเม็ดเลือดขาวที่อยู่ในหรือนอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร (ตารางที่ 3) หรือค่า LMR มากกว่าหรือไม่มากกว่า 2.1

แต่หากแบ่งการตัดขาเป็นการตัดต่ำกว่าข้อเท้า (minor amputation) และการตัดเหนือเข่าหรือต่ำกว่าเข่า (major amputation) พบว่า ในกลุ่มที่จำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่นอกช่วง 4,000-12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร และค่า NLR มากกว่า 8.2 มีสัดส่วนของการตัดเหนือเข่าหรือต่ำกว่าเข่ามากกว่ากลุ่มเม็ดเลือดขาวที่อยู่ในช่วงดังกล่าวและค่า NLR

**ตารางที่ 2.** ปัจจัยที่มีผลต่อการลดความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อ

	univariate analysis		multivariate analysis	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
จำนวนเม็ดเลือดขาวนอกช่วง 4,000-12,000 เซลล์/ไมโครลิตร	0.53 (0.33-0.83)	0.006	0.48 (0.27-0.87)	0.015
ค่า NLR > 8.2	0.57 (0.36-0.90)	0.016	0.65 (0.38-1.12) <sup>a</sup>	0.123
ค่า LMR ≤ 2.1	0.70 (0.44-1.11)	0.126	0.87 (0.52-1.47) <sup>a</sup>	0.607
เพศชาย	0.52 (0.33-0.82)	0.005	0.49 (0.26-0.90)	0.022
ค่าดัชนีมวลกาย ≥ 25 กก./ตร.ม.	2.19 (1.37-3.50)	0.001	1.52 (0.88-2.60)	0.131
ประวัติสูบบุหรี่	0.53 (0.32-0.86)	0.011	1.20 (0.61-2.36)	0.602
โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ	0.26 (0.16-0.42)	<0.001	0.31 (0.15-0.62)	0.001
โรคหัวใจและหลอดเลือด	0.58 (0.37-0.92)	0.019	0.87 (0.51-1.50)	0.618
ผ่าตัดหลอดเลือด	0.45 (0.26-0.78)	0.005	1.02 (0.51-2.03)	0.957
ยาฆ่าเชื้อชนิดทาแผล	0.59 (0.37-0.96)	0.033	0.92 (0.53-1.59)	0.758
เนื้อตายเน่า	0.37 (0.23-0.59)	<0.001	0.83 (0.44-1.54)	0.546
ค่า HbA1c > 8%	1.53 (0.95-2.45)	0.082	1.55 (0.89-2.70)	0.125
ค่า GFR ลดลง	0.50 (0.31-0.80)	0.004	0.42 (0.24-0.73)	0.002
ระดับการติดเชื้อรุนแรงมาก	0.65 (0.41-1.02)	0.061	0.52 (0.28-0.96)	0.036

a: ค่า OR ของ NLR และ LMR ในส่วนของการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรเป็นค่าที่ได้จากสมการทำนายที่ตัวแปรต้น คือ NLR หรือ LMR ร่วมกับปัจจัยควบคุม 11 ตัว ค่า OR ของปัจจัยควบคุม 11 ตัวมีทิศทางเดียวกันกับเมื่อใช้จำนวนเม็ดเลือดขาวเป็นตัวแปรต้น

**ตารางที่ 3.** ความไม่สำเร็จจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะของจำนวนเม็ดเลือดขาว

	จำนวนเม็ดเลือดขาวช่วง 4,000-12,000 เซลล์/		P
	ในช่วง (N=158)	นอกช่วง (N=172)	
การติดเชื้อซ้ำ	21 (13.3%)	28 (16.3%)	0.446 <sup>a</sup>
อุณหภูมิ $\geq 38^{\circ}\text{C}$	0 (0%)	1 (0.6%)	1.000 <sup>b</sup>
จำนวนเม็ดเลือดขาว > 12,000 เซลล์/ไมโครลิตร	9 (5.7%)	14 (8.1%)	0.384 <sup>a</sup>
การตัดขา	20 (12.7%)	35 (20.3%)	0.061 <sup>a</sup>
• การตัดต่ำกว่าข้อเท้า	15 (9.5%)	15 (8.7%)	0.807 <sup>a</sup>
• การตัดเหนือข้อหรือต่ำกว่าข้อ	5 (3.2%)	20 (11.6%)	0.004 <sup>a</sup>
การเสียชีวิต	0 (0%)	2 (1.2%)	0.499 <sup>b</sup>
การติดเชื้อใหม่	5 (3.2%)	5 (2.9%)	1.000 <sup>b</sup>
การหยุดใช้ยาปฏิชีวนะจากอาการไม่พึงประสงค์	1 (0%)	3 (1.7%)	0.624 <sup>b</sup>

a: Pearson Chi-square, b: Fisher's exact test

ไม่มากกว่า 8.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.004 และ P=0.020 ตามลำดับ) (ตารางที่ 3 และ 4) นอกจากนี้ การศึกษาไม่พบการกลับมาทำ debridement หลังใช้ยาปฏิชีวนะครบ 30 วันโดยที่แพทย์ไม่ได้วางแผน

### การอภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่า เชื้อจากแผลเท้าเบาหวานที่พบมากที่สุดลำดับแรก ได้แก่ *Enterococcus species*, *E. coli*, *P. aeruginosa* และ *S. aureus* ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจาก

การศึกษาในต่างประเทศ เช่น ประเทศจีน พบ *S. aureus* มากที่สุด รองลงมา คือ *P. aeruginosa* (13) ประเทศอินโดนีเซียพบลำดับเชื้อเหมือนประเทศจีน (17) ส่วนประเทศมาเลเซียพบ *P. aeruginosa* มากที่สุด ตามด้วย *S. aureus* (34) แม้ว่า *Enterococcus species* ไม่พบเป็นลำดับต้นในบางประเทศ แต่ผู้ป่วยเบาหวานมีโอกาสพบเชื้อนี้ได้มากกว่าผู้ที่ไม่โรคเบาหวาน (35) การศึกษานี้พบเชื้อในผู้ที่มีระดับเม็ดเลือดขาวผิดปกติมากกว่าผู้ที่มีระดับเม็ดเลือดขาวปกติ เพราะ *Enterococcus species* นิยมอยู่รวม

**ตารางที่ 4.** ความไม่สำเร็จจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะของอัตราส่วนเม็ดเลือดขาว

	ค่า NLR		P	ค่า LMR		P
	$\leq 8.2$ (N=179)	$> 8.2$ (N=151)		$> 2.1$ (N=151)	$\leq 2.1$ (N=184)	
การติดเชื้อซ้ำ	21 (11.7%)	28 (18.5%)	0.088 <sup>a</sup>	16 (4.1%)	33 (17.9%)	0.077 <sup>a</sup>
อุณหภูมิ $\geq 38^{\circ}\text{C}$	0 (0%)	1 (0.7%)	0.458 <sup>b</sup>	0 (0%)	1 (0.5%)	1.000 <sup>b</sup>
จำนวนเม็ดเลือดขาว > 12,000 เซลล์/ไมโครลิตร	12 (6.7%)	11 (7.3%)	0.836 <sup>a</sup>	9 (6.2%)	14 (7.6%)	0.609 <sup>a</sup>
การตัดขา	23 (12.8%)	32 (21.2%)	0.043 <sup>a</sup>	23 (15.8%)	32 (17.4%)	0.692 <sup>a</sup>
• การตัดต่ำกว่าข้อเท้า	15 (8.4%)	15 (9.9%)	0.625 <sup>a</sup>	14 (9.6%)	16 (8.7%)	0.779 <sup>a</sup>
• การตัดเหนือข้อหรือต่ำกว่าข้อ	8 (4.5%)	17 (11.3%)	0.020 <sup>a</sup>	9 (6.2%)	16 (8.7%)	0.388 <sup>a</sup>
การเสียชีวิต	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1.000 <sup>b</sup>	1 (0.7%)	1 (0.5%)	1.000 <sup>b</sup>
การติดเชื้อใหม่	6 (3.4%)	4 (2.6%)	0.759 <sup>b</sup>	3 (2.1%)	7 (3.8%)	0.521 <sup>b</sup>
การหยุดใช้ยาปฏิชีวนะจากอาการไม่พึงประสงค์	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0.336 <sup>b</sup>	1 (0.7%)	3 (1.6%)	0.633 <sup>b</sup>

a: Pearson Chi-square, b: Fisher's exact test

กับเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดและเชื้อสร้าง biofilm ได้ (36) ซึ่งทำให้เกิดอาการอักเสบบริเวณที่แผลติดเชื้อ (37) จึงมีการตอบสนองของร่างกายทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวมากขึ้น การศึกษานี้ยังพบการติดเชื้อหลายชนิดร้อยละ 67.3 ซึ่งใกล้เคียงกับประเทศอินโดนีเซีย (17) ที่พบร้อยละ 62.8 แต่มากกว่าประเทศมาเลเซียที่พบร้อยละ 47.5 (34) สะท้อนให้เห็นว่า ความชุกของเชื้อในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน จึงควรศึกษาอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะเพื่อให้ทราบถึงชนิดของยาปฏิชีวนะที่ควรเลือกใช้ก่อนทราบผลการเพาะเชื้อ

การศึกษานี้พบอัตราการดื้อยาของเชื้อในแผลเท้าเบาหวานต่อยา ampicillin มากที่สุด รองลงมาเป็น amoxicillin/clavulanate ในการศึกษานี้ไม่ใช้ ampicillin เป็นยาปฏิชีวนะเบื้องต้น ซึ่งสอดคล้องกับการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อให้ครอบคลุมเชื้อก่อนทราบผลการเพาะเชื้อ ขณะที่การศึกษาของ Uivaraseanu และคณะ (38) พบ ampicillin ตอบสนองต่อแบคทีเรียแกรมบวกบางชนิดมากกว่าร้อยละ 80 จึงอาจเป็นตัวเลือกแรกสำหรับผู้ที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ส่วน amoxicillin/clavulanate ในการศึกษานี้ถูกใช้เป็นยาปฏิชีวนะเบื้องต้นร้อยละ 10.6 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่น้อยเมื่อเทียบกับประเทศอินเดียที่ใช้ร้อยละ 28.6 (39) โดยแนวทาง IWGDF 2019 (5) แนะนำให้ใช้เป็นยาปฏิชีวนะเบื้องต้นสำหรับการติดเชื้อของเท้าเบาหวาน ซึ่งยา amoxicillin/clavulanate และ ampicillin/sulbactam ในการศึกษานี้พบการดื้อยาในกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงปกติมากกว่าช่วงที่ผิดปกติ อาจเนื่องมาจากจำนวนเม็ดเลือดขาวช่วงปกติพบการติดเชื้อชนิดเดียวที่เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบค่อนข้างมาก เพราะอัตราการดื้อยา amoxicillin/clavulanate ในประเทศจีน (13) และโรมาเนีย (38) จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบอยู่ในช่วงร้อยละ 30-60 ส่วนเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกยังคงไวต่อยามากกว่าร้อยละ 80 ซึ่งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่สามารถดื้อยาได้หลายชนิด (14) แต่ในประเทศกรีซพบอัตราการดื้อยา amoxicillin/clavulanate จากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปร่างกลมค่อนข้างสูงในช่วงร้อยละ 46-100 ขึ้นกับชนิดของเชื้อ (40) สะท้อนให้เห็นถึงความแตกต่างในการดื้อยาของแต่ละประเทศ อาจเนื่องมาจากนโยบายการรักษาและปริมาณการจ่ายยาปฏิชีวนะที่แตกต่างกัน

เมื่อแบ่งกลุ่มตัวอย่างตามจำนวนเม็ดเลือดขาวที่อยู่ในหรือนอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร พบว่า ความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะระหว่างกลุ่มมี

ความแตกต่างกัน เพราะหากไม่สามารถควบคุมให้ระดับเม็ดเลือดขาวเป็นปกติ ร่างกายจะปล่อยสาร proinflammatory cytokine และ vasculotoxic factor ทำให้เกิดการรวมตัวของเกร็ดเลือดและการอุดตันของหลอดเลือด (41) ส่งผลให้การออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะไปยังบริเวณที่ติดเชื้อยากขึ้น นอกจากนี้ พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวมีค่ามัธยฐานที่สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่ประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ประสบความสำเร็จ กลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวที่อยู่นอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรมีโอกาสถูกตัดเนื้อเข้าหรือต่ำกว่าเข้ามามากกว่ากลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงปกติ ในการศึกษานี้ การมีจำนวนเม็ดเลือดขาวออกช่วงนี้ส่วนใหญ่เป็นการมีจำนวนที่มากกว่า 12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ซึ่งการศึกษาของ Lin และคณะ (42) ระบุว่าระดับเม็ดเลือดขาวที่สูงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้แพทย์ตัดขาผู้ป่วย แม้ว่าบางการศึกษาพบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาวที่มากกว่า 11,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ภายใน 6 วันแรกของการรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อเป็นตัวบ่งชี้การตอบสนองทางคลินิกที่แยงลง (43) แต่จำนวนเม็ดเลือดขาว 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรเป็นค่ามาตรฐานสากลที่ใช้ประเมินการติดเชื้อรุนแรงของเท้าเบาหวานและเป็นข้อกำหนดของโรงพยาบาลที่ทำการวิจัย เพื่อใช้ร่วมกับการประเมินการติดเชื้อในกระแสเลือด

เมื่อแบ่งตัวอย่างตามกลุ่มที่มี NLR มากกว่าและ ไม่มากกว่า 8.2 พบความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม แม้ว่าค่า NLR ที่สูงขึ้นจะบอกถึงการติดเชื้อในกระแสเลือด (44) และแสดงถึงความรุนแรงของการติดเชื้อที่เท้าเบาหวานมากขึ้น (24) แต่ค่า NLR ที่มากกว่า 8.2 ไม่สัมพันธ์กับประสิทธิผลของยาปฏิชีวนะที่ใช้ในผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่ามีค่า NLR ที่มากกว่า 8.2 มีการตัดขาและการตัดขาแบบเนื้อเข้าและต่ำกว่าเข้าในสัดส่วนที่มากกว่า ซึ่งระดับความรุนแรงการติดเชื้อที่มากขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสถูกตัดขามากขึ้น (27) สอดคล้องกับการศึกษาของ Demirdal และคณะ (26) และการศึกษา Arican และคณะ (45) ที่พบว่า ค่า NLR ที่สูงทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสถูกตัดขา แม้ว่าการศึกษาทั้งสองจะใช้จุดตัดค่า NLR ที่ต่างกัน

เมื่อแบ่งกลุ่มตัวอย่างตามค่า LMR ที่มากกว่าและ ไม่มากกว่า 2.1 พบความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะไม่

แตกต่างกัน แม้ว่าค่า LMR ที่ลดลงจะทำนายความรุนแรงของโรคติดเชื้อบริเวณอื่นมากขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน (46) แต่ค่า LMR ไม่มากกว่า 2.1 ไม่สามารถบอกถึงประสิทธิผลจากการใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ไม่ประสบผลสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะ มีค่า LMR น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ประสบความสำเร็จในการรักษา กลุ่มที่มีค่า LMR มากกว่าและไม่มากกว่า 2.1 มีการตัดขาไม่แตกต่างกัน ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Demirdal และคณะ (26) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้ไม่รวมผู้ป่วยที่กระดูกติดเชื้อ จึงทำให้ลดโอกาสที่ผู้ป่วยเบาหวานถูกตัดขานอกจากนี้บางการศึกษาพบว่า LMR สามารถทำนายการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานและโรคหลอดเลือดหัวใจ (47, 48) แต่การศึกษานี้พบการเสียชีวิตร้อยละ 0.6 จึงไม่สามารถใช้ค่าดังกล่าวทำนายการเสียชีวิตจากการรักษาแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อที่ชัดเจนได้

ปัจจัยที่ลดความสำเร็จของการรักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินอกจากตัวแปรจำนวนเม็ดเลือดขาวนอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ( $P < 0.05$ ) ได้แก่ เพศชาย การติดเชื้อระดับรุนแรงมาก โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ และค่า GFR ลดลง การศึกษานี้กำหนดการตัดขาล้างจากให้ยาปฏิชีวนะสามวันเป็นหนึ่งตัวบ่งชี้ผลการรักษาที่ล้มเหลว การศึกษาของ Sen และคณะ (27) พบสามปัจจัยแรกของการศึกษานี้และการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่มีผลทำให้ผู้ป่วยถูกตัดขา แต่ข้อมูลที่เก็บในการศึกษานี้ไม่มีการแสดงผลการเพาะเชื้อในทุกการรักษาจึงเป็นหนึ่งในข้อจำกัด ขณะที่การศึกษาของ Lin และคณะ (42) ไม่พบว่า การติดเชื้อที่รุนแรงมากเป็นปัจจัยของการตัดขา เพราะเชื่อว่าการดูแลแผลด้วยคุณภาพสูงและได้รับยาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพจะลดความเสี่ยงของการตัดขา

ค่า GFR ที่ลดลงพบในการศึกษานี้ว่าสัมพันธ์กับการลดความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะ ค่าดังกล่าวได้จากการเปรียบเทียบค่า GFR วันสุดท้ายหรือเกือบวันสุดท้ายกับวันแรกของการใช้ยาปฏิชีวนะ การที่ค่า GFR ลดลงหลังจากผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะอาจเป็นผลมาจากการที่ยามีพิษต่อไตสูง (49) และค่าการทำงานของไตที่ลดลงนี้เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้แผลเบาหวานติดเชื้อรุนแรงมากขึ้น (50) อย่างไรก็ตาม ค่า GFR ที่ลดลงไม่ได้เป็นปัจจัยที่สามารถทำนายการตัดขา (27) หรือการเสียชีวิตของผู้ป่วย

เท้าเบาหวานติดเชื้อ (51) จากปัจจัยที่พบว่ามีผลกระทบต่อความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะ พบว่าปัจจัยเรื่องโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบและการทำงานของไตลดลงสามารถนำไปวางแผนการรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อ ได้แก่ การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะในขนาดยาที่เหมาะสมและระวังการใช้ยาที่เสี่ยงต่อการทำให้เกิดพิษต่อไต เช่น vancomycin, aminoglycosides และ imipenem เป็นต้น (49) ซึ่งยา imipenem จะผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมด้วยเอ็นไซม์ dehydropeptidase-I (DHP-I) ซึ่งเกิดสารพิษที่ผิวของ proximal tubule จึงทำให้เกิดพิษต่อไต (52)

จุดแข็งของงานวิจัยนี้ คือ เวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลแบ่งข้อมูลผู้ป่วย ผลจากห้องปฏิบัติการและการทำหัตถการชัดเจน ทำให้เก็บข้อมูลได้ง่ายและครบถ้วน เช่น แพทย์ระบุตำแหน่งการตัดขาของผู้ป่วย ทำให้แบ่งการตัดต่ำกว่าข้อเท้าและการตัดเหนือข้อหรือต่ำกว่าข้อได้ชัดเจน การลดอคติจากตัวแปรกวนหรือปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะด้วยสถิติการถดถอยโลจิสติกแบบพหุคูณและใช้เกณฑ์การคัดเลือกเท่าที่จำเป็น ทำให้เห็นผลของแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อที่ชัดเจนขึ้น รวมถึงการแสดงผลเชื้อเฉพาะสิ่งส่งตรวจจากวิธี biopsy จากแผลเท้าเบาหวานซึ่งลดการรายงานผลที่มีโอกาสปนเปื้อนจากวิธี swab และแสดงผลเชื้อจากเนื้อเยื่อเท่านั้น

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลบางประเภทครบ เช่น ขนาดแผล ค่า C-reactive protein ค่า erythrocyte sedimentation rate และผลเพาะเชื้อ การเก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลตติยภูมิแห่งหนึ่งซึ่งไม่สามารถเป็นตัวแทนของสถานพยาบาลระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ รวมถึงข้อมูลไม่สามารถสื่อถึงการรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อครั้งแรก เพราะรวมการรักษาที่ผู้ป่วยหยุดใช้ยาปฏิชีวนะไม่น้อยกว่า 2 เดือน

การศึกษาในอนาคตควรเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อได้ข้อมูลการประเมินการรักษาและการตรวจเลือดจากห้องปฏิบัติการที่ครอบคลุมมากขึ้น เช่น การระบุความรุนแรงของการอุดตันหลอดเลือด ผลการเพาะเชื้อและค่า C-reactive protein เป็นต้น ควรเพิ่มขนาดตัวอย่างเพื่อนำบางปัจจัยเข้ามาวิเคราะห์รวมและการแจกแจงข้อมูลของระดับเม็ดเลือดขาวเป็นปกติ รวมถึงการเก็บข้อมูลจากหลายโรงพยาบาลทั้งระดับปฐมภูมิ ทุติยภูมิและตติยภูมิ เพื่อเป็น

ตัวแทนข้อมูลของประชากรในประเทศไทยและเป็นประโยชน์ในวงกว้าง

## สรุป

การศึกษานี้แสดงความชุกของเชื้อและอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อจากแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อ จำนวนเม็ดเลือดขาวนอกช่วง 4,000–12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรลดความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะรักษาแผลเท้าเบาหวานติดเชื้อ ส่วนค่า NLR และค่า LMR ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่การรักษาประสบความสำเร็จจากการใช้ยาปฏิชีวนะและกลุ่มที่ไม่ประสบความสำเร็จ อย่างไรก็ตาม ค่ามัธยฐานของค่า NLR น้อยกว่าและค่า LMR มากกว่าในกลุ่มที่ประสบความสำเร็จเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีความสำเร็จ

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลรามารบิตี คณะกรรมการของหน่วยจริยธรรมการวิจัยในคน ที่อนุญาตให้เข้าทำการวิจัย และขอขอบพระคุณทุกท่านที่ให้คำปรึกษา คำแนะนำและความช่วยเหลือในการประสานงานกับฝ่ายต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

## เอกสารอ้างอิง

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 137-49.
- Shatnawi NJ, Al-Zoubi NA, Hawamdeh HM, Khader YS, Garaibeh K, Heis HA. Predictors of major lower limb amputation in type 2 diabetic patients referred for hospital care with diabetic foot syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018; 11: 313-9.
- Chun D-I, Kim S, Kim J, Yang H-J, Kim JH, Cho J-H, et al. Epidemiology and burden of diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease in Korea. *J Clin Med* 2019; 8: 748.
- Raghav A, Khan ZA, Labala RK, Ahmad J, Noor S, Mishra BK. Financial burden of diabetic foot ulcers to world: a progressive topic to discuss always. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2018; 9: 29-31.

- Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36: e3280.
- Lipsky BA, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 132-73.
- Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 127: 285-87.
- Katvoravutthichai C, Boonbumrung K, Tiya-wisut-sri R. Prevalence of beta-lactamase classes A, C, and D among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a tertiary-level hospital in Bangkok, Thailand. *Genet Mol Res* 2016; 15. doi: 10.4238/gmr.15038706. PMID: 27706778.
- Chaisathaphol T, Chayakulkeeree M. Epidemiology of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria in adult hospitalized patients at Siriraj hospital. *J Med Assoc Thai* 2014; 97: S35-45.
- Ji X, Jin P, Chu Y, Feng S, Wang P. Clinical characteristics and risk factors of diabetic foot ulcer with multidrug-resistant organism infection. *Int J Low Extrem Wounds* 2014; 13: 64-71.
- Rahim F, Ullah F, Ishfaq M, Afridi AK, Rahman SU, Rahman H. Frequency of common bacteria and their antibiotic sensitivity pattern in diabetics presenting with foot ulcer. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016; 28: 528-33.
- Rastogi A, Sukumar S, Hajela A, Mukherjee S, Dutta P, Bhadada SK, et al. The microbiology of diabetic foot infections in patients recently treated with antibiotic therapy: a prospective study from India. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 407-12.
- Wu WX, Liu D, Wang YW, Wang C, Yang C, Liu XZ, et al. Empirical antibiotic treatment in diabetic foot

- infection: a study focusing on the culture and antibiotic sensitivity in a population from southern China. *Int J Low Extrem Wounds* 2017; 16: 173-82.
14. Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N, Yemisen M, Kadanali A, Karagoz G, et al. Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. *Int J Infect Dis* 2018; 70: 10-4.
  15. Najari HR, Karimian T, Parsa H, QasemiBarqi R, Allami A. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections in two tertiary hospitals of Iran. *Foot (Edinb)* 2019; 40: 54-8.
  16. Semedo-Lemsaddek T, Mottola C, Alves-Barroco C, Cavaco-Silva P, Tavares L, Oliveira M. Characterization of multidrug-resistant diabetic foot ulcer Enterococci. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34: 114-6.
  17. Radji M, Putri CS, Fauziyah S. Antibiotic therapy for diabetic foot infections in a tertiary care hospital in Jakarta, Indonesia. *Diabetes Metab Syndr* 2014; 8: 221-4.
  18. Senneville É, Lipsky BA, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36: e3281.
  19. Ingram JR, Cawley S, Coulman E, Gregory C, Thomas-Jones E, Pickles T, et al. Levels of wound calprotectin and other inflammatory biomarkers aid in deciding which patients with a diabetic foot ulcer need antibiotic therapy (INDUCE study). *Diabet Med* 2018; 35: 255-61.
  20. Massara M, De Caridi G, Serra R, Barillà D, Cutrupi A, Volpe A, et al. The role of procalcitonin as a marker of diabetic foot ulcer infection. *Int Wound J* 2017; 14: 31-4.
  21. Korkmaz P, Koçak H, Onbaşı K, Biçici P, Özmen A, Uyar C, et al. The role of serum procalcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer infection. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 7104352.
  22. Wong BYW, Stafford ND, Green VL, Greenman J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016; 38: 1903-8.
  23. Swamy V, Raksha R, Rajagopalan S. Comparative study between lymphocyte-monocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio: novel markers for critical limb ischemia in peripheral arterial disease. *Int Surg J* 2019; 6: 3638-42.
  24. Altay FA, Kuzi S, Altay M, Ateş İ, Gürbüz Y, Tütüncü EE, et al. Predicting diabetic foot ulcer infection using the neutrophil-to-lymphocyte ratio: a prospective study. *J Wound Care* 2019; 28: 601-7.
  25. Eren MA, Güneş AE, Kırhan İ, Sabuncu T. The role of the platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prediction of length and cost of hospital stay in patients with infected diabetic foot ulcers: A retrospective comparative study. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2020; 54: 127-31.
  26. Demirdal T, Sen P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 144: 118-25.
  27. Sen P, Demirdal T, Emir B. Meta-analysis of risk factors for amputation in diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2019: e3165.
  28. USA Vascular Centers. Understanding the differences between PAD vs. PVD: Ambulatory Health Care [online]. 2018 [cited Jan 3, 2020]. Available from: [www.usavascularcenters.com/understanding-differences-pad-vs-pvd/](http://www.usavascularcenters.com/understanding-differences-pad-vs-pvd/).
  29. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1490-3.
  30. Jenkins TC, Knepper BC, Jason Moore S, Savelli CC, Pawlowski SW, Perlman DM, et al. Comparison

- of the microbiology and antibiotic treatment among diabetic and nondiabetic patients hospitalized for cellulitis or cutaneous abscess. *J Hosp Med* 2014; 9: 788-94.
31. Mercurio NJ, Stogsdill P, Wungwattana M. Retrospective analysis comparing oral stepdown therapy for enterobacteriaceae bloodstream infections: fluoroquinolones versus  $\beta$ -lactams. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 687-92.
32. Esposito S, De Simone G, Gioia R, Noviello S, Pagliara D, Campitiello N, et al. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture, including microbial loading determination, in the microbiological assessment of Skin and Soft Tissue Infections (SSTIs). *J Chemother* 2017; 29: 154-8.
33. Kaiwan Y. Multivariate statistical analysis for research. Bangkok: Chulalongkorn University; 2014.
34. Lekhraj Rampal SR, Devaraj NK, Yoganathan PR, Mahusin MA, Teh SW, Kumar SS. Distribution and prevalence of microorganisms causing diabetic foot infection in Hospital Serdang and Hospital Ampang for the year 2010 to 2014. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 2019; 17: 256-60.
35. Uçkay I, Pires D, Agostinho A, Guanziroli N, Öztürk M, Bartolone P, et al. Enterococci in orthopaedic infections: Who is at risk getting infected? *J Infect* 2017; 75: 309-14.
36. Mottola C, Mendes JJ, Cristino JM, Cavaco-Silva P, Tavares L, Oliveira M. Polymicrobial biofilms by diabetic foot clinical isolates. *Folia Microbiol (Praha)* 2016; 61: 35-43.
37. Mao K, Nakagami G, Kitamura A, Mugita Y, Akamata K, Sasaki S, et al. The combination of high bacterial count and positive biofilm formation is associated with the inflammation of pressure ulcers. *Chronic Wound Care Manag Res* 2019; 6: 1-7.
38. Uivaraseanu B, Bungau S, Tit DM, Fratila O, Rus M, Maghiar TA, et al. Clinical, pathological and microbiological evaluation of diabetic foot syndrome. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56: 380.
39. Wasnik RN, Marupuru S, Mohammed ZA, Rodrigues GS, Miraj SS. Evaluation of antimicrobial therapy and patient adherence in diabetic foot infections. *Clin Epidemiol Glob* 2019; 7: 283-7.
40. Demetriou M, Papanas N, Panagopoulos P, Panopoulou M, Maltezos E. Antibiotic resistance in diabetic foot soft tissue infections: a series from Greece. *Int J Low Extrem Wounds* 2017; 16: 255-9.
41. Collier BS. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 658-70.
42. Lin C, Liu J, Sun H. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0239236.
43. Fleischer AE, Wrobel JS, Leonards A, Berg S, Evans DP, Baron RL, et al. Post-treatment leukocytosis predicts an unfavorable clinical response in patients with moderate to severe diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 2011; 50: 541-6.
44. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjørusen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection* 2017; 45: 299-307.
45. Arıcan G, Kahraman HÇ, Özmeriç A, İltar S, Alemdaroğlu KB. Monitoring the prognosis of diabetic foot ulcers: predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width. *Int J Low Extrem Wounds* 2020; 19: 369-76.
46. Liu G, Zhang S, Hu H, Liu T, Huang J. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetics with COVID-19. *Scott Med J* 2020; 65: 154-60.
47. Jonghwa Ahn ES, Hye-Seon Oh, Dong Eun Song, Won Gu Kim, Tae Yong Kim, Won Bae Kim, Young Kee Shong, and Min Ji Jeon. Low lymphocyte-to-monocyte ratios are associated with poor overall survival in anaplastic thyroid carcinoma patients. *Thyroid* 2019; 29: 824-9.

48. Lin Y, Peng Y, Chen Y, Li S, Huang X, Zhang H, et al. Association of lymphocyte to monocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Biomark Med* 2019; 13: 1263-72.
49. Akbari R, Javaniyan M, Fahimi A, Sadeghi M. Renal function in patients with diabetic foot infection; does antibiotherapy affect it? *J Renal Inj Prev* 2016; 6: 117-21.
50. Kim J-L, Shin JY, Roh S-G, Chang SC, Lee N-H. Factors affecting vascular clogging, wound status and bacterial culture in diabetic foot ulcers. *J Wound Manag Res* 2019; 15: 57-67.
51. Sen P, Demirdal T. Evaluation of mortality risk factors in diabetic foot infections. *Int Wound J* 2020; 17: 880-9.
52. Huo X, Meng Q, Wang C, Zhu Y, Liu Z, Ma X, et al. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharm Sin B* 2019; 9: 986-96.