บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 การพิจารณาทางด้านจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคน

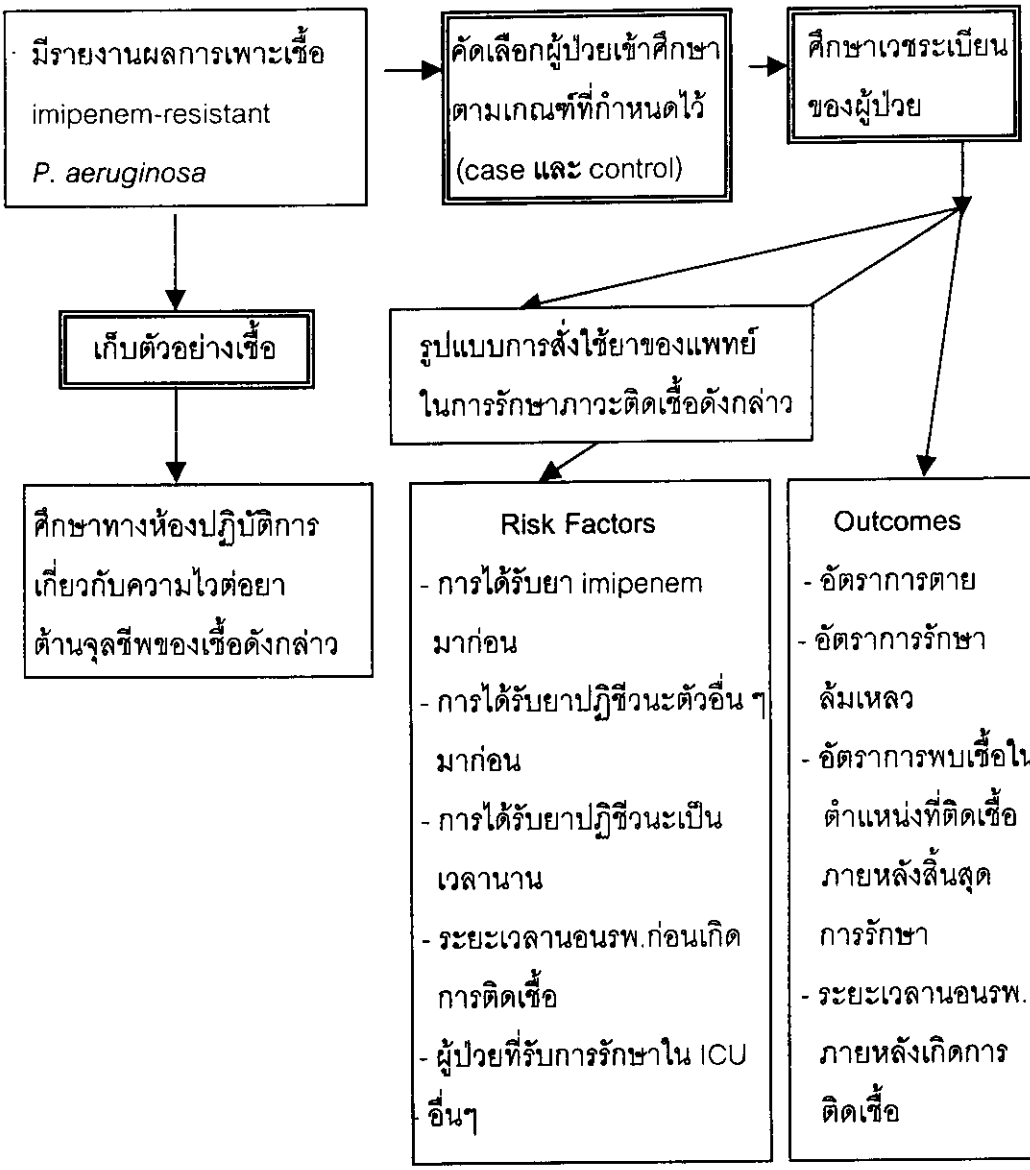
โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์และจากคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคนของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

3.2 รูปแบบการวิจัยและประชากรที่จะศึกษา

3.2.1 รูปแบบการวิจัย

Nested case control study

3.2.2 กรอบแนวคิดการวิจัย



3.2.3 ประชากรที่จะศึกษา

3.2.3.1 เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในโรงพยาบาล 5 แห่งโดยประกอบด้วย โรงพยาบาลศูนย์ 4 แห่งในภาคใต้ (โรงพยาบาลยะลา โรงพยาบาลหาดใหญ่ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช) และโรงพยาบาลสังกัดทบวงมหาวิทยาลัย 1 แห่ง (โรงพยาบาลสงขลานครินทร์) ซึ่งเป็นโรงพยาบาลที่พบเชื้อ *P. aeruginosa* ในอัตราที่สูง ทำการเก็บตัวอย่างเชื้อเป็นระยะเวลา 6 เดือน ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 31 มีนาคม 2546

3.2.3.2 ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อหรือไวต่อยา imipenem ในโรงพยาบาลศูนย์ 4 แห่งในภาคใต้ ซึ่งได้แก่ โรงพยาบาลยะลา โรงพยาบาลหาดใหญ่ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 31 มีนาคม 2546

3.3 วิธีการคัดเลือกตัวอย่างที่จะศึกษา

3.3.1 ขนาดตัวอย่าง

เมื่อพิจารณาศักยภาพในการทำวิจัยให้สำเร็จ ซึ่งได้แก่ เงินทุนและระยะเวลาในการศึกษา จึงวางแผนในการเก็บตัวอย่างเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa* ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในโรงพยาบาลดังกล่าวข้างต้นรวมทั้งสิ้นอย่างน้อย 100 ตัวอย่างวางแผนในการศึกษาและบันทึกข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวและดื้อต่อยา imipenem ในอัตราส่วน 1 : 1 รวมทั้งสิ้นอย่างน้อย 100 รายหรือ 50 คู่

3.3.2 เกณฑ์และวิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าศึกษา

3.3.2.1 เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem (จากรายงานผลการเพาะเชื้อและผลการทดสอบความไวต่อยาของโรงพยาบาลที่ศึกษา) จากสิ่งตรวจของผู้ป่วย โดยผู้ป่วย 1 คน ต่อ 1 สิ่งส่งตรวจ

3.3.2.2 ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา (case) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อที่มีสาเหตุจาก เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem เช่น โรคปอดบวม โรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ โรคติดเชื้อในกระแสโลหิต ภายหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 48 ชั่วโมง และเป็นผู้ป่วยที่ผู้วิจัยได้นำตัวอย่างเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะติดเชื้อในครั้งนี้มาศึกษาทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อดังกล่าวด้วย

3.3.2.3 ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม (control) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวต่อยา imipenem ภายหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 48 ชั่วโมง จับคู่ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมในอัตราส่วน 1 : 1 โดยเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเดียวกัน ประเภทของแผนกที่เข้ารับการรักษาเหมือนกัน (หอผู้ป่วยวิกฤต / หอผู้ป่วยสามัญ) ตำแหน่งของการติดเชื้อเดียวกัน เพศเดียวกัน อายุแตกต่างกันไม่เกิน 20 ปี SAPII Score หรือ PRISM Score ณ เวลาเริ่มมีภาวะติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *P. aeruginosa* แตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 40 ทั้งนี้เพื่อควบคุมให้ระดับความรุนแรงของภาวะความเจ็บป่วย ณ เวลาเริ่มมีภาวะติดเชื้อระหว่างผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมใกล้เคียงกันมากที่สุด ทำให้ผลการรักษาที่ทำการศึกษา เช่น อัตราการตาย เป็นผลที่เกิดจากภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa*

3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วนใหญ่ๆ คือ

ส่วนที่ 1 : การศึกษาทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem

ส่วนที่ 2 : การศึกษาและบันทึกข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อหรือไวต่อยา imipenem โดยเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดไว้ในการคัดเลือกประชากรที่จะศึกษา

ซึ่งวิธีดำเนินการวิจัยสามารถสรุปได้ดังแผนผังด้านล่างนี้

หน่วยจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกของรพ.ที่ศึกษา

รายงานผลการเพาะเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa*

การศึกษาทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa*

imipenem-resistant *P. aeruginosa* จากรพ.ที่ศึกษา ซึ่งแยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย และเป็นผู้ป่วยที่ได้นำมาดำเนินการศึกษาเวชระเบียน

โดยผู้ป่วย 1 คน : 1 สิ่งส่งตรวจ

↓

ถูกส่งมาทางไปรษณีย์หรือผู้วิจัยไปรับเอง

↓

นำมาเพาะเชื้อซ้ำและแช่แข็งเก็บไว้

↓

ตรวจสอบอีกครั้งว่าเป็นเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa* โดยดูจากลักษณะ colony,pigment และ disk diffusion test หากทดสอบแล้วพบว่าไม่ใช่จะตัดออกจากการวิจัย

↓

นำมาทำ susceptibility test หา MIC โดยใช้ E-test โดยทดสอบกับยา ceftazidime / cefoperazone-sulbactam / ciprofloxacin / colistin / imipenem / meropenem / netilmicin

↓

หา % cross-resistance

หมายเหตุ : ดำเนินการศึกษาและบันทึกข้อมูลโดยผู้วิจัย

การศึกษาเวชระเบียนของผู้ป่วยแบบไปข้างหน้า

ศึกษาเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดไว้ โดย

case : ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในรพ.≥48ชม. และแพทย์วินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa*

control : ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในรพ.≥48ชม. และแพทย์วินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อ imipenem-susceptible *P. aeruginosa*

จับคู่ระหว่าง control และ caseในอัตราส่วน 1 : 1 โดยพิจารณาที่ความเหมือนกันของ

- โรงพยาบาลที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา
- ประเภทของหอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา (หอผู้ป่วยวิกฤต / หอผู้ป่วยสามัญ)
- ตำแหน่งของการติดเชื้อ
- เพศเดียวกันและอายุต่างกันไม่เกิน 20 ปี
- SAPSII หรือ PRISMS ณ เวลาที่เริ่มติดเชื้อ *P. aeruginosa* (ต่างกัน ≤ 40%)

↓

บันทึกข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยง ผลการรักษาทางคลินิก ผลด้านการกำจัดเชื้อ และยาที่แพทย์ใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ลงในแบบบันทึกข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

หมายเหตุ : ดำเนินการศึกษาและบันทึกข้อมูลโดยผู้วิจัยและทีมเก็บข้อมูลของผู้วิจัยซึ่งเป็นเภสัชกรงานบริการผู้ป่วยในในรพ.ที่ศึกษา

3.4.1 ส่วนที่ 1 : การศึกษาทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem

3.4.1.1 อาหารเลี้ยงเชื้อและสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

Mueller Hinton agar (Difco, Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)

0.9% Sodium chloride (งานเภสัชกรรมการผลิต โรงพยาบาลยะลา)

Tryptic soy broth (Difco, Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)

Glycerol (Asia Pacific Specialty Chemicals Limited, Australia)

McFarland 0.5 standard (กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จังหวัดสงขลา)

Nutrient agar (Difco, Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)

ซึ่งวิธีการเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ในงานวิจัยเป็นดังแสดงในภาคผนวก ก

3.4.1.2 วัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

Microcentrifuge tube 1.5 ml

Disposible petri dish ขนาด 90 mm

Petri dish ขนาด 150 mm

E test ® (AB Biodisk , Solna, Sweden)

(ceftazidime, cefoperazone-sulbactam, ciprofloxacin, colistin, imipenem, meropenem, netilmicin)

Imipenem disk (10 mcg/disk) (BD, Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)

Refrigerator, incubator (35-37 °C), autoclave

หลอดเกลียว, ไม้พันสำลี, ถุงมือ, กรรไกร, loop, forceps

3.4.1.3 การเก็บตัวอย่างและการเพาะเชื้อ

ทำการเก็บตัวอย่างเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลยะลา โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลหาดใหญ่ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช และโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 31 มีนาคม 2546 โดยผู้ป่วย 1 คน : 1 สิ่งส่งตรวจ และมีขั้นตอนในการเก็บตัวอย่างและเพาะเชื้อดังต่อไปนี้

(1) นักเทคนิคการแพทย์ของโรงพยาบาลดังกล่าวข้างต้นใช้วิธีตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการและวิธี disk diffusion test ของโรงพยาบาล ในการรายงานผลการเพาะเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa* ลงในแบบรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem (ภาคผนวก ข) ซึ่งจะมีรายละเอียดเกี่ยวกับชื่อโรงพยาบาล ชื่อ-สกุล เลขประจำตัวโรงพยาบาล อายุและเพศของผู้ป่วย หอผู้ป่วยประเภทสิ่งส่งตรวจ วันเดือนปีที่เก็บสิ่งส่งตรวจ และเลขที่สิ่งส่งตรวจ

(2) ป้ายเชื้อดังกล่าวลงไปบน nutrient agar ในหลอดสำหรับเก็บสิ่งส่งตรวจที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ให้

(3) เชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa* และแบบรายงานผลการเพาะเชื้อดังกล่าวจะถูกนำมายังห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลยะลา (สถานที่ที่ผู้วิจัยใช้ในการดำเนินการศึกษาทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa*) โดยการส่งมาทางไปรษณีย์ทางรถโดยสารประจำทางหรือผู้วิจัยไปรับด้วยตนเอง

(4) นำเชื้อที่ได้มาเพาะเชื้อซ้ำเพื่อเพิ่มจำนวนเชื้อและแยกเชื้อ *P. aeruginosa* ออกจากเชื้ออื่นที่อาจปนเปื้อนได้ โดยการ streak เชื้อลงบน nutrient agar และนำไป incubate ที่ 35°C ambient air เป็นเวลา 18-20 ชั่วโมง ตรวจสอบว่าเป็นเชื้อ *P. aeruginosa* โดยดูจากลักษณะ colony, pigment

(5) เขี่ยเชื้อที่เพาะได้ลงใน tryptic soy broth ที่เติม glycerol หลังจากนั้นนำหลอดเก็บเชื้อดังกล่าวไปแช่แข็งเก็บไว้ที่ -70°C โดยระบุแหล่งที่มาของเชื้อ (ชื่อโรงพยาบาลและหมายเลขสิ่งส่งตรวจ) ไว้ที่หลอดให้ชัดเจน

3.4.1.4 การตรวจสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพโดยวิธี disk diffusion test ก่อนนำมาหา MIC ของเชื้อต่อยาต่าง ๆ

เมื่อทำการเก็บตัวอย่างเชื้อได้อย่างน้อย 100 ตัวอย่างตามที่ต้องการแล้ว ก่อนที่จะนำไปหา MIC ของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem จะมีการตรวจสอบเชื้อดังกล่าวซ้ำอีกครั้งหนึ่งโดยวิธี disk diffusion test ว่าเป็นเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem หรือไม่ หากตรวจสอบแล้วพบว่าไม่ใช่เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ก็จะคัดตัวอย่างเชื้อนั้นออกจากการวิจัย วิธีการตรวจสอบเชื้อทำได้โดย

(1) นำเชื้อที่แช่แข็งเก็บไว้มาทำการเพาะเชื้อซ้ำอีกอย่างน้อย 2 ครั้งบน nutrient agar

(2) streak เชื้อลงบน Mueller Hinton agar

(3) นำไป incubate ที่ 35°C ambient air เป็นเวลา 16-18 ชั่วโมง

(4) เขี่ยเชื้อที่เพาะได้ลงใน 0.9% sodium chloride ให้มีความขุ่นเท่ากับ 0.5 McFarland Standard

(5) จุ่ม sterile swab ลงใน inoculum suspension ที่เตรียมในข้อ (4) หมุน swab กดกับด้านในของหลอดแล้วป้ายลงบน Mueller Hinton agar ทิ้งไว้ประมาณ 10-15 นาที

(6) วางแผ่น disk ของยา imipenem ลงไป นำไป incubate ที่ 35°C ambient air เป็นเวลา 16-18 ชั่วโมง

(7) อ่านขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของโซนใส ถ้าขนาด $\geq$16 mm แปลผลว่าเชื้อไวต่อยา imipenem ในระดับ susceptible จึงไม่ใช่เชื้อที่ต้องการและคัดตัวอย่างเชื้อนี้ออกจากการวิจัย

(8) ใช้ *P. aeruginosa* ATCC 27853 เป็นสายพันธุ์ควบคุมคุณภาพซึ่ง quality control range ของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของโซนใสของยา imipenem เท่ากับ 22-28 mm

3.4.1.5 **การหา MIC ของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อ** *Pseudomonas aeruginosa* **ที่ดื้อต่อยา** imipenem

นำเชื้อที่ผ่านการตรวจสอบโดยวิธี disk diffusion test (ดังรายละเอียดขั้นตอนในข้อ 3.4.1.4) ว่าเป็นเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem มาหา MIC ของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อดังกล่าว โดยในการวิจัยนี้ศึกษา MIC ของยา ceftazidime, cefoperazone-sulbactam, ciprofloxacin, colistin, imipenem, meropenem และ netilmicin ด้วยวิธี E test

E test เป็นแผ่นพลาสติกบางขนาด 5 x 60 mm เคลือบสารต้านจุลชีพที่มีช่วงสเกลต่อเนื่องครอบคลุมความเข้มข้นกว้างถึง 15 ระดับ (15 two-fold dilution) ใช้สำหรับหาความเข้มข้นต่ำสุดของยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (MIC, Minimum Inhibitory Concentration) ค่า MIC แสดงเป็นตัวเลขมีหน่วยเป็นไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (mcg/ml) ซึ่งยาต้านจุลชีพที่ศึกษาวิจัยครั้งนี้มีช่วงสเกลแสดงระดับ MIC ดังต่อไปนี้

Ceftazidime	มีช่วงสเกลแสดงระดับ MIC ตั้งแต่ 0.016-256 mcg/ml
Cefoperazone-Sulbactam	มีช่วงสเกลแสดงระดับ MIC ตั้งแต่ 0.016-256 mcg/ml
Ciprofloxacin	มีช่วงสเกลแสดงระดับ MIC ตั้งแต่ 0.002-32 mcg/ml
Colistin	มีช่วงสเกลแสดงระดับ MIC ตั้งแต่ 0.064-1024 mcg/ml
Imipenem	มีช่วงสเกลแสดงระดับ MIC ตั้งแต่ 0.002-32 mcg/ml
Meropenem	มีช่วงสเกลแสดงระดับ MIC ตั้งแต่ 0.002-32 mcg/ml
Netilmicin	มีช่วงสเกลแสดงระดับ MIC ตั้งแต่ 0.016-256 mcg/ml

วิธีการหา MIC ของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ประกอบไปด้วยขั้นตอนดังต่อไปนี้

(1) นำเชื้อที่เก็บไว้และผ่านการตรวจสอบซ้ำอีกครั้งหนึ่งแล้วว่าเป็นเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem มาทำการเพาะเชื้อซ้ำอีกอย่างน้อย 2 ครั้งบน nutrient agar

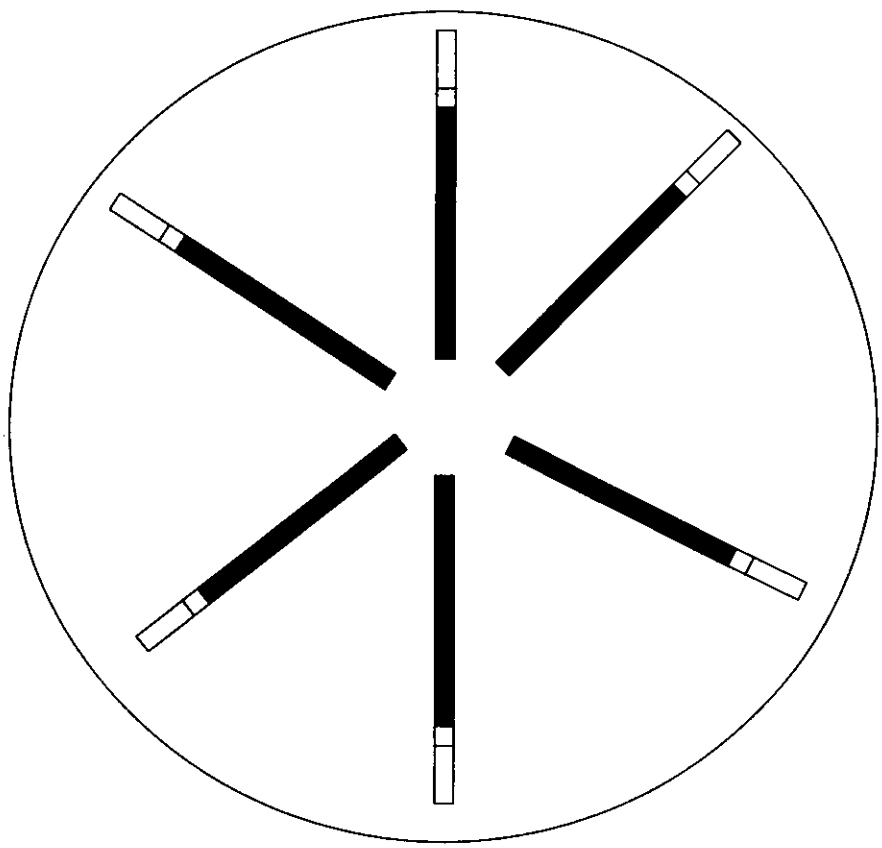
(2) streak เชื้อลงบน Mueller Hinton agar

(3) นำไป incubate ที่ 35°C ambient air เป็นเวลา 16-20 ชั่วโมง

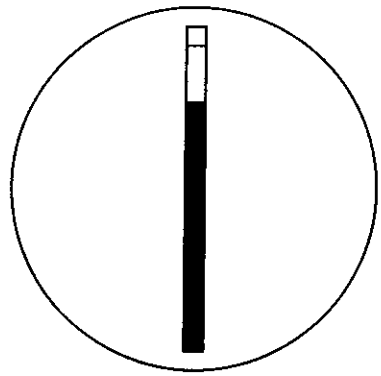
(4) เขี่ยเชื้อที่เพาะได้ลงใน 0.9% sodium chloride ให้มีความขุ่นเท่ากับ 0.5 McFarland Standard

(5) จุ่ม sterile swab ลงใน inoculum suspension ที่เตรียมในข้อ (4) หมุน swab กดกับด้านในของหลอดแล้วป้ายลงบน Mueller Hinton agar plate ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 90 mm และ 150 mm

(6) ใช้ forceps จับ E test strips วางบนผิวอาหารเลี้ยงเชื้อให้แนบสนิท ให้สเกลของ MIC อยู่ด้านบน หลังจากนั้นห้ามขยับหรือเคลื่อนย้ายแผ่นทดสอบ E test บนอาหารเลี้ยงเชื้ออีก ในการศึกษาครั้งนี้วางแผ่นทดสอบ E test ของยาต้านจุลชีพ 6 ตัว (ยาต้านจุลชีพ 1 ตัวต่อแผ่นทดสอบ E test 1 แถบ) ลงบน plate ขนาด 150 mm และวางแผ่นทดสอบ E test ของยาต้านจุลชีพ 1 ตัว (1แถบ) ลงบน plate ขนาด 90 mm ดังแสดงในภาพประกอบ 1 และภาพประกอบ 2 ตามลำดับ



ภาพประกอบ 1 การวางแผ่นทดสอบ E test ลงบน plate ขนาด 150 mm



ภาพประกอบ 2 การวางแผ่นทดสอบ E test ลงบน plate ขนาด 90 mm

(7) นำไป incubate ที่ 35°C ambient air เป็นเวลา 16-20 ชั่วโมง

(8) อ่านค่า MIC โดยดูจาก intersection ของ elliptical inhibition zone ที่ตัดกับสเกลบน E test strip (ภาคผนวก ค) และบันทึกค่าที่ได้ลงในแบบบันทึกผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับความไวต่อยาต้านจุลชีพ (ภาคผนวก ง)

(9) การแปลผลอ้างอิงจากเกณฑ์มาตรฐานของ NCCLS 2001 criteria (ตาราง 6) แต่ในบางกรณีเนื่องจากค่า MIC ที่ได้จาก E test strip จะมีความละเอียดกว่ามาตรฐาน 2 fold dilution ของ NCCLS ดังนั้นการแปลผลในกรณีที่ค่าที่ได้อยู่ระหว่าง 2 fold dilution ให้ปัดขึ้น เช่น 24 mcg/ml ให้ใช้ค่า 32 mcg/ml ในการแปลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (NCCLS, 2001)

(10) ใช้ *P. aeruginosa* ATCC 27853 เป็นสายพันธุ์ควบคุมคุณภาพ ซึ่ง quality control range ของ MICs เป็นดังแสดงในตาราง 7 โดยอ้างอิงจาก NCCLS guideline

ตาราง 6 การแปลผลความไวของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยาต้านจุลชีพต่าง ๆ จากค่า MICs

ยาต้านจุลชีพ	MICs (mcg/ml)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
Ceftazidime	≤ 8	16	≥ 32
Cefoperazone-sulbactam	≤16	32	≥ 64
Ciprofloxacin	≤ 1	2	≥ 4
Colistin	≤ 8	16	> 32
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16
Meropenem	≤ 4	8	≥ 16
Netilmicin	≤ 8	16	≥ 32

ที่มา : NCCLS, 2001

ตาราง 7 Quality control range ของ MICs สำหรับเชื้อ *P. aeruginosa* ATCC 27853

ยาต้านจุลชีพ	MICs (mcg/ml)
Ceftazidime	1-4
Cefoperazone-sulbactam	2-8
Ciprofloxacin	0.25-1
Colistin	0.5-2
Imipenem	1-4
Meropenem	0.25-1
Netilmicin	0.5-8

ที่มา : NCCLS, 2001

3.4.1.6 ตัวแปร แผนวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรม SPSS for Windows version 10.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูล โดย

ก. ความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem แสดงผลในรูปของความถี่และร้อยละ

ข. ความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (minimum inhibitory concentrations; MICs) ใช้สถิติเชิงพรรณนา

ค. MIC_{50} และ MIC_{90} เป็นสถิติเชิงพรรณนา ที่ได้จากการวัดตำแหน่งของข้อมูลโดยตรงในรูปของเปอร์เซนไทล์ (percentile) ซึ่งจะมีการแบ่งข้อมูลเรียงลำดับจากค่าที่ต่ำสุดไปหาค่าที่สูงสุดเป็น 100 กลุ่มโดยแต่ละกลุ่มมีจำนวนข้อมูลเท่า ๆ กัน แล้วจึงหาตำแหน่งของข้อมูล MIC ลำดับที่ 50 และ 90 ได้เป็น MIC_{50} และ MIC_{90} ตามลำดับ

3.4.2 ส่วนที่ 2 : การศึกษาและบันทึกข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อหรือไวต่อยา imipenem โดยเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดไว้ในการคัดเลือกประชากรที่จะศึกษา

3.4.2.1 แบบบันทึกที่ใช้ในงานวิจัย

แบบรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem	(ภาคผนวก ข)
แบบรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวต่อยา imipenem	(ภาคผนวก จ)
แบบประเมิน SAPII Score	(ภาคผนวก ฉ)
แบบประเมิน PRISM Score	(ภาคผนวก ช)
โครงการวิจัยโดยย่อที่ใช้ในการประสานงานกับแพทย์ผู้รักษา	(ภาคผนวก ซ)
ใบเชิญชวนเข้าร่วมโครงการวิจัยและใบสมัครใจเข้าร่วมโครงการ	(ภาคผนวก ฌ)
แบบเก็บข้อมูลทางคลินิกในผู้ป่วย	(ภาคผนวก ญ)

3.4.2.2 **วิธีดำเนินการ**

ก. ติดต่อประสานงานล่วงหน้าไปยังผู้ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ งานจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก งานเวชระเบียนและสถิติ งานบริการผู้ป่วยใน ทีมเก็บข้อมูลของผู้วิจัยในโรงพยาบาลที่ศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ซึ่งได้แก่ โรงพยาบาลยะลา โรงพยาบาลหาดใหญ่ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช และโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

ข. เตรียมความพร้อมของทีมเก็บข้อมูลของผู้วิจัยและของหน่วยงานที่เกี่ยวข้องดังกล่าวข้างต้นโดย

(1) ส่งหนังสือราชการเรื่องขออนุญาตเก็บข้อมูลและดำเนินการวิจัยในโรงพยาบาลไปยังโรงพยาบาลที่ศึกษา พร้อมทั้งชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับและกรอบวิธีดำเนินการวิจัยของโครงการนี้ แก่ทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องโดยตรงด้วยตนเอง

(2) จัดการประชุมเชิงปฏิบัติการให้กับทีมเก็บข้อมูลของผู้วิจัยซึ่งประกอบด้วยเภสัชกรที่ปฏิบัติงานประจำ ณ งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยในในโรงพยาบาลที่ศึกษาเกี่ยวกับขั้นตอนและวิธีการศึกษาเวชระเบียน รวมถึงการบันทึกข้อมูลลงในแบบเก็บข้อมูลทางคลินิก

(3) ติดตามการดำเนินการเก็บข้อมูลของทีมเก็บข้อมูลของผู้วิจัยอย่างน้อยทุก 1 เดือน เพื่อรับทราบปัญหาและอุปสรรคและเพื่อให้การเก็บข้อมูลเป็นไปในทิศทางและมาตรฐานเดียวกัน

ค. ทีมเก็บข้อมูลของผู้วิจัยและผู้วิจัยเริ่มดำเนินการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลยะลา โรงพยาบาลหาดใหญ่ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช และโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ภายหลังจากได้รับอนุญาตให้ดำเนินการวิจัยในโรงพยาบาลดังกล่าวได้ โดยดำเนินการเก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 31 มีนาคม 2546 และเป็นการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า แต่ไม่ได้ดำเนินการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์เนื่องจากการรอผลการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์และระยะเวลาในการดำเนินการเก็บข้อมูลที่มีจำกัด การดำเนินการเก็บข้อมูลประกอบไปด้วยขั้นตอนดังต่อไปนี้

(1) ประสานงาน/ สอบถามไปยังหน่วยจุลชีววิทยา ของโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูลว่ามีรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อหรือไวต่อยา imipenem หรือไม่ (หน่วยจุลชีววิทยาจะรายงานผลโดยใช้แบบรายงานดังเอกสารในภาคผนวก ข และ จ ตามลำดับ)

(2) คัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้

(3) ประสานงานกับแพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วยรายนั้น ๆ โดยใช้โครงการวิจัยโดยย่อ (ภาคผนวก ช) และมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง 1 คนที่เป็นผู้รักษาภาวะติดเชื้อดังกล่าวของผู้ป่วยเป็นผู้ประเมินผลการรักษาร่วมด้วย

(4) ชี้แจงทำความเข้าใจกับผู้ป่วย/ญาติผู้ป่วยดังรายละเอียดในใบเชิญชวนเข้าร่วมโครงการวิจัย และลงชื่อในใบสมัครใจเข้าร่วมโครงการ (ภาคผนวก ฌ)

(5) บันทึกข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยลงในแบบเก็บข้อมูลทางคลินิก (ภาคผนวก ญ) ซึ่งจะประกอบไปด้วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ยาและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะรับการรักษาในโรงพยาบาล ผลการรักษาและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น ทำการเก็บข้อมูลตั้งแต่มีรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* และติดตามผู้ป่วยจนกระทั่งจำหน่ายผู้ป่วย โดยมีแพทย์ผู้ทำการรักษาภาวะติดเชื้อครั้งนี้ของผู้ป่วย 1 คน (แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง) และเภสัชกรผู้เก็บข้อมูล 1 คน เป็นผู้ประเมินผลการรักษาทางคลินิก (clinical outcome) ซึ่งหากผลการประเมินไม่ตรงกันจะมีการอภิปรายร่วมกันระหว่างแพทย์และเภสัชกรผู้ทำการประเมินเพื่อหาข้อสรุป ในกรณีที่มีรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อหรือไวต่อยา imipenem มากกว่า 1 ครั้งในผู้ป่วย 1 ราย ให้บันทึกข้อมูลเฉพาะครั้งแรกของรายงานภาวะติดเชื้อดังกล่าว

ง. ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่ศึกษาและนำมาวิเคราะห์โดยวิธีทางสถิติต่อไป

3.4.2.3 นิยามศัพท์ที่เกี่ยวข้อง

ก. ระยะเวลาที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนเกิดการติดเชื้อ หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่แรกรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จนถึงวันที่เก็บสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยแล้วมีรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวหรือดื้อต่อยา imipenem และแพทย์วินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อจากเชื้อก่อโรคดังกล่าว

ข. ระยะเวลาที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลหลังเกิดการติดเชื้อ หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่วันที่เก็บสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยแล้วมีรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวหรือดื้อต่อยา imipenem และแพทย์วินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อจากเชื้อก่อโรคดังกล่าว จนถึงวันที่จำหน่ายผู้ป่วย

ค. ยาปฏิชีวนะที่ได้รับมาก่อน หมายถึง ยาปฏิชีวนะทั้งรูปแบบยาฉีดหรือรูปแบบรับประทานที่ผู้ป่วยได้รับมาภายใน 1 เดือน ก่อนที่จะเก็บสิ่งส่งตรวจและมีรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวหรือดื้อต่อยา imipenem และผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะนั้น ๆ เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง

ง. SAPII Score และ PRISM Score เป็นแบบประเมินความรุนแรงภาวะความเจ็บป่วยของผู้ใหญ่และเด็กดังรายละเอียดในภาคผนวก ฉ และ ช ตามลำดับ แบบประเมินนี้สร้างจากผู้เชี่ยวชาญโดยใช้สถิติเป็นเครื่องมือในการเลือกและกำหนดตัวแปรจากข้อมูลของผู้ป่วย (Pollack, *et al*, 1988; Le Gall, *et al*, 1993) โดย SAPII Score ใช้ประเมินความรุนแรงของภาวะความเจ็บป่วยในผู้ใหญ่ ได้จากการนำข้อมูลของผู้ป่วย เช่น อายุ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต อุณหภูมิร่างกาย แรงดันออกซิเจนในเลือด ระดับอิเล็กโตรไลต์ในเลือด มาแปรค่าเป็นคะแนน และคะแนนรวมที่ได้จะหมายถึง SAPII Score ส่วน PRISM Score ใช้ประเมินความรุนแรงของภาวะความเจ็บป่วยในเด็กได้จากการนำข้อมูลของผู้ป่วย เช่น ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ แรงดันออกซิเจนในเลือด ระดับอิเล็กโตรไลต์ในเลือด ระดับกลูโคสในเลือด มาแปรค่าเป็นคะแนน และคะแนนรวมที่ได้จะหมายถึง PRISM Score ซึ่งค่าเหล่านี้จะใช้ในการประมาณโอกาสที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่มี SAPII Score หรือ PRISM Score สูงกว่าก็จะมีโอกาสที่จะเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่มี SAPII Score หรือ PRISM Score ต่ำกว่า

จ. การเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เกี่ยวเนื่องกับภาวะติดเชื้อหมายถึงการที่ผู้ป่วยเสียชีวิตและมีอาการหรืออาการแสดงทางคลินิกที่แสดงถึงภาวะติดเชื้อหรือการตายที่มีสาเหตุมาจากอวัยวะทำงานล้มเหลวอันเนื่องมาจากภาวะติดเชื้อ

ฉ. การไม่มีไข้ หมายถึง มีอุณหภูมิของร่างกายที่วัดทางปาก <38.5°C หรือที่วัดทางรักแร้ <38 °C เป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง

ช. ผลการรักษาทางคลินิก (Clinical outcome) แบ่งเป็น

(1) การรักษาหาย (clinical cure) หมายถึง ผู้ป่วยไม่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ

(2) มีผลการรักษาที่ดีขึ้น (clinical improvement) หมายถึง ผู้ป่วยยังคงมีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อเช่นเดิมแต่ระดับความรุนแรงลดลงหรือ อาการและอาการแสดงของการติดเชื้อบางอย่างยังคงอยู่ในระดับความรุนแรงเดิมแต่อาการหรืออาการแสดงของการติดเชื้อบางอย่างหมดไป

(3) การรักษาล้มเหลว (clinical failure) หมายถึง ผู้ป่วยยังมีอาการและอาการแสดงคงเดิมหรือแย่ลงหรือตายอันเนื่องมาจากภาวะติดเชื้อดังกล่าวหรือเป็นผลให้มีการเปลี่ยนแปลงยาปฏิชีวนะที่ใช้อยู่เดิมเป็นยาปฏิชีวนะตัวอื่น หรือจำเป็นต้องผ่าตัดเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อ แต่ไม่รวมถึงการเปลี่ยนยาเนื่องจากเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรือการเปลี่ยนยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำเป็นรูปแบบรับประทาน

(4) ไม่สามารถประเมินผลการรักษาได้ (undetermined) หมายถึง การขาดการติดตามผลหรือเหตุผลใดก็ตามที่ทำให้ไม่สามารถประเมินผลการรักษาได้

ซ. ผลด้านการกำจัดเชื้อ (Microbiological outcome) แบ่งเป็น

(1) สามารถกำจัดเชื้อได้หมด (eradicated) หมายถึง ไม่พบเชื้อก่อโรคที่ตรวจพบครั้งแรกก่อนการรักษาจากสิ่งส่งตรวจเมื่อทำการเพาะเชื้อซ้ำอีกครั้งในระหว่างให้การรักษาหรือภายหลังสิ้นสุดการรักษา

(2) พบเชื้อในตำแหน่งที่ติดเชื้อ (persisted) หมายถึง ยังคงพบเชื้อก่อโรคที่ตรวจพบครั้งแรกก่อนการรักษาจากสิ่งส่งตรวจเมื่อทำการเพาะเชื้อซ้ำอีกครั้ง ภายหลังสิ้นสุดการรักษาหรือเมื่อทำการเพาะเชื้อครั้งสุดท้ายก่อนที่ผู้ป่วยจะถอนตัวออกจากการเข้าร่วมการศึกษา ไม่ว่าผู้ป่วยจะมีผลการรักษาทางคลินิกที่ดีขึ้นหรือไม่ก็ตาม

(3) ประเมินผลไม่ได้ (undetermined) เช่น ข้อมูลของผู้ป่วยไม่สมบูรณ์หรือไม่สามารถติดตามผลได้

3.4.2.4 **การวินิจฉัยภาวะโรคปอดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล** (Hospital-Acquired Pneumonia; HAP) (Garner, *et al*, 1988; American Thoracic Society, 1995)

เนื่องจากมักพบว่าภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งหากเป็นโรคปอดบวมจะวินิจฉัยได้ค่อนข้างยาก วัตถุประสงค์ของการวินิจฉัยคือเพื่อประเมินอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยว่าเกี่ยวข้องกับภาวะโรคปอดบวมหรือไม่ เพื่อหาสาเหตุหรือพยาธิสภาพของโรคปอดบวม และเพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะเจ็บป่วยดังกล่าว การวินิจฉัยจะใช้วิธีการวินิจฉัยทางคลินิกร่วมกับเทคนิคทางจุลชีววิทยาที่เป็นวิธีที่ต้องมีการทำหัตถการ (วิธีการทาง invasive microbilogic technique) โดยอาการทางคลินิกของโรคปอดบวมจะหมายถึงการที่มีภาวะ new lung infiltrate ร่วมกับ หลักฐานทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่า infiltrate นั้นเป็นสาเหตุของการติดเชื้อ ซึ่งหลักฐานทางคลินิกดังกล่าวได้แก่ new onset of fever, purulent sputum หรือ leucocytosis ส่วนการวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุของการเกิดโรคทำได้โดยการส่ง transtracheal aspiration, เลือด, น้ำจากเยื่อหุ้มปอด เพาะเชื้อ การที่ต้องใช้เทคนิคทางจุลชีววิทยาที่เป็นวิธีที่ต้องมีการทำหัตถการ ก็เพื่อให้การเก็บสิ่งส่งตรวจมีคุณภาพ

การประเมินความรุนแรงของภาวะโรคปอดบวม สามารถทำได้โดยการซักประวัติและตรวจร่างกาย, ถ่ายภาพรังสีทรวงอก, ส่งเพาะเชื้อในเลือด, arterial blood gas รวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ เช่น complete blood count, serum electrolytes, renal และ liver function เพื่อที่จะประเมินว่ามีภาวะ multiple organ dysfunction หรือไม่ และหลักเกณฑ์ประเมินว่าผู้ป่วยมีภาวะปอดบวมในโรงพยาบาลที่รุนแรง ได้แก่

- เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก
- การหายใจล้มเหลว ซึ่งหมายถึง จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจหรือจำเป็นต้องได้รับออกซิเจน > 35% oxygen สำหรับรักษาให้ระดับ arterial oxygen saturation > 90%
- rapid radiographic progession, multilobar pneumonia หรือ cavitation ของ lung iinfiltrate
- มีอาการแสดงของ severe sepsis ร่วมกับความดันโลหิตต่ำ และ/หรือ end-organ dysfunction ซึ่งได้แก่ shock (systolic blood pressure < 90 mmHg หรือ diastolic blood pressure < 60 mmHg) จำเป็นต้องได้รับ vasopressors เป็นเวลามากกว่า 4 ชั่วโมง urine output < 20 ml/h หรือ total urine output < 80 ml ใน 4 ชั่วโมง (เว้นแต่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น) มีภาวะไตวายเฉียบพลันและจำเป็นต้องได้รับการฟอกไต

3.4.2.5 **การวินิจฉัย** Ventilator-Associated Pneumonia (Pingleton, *et al*, 1992)

ผู้ป่วยมีภาวะ new (progessive) หรือ persistent infiltrate และ purulent tracheal secretion ร่วมกับอย่างหนึ่งอย่างใดต่อไปนี้

- positive quantitative culture ของ protected specimen brush (PSB), bronchoalveolar lavage (BAL) หรือ protected BAL
- positive blood culture โดยเชื้อที่พบเป็นเชื้อชนิดเดียวกันกับชนิดที่เพาะได้จากสารคัดหลั่งจากทางเดินหายใจส่วนล่าง
- positive pleural fluid culture โดยเชื้อที่พบเป็นเชื้อชนิดเดียวกันกับชนิดที่เพาะได้จากสารคัดหลั่งจากทางเดินหายใจส่วนล่าง

3.4.2.6 **แผนวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล**

ใช้โปรแกรม SPSS for Windows version 10.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูลและกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$ โดย

ก. ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ใช้ logistic regression model for multivariate analysis ในการวิเคราะห์

ข. การเปรียบเทียบระยะเวลานอนโรงพยาบาลภายหลังเกิดการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ระยะเวลานอนในหอผู้ป่วยหนักภายหลังเกิดการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ระยะเวลานับตั้งแต่ผู้ป่วยมีไข้เมื่อเริ่มมีการติดเชื้อ *P. aeruginosa* จนกระทั่งไข้ลดลงจนเป็นปกติ การเปลี่ยนแปลงของ SAPII Score หรือ PRISM Score ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem กับกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวต่อยา imipenem ใช้ Wilcoxon Signed Ranks test วิเคราะห์

ค. การเปรียบเทียบระยะเวลานอนโรงพยาบาลภายหลังเกิดการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ระยะเวลานอนในหอผู้ป่วยหนักภายหลังเกิดการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem และไม่มีภาวะติดเชื้ออื่นร่วมด้วยในขณะเดียวกันนั้น กับกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวต่อยา imipenem และไม่มีภาวะติดเชื้ออื่นร่วมด้วยในขณะเดียวกันนั้น ใช้ Mann-Whitney U test ในการวิเคราะห์

ง. การเปรียบเทียบระยะเวลานอนโรงพยาบาลภายหลังเกิดการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem และได้รับยาในการรักษาภาวะติดเชื้อที่สอดคล้องกับความไวของเชื้อต่อยานั้น ๆ กับกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem แต่ได้รับยาในการรักษาภาวะติดเชื้อที่ไม่สอดคล้องกับความไวของเชื้อต่อยานั้น ๆ ใช้ Mann-Whitney U test วิเคราะห์

จ. การเปรียบเทียบอัตราตายที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ *P. aeruginosa* อัตราการรักษาล้มเหลว อัตราการพบเชื้อในตำแหน่งที่ติดเชื้อภายหลังสิ้นสุดการรักษา อัตราการมีผลการรักษาที่ดีขึ้นหรือหายจากการติดเชื้อภายหลังสิ้นสุดการรักษา และอัตราการตอบสนองต่อการรักษาภายใน 3 วันหลังให้การรักษา ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem กับกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวต่อยา imipenem ใช้ Mcnemar test ในการวิเคราะห์

ฉ. การเปรียบเทียบผลการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษา, ผลด้านการกำจัดเชื้อในตำแหน่งที่ติดเชื้อภายหลังสิ้นสุดการรักษา ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยดื้อต่อยา imipenem และได้รับยาในการรักษาภาวะติดเชื้อที่สอดคล้องกับความไวของเชื้อต่อยานั้น ๆ กับกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem แต่ได้รับยาในการรักษาภาวะติดเชื้อที่ไม่สอดคล้องกับความไวของเชื้อต่อยานั้น ๆ ใช้ Fisher exact test ในการวิเคราะห์

ช. รูปแบบการสั่งใช้ยาในการรักษาภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem และความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ผู้ป่วยได้รับในการรักษากับความไวของเชื้อต่อยานั้น ๆ แสดงผลในรูปของความถี่และร้อยละ