



ระบาดวิทยาของปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจ ในหออภิบาลผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤต

สุภาวีร์ วสุนันต์กุล พ.บ.¹

อุราภรณ์ ภูมิศานติพงศ์ พร.ด. (จุลชีววิทยาสาธารณสุข)²

ทวิวงศ์ ตันตราชีวะธ พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, อ.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ^{1*}

¹ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร

² ฝ่ายชั้นสูติโรคกลางและธนาคารเลือด ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: tawewong3@hotmail.com

Vajira Med J. 2022; 66(1) : 45-58

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2022.xx>

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาชนิดเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจ ในหออภิบาลผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤต และแบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะ

วิธีดำเนินการวิจัย: วิจัยเชิงพรรณนาย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากหน่วยจุลชีววิทยาและเวชระเบียนของทารกอายุน้อยกว่า 1 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจ ที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2563

ผลการวิจัย: พบเสมหะเข้าเกณฑ์การศึกษา 44 ตัวอย่าง พบสาเหตุจากแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 93.2 เป็นเชื้อ *S. maltophilia* ร้อยละ 36.4, *P. aeruginosa* ร้อยละ 34.1, *A. baumannii* ร้อยละ 9.1, *Acinetobacter* spp. ร้อยละ 6.8, *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *Klebsiella* spp. ร้อยละ 2.3 เท่ากัน แบคทีเรียแกรมบวก พบ *S. aureus* ชนิดเดียว ร้อยละ 6.8 ไวต่อ methicillin ร้อยละ 100 โดย *S. maltophilia* ไวต่อ ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100 พบ *A. baumannii* ไวต่อ colistin และ tigecycline ร้อยละ 100 ไวต่อ amikacin, cefoperazone/sulbactam, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, meropenem และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 50 พบ *P. aeruginosa* ไวต่อ amikacin, cefoperazone/sulbactam, gentamicin, และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100 ไวต่อ ceftazidime และ meropenem ร้อยละ 92.9 ไวต่อ ciprofloxacin, imipenem และ colistin ร้อยละ 88.9, 86.7 และ 85.7 *E. coli* เป็น ESBL ร้อยละ 100 ไวต่อ amikacin, gentamicin, carbapenems และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100

สรุป: แบคทีเรียก่อโรค Ventilator Associated Pneumonia (VAP) ในหออภิบาลผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤต คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ได้แก่ *S. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* spp., *S. aureus*, *E. coli* ควรให้ empirical antibiotic ด้วย piperacillin/tazobactam หรือ ceftazidime หรือ carbapenems กรณีรุนแรงควรให้ aminoglycosides หรือ ciprofloxacin ร่วมด้วย และให้ cloxacillin ในกรณีสงสัยติดเชื้อ *S. aureus* ถ้าติดเชื้อ carbapenem resistant *A. baumannii* (CRAB) และไม่ดีขึ้นจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอื่น ควรให้ tigecycline ร่วมกับ colistin

คำสำคัญ: ปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจ, หออภิบาลทารกแรกเกิด, แบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะ, แบคทีเรียดี้อยาปฏิชีวนะ, การติดเชื้อในโรงพยาบาล



Epidemiologic Study of Ventilator Associated Pneumonia in Neonatal Intensive Care Unit

Suphawe Wasuanankun MD¹

Uraporn Phumisantiphong PhD (Microbiology Public Health)²

Taweewong Tantracheewathorn MD^{1*}

¹ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

² Central Laboratory and Blood Bank, Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address : taweewong3@hotmail.com

Vajira Med J. 2022; 66(1) : 45-58

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2022.xx>

Abstract

Objective: To determine the bacterial pathogens and susceptibility patterns causing ventilator associated pneumonia (VAP) in neonatal intensive care unit (NICU)

Methods: Retrospective descriptive study, collected data from microbiology department and medical records of newborn diagnosed as VAP at Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University since January 1, 2016 to October 31, 2020.

Results: Forty four of specimens from sputum were diagnosed with VAP. The major pathogens were gram negative bacteria (93.2%) which included *S. maltophilia* (36.4%), *P. aeruginosa* (34.1%), *A. baumannii* (9.1%), *Acinetobacter* spp. (6.8%), *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Klebsiella* spp. (2.3% each equally). A gram positive bacterium was *S. aureus* 6.8% which sensitive to methicillin 100%. All *S. maltophilia* isolates were sensitive to ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem and piperacillin/tazobactam. *A. baumannii* isolates were 100% sensitive to colistin and tigecycline, 50% sensitive to amikacin, cefoperazone/sulbactam, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, meropenem and piperacillin/tazobactam. *P. aeruginosa* isolates were 100% sensitive to amikacin, cefoperazone/sulbactam, gentamicin and piperacillin/tazobactam, 92.9% sensitive to ceftazidime and meropenem, 88.9%, 86.7% and 85.7% were sensitive to ciprofloxacin, imipenem and colistin, respectively. *E. coli* was ESBL 100% that all susceptible to amikacin, ceftazidime, carbapenems and piperacillin/tazobactam.

Conclusion: The bacterial pathogens causing VAP in NICU at Faculty of Medicine Vajira Hospital were *S. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* spp., *E. coli*. The empirical antibiotic of choice is piperacillin/tazobactam or ceftazidime or carbapenems. Combination with aminoglycosides or ciprofloxacin is crucial for severe case and cloxacillin for suspected *S. aureus*. In case of carbapenem resistant *A. baumannii* (CRAB) and not improve with other empirical antibiotics, consider tigecycline plus colistin.

Keywords: ventilator associated pneumonia; VAP, NICU, antibiogram, bacteria resistant antibiotic, nosocomial infection

บทนำ

ปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator Associated Pneumonia; VAP) หมายถึง ปอดอักเสบที่เกิดขึ้นหลังจากใช้เครื่องช่วยหายใจนานกว่า 48 ชั่วโมง เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของการติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยเฉพาะในหออภิบาลผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤต (Neonatal Intensive Care Unit; NICU) เพิ่มระยะเวลาในการใส่ท่อช่วยหายใจ การช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจ และระยะเวลาอนารักษานในโรงพยาบาล ทำให้ภาวะแทรกซ้อนสูงขึ้น ต้องใช้ยาปฏิชีวนะหลายขนานและเสี่ยงต่อเชื้อดื้อยา และเสียชีวิต สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย งบประมาณค่ารักษาพยาบาล และเพิ่มภาระงานของบุคลากรทางสาธารณสุข¹⁻³

การศึกษาในอดีต พบชนิดเชื้อก่อโรค VAP ใน NICU และแบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะแตกต่างกันในแต่ละสถานพยาบาล Afjeh SA และคณะ⁴ ที่อิหร่าน ระหว่าง พ.ศ. 2551-2552 เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ *E. coli* ร้อยละ 21.4, *K. pneumoniae* ร้อยละ 21.4, *Pseudomonas* spp. ร้อยละ 14.1, *Acinetobacter* spp. ร้อยละ 7.1, *Citrobacter* spp. ร้อยละ 7.1 เชื้อแกรมบวก ได้แก่ *S. aureus* ร้อยละ 14.3, *Staphylococcus coagulase negative* ร้อยละ 7.1 และ *S. saprophyticus* ร้อยละ 7.1 Cernada M และคณะ⁵ ประเทศสเปน ระหว่าง พ.ศ. 2552-2554 พบเชื้อก่อโรคเป็นแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 61.9 ได้แก่ *P. aeruginosa* ร้อยละ 19, *E. cloacae* ร้อยละ 14.3, *E. coli* ร้อยละ 9.5, *Klebsiella* species ร้อยละ 9.5, *Acinetobacter* species ร้อยละ 4.8, *S. maltophilia* ร้อยละ 4.8 พบแบคทีเรียแกรมบวกร้อยละ 38.1 ได้แก่ *Staphylococcus coagulase negative* ร้อยละ 14.3, *S. aureus* ร้อยละ 14.3 และ *Enterococcus* species ร้อยละ 9.5 โดยไม่มีผลการศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ

Tan B และคณะ⁶ ที่จีน พ.ศ. 2543-2556 พบเชื้อก่อโรคเป็นแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 77.6 ได้แก่ *Klebsiella* spp. ร้อยละ 25.8, *Pseudomonas* spp. ร้อยละ 19.7, *Escherichia* spp. ร้อยละ 12.0 และ *Acinetobacter* spp. ร้อยละ 10.7 โดยมีความไวต่อยา meropenem, imipenem และ ciprofloxacin ร้อยละ 1.5-25.0, 4.9-29.0 และ 8.5-24.7

ตามลำดับ พบแบคทีเรียแกรมบวกร้อยละ 18.7 ได้แก่ *Staphylococcus coagulase negative* ร้อยละ 9.7, *Streptococcus* spp. ร้อยละ 7.0 และ *S. aureus* ร้อยละ 5.5 มีความไวต่อยา penicillin สูงถึงร้อยละ 72.7-99.1 erythromycin ร้อยละ 62.9-90.9 และ oxacillin ร้อยละ 80.3-91.9 และอื่นๆ ได้แก่ *Candida albicans* ร้อยละ 3.8 และ *Candida tropicalis* ร้อยละ 3.0

Mach JW และคณะ⁷ ที่โปแลนด์ พ.ศ. 2542-2554 เชื้อก่อโรคที่พบได้แก่ แบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ *Staphylococcus coagulase negative*, *S. aureus* ร้อยละ 40.2 และ 7.2 ตามลำดับ แบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ *Klebsiella* spp., *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *E. cloacae* และ *A. baumannii* ร้อยละ 17.5, 13.9, 6.7, 6.7, 6.2 และ 1 ตามลำดับ Lee PL และคณะ⁸ ไต้หวัน พ.ศ. 2548-2552 เชื้อก่อโรคที่พบได้แก่ *K. pneumoniae* ร้อยละ 13.3, *B. cepacia* ร้อยละ 13.3, *E. coli* ร้อยละ 6.7, *P. aeruginosa* ร้อยละ 6.7, *Chyseeobacterium meningosepticum* ร้อยละ 6.7, *Enterococcus* spp. ร้อยละ 6.7, *E. cloacae* ร้อยละ 6.7, *S. maltophilia* ร้อยละ 6.7, *S. marcescens* ร้อยละ 6.7 และ *Staphylococcus haemolyticus* ร้อยละ 6.7 ไม่ขึ้นเชื้อ ร้อยละ 20 โดยไม่มีแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ

การศึกษา VAP ใน NICU ในประเทศไทย วิทยา เพ็ชรดาชัย⁹ ที่โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี พ.ศ. 2547 เชื้อก่อโรค ได้แก่ *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter* spp. และ *Enterobacter* spp. ร้อยละ 38.2, 27.3, 25.4, 5.5 และ 3.6 ตามลำดับ กรณีขึ้นเชื้อหลายชนิด ร้อยละ 12.9 ธีัญญกร นันทียกุล¹⁰ โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช พ.ศ. 2547-2550 พบเชื้อก่อโรคเป็นแกรมลบ ได้แก่ *P. aeruginosa* ร้อยละ 36.5, *Acinetobacter* spp. ร้อยละ 22.8 และ *K. pneumoniae* ร้อยละ 18.2 แกรมบวก ได้แก่ methicilin resistant *S. aureus*. ร้อยละ 4.5, Alpha-hemolytic streptococci. ร้อยละ 4.5 และ *S. epidermidis* ร้อยละ 4.5 ซึ่งเชื้อที่พบมากเป็นชนิดเดียวกับวิจัยก่อนหน้า⁹ การศึกษาที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์¹¹ พ.ศ. 2551-2558 เชื้อที่พบ ได้แก่ multidrug resistant *A. baumannii* ร้อยละ 32.6, *A. baumannii* ร้อยละ 4.5,

P. aeruginosa ร้อยละ 13.5, *K. pneumoniae* (สร้าง extended spectrum betalactamases; ESBL) ร้อยละ 6.7, *K. pneumoniae* ร้อยละ 2.3, *E. coli* (ESBL) ร้อยละ 2.3, *E. coli* ร้อยละ 2.3, *E. cloacae* (ESBL) ร้อยละ 1.1, *E. cloacae* ร้อยละ 1.1, *Acinetobacter lwoffii* ร้อยละ 2.3, *Klebsiella ozaenae* ร้อยละ 1.1 และ yeast ร้อยละ 3.4 ตามลำดับ เป็น normal flora ร้อยละ 27 ไม่พบการศึกษาแบบแผนความไว

นุชวดี อาสนทอง และคณะ¹² โรงพยาบาลศิริราช เชื้อที่พบ ได้แก่ *A. baumannii* ร้อยละ 38, *S. maltophilia* ร้อยละ 20, *P. aeruginosa* ร้อยละ 14.5, *K. pneumoniae* ร้อยละ 9, *S. aureus* ร้อยละ 6.5, MRSA ร้อยละ 4, Gram negative non-fermenter ร้อยละ 4, *E. coli* ร้อยละ 2.5, *Enterobacter* spp. ร้อยละ 2.5 พบเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในอัตราสูง เช่น ร้อยละ 35.9 ของ *S. aureus* เป็น MRSA, ร้อยละ 65.4 ของ *A. baumannii* และ ร้อยละ 16.4 ของ *P. aeruginosa* ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems, ร้อยละ 65.9 ของ *K. pneumoniae* และร้อยละ 51.4 ของ *E. coli* ดื้อยาโดยสร้าง ESBL พบ *A. baumannii* เป็นสาเหตุสำคัญของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยเฉพาะ VAP¹³⁻¹⁴ การศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์¹³ พบเชื้อนี้ไวต่อ colistin มากที่สุด และดื้อต่อยา ciprofloxacin, piperacillin/tazobactam, cefepime, imipenem และ meropenem ร้อยละ 100 สอดคล้องกับแบบแผนความไวของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในปี พ.ศ. 2561 โดยตรวจเชื้อจากเสมหะพบ *A. baumannii* ไวต่อ colistin ร้อยละ 96.7 ไวต่อ amikacin หรือ gentamicin เพียงร้อยละ 36.2-44.4 และไวต่อ ceftazidime, imipenem หรือ meropenem เพียงร้อยละ 28.6-28.7 พบเชื้อ *K. pneumoniae*, *E. coli* และแกรมลบ ไวต่อ piperacillin/tazobactam และ cefoperazone/sulbactam ร้อยละ 70-98.3 ซึ่งดีกว่าการใช้ยา cephalosporins กลุ่ม 3 ขนานเดียว ส่วน *S. aureus* ดื้อต่อ methicillin พบความไวต่อยาร้อยละ 0 ใน พ.ศ. 2561¹⁵⁻¹⁶

เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของ VAP ใน NICU และแบบแผนความไวของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ มีความแตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล เนื่องจากขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลดังกล่าวที่ NICU คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล การศึกษา

มีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อทราบชนิดเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรค VAP ใน NICU คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล และแบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะ และวัตถุประสงค์รอง เพื่อวิเคราะห์แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรค VAP ใน NICU คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล และแบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะ เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกยาปฏิชีวนะในการรักษาแบบ empirical therapy ได้อย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพ

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

วิจัยเชิงพรรณาย้อนหลัง (retrospective descriptive study)

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยทารกแรกเกิด
2. ได้รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยทารกแรกเกิด ระยะวิกฤต ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2563
3. ได้รับการวินิจฉัย VAP
4. ผลเพาะเชื้อจากเสมหะตรวจพบเชื้อแบคทีเรียก่อโรคแกรมบวก และ/หรือ แกรมลบ

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่ข้อมูลทางเวชระเบียนขาดหาย หรือ สูญหาย
2. ทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจเหนื่อยจากสาเหตุอื่น ได้แก่ โรคปอดอักเสบแต่กำเนิด (congenital pneumonia), ภาวะติดเชื้อตั้งแต่แรกเกิด (early onset neonatal sepsis)
3. ผลเพาะเชื้อจากเสมหะตรวจไม่พบเชื้อแบคทีเรียก่อโรค

เกณฑ์การหยุดวิจัย

ไม่มีเกณฑ์การหยุดวิจัย ในงานวิจัยนี้

ขนาดตัวอย่าง

$$n = \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 p(1-p)}{d^2}$$

ขนาดตัวอย่างของประชากรที่มีจำนวนไม่จำกัด (infinite population) ตามสูตรของ Wayne W., D.(1995)

n (sample size) = ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการ

p (proportion) = สัดส่วนของประชากรที่ผู้วิจัยต้องการสุ่ม

d = สัดส่วนความคลาดเคลื่อนที่ยอมให้เกิดได้ กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 85 เปอร์เซ็นต์ สัดส่วนความคลาดเคลื่อนเท่ากับ 0.15

α (Alpha) = ค่าความคลาดเคลื่อนประเภทที่ (type I error)

กำหนด ณ ระดับนัยสำคัญ 0.05

Z = ระดับนัยสำคัญทางสถิติ กำหนด Z ที่ระดับนัยสำคัญ 0.15 เท่ากับ 1.44

เมื่อแทนค่าดังนี้

- Proportion (p) = 0.35-1.00 จากการศึกษางานวิจัยก่อนหน้าโดยใช้สัดส่วนการพบเชื้อก่อโรคใน VAP ส่วนด้วยเชื้อทั้งหมดที่พบ⁴⁻¹²

- Error (d) = 0.15

- Alpha (α) = 0.05

-Z (0.925) = 1.44 จะได้ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง หรือ n = 39 คน

นิยามตัวแปร

1. การติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) หมายถึง การติดเชื้อหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล นานเกิน 48 ชั่วโมง¹⁷

2. Ventilator Associated Pneumonia (VAP) หมายถึง โรคปอดอักเสบหลังจากใช้เครื่องช่วยหายใจ นานเกิน 48 ชั่วโมง โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย ดังนี้¹⁸⁻²²

2.1. มีการใช้เครื่องช่วยหายใจผ่านท่อช่วยหายใจ ภายใน 48 ชั่วโมง ก่อนมีอาการปอดอักเสบ

2.2. มีภาพรังสีทรวงอกตั้งแต่ 2 ครั้งติดต่อกัน พบความผิดปกติอย่างน้อย 1 ข้อ ดังนี้

พบรอยโรคใหม่ หรือรอยโรคเพิ่มขึ้นกว่าเดิม และไม่หายไปอย่างรวดเร็ว

มีการรวมตัวกันของเนื้อปอด (consolidation)

มีลักษณะเป็นโพรง (cavitation)

พบ pneumatocele (ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า หรือเท่ากับ 1 ปี)

กรณีผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี ต้องพบมีการแลกเปลี่ยนแก๊สลดลง เช่น ค่าความเข้มข้นของออกซิเจนลดลง เช่น จากการวัดออกซิเจนปลายมือหรือเท่านี้น้อยกว่า 94 เปอร์เซ็นต์ หรือต้องการใช้ออกซิเจนเพิ่มมากขึ้น หรือต้องปรับการตั้งค่าเครื่องช่วยหายใจมากขึ้น และพบลักษณะดังต่อไปนี้อย่างน้อย 3 ข้อ ได้แก่

ไอ เสมหะลักษณะเป็นหนอง หรือ ลักษณะเสมหะมีการเปลี่ยนแปลงจากเดิม หรือ ปริมาณเสมหะมากขึ้น หรือ ต้องการการดูดเสมหะเพิ่มมากขึ้น

มีภาวะหยุดหายใจ หรือ หายใจเร็ว หายใจมีปีกจุกกิบานร่วมกับมี หายใจอกบวม หรือ หายใจมีปีกจุกกิบานร่วมกับ ร้องคราง เสียงปอดพบลักษณะของ Wheezing หรือ rales หรือ rhonchi 5.) อุณหภูมิกายไม่คงที่ (มากกว่า 38 องศา หรือ น้อยกว่า 36 องศา) โดยไม่มีสาเหตุอื่น อัตราการเต้นของหัวใจ น้อยกว่า 100 ครั้งต่อนาทีหรือ มากกว่า 170 ครั้งต่อนาที

มีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 4,000/mm³ หรือ เม็ดเลือดขาวสูงกว่าหรือเท่ากับ 15,000/mm³ และพบเม็ดเลือดขาวชนิด band มากกว่าหรือเท่ากับ 10 เปอร์เซ็นต์

3. เสมหะลักษณะเหมาะสมและเพียงพอ มีลักษณะ²³ ดังนี้

3.1 จำนวนนิวโทรฟิลมากกว่าหรือเท่ากับ 25 เซลล์ต่อกำลังขยาย 100 ของกล้องจุลทรรศน์

3.2 จำนวนเซลล์เยื่อเมือกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 เซลล์ต่อกำลังขยาย 100 ของกล้องจุลทรรศน์

4. แบคทีเรียแกรมบวก หมายถึง แบคทีเรียที่เมื่อย้อมแกรม จะติดสีม่วงของคริสตัล ไวโอเลต

5. แบคทีเรียแกรมลบ หมายถึง แบคทีเรียที่เมื่อย้อมแกรม จะติดสีแดงของซาฟรานิน²⁴

6. ความไวต่อยาปฏิชีวนะ หมายถึง การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ เพื่อบ่งชี้ว่าแบคทีเรียก่อโรคที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจไวหรือดื้อต่อยาต้านจุลชีพ²⁵

7. **แบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน** หมายถึง เชื้อที่ดื้อยาต้านจุลชีพตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป โดยอย่างน้อยคือดื้อยาหนึ่งชนิดในแต่ละกลุ่มของยา²⁶

การเก็บรวบรวมข้อมูล

หลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลผู้วิจัยได้ประสานงานกับเจ้าหน้าที่หน่วยจุลชีววิทยา ของคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช เพื่อทราบข้อมูลการเพาะเชื้อจากเสมหะของผู้ป่วยทารกที่ได้รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤต (NICU) 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนและบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลและคอมพิวเตอร์ เพื่อนำไปวิเคราะห์ทางสถิติและสรุปผล ข้อมูลจะถูกรักษาเป็นความลับ และไม่ระบุชื่อ นามสกุลของกลุ่มตัวอย่าง

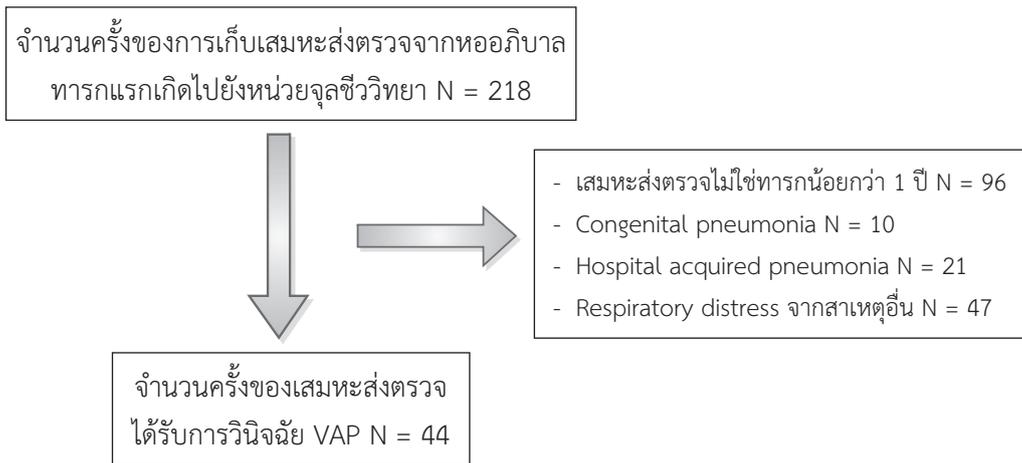
การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้โปรแกรม SPSS version 22 การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น น้ำหนัก อายุ ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัย VAP หลังใส่ท่อช่วยหายใจ เป็นต้น นำเสนอโดยใช้ค่าพิสัย ค่าเฉลี่ยและ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของแต่ละตัวแปร โดย Unpaired T Test หรือ Mann-Whitney U test การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ โรคประจำตัว

ชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค และแบบแผนความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ เป็นต้น นำเสนอเป็นจำนวนและค่าร้อยละ ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรสองกลุ่มโดยใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $P < 0.05$

ผลการวิจัย

การศึกษาทารกแรกเกิดอายุน้อยกว่า 1 ปี ที่ได้รับการรักษาใน NICU ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2559 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2563 พบการเก็บเสมหะส่งตรวจจากหออภิบาลทารกแรกเกิดไปยังหน่วยจุลชีววิทยา 218 ครั้ง มีเสมหะที่ส่งตรวจไม่ใช่ทารกอายุน้อยกว่า 1 ปี จำนวน 96 ครั้ง วินิจฉัยเป็นปอดอักเสบในโรงพยาบาล (hospital acquired pneumonia; HAP) จำนวน 10 ครั้ง วินิจฉัยปอดอักเสบแต่กำเนิด (congenital pneumonia) จำนวน 21 ครั้ง และได้รับการวินิจฉัยอื่นที่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจร่วมด้วย เช่น ภาวะติดเชื้อภายหลังในทารกแรกเกิด (late onset neonatal sepsis) ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะลำไส้อักเสบเน่าตาย จำนวน 47 ครั้ง ดังนั้นมีจำนวนเสมหะที่ได้รับการวินิจฉัยปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจในหออภิบาลผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤตจำนวน 44 ครั้ง รายละเอียดแสดงในรูปภาพที่ 1



รูปที่ 1: แสดงการดำเนินการวิจัยและผลการเพาะเชื้อจากเสมหะ

พบเสมหะส่งตรวจ 44 ครั้ง จากผู้ป่วย 44 ราย เป็นเพศชาย 17 ราย (ร้อยละ 38.6) มีชัณฐานอายุผู้ป่วย ณ เวลาที่ได้รับบริการวิจัย 2.8 สัปดาห์ (ค่าพิสัยควอไทล์ 1.8-5.1 สัปดาห์) เป็นผู้ป่วยอายุไม่เกิน 4 สัปดาห์ 26 ราย (ร้อยละ 59.1) มีชัณฐานน้ำหนักแรกเกิด 812 กรัม (ค่าพิสัยควอไทล์ 700-1,102 กรัม) เป็นกลุ่มน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม 38 ราย (ร้อยละ 86.4) มีชัณฐานอายุครรภ์ 27 สัปดาห์ (ค่าพิสัยควอไทล์ 26.3-29.0 สัปดาห์) โดยจัดเป็นกลุ่มอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ 38 ราย (ร้อยละ 86.4) ทุกรายมีโรคประจำตัวหรือโรคแทรกซ้อนตั้งแต่แรกเกิด โดยพบภาวะหายใจลำบากของทารกตั้งแต่กำเนิดจากปอดที่สร้างไม่สมบูรณ์และขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory Distress Syndrome; RDS) มากที่สุด 27 ราย (ร้อยละ 61.4) รองลงมา ได้แก่ ภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิดระยะแรก (Early Onset neonatal Sepsis; EOS) 22 ราย (ร้อยละ 50.0) และ ภาวะหลอดเลือดหัวใจเกิน (Patent Ductus Arteriosus; PDA) 8 ราย (ร้อยละ 18.2) โรคปอดเรื้อรังในทารกคลอดก่อนกำหนด (bronchopulmonary dysplasia) 3 ราย (ร้อยละ 6.8) พบภาวะขาดออกซิเจนแต่แรกเกิด (birth asphyxia) ภาวะหายใจลำบากชั่วคราวในทารกแรกเกิด (transient tachypnea of the newborn) และภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด (persistent pulmonary hypertension of the newborn) อย่างละ 2 ราย ผู้ป่วยเป็นโรคปอดอักเสบครั้งแรก 31 ราย (ร้อยละ 70.5) ทุกรายต้องได้รับการช่วยหายใจด้วยออกซิเจน โดย endotracheal continuous positive airway pressure 2 ราย (ร้อยละ 4.5) และเครื่องช่วยหายใจ 41 ราย (ร้อยละ 95.5) สาเหตุจากแบคทีเรียแกรมลบ 41 ราย (ร้อยละ 93.2) ได้แก่ *S. maltophilia* 16 ราย (ร้อยละ 36.4), *P. aeruginosa* 15 ราย (ร้อยละ 34.1), *A. baumannii* 4 ราย (ร้อยละ 9.1), *Acinetobacter* spp. 3 ราย (ร้อยละ 6.8) แบคทีเรียแกรมบวก 3 ราย (ร้อยละ 6.8) เป็น *S. aureus* ทั้ง 3 ราย รายละเอียดดังตารางที่ 1

จากการตรวจพบเชื้อก่อโรคจากการเพาะเชื้อจากเสมหะ 44 ครั้ง พบการติดเชื้อใน พ.ศ. 2560 มากที่สุด 15 ครั้ง (ร้อยละ 34.1) รองลงมา คือ พ.ศ. 2562 และ พ.ศ. 2563 เท่ากัน คือ ปีละ 8 ครั้ง (ร้อยละ 18.2) พบน้อยที่สุดใน

พ.ศ. 2559 จำนวน 6 ครั้ง (ร้อยละ 13.6) ชนิดเชื้อแบคทีเรียก่อโรค VAP ในทารกแรกเกิด จำแนกรายปีระหว่าง พ.ศ. 2559-2563 แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค VAP ในทารกแรกเกิด ระหว่าง พ.ศ. 2561-2563 (จำนวน= 23) กับ พ.ศ. 2559-2560 (จำนวน= 21) แม้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของชนิดแบคทีเรียอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบสาเหตุจากเชื้อ *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ขณะที่เชื้อ *S. aureus*, *S. maltophilia* และ *A. baumannii* มีแนวโน้มลดลง และใน พ.ศ. 2561-2563 พบ *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *Klebsiella* spp. อย่างละ 1 ราย โดยไม่พบในระหว่าง พ.ศ. 2559-2560

การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียก่อโรค VAP ในทารกแรกเกิด 44 ราย พบ *S. aureus* ทั้ง 3 ราย ไวต่อยา clindamycin, cotrimoxazole, gentamicin, methicillin, teicoplanin และ vancomycin ร้อยละ 100 สำหรับแบคทีเรียแกรมลบ พบ *S. maltophilia* ไวต่อ ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100 ไวต่อ levofloxacin ร้อยละ 93.9 ไวต่อ co-trimoxazole ร้อยละ 58.3 พบ *P. aeruginosa* ตื้อยา carbapenems ร้อยละ 13.3 (Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae; CRE) โดย *P. aeruginosa* ไวต่อ amikacin, cefepime, cefoperazone/sulbactam, gentamicin และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100 ไวต่อ ceftazidime และ meropenem ร้อยละ 92.9 ไวต่อ ciprofloxacin , imipenem และ colistin ร้อยละ 88.9, 86.7 และ 85.7 ตามลำดับ พบ *A. baumannii* ร้อยละ 50 ตื้อยา carbapenems (carbapenem resistant *A. baumannii*; CRAB) โดย *A. baumannii* ไวต่อ colistin และ tigecycline ร้อยละ 100 ไวต่อ amikacin, cefepime, cefoperazone/sulbactam, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, meropenem และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 50 ไวต่อยา ampicillin/sulbactam ร้อยละ 33.3 รายละเอียดในตารางที่ 4 ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของความไวต่อยาปฏิชีวนะระหว่าง พ.ศ. 2561-2563 กับ พ.ศ. 2559-2560

ตารางที่ 1:

ลักษณะทั่วไปของทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัย VAP ระหว่าง พ.ศ. 2559-2563 และชนิดแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุ

ปัจจัย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	17	38.6
หญิง	27	61.4
อายุที่ได้รับการวินิจฉัย (สัปดาห์)		
ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (พิสัย)	4.16 ± 4.4 (0.3-27.7)	
มัธยฐาน [IQR]	2.8 [1.8- 5.1]	
ไม่เกิน 4 สัปดาห์	26	59.1
มากกว่า 4 สัปดาห์	18	40.9
น้ำหนักแรกเกิด		
ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (พิสัย)	1,182.2 ± 917.7 (500-4,815)	
มัธยฐาน [IQR]	812.0 [700-1,102]	
น้ำหนักน้อย (น้อยกว่า 2,500 ก.)	38	86.4
น้ำหนักปกติ (2,500 ก. ขึ้นไป)	6	13.6
อายุครรภ์		
ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (พิสัย)	28.8 ± 4.4 (24-39)	
มัธยฐาน [IQR]	27.0 [26.3-29.0]	
Preterm (น้อยกว่า 37 สัปดาห์)	38	86.4
Normal (37 สัปดาห์ขึ้นไป)	6	13.6
ครั้งที่ป่วยเป็นปอดอักเสบ		
1	31	70.5
2	12	27.3
3	1	2.3
เชื้อแบคทีเรียก่อโรค		
แบคทีเรียแกรมบวก		
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	6.8
แบคทีเรียแกรมลบ		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16	36.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	34.1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	9.1
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	6.8
<i>Escherichia coli</i>	1	2.3
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1	2.3
<i>Klebsiella spp.</i>	1	2.3

ตารางที่ 2:

ชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค VAP ในทารกแรกเกิด จำแนกรายปี ระหว่าง พ.ศ. 2559-2563

ชนิดของเชื้อแบคทีเรีย	พ.ศ.					
	รวม	2559	2560	2561	2562	2563
	44 (100.0)	6 (13.6)	15 (34.1)	7 (15.9)	8 (18.2)	8 (18.2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16 (36.4)	4 (66.7)	5 (33.3)	1 (14.3)	2 (25.0)	4 (50.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	15 (34.1)	1 (16.7)	5 (33.3)	4 (57.1)	3 (37.5)	2 (25.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> **	4 (9.1)	1 (16.7)	2 (13.3)	-	-	1 (12.5)
<i>Acinetobacter spp.</i>	3 (6.8)	-	1 (6.7)	1 (14.3)	-	1 (12.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6.8)	-	2 (13.3)	-	1 (12.5)	-
<i>Escherichia coli</i> ***	1 (2.3)	-	-	-	1 (12.5)	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2.3)	-	-	1 (14.3)	-	-
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (2.3)	-	-	-	1 (12.5)	-

* ร้อยละ 13.3 ของ *P. aeruginosa* เป็น carbapenem resistant *P. aeruginosa* (ร้อยละ 4.5 ของแบคทีเรียทั้งหมด)** ร้อยละ 50 ของ *A. baumannii* เป็น carbapenem resistant *A. baumannii* (ร้อยละ 4.5 ของแบคทีเรียทั้งหมด)*** ร้อยละ 100 ของ *E. coli* เป็น ESBL producing *Enterobacteriaceae* (ร้อยละ 2.3 ของแบคทีเรียทั้งหมด)

ตารางที่ 3:

เปรียบเทียบชนิดเชื้อแบคทีเรียก่อโรค VAP ในทารกแรกเกิด ระหว่าง พ.ศ. 2559-2560 และ พ.ศ. 2561-2563

ชนิดของเชื้อแบคทีเรีย	พ.ศ. 2559-2560		พ.ศ. 2561-2563		p-value
	n = 21	ร้อยละ	n = 23	ร้อยละ	
แบคทีเรียแกรมบวก					
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	9.5	1	4.3	0.599
แบคทีเรียแกรมลบ					
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9	42.9	7	30.4	0.533
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	28.6	9	39.1	0.535
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	14.3	1	4.3	0.335
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	4.8	2	8.7	>0.999
<i>Escherichia coli</i>	-	-	1	4.3	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	1	4.3	-
<i>Klebsiella spp.</i>	-	-	1	4.3	-

* Statistically significant at p-value < 0.05 determined by Chi-square test.

อภิปรายผล

ผลการศึกษา VAP ในทารกแรกเกิดอายุน้อยกว่า 1 ปี ที่รักษาใน NICU ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 44 ราย พบสาเหตุจากติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นส่วนมาก เช่นเดียวกับการศึกษาส่วนมากในอดีตทั้งในประเทศไทย⁹⁻¹² และต่างประเทศ^{4-6,8} มีเพียงการศึกษาของ Mach JW และคณะ⁷ ที่พบสาเหตุจากแบคทีเรียแกรมบวกมากกว่า การศึกษานี้ พบระหว่าง พ.ศ. 2561-2563 สาเหตุจากเชื้อ *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ขณะที่เชื้อ *S. aureus*, *S. maltophilia* และ *A. baumannii* มีแนวโน้มลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับ พ.ศ. 2559-2560 โดยเปลี่ยนแปลงอย่างไม่มีนัยสำคัญ และใน พ.ศ. 2561-2563 พบ *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *Klebsiella* spp. อย่างละ 1 ราย โดยไม่พบเชื้อเหล่านี้ในระหว่าง พ.ศ. 2559-2560 ไม่พบการศึกษาแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค VAP ในทารกแรกเกิดตามระยะเวลา จากการศึกษาอื่น⁴⁻¹⁶

แบคทีเรียแกรมบวกที่พบในการศึกษานี้มีชนิดเดียว คือ *S. aureus* พบร้อยละ 6.8 ใกล้เคียงกับการศึกษาในอดีต^{4-7,10,12} ซึ่งพบ *S. aureus* เป็นสาเหตุของ VAP ร้อยละ 4.5-14.3 แบคทีเรียแกรมบวกชนิดอื่นที่พบเป็นสาเหตุของ VAP ในการศึกษาในอดีตแต่ไม่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ *Staphylococcus coagulase negative* (ร้อยละ 6.7-40.2)⁴⁻⁸, *Enterococcus* spp. (ร้อยละ 6.7-9.5)^{5,8}, *S. saprophyticus* (ร้อยละ 7.1)⁴, *Streptococcus* spp. (ร้อยละ 4.5-7.0)^{6,10} โดยการศึกษาของ Mach JW และคณะ⁷ ซึ่งพบแบคทีเรียแกรมบวกเป็นสาเหตุมากกว่าแบคทีเรียแกรมลบนั้น พบ *Staphylococcus coagulase negative* เป็นสาเหตุถึงร้อยละ 40.2 แม้การศึกษา^{6,10,12} และรายงานการสำรวจ¹⁵⁻¹⁶ ในอดีต จะพบเชื้อ *S. aureus* มีการดื้อยา methicillin (Methicillin Resistant *S. aureus*; MRSA) สูงถึงร้อยละ 35.9-100 แต่ไม่พบเชื้อ MRSA ในการศึกษาครั้งนี้ ดังนั้นเมื่อสงสัยเชื้อ *S. aureus* เป็นสาเหตุของ VAP ที่ NICU คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล สามารถรักษาด้วย cloxacillin โดยไม่จำเป็นต้องให้ vancomycin หรือยาปฏิชีวนะชนิดอื่นที่ใช้รักษา MRSA

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบเรียงลำดับจากมากไปน้อยในการศึกษานี้ ได้แก่ *S. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* spp., *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *Klebsiella* spp. ซึ่งชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคใกล้เคียงกับการศึกษาวิจัยในอดีตแต่ลำดับมากน้อยแตกต่างกัน⁴⁻¹² มีพบเชื้อแตกต่างกันเล็กน้อยในแต่ละการศึกษา โดย Afjeh SA และคณะ⁴ พบ *Citrobacter* spp. ร้อยละ 7.1 โดยไม่พบ *Klebsiella* spp. Cernada M และคณะ⁵ พบ *E. cloacae* สูงถึงร้อยละ 14.3 Mach JW และคณะ⁷ พบ *Enterobacter* spp. ร้อยละ 6.7 Lee PL และคณะ⁸ พบ *B. cepacia* ร้อยละ 13.3, *C. meningosepticum*, *S. marcescens* และ *E. cloacae* อย่างละร้อยละ 6.7 วิทยา เพ็ชรดาชัย⁹ พบ *Enterobacter* spp. ร้อยละ 3.6 การศึกษาที่โรงพยาบาล เชียงรายประชานุเคราะห์¹¹ พบ *E. cloacae* (ESBL) ร้อยละ 1.1, *E. cloacae* ร้อยละ 1.1, *Acinetobacter lwoffii* ร้อยละ 2.3, *Klebsiella ozaenae* ร้อยละ 1.1 สำหรับเชื้อ *S. maltophilia* ที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้ พบในการศึกษาอื่นบางการศึกษา^{5,8,12} ระหว่างร้อยละ 4.8-20 โดยไม่พบในบางการศึกษา^{4,6,7,9-11} เนื่องจากเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของ VAP ใน NICU ในสถานพยาบาลแต่ละแห่งมีความแตกต่างกัน การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะจึงน่าจะแตกต่างกันไม่มากนักน้อย สถานพยาบาลแต่ละแห่งควรสำรวจชนิดเชื้อก่อโรค VAP ใน NICU และแบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะ เพื่อสามารถเลือกใช้ยาปฏิชีวนะได้อย่างเหมาะสม

แม้ co-trimoxazole จะเป็นยาหลักในการรักษาการติดเชื้อ *S. maltophilia* แต่ *S. maltophilia* ที่พบในการศึกษานี้ไวต่อ co-trimoxazole เพียงร้อยละ 58.3 โดยไวต่อ ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem และ piperacillin/tazobactam สูงร้อยละ 100 ขณะที่พบเชื้อ *S. maltophilia* เป็นสาเหตุในการศึกษาในอดีต^{5,8,12} ร้อยละ 4.8-20 แต่ไม่มีรายงานผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ การศึกษานี้พบ *P. aeruginosa* ดื้อยา carbapenems ร้อยละ 13.3 ใกล้เคียงกับการศึกษาของนุชวดีและคณะที่โรงพยาบาลศิริราช¹² ซึ่งพบร้อยละ 16.4 นอกจากนี้ *P. aeruginosa* ที่พบในการศึกษานี้ยังไวต่อ amikacin, cefepime, cefoperazone/sulbactam, gentamicin และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100 ไวต่อ ceftazidime และ meropenem ร้อยละ 92.9 ไวต่อ ciprofloxacin,

imipenem และ colistin ร้อยละ 88.9, 86.7 และ 85.7 ตามลำดับ

การศึกษานี้พบ *A. baumannii* คือยา carbapenems (CRAB) ร้อยละ 50 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราช¹² และจุฬาลงกรณ์¹³ ซึ่งพบร้อยละ 65.4 และ 71.3 ตามลำดับ ขณะที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์¹¹ พบ *A. baumannii* คือยาปฏิชีวนะหลายขนานถึงร้อยละ 32.6 *A. baumannii* ที่พบในการศึกษานี้ยังไวต่อ colistin และ tigecycline ร้อยละ 100 และไวต่อ amikacin, cefepime, cefoperazone/sulbactam, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, meropenem และ piperacillin/tazobactam เพียงร้อยละ 50 เช่นเดียวกับการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์¹³ ซึ่งพบเชื้อนี้ไวต่อ colistin มากที่สุด รวมทั้งสอดคล้องกับแบบแผนความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพในปี พ.ศ. 2561¹⁵⁻¹⁶ โดยพิจารณาเชื้อที่เก็บจากเสมหะพบว่า เชื้อ *A. baumannii* ไวต่อ colistin ร้อยละ 96.7 ข้อแตกต่าง คือ การศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์¹³ พบ *A. baumannii* ต่อยา ciprofloxacin, piperacillin/tazobactam, cefepime, imipenem และ meropenem สูงมากถึงร้อยละ 100 ขณะที่การศึกษานี้พบเชื้อเพียงร้อยละ 50 การศึกษานี้พบ *E. coli* ซึ่งสร้าง ESBL ร้อยละ 2.3 เท่ากันกับการศึกษาที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์¹¹ ซึ่งพบเชื้อ *E. coli* (ESBL) ร้อยละ 2.3 เช่นกัน โดยไวต่อ amikacin, gentamicin, carbapenems และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100

จากแบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค VAP ใน NICU ที่พบในการศึกษานี้ตามที่อภิปรายข้างต้น การรักษา VAP ใน NICU ที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลแบบ empirical therapy ควรเริ่มด้วย piperacillin/tazobactam หรือ carbapenems หรือ ceftazidime ขนานใดขนานหนึ่งในกรณีรุนแรงพิจารณาให้ aminoglycosides หรือ ciprofloxacin ร่วมด้วย และให้ cloxacillin ในกรณีสงสัยสาเหตุจาก *S. aureus* ในกรณีติดเชื้อ carbapenem resistant *A. baumannii* (CRAB) และอาการไม่ดีขึ้นจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอื่น ควรให้ tigecycline ร่วมกับ colistin

การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ เป็นการศึกษาย้อนหลัง และเนื่องจากเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของ VAP ใน NICU รวมทั้งแบบแผนความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ มีความแตกต่างกัน

ในแต่ละโรงพยาบาล ข้อมูลที่พบจากการศึกษานี้ มีประโยชน์ในการเลือก empirical antibiotics เพื่อรักษา VAP ใน NICU ที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลให้มีความเหมาะสมมากขึ้น

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจ ในหออภิบาลทารกแรกเกิด คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2563 พบสาเหตุจากเชื้อ *S. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* spp., *S. aureus* และ *E. coli* (ESBL) ร้อยละ 36.4, 34.1, 9.1, 6.8 และ 2.3 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง พ.ศ. 2561-2563 กับ พ.ศ. 2559-2560 ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของชนิดแบคทีเรียและแบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญ พบ *S. aureus* ไวต่อยา methicillin ร้อยละ 100 เชื้อ *S. maltophilia* ไวต่อ ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100 เชื้อ *P. aeruginosa* ไวต่อ amikacin, cefepime, cefoperazone/sulbactam, gentamicin และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100 ไวต่อ ceftazidime และ meropenem ร้อยละ 92.9 *A. baumannii* ไวต่อ colistin และ tigecycline ร้อยละ 100 ไวต่อ amikacin, cefepime, cefoperazone/sulbactam, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, meropenem และ piperacillin/tazobactam เพียงร้อยละ 50 และ *E. coli* (ESBL) ไวต่อ amikacin, gentamicin, carbapenems และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100

2. จากแบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะ การรักษา VAP ใน NICU แบบ empirical therapy ควรเริ่มด้วย piperacillin/tazobactam หรือ carbapenems หรือ ceftazidime ขนานใดขนานหนึ่งในกรณีรุนแรงพิจารณาให้ aminoglycosides หรือ ciprofloxacin ร่วมด้วย และให้ cloxacillin ในกรณีสงสัยสาเหตุจาก *S. aureus* ในกรณีติดเชื้อ carbapenem resistant *A. baumannii* (CRAB) และอาการไม่ดีขึ้นจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอื่น ควรให้ tigecycline ร่วมกับ colistin

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัย และคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย วิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก กองทุนสนับสนุนการวิจัยของ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ธุรการ เจ้าหน้าที่แผนกเวชระเบียน นักสถิติ และเจ้าหน้าที่ศูนย์ส่งเสริมการวิจัย ซึ่งช่วยทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-3):1-36.
2. Silva ARAD, Silva TCD, Bom GJT, Vasconcelos RMB, Junior RS. Ventilator-associated pneumonia agents in Brazilian neonatal intensive care units-a systematic review. *Braz J Infect Dis* 2018;22(4):338-44.
3. Anugulruengkitt S. Drug resistant bacteria in healthcare-associated infections. In: Jantarabenjakul W, Anugulruengkitt S, Puthanakit T, Pancharoen C, editors. Drug-resistant organisms in pediatrics: Diagnosis and treatment. Bangkok: Active Print; 2019. p.147-73.
4. Afjeh SA, Sabzehei MK, Karimi A, Shiva F, Shamshiri AR. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcome. *Arch Iran Med* 2012;15(9):567-71.
5. Cernada M, Aguar M, Brugada M, Gutiérrez A, López JL, Castell M, et al. Ventilator-associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique: a prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:55-61.
6. Tan B, Xian-Yang X, Zhang X, Peng-Zhou X, Wang P, Xue J, et al. Epidemiology of pathogens and drug resistance of ventilator-associated pneumonia in Chinese neonatal intensive care units: a meta-analysis. *Am J Infect Control* 2014;42(8):902-10.
7. Wójkowska-Mach J, Merritt TA, Borszewska-Kornacka M, Doma-ska J, Gulczy-ska E, Nowiczewski M, et al. Device-associated pneumonia of very low birth weight infants in Polish Neonatal Intensive Care Units. *Adv Med Sci* 2016;61:90-5.
8. Lee PL, Lee WT, Chen HL. Ventilator-Associated Pneumonia in Low Birth Weight Neonates at a Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Observational Study. *Pediatr Neonatol* 2017; 58(1):16-21.
9. Petdachai W. Ventilator-associated pneumonia in a newborn intensive care unit. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35(3):724-9.
10. Nuntiyagul T. Ventilator - Associated Pneumonia in Premature Infants in a Neonatal Intensive Care Unit at Chaoprayayommaraj Hospital: The Rates, Risk Factors and Outcomes. *J Health Sci* 2018;17 Suppl 3: SIII724-35.
11. Ounchanum P. Ventilator-associated pneumonia in a neonatal intensive care unit of Chiangraiprachanukroh Hospital. *Chiang Rai Med J* 2015;7(2):37-47.
12. Asanathong NW, Rongrungreung Y, Assanasen S, Pumsuwan V, Wiruchkul N, Lapphra K., et al. Epidemiology and trends of important pediatric healthcare-associated infections at siriraj hospital, Thailand. *Southeast Asian Journal of*

- Tropical Medicine and Public Health 2017; 48(3):641-54.
13. Putilerpong C, Chawanasit W, Laohawaleesan W , Rungsang W, Ritteveraku P. Antimicrobial Use in Hospital-Acquired Pneumonia with Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Thai Pharm Health Sci J* 2011;6:32-8.
 14. Kaphan K, Muangcom S. Incidence rates and impact of ventilator-associated patients in pediatric intensive care unit Chiang Mai University Hospital. *Chiang Mai Med J* 2015; 54(3):129-38.
 15. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand. Current antibiotic resistant bacteria situation [Internet]. 2018 [updated 2019 April; cited 2020 July 5] Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2018/12/Jan-Dec2018-sputum.pdf>
 16. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand. Antibiotic resistant situations 2000-2018 [Internet]. 2018 [updated 2019 July; cited 2020 July 5] Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2018-12M.pdf>
 17. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16(3): 128-40.
 18. Niederman MS. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis* 2010;51 Suppl 1: S12-7.
 19. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36(5):309-32.
 20. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(3):409-25.
 21. Centers for Disease Control and Prevention. Ventilator associated pneumonia and non-ventilator associated pneumonia event [Internet]. 2019 [updated 2019; cited 2019 July 5] Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Device-associated module. Pneumonia (Ventilator associated [VAP] and non-ventilator associated [PNEU] event. [Internet]. 2019 [updated 2019; cited 2019 May 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>
 23. Gereige RS, Laufer PM. Pneumonia. *Pediatr Rev* 2013;34(10):438-56.
 24. Alexander J. Bacterial infection. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 8th ed. Philadelphia Elsevier; 2010. p.357-80.
 25. Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. Standard handbook of medical and public health microbiology laboratory. Bangkok: Text and Journal Publication; 2017. p.34. (in Thai)
 26. Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. Standard handbook of medical and public health microbiology laboratory. Bangkok: Text and Journal Publication; 2017. p.74. (in Thai)