

การศึกษาการติดเชื้อในกระแสเลือดและความไวต่อยาต้านจุลชีพ ของแบคทีเรียซึ่งแยกจากผู้ป่วยในโรงพยาบาลปทุมธานี ปี พ.ศ. 2556-2561

ประภาพร ถ้ำแก้ว วท.ม.¹

ชญากรณ์ ศรีณพฤติ ปร.ด.²

วัลลวีรัตน์ พบศิริ ส.ด.²

¹โรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี

²คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (Bacteremia) เป็นสาเหตุที่สำคัญซึ่งทำให้ผู้ป่วยในโรงพยาบาลเสียชีวิตจากการศึกษาตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยโรงพยาบาลปทุมธานีที่ส่งมาเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาระหว่างปี พ.ศ. 2556-2561 จำนวนทั้งหมด 78,110 ตัวอย่าง พบเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดจำนวน 6,450 ไอโซเลท คิดเป็นร้อยละ 8.3 โดยเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกร้อยละ 57.1 และแบคทีเรียชนิดแกรมลบร้อยละ 42.9 พบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทดสอบด้วย Chi-square เชื้อแบคทีเรียที่ตรวจพบมากที่สุด 5 อันดับแรก คือ Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), Coagulase-negative *staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* และ Viridans group streptococci โดยพบร้อยละ 21.2, 16.4, 13.9, 9.5 และ 7.7 ตามลำดับ เชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวก MRSE พบมีความไวสูงต่อยา Linezolid ร้อยละ 96.0 Vancomycin ร้อยละ 92.5 และมีความไวต่ำต่อยา Oxacillin เพียงร้อยละ 1.5 และเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ *Escherichia coli* ที่พบมีความไวสูงต่อยา Amikacin ร้อยละ 97.9 ส่วนยาในกลุ่มของ Carbapenem มีความไวสูงต่อ Meropenem, Ertrapenem และ Imipenem ร้อยละ 99.7, 98.9 และ 93.4 ตามลำดับ แต่มีความไวต่ำต่อยา Ampicillin เพียงร้อยละ 20.3 การทราบอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด และความไวต่อยาต้านจุลชีพ จึงมีประโยชน์ต่อแพทย์เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาและการเลือกใช้ยาต่อผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม และสามารถนำข้อมูลไปเป็นแนวทางในการวางแผนป้องกันและควบคุมการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดร่วมกับหน่วยงานป้องกันและควบคุมการติดเชื้อของโรงพยาบาล

คำสำคัญ: การติดเชื้อแบคทีเรีย, การเพาะเชื้อในกระแสเลือด, การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ

Bacteremia and Antimicrobial Susceptibility of Clinical Isolates from Patients in Pathumthani Hospital: 2013–2018

Prapaporn Thumkaew M.Sc.¹

Chayaporn Saranpuetti Ph.D.*²

Vallerut Pobkeeree Dr.P.H.²

¹Pathumthani Hospital, Pathumthani Province

²Faculty of Public Health, Mahidol University

ABSTRACT

Bacteremia is an important cause of hospital deaths. During 2013–2018, a total of 78,110 blood culture specimens in Pathumthani Hospital were cultured, 6,450 isolates (8.3%) were found positive cultures. Of which 57.1% were Gram-positive bacteria and 42.9% were Gram-negative bacteria. It was statistically significant difference when tested with Chi-square. The top five detected-bacteria were Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), Coagulase-negative *staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and Viridans group streptococci, with 21.2%, 16.4%, 13.9% 9.5% and 7.7%, respectively. Gram positive bacteria, MRSE were found and susceptible to Linezolid 96.0%, Vancomycin 92.5% but only 1.5% to Oxacillin. Among Gram negative bacteria, *Escherichia coli* was highly susceptible to Amikacin 97.9%. In the Carbapenem drug-group; Meropenem, Ertrapanem and Imipenem were highly susceptible, with 99.7%, 98.9% and 93.4%, respectively, but *E. coli* were low susceptible to Ampicillin only 20.3%. The rates of bacteremia and antimicrobial susceptibility pattern are essential and useful information for proper treatment and plan to hospital infection and prevention control.

Key words: Bacterial infection, Hemoculture, Antimicrobial susceptibility test

* Corresponding Author: Chayaporn Saranpuetti

บทนำ

ในปัจจุบันภาวะการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด เป็นปัญหาในระดับประเทศที่ทุกโรงพยาบาลต้องเฝ้าระวัง ซึ่งในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในกระแสเลือด ไม่น้อยกว่า 75-150 ราย ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ซึ่งในโรงพยาบาลทั่วไปพบได้ประมาณร้อยละ 5-15 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล¹ การเพาะเชื้อแบคทีเรียจากกระแสเลือด เป็นหน้าที่สำคัญในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก เพราะสถานการณ์ติดเชื้อในกระแสเลือดทำให้อัตราการตายสูง และเป็นสาเหตุสำคัญของอัตราการป่วยและอัตราการตายทั่วโลก การวินิจฉัยชนิดของเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดที่ถูกต้องและรวดเร็วจะช่วยให้แพทย์รักษาผู้ป่วยได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด มักมาจากการติดเชื้อในตำแหน่งอื่นๆ ของร่างกายอยู่ก่อนแล้ว เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินหายใจ แผลผ่าตัด หรือการสอดสายให้สารน้ำใสอยู่ในกระแสเลือด การระบอบของเชื้อซึ่งเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในกระแสเลือดมีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในแต่ละปี การเปลี่ยนแปลงของชนิดของเชื้อก่อโรคที่พบ มีผลต่อการดื้อยาต้านจุลชีพหลายชนิดเพิ่มขึ้น ทำให้การรักษาไม่ได้ผล² เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาทำให้ประเทศต้องสูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาที่เพิ่มขึ้น

การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของแบคทีเรีย มีความสำคัญสำหรับผู้ป่วยเท่าๆ กับการตรวจแยกและพิสูจน์ชนิดของเชื้อสาเหตุของโรค เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก ควรทำการทดสอบให้ถูกต้องตามวิธีมาตรฐาน และรายงานผลในรูปแบบที่แพทย์เข้าใจและแปลผลได้ง่าย การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพมีประโยชน์สำหรับแพทย์ในการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในการทำนายผลการรักษา กล่าวคือ หากใช้ยาที่มีผลการทดสอบความไวต่อยา (susceptible) การรักษาด้วยยานั้นมีโอกาสรักษาผลสำเร็จสูงแต่ถ้าใช้ยาที่มีผลการทดสอบเป็นเชื้อดื้อยา (resistant) ผลการรักษาไม่มีโอกาสไม่ได้ผลสูง ส่วนยาที่มีผลการทดสอบเป็นไวปานกลาง (intermediate susceptible) มีหลายความหมาย เช่น กรณีที่เป็นยาชนิดที่ใช้ขนาดสูงกว่า

ปกติได้ (high dose) การรักษาอาจจะได้ผลถ้าใช้ขนาดยาสูง อีกกรณีหนึ่ง คือระดับที่ถูกดูดซึมสู่อวัยวะที่ติดเชื้อหากมีระดับสูง การรักษาอาจจะได้ผลแม้ว่าเป็นยาที่มีผลการทดสอบเป็นไวปานกลาง เช่น ถ้าถูกขับออกมาทางปัสสาวะ อาจใช้ได้ในการรักษาสำหรับการติดเชื้อในส่วนกลางของท่อปัสสาวะ เป็นต้น ดังนั้น การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพจึงมีประโยชน์ช่วยยืนยันการให้ยาที่แพทย์ได้รักษาไปแล้ว หรือเป็นทางเลือกถ้าทำการรักษาแล้วไม่ได้ผล ซึ่งแพทย์ควรเลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์ (narrow spectrum) แต่มีฤทธิ์ดีต่อเชื้อนั้นและมีราคาถูก ในอดีตจะเรียกยาที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อว่ายาปฏิชีวนะ (antibiotic) ซึ่งหมายถึงสารที่มีต้นกำเนิดจากจุลชีพโดยตรงและสามารถยับยั้งหรือทำลายจุลชีพอื่นได้ แต่ปัจจุบันได้มีการผลิตยาเพื่อใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อชนิดต่างๆ มากมาย บางชนิดได้จากจุลชีพโดยตรง บางชนิดได้จากการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของสารที่สกัดจากจุลชีพ และบางชนิดได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี จึงรวมเรียกยาเหล่านี้ว่าสารต้านจุลชีพ (antimicrobial agent)

โรงพยาบาลแต่ละแห่งอาจเลือกชนิดของสารต้านจุลชีพในการทดสอบความไวแตกต่างกัน ห้องปฏิบัติการควรเลือกชนิดของสารต้านจุลชีพในการทดสอบความไวให้สอดคล้องกับยาในโรงพยาบาล โดยเลือกยาที่ใช้ทดสอบให้เหมาะสมกับชนิดของเชื้อ, ตำแหน่งติดเชื้อ, สภาพผู้ป่วยและข้อกำหนดในการใช้ยาของแพทย์ในโรงพยาบาลนั้นๆ ควรกำหนดยาที่ใช้ในการทดสอบตามชนิดของแบคทีเรีย เช่นกลุ่ม Enterobacteriaceae, กลุ่ม *Staphylococcus* spp., กลุ่ม *Streptococcus* spp. เป็นต้น ห้องปฏิบัติการทั่วไปจะพิจารณาเลือกทดสอบกับยาตามข้อแนะนำของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)³ ตามชนิดของแบคทีเรีย

การทราบอัตราการติดเชื้อของแบคทีเรียในกระแสเลือดและผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ จะเป็นแนวทางให้แพทย์เลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย และสามารถวางแผนการควบคุมและป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับหน่วยงานป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบอุบัติการณ์การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจ (hemoculture) ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานีในปี พ.ศ. 2556–2561

2. เพื่อศึกษารูปแบบความไวต่อสารต้านจุลชีพของแบคทีเรียที่แยกได้จากกระแสเลือดของผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา

เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากบันทึกผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือดและความไวต่อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรียที่แยกได้จากผู้ป่วยโรงพยาบาลปทุมธานี ระหว่างปี พ.ศ. 2556–2561 จำนวน 78,110 ตัวอย่าง

การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้ดำเนินการพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่างโดยไม่ระบุชื่อ-นามสกุลและเลขประจำตัวของผู้ป่วย นำเพียงข้อมูลย้อนหลังจากบันทึกผลการเพาะเชื้อและผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของแบคทีเรียมาศึกษา โดยงานวิจัยได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ อว. 78.141.6/EC431 และได้รับอนุญาตจากโรงพยาบาลปทุมธานีให้ใส่ข้อมูลจำนวนรวมไม่เป็นรายบุคคล

วิธีการศึกษา

การเพาะเชื้อจากเลือด วิธีการเพาะเชื้อใช้ระบบอัตโนมัติด้วยเครื่อง BACTEC 9000 system (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, Md.) ตามมาตรฐานคู่มือการปฏิบัติงานของงานจุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลปทุมธานี ที่อ้างอิงตามมาตรฐานสากล (27th ed. Pennsylvania: CLSI; 2017)⁴ หลักการของเครื่องเป็นการตรวจหาเชื้อจุลชีพในเลือดโดยถ้าหากติดเชื้อในกระแสเลือด เชื้อในขวดเพาะเชื้อจะเกิดขบวนการเมตาบอลิซึมโดยใช้ออกซิเจนและ

ผลิตภัณฑ์คาร์บอนไดออกไซด์ออกมา สีฟลูออเรสเซนซ์ที่ออกแบออกมาเพื่อตรวจจับปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ที่เพิ่มมากขึ้นและปริมาณออกซิเจนที่ลดลง จะแสดงผลทุกๆ 10 นาที ซึ่งแบคทีเรียจะกระตุ้นให้เซ็นเซอร์เรืองแสงออกมา เครื่องจะอ่านสัญญาณและส่งสัญญาณตั้งขึ้นตามโปรแกรมที่กำหนดตามสัดส่วนของปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ (ตามปริมาณสารเรืองแสงที่เพิ่มขึ้น) เป็นการแสดงถึงการมีปริมาณเชื้อที่เจริญเติบโตในขวดเพาะเชื้อ การแปลผลใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ของเครื่อง BACTEC ประมวลผลขั้นตอนปฏิบัติ มีดังนี้

1. ตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยที่ส่งตรวจเพาะเชื้อจากเลือดตามระบบของงานบริการประจำวันของโรงพยาบาลปทุมธานีโดยใช้เครื่องเพาะเชื้อจากเลือดระบบอัตโนมัติ BACTEC 9240 และ BACTEC 9120 เมื่อมีขวดที่ให้ผลการเพาะเชื้อเป็นบวก ให้ดูดน้ำจากอาหารเลี้ยงเชื้อมาย้อมสีแกรม และเพาะเชื้อลงในอาหารเลี้ยงเชื้อได้แก่ chocolate agar, blood agar, MacConkey agar โดย blood agar, MacConkey agar เพาะเลี้ยงที่ 37 องศาเซลเซียส ส่วน chocolate agar เพาะเลี้ยงในบรรยากาศที่คาร์บอนไดออกไซด์ ร้อยละ 5 ที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 18–24 ชั่วโมง

2. ทำการวินิจฉัยชนิดของแบคทีเรียโดยทดสอบชีวเคมีดังนี้

– แบคทีเรียกลุ่ม *Staphylococcus* spp. ทดสอบ coagulase, phenol red (PR) mannitol, PR Glucose

– แบคทีเรียกลุ่ม *Streptococcus* spp. ทดสอบ bacitracin, optochin, bile esculin 6.5% NaCl และ Arabinose

– แบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง ทดสอบ Triple sugar iron agar, phenylalanine deaminase (PDA), Lysine decarboxylase (LDC), Ornithine decarboxylase (ODC), indole, motility, methyl red, Voges–Proskauer (VP), citrate, urea, malonate, gelatin/DNase, esculin, o-nitrophenyl-β-d-galactopyranoside (ONPG), yellow pigment, red pigment, การหมักยอมน้ำตาล lactose, glucose, sucrose, maltose, mannitol, adonitol, sorbitol และ arabinose

3. เชื้อทั้งหมดทำการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพด้วยวิธี disk diffusion บนอาหารเลี้ยงเชื้อ Mueller-Hinton agar โดยเลือกชนิดยาเพื่อทดสอบเชื้อดังนี้

- แบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ทดสอบกับยา Ampicillin (AM), Amikacin (AN), Ceftazidime (CAZ), Ciprofloxacin (CIP), Ceftriaxone (CRO), Cefotaxime (CTX), Cefazolin (CZ), Ertrapepenem (ETP), Imipenem (IPM), Gentamycin (GM), Meropenem (MEM), Netilemycin (NET), Norfoxacin (NOR), Ampicillin/sulbactam (SAM), Cefoperazone/sulbactam (SCF), Trimethoprim/ sulfamethoxazole (SXT) และ Piperacillin/tazobactam (TZP)

- แบคทีเรียกลุ่ม Non-fermentative Gram-negative bacilli ทดสอบกับยาต่อไปนี้ AN, CAZ, CIP, CRO, CTX, CZ, ETP, IPM, GM, MEM, NET, NOR, SAM, SCF, SXT และ TZP

- แบคทีเรียกลุ่ม *Staphylococcus* spp. ทดสอบกับยาต่อไปนี้ SXT, Erythromycin (E), Clindamycin (CC), Oxacillin (OX), Penicillin (P), Tetracycline (TE), Fosfomycin (FF), Linezolid (LZD) และ Vancomycin (VA)

- แบคทีเรียกลุ่ม *Streptococcus* spp. ทดสอบกับยาต่อไปนี้ AM, CC, CRO, E, GM, P, TE, LZD และ VA

4. ขั้นตอนการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียโดยใช้วิธี Disk diffusion

ทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพตามวิธีของ Kirby Bauer^{3,5} โดยใช้เชื้อที่ปรับความขุ่นเท่ากับ 0.5 McFarland ใช้ไม้พันสำลีจุ่มให้หมาดป้ายลงบน Mueller-Hinton agar วางแผ่น disk ที่ขุบยาความเข้มข้นตามมาตรฐาน บ่มไว้นาน 18-24 ชั่วโมง นำไปวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone เป็นมิลลิเมตร นำค่าที่ได้เปรียบเทียบกับขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมาตรฐานของเกณฑ์การตัดสินการดื้อยา CLSI³ และรายงานเป็น susceptible (S), intermediate (I), resistant (R)

การวิเคราะห์ข้อมูล

รวบรวมข้อมูลทางสถิติจากการประมวลด้วยโปรแกรม MLAB (Version 5.5.55, 1988-2020, โรงพยาบาลราชวิถี, กรุงเทพฯ, ประเทศไทย) โดยอาศัยเกณฑ์การตัดสินการดื้อยาตามมาตรฐาน CLSI³ แสดงจำนวนชนิดของแบคทีเรียและค่าร้อยละการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา (จำนวนและร้อยละ) ทดสอบความแตกต่างของสัดส่วนการดื้อยาใช้สถิติไคสแควร์ (Chi-Square test) ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ผลการศึกษา

ในระยะเวลา 6 ปี (พ.ศ. 2556-2561) จำนวนผู้ส่งตรวจทั้งหมด 78,110 ตัวอย่าง พบเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดจำนวน 6,450 ไอโซเลท คิดเป็นร้อยละ 8.3 จำแนกเป็นรายปีพบร้อยละ 8.9, 9.6, 7.8, 7.5, 8.3 และ 7.9 ตามลำดับเชื้อที่ตรวจพบเป็นแบคทีเรียแกรมบวก จำนวน 3,686 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.7) และแบคทีเรียแกรมลบ จำนวน 2,764 ตัวอย่าง (ร้อยละ 3.5) ดังตารางที่ 1 ปริมาณการส่งเพาะเชื้อในเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดย พ.ศ. 2557 พบอัตราการติดเชื้อในกระแสเลือดสูงสุด คือ ร้อยละ 9.6 รองลงมาคือปี พ.ศ. 2556 (ร้อยละ 8.9) และ 2560 (ร้อยละ 8.3) จากจำนวนเชื้อที่พบทั้งหมด 6,450 ไอโซเลท นี้ แบ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวก ร้อยละ 57.1 (3,686/6,450) และพบเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบร้อยละ 42.9 (2,764/6,450) พบว่าอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียที่พบในกระแสเลือดในแต่ละปีมีความแตกต่างกัน (p -value < 0.001) ซึ่งในปี พ.ศ. 2561 พบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกสูงสุด (ร้อยละ 5.4) และปี พ.ศ. 2557 พบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบสูงสุด (ร้อยละ 4.4) เชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดที่ตรวจพบมากที่สุด 5 อันดับแรก คือ Methicillin-resistant *staphylococcus* *epidermidis* (MRSE), coagulase-negative *staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* และ Viridans group streptococci ตามลำดับ โดยพบร้อยละ 21.2 (260/1225), 16.4 (139/847), 13.9 (105/754), 9.5 (38/399) และ 7.6 (28/368) ตามลำดับ รวมพบเชื้อแบคทีเรียทั้ง 5 อันดับแรกคิดเป็นร้อยละ 68.7 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนและร้อยละการตรวจพบเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี พ.ศ. 2556–2561

ปี พ.ศ.	จำนวนสิ่ง ส่งตรวจ	จำนวน (isolates)	ร้อยละ	95% CI	แกรมบวก (isolates)	ร้อยละ	95% CI	แกรมลบ (isolates)	ร้อยละ	95% CI
2556	9,844	881	8.9	8.4–9.5	506	5.1	4.7–5.6	375	3.8	3.4–4.2
2557	9,529	919	9.6	9.1–10.3	501	5.3	4.8–5.7	418	4.4	4.0–4.8
2558	12,470	978	7.8	7.4–8.3	514	4.1	3.8–4.5	464	3.7	3.4–4.1
2559	13,667	1,023	7.5	7.1–7.9	529	3.9	3.6–4.2	494	3.6	3.3–3.9
2560	15,295	1,275	8.3	7.9–8.8	710	4.6	4.3–5.0	565	3.7	3.4–4.0
2561	17,305	1,374	7.9	7.5–8.4	926	5.4	5.0–5.7	448	2.6	2.4–2.8
รวม	78,110	6,450	8.3	$p < 0.001$	3,686	4.7	$p < 0.001$	2,764	3.5	$p < 0.001$

ตารางที่ 2 ร้อยละและจำนวนของเชื้อแบคทีเรียที่ตรวจพบมาก 5 อันดับแรกในกระแสเลือดผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี พ.ศ. 2556–2561

ชนิดของเชื้อที่ ตรวจพบใน กระแสเลือด	ร้อยละ (จำนวนเชื้อที่ตรวจพบ/จำนวนทั้งหมด)							p-value
	รวม	2556	2557	2558	2559	2560	2561	
MRSE	21.2 (260/1225)	13.4 (16/119)	12.0 (13/108)	14.5 (21/145)	19.9 (40/201)	24.8 (79/318)	27.2 (91/334)	< 0.01
Coagulase-negative <i>staphylococcus</i>	16.4 (139/847)	17.2 (26/151)	8.0 (6/75)	9.9 (10/101)	14.2 (20/141)	12.1 (19/157)	26.1 (58/222)	< 0.01
<i>Escherichia coli</i>	13.9 (105/754)	9.5 (8/84)	11.8 (13/110)	13.4 (18/134)	14.9 (22/148)	10.3 (13/126)	20.4 (31/152)	< 0.01
<i>Staphylococcus aureus</i>	9.5 (38/399)	4.8 (2/42)	7.5 (5/67)	8.8 (8/91)	6.5 (4/62)	5.3 (3/57)	20.0 (16/80)	< 0.01
Viridans group streptococci	7.6 (28/368)	2.8 (1/36)	6.5 (4/62)	9.8 (9/92)	5.7 (3/53)	5.4 (4/74)	13.7 (7/51)	0.5753

รูปแบบความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพแต่ละชนิดพบว่า เชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบที่พบมากที่สุด 5 อันดับแรกคือ MDR-*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* (ESBL-producing strain), MDR-*Escherichia coli* (ESBL-producing strain) และ *Klebsiella pneumoniae* ตามลำดับ โดยพบว่าเชื้อ *Escherichia coli* มีความไวสูงต่อยาชนิดต่างๆ เช่น Amikacin (ร้อยละ 97.9) และในกลุ่มของ Carbapenem มีความไวสูงทุกตัว Meropenem, Ertapenem และ Imipenem (ร้อยละ 99.7, 98.9 และ 93.4 ตามลำดับ) แต่มีความไวต่ำต่อยา Ampicillin (ร้อยละ 20.3)

เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* มีความไวสูงต่อยาส่วนใหญ่ที่ทดสอบ แต่มีความไวต่ำต่อยา Ampicillin (ร้อยละ 2.2) เชื้อ *Escherichia coli* (ESBL-producing strain) พบว่ามีความไวสูงต่อยา Amikacin (ร้อยละ 99.3) และในกลุ่มของ Carbapenem มีความไวสูงทุกตัว Meropenem, Ertapenem และ Imipenem (ร้อยละ 98.9, 98.3 และ 98.1 ตามลำดับ) มีความไวต่ำต่อยา Cefotaxime, Ceftriaxone และ Ampicillin (ร้อยละ 66.2, 65.1 และ 63.2 ตามลำดับ) ส่วนเชื้อ *Escherichia coli* (ESBL-producing strain) (MDR) พบว่ามีความไวสูงต่อยา Amikacin (ร้อยละ 94.4) และ

ในกลุ่มของ Carbapenem มีความไวสูงทุกตัว Meropenem, Ertrapanem และ Imipenem (ร้อยละ 98.0, 98.5 และ 94.9 ตามลำดับ) มีความไวต่อยา Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefazolin, Ampicillin, Ceftazidime, Ciprofloxacin, Gentamycin, และ Ampicillin/sulbactam (ร้อยละ 0, 1.0, 1.0, 3.1, 7.2, 6.1, 9.4 และ 23.0 ตามลำดับ) และเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (MDR) มีความไวต่ำต่อสารต้านจุลชีพทุกตัว ยกเว้น Imipenem มีความไวสูงกว่ายอื่นในกลุ่ม Carbapenem (ร้อยละ 34.8) ดังตารางที่ 3

เชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกที่พบมาก 5 อันดับแรก คือ Methicillin-resistant *staphylococcus epidermidis* (MRSE), Coagulase negative *staphylococcus*, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus aureus* และ Viridans group streptococci ตามลำดับ เชื้อ MRSE มีความไวสูงต่อยา Vancomycin (ร้อยละ 92.5) และ Linezolid (ร้อยละ 96.0) แต่มีความไวต่ำต่อยา Oxacillin (ร้อยละ 1.5) เชื้อ Coagulase-negative *staphylococcus* มีความไวต่อยาเกือบทุกชนิด ยกเว้น Penicillin และ Erythromycin (ร้อยละ 39.1 และ 64.7 ตามลำดับ) เชื้อ Viridans group streptococci มีความไวสูงต่อยา Vancomycin (ร้อยละ 100) Linezolid (ร้อยละ 93.6) Ampicillin (ร้อยละ 80) Penicillin (ร้อยละ 79.5) Erythromycin (ร้อยละ 70.3) Clindamycin (ร้อยละ 67.7) และมีความไวต่อยาตัวอื่นรองลงมาเช่น Tetracycline (ร้อยละ 40.1) Ceftriaxone (ร้อยละ 32.3) เชื้อ *Staphylococcus aureus* มีความไวสูงต่อยาทุกชนิด ยกเว้นมีความไวต่ำต่อยา Penicillin (ร้อยละ 14.0) และ เชื้อ Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) มีความไวสูงต่อยา Erythromycin (ร้อยละ 100) และ Clindamycin (ร้อยละ 97.2) ดังตารางที่ 4

อภิปรายผลและสรุปผลการศึกษา

จากผลการศึกษาอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดของผู้ป่วยในโรงพยาบาลปทุมธานี ระหว่างปี 2556-2561 พบเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด คิดเป็น ร้อยละ 8.3 ของสิ่งส่งตรวจที่ทำการเพาะเชื้อจากกระแสเลือด

เชื้อแบคทีเรียที่พบเป็นแบคทีเรียชนิดแกรมบวกร้อยละ 57.1 และแบคทีเรียชนิดแกรมลบ ร้อยละ 42.9 ของเชื้อแบคทีเรียทั้งหมดที่พบในกระแสเลือด ผลการศึกษานี้ต่างจากการศึกษาในโรงพยาบาลราชวิถีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่พบอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด ร้อยละ 9.7 (95% CI: 9.5-9.9)⁶ ซึ่งต่างจากโรงพยาบาลราชวิถีที่ตรวจพบแบคทีเรียชนิดแกรมบวก ร้อยละ 54.1 (95% CI: 53.2-55.1) และแบคทีเรียชนิดแกรมลบ ร้อยละ 45.9 (95% CI: 44.9-46.8) ทั้งยังแตกต่างจากการศึกษาของ Uyanik และคณะ⁷ พบชนิดของแบคทีเรียที่เป็น Nosocomial infection คล้ายกับการศึกษาของ Poorabbas และคณะ⁸

เชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกที่พบมากที่สุด คือ Methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ร้อยละ 21.2 รองลงมาคือ Coagulase-negative *staphylococci* ร้อยละ 16.4 เช่นเดียวกับโรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งพบเชื้อ MRSE เป็นอันดับที่หนึ่ง และรองลงมาคือ Coagulase-negative *staphylococci* ส่วน *S. aureus* ในปี พ.ศ. 2561 พบร้อยละ 20.0 ซึ่งรายงานของ Sapkota Jyotshna และคณะ⁹ ในปี พ.ศ. 2562 พบในตัวอย่างจากหนองและบาดแผลร้อยละ 20.0

รูปแบบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย MRSE มีความไวสูงต่อยา Vancomycin ร้อยละ 92.5 Linezolid ร้อยละ 96.0 แต่มีความไวต่ำต่อยา Oxacillin ร้อยละ 1.5 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Deplano และคณะ¹⁰ ที่ศึกษาไว้ว่ามีความไวต่อยา Oxacillin ร้อยละ 98.0 และเชื้อแบคทีเรีย *Escherichia coli* มีความไวสูงต่อยา Amikacin ร้อยละ 97.9 และในกลุ่มของ Carbapenem มีความไวสูงทุกตัว Meropenem, Ertrapanem และ Imipenem ร้อยละ 99.7, 98.9 และ 93.4 ตามลำดับ แต่มีความไวต่ำต่อยา Ampicillin ร้อยละ 20.3 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Palomar และคณะ¹¹ ที่ศึกษาไว้ว่ามีความไวต่อยา Ampicillin ร้อยละ 92.8

ส่วน MRSA มีความไวสูงต่อยา Erythromycin (ร้อยละ 100.0) และ Clindamycin (ร้อยละ 97.2) สอดคล้องกับการศึกษาของ Cuny และคณะ¹² ว่า MRSA มีความไวสูงต่อยา Erythromycin (ร้อยละ 78.0) และ

Clindamycin (ร้อยละ 70.0) แต่ต่างจากการศึกษาของ Poorabbas และคณะ⁸ ที่ศึกษาไว้ว่า MRSA มีความไวต่อยา Erythromycin (ร้อยละ 58.0) และ Clindamycin (ร้อยละ 76.0)

นอกจากนี้ MRSA มีความไวสูงต่อยา Vancomycin (ร้อยละ 72.4) และ Linezolid (ร้อยละ 91.1) สอดคล้องกับการศึกษาของ Mustafa และ Ahmed¹³ ว่า *S. aureus* มีความไวสูงต่อยา Vancomycin (ร้อยละ 93.3) และ Linezolid (ร้อยละ 100.0) แต่ต่างจากการศึกษาของ Wunderink และคณะ¹⁴ ที่ศึกษาเชื้อ MRSA ในคนไข้โรคปอดบวม (Pneumonia) พบมีความไวต่อยา Vancomycin เพียงร้อยละ 46.6 และ Linezolid ร้อยละ 57.6 ซึ่งเชื้อ MRSA ในการศึกษานี้เป็น Nosocomial Pneumonia ซึ่งเกิดจาก hospital-acquired หรือ healthcare-associated MRSA

จากการศึกษาพบอัตราเชื้อแบคทีเรียดีดื้อยาในกระแสเลือดหลายชนิด เชื้อดีดื้อยาเหล่านี้มีผลต่อการรักษาผู้ป่วย ซึ่งแพทย์ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานานขึ้นและมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นในการใช้ยา การทราบอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด และความไวต่อยาด้านจุลชีพ จึงมีประโยชน์ต่อแพทย์เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษา และการเลือกจ่ายยาต่อผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม นอกจากนี้ยังสามารถนำข้อมูลไปเป็นแนวทางในการวางแผนป้องกันและควบคุมการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดร่วมกับหน่วยงานป้องกันและควบคุมการติดเชื้อของโรงพยาบาลต่อไปได้

ตารางที่ 3 ร้อยละและจำนวนแบคทีเรียแกรมลบที่ไวต่อสารต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี พ.ศ. 2556–2561

ชนิดของเชื้อ	ร้อยละ (จำนวนของแบคทีเรียแกรมลบไวต่อสารต้านจุลชีพ/จำนวนทั้งหมด)														
	Ampicillin	Amikacin	Ceftazidime	Cefotaxime	Ceftriaxone	Ciprofloxacin	Gentamycin	Imipenem	Netilmycin	Norfoxacin	Cefazolin	Ertrapanem	Meropenem	Cefoperazone/sul	Ampicillin/sulfa
<i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR)		15.1 (26/ 172)	22.9 (38/ 166)	8.2 (14/ 170)	4.6 (8/ 173)	8.0 (14/ 174)	11.5 (18/ 156)	34.8 (23/ 66)	13.3 (22/ 166)	7.5 (13/ 173)	0.6 (1/ 166)	1.8 (2/ 110)	9.8 (17/ 174)	9.0 (14/ 156)	19.3 (21/ 109)
<i>Escherichia coli</i>	20.3 (151/ 743)	97.9 (734/ 750)	92.9 (672/ 723)	85.1 (629/ 739)	87.0 (643/ 739)	75.6 (568/ 751)	81.1 (589/ 726)	93.4 (697/ 746)	96.6 (712/ 737)	74.6 (561/ 752)	55.6 (409/ 736)	98.9 (743/ 751)	99.7 (752/ 754)	96.5 (688/ 713)	61.6 (431/ 700)
<i>Escherichia coli</i> (ESBL-producing strain)	63.2 (340/ 538)	99.3 (534/ 538)	72.5 (390/ 538)	66.2 (356/ 538)	65.1 (350/ 538)	78.4 (422/ 538)	78.1 (420/ 538)	98.1 (528/ 538)	93.7 (504/ 538)	79.7 (429/ 538)	60.2 (324/ 538)	98.3 (529/ 538)	98.9 (532/ 538)	69.7 (375/ 538)	57.1 (307/ 538)
<i>Escherichia coli</i> (ESBL-producing strain) (MDR)	3.1 (6/ 195)	94.4 (186/ 197)	7.2 (14/ 195)	0 (0/ 197)	1.0 (2/ 197)	6.1 (12/ 197)	9.4 (18/ 192)	94.9 (186/ 196)	79.1 (155/ 196)	33.0 (65/ 197)	1.0 (2/ 195)	98.5 (194/ 197)	98.0 (193/ 197)	71.2 (131/ 184)	23.0 (42/ 183)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.2 (8/ 357)	99.2 (361/ 364)	96.1 (341/ 355)	85.6 (308/ 360)	93.3 (333/ 357)	93.1 (339/ 364)	97.2 (345/ 355)	93.7 (343/ 366)	98.3 (355/ 361)	94.8 (345/ 364)	77.1 (266/ 345)	98.4 (360/ 366)	98.9 (362/ 366)	96.4 (323/ 335)	90.6 (309/ 341)

ตารางที่ 4 ร้อยละและจำนวนแบคทีเรียแกรมบวกที่ไวต่อสารต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี พ.ศ. 2556-2561

ชนิดของเชื้อ	ร้อยละ (จำนวนของแบคทีเรียแกรมบวกไวต่อสารต้านจุลชีพ/จำนวนทั้งหมด)									
	Ampicillin	Ceftriaxone	Erythromycin	Clindamycin	Penicillin	Tetracycline	Linezolid	Vancomycin	Oxacillin	Fosfomycin
Methicillin-resistant <i>staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	-	-	11.3 (59/ 520)	12.7 (61/ 479)	2.1 (9/ 438)	54.6 (447/ 819)	96.0 (1161/ 1210)	92.5 (880/ 951)	1.5 (7/ 454)	37.0 (213/ 576)
Coagulase negative <i>staphylococcus</i>	-	-	64.7 (477/ 737)	71.0 (540/ 761)	39.1 (224/ 573)	74.0 (555/ 750)	97.2 (848/ 872)	97.2 (625/ 643)	100 (800/ 800)	75.7 (442/ 584)
Methicillin resistant <i>staphylococcus aureus</i> (MRSA)	-	-	100 (37/ 37)	97.2 (35/ 36)	88.9 (32/ 36)	97.5 (39/ 40)	91.1 (102/ 112)	72.4 (97/ 134)	90.3 (121/ 134)	71.1 (81/ 114)
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	85.7 (306/ 357)	86.5 (315/ 364)	14.0 (18/ 129)	67.2 (193/ 287)	100 (391/ 391)	100 (369/ 369)	96.7 (356/ 368)	93.4 (309/ 331)
Viridans group streptococci	80.0 (236/295)	32.3 (30/39)	70.3 (194/ 276)	67.7 (178/ 263)	79.5 (237/ 298)	40.1 (75/ 187)	93.6 (324/ 346)	100 (361/ 361)	-	-

จากผลการศึกษาอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด พบว่ามีแนวโน้มของการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกโดยเฉพาะ Coagulase-negative staphylococci (CoNS) ที่เป็นสาเหตุที่สำคัญของการติดเชื้อในกระแสเลือด การศึกษาของ May และคณะ¹⁵ พบเชื้อมีแนวโน้มต่อยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้นอย่างมาก เช่น ciprofloxacin และ clindamycin เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จากร้อยละ 58.3 เป็นร้อยละ 68.4 และจากร้อยละ 43.4 เป็นร้อยละ 48.5 ตามลำดับ ความไวต่อยา levofloxacin เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจากร้อยละ 57.1 ในปี 2542 เป็นสูงสุดร้อยละ 78.6 ในปี 2548 ตามด้วยลดลงเหลือร้อยละ 68.1 ในปี 2555 มีการดื้อยาหลายตัว สาเหตุการดื้อยามาจากการสั่งยา levofloxacin และยาอื่น ๆ ใน Pattern เดียวกันเกินความจำเป็น เชื้อ CoNS เป็นเชื้อประจำถิ่นในสิ่งแวดล้อมสถานพยาบาลชุมชน เชื้อมียีนดื้อยาที่สามารถถ่ายทอดยีนนี้แก่เชื้ออื่น ๆ ได้ การใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล การลดการใช้ fluoroquinolones และยาปฏิชีวนะชนิดออกฤทธิ์ในวงกว้างในสถานพยาบาล/บริการดูแลสุขภาพ และในชุมชนจะช่วยยับยั้งการดื้อยาของเชื้อ CoNS เหล่านี้

ข้อเสนอแนะ

ในการวินิจฉัยแยกเชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดควรคำนึงดังนี้

1. การแยก probable pathogen ออกจาก contamination มีความสำคัญสำหรับการแปลผลการเพาะเชื้อจากกระแสเลือด ดังนั้นพยาบาลประจำออร์ตควรตระหนักถึงข้อปฏิบัติในการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลตามที่คณะกรรมการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลแนะนำ ในกรณีการปนเปื้อนของการเพาะเชื้อ (Contaminated) โดยการใช้อุปกรณ์ป้องกันส่วนบุคคล (PPE) ตรวจสอบการปนเปื้อนจากอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ใช้ในออร์ตผู้ป่วย และใช้ในห้องปฏิบัติการ เพื่อให้ได้ผลที่ดีที่สุด สามารถนำไปใช้รักษาจริง

2. ในส่วนของห้องปฏิบัติการควรรักษามาตรฐานที่เป็นไปตามสภาเทคนิคการแพทย์หรือมาตรฐานห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ ISO 15189/ISO 15190 อย่างต่อเนื่องและไม่หมดอายุการรับรอง เพื่อให้ได้ผลถูกต้อง ได้มาตรฐานและเชื่อถือได้

การลดอุบัติการณ์การติดเชื้อในโรงพยาบาลและลดอัตราเกิดเชื้อดื้อยาหลายขนานสามารถทำได้โดยการล้างมืออย่างถูกวิธีตามมาตรฐานทุกครั้งเมื่อ ก่อนสัมผัสผู้ป่วย ก่อนทำหัตถการปฏิบัติโดยปราศจากเชื้อ ล้างมือหลังสัมผัสสารคัดหลั่งและตัวผู้ป่วย และหลังสัมผัสสิ่งแวดล้อมรอบตัวผู้ป่วย ทำให้ประเทศชาติลดค่าใช้จ่ายที่สูงมาก การใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในโรงพยาบาลและผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน ตามแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560–2564 ยุทธศาสตร์ที่ 3 การป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในสถานพยาบาลและควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ซึ่งมีเป้าหมายสำคัญ คือ ลดการป่วยในโรงพยาบาลจากเชื้อดื้อยาร้อยละ 50 และลดการใช้ยาต้านจุลชีพลงร้อยละ 20¹⁶

เอกสารอ้างอิง

1. Leelarasamee A. Lepsis. In: Suwannakul P, Likitnukul S, Tantawichien T, editors. An update on infectious diseases. Bangkok: Savichamkampung; 2005. p. 68–9. (in Thai)
2. Rungsipanurat V, Janwithayanuchit I, Pingmuang P, Ngamuruleet S, Chuwongwattana S. Medical diagnosis of bacterial infection. 3rd ed. Bangkok: Chulalongkorn University press; 2010. p. 75–97, 271–96. (in Thai)
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. M07–A10. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.
4. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. M100. 27th ed. Pennsylvania: CLSI, 2017.
5. Bezuidenhouta J. Kirby–Bauer (antibiotic sensitivity) [Internet]. 2019 [cited 2020 May 11]. Available from: [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Ancillary_Materials/Laboratory_Experiments/Microbiology_Labs/Microbiology_Labs_I/09%3A_Kirby-Bauer_\(Antibiotic_Sensitivity\)](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Ancillary_Materials/Laboratory_Experiments/Microbiology_Labs/Microbiology_Labs_I/09%3A_Kirby-Bauer_(Antibiotic_Sensitivity))
6. Chantrakooptungool S, Kanjanahareutai S, Rahule S, Thongkoom P. Incidence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria causing bloodstream infection in Rajavithi Hospital. J Med Tech Assoc Thailand 2011 December; 39(3): 3970–86. (in Thai)
7. Uyanik MH, Yazgi H, Ozden K, Erdil Z, Ayyildiz A. Comparison of coagulase–negative staphylococci isolated from blood cultures as a true bacteremia agent and contaminant in terms of slime production and methicillin resistance. Eurasian J Med 2014 Jun; 46: 115–9. doi: 10.5152/eajm.2014.26 PMID: 25610309
8. Poorabbas B, Mardaneh J, Rezaei Z, Kalani M, Pouladfar G, Alami MH, et al. Nosocomial Infections: multicenter surveillance of antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* and Gram negative rods isolated from blood and other sterile body fluids in Iran. Iranian J of microbiology 2015 Jun; 7(3): 127–35. PMID: 26668699
9. Sapkota J, Sharma M, Jha B, Bhatt CP. Prevalence of *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital: a descriptive cross–sectional study. J Nepal Med Assoc 2019 Nov–Dec; 57(220): 398–402. PMID: 32335648
10. Deplano A, Vandendriessche S, Nonhoff C, Dodemont M, Roisin S and Denis O. National surveillance of *Staphylococcus epidermidis* recovered from bloodstream infections in Belgian hospitals. J Antimicrob Chemother 2016 Apr; 71: 1815–9. doi:10.1093/jac/dkw086

11. Palomar NM, Carulla MB, Lauro SG, Cespedes MC, Andreu A, Frick MA, Linde MA, Palacin PS. *Escherichia coli* early-onset sepsis: trends over two decades. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1227-34. doi: 10.1007/s00431-017-2975-z.
12. Cuny C, Layer F, Werner G, Harmsen D, Daniels-Haardt I, Jurke A, et al. State-wide surveillance of antibiotic resistance patterns and spa types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from blood cultures in North Rhine-Westphalia, 2011-2013. *Clin Microbiol Infect* 2015 Feb 20; 21: 750-7. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.013 PMID: 25704447
13. Mustafa M, Ahmed SL. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility patterns in neonatal septicemia in view of emerging drug resistance, *Journal of Medical and Allied Science* 2014; 4(1): 2-8. Corpus ID: 212588338
14. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Jan 12; 54(5): 621-9. doi: 10.1093/cid/cir895 PMID: 22247123
15. May L, Klein EY, Rothman RE, Laxminarayanc R. Trends in antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci in the United States, 1999 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Dec 16; 58(3): 1404-9. doi: 10.1128/AAC.01908-13 PMID: 24342646
16. Ministry of Public Health. Thailand strategic plan for antimicrobial resistance management B.E. 2560-2564 [Internet]. 2016 [cited 2020 September 23]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/documentation/AMR%20strategy%202560-2564.pdf> (in Thai)