

ความชุกของเชื้อก่อโรคและปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยาเซฟไตรแอกซอนของโรคติดเชื้อสารน้ำในช่องท้องชนิด ปฏุนิภูมิต่อการรักษาในโรงพยาบาลปทุมธานี

Prevalence and Predictors of Ceftriaxone-resistance Pathogens in Spontaneous Bacterial Peritonitis in Pathum Thani Hospital

(Received: May 26, 2022 ; Accepted: June 17, 2022)

นัทชนัน ปรีชากรวิณ¹

Nutchanun Preechakawin¹

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อดื้อยา ceftriaxone ของโรคติดเชื้อสารน้ำในช่องท้องชนิดปฏุนิภูมิต่อการรักษา (spontaneous bacterial peritonitis) และผลต่ออัตราการเสียชีวิตเป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฏุนิภูมิและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานีตั้งแต่ ปี 2559-2564

ผลการศึกษา: รวบรวมผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ติดเชื้อได้ 125 ราย โดยร้อยละ 41 มีสาเหตุตับแข็งจากการดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง เพาะเชื้อขึ้นจากน้ำในช่องท้องหรือจากเลือดที่ร้อยละ 38 (48 จาก 125 ราย) และเป็นเชื้อดื้อยา Ceftriaxone ถึงร้อยละ 35 (17 จาก 48 ราย) เมื่อพิจารณาตามแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรค พบความชุกของเชื้อดื้อยา Ceftriaxone ในชุมชนที่ร้อยละ 21 ในกลุ่มเสี่ยงจากความสัมพันธ์กับสถานพยาบาลที่ร้อยละ 43 และเป็นติดเชื้อดื้อยาทั้งหมดในโรงพยาบาล ซึ่งเพิ่มสูงขึ้นตามลำดับ ปัจจัยที่ส่งเสริมต่อการติดเชื้อดื้อยานี้คือ ประวัติการได้รับยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Fluoroquinolone ภายใน 30 วันก่อนการติดเชื้อ (OR 3.61 [95% CI 1.35-9.69]) และการติดเชื้อที่เกิดขึ้นภายในโรงพยาบาล (OR 2.52 [95% CI 0.94-6.73]) โรคติดเชื้อสารน้ำในช่องท้องชนิดปฏุนิภูมินี้ส่งผลให้เกิดอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันถึงร้อยละ 38 ซึ่งปัจจัยที่มีผลคือการตรวจพบภาวะช็อค การเพาะเชื้อขึ้นจากน้ำในช่องท้องหรือเลือด และคะแนน MELD-Na ที่สูงตั้งแต่แรกรับ

สรุป: ความชุกของเชื้อดื้อยา Ceftriaxone ในโรคติดเชื้อสารน้ำในช่องท้องชนิดปฏุนิภูมินั้นเพิ่มสูงขึ้นในโรงพยาบาลปทุมธานี อีกทั้งยังพบได้มากหากมีประวัติเสี่ยงจากความสัมพันธ์กับสถานพยาบาลร่วมด้วย การให้ยาฆ่าเชื้อที่ครอบคลุมและเหมาะสมตั้งแต่ต้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Fluoroquinolone ในช่วง 30 วันก่อนการติดเชื้อหรือเป็นการติดเชื้อที่เกิดขึ้นภายในโรงพยาบาลและสถานพยาบาลน่าจะเป็นประโยชน์และสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตหากมีการค้นหากลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงร่วมด้วย

คำสำคัญ : ตับแข็ง; โรคติดเชื้อสารน้ำในช่องท้องชนิดปฏุนิภูมิ; ดื้อยา Ceftriaxone; อัตราการเสียชีวิต

Abstract:

Objective: To determine the prevalence, risk factor and clinical impact on mortality of spontaneous bacterial peritonitis caused by Ceftriaxone-resistance pathogens

Methods: We conducted a retrospective study of all spontaneous bacterial peritonitis episodes with or without positive blood and/or ascitic culture in hospitalization at Pathum Thani hospital (2016-2021)

¹ พบ. วว. อาจารย์สาขาโรคระบบทางเดินอาหาร กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลปทุมธานี

Results: In 125 patients, mostly cirrhosis (41%) were caused by chronic alcohol drinking. About 38% (48 of 125) of infection were culture positive; of these, 35% (17 of 48) were resistant to Ceftriaxone. The prevalence of Ceftriaxone resistance was 21% in community-acquired infections, 43% in healthcare associated infections and 100% in nosocomial acquisition. History of Fluoroquinolone exposure within 30 days (OR 3.61 [95% CI 1.35 to 9.69]) and nosocomial acquisition (OR 2.52 [95% CI 0.94-6.73]) of infection were the predictor of resistance to Ceftriaxone. Thirty-day mortality impacted by infection was 38%. Independent predictors of 30-day mortality were shock, positive culture and high initial MELD-Na score

Conclusion: The risk of Ceftriaxone resistance pathogens was particularly high in nosocomial-acquired episode of spontaneous bacterial peritonitis, and also occurred in healthcare-acquired cases. The adequacy of empirical antibiotics had significant effect on 30 days Fluoroquinolone exposure and Healthcare/nosocomial acquisition. High-risk subgroups (Shock, positive culture, High MELD-Na score) should be identified for reducing mortality.

Keywords : Cirrhosis; Spontaneous bacterial peritonitis; Ceftriaxone resistance; Mortality

บทนำ

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) คือการติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องแบบปฐมภูมิ โดยพบเป็นภาวะแทรกซ้อนและการติดเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน (Ascites) จากการศึกษาก่อนหน้าพบความชุกของการเกิดโรคนี้ ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลที่ร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วยโรคตับแข็ง และนำไปสู่อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลเฉลี่ยถึงร้อยละ 10-46 ตามแต่ละสถานการณ์(OEY, Rosalie C., et al. ,2018) อีกทั้งภาวะนี้ยังเพิ่มความเสี่ยงสูงขึ้นในการนอนโรงพยาบาลซ้ำภายใน 30 วันหลังจำหน่าย (hospital readmission)

เกณฑ์การวินิจฉัย คือการตรวจพบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (Neutrophil) ในสารน้ำจากช่องท้อง ตั้งแต่ 250 เซลล์/มม(Rostkowska, Karolina Anna; Szymanek-pasternak, Anna; Simon, Krzysztof Adam. ,2018) ขึ้นไปร่วมกับการเพาะเชื้อพบแบคทีเรียในสารน้ำ โดยไม่มีเหตุให้สงสัยการติดเชื้อทุติยภูมิ กลไกการเกิดโรคนี้ส่วนใหญ่มาจากโยกย้ายของแบคทีเรียผ่านทางลำไส้ (bacterial translocation) ทำให้แบคทีเรียแกรมลบ เช่น

Escherichia coli, *Klebsiella pneumonia* ถูกพบเป็นเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่และมักตอบสนองต่อการรักษาได้ดีต่อยาฆ่าเชื้อกลุ่ม 3rd generation Cephalosporin และ Quinolones

ปัจจุบันมีการใช้ยาฆ่าเชื้อที่บroad spectrum และแพร่หลายมากขึ้น โดยเฉพาะกลุ่มที่ออกฤทธิ์กว้าง (Broad spectrum antibiotic) จึงทำให้เริ่มมีรายงานการเกิดการติดเชื้อโรคนี้จากเชื้อแบคทีเรียดื้อยา (antibiotic-resistance pathogens) และแบคทีเรียแกรมบวกกลุ่ม gram-positive cocci เช่น *Streptococcus sp*, *Staphylococcus sp*. และ *Enterococcus sp*. มากขึ้น(FERNÁNDEZ, Javier; BERT, Frédéric; NICOLAS-CHANOINE, Marie-Hélène. ,2016),(Rostkowska, Karolina Anna; Szymanek-pasternak, Anna; Simon, Krzysztof Adam. ,2018) ซึ่งส่งผลทำให้การตอบสนองต่อยาฆ่าเชื้อที่แนะนำ (Empirical therapy) เป็นไปในทางที่ไม่ดี อีกทั้งยังเพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลที่ยาวนานมากขึ้นและอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น (Alexopoulou, Alexandra, et al. ,2016),(J Chaulk, M Carbonneau, H Qamar, et al. ,2014)

มีการศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องจากเชื้อแบคทีเรียดื้อยาฆ่าเชื้อกลุ่ม 3rd generation Cephalosporin โดยพบว่าปัจจัยที่ส่งผล ได้แก่ โรคประจำตัวโดยเฉพาะโรคเบาหวาน โรคไต ได้รับการยากดภูมิคุ้มกัน ประวัติได้รับการยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Cephalosporin มาก่อน การติดเชื้อที่เกิดภายหลังจากนอนโรงพยาบาล (nosocomially-acquired) และอีกหลายปัจจัยตามแต่ละการศึกษา(J Chaulk, M Carbonneau, H Qamar, et al. ,2014),(Sunjaya, Dharma B., et al. ,2019) ซึ่งมีคำแนะนำเรื่องการให้ยาฆ่าเชื้อในการรักษาภาวะติดเชื้อในช่องท้องนี้จาก European association for the study of the liver (EASL clinical practice guideline) ว่าการเลือกใช้ยาขึ้นอยู่กับปัจจัยสิ่งแวดล้อม (Nosocomial Vs community acquired) รูปแบบการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียตามท้องถิ่น (local bacterial resistance profiles) และความรุนแรงของการติดเชื้อ (severity of infection)⁷ จึงเป็นที่มาของการทำการศึกษาเพื่อประเมินลักษณะของเชื้อก่อโรค รูปแบบการตอบสนองต่อยาฆ่าเชื้อ และปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิของผู้ป่วยโรงพยาบาลปทุมธานี

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษารูปแบบความชุกของเชื้อก่อโรครวมถึงเชื้อแบคทีเรียดื้อยา (antibiotic-resistance pathogens) และเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกกลุ่ม gram-positive cocci ของโรคติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิ
2. เพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของโรคติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิ

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อ

ของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานีตั้งแต่ปี 2559-2564 โดยใช้วิธีการคำนวณหาขนาดของกลุ่มประชากรผ่านการทบทวนวรรณกรรม(X Ariza, J Castellote, et al. ,2012)จากโปรแกรม nQuery ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ร้อยละ 5 และกำหนดอำนาจการทดสอบเท่ากับร้อยละ 90 ดังแสดง

nQuery

File Edit View Assistants Predict Plot Help

Home Equivalence Tests for t Equiva

PTT0-1 / Chi Square Test for Two Proportions

	1
Test Significance Level, α	0.050
1 or 2 Sided Test?	2
Group 1 Proportion, π_1	0.647
Group 2 Proportion, π_2	0.183
Odds Ratio, $\Psi = \pi_2(1 - \pi_1) / (\pi_1(1 - \pi_2))$	0.122
Power (%)	90
Sample Size per Group, n	22

จะพบว่าต้องใช้ขนาดตัวอย่างไม่น้อยกว่า 22 คนต่อกลุ่ม และเมื่อเทียบอัตราการเกิดเชื้อดื้อยา Ceftriaxone ที่ร้อยละ 21.5 จากวรรณกรรมดังกล่าว(X Ariza, J Castellote, et al. ,2012) ต้องเพิ่มขนาดตัวอย่างเพื่อให้ครอบคลุมความชุกต่อการดื้อยาเท่ากับ $(22 \times 100) / 21.5 = 102.3$ คน หรืออย่างน้อย 103 คน

ประชากรและเกณฑ์การคัดเลือก

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตับแข็ง (cirrhosis) จากทั้งอาการ อาการแสดง ผลเลือดภาพรังสีวินิจฉัยหรือผลพยาธิวิทยา ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคการติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิ (spontaneous bacterial peritonitis) โดยมีเกณฑ์คือ พบเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Neutrophil) ในสารน้ำจากช่องท้องตั้งแต่ 250 เซลล์/มม³ ขึ้นไป และ/หรือ เพาะเชื้อพบแบคทีเรียในสารน้ำหรือจากเลือดในช่วงเวลาเดียวกัน (ascites or blood culture

เกณฑ์การคัดออก

1. เป็นการติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดทุติยภูมิ (secondary peritonitis)
2. มีการเพาะเชื้อจากสารน้ำในช่องท้องพบเชื้อแบคทีเรียก่อโรคมมากกว่า 1 ชนิดขึ้นไป

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์งานวิจัยลงในแบบบันทึกข้อมูล อันประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของประชากร อาทิเช่น เพศ อายุ โรคตับแข็ง โรคประจำตัว ยาที่ใช้เป็นประจำ ประวัติการนอนโรงพยาบาล อาทิเช่น อาการ อาการแสดง สัญญาณชีพ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง และข้อมูลของโรคการติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิ

การวิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้สถิติพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ถ้าข้อมูลไม่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอด้วย ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด-สูงสุด ส่วนการเปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติสำหรับตัวแปรชนิดต่อเนื่อง ผู้วิจัยจะใช้ Independent Student's t test หรือ Mann-Whitney U test ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มย่อย 2 กลุ่มหรือ One-way ANOVA หรือ Kruskal-Wallis test ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มย่อยมากกว่า 2 กลุ่มขึ้นไปตามความเหมาะสมของการกระจายตัวของข้อมูล หากปัจจัยใดมีค่า p -value < 0.05 จะนำไปวิเคราะห์ multivariate analysis ด้วย logistic regression analysis (forward stepwise method)

งานวิจัยครั้งนี้ ได้รับการพิจารณาและผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลปทุมธานี เลขที่ ปท 0032.203.4/64 เมื่อวันที่ 10 กันยายน 2564

ผลการศึกษา

รวบรวมผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลปทุมธานีตั้งแต่ 1 มกราคม 2559- 31

ธันวาคม 2564 และได้รับการส่งตรวจสารน้ำจากการเจาะน้ำในช่องท้องทั้งหมด 556 ราย พบว่าเข้าได้กับภาวะติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิทั้งหมด 125 ราย คิดเป็นร้อยละ 30

จากผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 125 รายนั้น อายุเฉลี่ย 56 ปี เป็นเพศชาย ร้อยละ 69.6 โดยสาเหตุของภาวะตับแข็งส่วนใหญ่ (ร้อยละ 40.8) มาจากการดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง พบมาจากไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ร้อยละ 18.4 และ ไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ร้อยละ 25.6 อีกทั้งยังเคยมีประวัติติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิมามาก่อนแล้วร้อยละ 8.8 อุณหภูมิร่างกายแรกรับของการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 37.9 องศาเซลเซียส พบภาวะความดันโลหิตต่ำหรือช็อค ร้อยละ 41.6 และมาพร้อมอาการเลือดออกทางเดินอาหาร ร้อยละ 16.8 โรคสมองจากโรคตับ (Hepatic encephalopathy) ร้อยละ 27.2

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแรกรับ พบค่ามัธยฐานของเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงถึง 9900 cell/ μ L ค่ามัธยฐานของการทำงานของตับพบ total bilirubin 4.0 mg/dL SGOT 82 U/L SGPT 37 U/L Alkaline phosphatase 130 U/L ระดับอัลบูมินในเลือด (albumin) 2.0 g/dL International normalized ratio (INR) เท่ากับ 1.6 และเมื่อคำนวณด้วย Model For End-Stage Liver Disease (MELD-Na) จะมีค่าสูงถึง 25.9 เท่ากับผู้ป่วยมีเสี่ยงต่อการเสียชีวิตถึงร้อยละ 19.6 ส่วนค่ามัธยฐานการทำงานของไตพบ serum creatinine 1.4 mg/dL

ผลตรวจสารน้ำในช่องท้องพบค่ามัธยฐานของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล 1401 cell/ μ L Serum ascites albumin gradients (SAAG) เท่ากับ 1.3 พบโปรตีนในสารน้ำในช่องท้อง 1.5 g/dL และเมื่อทำการเพาะเชื้อสารน้ำ พบอัตราเฉลี่ยของการพบเชื้ออยู่ที่ร้อยละ 38.4 โดยส่วนใหญ่เป็นเชื้อในกลุ่มกรัมลบ อาทิเช่น *Escherichia coli* *Klebsiella* spp. *Salmonella* spp. เป็นต้น

ตารางที่ 1 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้งหมดและจำแนกตามการดื้อยาฆ่าเชื้อ Ceftriaxone

คุณลักษณะทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด (125 คน)	ดื้อยาฆ่าเชื้อ Ceftriaxone (17 คน)	เพาะเชื้อไม่ขึ้น และ กลุ่มไม่ดื้อยาฆ่าเชื้อ Ceftriaxone (118คน)
อายุ (ปี)	56.6 (11.4)	55.4 (10.4)	56.7 (11.6)
เพศชาย (%)	71 (69.6)	12 (70.6)	71 (60.2)
สาเหตุของตับแข็ง (%)			
ไวรัสตับอักเสบบี	23 (18.4)	5 (29.4)	18 (15.3)
ไวรัสตับอักเสบบี	32 (25.6)	4 (23.5)	28 (20.3)
ไวรัสตับอักเสบบีและซี	1 (0.8)	0	1 (0.8)
แอลกอฮอล์	51 (40.8)	5 (29.4)	46 (39)
ไขมันพอกตับ*	19 (15.2)	3 (17.6)	16 (13.6)
โรคประจำตัวเดิม (%)			
เบาหวาน	22 (17.6)	2 (11.8)	20 (16.9)
ติดเชื้อ HIV	1 (0.8)	0	1 (0.8)
มะเร็งตับ	28 (22.4)	4 (23.5)	24 (20.3)
โรคกลุ่มภูมิแพ้ตนเอง	3 (2.4)	0	3 (2.5)
ยาประจำที่ได้รับ (%)			
Beta-blocker	50 (40)	4 (23.5)	46 (39)
Steroids	2 (1.6)	1 (5.9)	1 (0.8)
Immunomodulator	3 (2.4)	0	3 (2.5)
Proton-pump inhibitors (PPIs)	65 (52)	8 (47.1)	57 (48.3)
เคยติดเชื้อสาร์นาในช่องท้องปฐมภูมิ (%)	11 (8.8)	2 (11.8)	9 (8.4)
เคยได้รับยาฆ่าเชื้อในช่วง 1 เดือนก่อน(%)			
Third gen Cephalosporin	30 (24)	5 (29.4)	25 (21.2)
Fluoroquinolone	7 (5.6)	3 (17.6)	4 (3.4)
Broad-spectrum	5 (4)	2 (11.8)	3 (2.5)
อาการและอาการแสดง (%)			
อุณหภูมิร่างกายเรกซ์ (°C)	37.9 (1)	38.2 (0.9)	37.8 (1)
ภาวะซีด	52 (41.6)	9 (52.9)	43 (36.4)
เลือดออกทางเดินอาหาร	21 (16.8)	3 (17.6)	18 (15.3)
โรคสมองจากโรคตับ**	34 (27.2)	8 (47.1)	26 (22)
ผลเลือดทางห้องปฏิบัติการแรกรับ			
Sodium, mmol/L	131.4 (5.8)	130.7 (5.4)	131.5 (5.9)
Peripheral blood leukocyte, /μL	9900 (7295-13695)	7900 (6770-12300)	10200 (7780-13695)
Creatinine, mg/dL	1.4 (0.9-2.4)	1.7 (1.2-2.6)	1.4 (0.9-2.3)
SGOT, U/L	82 (57.5-136)	92 (68-136)	81 (58-134)
SGPT, U/L	37 (23.5-53.5)	42 (27-50)	37 (23-54)
Total bilirubin, mg/dL	4.0 (1.8-8.8)	8.6 (2.6-16.3)	3.8 (1.8-6.9)
Alkaline phosphatase, U/L	130 (95.5-176)	140 (103-187)	129 (95-173)
Albumin, g/dL	2.0 (1.7-2.4)	1.9 (1.6-2.0)	2.1 (1.7-2.4)

ตารางที่ 1 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้งหมดและจำแนกตามการดื้อยาฆ่าเชื้อ Ceftriaxone

คุณลักษณะทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด (125 คน)	ดื้อยาฆ่าเชื้อ Ceftriaxone (17 คน)	เพาะเชื้อไม่ขึ้น และ กลุ่มไม่ดื้อยาฆ่าเชื้อ Ceftriaxone (118คน)
International Normalized Ratio	1.6 (1.3-2.1)	2.0 (1.4-2.2)	1.6 (1.3-2.1)
MELD-Na	25.9 (8.3)	28.4 (6.7)	25.5 (8.5)
ผลตรวจสารน้ำในช่องท้อง			
เม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil, / μ L	1401 (662-3728)	2304 (1318-4704)	1306 (608-3387)
Serum ascites albumin gradients	1.3 (1.1-1.7)	1.3 (0.5-1.7)	1.4 (1.1-1.7)
Albumin, g/dL	0.5 (0.3-0.9)	0.6 (0.3-1)	0.5 (0.3-0.9)
Protein, g/dL	1.5 (0.9-2.2)	1.5 (0.3-2.1)	1.5 (0.9-2.2)
*ไขมันพอกตับ = NAFLD; **โรคสมองจากโรคตับ = Hepatic encephalopathy			

ตารางที่ 2 แสดงเชื้อก่อโรคทั้งหมดโดยจำแนกตามแหล่งที่มา

เชื้อก่อโรค	แหล่งที่มาของเชื้อก่อโรค		
	ในชุมชน (23 คน)	ในกลุ่มสัมพันธ์กับสถานพยาบาล (23 คน)	ในโรงพยาบาล (2 คน)
ดื้อยาฆ่าเชื้อ Ceftriaxone (จำนวน 17 คน)			
Vancomycin-resistant enterococcus	1	1	0
MDR, <i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0	1
CRE, <i>Enterobacter</i>	0	0	1
ESBL, <i>Escherichia coli</i>	1	6	0
CRE, <i>Escherichia coli</i>	1	1	0
MDR, <i>Klebsiella</i>	1	2	0
ไม่ดื้อยาฆ่าเชื้อ Ceftriaxone (จำนวน 31 คน)			
<i>Streptococcus</i>	3	6	0
<i>Staphylococcus</i>	1	2	0
<i>Bacillus</i> spp	1	0	0
<i>Escherichia coli</i>	11	2	0
<i>Klebsiella</i>	2	2	0
<i>Salmonella</i>	0	1	0

พบการติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิที่เป็นเชื้อดื้อยา ceftriaxone ถึงร้อยละ 44.7 ของการตรวจพบเชื้อทั้งหมด หรือคิดเป็นร้อยละ 13.6 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการวินิจฉัยโรคติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิ โดยพบว่าหากเป็นการติดเชื้อที่เกิดขึ้นจากชุมชนจะมีความเสี่ยงในการเป็นเชื้อดื้อยาในกลุ่ม ceftriaxone ที่ลดลงอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติโดยมี odd ratio เท่ากับ 0.39 (95 % CI 0.15-1.06) เช่นเดียวกับ การติดเชื้อที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับสถานพยาบาลและในโรงพยาบาล (healthcare/nosocomial acquired) ก็เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย odd ratio ที่ 2.52 (95 % CI 0.94-6.73) การได้รับยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Fluoroquinolone มาก่อน

ในช่วง 30 วันก่อนการวินิจฉัยพบเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อยาในกลุ่ม ceftriaxone ถึง 3.61 เท่า (95% CI 1.35-9.69) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากพิจารณาจากผลทางห้องปฏิบัติการแล้ว ระดับ total bilirubin ที่สูง ระดับอัลบูมินในเลือดที่ต่ำ และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil ของสารน้ำใน

ช่องท้องที่สูง มีแนวโน้มจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อยาในกลุ่ม Ceftriaxone เช่นกัน ส่วนปัจจัยเรื่องโรคเบาหวาน การได้รับยากดภูมิคุ้มกันชนิด steroids หรือประวัติการได้รับยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Third gen Cephalosporin หรือ Broad-spectrum มาก่อน ในช่วง 30 วัน ยังไม่พบเป็นปัจจัยส่งเสริมต่อการติดเชื้อยา ceftriaxone อย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อยา Ceftriaxone

ปัจจัยเสี่ยง	Odd ratio (95%CI)	p-value
เพศชาย	1.21 (0.46-3.22)	0.69
โรคเบาหวาน	0.62 (0.15-2.54)	0.74
โรคมะเร็งตับ	1.07 (0.38-3.01)	1.00
ได้รับยา steroids	3.84 (0.89-16.54)	0.25
ได้รับยา Proton-pump inhibitors	0.82 (0.34-1.99)	0.66
เคยติดเชื้อสารน้ำในช่องท้องปฐมภูมิ	1.38 (0.36-5.27)	0.65
เคยได้รับยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Fluoroquinolone	3.61 (1.35-9.69)	0.05
เคยได้รับยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Third gen Cephalosporin	1.32 (0.51-3.44)	0.55
เคยได้รับยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Broad-spectrum	3.20 (0.99-10.34)	0.14
แหล่งที่มาของการติดเชื้อ		
ในชุมชน	0.39 (0.15-1.06)	0.05
ในกลุ่มสัมพันธ์กับสถานพยาบาล และในโรงพยาบาล	2.52 (0.94-6.73)	0.05
ภาวะช็อค	1.58 (0.65-3.82)	0.31
เลือดออกทางเดินอาหาร	1.06 (0.33-3.37)	1.00
โรคสมองจากโรคตับ	2.38 (1.00-5.66)	0.08
อายุ		0.41
Peripheral blood leukocyte, , / μ L		0.15
Total bilirubin, mg/dL		0.04
Albumin g/dL		0.06
International normalized ratio		0.26
MELD-Na		0.32
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil ของสารน้ำในช่องท้อง		0.07

การติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมินี้ทำให้เกิดอัตราการเสียชีวิตที่สัมพันธ์ถึงร้อยละ 38.4 โดยอายุเฉลี่ยที่ 53.4 ปีในกลุ่มที่เสียชีวิตสัมพันธ์ และ 58.5 ปีในอีกกลุ่มซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภาวะช็อคที่พบแรกกับการนอนโรงพยาบาลเป็นอาการที่พบได้สูงถึงร้อยละ 66.7 ในกลุ่มผู้ป่วย

เสียชีวิต ซึ่งเมื่อเทียบกับอีกกลุ่ม (ร้อยละ 25.9) พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับอาการทางสมองจากโรคตับ (Hepatic encephalopathy) ที่ตรวจพบแรกรับจะสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยเสียชีวิตสัมพันธ์เมื่อเทียบกับอีกกลุ่ม คือ ร้อยละ 45.8 กับ ร้อยละ 15.6 และหากประเมินผล

เลือดทางห้องปฏิบัติการแรกจะพบกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตสัมพันธ์กับการติดเชื้อมีค่าการทำงานของไต (creatinine) ที่สูงกว่า คือ 2.0 mg/dL เทียบกับ 1.2 mg/dL ระดับโซเดียมในเลือดที่ต่ำกว่า คือ 130.2 mmol/L เทียบกับ 132.1 mmol/L ค่าการทำงานของตับที่ SGOT สูงกว่า คือ 121 U/L เทียบกับ 70 U/L SGPT ที่สูงกว่า คือ 47.5 U/L เทียบกับ 30 U/L ระดับอัลบูมินในเลือด (Albumin) ที่ต่ำกว่า คือ 1.9 g/dL เทียบกับ 2.1 g/dL ระดับ INR ที่สูงกว่า คือ 2.1 เทียบกับ 1.5 ซึ่งเมื่อคำนวณคะแนน MELD-Na จะพบคะแนนสูง 32 ในกลุ่มผู้ป่วยเสียชีวิตซึ่งสูงกว่ากลุ่มไม่เสียชีวิตหรือเสียชีวิตที่ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ (คะแนน 22.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้การเพาะเชื้อขึ้นในสารน้ำช่องท้องและเป็น

เชื้อดื้อยา ceftriaxone มีความชุกที่สูงกว่าในกลุ่มเสียชีวิตสัมพันธ์ คือ ร้อยละ 27.1 เทียบกับ ร้อยละ 5.2 ซึ่งสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

และเมื่อทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ในรูปแบบ multivariate analysis จะพบว่ามีเพียงภาวะช็อคที่ตรวจพบแรก (OR 5.01) การเพาะเชื้อขึ้นในสารน้ำช่องท้อง (OR 6.73) และคะแนน MELD-Na (OR 1.2) ที่สูงสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่เกิดจากการติดเชื้อสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิ ในแง่ปัจจัยเรื่องเพศ สาเหตุของตับแข็ง โรคประจำตัวเดิม ยาประจำที่ได้รับรวมถึงยากดภูมิคุ้มกัน ประวัติเคยติดเชื้อโรคนี้อีกก่อนแล้ว ยังไม่มีความชุกที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม

ตารางที่ 4 ตัวแปรและปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตภายใน 30 วันที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ

ปัจจัยเสี่ยง	เสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ SBP (จำนวน 48 คน)	ไม่เสียชีวิตหรือเสียชีวิตที่ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ SBP (จำนวน 77 คน)	p-value
อายุ (ปี)	53.4 (9.5)	58.5 (12.1)	0.01
เพศชาย (%)	33 (68.8)	50 (64.9)	0.66
สาเหตุของตับแข็ง (%)			
ไวรัสตับอักเสบบี	7 (14.6)	16 (20.8)	0.39
ไวรัสตับอักเสบบี	9 (18.8)	23 (29.9)	0.17
ไวรัสตับอักเสบบีและซี	0	1 (1.3)	1.00
แอลกอฮอล์	23 (47.9)	28 (36.4)	0.20
ไขมันพอกตับ*	8 (16.7)	11 (14.3)	0.72
โรคประจำตัวเดิม (%)			
เบาหวาน	9 (18.8)	13 (16.9)	0.79
ติดเชื้อ HIV	0	1 (1.3)	1.00
มะเร็งตับ	9 (18.8)	19 (24.7)	0.44
โรคกลุ่มภูมิแพ้ตนเอง	1 (2.1)	2 (2.6)	1.00
ยาประจำที่ได้รับ (%)			
Beta-blocker	19 (39.6)	31 (40.3)	0.94
Steroids	1 (2.1)	1 (1.3)	1.00
Immunomodulator	3 (6.3)	0	1.00
Proton-pump inhibitors (PPIs)	24 (50)	41 (53.2)	0.72
เคยติดเชื้อสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิ (%)	5 (10.4)	6 (7.8)	0.75
แหล่งที่มาของการติดเชื้อในชุมชน	23 (47.9)	41 (53.2)	0.56

ตารางที่ 4 ตัวแปรและปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตภายใน 30 วันที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ

ปัจจัยเสี่ยง	เสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ SBP (จำนวน 48 คน)	ไม่เสียชีวิตหรือเสียชีวิตที่ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ SBP (จำนวน 77 คน)	p-value
ในกลุ่มสัมพันธ์กับสถานพยาบาล	19 (39.6)	31 (40.3)	0.94
ในโรงพยาบาล	6 (12.5)	5 (6.5)	0.33
อาการและอาการแสดง (%)			
อุณหภูมิร่างกายเรื้อรัง (°C)	38 (1.0)	37.8 (0.9)	0.50
ภาวะช็อค	32 (66.7)	20 (25.9)	0.000
เลือดออกทางเดินอาหาร	12 (25)	9 (11.7)	0.05
โรคสมองจากโรคตับ**	22 (45.8)	12 (15.6)	0.000
ผลเลือดทางห้องปฏิบัติการแรกเริ่ม			
Sodium, mmol/L	130.2 (6.5)	132.1 (5.3)	0.01
Peripheral blood leukocyte / μ L	10100 (7975-14500)	9830 (7240-13100)	0.34
Creatinine, mg/dL	2.0 (1.3-3.1)	1.2 (0.8-1.7)	0.000
SGOT, U/L	121 (73-216)	70 (45-105)	0.000
SGPT, U/L	47.5 (30.5-62.5)	30 (19-47)	0.002
Total bilirubin, mg/dL	6 (3.3-16.9)	3.2 (1.5-5.7)	0.000
Alkaline phosphatase, U/L	139 (104-179.5)	122 (91-162)	0.27
Albumin g/dL	1.9 (1.5-2.3)	2.1 (1.8-2.4)	0.02
International Normalized Ratio	2.1 (1.6-2.8)	1.5 (1.3-1.9)	0.000
MELD-Na	32 (6.4)	22.4 (7.2)	0.000
ผลตรวจสารน้ำในช่องท้อง			
เม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil, / μ L	1636.7 (772-6499)	1364 (624-3168)	0.25
เพาะเชื้อขึ้นในสารน้ำจากช่องท้อง (%)	33 (68.8)	16 (20.8)	0.000
เชื้อดื้อยา Ceftriaxone (%)	13 (27.1)	4 (5.2)	0.001
*ไขมันพอกตับ = NAFLD; **โรคสมองจากโรคตับ = Hepatic encephalopathy			

ตารางที่ 5 Multivariate analysis ของปัจจัยเสี่ยงการเสียชีวิตภายใน 30 วันที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ

ปัจจัย	Odd Ratio (95% CI)	P-Value
ภาวะช็อค	5.01 (1.56-16.1)	0.007
เพาะเชื้อขึ้นในสารน้ำจากช่องท้อง	6.73 (2.12-21.35)	0.001
MELD-Na	1.2 (1.09-1.32)	0.000

สรุปและอภิปรายผล

จากผลการศึกษาของงานวิจัยนี้ พบความชุกของการติดเชื้อสารน้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิที่ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรคตับแข็งทั้งหมดที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลปฐมภูมิและทำหัตถการเจาะน้ำในช่องท้องส่งตรวจ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่มีมาก่อน¹

การติดเชื้อนี้ยังนำไปสู่การอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 38.4 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์สูงเช่นเดียวกับการศึกษาของต่างประเทศ^{1,8} โดยปัจจัยสำคัญที่ส่งผลคือ การเกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา (antibiotic-resistance pathogens) และแบคทีเรียแกรมบวกกลุ่ม gram-positive cocci ที่เพิ่มสูงขึ้นทั่วโลก เพื่อให้เกิด

ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีขึ้นและลดอัตราการเสียชีวิต สมาคม European association for the study of the liver (EASL) จึงมีคำแนะนำว่าการเลือกใช้ยาฆ่าเชื้อควรคำนึงถึงรูปแบบการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียตามท้องถิ่นนั้นๆ⁷ (local bacterial resistance profiles) ซึ่งสำหรับโรงพยาบาลปทุมธานีนั้น พบอัตราการติดเชื้อดื้อยา ceftriaxone ถึงร้อยละ 44.7 ของการตรวจพบเชื้อทั้งหมด และพบเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกถึงร้อยละ 29.2 ซึ่งสอดคล้องกับสถานการณ์ที่เกิดขึ้นทั่วโลกเช่นกัน²³

ประวัติการได้รับยาฆ่าเชื้อในกลุ่ม Fluoroquinolone มาก่อนในช่วง 30 วันก่อนการวินิจฉัย เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา ceftriaxone ของโรคสาร์น้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมิถึง 3.61 เท่า (95% CI 1.35-9.69) และประวัติการติดเชื้อที่เกิดขึ้นภายในชุมชน มีแนวโน้มที่จะเป็นการติดเชื้อดื้อยา ceftriaxone ที่ลดลง 0.39 เท่า เช่นเดียวกับประวัติการติดเชื้อที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับสถานพยาบาลและในโรงพยาบาล ก็มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาสูงขึ้น 2.52 เท่า ดังนั้นการซักประวัติเรื่องยาฆ่าเชื้อที่เคยได้รับ การจำแนกแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรค และผลทางห้องปฏิบัติการแรกรับที่พบระดับ total bilirubin ที่สูง ระดับอัลบูมินในเลือดที่ต่ำ หรือ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil ของสาร์น้ำในช่องท้องที่สูง จึงมีประโยชน์ช่วยตัดสินใจเลือกยาฆ่าเชื้อแรกรับสำหรับผู้ป่วยโรคนี้ในโรงพยาบาลปทุมธานี

ในแง่ของโรคเบาหวานที่เป็นโรคประจำตัว การได้รับยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Third generation Cephalosporin หรือ Broad spectrum ซึ่งน่าจะปัจจัยส่งเสริมต่อการดื้อยาของเชื้อก่อโรคดังในงานวิจัยต่างประเทศที่มีมาก่อน (J Chaulk, M Carbonneau, H Qamar, et al. ,2014), (Sunjaya, Dharma B., et al. ,2019) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยคิดว่าปัจจัยเรื่องระยะเวลาของโรคเบาหวานหรือระดับการควบคุมน้ำตาลในเลือดต่อเนื่อง หรือระยะเวลาของ

การได้รับยาฆ่าเชื้อ ปริมาณที่ได้รับต่อวันที่แตกต่างกัน อาจมีผลต่อการแปลผล ซึ่งอาจต้องเก็บข้อมูลเชิงลึกเพิ่มเติมต่อไป

งานวิจัยนี้เสนอให้เห็นว่า ภาวะช็อคที่ตรวจพบแรกรับ การเพาะเชื้อขึ้นของสาร์น้ำในช่องท้องหรือคะแนน MELD-Na ที่คำนวณได้สูงแรกรับจะมีความสัมพันธ์ต่ออัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น หากนำไปประยุกต์ใช้คงเป็นประโยชน์ในการพัฒนาศักยภาพการดูแลผู้ป่วยโรคนี้ต่อไป

การศึกษานี้เป็นผลงานเดี่ยวที่รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลปทุมธานีย้อนหลัง 6 ปี เพื่อศึกษารูปแบบการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียในท้องถิ่นตามคำแนะนำของสมาคม European association for the study of the liver (EASL)⁷ ถึงแม้จะไม่ใช้ข้อมูลของโรงพยาบาลทั้งจังหวัดแต่คิดว่ามีประโยชน์ในอนาคตสำหรับการวางแผนนโยบายของโรงพยาบาลปทุมธานีในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตได้ แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษารูปแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) และเก็บเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการนอนโรงพยาบาล จึงอาจทำให้ผู้ป่วยโรคนี้บางส่วนหลุดจากการศึกษา อาทิเช่น ลงข้อมูลในระบบไม่ครบหรือได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอก เป็นต้น อีกทั้งการศึกษานี้ไม่สามารถระบุได้ว่าการเพาะเชื้อของสาร์น้ำจากช่องท้องถูกบรรจุในขวดเพาะเชื้อรูปแบบเดียวกันหรือไม่ตลอดระยะเวลา 6 ปีที่ศึกษาจึงอาจมีผลต่อโอกาสการเพาะเชื้อขึ้นและการระบุการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ ซึ่งหากสามารถเพิ่มโอกาสการเพาะเชื้อขึ้นได้เช่น การใช้ขวดเพาะเชื้อสาร์น้ำในช่องท้องเช่นเดียวกับขวดเพาะเชื้อจากเลือด อาจทำให้ผลลัพธ์ของข้อมูลแม่นยำขึ้นได้

สรุป

ความชุกของเชื้อดื้อยา Ceftriaxone ในโรคติดเชื้อสาร์น้ำในช่องท้องชนิดปฐมภูมินั้นเพิ่มสูงในโรงพยาบาลปทุมธานี อีกทั้งยังพบได้มากหากมีประวัติเสี่ยงจากความสัมพันธ์กับสถานพยาบาลร่วมด้วย การให้ยาฆ่าเชื้อที่ครอบคลุมและเหมาะสมตั้งแต่ต้นใน



กลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับยาฆ่าเชื้อกลุ่ม
Fluoroquinolone ในช่วง 30 วันก่อนการติดเชื้อ
หรือเป็นการติดเชื้อที่เกิดภายในโรงพยาบาลและ

สถานพยาบาลน่าจะเป็นประโยชน์และสามารถช่วยลด
อัตราการเสียชีวิตหากมีการค้นหาผู้ป่วยที่มีความ
เสี่ยงสูงร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

- OEY, Rosalie C., et al. Microbiology and antibiotic susceptibility patterns in spontaneous bacterial peritonitis: A study of two Dutch cohorts at a 10-year interval: United European gastroenterology journal 2018;6.4:614-621.
- FERNÁNDEZ, Javier; BERT, Frédéric; NICOLAS-CHANOINE, Marie-Hélène. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology: Journal of hepatology 2016;65(5):1043-1054.
- Rostkowska, Karolina Anna; Szymanek-pasternak, Anna; Simon, Krzysztof Adam. Spontaneous bacterial peritonitis—therapeutic challenges in the era of increasing drug resistance of bacteria: Clinical and experimental hepatology 2018;4.4:224.
- Alexopoulou, Alexandra, et al. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia: World journal of gastroenterology 2016;22(15):4049.
- J Chaulk, M Carbonneau, H Qamar, et al. Third-generation cephalosporin-resistant spontaneous bacterial peritonitis: A single-centre experience and summary of existing studies. Can J Gastroenterol Hepatol 2014;28(2):83-88.
- Sunjaya, Dharma B., et al. Prevalence and predictors of third-generation cephalosporin resistance in the empirical treatment of spontaneous bacterial peritonitis: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier 2019:1499-1508.
- European Association for The Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis: Journal of hepatology 2018;69(2):406-460.
- X Ariza, J Castellote, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Journal of hepatology 2012;56:825-832