

Melioidosis

นายแพทย์พัชรสาร ลีนะสมิต

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

1. บทนำ

Melioidosis เป็นโรคติดเชื้อชนิดหนึ่ง มีเชื้อก่อโรคคือ *Burkholderia pseudomallei* ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิด gram-negative bacilli พบมากในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และออสเตรเลียตอนเหนือ โดยเฉพาะอย่างยิ่งทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย องค์ความรู้เกี่ยวกับโรคนี้เกือบทั้งหมดมาจากการศึกษาที่ทำในประเทศไทย ทว่าในภาษาไทยนั้นไม่มีชื่อเรียกโรคนี้โดยเฉพาะ ซึ่งตามศัพท์บัญญัติราชบัณฑิตยสถาน เรียกโรคนี้ว่า “โรคเมลิออยด์”

การดำเนินโรคนั้น สามารถเป็นได้ทั้ง acute, subacute และ chronic โดยอาจมีอาการคล้ายการติดเชื้ออื่น ๆ รวมถึงโรคไม่ติดเชื้อต่าง ๆ ได้หลายชนิด อาการของโรคอาจตรวจพบได้ง่ายว่ามีปัญหาที่ระบบอวัยวะใด หรืออาจมีเพียงไข้เรื้อรังโดยไม่พบอาการอื่นชัดเจนได้ โรค melioidosis ถือเป็นหนึ่งในการวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญของ โรคติดเชื้อในเขตร้อน (tropical infectious diseases) และ ไข้ไม่ทราบสาเหตุ (fever of unknown origin)

2. การติดต่อ (transmission)

ส่วนใหญ่แล้ว melioidosis จะเป็น community-acquired infection กล่าวคือ ผู้ป่วยได้รับเชื้อจากสิ่งแวดล้อมในชุมชน (แหล่งที่เป็น endemic area) แต่ก็พบว่ามีรายงานการระบาด (outbreak) ภายในโรงพยาบาลได้เช่นกันแต่พบน้อยกว่ากันมาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะรับเชื้อเข้าสู่ร่างกายโดยตรงจากการสัมผัสดินหรือน้ำที่มีการปนเปื้อนของเชื้อผ่านผิวหนังที่มีแผล รองลงมาคือรับเชื้อผ่านการหายใจเอาฝุ่นละอองที่มีการปนเปื้อนของเชื้อ ซึ่งมีรายงานการติดเชื้อของทหารอเมริกันที่ไปรบในสงครามเวียดนาม พบว่าทหารที่เป็นนักบินขับเฮลิคอปเตอร์โดยไม่ได้ลงไปรบด้วยนั้น ก็มีการติดเชื้อนี้ด้วยได้เช่นกัน คาดว่าตอกร่อนลงจอดเฮลิคอปเตอร์ อาจจะมีการสูดเอาละอองดินที่ถูกพัดปลิวขึ้นมาได้^{1,2} นอกจากนี้ยังอาจติดเชื้อนี้ได้จากการรับประทานอาหารหรือน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อ³ โดยทั่วไปแล้วไม่ถือว่าเชื้อสามารถแพร่จากคนสู่คนได้ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อนี้จึงไม่ต้องทำการแยกผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม อาจมีกรณีพิเศษจำเพาะบางอย่าง ซึ่งเกิดขึ้นไม่บ่อย และคาดว่า อาจจะเป็นช่องทางการติดต่อจากคนสู่คนได้ เช่น จากมารดาสู่ทารกผ่านทางกรให้ breast feeding การติดทางเพศสัมพันธ์จากผู้ติดเชื้อในอวัยวะเพศ เป็นต้น

ระยะฟักตัวของโรค (incubation period) เฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 9 วัน (1 – 21 วัน)⁴ แต่บางครั้งก็อาจนานกว่านี้ได้ ผู้ป่วยสามารถมีอาการของโรคได้หลังจากออกจาก endemic area ไปแล้วนานหลายเดือน หรือหลายปี ซึ่งเท่าที่มีการบันทึกไว้ ระยะฟักตัวที่นานที่สุดคือ 62 ปี⁵

3.ระบาดวิทยา

สำหรับบริเวณที่เป็น endemic area นั้น (ซึ่งส่วนใหญ่แล้วจะอยู่ในเอเชียใต้ เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และออสเตรเลียตอนเหนือ) โรค melioidosis เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของโรคปอดอักเสบชุมชน (community-acquired pneumonia) ชนิดที่เพาะเชื้อแบคทีเรียได้ในกระแสเลือด

ในประเทศไทย อุบัติการณ์ของโรคจะแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ ซึ่งจะพบผู้ป่วยสูงสุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ รองลงมาเป็นทางภาคเหนือ ส่วนภาคกลางและภาคใต้พบได้น้อยที่สุด โดยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยนั้น โรค melioidosis ถือเป็นสาเหตุการตายอันดับที่สาม (นับในกลุ่มของโรคติดเชื้อ) รองลงมาจาก การติดเชื้อ HIV/AIDS และวัณโรค ตามลำดับ ดังนั้นข้อมูลและการวิจัยต่าง ๆ เกี่ยวกับ melioidosis นี้ จึงมีมากที่สุดจากทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

โรคนี้มีอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันไปตามฤดู (seasonal variation) โดยพบว่าประมาณ 75% ของ case จะพบในช่วงฤดูฝน ซึ่งอาจอธิบายได้จากโอกาสที่จะสัมผัสดินและน้ำได้มากในฤดูนี้ นอกจากนี้ก็จะพบว่า อุบัติการณ์ของเชื้อก็จะมากขึ้นอย่างชัดเจน ตามหลังการเกิดภัยพิบัติทางธรรมชาติ เช่น น้ำท่วม แต่ที่น่าสนใจมากคือ เมื่อปี ค.ศ. 2004 ที่เกิดแผ่นดินไหวบริเวณเกาะสุมาตราจนก่อให้เกิดคลื่นสึนามิถล่มชายฝั่งหลายประเทศรอบมหาสมุทรอินเดีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่จังหวัดภูเก็ตนั้น พบว่าแผลที่ติดเชื้อ ส่วนหนึ่งเป็นจาก *Burkholderia pseudomallei* ทั้ง ๆ ที่บริเวณภาคใต้นั้น แม้จะมีผู้ป่วยบ้าง แต่ก็น้อยกว่ากันมากเมื่อเทียบกับทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยมีรายงานการติดเชื้อดังกล่าวจากทั้งผู้ป่วยที่รักษาในประเทศไทย และ ผู้ป่วยชาวยุโรปที่ได้รับบาดเจ็บจากคลื่นสึนามิแล้วบินกลับไปรักษาพยาบาลยังประเทศของเขา ซึ่งพบในภายหลังว่ามีการติดเชื้อนี้

4.ปัจจัยเสี่ยง

ผู้ป่วย melioidosis ที่เป็นผู้ใหญ่ ประมาณ 60 – 90% จะมีเงื่อนไขหรือปัจจัยแวดล้อมที่ชักนำให้เกิดโรค จากการศึกษาซึ่งสำรวจผู้ป่วยที่รักษาช่วงปี ค.ศ. 1997 ในโรงพยาบาลสี่แห่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ⁶ ได้แก่ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น, โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี, โรงพยาบาลศรีสะเกษ, และโรงพยาบาลสุรินทร์ พบปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิด melioidosis ได้แก่ โรคไต โรค thalassemia โรคเบาหวาน การ

มีโอกาสที่จะสัมผัสกับดินและน้ำมาก เช่น ชาวนา ส่วนการมี neutropenia ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดโรค melioidosis

นอกจากปัจจัยเสี่ยงตามข้างต้น เช่น เบาหวาน โรคไตเรื้อรัง แล้ว จากการศึกษาในทางตอนเหนือของประเทศออสเตรเลีย⁷ พบว่า การดื่มแอลกอฮอล์ โรคปอดเรื้อรัง อายุที่มากขึ้น (ในการศึกษาที่ว่่านี้นับที่ ≥ 45 ปี) เพศชาย ชาวพื้นเมือง Aborigin ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงด้วยเช่นกัน

การติดเชื้อในเด็กนั้น มักไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจน

5.อาการแสดงทางคลินิก

อาการทางคลินิกนั้นจะมีได้หลากหลาย^{8,9} สามารถติดเชื้อได้ในทุกระบบอวัยวะ โดยประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดจะมีการติดเชื้อที่ปอด และพบที่อื่น ๆ ลดหลั่นกันไป เช่น การเกิดฝีหนองในอวัยวะภายใน (visceral abscess) โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ตับและม้าม (hepatosplenic abscess) ได้ถึงประมาณ 50%⁹ การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนได้ผิวหนัง การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อในระบบกระดูกและข้อ ที่พบได้แต่น้อยกว่ามาก (ประมาณ 1 – 4%) เช่น ในระบบประสาทส่วนกลาง ในเยื่อหุ้มหัวใจ (ซึ่งอาจให้อาการคล้ายวัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจได้) การติดเชื้อนั้นอาจเป็นได้ในหลายตำแหน่งพร้อมกัน และประมาณครึ่งหนึ่งจะมีเชื้อในกระแสโลหิตซึ่งตรวจพบได้จากการเพาะเชื้อจากเลือด โดยประมาณ 10 – 20% สามารถมีการติดเชื้อรุนแรงจนเกิด septic shock ได้ ผู้ป่วยประมาณ 10% อาจพบเชื้อในกระแสเลือดเท่านั้น โดยหาตำแหน่งอวัยวะที่ติดเชื้อไม่พบ⁸ (primary bacteremia)

Pulmonary

จากการศึกษาผู้ป่วย community-acquired pneumonia (CAP) ที่มาโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น¹⁰⁻¹² ซึ่งเป็น endemic area ของ melioidosis นั้น พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง¹⁰ (หมายถึงมีการใช้เครื่องช่วยหายใจ มี septic shock หรือ มีภาวะอวัยวะทำงานล้มเหลว เช่น มีไตวาย) จะพบว่า เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* เป็นสาเหตุได้ถึง 19% (ในขณะที่เชื้อ *Streptococcus pneumoniae* นั้นพบ 13.3% และตรวจไม่พบเชื้อก่อโรค 41%) ถ้าศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลทั้งหมด¹¹ พบเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* เป็นสาเหตุได้ถึง 11% (*Streptococcus pneumoniae* พบ 11.4% และตรวจไม่พบเชื้อก่อโรค 42.9%) และสำหรับผู้ป่วยที่รักษาแบบผู้ป่วยนอกนั้น¹² เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* เป็นสาเหตุได้ 2.3% (ซึ่งเชื้อส่วนใหญ่จะยังเป็น *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Chlamydia pneumoniae* อยู่จะลงประมาณ 20 – 30% โดยครึ่งหนึ่งเป็นการติดเชื้อหลายชนิดผสมกัน)

ผู้ป่วย CAP ที่มีอาการรุนแรงนั้น อาจมีภาพถ่ายรังสีที่ดูค่อนข้างปกติในตอนแรก แล้วแย่ลงอย่างรวดเร็วในไม่กี่วัน โดยมีรอยโรคปรากฏที่ปอดทั้งสองข้าง ซึ่งเป็นลักษณะของ **blood-borne pneumonia** ได้ ผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเสียชีวิตค่อนข้างสูง

นอกจากการติดเชื้อปอดบวมที่รุนแรงหรือมีอาการอย่างเฉียบพลันแล้ว โรค **melioidosis** ยังสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อที่ปอดอย่างรวดเร็ว¹³ โดยลักษณะรอยโรคในภาพถ่ายรังสี (เช่น **fibroreticular infiltration** ที่ **upper lobe**) ร่วมกับการดำเนินโรคเร็วอาจทำให้ได้รับการวินิจฉัยพลาดไปเป็นวัณโรคได้ หรือ อาจมีลักษณะก้อนในปอด ซึ่งอาจมีลักษณะเป็นก้อนหนอง (**lung abscess**) หรือ คล้ายก้อนเนื้อซึ่งดูคล้ายเนื้องอก ทำให้วินิจฉัยพลาดเป็นมะเร็งได้

Visceral organ abscess

การเกิดฝีหนองในอวัยวะภายในนั้น สามารถเกิดได้ในหลายตำแหน่งโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ตับ และ ม้าม รองลงมาคือไต จากการศึกษาภาพ **ultrasound** ช่องท้องของผู้ป่วยโรค **melioidosis** และมีฝีหนองในอวัยวะภายใน ที่รักษาตัวในโรงพยาบาลขอนแก่น โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง¹⁴ พบว่า **71%** พบ **abscess** ในอวัยวะเดียว ได้แก่ ม้าม (**46%**) ตับ (**20%**) และ ไต (**5%**) โดยผู้ป่วย **29%** จะมี **abscess** ได้ในอวัยวะต่าง ๆ ตั้งแต่สองอวัยวะขึ้นไป ซึ่งที่พบบ่อยที่สุดคือ **abscess** ที่พบร่วมกันทั้งที่ตับและม้าม โดยพบได้ถึง **21%** ของผู้ป่วยทั้งหมดที่มี **abscess** โดยอวัยวะที่พบว่ามีหนองมากที่สุดคือ ม้าม (**74%** ของผู้ป่วยที่มี **abscess** ทั้งหมด) รองลงมาคือ ตับ (**46%**) ส่วนไตนั้นพบได้น้อยกว่า (**12%**) สำหรับลักษณะของ **abscess** ในแต่ละอวัยวะนั้น ส่วนใหญ่แล้วจะเป็น **abscess** ก้อนเล็ก ๆ หลาย ๆ ก้อน (**83%, 68%, 75%** ของ ม้าม ตับ และไต ตามลำดับ) มากกว่าที่จะเป็นก้อนเดียว โดยลักษณะทาง **ultrasound** จะบรรยาย **lesion** ส่วนใหญ่เป็น **target-like lesion** (**small, hypoechoic lesion with a tiny central echogenic spot**) และ **multiloculated lesion** (**multiple internal septation**) และอาจมีลักษณะ **bull's eye lesion** (คล้าย **target** แต่มี **larger central echogenic area**) ได้ แต่พบน้อยกว่า ขนาดของ **splenic abscess** นั้น **80%** จะมีขนาดเล็กกว่า **2 cm** โดยขนาดใหญ่กว่า **5 cm** พบได้เพียงประมาณ **4%** เท่านั้น ส่วนขนาดของ **liver abscess** นั้นประมาณ **48%** จะมีขนาดเล็กกว่า **2 cm** และประมาณ **27%** จะมีขนาดใหญ่กว่า **5 cm** โดยก้อน **melioidosis liver abscess** ที่มีขนาดใหญ่ขึ้นจะเป็นก้อนที่เป็น **multiloculated lesion** มี **internal septation**

ในกรณีที่เป็น **liver abscess** โดยทั่วไปเรามักจะแยกว่า เป็น **amoebic liver abscess** หรือ **pyogenic liver abscess** จากแบคทีเรียต่าง ๆ ซึ่งปกติแล้วในตำราต่างประเทศทั่วไปมักจะไม่ได้อ้างรวมถึง **melioidosis liver abscess** ไปด้วย ในประเด็นนี้ มีการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบ **liver abscess** ที่เกิดจาก **melioidosis** และ **pyogenic** จากเชื้อแบคทีเรียอื่น¹⁵ ซึ่งพบว่า จากประวัติแทบจะไม่มีมีความแตกต่างกัน แต่ **melioidosis liver abscess** จะมีประวัติเจ็บ **right upper quadrant** น้อยกว่า (**24% vs 44%**) การตรวจร่างกายก็คล้ายกัน แต่พบว่า **melioidosis liver abscess** จะมี **jaundice** น้อยกว่า (**26% vs 44%**) และ **right upper quadrant tenderness** น้อยกว่า (**47% vs 69%**) ในทางการ

ตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้น พบว่าค่า bilirubin ใน melioidosis liver abscess มีแนวโน้มต่ำกว่า การตรวจ imaging (การศึกษานี้ใช้ ultrasound) พบว่า melioidosis liver abscess มีลักษณะ multiple abscess cavities มากกว่า (82% vs 31%) และจะพบ splenic abscess ร่วมด้วยมากกว่า (56% vs 6%)

สำหรับผู้ป่วยที่มี splenic abscess นั้น การศึกษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น¹⁶ พบว่า จากผู้ป่วยที่มี splenic abscess ทั้งหมด 60 รายนั้น เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* เป็นสาเหตุได้ถึง 24 ราย (40%) โดยเป็นเชื้ออื่น ๆ 17 ราย (28.3%) และตรวจไม่พบเชื้อก่อโรคแน่ชัด 19 ราย (31.7%) ในการศึกษาี้ ผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น melioidosis splenic abscess นั้น มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานมากกว่ากลุ่มที่พบเชื้ออื่นอย่างมีนัยสำคัญ (75% vs 6%) ส่วนอัตราการมี splenomegaly หรือ กดเจ็บ LUQ นั้นไม่ต่างกัน ลักษณะของ splenic abscess ใน melioidosis นั้น จะเป็น multiple abscess ได้มากกว่า (92% vs 65%) อัตราการเกิด liver abscess ร่วมด้วยนั้น ไม่แตกต่างกัน และมักจะเป็น multiple abscess ด้วยกันทั้งสองกลุ่ม

Genitourinary tract

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะนั้น นอกจากที่ไต (renal abscess) ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว บางการศึกษายังพบว่า melioidosis สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อได้ในตำแหน่งอื่นอีก เช่น prostate gland¹⁷ (ประมาณ 2.5%), epididymis (เป็นรายงานผู้ป่วย¹⁸)

Parotid gland¹⁹

มักเป็นในผู้ป่วยเด็ก และประมาณ 90% จะเป็น unilateral ซึ่งอาจเป็นแบบเฉียบพลัน หรือ เรื้อรังได้ ผู้ป่วยอาจมีภาวะแทรกซ้อน เช่น การอักเสบลุกลามไปถึง facial nerve จนมี Bell's palsy ได้

Skin and soft tissue infection²⁰

การติดเชื้อที่ผิวหนัง อาจเป็นแบบเฉียบพลัน รุนแรงจนถึง necrotizing fasciitis ได้ หรือเป็นแบบเรื้อรัง ค่อยเป็นค่อยไป เป็นหนองใต้ชั้นผิวหนังก็ได้ ผู้ป่วยจะได้รับเชื้อจากการนำเชื้อเข้าสู่ผิวหนังโดยตรง กล่าวคือ ผ่านบาดแผล หรือ เชื้ออาจมาที่ผิวหนังผ่านกระแสเลือดก็ได้

Pericarditis²¹

พบน้อย และแยกได้ยากจาก tuberculous pericarditis การวินิจฉัย ต้องทำการเพาะเชื้อจาก pericardial fluid และการทำ pericardial biopsy

Mycotic aneurysm

โดยปกติแล้ว การติดเชื้อของเส้นเลือดแดง และมีการทำลายผนังเส้นเลือดจนโป่งพอง หรือที่เรียกว่า mycotic aneurysm นั้น มักจะเป็นจาก *Salmonella* หรือ *Staphylococcus aureus* แต่จากการศึกษาในบริเวณที่เป็น endemic area เช่นในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย พบว่า *Burkholderia pseudomallei* เป็นสาเหตุที่สำคัญ²² โดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น melioidosis mycotic aneurysm กับ การติดเชื้ออื่น ไม่พบว่าจะมีความแตกต่างกันในแง่ underlying disease (เบาหวาน, โรคไต) ดังนั้นจึงไม่สามารถทำนายเชื้อที่ก่อโรค mycotic aneurysm ได้จากประวัติโรคเหล่านี้ แต่จะพบว่า melioidosis จะมีโอกาสเพาะเชื้อได้จากเลือดมากกว่า mycotic aneurysm ที่เป็นจากเชื้ออื่น (41.2% vs 9.1%)

Joint infection

การเกิด septic arthritis สามารถเป็นได้ทั้ง monoarthritis, oligoarthritis, การเป็นหลายข้อนั้นสัมพันธ์กับการเกิด bacteremia ข้อที่มีการติดเชื้อนั้น เป็นได้หลากหลาย รวมถึงข้อที่เป็นได้ไม่บ่อย เช่น บริเวณ sternomanubrium joint²³ sternoclavicular joint²⁴ จากการศึกษาในจังหวัดขอนแก่น²⁴ พบว่าผู้ป่วยที่มี septic arthritis จาก melioidosis นั้นมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานมากกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้ออื่นอย่างมีนัยสำคัญ (72% vs 12%) ที่น่าสนใจคือ มีการติดเชื้อที่ข้อ upper extremity (ได้แก่ wrist, elbow, shoulder, sternoclavicular joint) มากกว่า lower extremity (ได้แก่ ankle, knee, hip joint) อย่างมีนัยสำคัญ (44% vs 10%)

Neurological melioidosis²⁵

ในประเทศไทยพบได้น้อยมาก ๆ อาการเป็นได้ตั้งแต่ meningitis, epidural abscess, subdural abscess, brain abscess, cerebritis, brainstem encephalitis, peripheral motor weakness (คล้าย Guillain-Barré syndrome)

6.การจัดแบ่งประเภท

จะเห็นได้ว่า melioidosis นั้น มีอาการแสดงทางคลินิกที่หลากหลายมาก ซึ่งอาจทำการจัดกลุ่มโรคได้ โดยพิจารณาจาก จำนวนอวัยวะที่มีการติดเชื้อ (โดยเป็นการประเมินตามอาการทางคลินิก) ผลการเพาะเชื้อในเลือด ความรุนแรงของโรค ลักษณะต่าง ๆ ดังกล่าวสามารถจัดกลุ่มโรคซึ่งจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตเมื่อให้การรักษา ดังนี้²⁶

Classification	No. organs involved	Blood culture	Severity of illness	Mortality rate (%)
Melioidosis with septic shock	Any	Pos	Fulminant sepsis / septic shock	80 – 95
Disseminated septicemic melioidosis	>1	Pos (mostly)	Sepsis to severe sepsis	40 – 50
Septicemic melioidosis	1	Pos	Sepsis to severe sepsis	10 – 40
Localized melioidosis	1	Neg	Fever to sepsis	0 – 10
Bacteremic melioidosis	0	Pos	Nil to fever	0
Asymptomatic melioidosis	0	Neg	Nil to healthy	0

จาก classification ตามตารางข้างต้น จะเห็นว่า melioidosis มีความรุนแรงที่หลากหลายมาก โดยผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น asymptomatic melioidosis นั้น มีหลักฐานการติดเชื้อจากการทดสอบทาง serology เท่านั้น แต่ไม่พบว่ามีอวัยวะใดที่ทำงานผิดปกติ

Bacteremic melioidosis พบการติดเชื้อจากการเพาะเชื้อในกระแสเลือด แต่จากการประเมินทางคลินิกแล้วไม่พบว่ามีอวัยวะใดที่น่าจะเกิดการติดเชื้อขึ้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีอาการเพียงไข้เท่านั้น หรือไม่มีอาการเลย อาจจะเป็นการแสดงเริ่มต้นของการติดเชื้อ

Localized melioidosis มีการติดเชื้อเฉพาะที่ เช่น ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ ต่อมน้ำลายอักเสบ เป็นต้น โดยตรวจไม่พบเชื้อในกระแสเลือด

Septicemic melioidosis อาการรุนแรง เพาะเชื้อขึ้นได้ในกระแสเลือด แต่มีอาการทางคลินิกเพียงอวัยวะเดียว เช่น lobar pneumonia

Disseminate septicemic melioidosis คล้าย septicemic melioidosis แต่มีอาการทางคลินิกในหลายอวัยวะ เช่น ผู้ป่วยมี liver abscess ร่วมกับการเกิด blood-borne pneumonia โดยที่ไม่มี septic shock

Melioidosis with septic shock เป็นลักษณะอาการที่รุนแรงที่สุด อัตราการตายสูง

7.การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

การยืนยันการวินิจฉัยด้วยการเพาะเชื้อถือเป็น gold standard ควรต้องมีการเจาะเลือดเพื่อเพาะเชื้อ และเก็บสิ่งส่งตรวจจากอวัยวะที่น่าจะมีการติดเชื้อ เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถขึ้นได้ใน media หลายชนิด ไม่ว่าจะเป็น blood agar, MacConkey agar ซึ่งเป็น media ทั่วไปสำหรับเพาะเชื้อ ในกรณีที่เก็บสิ่งส่งตรวจจาก non-sterile site (เช่น sputum) ซึ่งอาจปนเปื้อนด้วยจุลินทรีย์หลายชนิด จนยากแก่การแยกเชื้อ *Burkholderia*

pseudomallei เนื่องจากเชื้อจะโตค่อนข้างช้า ก็จะมี selective media คือ Ashdown agar ซึ่งมี crystal violet และ gentamicin ที่จะยับยั้งการเติบโตของจุลินทรีย์อื่น ๆ เพื่อแยกเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ออกมา

อย่างไรก็ตาม ระหว่างรอผลการเพาะเชื้อ ควรมีการส่งย้อมสี Gram stain ในเบื้องต้นก่อน ซึ่งเชื้อชนิดนี้ จะให้ลักษณะ Gram negative bacilli ที่ติดสีไม่สม่ำเสมอ โดยจะติดจางกว่าในตอนกลาง และ ติดสีแดงเข้มกว่าในส่วนปลาย ทั้งสองด้าน เรียกลักษณะแบบนี้ว่า safety pin appearance หรือ bipolar staining อย่างไรก็ตาม ไม่ได้มีเพียง *Burkholderia pseudomallei* เท่านั้น ที่ให้ลักษณะ Gram stain แบบนี้ได้ จึงต้องพิจารณาอาการทางคลินิก ประกอบการวินิจฉัยด้วย

ในกรณีที่การเพาะเชื้อให้ผลเป็นลบ อาจใช้วิธีอื่นในการช่วยวินิจฉัย เช่น การตรวจทาง serology หา antibody โดยวิธี indirect hemagglutination (IHA), ELISA, immunoassay ซึ่งวิธีการตรวจที่ใช้กันมานานและยังใช้กันอยู่มากที่สุดคือ indirect hemagglutination test (มักจะเรียกกันว่า melioid titer) ปัญหาของการตรวจนี้คือ sensitivity และ specificity ค่อนข้างต่ำ โดยจากการศึกษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ซึ่งใช้ผลการเพาะเชื้อเป็น gold standard พบว่า ถ้าใช้จุดตัดของ IHA ที่ $\geq 1:160$ ในการวินิจฉัย melioidosis จะมี sensitivity 70% และ specificity 67% เพียงเท่านั้น²⁷ การที่มี specificity ต่ำอาจเป็นเพราะในพื้นที่ endemic area นั้น ประชาชนอาจมี antibody ต่อเชื้ออยู่แล้ว จากการสัมผัสเชื้อในชุมชนโดยไม่มีอาการ และเนื่องจาก antibody จะต้องใช้เวลาระยะหนึ่งในการสร้างขึ้น ดังนั้นผลการตรวจ IHA จึงอาจให้ผลเป็นลบโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่เป็นการติดเชื้ออย่างเฉียบพลัน (acute septicemic melioidosis)

นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัด คือ ผลการตรวจ IHA แต่เพียงอย่างเดียวนี้ ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็น active หรือ subclinical infection หรือ เป็นช่วง convalescence แล้ว ดังนั้น จะต้องดูข้อมูล อาการแสดงทางคลินิก บัญชีเลี้ยงต่าง ๆ และถ้าเป็นไปได้ ควรเจาะ IHA อีกครั้งห่างจากครั้งแรกประมาณ 2 สัปดาห์ เพื่อดูว่ามีการเพิ่มขึ้นของ titer อย่างมีนัยสำคัญ (four-fold rising) หรือไม่ เพื่อพิจารณาประกอบการวินิจฉัย

นอกจากนี้ยังมีการตรวจวิธีอื่น ๆ อีก เช่น การตรวจหา antigen โดยวิธีต่าง ๆ เช่น latex agglutination, ELISA, immunofluorescence (IFA) การตรวจหากรดนิวคลีอิก เช่น polymerase chain reaction

8.การรักษา

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยโรค melioidosis นั้น จะแบ่งออกเป็นสองส่วนคือ การให้ยาในช่วงแรกเพื่อลดอัตราการตายในผู้ป่วยที่มีอาการ sepsis รุนแรง (intensive phase หรือ acute treatment) และการให้ยาเพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (eradication phase หรือ maintenance treatment) สำหรับการรักษาแบบดั้งเดิมในอดีตนั้น จะ

ใช้ยาสูตรผสมระหว่าง chloramphenicol + doxycycline + trimethoprim/sulfamethoxazole ในทั้งสองช่วงของการรักษา อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจาก *in vitro study*²⁸ ยาต่าง ๆ ที่อยู่ใต้อัตราการรักษาจะมี antagonistic effect ต่อกัน

Intensive phase

ข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยที่เป็น randomized controlled trial เปรียบเทียบสูตรยาการรักษาผู้ป่วย severe melioidosis ในช่วง intensive phase มีดังนี้

การศึกษาที่เปรียบเทียบการใช้สูตรยาดั้งเดิม กับ ceftazidime ตัวเดียว²⁹ หรือ ceftazidime + trimethoprim/sulfamethoxazole³⁰ พบว่า สูตรการรักษาแบบดั้งเดิมนั้น ด้อยกว่าสูตรที่ใช้ ceftazidime อย่างชัดเจน โดยสูตรการรักษาที่ใช้ ceftazidime นั้น เมื่อเทียบกับสูตรยาแบบดั้งเดิม สามารถลดอัตราการตายลงได้ประมาณครึ่งหนึ่ง^{29,30} ทำให้การใช้ ceftazidime (\pm trimethoprim/sulfamethoxazole) กลายเป็นยาหลักที่ใช้ในช่วงต้นของการรักษาผู้ป่วย melioidosis ที่มีอาการ sepsis อย่างรุนแรง แทนการใช้สูตรยาแบบดั้งเดิม

การเปรียบเทียบการใช้ ceftazidime กับ amoxicillin/clavulanate³¹ ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง พบว่าอัตราการตายโดยรวมทั้งสองกลุ่มเท่ากัน แต่กลุ่มที่เริ่มใช้ amoxicillin/clavulanate นั้น จะมีความล้มเหลวในการรักษามากกว่า โดยการศึกษาจะดูจาก อัตราการตอบสนองที่ไม่ดีหลังจากการรักษาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง จนมีการปรับเปลี่ยนสูตรยาการรักษาพร้อมกับอัตราการตายจากการติดเชื้อ

การเปรียบเทียบการใช้ ceftazidime กับ imipenem³² ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง พบว่าอัตราการตายโดยรวมของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน แต่ ceftazidime จะมีการรักษาล้มเหลวมากกว่า ซึ่งนิยามการรักษาล้มเหลวของการศึกษานี้คือ การตายหลังจากรักษาไปแล้วอย่างน้อย 48 ชั่วโมง, การเกิด septic shock หลังจากรักษาไปแล้วอย่างน้อย 72 ชั่วโมง, อุณหภูมิที่ยังคงมากกว่า 37.5 องศาเซลเซียสนาน 14 วัน, ยังมีเชื้อเพาะขึ้นจากเลือดหลังจากรักษาไปแล้ว 7 วัน

การเปรียบเทียบ ceftazidime + trimethoprim/sulfamethoxazole กับ cefoperazone/sulbactam + trimethoprim/sulfamethoxazole⁹ ไม่พบว่ามีผลแตกต่างทางสถิติ

การเปรียบเทียบ ceftazidime ตัวเดียว กับ ceftazidime + trimethoprim/sulfamethoxazole³³ สำหรับการรักษา severe melioidosis เมื่อพิจารณาถึงอัตราการตายแล้วไม่พบว่ามีผลแตกต่างทางสถิติ แต่พบว่ากลุ่มที่ได้ ceftazidime ตัวเดียวมีการเปลี่ยนแปลงยาที่ใช้รักษา (เนื่องจาก clinical failure) มากกว่า ซึ่งการวิเคราะห์เพิ่มเติมคาดว่า อาจเป็นเพราะมีความแตกต่างของความรุนแรงของโรคในสองกลุ่มการรักษา อย่างไรก็ตามข้อมูลตรงนี้บ่งชี้ว่าการให้ trimethoprim/sulfamethoxazole ในช่วง intensive phase ไม่ได้ช่วยลดอัตราการตาย

จากข้อมูลข้างต้น สูตรยาที่ใช้ในการรักษาช่วง intensive phase ในประเทศไทยคือ ceftazidime ตัวเดียว หรืออาจให้ร่วมกับ trimethoprim/sulfamethoxazole ก็ได้ ดังนั้น ถ้าผู้ป่วยแพ้ยา sulfa ก็สามารถใช้ ceftazidime เพียงตัวเดียว ซึ่งผู้เชี่ยวชาญบางท่านอาจยังแนะนำให้ใช้ trimethoprim/sulfamethoxazole ร่วมด้วยอยู่ เนื่องจากเป็นยาที่เข้าสู่เซลล์ได้ดี เพราะเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* นั้นจัดเป็น intracellular pathogen โดยทั่วไปแล้ว ระยะ intensive phase นี้จะรักษานานประมาณ 2 สัปดาห์ หรืออาจนานกว่าถ้ามีการตอบสนองที่ไม่ดี

ส่วน imipenem จะใช้เมื่อการตอบสนองต่อการรักษาไม่ค่อยดี หรือมีการรักษาล้มเหลว ซึ่งการใช้ imipenem เป็นยาเริ่มต้นแทน ceftazidime นั้น ดูจะยังไม่ค่อยเหมาะสมนัก สำหรับข้อมูลการใช้ meropenem นั้นมีข้อมูลจากการศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศออสเตรเลีย³⁴ ซึ่งไม่ใช่ randomized controlled trial พบว่าอัตราการตายในผู้ป่วยที่ได้ meropenem จะน้อยกว่า ceftazidime ซึ่งการสรุปให้ได้อย่างแน่นอนว่า meropenem ดีกว่า ceftazidime หรือไม่นั้น คงต้องรอข้อมูลจากการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ก่อน

การรักษาในช่วง intensive phase นี้ มีความพยายามใช้ G-CSF เป็น adjunctive therapy ด้วยหวังว่าจะช่วยลดอัตราการตายของจาก severe melioidosis ซึ่งข้อมูลจากรandomized controlled trial³⁵ ไม่พบว่า G-CSF จะสามารถลดอัตราการตายได้ แต่จะช่วยยืดระยะเวลาการตายออกไป

Eradication phase

เนื่องจาก melioidosis มีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องให้ยาต่อไปอีกสักระยะหนึ่ง ซึ่งการศึกษาในประเทศไทยแบบ randomized controlled trial ที่เปรียบเทียบการใช้ยาในช่วง eradication phase เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำมีดังนี้

การเปรียบเทียบระหว่าง amoxicillin/clavulanate³⁶ กับ สูตรการรักษาแบบดั้งเดิม (chloramphenicol + doxycycline + trimethoprim/sulfamethoxazole) พบว่า amoxicillin/clavulanate ปลอดภัยกว่า ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีกว่า แต่ประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำอาจจะดีกว่าการรักษาแบบดั้งเดิม จึงไม่ควรใช้เป็นสูตรหลัก อย่างไรก็ตาม amoxicillin/clavulanate เป็นยาที่สามารถใช้ได้ทั้งในเด็กและหญิงตั้งครรภ์ ในขณะที่ยาต่าง ๆ ที่อยู่ในสูตรแบบดั้งเดิมนั้นไม่สามารถให้ได้ จึงอาจพิจารณาใช้ในกรณีดังกล่าวนี้

การเปรียบเทียบระหว่าง doxycycline ตัวเดียว³⁷ กับ สูตรการรักษาแบบดั้งเดิม พบว่าการให้ doxycycline เพียงตัวเดียวจะเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคมากกว่าการรักษาแบบดั้งเดิมอย่างมาก จึงไม่แนะนำให้ใช้เลย

การศึกษาระหว่าง ciprofloxacin + azithromycin เป็นเวลา 12 สัปดาห์ เทียบกับ doxycycline + trimethoprim/sulfamethoxazole เป็นเวลา 20 สัปดาห์ พบว่า การให้ยาแบบแรกมีอัตราการเป็นซ้ำมากกว่าอย่างชัดเจน³⁸

การเปรียบเทียบระหว่าง doxycycline + trimethoprim/sulfamethoxazole กับ สูตรการรักษาแบบดั้งเดิม (chloramphenicol + doxycycline + trimethoprim/sulfamethoxazole) พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ (5.6% vs 6.6% ใน 1 ปี, $P = 0.79$) แต่พบว่าการให้ยาแบบแรกนั้น ผู้ป่วยทนยาได้ดีกว่า ในขณะที่การให้ยาแบบดั้งเดิมนั้น³⁹ จะมีผลข้างเคียงมากกว่า ดังนั้น chloramphenicol จึงไม่จำเป็นสำหรับกรณีนี้

จากข้อมูลข้างต้น การใช้ doxycycline + trimethoprim/sulfamethoxazole จึงกลายเป็นสูตรยาหลักที่ใช้ในประเทศไทยสำหรับ eradication phase เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ อย่างไรก็ตาม ในประเทศออสเตรเลีย สูตรยาหลักที่ใช้ในช่วงนี้จะไม่ใช้ doxycycline ร่วมด้วย กล่าวคือใช้เพียง trimethoprim/sulfamethoxazole เท่านั้น⁸ ซึ่งต่อมาในประเทศไทยก็ได้มีการทำการศึกษาระบบ randomized controlled trial เพื่อเปรียบเทียบการใช้ doxycycline + trimethoprim/sulfamethoxazole กับ trimethoprim/sulfamethoxazole สำหรับ eradication phase พบว่า อัตราการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้ doxycycline จะมีผลข้างเคียงมากกว่า ดังนั้น จึงสามารถใช้เพียง trimethoprim/sulfamethoxazole สำหรับป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้⁴⁰ โดยทั่วไปแล้วจะให้ขนาดประมาณ 12 – 20 สัปดาห์หรืออาจนานกว่านั้น เช่น กรณีที่มี abscess แล้วยังไม่หายไปหมด ซึ่งคงต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

9.ขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดยา ceftazidime ที่แนะนำคือ 2 g iv q 8 h ; ขนาดยา imipenem ที่แนะนำ³² คือ 1 g iv q 8 h

ขนาดยา trimethoprim/sulfamethoxazole ที่แนะนำ⁴¹ คือ 160/800 mg q 12 h สำหรับน้ำหนักตัว < 40 กิโลกรัม; 240/1200 mg q 12 h สำหรับน้ำหนักตัว 40 – 60 กิโลกรัม; 320/1600 mg q 12 h สำหรับน้ำหนักตัว > 60 กิโลกรัม

ขนาดยา amoxicillin/clavulanate ที่ใช้ในการรักษานั้น พบว่ามีความสับสน จึงมี consensus guideline ที่ทำระหว่างไทยกับออสเตรเลีย⁴² สำหรับขนาดยาที่ใช้ในการรักษา melioidosis โดยในช่วง intensive phase แนะนำให้ขนาด 20 mg ของ amoxicillin / 5 mg ของ clavulanate / kg ฉีด iv ทุก 4 ชั่วโมง หรือ 1.2 g iv q 4 h (ให้ load ด้วย 2.4 g iv ด้วย) และช่วง eradication phase แนะนำให้ใช้ขนาด 20 mg ของ amoxicillin / 5 mg ของ clavulanate / kg รับประทานวันละสามครั้ง หรือ ขนาด 1000/250 mg รับประทานวันละสามครั้งสำหรับผู้ป่วยหนัก < 60 กิโลกรัม และไม่เกิน 1500/375 mg รับประทานวันละสามครั้งสำหรับผู้ป่วยหนัก > 60 กิโลกรัม

10.สรุป

โรค melioidosis เป็นโรคในเขตร้อนที่มีถิ่นระบาดอยู่ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อได้ในหลายระบบอวัยวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ปอด และการเกิดฝีหนองในตับ ม้าม อาจมีการดำเนินโรคที่คล้ายกับโรคอื่น ๆ ได้หลากหลาย รวมถึงเป็นสาเหตุสำคัญของไข้ไม่ทราบสาเหตุอีกด้วย ควรคิดถึงความเป็นไปได้ของโรคนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น เบาหวาน โรคไตเรื้อรัง หรือ มาจากแหล่งระบาด เพื่อให้การรักษาได้อย่างถูกต้อง

เอกสารอ้างอิง

1. Howe C, Sampath A, Spotnitz M. The pseudomallei group: a review. *The Journal of infectious diseases* 1971;124:598-606.
2. Weber DR, Douglass LE, Brundage WG, Stallkamp TC. Acute varieties of melioidosis occurring in U. S. soldiers in Vietnam. *The American journal of medicine* 1969;46:234-44.
3. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clinical microbiology reviews* 2005;18:383-416.
4. Currie BJ, Fisher DA, Anstey NM, Jacups SP. Melioidosis: acute and chronic disease, relapse and re-activation. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2000;94:301-4.
5. Ngauy V, Lemeshev Y, Sadkowski L, Crawford G. Cutaneous melioidosis in a man who was taken as a prisoner of war by the Japanese during World War II. *Journal of clinical microbiology* 2005;43:970-2.
6. Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Chetchotisakd P, et al. Risk factors for melioidosis and bacteremic melioidosis. *Clinical infectious diseases* 1999;29:408-13.
7. Currie BJ, Jacups SP, Cheng AC, et al. Melioidosis epidemiology and risk factors from a prospective whole-population study in northern Australia. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 2004;9:1167-74.
8. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, et al. Endemic melioidosis in tropical northern Australia: a 10-year prospective study and review of the literature. *Clinical infectious diseases* 2000;31:981-6.
9. Chetchotisakd P, Porramatikul S, Mootsikapun P, Anunnatsiri S, Thinkhamrop B. Randomized, double-blind, controlled study of cefoperazone-sulbactam plus cotrimoxazole versus ceftazidime plus cotrimoxazole for the treatment of severe melioidosis. *Clinical infectious diseases* 2001;33:29-34.
10. Reechaipichitkul W, Pisprasert V. Severe community-acquired pneumonia (CAP) treated at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 2004;35:430-3.
11. Reechaipichitkul W, Lulitanond V, Tantiwong P, Saelee R, Pisprasert V. Etiologies and treatment outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) at

Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 2005;36:156-61.

12. Reechaipichitkul W, Lulitanond V, Sawanyawisuth K, Lulitanond A, Limpawattana P. Etiologies and treatment outcomes for out-patients with community-acquired pneumonia (CAP) at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 2005;36:1261-7.
13. Reechaipichitkul W. Clinical manifestation of pulmonary melioidosis in adults. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 2004;35:664-9.
14. Wibulpolprasert B, Dhiensiri T. Visceral organ abscesses in melioidosis: sonographic findings. *Journal of clinical ultrasound : JCU* 1999;27:29-34.
15. Vatcharapreechasakul T, Suputtamongkol Y, Dance DA, Chaowagul W, White NJ. *Pseudomonas pseudomallei* liver abscesses: a clinical, laboratory, and ultrasonographic study. *Clinical infectious diseases* 1992;14:412-7.
16. Sangchan A, Mootsikapun P, Mairiang P. Splenic abscess: clinical features, microbiologic finding, treatment and outcome. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2003;86:436-41.
17. Dhiensiri T, Eua-Ananta Y. Visceral abscess in melioidosis. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1995;78:225-31.
18. Demar M, Ferroni A, Dupont B, Eliazewicz M, Bouree P. Suppurative epididymo-orchitis and chronic prostatitis caused by *Burkholderia pseudomallei*: a case report and review. *Journal of travel medicine* 2005;12:108-12.
19. White NJ. Melioidosis. *Lancet* 2003;361:1715-22.
20. Wang YS, Wong CH, Kurup A. Cutaneous melioidosis and necrotizing fasciitis caused by *Burkholderia pseudomallei*. *Emerging infectious diseases* 2003;9:1484-5.
21. Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Kiatchoosakun S, Kularbkaew C. Melioidosis pericarditis mimicking tuberculous pericarditis. *Clinical infectious diseases* 2010;51:e46-9.
22. Anunnatsiri S, Chetchotisakd P, Kularbkaew C. Mycotic aneurysm in Northeast Thailand: the importance of *Burkholderia pseudomallei* as a causative pathogen. *Clinical infectious diseases* 2008;47:1436-9.
23. Borgmeier PJ, Kalovidouris AE. Septic arthritis of the sternomanubrial joint due to *Pseudomonas pseudomallei*. *Arthritis and rheumatism* 1980;23:1057-9.
24. Kosuwon W, Taimglang T, Sirichativapee W, Jeeravipoolvarn P. Melioidotic septic arthritis and its risk factors. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2003;85-A:1058-61.
25. Woods ML, 2nd, Currie BJ, Howard DM, et al. Neurological melioidosis: seven cases from the Northern Territory of Australia. *Clinical infectious diseases* 1992;15:163-9.
26. Leelarasamee A. Recent development in melioidosis. *Current opinion in infectious diseases* 2004;17:131-6.

27. Teparrugkul P. Indirect hemagglutination test for the diagnosis of melioidosis in Ubon Ratchathani. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 1997;14:17-9.
28. Dance DA, Wuthiekanun V, Chaowagul W, White NJ. Interactions in vitro between agents used to treat melioidosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1989;24:311-6.
29. White NJ, Dance DA, Chaowagul W, Wattanagoon Y, Wuthiekanun V, Pitakwatchara N. Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. *Lancet* 1989;2:697-701.
30. Sookpranee M, Boonma P, SUSAENGAT W, Bhuripanyo K, Punyagupta S. Multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime plus co-trimoxazole with chloramphenicol plus doxycycline and co-trimoxazole for treatment of severe melioidosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1992;36:158-62.
31. Suputtamongkol Y, Rajchanuwong A, Chaowagul W, et al. Ceftazidime vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of severe melioidosis. *Clinical infectious diseases* 1994;19:846-53.
32. Simpson AJ, Suputtamongkol Y, Smith MD, et al. Comparison of imipenem and ceftazidime as therapy for severe melioidosis. *Clinical infectious diseases* 1999;29:381-7.
33. Chierakul W, Anunnatsiri S, Short JM, et al. Two randomized controlled trials of ceftazidime alone versus ceftazidime in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of severe melioidosis. *Clinical infectious diseases* 2005;41:1105-13.
34. Cheng AC, Fisher DA, Anstey NM, Stephens DP, Jacups SP, Currie BJ. Outcomes of patients with melioidosis treated with meropenem. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;48:1763-5.
35. Cheng AC, Limmathurotsakul D, Chierakul W, et al. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. *Clinical infectious diseases* 2007;45:308-14.
36. Rajchanuvong A, Chaowagul W, Suputtamongkol Y, Smith MD, Dance DA, White NJ. A prospective comparison of co-amoxiclav and the combination of chloramphenicol, doxycycline, and co-trimoxazole for the oral maintenance treatment of melioidosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1995;89:546-9.
37. Chaowagul W, Simpson AJ, Suputtamongkol Y, Smith MD, Angus BJ, White NJ. A comparison of chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, and doxycycline with doxycycline alone as maintenance therapy for melioidosis. *Clinical infectious diseases* 1999;29:375-80.
38. Chetchotisakd P, Chaowagul W, Mootsikapun P, Budhsarawong D, Thinkamrop B. Maintenance therapy of melioidosis with ciprofloxacin plus azithromycin compared with cotrimoxazole plus doxycycline. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2001;64:24-7.
39. Chaowagul W, Chierakul W, Simpson AJ, et al. Open-label randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline, and chloramphenicol compared with trimethoprim-sulfamethoxazole and doxycycline for maintenance therapy of melioidosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005;49:4020-5.

40. Chetchotisakd P, Chierakul W, Chowagul V, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole alone or with doxycycline for eradication phase treatment of melioidosis (MERTH-study group). Presented at the VI World Melioidosis Congress, Townsville, QL, Australia, December 3, 2010. abstract.
41. Cheng AC, McBryde ES, Wuthiekanun V, et al. Dosing regimens of cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) for melioidosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:4193-9.
42. Cheng AC, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Consensus guidelines for dosing of amoxicillin-clavulanate in melioidosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2008;78:208-9.