การศึกษาไปข้างหน้าของการรักษาด้วย เศฟไตรอะโซน ในการติดเชื้อที่กรวยไต ในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อ เอชเชอริเชีย โคไล และ เคลปซิลลา ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส

นางสาว กมลวรรณ จุติวรกุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-7050-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A PROSPECTIVE STUDY OF CEFTRIAXONE TREATMENT OF ACUTE FEMALE PYELONEPHRITIS CAUSED BY ESCHERCHIA COLI OR KLEBSIELLA WITH PRODUCING VERSUS NON-PRODUCING OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE

Miss Kamonwan Jutivorakool

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic year 2004

ISBN 974-17-7050-2

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาไปข้างหน้าของการรักษาด้วย เศฟไตรอะโซน ในการติดเชื้อที่กรวยไตในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อ เอชเชอริเชีย โคไล และ เคลปซิลลา ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส
โดย	นางสาว กมลวรรณ จุติวรกุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สวนกระต่าย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สวนกระต่าย)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)

..... กรรมการ
(อาจารย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กมลวรรณ จุติวรกุล : การศึกษาไปข้างหน้าของการรักษาด้วย เศฟไตรอะโซน ในการติดเชื้อที่กรวยไตในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อ เอชเชอริเชีย โคไล หรือ เคลปซิลลาที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส (A PROSPECTIVE STUDY OF CEFTRIAXONE TREATMENT OF ACUTE FEMALE PYELONEPHRITIS CAUSED BY ESCHERICHIA COLI OR KLEBSIELLA WITH PRODUCING VERSUS NON-PRODUCING OF EXTENDED-SPECTRUM-BETA-LACTAMASE). อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. ชุษณา สวนกระต่าย ; 109 หน้า. ISBN 974-17-7050-2.

ปัจจุบันพบการเพิ่มขึ้นของเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella* ที่ผลิตเอ็นซัยม์ เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (extended-spectrum beta-lactamase) ทั่วโลกและเป็นปัญหาสำคัญ ในปัจจุบันไม่มีข้อสรุปว่า การรักษาด้วย cephalosporin จะเหมาะสมสำหรับการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่สร้างเอ็นซัยม์นี้ เนื่องจากไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ randomized การศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย และศึกษาความชุกของเชื้อดังกล่าวที่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (extended-spectrum beta-lactamase) ระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ.2548 โดยวิเคราะห์ผลการรักษาทางคลินิกหลังจากให้ ceftriaxone แล้ว 72 ชั่วโมง

จากผลการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 52 ราย มีช่วงอายุระหว่าง 58.61±19.91 ปี ความชุกของเชื้อ *E.coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยายพบร้อยละ 36 กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย ไม่มีความแตกต่างกันของอายุ โรคประจำตัว หรือความรุนแรงของโรค ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย จากการวิเคราะห์ multivariate analysis ได้แก่ การมีประวัติเป็นโรคติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะเร็วๆนี้มาก่อน กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยายพบว่าระยะเวลาของการตรวจไม่พบไข้หลังการรักษา (67.83 กับ 58.38 ชั่วโมง, p=0.428) ระยะเวลาเฉลี่ยของการนอนโรงพยาบาล (15.83 กับ 6.54 วัน, p=0.06) และการตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง (33.3 กับ 19.2%, p=0.423) ไม่แตกต่างกับกลุ่มติดเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยายตามลำดับ แต่ผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiologic outcome) ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยายมีอัตราน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ (75% กับ 100%, p=0.017) ตามลำดับ

โดยสรุปการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์และไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย ในผู้ป่วยหญิงด้วยยา ceftriaxone พบว่าผลการรักษาทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมงไม่แตกต่างกัน

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา 2547	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4674702830 : MAJOR MEDICINE (INFECTIOUS DISEASE)
KEYWORD: ESBL/ ACUTE PYELONEPHRITIS/ KLEBSIELLA/ ESCHERICHIA COLI /CEFTRIAXONE
KAMONWAN JUTIVORAKOOL: A PROSPECTIVE STUDY OF CEFTRIAXONE TREATMENT OF ACUTE FEMALE PYELONEPHRITIS CAUSED BY ESCHERICHIA COLI OR KLEBSIELLA WITH PRODUCING VERSUS NON-PRODUCING OF EXTENDED-SPECTRUM-BETA-LACTAMASE. THESIS ADVISOR: ASSO. PROF. CHUSANA SUANKRATAY, M.D. Ph.D. 109 pp. ISBN 974-17-7050-2.

Extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* have become recognized as a worldwide problem. Much controversy exists as to whether cephalosporin treatment is appropriate for infections caused by ESBL-producing organisms because no randomized studies have been performed. This study aimed to evaluate the therapeutic outcome of ceftriaxone treatment of acute female pyelonephritis caused by ESBL-producing *E. coli* or *Klebsiella*, and to determine the prevalence of ESBL-producing organisms.

We performed a prospective study of hospitalized female patients with acute pyelonephritis caused by *E. coli* or *Klebsiella* with or without producing of ESBLs between 2004 and 2005. The clinical outcomes were assessed at 72 hours after ceftriaxone therapy.

There were fifty-two patients (the mean age of 58.61± 19.91 years). The prevalence of ESBLs was 31.6%. There were no significant difference in age, underlying disease or clinical severity between the two groups. Independent risk factor for ESBL-producing strains, analyzed by multivariate analysis, was a recent history of previous urinary tract infection. There were no difference in fever clearance time (67.83 vs. 58.38 hours, p = 0.428), mean length of hospital stay (15.83 vs. 6.54 days, p=0.06) and therapeutic response rate (33.3 vs. 19.2%, p=0.423) between the ESBL-producing and non-ESBL producing group, respectively. However microbiologic outcome in ESBL-producing group was poorer than non-ESBL producing group (response rate 75% vs. 100%, p=0.017 respectively)

Inclusion, there is no different outcome between ceftriaxone treatment of acute female pyelonephritis caused by *E. coli* or *Klebsiella* with and without producing of ESBLs.

Department Medicine	Student's signature
Field of study Medicine	Advisor's signature
Academic year 2004	Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. รศ. พญ. พรรณพิศ สุวรรณกูล ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็น
2. รศ. นพ. ชุษณา สวนกระต่าย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
3. คุณ อุษณีย์ อภิบาลแบ ให้ความช่วยเหลือในการพิมพ์ข้อมูลต่างๆ

กลุ่มงานอายุรกรรมกลุ่มงานจุลชีววิทยา โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

1. พญ. พัชรา ธนธีรพงษ์ ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย
2. คุณ กิจภรณ์ โฆธิพันธุ์ ให้ความช่วยเหลือในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ตรวจหาเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส

กลุ่มงานอายุรกรรม และกลุ่มงานจุลชีววิทยา โรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี

1. นพ. จิระชัย วัยวราวุธ ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย
2. นพ. สญชัย จันทร์ศรีตระกูล ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย และให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูล
3. คุณ วัชรี จรกา ให้ความช่วยเหลือในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ตรวจหาเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ
กิตติกรรมประกาศ.....ฉ
สารบัญ.....ช
สารบัญตาราง..... .ฌ
สารบัญรูปภาพ.....ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....1
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....1
1.2. คำถามการวิจัย.....2
1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....3
1.4. สมมติฐาน.....3
1.5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....3
1.6. วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....4
1.7. ปัญหาทางจริยธรรม.....4
1.8. ขอบเขตการวิจัย.....4
1.9. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....6
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....38
3.1 รูปแบบการวิจัย.....38
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....38
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....39
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....42
3.5 การดำเนินการวิจัย.....43
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....44
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....44
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....45

หน้า

บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....69
รายการอ้างอิง.....78
ภาคผนวก.....95
ภาคผนวก ก.....96
ภาคผนวก ข.....99
ภาคผนวก ค.....100
ภาคผนวก ง.....101
ภาคผนวก จ.....107
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....109

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1 ชนิดของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส.....24

ตารางที่ 2.2 ชนิดของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสโดยแบ่งตามคุณสมบัติของโมเลกุล และหน้าที่ของเอ็นซัยม์.....26

ตารางที่ 2.4 แสดงอุบัติการณ์ของเชื้อ *K. pneumoniae* หรือ *E. coli* และ Enterobacteriaceae อื่นๆของประเทศต่างๆ 27

ตารางที่ 2.5.1 การตรวจคัดกรองและตรวจยืนยันเอ็นซัยม์ESBLด้วยวิธี disc diffusion.....28

ตารางที่ 2.5.2 การแปรผลความไวต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี disc diffusion และ broth dilution.....29

ตารางที่ 2.5.3 การตรวจคัดกรองและตรวจยืนยันเอ็นซัยม์ESBLด้วยวิธี broth dilution.....30

ตารางที่ 2.7.1 การศึกษาการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินใน ผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL.....31

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา.....53

ตารางที่ 4.2.1 ลักษณะอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา.....54

ตารางที่ 4.2.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา.....55

ตารางที่ 4.2.3 แสดงข้อมูลผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะและเลือดของผู้ป่วย ทั้งหมดที่เข้าการศึกษา.....56

ตารางที่ 4.2.4 ผลการตรวจหาค่า minimal inhibitory concentration ต่อยาceftriaxone ของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่เพาะขึ้นจากปัสสาวะของ ผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา.....57

ตารางที่ 4.2.5 แสดงข้อมูลความรุนแรงของโรคและระยะเวลารับการรักษา ในโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา.....57

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL.....58

ตารางที่ 4.4.1 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ E. coli หรือ Klebsiella ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL.....59

ตารางที่ 4.4.2 ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL จากการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis.....60

หน้า

ตารางที่ 4.5 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ*Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL....61

ตารางที่ 4.6.1 แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL.....62

ตารางที่ 4.6.2 ข้อมูลการดื้อยาหลายกลุ่มของเชื้อ *E. coli* และ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL.....63

ตารางที่ 4.6.3 ผลการตรวจหาค่า minimal inhibitory concentration ต่อยา ceftriaxone ของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่เพาะขึ้นจากปัสสาวะของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL.....63

ตารางที่ 4.7.1 ความรุนแรงของโรคของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL.....64

ตารางที่ 4.7.2 ผลการรักษาผู้ป่วยที่ 72 ชั่วโมง ของผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* และ *Klebsiella*ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL.....65

ตารางที่ 4.7.3 ผลการรักษาที่ 14 วัน ในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL.....66

ตารางที่ 4.7.4 แสดงข้อมูลต่างๆและผลการรักษาของผู้ป่วย 12 คนที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส.....67

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 2.1 แสดงวิวัฒนาการของเชื้อแบคทีเรียในการดื้อยาและการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา..7
ภาพที่ 2.2 แสดงกลไกการดื้อยากลุ่มเบต้าแลกแตม.....8
ภาพที่ 2.3 แสดงตรวจยืนยันการสร้างเอ็นซัยม์ ESBLโดยวิธี double disc.....17
ภาพที่ 2.4 แสดง แสดงตรวจยืนยันการสร้างเอ็นซัยม์ ESBLโดยวิธี combination disc.....18
ภาพที่ 2.5 แสดงการตรวจยืนยันการสร้างเอ็นซัยม์ด้วยวิธี E-test.....19

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

β-lactamase	=	beta-lactamase enzymes
CAZ	=	Ceftazidime
CRF	=	case record form
Cr	=	creatinine
CTX	=	Cefotaximase
DRSP	=	drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*
E. coli	=	*Escherichia coli*
ESBL	=	Extended spectrum-beta-lactamase
E-test	=	Epsilon test
Hct.	=	hematocrit
K. pneumoniae	=	*Klebsiella pneumoniae*
MDR	=	multi-drug resistance
MRSA	=	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MIC	=	minimal inhibitor concentration
NCCLS	=	National Committee of Clinical Laboratory Standard
UA	=	urine examination
S. aureus	=	*Staphylococcus aureus*
SHV	=	sulfhydryl variable
spp.	=	species
TEM	=	Temoniera
UTI	=	urinary tract infection
WBC	=	white blood cell

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (background and rationale)

ปัจจุบันพบเชื้อแบคทีเรียมีการพัฒนาการดื้อยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้น ในระยะแรกมีการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียกรัมลบก่อน ต่อมาพบเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกที่ดื้อยาเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งชนิดของเชื้อแบคทีเรียและชนิดของยาปฏิชีวนะที่ดื้อ การดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียเริ่มเข้าสู่ภาวะวิกฤต มีการแพร่กระจายในวงกว้างทั้งในชุมชนและในโรงพยาบาล

นอกจากนี้แบคทีเรียอาจจะดื้อยาปฏิชีวนะทีละหลายตัว (multi-drug resistance, MDR) และเชื้อแบคทีเรียดื้อยาทุกตัว (pan resistance) ก็พบได้มากชนิดขึ้นเรื่อย ๆ ในประเทศไทยเชื้อดื้อยาที่พบว่าเป็นปัญหาสำคัญ ได้แก่ การสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) , drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP) , methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) และ fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*

กลไกการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลกแตม (beta-lactam) พบ 3 ประเภทใหญ่ ๆ เช่นเดียวกับการดื้อยาปฏิชีวนะชนิดอื่น กลไกดังกล่าวได้แก่ 1) . การสร้างเอ็นซัยม์มาทำลายยาปฏิชีวนะ (enzyme detoxification) 2) . การเปลี่ยนแปลงที่เป้าหมายของยาปฏิชีวนะ (target alteration) และ 3) . การลดการนำยาเข้าเซลล์ของแบคทีเรียหรือมีระบบนำยาออกจากเซลล์ (decreased membrane permeability or active efflux) โดยทั่วไปจะพบกลไกการสร้างเอ็นซัยม์มาย่อยสลายยาปฏิชีวนะชนิดเบต้าแลกแตมได้บ่อยที่สุด (1, 2)

เอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสเป็นเอ็นซัยม์ที่ย่อยสลายเบต้าแลกแตมที่ตำแหน่ง amide bond ทำให้ฤทธิ์ของยาหมดไป เชื้อแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและกรัมลบสามารถผลิตเอ็นซัยม์นี้ได้ แบคทีเรียกรัมบวกที่สำคัญที่ผลิตเอ็นซัยม์นี้ได้ คือ *S. aureus* และ *Enterococcus* spp. ส่วนแบคทีเรียกรัมลบแทบทุกชนิดผลิตเอ็นซัยม์ดังกล่าวได้โดยเฉพาะเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *E. coli* และ *K. pneumoniae*

ขณะนี้เอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส พบได้มากชนิดขึ้นโดยเฉพาะที่ผลิตจากเชื้อแบคทีเรียรูปแท่งกรัมลบ ตัวอย่างเช่น เอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) เริ่มพบครั้งแรกตั้งแต่กลางปีค.ศ.1980 (3) เป็นเอ็นซัยม์ที่มีวิวัฒนาการมาจาก

เอ็นซัยม์รุ่นเก่า ๆ และมีฤทธิ์ในการย่อยสลายเบต้าแลกแตมซึ่งเป็น substrate ได้มากชนิดขึ้น เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime และ ceftriaxone) และกลุ่ม monobactams (aztreonam) ซึ่งมีรายงานการระบาดทางคลินิกของเชื้อ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอ็นซัยม์นี้เป็นระยะ ๆ ในต่างประเทศ (4-6) คาดว่าเอ็นซัยม์ ESBLน่าจะเป็นสาเหตุสำคัญของการดื้อยายุคหลังยาปฏิชีวนะ (postantibiotic era)

เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสนั้นพบมากในกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *E. coli* และ *Klebsiella* spp. ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อที่กรวยไต

ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของเชื้อ *E. coli* และ *Klebsiella* spp. ที่ผลิตเอ็นซัยม์ ESBL ประมาณร้อยละ 30% แต่ยังไม่ค่อยมีข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการรักษาโรคติดเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL มีเพียงข้อมูลเดิมที่พบว่ายาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนม (carbapenem) น่าจะเป็นยาเลือกตัวแรก (drug of choice) ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก (7) แต่ในรายที่มีอาการไม่รุนแรง เช่น การติดเชื้อที่กรวยไต การให้ยาเศพฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 (third-generation cephalosporins) น่าจะได้ผลแต่ยังไม่มีการศึกษาสนับสนุน ดังนั้นการศึกษาวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่กรวยไตที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* และ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย (ESBL)

1.2 **คำถามการวิจัย** (research question)

คำถามหลัก (Primary research question)

อัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Ceftriaxone ขนาด 2 กรัมต่อวัน ในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันหลังจากได้รับยา 72 ชั่วโมง ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL มีน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1) อุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL
2) ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL
3) อุบัติการณ์ของการเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงเกิดจากเชื้ออะไรบ้าง

1.3 **วัตถุประสงค์ของการวิจัย** (objective)

1) เพื่อศึกษาการตอบสนองต่อการรักษาด้วย ceftriaxoneในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

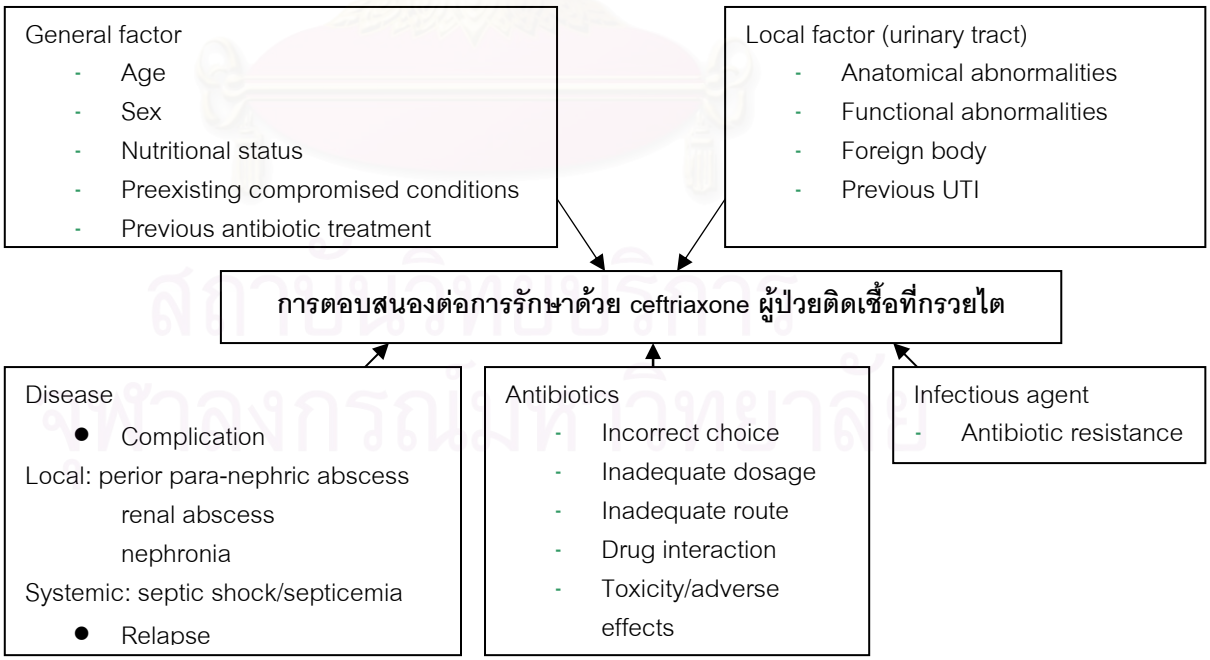
2) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิง

3) เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp.ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

1.4 **สมมติฐาน** (hypothesis)

การตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมงหลังรักษาด้วยยา ceftriaxone ในกลุ่มผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp.ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ตอบสนองน้อยกว่ากลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

1.5 **กรอบแนวความคิดในการวิจัย** (conceptual framework)



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ และ โรงพยาบาลชลบุรี โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone เข้าทางหลอดเลือดดำ ขนาด 2 กรัมต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน หลังจากนั้นถ้าผลเพาะเชื้อในปัสสาวะหรือผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้น *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ให้ทำการทดสอบหาค่า minimal inhibitor concentration (MIC) ต่อยาปฏิชีวนะ ceftriaxone และทำการทดสอบหา extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) จากนั้นทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL นำมาเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาหลังให้ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ที่ 72 ชั่วโมง

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลการรักษาโรคติดเชื้อที่กรวยไตในผู้ป่วยหญิงด้วยยาปฏิชีวนะ Ceftriaxone ซึ่งเป็นยาที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไต และเป็นการรักษาตามมาตรฐานอยู่แล้ว ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ในช่วง 3 วันแรกจะไม่ทราบผลเพาะเชื้อจากปัสสาวะหรือผลเพาะเชื้อในเลือด ในกรณีที่ผลเพาะเชื้อเป็น *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ให้ปรับเปลี่ยนการรักษาตาม guideline ของโรงพยาบาล หรือความเห็นชอบของแพทย์เจ้าของไข้ ทั้งนี้การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมในงานวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.8 ขอบเขตการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้ทำการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยหญิงที่มีการติดเชื้อที่กรวยไตซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ผู้ป่วยดังกล่าวมีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ไม่ครอบคลุมผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก และไม่ครอบคลุมผู้ป่วยติดเชื้อกรวยไตที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น นิ่วทางเดินปัสสาวะ หรือ ใส่สายสวนปัสสาวะ

ยา Ceftriaxone ที่ใช้เป็นยา local made อาจไม่สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปเปรียบเทียบกับยา original ได้

การประเมินผลการรักษาที่ 14 วันหลังรักษาและผู้เข้าร่วมการศึกษาออกจากโรงพยาบาลไปแล้ว อาจทำให้มีผู้ป่วยบางส่วนไม่มาติดตามการรักษา แก้ไขโดยพยายามอธิบายให้ผู้เข้าร่วมการศึกษามาตรวจตามนัด หรือมีเบอร์โทรศัพท์ติดต่อ

1.9 **ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย** (expected benefits and applications)

1. ทราบถึงผลการตอบสนองทางคลินิกในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL
2. ทราบถึงอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL
3. ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลกแตม (β-lactams) เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มใหญ่ที่สุดที่ใช้ใน เวชปฏิบัติ ประกอบด้วย 4 กลุ่มใหญ่คือ

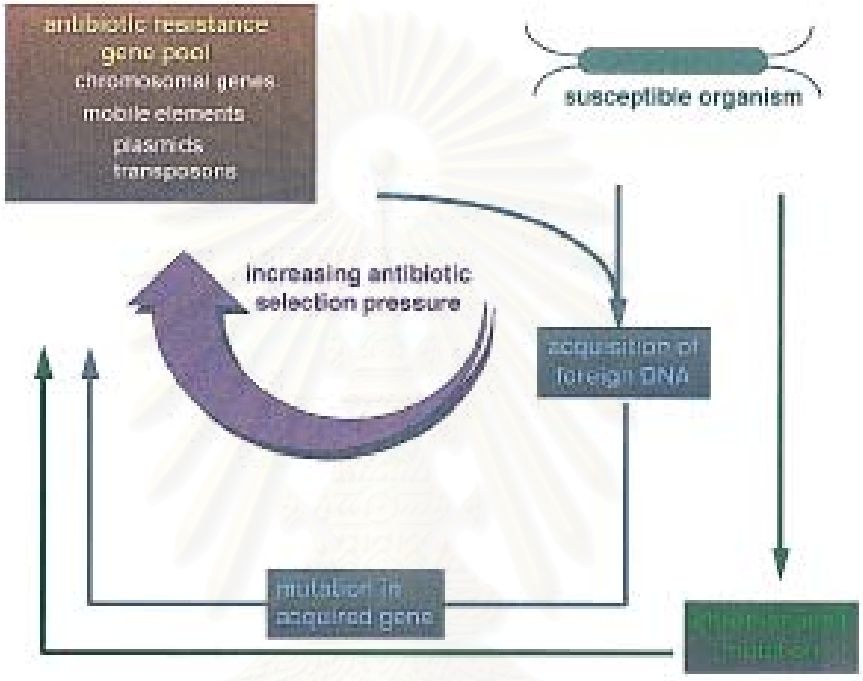
1. เพนนิซิลลิน (penicillin)
2. เศพฟาโลสปอริน (cephalosporin)
3. คาร์บาพีเนม (carbapenem)
4. โมโนแบกแตม (Monobactam)

หลังจากที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มนี้มานานพบว่ามีการดื้อยาเพิ่มขึ้นกลไกสำคัญคือการสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส (beta-lactamase) ซึ่งพบมากในเชื้อแบคทีเรียกรัมลบชนิดแท่ง (gram negative bacilli) เอ็นซัยม์นี้จะย่อยสลายยาที่ตำแหน่งวงแหวนของเบต้าแลกแตม (β-lactam ring) ทำให้ยามาสามารถออกฤทธิ์ได้ การดื้อยาของแบคทีเรียเกิดจากการที่มีการเปลี่ยนแปลงรหัสพันธุกรรมบนโครโมโซม หรือรับยีนดื้อยาที่อยู่บน extra-chromosomal DNA มาจากแบคทีเรียอื่น นอกจากนี้ยีนดื้อยา (resistance genes) ยังสามารถพบได้ในสิ่งแวดล้อมซึ่งอยู่บนพลาสมิด (plasmid) integron หรือ transposon และเข้าสู่เซลล์แบคทีเรียโดยวิธีการ conjugation, transduction, หรือ transformation ดังภาพที่ 2.1 เอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสจะอยู่ระหว่างผนังเซลล์ชั้นนอก (outer membrane) และเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นใน (cytoplasmic membrane) ทำให้เชื้อแบคทีเรียย่อยสลายยาอย่างช้า ๆ ยกเว้นกรณีที่มีการผลิตเอ็นซัยม์ออกมาจำนวนมาก หรือลดลงของการเข้าเซลล์ของยาปฏิชีวนะ (8, 9) ทำให้ย่อยสลายยากลุ่มเบต้าแลกแตม ได้มากขึ้น และเร็วขึ้นดังรูปภาพ 2.2 ปัจจุบันพบเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสมากกว่า 340 ชนิด โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1. มีตำแหน่งออกฤทธิ์เป็น serine (10) ซึ่งเป็นลักษณะคล้ายกับตำแหน่งของ penicillin-binding protein
2. มีตำแหน่งออกฤทธิ์เป็น metallo-enzymes และสังกะสี (11)

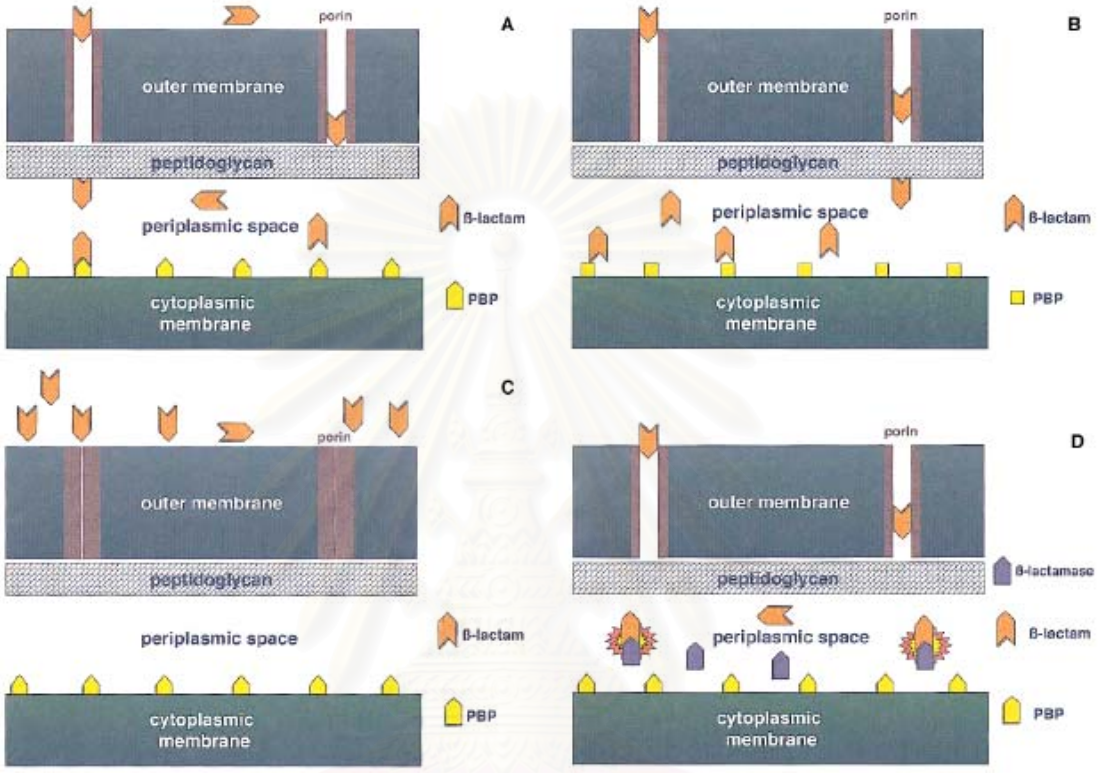
ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาพบเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสรุ่นใหม่ ๆ เกิดขึ้น เช่น เอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย [extended spectrum β-lactamases (ESBLs) , plasmid-mediated Amp-C enzymes และ carbapenem-hydrolyzing β-lactamases] ดังตารางที่ 2.1 (12)

ภาพที่ 2.1 แสดงวิวัฒนาการของเชื้อแบคทีเรียในการดื้อยาและการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.2 แสดงกลไกการดื้อยากลุ่มเบต้าแลกแตมของเชื้อแบคทีเรีย



Resistance to beta-lactam antibiotics. In the gram-negative cell, beta-lactam antibiotics must enter through porins in the outer membrane, traverse the periplasmic space, and attach to their target penicillin-binding proteins (PBPs) located on the outer aspect of the cytoplasmic membrane (A) . Resistance may arise through modification of the targets of the drugs, the PBPs (B) ; alterations in porin proteins that impede drug penetration into the cell (C) ; or the production of drug-inactivating enzymes, the beta-lactamases (D) .

ประวัติความเป็นมา

TEM-1 เป็นเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสที่ถูกกำกับโดยพลาสมิด (plasmid-mediated β-lactamase) ซึ่งพบมากที่สุดถึง 70-80% (13-16) เอ็นซัยม์ TEM พบครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1965 ในประเทศกรีซจากการเพาะเชื้อ *Escherichia coli* ในเลือดของผู้ป่วยชื่อ Temoniera ดังนั้นชื่อของเอ็นซัยม์นี้จึงมาจากชื่อย่อของผู้ป่วย หลังจากนั้นมีการแพร่กระจายเอ็นซัยม์ดังกล่าวไปยังเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ทั่วโลกภายในเวลา 10 ปี ต่อมาในปี ค.ศ. 1969 พบเอ็นซัยม์ TEM-1 และ TEM-2 ในเชื้อ *P. aeruginosa* และในปี ค.ศ. 1970 พบเอ็นซัยม์นี้แพร่กระจายไปในเชื้อ *H. influenzae* และ *N. gonorrheae* (17) นอกจากนี้ยังมีเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสที่สำคัญและพบบ่อย คือ SHV-1 (sulfhydryl variable) โดยถ้าพบใน *K. pneumoniae* จะถูกกำกับด้วยโครโมโซม (chromosome-mediated) และ *E. coli* จะถูกกำกับด้วยพลาสมิด (18) (plasmid-mediated)

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา พบเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดใหม่ ๆ เพิ่มขึ้น ควบคู่กับการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลกตาเมสที่เพิ่มขึ้น จึงเกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเพิ่มขึ้น โดยมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะ และคุณสมบัติของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส (19) (mutated β-lactamases) ในปี ค.ศ. 1983 พบเอ็นซัยม์ SHV-2 ซึ่งเป็นเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดแรกที่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะและคุณสมบัติ (mutated β-lactamase) จากเชื้อ *Klebsiella ozaenae* ในผู้ป่วยประเทศเยอรมัน (20) และในปี ค.ศ. 1984 มีการรายงานเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (extended-spectrum β-lactamase, ESBL) เป็นครั้งแรกคือ cefotaximase (TEM/CTX-1) ในประเทศฝรั่งเศส (21) ซึ่งเป็นเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสเดิม เช่น TEM-1, TEM-2 และ SHV-1 ที่มีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน (amino acid) บางตัว (13) ปัจจุบันพบเอ็นซัยม์ ESBL มากกว่า 150 ชนิด กระจายทั่วโลก โดยพบมากในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae และ *P. aeruginosa*

2.1 การแบ่งชนิดของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส (classification of β-lactamases)

ปัจจุบันเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสแบ่งชนิดตาม

1. ลักษณะโครงสร้างโมเลกุลของเอ็นซัยม์ (molecular classification) ซึ่งมี 4 กลุ่มคือ A B C และ D
2. ลักษณะหน้าที่ของเอ็นซัยม์ (functional classification) มี 4 กลุ่มคือ 1 2 3 และ 4 ดังตารางที่ 2.2 (22, 23)

2.1.1 แบ่งตามลักษณะโมเลกุลของเอ็นซัยม์ (molecular classification)

การแบ่งชนิดของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส อาศัยลักษณะการเรียงตัวของนิวคลีโอไทด์และกรดอะมิโน เรียกว่า Ambler's molecular class (24) มี 4 กลุ่มคือ class A B C และ D โดยอาศัย classes A, C และ D ออกฤทธิ์ทาง serine ในขณะที่ class B เป็น metallo-β-lactamases อาศัยสังกะสี (zinc) ในการออกฤทธิ์

2.1.2 แบ่งตามลักษณะหน้าที่ของเอ็นซัยม์ (functional classification)

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 เริ่มมีการใช้คุณสมบัติหน้าที่ของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส เช่น ชนิดของยาปฏิชีวนะที่สามารถทำลายได้ อัตราการสลายยา หรือ ความสามารถในการจับกับยาในการแบ่งชนิด โดยในปี 1973 Richmond และ Sykes (25) แบ่งเอ็นซัยม์แลกตาเมสเป็น 4 กลุ่มใหญ่ ๆ ซึ่งการแบ่งชนิดนี้มีขึ้นก่อนที่จะพบ ESBL และไม่ได้แยกชนิดของ เอ็นซัยม์ TEM และ SHV ดังนั้นในปี ค.ศ. 1995 Bush, Jacoby และ Medeiros (26) แบ่งชนิดของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสเป็น 4 กลุ่มใหญ่ (group 1-4) และ 6 กลุ่มย่อย (subgroup a-f) ดังนี้

- กลุ่มที่ 1 (group 1) ประกอบด้วยเศพฟาโลสปอรินเนส (cephalosporinases) ไม่สามารถยับยั้งได้ด้วยกรด clavulanic ซึ่งตรงกับกลุ่ม C ของการแบ่งตามลักษณะโมเลกุล (melecular class C)
- กลุ่มที่ 2 (group 2) ประกอบด้วยเอ็นซัยม์เพนนิซิลลินเนส (penicillinases) เศพฟาโลสปอรินเนส (cephalosporinase) สามารถยับยั้งได้ด้วยกรด clavulanic ตรงกับกลุ่ม A และ D ของการแบ่งตามลักษณะโมเลกุล ในกลุ่ม 2 นี้ ยังแบ่งเป็นกลุ่มย่อยอีก 6 กลุ่ม คือ
  - กลุ่มย่อย 2a ประกอบด้วยเอ็นซัยม์เพนนิซิลลินเนส (peniclillinase)
  - กลุ่มย่อย 2br หมายถึง เอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (ESBLs) สามารถย่อยสลายยาเศพฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 และ โมโนแบกแตม (monobactam)
  - กลุ่มย่อย 2be หมายถึง เอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (ESBL) ซึ่งไม่ถูกยับยั้งด้วยกรด clavulanic และ sulbactam แต่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ได้ด้วย tazobactam เรียกว่า inhibitor-resistant TEM derivative enzymes
  - กลุ่มย่อย 2c แยกจากกลุ่ม 2b โดยพบว่าสามารถย่อยสลายยา benzylpenicillins และ ไม่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic

- กลุ่มย่อย 2e คือ เอ็นซัยม์เศพฟาโลสปอรินเนส (cephalosporinase) สามารถย่อยสลายโมโนแบกแตม (monobactams) แต่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic
- กลุ่มย่อย 2f คือ เอ็นซัยม์คาร์บาพีเนมเมส ที่มี serine เป็นส่วนประกอบ (serine-based carbarpenamase)

- กลุ่มย่อย 3 (group 3) ประกอบด้วยเอ็นซัยม์ Metallo-β-lactamases ซึ่งมีสังกะสี (zinc) เป็นส่วนประกอบ ตรงกับกลุ่ม Bของการแบ่งตามลักษณะโมเลกุล เอ็นซัยม์นี้สามารถย่อยสลายเพนนิซิลลิน เศพฟาโลสปอริน และคาร์บาพีเนม

- กลุ่มย่อย 4 ประกอบด้วยเอ็นซัยม์เพนนิซิลลินเนส (penicillinase) และ ไม่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic

2.2 **ชนิดของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส** (types of ESBLs)

เอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (ESBLs) พัฒนามาจากเอ็นซัยม์ TEM และ SHV **(26, 27)** ปัจจุบันพบ TEM-type β-lactamases มากกว่า 90 ชนิด และ SHV-type มากกว่า 25 ชนิด เอ็นซัยม์ทั้งสองชนิดพบในเชื้อ *Proteus* spp. *Providencia* spp. และเชื้ออื่น ๆ ในกลุ่ม Enterobacteriaceae

2.2.1 TEM-type

TEM-1เป็นเอ็นซัยม์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มเบต้าแลกตาเมสที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียกรัมลบ ทำให้เกิดการดื้อยาแอมพิซิลลิน (ampicillin) และเพนนิซิลลิน (penicillin) ต่อมามีการพัฒนาเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสเพิ่มขึ้น โดยการเติมกรดอะมิโนบางตัวเข้าไปในเอ็นซัยม์ดั้งเดิม ทำให้เกิดเอ็นซัยม์ใหม่ ๆ เช่น TEM-3 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ตัวแรกที่มีฤทธิ์ ESBL (TEM-type ESBLs) สามารถเข้าไปจับกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-β-lactams ได้ง่ายขึ้นเพราะการเติมกรดอะมิโนเข้าไปทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตำแหน่งการออกฤทธิ์ (28, 29) ดังนั้นเอ็นซัยม์จับกับยาปฏิชีวนะได้ง่ายขึ้น เอ็นซัยม์นี้ถูกยับยั้งได้โดยสารต้านเบต้าแลกตาเมส ปัจจุบันพบเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิด TEM มากกว่า 150 ชนิด **(28)**

2.2.2 Inhibitor-resistant β-lactamases

เชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ส่วนใหญ่สร้างเอ็นซัยม์ TEM-1, TEM-2 หรือ SHV-1 β-lactamases จะตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ betalactam-betalactamase inhibitors (BL-BI)

ต่อมาเชื้อมีการพัฒนาดื้อต่อยากลุ่มนี้โดยการผลิตเอ็นซัยม์ดังกล่าวออกมาจำนวนมาก หรือมีการพัฒนาเอ็นซัยม์ TEM-1 β-lactamase ชนิดใหม่ขึ้นมาเชื้อที่ผลิตเอ็นซัยม์ดังกล่าวพบใน *K. pneumoniae, K. oxytoca, Proteus mirabilis* และ *Citrobacter freudii* (29) ซึ่งไม่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic และ sulbactam แต่ยังคงตอบสนองต่อ tazobactam (30, 31)

2.2.3 SHV-type

เอ็นซัยม์ SHV-1 β-lactamase มีกรดอะมิโนเหมือนกับเอ็นซัยม์ TEM-1 ประมาณร้อยละ 68 ซึ่งเอ็นซัยม์นี้ได้มีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ทำให้เกิดเอ็นซัยม์ที่มีฤทธิ์ขยายเพิ่มขึ้นที่เรียกว่า SHV-type ESBL ปัจจุบันพบมากกว่า 50 ชนิด (28) เอ็นซัยม์นี้มักพบในเชื้อ *K. pneumoniae* และยังพบในเชื้ออื่น ๆ เช่น *Citrobacter diversus, E. coli* และ *P. aeruginosa* (4, 32, 34)

2.2.4 CTX-M-type

เอ็นซัยม์ CTX-M เป็นเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยายกลุ่มใหม่ที่ถูกกำกับด้วยพลาสมิด (plasmid-mediated ESBLs) ซึ่งย่อยสลาย cefotaxime ได้ดีกว่า ceftazidime ระยะแรกมักพบในเชื้อ *Salmonella choleraesuis serotype typhimurium* และ *E. coli* ต่อมาสามารถพบได้ในเชื้อกลุ่ม Enterobactericeae (13) ปัจจุบันพบเอ็นซัยม์ชนิดนี้มากกว่า 40 ชนิด (35)

2.2.5 OXA-type

เอ็นซัยม์ OXA เป็นเอ็นซัยม์ซึ่งอยู่ในกลุ่มเบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (ESBLs) ทำให้เชื้อดื้อต่อยาแอมพิซิลลิน (ampicillin) และ เศพฟาโลติน (cephalothin) สามารถย่อยสลาย oxacillin และ cloxacillin ได้ดี ไม่ถูกยับยั้งด้วยกรด clavulanic เอ็นซัยม์นี้มีรายงานพบจากเชื้อ *P. aeruginosa* ในประเทศตุรกี และฝรั่งเศส (36, 37) นอกจากนี้เอ็นซัยม์ OXA-type ESBLs มักจะดื้อยา ceftazidime ยกเว้น OXA-17 จะดื้อต่อยา cefotaxime และ cefepime มากกว่า ceftazidime (38)

2.2.6 Plasmid-mediated Amp C enzymes

เอ็นซัยม์ Amp-C เบต้าแลกตาเมสถูกกำกับด้วยยีนบนโครโมโซม ทำให้เชื้อดื้อต่อยากลุ่ม β-lactam/β-lactamase inhibitors มักพบในเชื้อ *Enterobacter, Citrobacter freundii, Serratia, P.aeruginosa* และ *E. coli* ต่อมาเอ็นซัยม์มีการเปลี่ยนแปลงภายในยีน ทำให้ดื้อยา กลุ่มเบต้าแลกแตมหลายชนิด (8, 9) (multiple β-lactam resistance) นอกจากนี้พบว่ายีน Amp C บนโครโมโซมจากเชื้อแบคทีเรียข้างต้น เคลื่อนย้ายไปอยู่บนพลาสมิดของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* (8, 9, 26) ทำให้เชื้อดื้อยา β-lactam/β-lactamase inhibitor เพนนิซิลลิน

(penicillin) เศพฟามัยซิน (cephamycins) เศพฟาโลสปอริน รุ่นที่1-3 (first-, second- and third-generation cephalosporins) และโมโนแบกแตม (monobactams) และยังคงไวต่อยา cefepime และ imipenem ปัจจุบันพบเอ็นซัยม์ Amp-C ซึ่งถูกกำกับด้วยพลาสมิดมากกว่า 20 ชนิด (39)

2.2.7 Carbarpenemases

เอ็นซัยม์คาร์บาพีเนมเมส (carbapenemase) พบได้ไม่บ่อยนักแต่เป็นสิ่งที่น่าวิตกกังวล เพราะเชื้อที่ผลิตเอ็นซัยม์นี้นอกจากจะดื้อยากลุ่ม oxyimino-cephalosporins และ cephamycins แล้วยังดื้อต่อยาคาร์บาพีเนม (40) ยีนที่ควบคุมการสร้างเอ็นซัยม์นี้เรียกว่า IMP ถูกกำกับด้วยพลาสมิด (plasmid-mediated IMP-type carbapenemase) ค้นพบครั้งแรกที่ประเทศญี่ปุ่น ปี ค.ศ. 1990 จากเชื้อ *Pseudomonas* และ *Acinetobacter* spp. ปัจจุบันพบเอ็นซัยม์นี้ประมาณ 17 ชนิด

ในปี ค.ศ.1999 มีรายงานเอ็นซัยม์คาร์บาพีเนมเมส (carbapenemase) ชนิด VIM ในประเทศอิตาลี และมีการระบาดในประเทศแถบยุโรป อเมริกาใต้ ตะวันออกกลาง และสหรัฐอเมริกา (41) นอกจากนี้เอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสกลุ่ม OXA-type ยังอาจมีกลุ่มเอ็นซัยม์คาร์บาพีเนมเมสที่ดื้อต่อยาคาร์บาพีเนม ซึ่งกลไกการดื้อยาของเอ็นซัยม์ OXA-type มักเกิดร่วมกับการลดการนำยาเข้าเซลล์ (impermeability) หรือมีการผลักดันยาออกจากเซลล์ (efflux) (40, 42)

2.3 ระบาดวิทยาของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (ESBL epidemiology)

เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่งผลิตเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (ESBLs) มีการระบาดทั่วโลกเป็นปัญหาสำคัญของการควบคุมการแพร่กระจาย ถึงแม้ว่าความชุกของเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLs ยังไม่ทราบแน่นอนแต่มีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้น เอ็นซัยม์ดังกล่าวส่วนใหญ่พบในเชื้อ *K. pneumoniae, K. oxytoca*, และ *E. coli* และมีรายงานพบในเชื้อ *Citrobacter, Enetrobacter, Proteus, Salmonella, Serratia* (43) นอกจากนี้ยังพบใน *A. baumanii* (44, 45) และ *P. aeruginosa* (46)

จากการศึกษาของ SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (47) ซึ่งเฝ้าสังเกตเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะจากการสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (ESBLs) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997-1999 โดยเฝ้าสังเกตในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae 4 ชนิด คือ *K. pneumoniae, E. coli, P. mirabili*, และ *Salmonella* ในภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วโลก เช่น สหรัฐอเมริกา แคนาดา ละติน อเมริกา แปซิฟิกตะวันตก และยุโรป พบว่าเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (ESBLs) อุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มละตินอเมริการ้อยละ 45.4 รองลงมา คือ แปซิฟิกตะวันตกร้อยละ 24.6 ยุโรปร้อยละ 22.6 แต่อุบัติการณ์ต่ำในประเทศสหรัฐอเมริกา และแคนาดา พบร้อยละ 7.6 และ

ร้อยละ 4.9 ตามลำดับ ในขณะที่เชื้อ *E. coli* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ดังกล่าวพบอุบัติการณ์ในประเทศกลุ่มละตินอเมริการ้อยละ 8.5 แปซิฟิกตะวันตกร้อยละ 7.9 ยุโรปร้อยละ 5.3 สหรัฐอเมริการ้อยละ 3.3 และแคนาดาร้อยละ 4.2 นอกจากนี้การศึกษาในสหรัฐอเมริกา เก็บรวบรวมข้อมูลเชื้อ *K. pneumoniae* จากหอผู้ป่วยตั้งแต่ปี ค.ศ.1998-2001 พบเชื้อ *K. pneumoniae* ดื้อยา ceftazidime จากหอผู้ป่วยอภิบาลร้อยละ 9.6 และจากหอผู้ป่วยอื่น ๆ ร้อยละ 6.6 (48)

ในปี ค.ศ. 1989 พบเชื้อ *nontyphoidal Salmonella* ที่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิด CTX-M ระบาดในหอผู้ป่วยเด็กแรกเกิดประเทศอาร์เจนตินา ต่อมาปี ค.ศ. 2002 ในเมือง Buenos Aires พบว่าร้อยละ 75 ของเชื้อ Enterobacteriaceae ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดขยาย (ESBLs) เป็น CTX-M (49) เอ็นซัยม์นี้พบว่ามีการระบาดในประเทศญี่ปุ่น จีน เกาหลี ไต้หวัน เวียดนาม อินเดีย และอังกฤษ (50) ปัจจุบันเอ็นซัยม์ CTX-M มีรายงานเพิ่มในประเทศอื่น ๆ เช่น ยุโรปตะวันออก เยอรมัน ฝรั่งเศส สเปน และ สหรัฐอเมริกา (35, 51) ในประเทศสหรัฐอเมริกา เอ็นซัยม์ Amp-C ที่ถูกกับด้วย plasmid พบประมาณร้อยละ 3-4 ของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *K. oxytoca* และที่ประเทศญี่ปุ่นพบเอ็นซัยม์ IMP-type carbapenemase จากเชื้อ *Serratia marrcescens* และ *P. aeruginosa* ต่อมาได้แพร่กระจายไปสู่เชื้อแบคทีเรียกรัมลบชนิดแท่งอื่น ๆ (52) แต่อุบัติการณ์ของเอ็นซัยม์ไม่สูงมากโดยพบร้อยละ 1.3 ใน *P. aeruginosa* น้อยกว่าร้อยละ 0.5 ในเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* (53, 54) อย่างไรก็ตามมีรายงานพบเชื้อ *K. pneumoniae* ที่มีความไวต่อยาคาร์บาพีเนมลดลง ซึ่งพบว่ามีการระบาดในหลายโรงพยาบาลในนิวยอร์ก (55)

ในประเทศไทยจากการศึกษาของกุสุม และคณะ (56) ทำการศึกษาเก็บข้อมูลเชื้อ *K. pneumoniae* จากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ ในโรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543-2544 พบเชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสร้อยละ 18.67 ร้อยละ 30 และร้อยละ 23.78 จากเลือด เสมหะ และปัสสาวะ ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังจุลชีพดื้อยาของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (57) เก็บรวบรวมข้อมูลเชื้อแบคทีเรียที่เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543-2546 พบเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* สร้างเอ็นซัยม์ ESBLs ร้อยละ 33 และ ร้อยละ 15 ตามลำดับ ข้อมูลอุบัติการณ์ของเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLs ในภูมิภาคต่าง ๆ ดังแสดงตารางที่ 2.4

2.4 การตรวจหาเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย (ESBL)

การตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBLs มีความยุ่งยากเนื่องจากมีความหลากหลายของชนิด มีความแตกต่างในความสามารถของการย่อยสลายยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินแต่ละชนิด และมีปัจจัยซ่อนเร้นอื่น ๆ ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของเอ็นซัยม์ นอกจากนี้ยังไม่สามารถตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBLs ได้จากการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี disc diffusion หรือวิธี dilution ที่ทำในงานประจำของเวชปฏิบัติ เพราะเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLs ส่วนใหญ่จะมีค่า MIC อยู่ในช่วง 0.5-2 มคก./มล.ซึ่งวิธี disc diffusion จะทำให้ inhibition zone ซึ่งจะแปลผลเป็นไวต่อยาปฏิชีวนะนั้น ๆ

ปัจจุบันมีการพัฒนาการพัฒนาการตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBLs มากมายหลายวิธี ส่วนใหญ่เป็นการตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBL ที่สร้างจาก *Klebsiella* ซึ่งเป็นเชื้อที่พบเอ็นซัยม์นี้มากที่สุด และสามารถนำมาใช้ในการตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBLs จากเชื้ออื่น ๆ ในกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *E. coli* และ *P. mirabilis* วิธีการเหล่านี้สามารถแบ่งตามวิธีการออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. เทคนิคทางจุลชีววิทยาคลินิก (clinical microbiology)
2. เทคนิคทางอนุพันธุ์ศาสตร์ (molecular genetics) เช่น วิธี DNA probes, polymerase chain reaction (PCR), oligotyping, PCR restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP), PCR-single-strand conformational polymorphism (PCR-SSCP) และ nucleotide sequencing เป็นต้น **(36, 72, 73)** การตรวจหาอนุพันธุ์ศาสตร์แต่ละวิธีมีความจำเพาะต่อการตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBL แต่ละชนิดเท่านั้น และต้องใช้เครื่องมืออุปกรณ์หรือน้ำยาที่มีราคาแพงไม่สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทั่วไป

วิธีการทดสอบหาเอ็นซัยม์ ESBL โดยวิธีการทางจุลชีววิทยาแบ่งออกเป็น 2 ระดับ ได้แก่ 1. การตรวจคัดกรอง และ 2. การตรวจยืนยัน

1. การตรวจคัดกรอง (screening test)

1.1 วิธีการ disc diffusion ตามวิธีมาตราฐานของ The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) **(74)** กำหนดให้ทดสอบความไว oxyimino β-lactam (cefpodoxime, ceftazidime, ceftriaxone, หรือ aztreonam) ตัวใดตัวหนึ่งหรือมากว่านั้น ถ้ามี inhibition zone น้อยกว่าค่าที่กำหนดในตารางที่ 2.5.1 ทำให้สงสัยว่าเชื้ออาจสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

ข้อดีของวิธีการนี้ คือ เป็นวิธีที่ใช้ในงานประจำของห้องปฏิบัติการแบคทีเรียอยู่แล้ว ความไว (sensitivity) ขึ้นกับการเลือกใช้สารต้านจุลชีพที่กำหนดให้และความชุกของ ESBL ชนิดต่าง ๆ ในสถาบันนั้น ๆ แต่โดยทั่วไปพบว่า cefpodoxime ให้ความไวสูงสุด แต่ผลบวกลวงสูง

เช่นกันนอกจากนั้นความไวยังขึ้นกับจำนวนของสารต้านจุลชีพที่ใช้โดยพบว่ายิ่งใช้จำนวนในสารต้านจุลชีพมากชนิดความไวก็จะยิ่งเพิ่มขึ้น

ข้อควรระวังของวิธีนี้คือ inhibition zone ที่กำหนดให้ในตารางที่ 2.5.1 นั้นเป็นค่าที่มากกว่าค่าที่กำหนดสำหรับการแปรผลว่าไว (susceptible) ต่อสารต้านจุลชีพนั้น ๆ ดังตารางที่ 2.5.2 เนื่องจากเอ็นซัยม์ที่สร้างมาไม่สามารถย่อยสลายจนลดขนาดของ inhibition zone หรือเพิ่ม MIC จนถึงระดับดื้อ (resistant) ตามมาตราฐาน NCCLS ดังนั้นตามห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทั่วไปเมื่อ inhibition zone กว้างกว่าค่าที่อ่านผลว่าไว แล้วก็มักจะไม่ได้ให้ความสนใจถึงค่าในตารางที่ 2.5.1 และไม่ได้ทำการตรวจยืนยันการสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ต่อไป จึงทำให้ห้องปฏิบัติการแบคทีเรียทั่วไปไม่สามารถตรวจพบเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ได้

1.2 Broth dilution ตามวิธีมาตราฐาน broth dilution ของ NCCLS **(75)** แต่ใช้เพียงความเข้มข้นเดียว โดยเตรียมอาหารเหลวให้มีความเข้มข้นของ oxyimino β-lactam เท่ากับ 1 มคก./มล. หลังจากนั้นอบที่ 35 องศาเซลเซียส ค้างคืน ถ้าอาหารเลี้ยงเชื้อขุ่นแสดงว่าเชื้อสามารถเจริญเติบโตได้ และถือว่าเชื้อนี้อาจสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ดังตารางที่ 2.5.3

ข้อจำกัดของวิธีการนี้คือ จะต้องมีผงยามาตราฐาน (standard powder) ส่วนความไวขึ้นกับการเลือกชนิดใช้ และจำนวน oxyimino β-lacatam เช่นเดียวกับวิธีแรก เชื้อที่สงสัยว่าอาจสร้างเอ็นซัยม์ ESBL จะต้องตรวจยืนยันการสร้างเอ็นซัยม์เหล่านี้ต่อไป

2. การตรวจยืนยัน (phenotypic confirmatory test)

ได้มีการพัฒนาวิธีการตรวจยืนยันออกมาหลายวิธี วิธีที่ยอมรับและนิยมใช้กันมีดังนี้

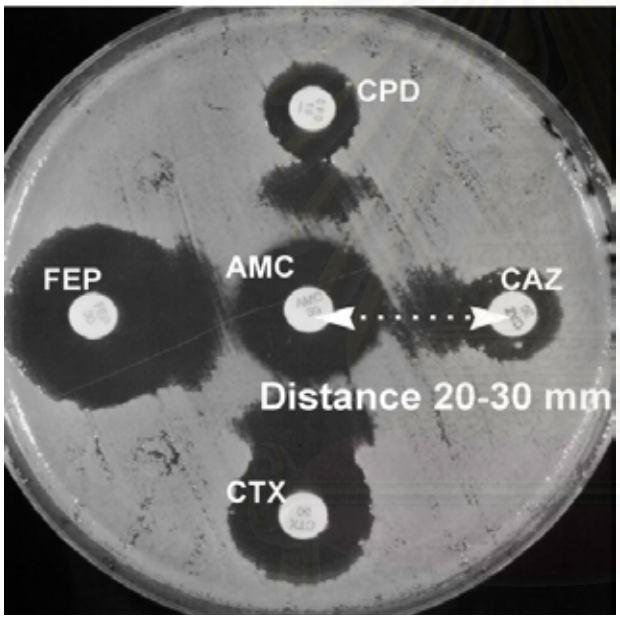
2.1) วิธี double disc เป็นวิธีแรกที่ Jarlier และคณะ **(76)** พัฒนาขึ้นโดยอาศัยหลักว่า ESBL ถูกยับยั้งด้วยสารต้านเบต้าแลกตาเมส จึงใช้กรด clavulanic ใน amoxicillin/clavulanate (AMX/clav) ซึ่งมีในห้องปฏิบัติการแบคทีเรียทั่วไป และดัดแปลงจากวิธี disc diffusion โดยวาง disc AMX/clav (20/10 มคก.) บนศูนย์กลางของผิวหน้าของอาหารเลี้ยงเชื้อ ซึ่งใช้ Mueller-Hinton agar (MHA) วางแผ่นยา cefpodoxime (10 มคก.) , ceftazidime (30 มคก.) , ceftriaxone (30 มคก.) , cefotaxime (30 มคก.) หรือ aztreonam (30 มคก.) ให้ห่างจากจุดศูนย์กลางของ disc ของ AMX/clav ถึงจุดศูนย์กลางของยาอื่น ๆ 30 มม. ดังแสดงในภาพที่ 2.3 ถ้าเห็น inhibition zone ของ oxyimino β-lactam ด้านที่ใกล้กับ AMX/Clav ขยายออกไปจากวงปรกติซึ่งเกิดจากการเสริมฤทธิ์ของกรด clavulanic อ่านผลว่า บวก แสดงว่าเชื้อมีการสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

ข้อดีของวิธีนี้ คือ เป็นวิธีง่ายและราคาถูก การวาง disc ใกล้กว่า 30 มม. จะทำให้ผลชัดเจนขึ้น ถ้าวาง disc ห่างกัน 20 มม. ความไวจะสูงขึ้น **(77)** disc ที่แนะนำให้ใช้ คือ cefpodoxime 10

มคก. การใช้ disc มากชนิด ช่วยให้ตรวจพบเอ็นซัยม์ ESBL อื่น ๆ นอกจากเอ็นซัยม์ ESBL ที่เป็นอนุพันธ์ของ TEM และ SHV เช่น เอ็นซัยม์ CTX-M จะให้ผลบวกต่อ cefotaxime และ cefpodoxime แต่ให้ผลลบต่อ ceftazidime

ข้อเสียของวิธีนี้ คือ ระยะห่างระหว่าง disc ที่เหมาะสมมีความแตกต่างกันในเชื้อแต่ละสายพันธุ์ การใช้ disc ที่มีสารต้านเบต้าแลกตาเมสชนิดอื่น ๆ เช่น sulbactam หรือ tazobactam ให้ผลไม่ดีเท่ากรด clavulanic

ภาพที่ 2.3 แสดงตรวจยืนยันการสร้างเอ็นซัยม์ ESBLโดยวิธี double disc



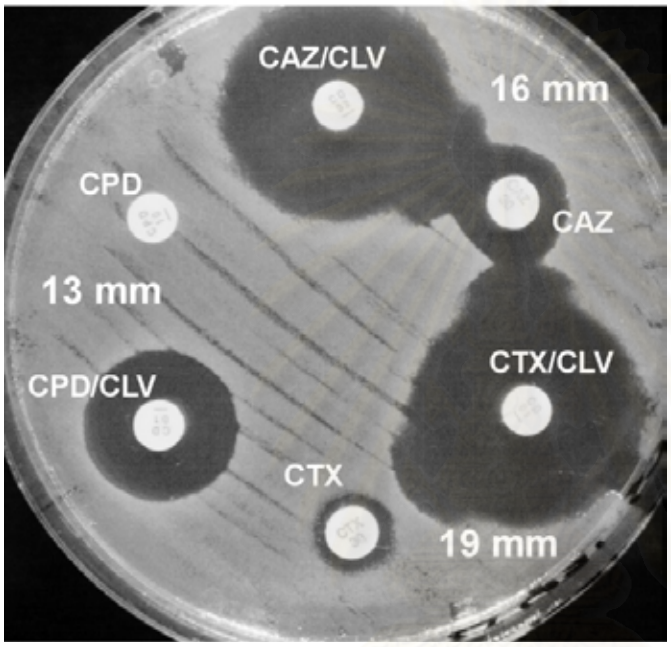
The organisms are *K. pneumoniae* with an SHV-5 enzyme. Note the expansion and distortion of the zones around cefpodoxime (CPD), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), and cefepime (FEP) discs adjacent to the amoxicillinclavulanate disc (AMC).

2.2) วิธี combination disc ใช้หลักการเดียวกับวิธี disc diffusion โดยเปรียบเทียบกับ disc ที่มี extended-spectrum cephalosporin เพียงอย่างเดียวกับ disc ที่มีการใส่กรด clavulanic ร่วมด้วย NCCLS แนะนำให้เปรียบเทียบระหว่างยา cefotaxime 30 มคก. กับ cefotaxime + clavulanate (30+10มคก.) หรือ ceftazidime 30 มคก. กับ ceftazidime + clavulanate (30+10 มคก.) ดังตารางที่ 2.5.1 การพบ inhibition zone ของ disc ที่มีกรด clavulanic กว้างกว่า disc ที่ไม่มีกรด clavulanic $\geq$5 มม. ตามภาพที่ 2.4 แสดงว่าเชื้อสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

การใช้คู่เปรียบเทียบของ cefotaxime หรือ ceftazidime เพียงคู่เดียวจะทำให้ความไวเป็นร้อยละ 66 หรือ 86 ตามลำดับ การใช้ทั้งสองคู่ร่วมกันพบความไวเพิ่มเป็นร้อยละ 93 ของเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL **(78)** การใช้คู่เปรียบเทียบ cefpodopime ร่วมกับ [cefpodoxime 10 มคก.กับ

cefopodoxime+clavulanate (10+1)] จะให้ความไวและความจำเพาะถึงร้อยละ 100 ของเชื้อ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL **(79)**

ภาพที่ 2.4 **แสดง แสดงตรวจยืนยันการสร้างเอ็นซัยม์** ESBL **โดยวิธี** combination disc



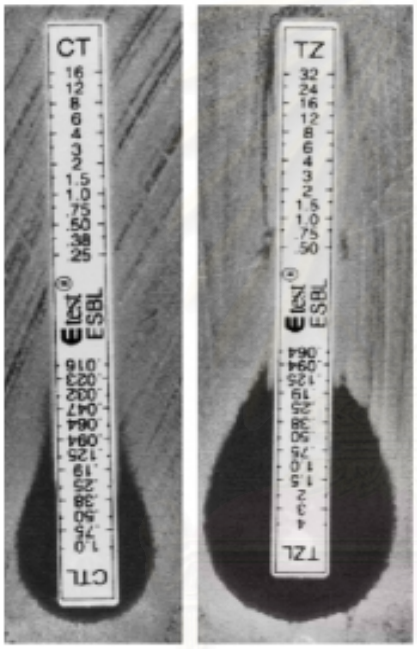
E. coli with a TEM-52 enzyme. Note the expansion of the zone diameters around the cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ), and cefpodoxime (CPD) discs when tested in the presence of clavulanic acid (CLV) versus the zone diameters for the agents tested alone. A $\geq$5 mm increase in zone diameter for at least one

2.3) วิธีการ dilution ตามวิธีมาตราฐาน broth dilution ของ NCCLS **(75)** โดยเปรียบเทียบระหว่าง extended-spectrum cephalosporin เพียงอย่างเดียวและมีกรด clavulanic ร่วมด้วยเช่นเดียวกับวิธี combination disc สารต้านจุลชีพมีระดับความเข้มข้นจากมากไปน้อย แล้วใส่กรด clavulanic ให้ได้ 4 มคก./มล. ลงในทุกหลอด ค่า MIC ที่ลดลงจากการใส่กรด clavulanate $\geq$3 twofold dilution แสดงว่าเชื้อสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ดังตารางที่ 2.5.3 วิธีการนี้ไม่ยุ่งยากนักแต่จะต้องมีผงยามาตราฐาน (standard power) การใช้สารต้านเบต้าแลกตาเมส เช่น sulbactam หรือ tazobactam ไม่สามารถตรวจเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL บางสายพันธุ์ และ เชื้อที่สร้าง Amp-C β-lactamase บางสายพันธุ์ก็ให้ผลบวกได้เช่นกัน **(32, 80)**

2.4) วิธี E test ESBL บริษัทผู้ผลิต E test ได้นำวิธี combination disc มาผสมผสานกับวิธี dilution วิธีการนี้ทำโดยทำให้สารต้านจุลชีพทั้งสองด้านของแกนยา (double-ended strip) ด้านหนึ่งจะมีระดับความเข้มข้นของ cefotaxime หรือ ceftazidime ส่วนอีกด้านหนึ่งจะมีระดับความเข้มข้นของ cefotaxime หรือ ceftazidime ร่วมกับกรด clavulanic ตามภาพที่ 2.5 อัตราส่วน

ระหว่าง MIC ที่มีและไม่มีกรด clavulanic ≥8 หรือ ≥3 twofold dilution แสดงว่าเชื้อสร้างเอ็นซัยม์ ESBL วิธีนี้ทำได้ง่ายยังมีความไวใกล้เคียงกับวิธี double disc **(78)** แต่ราคาแพง และการอ่านผลอาจมีปัญหา เมื่อ MIC ของ cefotaxime หรือ ceftazidime มีค่าต่ำจนอ่านค่า MIC ไม่ได้ และเนื่องจากมีการกระจายของกรด clavulanic จากด้านหนึ่งซึมผ่านอาหารเลี้ยงเชื้อไปรบกวนการอ่านผลของอีกด้านหนึ่ง

ภาพที่ 2.5 **แสดงการตรวจยืนยันการสร้างเอ็นซัยม์ด้วยวิธี** E test



The ceftazidime MIC against the *E. coli*, which harboured TEM-52, is 0.32 µg/ml in the absence of clavulanate and 0.125 µg/ml in the presence of clavulanate. As the ratio of ceftazidime with and without clavulanate is ≥ 8, the strain is inferred to be an ESBL producer.

วิธีการตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBL ในแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อจำกัด ไม่มีวิธีใดที่สามารถตรวจหาเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ได้ถูกต้องทุกสายพันธุ์ จากการเปรียบเทียบในห้องปฏิบัติการของ Vercauteren และคณะ **(81)** พบว่าวิธี E test ESBL ด้วย ceftazidime สามารถตรวจพบ ESBL ร้อยละ 81 ส่วนวิธี double disc พบร้อยละ 97

การตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBL นี้อาจพบผลบวกลวง (false-positive) ในเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง SHV-1 ในปริมาณที่สูงมากจนทำให้ MIC ต่อ ceftazidime สูงด้วย **(82)** MIC ที่สูงอาจเกิดจากผลของปริมาณเชื้อที่มากเกิน (inoculum effect) **(83)** เชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง SHV-1 และโปรตีน outer membrane porin ทำให้มีความแตกต่างของ MIC ระหว่าง oxyimino- β-lactams ที่ใส่และไม่ใส่กรด clavulanic **(84)** ส่วนผลลบลวง (false positive) ก็พบได้ในเชื้อที่สร้างเบต้า แลก

ตาเมสมากกว่า 1 ชนิด ในเชื้อตัวเดียวกัน ตัวอย่างเช่น ไม่สามารถตรวจพบ ESBL จากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง Amp C β-lactamase ร่วมด้วย (85) นอกจากนี้ Steward และคณะ (86) พบว่ากรด clavulanic ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นซัยม์ ESBL ที่สร้างโดย *K. pneumoniae* ประมาณร้อยละ 5

การตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBL ถึงแม้ว่ามีการพัฒนาวิธีการมากมาย แต่วิธี nucleoside sequencing นับเป็นวิธีมาตราฐานในการตรวจหายีนของเบต้าแลกตาเมสที่จำเพาะซึ่งมีอยู่ในเชื้อแต่ละสายพันธุ์ แต่วิธีดังกล่าวยังให้ผลที่แตกต่างกันขึ้นกับวิธีการที่ใช้และอ่านผลยาก เนื่องจากความหลากหลายของ sequence (36, 73) นอกจากนี้การตรวจพบยีนก็ไม่ได้แสดงว่าเชื้อจะสร้างเอ็นซัยม์เสมอไป และวิธีอื่น ๆ ทั้งที่อาศัยเทคนิคทางอนุพันธุ์ศาสตร์และวิธีการทางจุลชีววิทยาคลินิกก็ยังไม่มีวิธีที่สามารถตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBL จากเชื้อแบคทีเรียกรัมลบได้ถูกต้องทั้งหมด จึงยังต้องค้นหาวิธีการตรวจที่ดีและถูกต้องต่อไป

2.5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าไม่แตกต่างจากปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infections) (87) เช่น นอนโรงพยาบาลนาน (88, 89) นอนในหออภิบาลผู้ป่วยเป็นระยะเวลานาน (90, 91) ผู้ป่วยที่มีอาการ รุนแรง (92-94) ใส่สายสวนหลอดเลือดดำหรือแดง (90-92, 94, 95) (central venous or arterial catheter) ใส่สายสวนปัสสาวะ (88, 90-94) ใส่เครื่องช่วยหาย (91, 92, 96) ล้างไต (97) (hemodialysis) ผ่าตัดช่องท้องแบบฉุกเฉิน (91) ใส่สาย gastrostomy หรือ jejunostomy (94) ลำไส้อุดตัน (90, 98) (gut obstruction) เคยได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-β-lactam (94, 98-102) เคยได้รับยาปฏิชีวนะชนิดใดชนิดหนึ่งมาก่อน (94, 95, 103)

2.6 การรักษา

ขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ randomized ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ปัจจุบันการรักษาเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL อาศัยข้อมูลผลความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ การศึกษาข้อมูลในสัตว์ การรายงานผู้ป่วย (case reports) และการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าและย้อนหลัง (prospective observational หรือ retrospective studies) ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษามีจำกัด เนื่องจากเชื้อจะดื้อยาหลายชนิดร่วมกัน เช่น aminoglycosides, co-trimoxazole หรือ fluoroquinolones

ข้อมูลจากการทดลองในห้องปฏิบัติการ

เชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL แต่ละชนิดจะไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-β-lactams แต่ละชนิดแตกต่างกัน เช่น เชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ TEM หรือ SHV-ESBLs จะไวต่อยา cefepime และ piperacillin-tazobactam แต่ถ้าปริมาณเชื้อเพิ่มขึ้นจาก 105 เป็น 107 จะพบว่าเชื้อจะดื้อต่อยาทั้งสองชนิด

เชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ CTX-M และ OXA-ESBLs บางสายพันธุ์จะดื้อต่อยา cefepime แม้จะมีเชื้อแค่ 105 เท่านั้น แต่ยังไวต่อยากลุ่ม cephamycins และ carbapenems (104-106) ในขณะที่เชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ Amp C-ESBLs พบว่าดื้อต่อยากลุ่ม oxyimino-β-lactams, cephamycins แต่ยังคงไวต่อยากลุ่ม carbapenems ยกเว้นเชื้อมีการเปลี่ยนแปลงลดจำนวนของ porin ซึ่งจะทำให้ดื้อต่อยา carbapenem ด้วย (107) นอกจากนี้เชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ IMP, VIM และ OXA-carbapenemase จะดื้อยาเกือบทุกกลุ่มยกเว้น aztreonam (40) โดยสรุปเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จะดื้อต่อยากลุ่ม β-lactams และมักพบดื้อต่อยากลุ่มอื่นร่วมด้วย เช่น fluoruquinolone และ aminoglycosides (108-109)

ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย

การศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาเปรียบเทียบแบบ randomized ส่วนใหญ่จะศึกษาในขณะที่มีการระบาด จำนวนผู้ป่วยไม่มาก และการใช้ยาปฏิชีวนะมีความหลากหลายแตกต่างกัน ทำให้ผลการศึกษาที่ได้ในแต่ละการศึกษาแตกต่างกันไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ดังตารางที่ 2.7.1

จากการศึกษาของ Mechlhaff และคณะ (110) ทำการศึกษา matched case-control เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตผู้ป่วยติดเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae 12 คน ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL และ 24 คน ซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL หลังได้รับยา ceftizoxime พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อสร้างเอ็นซัยม์ ESBL มีอัตราตายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (P=0.05) แต่ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการตายกับการใช้ยา ceftizoxime

จากการศึกษาของ Schiappa และคณะ (94) ทำการศึกษาผู้ป่วย 31 คน ซึ่งติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบว่ามีคะแนน APACHE II สูงกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ($P < 0.001$) และอัตราตายของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ถ้าได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมภายใน 3 วัน และการศึกษาของ Kim และคณะ (101) ศึกษาย้อนหลังเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเด็กซึ่งติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae*

เป็นระยะเวลา 6 ปี พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL จะมีอัตราตายสูงกว่า (ร้อยละ 26.7 เทียบกับ ร้อยละ 5.7, P=0.001)

การรักษาผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จากหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนม เช่น imipenem หรือ meropenem จะมีอัตราการรอดชีวิต และการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น (111-115) เช่น จากการศึกษาของ Paterson และคณะ (115) ศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ในกระแสเลือดทั้งหมด 85 คน พบว่า เสียชีวิต 20 คน โดยผู้ป่วยที่ได้ยากลุ่มคาร์บาพีเนม (carbapenem) มีอัตราการตายที่ 14 วัน น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้

การศึกษาของ Wong-Beringer และคณะ (112) พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ที่ได้รับยากลุ่มคาร์บาพีเนม (carbarpenem) จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ และการศึกษาของ Pak-Leung และคณะ (93) ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จะมีอัตราการตายสูงกว่าและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ceftazidime ถึงแม้ว่าเชื้อจะไวต่อยา (MIC $\leq$8 มคก./มล.)

การศึกษาของ Paterson และคณะ (116) ทำกาศึกษาแบบไปข้างหน้าติดตามดูผลการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจาการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ทั้งหมด 32 คน พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอริน (Cephalosporins) ร้อยละ 54 ในกลุ่มที่มีค่า MIC <8 มคก./มล. และไม่สามารถตอบสนองต่อการรักษาถ้าค่า MIC > 8 มคก./มล. ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kang และคณะ (117) ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งมีค่า MIC ต่อยากลุ่มเซพฟาโลสปอรินมากกว่าหรือเท่ากับ 8 มคก./มล. ตอบสนองต่อการรักษาแค่ร้อยละ 0-40 แต่อัตราตายที่ 30 วัน ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นแนะนำไม่ให้ใช้ยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL โดยเฉพาะกลุ่มทีมีอาการรุนแรง แต่มีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าการให้ยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยบางประเภทยังตอบสนองต่อการรักษา เช่น การศึกษาของ Brun-Buisson และคณะ118 ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ทั้งหมด 62 คน โดยเพาะเชื้อได้จากปัสสาวะ (25 คน) ทางเดินหายใจ (10 คน) เลือด (10 คน) สาย

สวนต่าง ๆ (5 คน) และบาดแผล (12 คน) พบว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาเศพฟาโลสปอรินยกเว้นผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางดินปัสสาวะโดยตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 72 (5 ใน 7 คน)

การศึกษาของ Emery และคณะ (4) ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ทั้งหมด 23 คน ซึ่งเพาะเชื้อขึ้นจาเลือด (4 คน) ปลายสายสวน (1 คน) หนอง (3 คน) น้ำในช่องท้อง (1 คน) เสมหะ (3 คน) ปัสสาวะ (11 คน) และสงสัย colonization (1 คน) พบว่ามีผู้ป่วย 9 คน ที่ดื้อยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินตอบสนองต่อการรักษาถึง 7 คน นอกจากนี้การศึกษาของ Rice และคณะ (119) พบว่าผู้ป่วย 14 คน ติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL โดยมีผู้ป่วยแค่ 1 คน เท่านั้น เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด ซึ่งผู้ป่วยทุกรายตอบสนองต่อการรักษาโดยมีผู้ป่วย 4 คน ได้ยา cefotaxime

อัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL จากการศึกษาของ Kim และ คณะ (120) ศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมมีอัตราการตายไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม (ร้อยละ 26.3 เทียบกับร้อยละ 20.8% P=0.67) แต่พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลนานกว่า (39.6 วัน เทียบกับ 23.9 วัน P=0.008) และการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (103) พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ในกระแสเลือด มีอัตราการตายไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL แต่พบว่าระยะเวลานอนรักษาในโรงพยาบาลนานกว่าในกลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL เช่นกัน

โดยสรุป จากข้อมูลทั้งหมดข้างต้น การรักษาเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ด้วยยากลุ่มคาร์บาพีเนม น่าจะให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด แต่อย่างไรก็ตามต้องคำนึงถึงว่าการใช้ยากลุ่มคาร์บาพีเนมเพิ่มขึ้นทำให้เกิดการระบาดของเชื้อ *Stenotrophomonas* spp. และ *Pseudomonas* spp. ที่ดื้อคาร์บาพีแนม และมีรายงานเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาคาร์บาพีเนม (55)

ดังนั้นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจากเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ยังไม่ได้ข้อสรุปจากการศึกษาข้างต้น การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่เป็นการศึกษาไปข้างหน้าและเป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาเศพฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* และ *Klebsiella* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL โดยดูการตอบสนองทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมง หลังได้รับยา ceftriaxone

ตารางที่ 2.1 ชนิดของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส (12) (β-lactamase)

β-lactamase	Examples	Substrates	Inhibition by Clavulanic Acid*	Molecular class
Broad spectrum	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Benzylpenicillin (penicillin G) , amino penicillins (amoxicillin and ampicillin) , carboxypenicillins, (carbenicillin and ticarcillin) , ureidopenicillin (piperacillin) , narrow-spectrum cephalosporins (cefazolin, cephalothin, cefamandole, cefuroxime, and others)	+++	A
	OXA family	Substrates of the broad-spectrum group plus cloxacillin methicillin, and oxacillin	+	D
Expanded-spectrum	TEM family and SHV family	Substrates of the broad-spectrum group plus oxyimino-cephalosporins (cefotaxime, cefpodoxime, cetazidime, and ceftriaxone) and monobactam (aztreonam)	++++	A
	Others (BES-1, GES/IBC family, PER-1, PER-2, SFO-1, TLA-1, VEB-1, and VEB-2	Same as for TEM family and SHV family	++++	A
	CTX-M family	Substrates of the expanded-spectrum group plus, for some enzymes, cefepime	++++	A
	OXA family	Same as for CTX-M family	+	D

ตารางที่ 2.1 (ต่อ) ชนิดของเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส (12) (β-lactamase)

β-lactamase	Examples	Substrates	Inhibition by Clavulanic Acid*	Molecular class
AmpC	ACC-1, ACT-1, CFE-1, CMY family, DHA-1, DHA-2, FOX family, LAT family, MIR-1, MOX-1, and MOX-2	Substrates of expanded-spectrum group plus cephamycins (cefotetan, cefoxitin, and others)	0	C
Carbapenemase	IMP family, VIM family, GIM-1, and SPM-1	Substrates of the expanded-spectrum group plus cephamycins and carbapenems (ertapenem, imipenem, and meropenem)	0	β
	KPC-1, KPC-2, and KPC-3	Same as for IMP family, VIM family GIM-1, and SPM-1	+++	A
	OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, and OXA-48	Same as for IMP family, VIM family GIM-1, and SPM-1	+	D

* Plus sign denote relative sensitivity to inhibition

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.2 แสดงชนิดของเบต้าแลกตาเมสโดยแบ่งตามคุณสมบัติของโมเลกุลและหน้าที่ของเอ็นซัยม์ (functional and molecular characteristics of major group of β-lactamase)

Functional group	Major subgroup	Molecular class	Attributes of β-lactamases in functional group	Estimated number if enzymes	
				1995	2000
1		C	Often chromosomal enzymes in Gram-negative bacteria but may be plasmid-encoded. Confer resistance of all classes if β-lactams, except carbapenem (unless combine with porin changes) Not inhibited by clavulanic acid	32	51
2		A, D	Most enzyme responsive to inhibition by clavulanic acid (unless otherwise noted)	136	256
	2a	A	*Staphylococca*l and *Enterococcal* penicillinases included. Confer resistance to penicillin.	20	23
	2b	A	Broad spectrum β-lactamase, including TEM-1 and SHV-1, primarily fro Gram-negative bacteria.	16	16
	2be	A	Extended-spectrum β-lactamases, concerning resistance to oxyimino-cephalosporins and monobactams.	36	119
	2br	A	Inhibitor resistance TEM (IRT) β-lactamases, one inhibitor-resistance SHV-derived enzyme	9	24
	2c	A	Carbenicillin-hydroxyzing enzyme	15	19
	2d	D	Cloxacillin- (oxacillin) -hydrolyzing enzymes, modestly inhibited by clavulanic acid	18	31
	2e	A	Cephalosporinase inhibited by clavulanic acid	19	20
	2f	A	Carbapenem-hydrolyzing enzymes with active site serine, inhibited by clavulanic acid	3	4
3	3a, 3b, 3c	B	Metallo-β-lactamases conferring resistance to carbapenems and all β-lactam classes except monobactams. Not inhibited by clavulanic acid	13	24
4			Miscellaneous unsequence enzymes that do not fill into other group	7	9

ตารางที่ 2.4 แสดงอุบัติการณ์ของเชื้อ *K. pneumoniae*, *E. coli*, และ Enterobacteriaceae อื่น ๆ ของประเทศต่าง ๆ

Country	Study name/period	*K. pneumoniae*		*E. coli*		Other organisms			Reference
		No. of isolates	%ESBL positive	No. of isolates	%ESBL positive	Species	No. of isolates	% ESBL positive	
Canada	SENTRY 1997-1999	386	4.9	1203	4.2	*P. mirabilis*	97	3.1	[47]
						Salmonella spp.	11	0.0	
USA and Canada	SENTRY 1998	192	4.2	-	-	-	-	-	[58]
USA	SENTRY 1997-1999	2017	7.6	4966	3.3	*P. mirabilis*	589	4.9	[47]
						Salmonella spp.	79	0.0	
USA	1997	409	44	771	4.7	*P. mirabilis*	168	9.5	[59]
Latin America	SENTRY 1997-2000	255	43.9	114	25.5	*P. mirabilis*	31	35.5	[60]
Latin America	SENTRY 1997-2000	127	40	233	10.0	-	-	-	[61]
Latin America	SENTRY 1997-2000	664	47.3	1239	6.7	-	-	-	[62]
Latin America	SENTRY 1997-1999	897	45.4	2026	8.5	*P. mirabilis*	196	22.4	[47]
						Salmonella spp.	125	2.4	
Europe	SENTRY 1997-1999	946	22.6	3822	5.3	*P. mirabilis*	442	11.1	[47]
						Salmonella spp.	128	0.8	
Italy	1999	946	20.0	4604	1.2	*P. mirabilis*	805	16.3	[63]
						E. aerogenes	151	20.5	
						P. stuartil	96	28.1	
						K. oxytoca	166	15.1	
Spain	EARSS 2001	-	-	1962	1.55	-	-	-	[64]
France	1996-2001	6121	11.4	-	-	*E. aerogenes*	2353	47.7	[65]
Germany	PEG 2001	268	8.2	619	0.8	*K. oxytoca*	152	1.3	www.p-e-g.de
Netherlands	1997	196	<1	571	<1	-	-	-	[66]
Turkey	1997	43	48.8	530	1.1	*Enterobacter* spp.	82	4.9	[67]
						Citrobacter spp.	13	15.4	
Western Pacific area	SENTRY 1997-1999	560	24.6	1104	7.9	*P. mirabilis*	111	1.8	[47]
						Salmonella spp.	88	3.4	
Asian Pacific area	SENTRY 1998-1999	678	25.2	1377	10.1	*P. mirabilis*	138	1.4	[68]
China	1999	559	51	427	23.6	-	-	-	[69]
Taiwan	2000	124	11, 3	177	11.9	-	-	-	[70]
Hong Kong		472	13	702	11	-	-	-	[71]

ตารางที่ 2.5.1 การตรวจคัดกรองและตรวจยืนยันเอ็นซัยม์ ESBL ด้วยวิธี disc diffusion

วิธี	**การตรวจคัดกรอง**	**การตรวจยืนยัน**
อาหารเลี้ยง	Mueller-Hinton Agar	Mueller-Hinton Agar
ขนาดของสารต้านจุลชีพ	cefpodoxime 10 มคก. หรือ ceftazidime 30 มคก หรือ aztreonam 30 มคก หรือ cefotaxime 30 มคก หรือ ceftriaxone 30 มคก (The use of more than one antimicrobial agent for screening improves the sensitivity of detection)	Ceftazidime 30 มคก Ceftazidime-clavulanic acid* 30/10 มคก and cefotaxime 30 มคก cefotaxime-clavulanic-acid* 30/10 มคก (Confirmatory testing requires use of both cefotaxime and ceftazidime, alone and in combination with clavulanic acid)
ปริมาณเชื้อ	0.5 McFarland	0.5 McFarland
อุณหภูมิและระยะเวลาในการเพาะเชื้อ	35°ซ 16-18 ชั่วโมง	35°ซ 16-18 ชั่วโมง
การอ่านและแปรผล	Cepodoxime zone ≤ 17 มม. Ceftazidime zone ≤ 22 มม. Aztreonam zone ≤ 27 มม. Cefotaxime zone ≤ 27 มม. Ceftriaxone zone ≤ 25 มม. สงสัยว่าเชื้อสร้าง ESBL	A≥ 5-mm increase in zone diameter for either antimicrobial agent tested in combination with clavulanic acid versus its zone when tested alone= เชื้อสร้าง ESBL (เช่น ceftazidime zone = 16; ceftazidime-clavulanic acid zone = 21)

ตารางที่ 2.5.2 การแปลผลความไวต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี disc diffusion **และ** broth dilution

สารต้านจุลชีพ	Disc diffusion Zone diameter (มม.)		Broth dilution Zone diameter (มม)	
	ไว	**ดื้อ**	**ไว**	**ดื้อ**
Cefpodoxime	≥21	≤17	≤2	≥8
Ceftazidime	≥18	≤14	≤8	≥32
Ceftriaxone	≥21	≤13	≤8	≥64
Cefotaxime	≥23	≤14	≤8	≥64
Aztreonam	≥23	≤15	≤8	≥32

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.5.3 การตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยันเอ็นซัยม์ ESBL ด้วยวิธีการ broth dilution

วิธี	การตรวจคัดกรอง	การตรวจยืนยัน
อาหารเลี้ยง	CAMHB cation adjusted Mueller	CAMHB
ขนาดของสารต้านจุลชีพ	cefpodoxime 4 มคก. หรือ ceftazidime 1 มคก. หรือ aztreonam 1 มคก. หรือ cefotaxime 1 มคก. หรือ ceftriaxone 1 มคก. (The use of more than one antimicrobial agent for screening improves the sensitivity of detection)	Ceftazidime 0.25-128 มคก/มล. Ceftazidime- clavulanic acid* 0.25/4-128/4 มคก/มล. and cefotaxime 0.25-64 มคก/มล. cefotaxime- clavulanic-acid* 0.25/4-64/4 มคก/มล. (Confirmatory testing requires use of both cefotaxime and ceftazidime, alone and in combination with clavulanic acid)
ปริมาณเชื้อ	0.5 McFarland	0.5 McFarland
อุณหภูมิและระยะเวลาในการเพาะเชื้อ	35°ซ 16-18 ชั่วโมง	35°ซ 16-18 ชั่วโมง
การอ่านและแปรผล	ขุ่นสงสัยว่าเชื้อสร้าง ESBL production (i.e., MIC ≥2 มคก./มล. for ceftazidime, aztreonam, cefotaxime, or ceftriaxone; or MIC ≥8 มคก./มล. for cefpodoxime)	A>3 twofold concentration decrease in an MIC for either antimicrobial agent tested in combination with clavulanic acid versus its MIC when tested alone = เชื้อสร้าง ESBL (e.g., ceftazidime MIC=8มคก./มล.; ceftazidime-clavulanic acid MIC=1มคก./มล.

ตารางที่ 2.7.1 การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

การศึกษา	อายุ, เพศ	โรคประจำตัว	ตำแหน่งติดเชื้อ	เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด	เชื้อ	ยาปฏิชีวนะที่ใช้	ค่า MIC (มคก./มล.)	ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม	ผลการรักษา
Caselass (121) และคณะ (retrospective, 1996)	72, M	Esophageal surgery	Mediastinitis	Yes	*K. pneumoniae*	Cefepime	16	Amikacin	Failure; continued fevers and bacteremia despite 3 days if therapy; changed to imipenem and ciprofloxacin with cure
	58, M	Biliary tract surgery	Pneumonia (nosocomial)	Yes	*E. .coli*	Cefepime	8	Amikacin	Failure; persistent fevers despite 3 days of therapy; cured with change to imipenem
	68, M	Colon cancer surgery	UTI (nosocomial)	Yes	*E. coli*	Cefepime	8	Amikacin	Failure; persistent fevers despite 3 days of therapy; cured with change to imipenem
Venezia (122) และคณะ (retrospective, 1995)	Infant	Low birth weight	Meningitis	Yes	*K. oxytoca*	Cefotaxime	8	No	Failure persistent bacteremia after 5 days of cefotaxime; cured wit change to imipenem and ciprofloxacin
	infant	Omphalocele repair	Pneumonia (nosocomial)	No	*K. oxytoca*	Cefotaxime	8	No	Failure; died received 48 hrs. of therapy
Wong-Beringer (112) และคณะ (retrospective, 2002)	75, M	NA	UTI	Yes	*E. coli*	Ceftizoxime	8	Gentamicin	Failure; relapse
	48, M	Kidney-pancreas transplant	UTI	Yes	*E. coli*	Ceftizoxime	4	no	Cure
	82, F	From nursing home	UTI	Yes	*E .coli*	Ceftizoxime	4	no	Failure
	21, F	ESRD, ESLO	1° bacterimia	Yes	*E. coli*	Ceftizoxime	1	no	Cure
	61, F	OLTX	UTI	Yes	*E. coli*	Ceftizoxime	0.5	no	Cure had previously received cefoperazone for 3 days with partial response
	45, M	OLTX	1° bacterimia	Yes	*K. pneumoniae*	Ceftizoxime	0.5	no	Partial response after 5 days of therapy
	53, M	OLTX	Peritonitis	Yes	*K. pneumoniae*	Ceftizoxime	<0.12	no	Cure had previously received cefoperazone for 8 days without success

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumoniae; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

การศึกษา	อายุ, เพศ	โรคประจำตัว	ตำแหน่งติดเชื้อ	เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด	เชื้อ	ยาปฏิชีวนะที่ใช้	ค่า MIC (มคก./มล.)	ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม	ผลการรักษา
Pangon (123) และคณะ (retrospective, 1989)	47, M	AIDS	Nosocomial pneumonia	No	*K. pneumoniae*	Cefoxitin	4	Gentamicin	Initial improvement; then had recurrence of isolation of *K. pneumonia* for which MIC was increased
Siu (124) และคณะ (retrospective, 1999)	14, M	Ewing's sarcoma	CVL related	Yes	*K. pneumoniae*	Cefmetazole	1	Aztreonam	Cure of K. pneumonia bacteremia; died of candida fungemia 34 days later
Quinn (125) และคณะ (retrospective, 1989)	NA	NA	Meningitis	No	*K. pneumoniae*	Cefotaxime	1	No	Cure
Rice (126) และคณะ (retrospective, 1996)	NA NA	NA Pancreatitis	Nosocomial pneumonia Peritonitis	No No	*K. pneumoniae* *K. pneumoniae and E. coli*	Ceftriaxone Ceftazidime	<1 ≤1	No NO	Failure, died Death within 24 hrs. of therapy from bowel necrosis
Karas (127) และคณะ (retrospective, 1997)	14, M	Multiple bowel fistula	CVL infection	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime	0.75	No	Failure; no improvement after 3 days of cefotaxime; cured with change to ciprofloxacin
Rice (117) และคณะ (retrospective, 2004)	NA	NA	NA	Yes	*E. coli*	Cefotaxime	0.5-1	No	Cure
Smith (128) และคณะ (retrospective, 1990)	44, M	Multiple injuries from MVA	Meningitis	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime	≤0.5-1	Amikacin	Cure had previously been given 5 days of ceftazidime
Schiappa (94) (retrospective, 1996)	child	Leukemia	NA	Yes	*E. coli*	Cefotaxime	<8	No	Death (received less than 24 hrs. of therapy)

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumoniae; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

การศึกษา	อายุ, เพศ	โรคประจำตัว	ตำแหน่งติดเชื้อ	เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด	เชื้อ	ยาปฏิชีวนะที่ใช้	ค่า MIC (มคก./มล.)	ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม	ผลการรักษา
Brun-Buisson (118) และคณะ (retrospective, 1987)	NA	NA	UTI	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime or Ceftriaxone	0.5-4	No	Cure
	NA	NA	UTI	No	*K. pneumoniae*	Cefotaxime or Ceftriaxone	0.5-4	No	Cure
	NA	NA	UTI	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime or Ceftriaxone	0.5-4	Aminoglycoside	Cure
	NA	NA	UTI	No	*K. pneumoniae*	Cefotaxime o Ceftriaxone	0.5-4	Aminoglycoside	Cure
	NA	NA	Mediastinitis	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime or Ceftriaxone	0.5-4	Aminoglycoside	Failure
	NA	NA	Mediastinitis	No	*K. pneumoniae*	Cefotaxime or Ceftriaxone	0.5-4	Aminoglycoside	Relapse
	NA	NA	Empyema	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime or Ceftriaxone	0.5-4	Aminoglycoside	Failure
Emery (4) และคณะ (retrospective, 1997)	1, M	ALL, BMT	1° bacterimia	Yes	*E. coli*	Ceftazidime	≥64	Aminiglycoside	Cure
	66, M	Chronic pancreatitis	Abdominal abscess	No	*K. pneumoniae*	Ceftriaxone	32	Cotrimoxazole	Failure; died from P. aeruginosa and S. aureus septicemia
	56, M	Pancreatitis	Pertonitis	No	*K. pneumoniae*	Ceftazidime	1	Metronidazole	Failure, died within 24 hrs. from massive bowel necrosis
	30, M	Gun shot wound	UTI	No	*K. pneumoniae*	Ceftazidime	≥64	No	Cure
	54, M	Cervical fracture	UTI	No	*K. pneumoniae*	Ceftriaxone	16	Clindamycin	Cure
	62, M	Paraplegia	UTI	No	*K. pneumoniae*	ceftriaxone	2	Gentamicin	Cure

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumoniae; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

การศึกษา	อายุ, เพศ	โรคประจำตัว	ตำแหน่งติดเชื้อ	เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด	เชื้อ	ยาปฏิชีวนะที่ใช้	ค่า MIC (มคก./มล.)	ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม	ผลการรักษา
Paterson (116) และคณะ (prospective observation, 2001)	72, M	Intracerebral hematoma	VAP	Yes	*K. pneumoniae*	Ceftazidime	16	Gentamicin	Failure; continued fever despite 2 days of ceftazidime; changed to imipenem with cure
	76, M	Hypertension	CVL related	Yes	*K. pneumoniae*	Ceftriaxone	16	No	Failure; continued fever despite 3 days of ceftriaxone; changed to imipenem but died on 14th day of therapy
	56, M	Cirrhosis	Nosocomial pneumonia	Yes	*K. pneumoniae*	Ceftriaxone	12	No	Failure; died (received 48 hrs. of therapy)
	30, M	Abdominal surgery	CVL infection Surgical wound	Yes	*K. pneumoniae*	Ceftriaxone	8	No	Failure; died (received 48 hrs. of therapy)
	54, M	Caesarean section	infection NA	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime	4	Amikacin	Failure; continued fever after 72 hrs; changed to meropenem with cure
	62, M	Abdominal surgery	SBP	yes	*K. pneumoniae*	Cefepime	2	No	Failure; continued fever after 4 days; changed to meropenem with cure
	49, M	Cirrhosis	VAP	Yes	*K. pneumoniae*	Ceftriaxone	1.5	No	Cure; infection resolved but relapse with new strain after antibiotics stopped
	73, F	Neurosurgery	VAP	Yes	*K. pneumoniae*	Cefepime	1.5	No	Cure
	25, M	Multiple trauma	CVL infection	Yes	*K. pneumoniae*	Cefepime	0.5	Gentamicin	Failure; died of sepsis despite 5 days of therapy
	25, F	BMT		Yes	*K. pneumoniae*	Ceftazidime	0.5	Tobramycin	Cure

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumoniae; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

การศึกษา	อายุ, เพศ	โรคประจำตัว	ตำแหน่งติดเชื้อ	เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด	เชื้อ	ยาปฏิชีวนะที่ใช้	ค่า MIC (มคก./มล.)	ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม	ผลการรักษา
Kim (101) และคณะ (retrospective, 2002)	Children	NA	NA	Yes	*K. pneumoniae* or *E. coli*	NA	2	NA	Cure
	Children	NA	NA	Yes	*K. pneumoniae* or *E. coli*	NA	4	NA	Cure
	Children	NA	NA	Yes	*K. pneumoniae* or *E. coli*	NA	4	NA	Failure
	Children	NA	NA	Yes	*K. pneumoniae* or *E. coli*	NA	4	NA	Failure
	Children	NA	NA	Yes	*K. pneumoniae* or *E. coli*	NA	8	NA	Failure
	Children	NA	NA	Yes	*K. pneumoniae* or *E. coli*	NA	8	NA	Failure
Kim (120) และคณะ (retrospective, 2002)	21 cases (adults)	NA	NA	Yes (all)	*K. pneumoniae*	Cephalosporins	NA	NA	5 of 21 cases were died

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumoniae; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous;IHD= ischemic heart disease

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E.coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

การศึกษา	อายุ, เพศ	โรคประจำตัว	ตำแหน่งติดเชื้อ	เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด	เชื้อ	ยาปฏิชีวนะที่ใช้	ค่า MIC (มคก./มล.)	ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม	ผลการรักษา
Ho (93) และคณะ (retrospective, 2002)	70, F	Cirrhosis	SBP	Yes	*E. coli*	Ceftazidime	≤8	No	Failure; died of sepsis despite 3 days of therapy
	72, F	DM, renal impairment	UTI	Yes	*E. coli*	Ceftazidime	≤8	No	Failure; continued fever despite 4 days of ceftazidime changed to imipenem but died on 7th day of therapy
	69, F	DM, IHD	UTI	Yes	*E. coli*	Ceftazidime	≤8	No	Failure; fever resolved after addition of gentamicin
	49, M	Hepatocellular carcinoma	Liver abscess	Yes	*E. coli*	Ceftazidime	≤8	No	Failure; liver pus on day 6 still positive for the same *E. coli* and change to imipenem but died on 35th day of therapy
	83, F	Carcinoma of colon, ureteric stone	UTI	Yes	*E. coli*	Ceftazidime	≤8	Gentamicin	Cure
	67, M	Cirrhosis	1° bacterimia	Yes	*E. coli*	Ceftazidime	≤8	No	Cure
	83, F	Rheumatic heart disease	UTI	Yes	*E. coli*	ceftazidime	≤8	Amoxi/clav	Cure
Kang (117, 130) และคณะ (retrospective, 2004)	26, F	SLE, ESRD	Peritonitis	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime	16	NA	Failure; continued fever and abdominal pain after 4 days changed to ciprofloxacin and amikacin with cure
	87, M	ESRD, COPD	Pneumoniae	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime	16	NA	Failure; died on 3rd day of treatment
	19, F	Leukemia, neutropenia	NA	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime	16	NA	Failure; continued fever 3 days; changed to imipenem with cure
	54, F		SBP	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime	16	NA	Failure; died on 3rd day of treatment
	65, M	Cirrhosis Cirrhosis	SBP	Yes	*K. pneumoniae*	ceftazidime	16	NA	Failure; progression to infected right pleural effusion; died on 16th day of treatment

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumoniae; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E.coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

การศึกษา	อายุ, เพศ	โรคประจำตัว	ตำแหน่งติดเชื้อ	เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด	เชื้อ	ยาปฏิชีวนะที่ใช้	ค่า MIC (มคก./มล.)	ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม	ผลการรักษา
Kang (117, 130) และคณะ (retrospective, 2004)	17, M	BMT, neutropenia	NA	Yes	*K. pneumoniae*	Ceftizoxime	8	No	Failure; continued fever after 7 days, changed to imipenem and ciprofloxacin, but patient died on 22nd day of treatment
	26, M	Acute leukemia, neutropenia	NA	Yes	*E. coli*	Ceftizoxime	8	Amikacin	Failure; continued fever after 3 days, changed to imipenem and amikacin with cure
	39, F	ESRD, DM, neuropathic bladder	UTI	Yes	*K. pneumoniae*	Ceftazidime	2	Amikacin	Failure; progression to renal abscess, changed to imipenem but patient died on 28th day of treatment
	79, M	Renal tumor	NA	Yes	*E. coli*	Cefotaxime	2	Amikacin	Cure; partial response to initial antimicrobial therapy, changed to ciprofloxacin with cure
	75, M	Cholangiocarcinoma	Cholangitis	Yes	*E. coli*	Cefotaxime	2	No	Cure; partial response to initial antimicrobial therapy, changed to ciprofloxacin with cure
	69, M	CBD stone	Cholangitis	Yes	*E. coli*	Cefotaxime	2	No	Cure; complete response to initial antimicrobial therapy
	65, F	CBD stone	Cholangitis	Yes	*E. coli*	Cefotaxime	≤1	Amikacin	Cure; complete response to initial antimicrobial therapy
	48, M	DM	Liver abscess	Yes	*K. pneumoniae*	Cefotaxime	≤1	Amikacin	Cure; antimicrobial therapy with percutaneous drainage

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumoniae; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยผลการตอบสนองต่อการรักษาโดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective study) ซึ่งมีเหตุและผลเกิดขึ้นพร้อม ๆ กัน ในจุดที่ทำการศึกษา จึงเป็นการวิจัยแบบการวิจัยเชิงทดลอง ณ จุดเวลาใดเวลา หนึ่ง (cross-sectional experimental study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (research methodology)

3.2.1 ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

- ประชากรเป้าหมาย (target population)

คือ ผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไตซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ทั้งที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ในโรงพยาบาลตติยภูมิ (tertiary care)

- ประชากรตัวอย่าง (sample)

คือ ผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ทั้งที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ซึ่งรับไว้ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลเจริญกรุง และโรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่เดือน มกราคม 2547 ถึง เดือนมกราคม 2548

3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาวิจัย (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยหญิงอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี และ
- ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันตามคำจำกัดความ และ
- เพาะเชื้อจากปัสสาวะหรือในเลือดขึ้น *E. coli* หรือ *Klebsiella* และ
- ไม่มีข้อห้ามใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มเศพฟาโลสปอริน (cephalosporins) หรือ ยาเพนนิซิลลิน (penicillin)

3.2.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษาวิจัย (exclusion criteria)

- ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะภายใน 4 สัปดาห์
- ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเศพฟาโลสปอริน (cephalosporins) ภายใน 72 ชั่วโมง

- ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) เช่น ได้รับยาเคมีบำบัด ได้รับยาสเตียรอยด์ (steroid) , โรคมะเร็ง
- มีความผิดปกติในหน้าที่ของระบบทางเดินปัสสาวะ (functional abnormalities of urinary tract) วินิจฉัยโดยอาศัยประวัติและอาการทางคลินิก
- มีความผิดปกติของลักษณะทางกายภาพ หรือมีการอุดกั้นของระบบทางเดินปัสสาวะ (physical or mechanical obstruction of urinary tract) วินิจฉัยโดยอาศัยประวัติและอาการทางคลินิก
- มีการคาสายสวนปัสสาวะ (retained Foley's catheter) หรือมีการใส่สาย stent
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์
- ผู้ป่วยที่ตรวจย้อมสีกรัมจากปัสสาวะ (urine gram stain) พบเชื้อติดสีกรัมบวก (gram-positive bacilli หรือ cocci)
- มีข้อห้ามใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนนิซิลลิน (penicillin) หรือยาปฏิชีวนะกลุ่ม เศฟฟาโลสปอริน (cephalosporins)

3.2.4 เกณฑ์การถอนผู้ป่วยออกจากการศึกษา (withdrawal criteria)

- ไม่สามารถได้รับยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ได้ครบ 24 ชั่วโมง
- ผู้ป่วยที่ไม่สามรถเก็บข้อมูลการสร้างเอ็นซัยม์ ESBLและค่า MIC ของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ได้ครบถ้วน

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (operational definition)

3.3.1 การติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลัน หมายถึง ภาวะที่มีไข้ costovertebral angle (CVA) tenderness คลื่นไส้ อาเจียน ร่วมกับเพาะเชื้อปัสสาวะขึ้นเชื้อ แบคทีเรีย $\geq 10^3$ cfu/ml (129)

3.3.2 ESBL หมายถึง เอ็นซัยม์ที่สามารถย่อยสลายเบต้าแลกตาชนิด extended-spectrum ผลิตโดยเชื้อแบคทีเรียรูปแท่งกรัมลบ ซึ่งสามารถทราบได้โดยวิธีการทดสอบด้วย double-disc diffusion หรือ combination disc ตามวิธีมาตรฐานของ National Committee of Clinical Laboratory Standard (NCCLS) ของสหรัฐอเมริกา (74, 75)

3.3.3 ภาวะไข้ หมายถึง ภาวะที่วัดอุณหภูมิร่างกายทางปากได้ ≥ 37.8 C ห่างกันอย่างน้อย2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย12ชั่วโมง (122)

3.3.4 การติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลัน (acute pyelonephritis) การวินิจฉัยประกอบด้วย (130)

การวินิจฉัยทางคลินิก (clinical diagnosis)

ไข้ (body temperature ≥ 37.8 °ซ วัดทางปาก อย่างน้อย 2 ครั้งซึ่งวัดห่างกันอย่างน้อย 12 ชั่วโมง) หรือ CVA tenderness หรือคลื่นไส้อาเจียน หรือ อาการทาง systemic

การวินิจฉัยทางจุลชีววิทยา (microbiological diagnosisi)

พบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ (pyuria)

- Pyuria: wbc ≥ 10 cells/high power field, HPF (unspun) หรือ wbc ≥ 25 cells/HPF (spun)

พบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ (significant bacteriuria)

- Bacteria ≥ 1 ตัว/HPF (unspun) หรือ bacteria ≥ 10 ตัว/HPF (spun) หรือ Urine culture ≥ 10^3 CFU/ml ในรายที่มีอาการ หรือมี pyuria หรือ Urine culture ≥ 10^5 CFU/ml 2 ครั้ง (แบคทีเรียตัวเดิม) ในรายที่ไม่มีอาการ

3.3.5 ESBL producing ตรวจยืนยันด้วยวิธีการ double disc โดยวางแผ่นยา AMX/Cla (20/10) มคก.เป็นศูนย์กลางของผิวหน้าของอาหารเลี้ยงเชื้อ แล้วจึงวางแผ่นยา ceftazidime (30 มคก.) และ cefotaxime (30 มคก.) ให้ห่างจากจุดศูนย์กลางของแผ่นยา AMX/Cla ประมาณ 20 mm หรือวิธีการ Combination disc เปรียบเทียบ inhibition zone ของแผ่นยา cefotaxime (30 มคก.) กับ cefotaxime+clavulanate (30+10 มคก.) หรือ ceftazidime กับ ceftazidime+clavulanate (30+10 มคก.) ตามวิธีมาตรฐานของ National Committee of Clinical Laboratory Standard (NCCLS) ของสหรัฐอเมริกา (74)

3.3.6 การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพโดยใช้วิธี disc method ตามมาตรฐานของ NCCLS (74)

3.3.7 Susceptible *Klebsiella* หรือ *E. coli* หมายถึงเชื้อตอบสนองต่อยา ceftriaxone ตั้งแต่ระดับ intermediate และ sensitive จากการตรวจหาค่า MIC (minimal inhibitory concentration) ด้วยวิธี E test ตามมาตรฐาน ของ National Committee of Clinical Laboratory Standard (NCCLS) ของสหรัฐอเมริกา (74) ดังนี้

Sensitive ค่า MIC ≤ 8 มคก./มล.

Intermediate ค่า MIC 16-32 มคก./มล.

Resistance ค่า MIC $\geq$ 64 มคก./มล.

3.3.8 ความรุนแรงของโรค แบ่งเป็น 3 ระดับคือ

- รุนแรงมาก มีสัญญาณชีพไม่คงที่ (severe=vital signs unstable or sepsis)
- รุนแรงปานกลาง (moderate) พบอาการ 2 ข้อใน 4 ข้อ คือ อุณหภูมิกายมากกว่า 39 องศาเซลเซียส ปวดบริเวณบั้นเอวอย่างรุนแรง ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในเลือดมากกว่า 15, 000 cells/mm^3 หรือมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก (fever > 39 ^{o}C, severe flank pain, nausea or vomiting, leukocytosis wbc>15, 000 cells/mm^3)
- รุนแรงน้อย (mild) ได้แก่ ภาวะที่ไม่พบอาการรุนแรงปานกลางหรือรุนแรงมาก (absence of criteria for moderate and severe)

3.3.9 การตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง หมายถึง

การตอบสนองทางคลินิก (clinical outcome) ที่ 72ชั่วโมง

- Good outcome หมายถึง ภาวะที่ไม่มีไข้หลังการรักษาที่ 72 ชั่วโมง
- Poor outcome หมายถึง ภาวะที่ยังมีไข้ หรือถึงแก่กรรมภายใน 24-72 ชั่วโมงหลังให้ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone

การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome) ที่ 72ชั่วโมง

- Good outcome หมายถึง เพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะ (sterile urine) ภายหลังการรักษาที่ 72 ชั่วโมง
- Poor outcome หมายถึง เพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะภายหลังการรักษาที่ 72 ชั่วโมง

3.3.10 การตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วัน หมายถึง

การตอบสนองทางคลินิก (clinical outcome) ที่ 14 วัน

- good outcome หมายถึงภาวะที่ไม่มีไข้หลังการรักษาที่ 14 วัน
- Poor outcome หมายถึงภาวะที่ยังมีไข้หรือถึงแก่กรรมภายหลังให้การรักษาที่ 14 วัน

การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome) ที่ 14 วัน

- Good outcome หมายถึง เพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะ (sterile urine) หลังให้การรักษาที่ 14 วัน
- Poor outcome หมายถึง เพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะ หลังให้การรักษาที่ 14 วัน (recurrent) แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

Relapse หมายถึง เพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้นเชื้อตัวเดิมร่วมกับมีไข้ภายใน 14 วัน หลังให้การรักษา

Reinfection หมายถึง เพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้นเชื้อชนิดใหม่ร่วมกับมีไข้ภายใน 14 วันหลังให้การรักษา

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่างคำนวณจากสูตร

$$N/group = (Z_{\alpha/2}\sqrt{2P_cQ_c} + Z_\beta\sqrt{P_tQ_t + P_cQ_c})\ 2)^2 / (P_t - P_c)^2$$

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$ $\beta = 0.20$

$Z_{\alpha/2} = 1.96$

จากการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (103) พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อกลุ่ม *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ตอบสนองต่อการรักษาประมาณ 48.5% และ จากการศึกษาของ Paterson (116) และคณะ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวตอบสนองต่อการรักษาประมาณ 46% ดังนั้นกำหนดให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาโดยตรวจไม่พบไข้หลังการรักษา 72 ชั่วโมงในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ กลุ่ม *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่ไม่ผลิตเอ็นซัยม์ ESBL เท่ากับ 90% และในกลุ่มที่ผลิตเอ็นซัยม์ ESBL เท่ากับ 50%

$P_c = 0.9$, $Q_c = 0.1$

$P_t = 0.5$, $Q_t = 0.5$

แทนค่า

$$N/group = [\ (1.96)\ \sqrt{2\ (0.9)\ (0.1)} + (0.84)\ \sqrt{(0.5)\ (0.5) + (0.9)\ (0.1)}\ ]^2 / (0.5\text{-}0.9)^2$$

$$= 10.8\ (11)$$

เนื่องจากความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLพบประมาณ 30% (56, 57, 131) และการส่งเพาะเชื้อจากปัสสาวะหรือเลือดให้ผลเพาะเชื้อขึ้นประมาณ 60%

ESBL-producing arm = 10 x 100 x 100/ 60x30 = 55.55

ESBL-nonproducing arm = 10x100x100/60x70 = 23

ในการศึกษาต้องใช้ผู้ป่วยทั้งหมดประมาณ 78.55 คน เพื่อให้ได้ประชากรกลุ่มละประมาณ 11 คน

3.5 การดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยที่ผ่าน inclusion และ exclusion criteria จะได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการทำวิจัย ประโยชน์ที่จะได้รับ และเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

- ซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกข้อมูลพื้นฐานต่าง ๆ ลงในแบบบันทึกข้อมูล (CRF)
- ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจ UA, urine gram stain, urine culture และเจาะเลือดส่งตรวจ CBC, BUN, Cr และ hemoculture
- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ บันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form:CRF)
- ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ขนาด 2 กรัมต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง
- บันทึกอาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ทุกวันลงในแบบบันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกที่แนบท้ายบท ในช่วงระยะเวลา 3 วันแรกหลังได้รับการรักษา
- บันทึกการตอบสนองต่อการรักษาด้วย ceftriaxone ที่ 72 ชั่วโมงด้วยการวัดอุณหภูมิร่างกายโดยถือว่าไม่มีไข้เมื่อ body temperature $\leq$ 37.8 $^{\circ}$ซ วัดทางปากอย่างน้อย 2 ครั้งซึ่งวัดห่างกันอย่างน้อย 12 ชั่วโมง
- ตรวจสอบและบันทึกผลเพาะเชื้อจากปัสสาวะและเลือด
- คัดเลือกผู้ป่วยเฉพาะรายที่ผลเพาะเชื้อขึ้น *E. coli* หรือ *Klebsiella* เพื่อทำการศึกษาวิจัยโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามการสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ศึกษาวิจัยจนครบจำนวนผู้ป่วยตามที่คำนวณไว้
- ทำการตรวจปัสสาวะ CBC, urine gram stain และเพาะเชื้อจากปัสสาวะซ้ำอีกครั้งที่วันที่ 3 หลังการรักษา
- ในรายที่ไม่มีไข้และตอบสนองต่อการรักษาให้เปลี่ยนยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานจนครบ 14 วัน
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทรุดลงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาให้เปลี่ยนแปลงการรักษาตาม guidelines ของโรงพยาบาล หรือความเห็นชอบของแพทย์เจ้าของไข้

3.6 **การรวบรวมข้อมูล** (data collection)

ผู้ทำการวิจัยเป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูล บันทึกข้อมูลประวัติ การตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ รวมทั้งติดตามผลการรักษาจากประวัติผู้ป่วยนอกและเวชระเบียน ทำการบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล เพื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

3.7 **การวิเคราะห์ข้อมูล** (data analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 12

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น อายุ ระยะเวลาของไข้ โรคประจำตัว อาการและอาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ และผลการรักษา นำมาวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ frequency หรือ percentage ในกรณีที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ (qualitative data) และสรุปข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) พิสัย (range) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ในกรณีที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data)
2. การนำเสนอข้อมูลเป็นตารางแสดงผลต่าง ๆ
3. เปรียบเทียบผลการรักษาที่ 72 ชั่วโมงหลังให้ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ระหว่างกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ใช้วิธี Chi-squre test หรือ Fisher's Exact test
4. ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *Klebsiella* หรือ *E. coli* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL วิเคราะห์ข้อมูลด้วย relative risk และ multivariate analysis
5. การทดสอบทางสถิติของข้อมูลอื่น ๆ เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *Klebsiella* หรือ *E. coli* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จะใช้ Chi-Square หรือ Fisher'sExact test ในกรณีที่ข้อมูลเป็นร้อยละ และใช้ Mann Whitney U test หรือ Student t-test ในกรณีที่ข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย

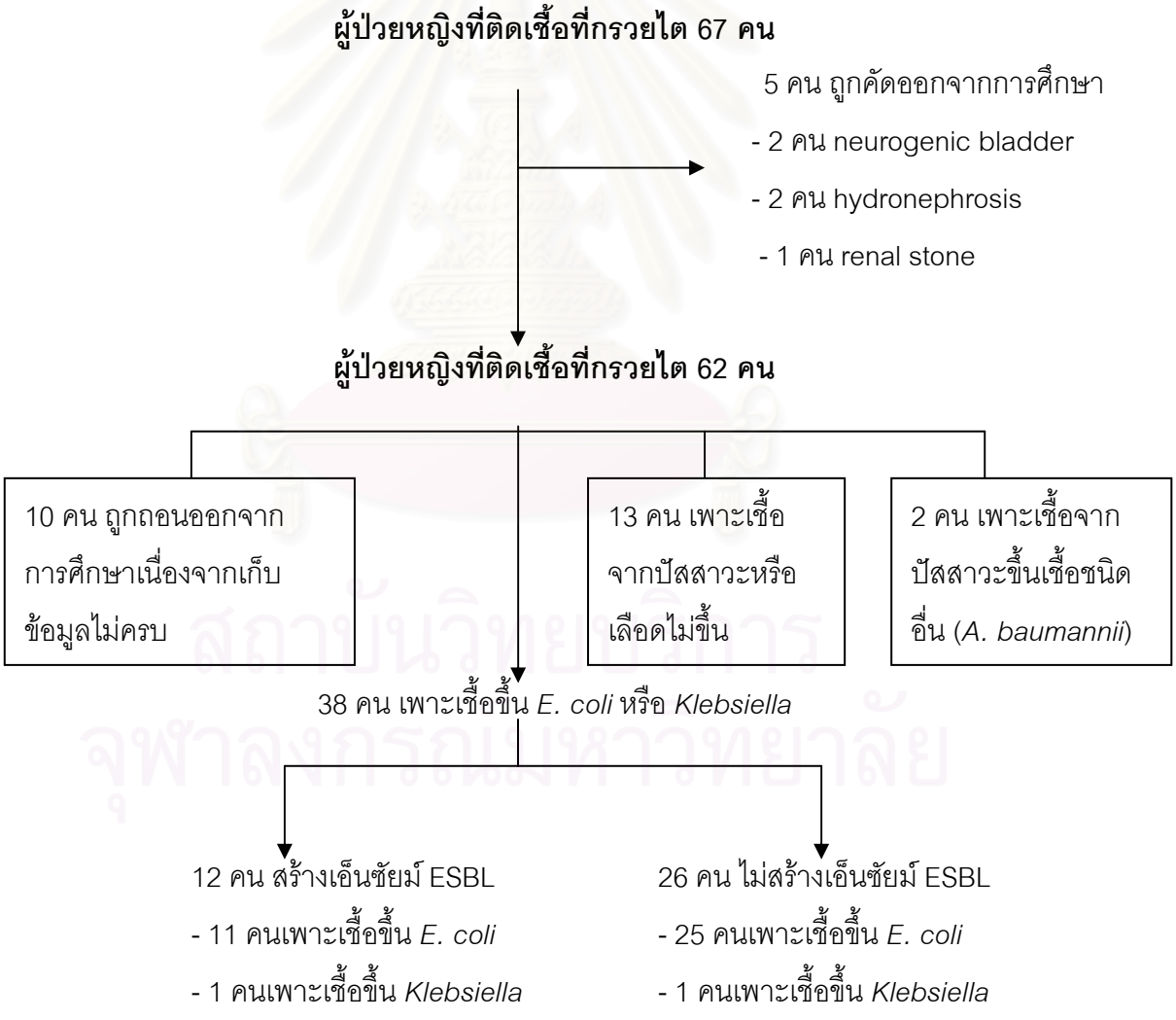
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

จากผู้ป่วยทั้งหมด 62 คน ถูกถอนออกจากการศึกษา 10 คน เนื่องจากเก็บข้อมูลไม่ครบ และคัดเลือกเหลือเฉพาะผู้ป่วยที่เพาะเชื้อจากเลือดหรือปัสสาวะขึ้น *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ได้ผู้ป่วยทั้งหมด 38 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL 12 คน และกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL 26 คน ดังรูปภาพ 4.1.1

รูปภาพ 4.1.1 แสดงรูปภาพสรุปผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาและถอนออกจากการศึกษา



4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดเป็นผู้หญิง 62 ราย อายุระหว่าง 17-90 ปี อายุเฉลี่ย 58.61 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตราฐาน 19.91 ปี โรคประจำตัวที่พบส่วนใหญ่ คือ เบาหวาน ร้อยละ 38.7 รองมาคือ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 37.1) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular diseases) (ร้อยละ 11.3) ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือนคิดเป็นร้อยละ 8.11 นอนรับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือนคิดเป็น ร้อยละ 11.3 และมีประวัติได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือนคิดเป็น ร้อยละ 16 สำหรับระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์อยู่ในช่วงตั้งแต่ 1-10 วัน (ระยะเวลาเฉลี่ย 2.42$\pm$1.84 วัน) ดังตารางที่ 4.1

4.2 ลักษณะอาการ อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา

ลักษณะอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่พบส่วนใหญ่ คือ อาการหนาวสั่น (ร้อยละ 85.5) คลื่นไส้ (ร้อยละ 75.8) ปัสสาวะบ่อย (Urinary frequency) (ร้อยละ 54.8) อาเจียน (ร้อยละ 59.7) ปวดหลังหรือบริเวณบั้นเอว ร้อยละ46.8 และตรวจพบอาการเคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว (costoverterbral angle) เพียงแค่ร้อยละ 48.4 ตรวจร่างกายพบอุณหภูมิกายเฉลี่ย 38.7$\pm$0.6 องศาเซลเซียส ระดับความดันโลหิต systolic เฉลี่ย 125$\pm$22.91 มิลลิเมตรปรอท ระดับความดันโลหิต diastolic เฉลี่ย 71.79$\pm$13.31 มิลลิเมตรปรอท ชีพจรเฉลี่ย 93.35$\pm$14.05 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจเฉลี่ย 21.1$\pm$1.725 ครั้งต่อนาที ดังตารางที่ 4.2.1

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ พบว่าผู้ป่วยมีความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) เฉลี่ย 33.36$\pm$5.44 % จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดเฉลี่ย 13, 295$\pm$4, 592.1 cells/mm^3 จำนวนเกร็ดเลือดเฉลี่ย 232, 661.29$\pm$76, 751 cells/mm^3 จำนวนเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะเฉลี่ย 101.77$\pm$67.685 high-power field ระดับการทำงานของไต (creatinice) เฉลี่ย 1.23$\pm$0.9 mg/dL และระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ย 147.92+67.44 g/dL ข้อมูลแสดงไว้ในตารางที่ 4.2.2

ผลการตรวจเพาะเชื้อแสดงไว้ในตารางที่ 4.2.3 โดยพบว่าเพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้นร้อยละ 79 แต่ผลการเพาะเชื้อจากเลือดขึ้นเพียงร้อยละ 9.7 เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่กรวยไตจากการศึกษาพบว่าเพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้นเชื้อ *E. coli* มากที่สุดร้อยละ 69.4 รองลงมาคือ *K.*

pneumoniae พบร้อยละ 6.5 สำหรับเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบร้อยละ 30.5 และ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบร้อยละ 50

ผลการตรวจหาค่า minimal inhibitory concentration ต่อยา ceftriaxone ของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* พบว่าเชื้อส่วนใหญ่ยังไวต่อยาถึงร้อยละ 71.05 ดื้อต่อยาระดับกลาง (intermediate sensitivity) ร้อยละ 2.63 และดื้อต่อยาระดับสูง (resistance) ร้อยละ 26.32 ดังตารางที่ 4.2.4 ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการทางคลินิกรุนแรงปานกลาง (moderate severity) พบ ร้อยละ 67.7 ไม่มีผู้ป่วยที่อาการรุนแรงมากเข้าร่วมการศึกษา ดังตารางที่ 4.2.5 ระยะเวลาที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตั้งแต่ 1-56 วัน (ระยะเวลาเฉลี่ย 7.82+8.52 วัน)

4.3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยติดชื้อที่กรวยไตจากเชื้อซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะต่าง ๆ เช่น อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย ระยะเวลาของไข้ หรือความเจ็บป่วยก่อนมาโรงพยาบาล โรคประจำตัว เช่น เบาหวาน โรคหลอดเลือดสมองไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าประวัติความดันโลหิตสูงพบในกลุ่มติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ร้อยละ 66.7 และ กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ร้อยละ 19.23 ประวัติได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 3 เดือนพบร้อยละ 33.3 ในกลุ่มติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL แต่ไม่พบในกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ประวัติได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือนพบร้อยละ 41.7 และ ร้อยละ 3.85 ในกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ตามลำดับ ประวัติเคยเป็นโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือนพบร้อยละ 50 และร้อยละ 3.85 ในกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ตามลำดับ ปัจจัยทั้ง 4 อย่างที่กล่าวถึงข้างต้นพบว่ามีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงดังตารางที่ 4.3

4.4 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบอาการหนาวสั่นมากสุด (ร้อยละ 83.3 กับ ร้อยละ 88.5) รองลงมา คือ คลื่นไส้ (ร้อยละ 75 กับ ร้อยละ 73.5) ปัสสาวะบ่อย (ร้อยละ 66.7 กับ ร้อยละ 61.5) อาเจียน (ร้อยละ 41.7 กับ ร้อยละ 57.7) เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว (ร้อยละ 33.3 กับ ร้อยละ 53.8) และ ปัสสาวะแสบขัด (ร้อยละ 25 กับ

ร้อยละ 30.8) ตามลำดับ แต่อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 4.4.1

เมื่อเปรียบเทียบสัญญาณชีพระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตซึ่งสร้างเอ็นซัยม์และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLทั้ง 2 กลุ่มพบว่า อุณหภูมิร่างกายเฉลี่ย 38.32±0.38 องศาเซลเซียส กับ 38.95±0.56 องศาเซลเซียส และอัตราการหายใจเฉลี่ย 22.33±2.06 ครั้งต่อนาที กับ 20.92±1.52 ครั้งต่อนาที ตามลำดับพบว่ามีความต่างกันทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญซึ่งพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จากการคำนวณทางสถิติแบบ univariate analysis ดังตารางที่ 4.3 คือ

1. ความดันโลหิตสูง มีค่า relative risk เท่ากับ 3.84 (95%CI เท่ากับ 1.42-10.41)
2. ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน มีค่า relative risk เท่ากับ 4.25 (95%CI เท่ากับ 2.319-7.79)
3. เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือน มีค่า relative risk เท่ากับ 3.81 (95%CI เท่ากับ1.806-8.034)
4. เคยมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน มีค่า relative risk เท่ากับ 4.429 (95%CI เท่ากับ 2.031-9.65)

แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติแบบ multivariate logistic regression ดังตารางที่ 4.4.2 พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ได้แก่ เคยมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน ค่า adjusted odd ratio เท่ากับ 25 (95%CI 2.514-248.575, P=0.006)

4.5 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เช่น ค่าเฉลี่ยของ Hematocrit เท่ากับ 31.19±3.47 % และ 33.19±5.41 % ค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาวในเลือดเท่ากับ 12, 058.33±3, 120.33 cells/mm^3 และ 13, 332.69±4, 942.12 cells/mm^3 ค่าเฉลี่ยจำนวนเกร็ดเลือดเท่ากับ 268, 416.67±10, 6447.13 และ 215, 461.54±59, 246.75 cells/mm^3 ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะเท่ากับ 80.42±62.75 cells/HPF และ 107.31±63.29 cells/HPF ค่าเฉลี่ยการทำงาน

ของไตเท่ากับ 1.575±1.12 mg/dL และ 1.027±0.50 mg/dL และค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือดเท่ากับ 152.75±84.43 mg/dL และ 164.62±91.28 mg/dL ในกลุ่มติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ตามลำดับ พบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ดังตารางที่ 4.5

4.6 แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย

แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะ (antimicrobial resistance pattern) ทดสอบโดยใช้วิธี disc method ของ เชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL แสดงดังตาราง 4.6.1 พบว่าเชื้อกลุ่มที่สร้าง ESBL จะมีการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นร่วมด้วย เช่น ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanate, gentamicin, cephalosporins (ceftriaxone, ceftazidime, cefepime) มากกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ในขณะที่ยาปฏิชีวนะ ampicillin, amikacin, piperacillin/tazobactam และ imipenem มีแบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะไม่แตกต่างกันระหว่างเชื้อทั้งสองกลุ่ม

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ตามจำนวนชนิดของยาปฏิชีวนะที่ดื้อโดยแบ่งเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ดื้อยาหลายชนิดตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป (multi-drug resistance) และกลุ่มที่ดื้อยาน้อยกว่าหรือเท่ากับสองชนิดพบว่า เชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จากผู้ป่วยทุกรายดื้อต่อยาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป (multi-drug resistance) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL โดยพบว่าดื้อยาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป แค่ร้อยละ 19.23 ดังตารางที่ 4.6.2

นอกจากนี้พบว่าค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ของผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL มีความแตกต่างกัน ($P< 0.001$) โดยพบว่าเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จากผู้ป่วยทุกรายมีค่า MIC $\leq$ 8 มคก./มล. (ร้อยละ 100) แต่มีผู้ป่วยเพียงแค่ร้อยละ 8.33 ในกลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBLที่มีค่า MIC $\leq$ 8 มคก./มล. ดังตารางที่ 4.6.3

4.7 ผลการรักษา

4.7.1 ความรุนแรงของโรคและระยะเวลารับการรักษาในโรงพยาบาล (ตารางที่ 4.7.1)

ผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 38 คน โดยติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL 12 คน และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL 26 คน ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ไม่มีความแตกต่างกัน (P=0.27) พบผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคปานกลางร้อยละ 58.3 และร้อยละ 76.9 และรุนแรงน้อยร้อยละ 41.7 และร้อยละ 23.1 สำหรับกลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส ตามลำดับ และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการรุนแรงมาก (เนื่องจากถูกตัดออกจากการศึกษาตั้งแต่แรก)

ระยะเวลาที่รับการรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย 15.83$\pm$15.21 และ 6.45$\pm$4.36 วัน ในผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.06)

4.7.2 อัตราการตาย (ตารางที่ 4.7.1)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLพบว่ามีอัตราการตายร้อยละ 8.3 ในขณะที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดในกลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL เสียชีวิต ผู้ป่วยรายที่เสียชีวิตอายุ 69 ปี (รายที่ 6 ในตารางที่ 4.7.4) มีโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูงและเก๊าท์ เพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้น *E. coli* ได้รับการรักษาด้วยยา ceftriaxone ขนาด 2 กรัมต่อวัน ค่า MIC ของเชื้อต่อยา ceftriaxone ได้ค่ามากกว่า 32 มคก./มล. ในช่วงแรกผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา ไข้ลดลงและเพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะภายใน 72 ชั่วโมงหลังการรักษา ต่อมาในวันที่ 10 ของการรักษาผู้ป่วยมีไข้ ตรวจพบว่าติดเชื้อที่ปอด ได้เปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น imipenem และส่งเพาะเชื้อจากปัสสาวะและเลือดไม่ขึ้นเชื้อ ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะ หัวใจเต้นผิดจังหวะในวันที่ 14 ของการรักษา

4.7.3 ผลการรักษาที่ 72 ชั่วโมงหลังการรักษา (แสดงดังตารางที่ 4.7.2)

1) <u>การตอบสนองทางคลินิก (clinical outcome)</u>

หลังการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตโดยดูการตอบสนองของไข้ที่ 72 ชั่วโมงในผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ซึ่งเป็นคำถามหลักของการวิจัยพบว่ากลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ตอบสนองต่อการรักษาโดยตรวจไม่พบไข้ 8 คน (ร้อยละ 66.7) และกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL 21 คน (ร้อยละ 80.8) ซึ่งไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.423)

2) การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome)

คำถามรองของการวิจัยดูผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยาโดยเพาะเชื้อจากปัสสาวะไม่ขึ้นหลังการรักษาที่ 72 ชั่วโมงพบว่า ผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL เพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้น *E. coli* 3 คน (ร้อยละ 25) ขณะที่ผู้ป่วยทุกคนที่อยู่ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL เพาะเชื้อจากปัสสาวะไม่ขึ้น ซึ่งมีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ (P= 0.017)

ผู้ป่วยทั้ง 3 รายที่ผลเพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้น *E. coli* หลังรับการรักษาที่ 72 ชั่วโมง แสดงรายละเอียดไว้ในตารางที่ 4.7.4 (ผู้ป่วยลำดับที่ 1, 2 และ 3)

4.7.4 ผลการรักษาที่ 14 วันหลังการรักษา (แสดงดังตารางที่ 4.7.3)

มีผู้ป่วยทั้งหมด 26 คนที่สามารถประเมินการรักษาที่ 14 วัน แบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL 12 คน (ติดตามการรักษาได้ ร้อยละ 100) และกลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL 14 คน (ติดตามการรักษาได้ ร้อยละ 53.85)

1) การตอบสนองทางคลินิก (clinical outcome)

การตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วันพบว่ากลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ตรวจพบไข้ 2 คน (ร้อยละ 16.6) และไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ตรวจพบไข้ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.203) และผู้ป่วย 2 รายที่ตรวจพบว่ามีไข้หลังการรักษาที่ 14 วัน พบว่าผู้ป่วยรายแรก (ผู้ป่วยลำดับที่ 5 ในตารางที่ 4.7.4) เป็นผู้ป่วยที่ยังมีไข้อยู่หลังการรักษาไป 72 ชั่วโมงแต่ไข้ลดลงในวันที่ 4 หลังได้ยา ร่วมกับเพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะแต่ในวันที่ 9 หลังการรักษาผู้ป่วยกลับมามีไข้และเพาะเชื้อขึ้น *E. coli* (relapse) จากปัสสาวะซึ่งไวต่อยากลุ่มคาร์บาพีเนม เช่น imipenem หรือ meropenem (แต่ไม่ส่งหาค่า MIC) ในขณะที่ยังได้รับยา ceftriaxone อยู่ ผู้ป่วยรายนี้ได้ติดตามการรักษาต่อพบว่ามีปัญหา neurogenic bladder ตามมาภายหลัง สำหรับผู้ป่วยรายที่สอง (ผู้ป่วยลำดับที่ 6 ในตารางที่ 4.4.7) มีไข้ขึ้นมาใหม่เนื่องจากมีการติดเชื้อที่ปอดแทรกซ้อนและผลเพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะ

2) การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome)

ผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยาโดยเพาะเชื้อจากปัสสาวะไม่ขึ้นหลังการรักษาที่ 14 วันพบว่า ผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL เพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้น *E. coli* 2 คน (ร้อยละ16.7) ขณะที่ผู้ป่วยทุกคนที่อยู่ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL เพาะเชื้อจากปัสสาวะไม่ขึ้น แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมี

นัยสำคัญ (p = 0.163) สำหรับผู้ป่วย 2 รายที่เพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะที่ 14 วัน (ผู้ป่วยลำดับที่ 4 และลำดับที่ 5) มีผู้ป่วยหนึ่งรายเท่านั้นที่มีอาการไข้ร่วมด้วยและเป็นผู้ป่วยคนละรายกับผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะหลังการรักษาที่ 72 ชั่วโมง (ผู้ป่วยลำดับที่ 1, 2 และ 3) แสดงไว้ในตารางที่ 4.7.4

ระยะเวลาหลังการรักษาที่ตรวจไม่พบไข้ (fever clearance time) พบว่าในกลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL เท่ากับ 67.83 $\pm$ 39.04 ชั่วโมง และในกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL เท่ากับ 58.38 $\pm$ 31.19 ชั่วโมง ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (P=0.428)

โดยสรุปผลการตอบสนองต่อการรักษาจากกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL นั้นมี poor outcome 2 ราย คือ ผู้ป่วย 1 คน เกิดการติดเชื้อที่กรวยไตใหม่ (relapse) ซึ่งพบภายหลังว่ามีปัญหา neurogenic bladder ส่วนผู้ป่วยอีก 1 ราย เสียชีวิตจากการติดเชื้อที่ปอด (hospital-acquired pneumonia) และหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia: ventricular tachycardia) ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อที่กรวยไต แต่ผู้ป่วยหนึ่งรายที่ตรวจไม่พบไข้แต่ผลเพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะหลังการรักษาที่ 14 วันถือว่าตอบสนองต่อการรักษาจากไม่มีอาการไข้และอาการทางคลินิกอื่น ๆ (ผู้ป่วยลำดับที่ 4) และถ้านำข้อมูลมาวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยสองรายที่เพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะและคัดผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากสาเหตุอื่นออกเทียบกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.083)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา (จำนวน 62 คน)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ) N = 62
อายุ (ปี)	
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	58.61±19.91 ปี
ช่วงอายุ (min-max)	17-90 ปี
ค่ามัธยฐาน (median)	62 ปี
ระยะเวลาของไข้ก่อนมาพบแพทย์	
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	2.42±1.843 วัน
ช่วงระยะเวลา (min-max)	1-10 วัน
ค่ามัธยฐาน (median)	2 วัน
โรคประจำตัว	
เบาหวาน	24 (38.7)
ความดันโลหิตสูง	23 (37.1)
โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular diseases)	7 (11.3)
ประวัติอื่น ๆ	
ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน	5 (8.1)
นอนรับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือน	7 (11.3)
ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน	8 (12.9)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.2.1 ลักษณะอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ) N = 62
อาการและอาการแสดง	
ไข้หนาวสั่น (chills)	
คลื่นไส้ (nausea)	53 (85.5)
ปัสสาวะบ่อย (Urinary frequency)	47 (75.8)
อาเจียน (vomiting)	34 (54.8)
ปวดหลังหรือปวดบริเวณบั้นเอว (back pain)	37 (59.7)
ปัสสาวะแสบขัด (dysuria)	29 (46.8)
ปัสสาวะไม่สุด (urinary urgency)	20 (32.3)
เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว (costoverterbral angle	14 (22.6)
tenderness)	30 (48.4)
สัญญาณชีพ (vital signs)	
-อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)	
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	38.7±0.60
ค่าพิสัย (min-max)	37.8-40
ค่ามัธยฐาน (median)	38.5
-ระดับความดันโลหิต systolic (มิลลิเมตรปรอท)	
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	125.13±22.91
ค่าพิสัย (min-max)	90-190
ค่ามัธยฐาน (median)	120
-ระดับความดันโลหิต diastolic (มิลลิเมตรปรอท)	
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	71.79±13.319
ค่าพิสัย (min-max)	50-100
ค่ามัธยฐาน (median)	90

ตารางที่ 4.2.1 (ต่อ) ลักษณะอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ) N = 62
-ชีพจร (ครั้งต่อนาที)	
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	93.35±14.05
ค่าพิสัย (minmax)	60-126
ค่ามัธยฐาน (median)	90
-อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)	
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	21.1+1.725
ค่าพิสัย (min-max)	18-26
ค่ามัธยฐาน (median)	20

ตารางที่ 4.2.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา (จำนวน 62 คน)

ตัวแปร	ค่าต่ำสุด (min)	ค่าสูงสุด (max)	ค่ามัธยฐาน (median)	ค่าเฉลี่ย (mean)	ค่าเบี่ยงเบนมาตราฐาน (SD)
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ					
- Hct (%)	19	47	33.65	33.36	5.44
- WBC (cells/mm^3)	4, 420	27, 600	12, 970	13, 295	4, 592.10
- Platelet (cells/mm^3)	103, 000	469, 000	222, 000	232,	76, 751.02
- WBC in urine (cells/HPF)	5	200	100	661.29	67.685
- Creatinine (mg/dL)	0.4	4.9	0.9	101.77	0.9
- Blood sugar (mg/dL)	69	400	127	1.238	77.26
				147.92	

Hct=Hematocrit; HPF= high-power field; WBC= white blood cells

ตารางที่ 4.2.3 แสดงข้อมูลผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะและเลือดของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา (จำนวน 62 คน)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
ผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะ (N=62)	
เพาะเชื้อไม่ขึ้น	13 (21)
E. coli	43 (69.4)
Klebsiella spp.	4 (6.5)
A. baumanii	2 (3.2)
ผลการเพาะเชื้อจากเลือด (N=62)	
เพาะเชื้อไม่ขึ้น	56 (90.3)
E. coli	5 (8.1)
Klebsiella spp.	1 (1.6)
ผลการสร้างเอ็นซัยม์ ESBL (N=38)	
ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL	26 (68.4)
- *E. coli*	25 (65.78)
- *Klebsiella* spp.	1 (2.63)
สร้างเอ็นซัยม์ ESBL	12 (31.6)
- *E. coli*	11 (28.94)
- *Klebsiella* spp.	1 (2.63)
เชื้อ *E. coli* ที่สร้าง ESBL (N=36) พบ	11 (30.5)
เชื้อ *Klebsiella* ที่สร้าง ESBL (N=2) พบ	1 (50)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.2.4 ผลการตรวจหาค่า minimal inhibitory concentration ต่อยา ceftriaxone ของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่เพาะขึ้นจากปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา (จำนวน 38 คน)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
ค่า minimal inhibitory concentration (MIC)	
MIC $\leq$ 8 มคก./มล. (sensitive)	27 (71.05)
MIC 16-32 มคก./มล. (intermediate)	1 (2.63)
MIC >64 มคก./มล (resistance)	10 (26.32)

ตารางที่ 4.2.5 แสดงข้อมูลความรุนแรงของโรคและระยะเวลารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา (จำนวน 62 คน)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
ความรุนแรงของโรค	
รุนแรงน้อย (mild)	20 (32.3)
รุนแรงปานกลาง (moderate)	42 (67.7)
รุนแรงมาก (severe)	0 (0)
ระยะเวลารับการรักษาในโรงพยาบาล (วัน)	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	7.82$\pm$1.843
ค่าพิสัย (min-max)	1-56
ค่ามัธยฐาน (median)	5

ตารางที่ 4.3 **ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ** *E. coli* **หรือ** *Klebsiella* **ที่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL **และไม่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL

ปัจจัย	*E. coli* **หรือ** *Klebsiella* **ที่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL (N 12)	*E. coli* **หรือ** *Klebsiella* **ที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL (N 26)	Relative Risk (RR) (95% CI)	P value
อายุ (ปี)				
-ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	66.58±13.87	61.96±19.92	-	0.474
-ค่าพิสัย (min-max)	37-83	17-90	-	
-ค่ามัธยฐาน (median)	69	66	-	
ระยะเวลาไข้ก่อนมาพบแพทย์ (วัน)				
-ค่าเฉลี่ย+ค่าเบี่ยงเบน	2.08±1.676	2.58±1.96	-	0.457
-ค่าพิสัย (min-max)	1-7	1-10	-	
-ค่ามัธยฐาน (median)	2	2	-	
โรคประจำตัว				
-เบาหวาน	6 (50)	11 (42.3)	1.235 (0.48-3.14)	0.658
-ความดันโลหิตสูง	8 (66.7)	5 (19.23)	3.846 (1.421-10.41)	0.009*
-โรคหลอดเลือดสมอง	3 (25)	2 (7.7)	2.2 (0.88-5.44)	0.301
ประวัติอื่น ๆ				
-ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน	4 (33.3)	0 (0)	4.25 (2.319-7.790)	0.007*
-นอนรับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือน	5 (41.7)	1 (3.85)	3.81 (1.806- 8.034)	0.008*
-ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน	6 (50)	1 (3.85)	4.429 (2.031-9.65)	0.002*

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 4.4.1 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

ปัจจัย	*E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (N 12)	*E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (N 26)	Relative Risk (RR) (95% CI)	P value
อาการและอาการแสดง				
ไข้หนาวสั่น	10 (83.3)	23 (88.5)	0.758 (0.23-2.494)	0.643
คลื่นไส้	9 (75)	19 (73.5)	1.07 (0.36-.0184)	1.00
อาเจียน	5 (41.7)	15 (57.7)	0.708 (0.22- 1.916)	0.495
ปัสสาวะบ่อย	8 (66.7)	16 (61.5)	1.167 (0.428-3.18)	1.00
ปัสสาวะแสบขัด	3 (25)	8 (30.8)	0.818 (0.272- 2.46)	1.00
ปวดหลัง	3 (25)	12 (46.2)	0.511 (0.165- 1.58)	0.294
เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว	4 (33.3)	14 (53.8)	0.556 (0.201-1.53)	0.239
สัญญาณชีพ (vital signs)				
- อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)				
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	38.32±0.38	38.95±0.56	-	0.001*
ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	38.2 (38-39)	38.85 (38-40)		
- ระดับความดันโลหิต systolic (มิลลิเมตรปรอท)				
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	125.5±21.09	122.15±24.11	-	0.682
ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	130 (92-160)	119 (90-190)		
- ระดับความดันโลหิต diastolic (มิลลิเมตรปรอท)				
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	72.08±14.20	68.38±12.93	-	0.432
ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	70 (52-90)	68 (50-100)		
- ชีพจร (ครั้งต่อนาที)				
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	89.17±12.64	96.77±15.64	-	0.15
ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	91 (60-108)	92 (64-126)		
- อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)				
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	22.33±2.06	20.92±1.52	-	0.023*
ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	22 (20-26)	20 (20-24)		

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

ตารางที่4.4.2 **ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ** *E. coli* **หรือ** *Klebsiella* spp. **ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์** ESBL **จากการวิเคราะห์แบบ** multivariate analysis

ตัวแปร	Adjusted odds ratio (95% CI)	P value
-ความดันโลหิตสูง	0.865 (0.073-10.310)	0.574
-เบาหวาน	2.029 (0.172-21.913)	0.909
-โรคหลอดเลือดสมอง	3.853 (0.279-53.215)	0.314
-ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน 1 เดือน	0	0.99
-เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือน	0.398 (0.519-99.863)	0.401
-เคยมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน	25 (2.514 – 248.575)	0.006*

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.5 **ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ** *E. coli* **หรือ***Klebsiella* **ที่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL **และไม่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL

ปัจจัย	*E. coli* **หรือ** *Klebsiella* **ที่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL (N 12)	*E. coli* **หรือ** *Klebsiella* **ที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์**ESBL (N 26)	P value
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
Hematocrit (%)			
-ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	31.19±3.47	33.19±5.41	0.249
-ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	31.5 (25.2-36.1)	34.3 (19-45)	
WBC (cells/mm^3)			
-ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	12, 058.33±3, 120.33	13, 332.69±4, 942.12	0.419
-ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	12, 650 (7270-16, 450)	11, 795 (5, 020-27, 600)	
Platelet (cells/mm^3)			
-ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	268, 416.67±10, 6447.13	215, 461.54±59, 246.75	0.129
-ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	227, 000 (103, 000-469, 000)	209, 500 (134, 000-354, 000)	
Wbc in urine (cells/HPF)			
-ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน			0.23
-ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	80.42±62.75	107.31±63.29	
Creatinine (mg/dL)	50 (20-200)	100 (10-200)	
-ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน			0.129
-ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	1.575±1.12	1.027±0.50	
Blood sugar (mg/dL)	1.1 (0.4-.7)	0.9 (0.6-2.7)	
-ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน			0.705
-ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	152.75±84.43	164.62±91.28	
	132 (69-380)	132 (73-400)	

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.6.1 **แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะโดยวิธี** disc method **ของเชื้อ** *E. coli* **หรือ** *Klebsiella* spp.**ที่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL **และไม่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL

ยาปฏิชีวนะ	*E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (N 12)	*E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ESBL (N 26)	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (N 38)	P value
Ampicillin	12 (100%)	19 (73.1%)	31 (81.6)	NS
Gentamicin	9 (75%)	1 (3.85%)	10 (26.3)	<0.0001*
Amikacin	1 (8.3%)	0	1 (2.6)	NS
Trimethoprim/sulfamethoxazole	8 (66.7%)	12 (46.2%)	20 (52.6)	NS
Ciprofloxacin	10 (83.3%)	2 (7.7%)	12 (31.6)	<0.001*
Ceftriaxone	11 (91.6%)	0	11 (28.9)	<0.001*
Ceftazidime	7 (58.3%)	0	7 (18.4)	<0.001*
Cefepime	9 (75%)	0	9 (23.7)	<0.001*
Amoxicillin/clavulanate	7 (58.3%)	1 (3.8%)	8 (21.1)	<0.001*
Cefoperazone/sulbactam	3 (25%)	0	3 (7.9)	0.026*
Piperacillin/tazobactam	2 (16.7%)	0	2 (5.3)	NS
Imipenem	0	0	0	NS

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) , NS= not significant

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.6.2 **ข้อมูลการดื้อยาหลายกลุ่มของเชื้อ** *E. coli* **และ** *Klebsiella* **ที่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL **และไม่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL

ปัจจัย	*E. coli* **หรือ** *Klebsiella* **ที่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL (N 12) **จำนวน (ร้อยละ)**	*E. coli* **หรือ** *Klebsiella* **ที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์**ESBL (N 26) **จำนวน (ร้อยละ)**	p value
<u>**การดื้อยาหลายกลุ่ม**</u>			
-ดื้อยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 กลุ่ม	0	21 (80.76)	0.001
-ดื้อยามากกว่าหรือเท่ากับ 3 กลุ่มขึ้นไป (MDR)	12 (100)	5 (19.23)	

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ; MDR=multi-drug resistance

ตารางที่ 4.6.3 **ผลการตรวจหาค่า** minimal inhibitory concentration **ต่อยา** ceftriaxone **ของเชื้อ** *E. coli* **หรือ** *Klebsiella* spp. **ที่เพาะขึ้นจากปัสสาวะของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์** ESBL **และไม่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL **(จำนวน** 38 **คน)**

ปัจจัย	*E. coli* **หรือ** *Klebsiella* **ที่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL (N 12) **จำนวน (%)**	*E. coli* **หรือ** *Klebsiella* **ที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์** ESBL (N 26) **จำนวน (%)**	P value
<u>ค่า minimal inhibitory concentration (MIC)</u>			
-MIC $\leq$ 8 มคก./มล.	1 (8.33)	26 (100)	
(sensitive)	1 (8.33)	0	<0.001
-MIC 16-32 มคก./มล.			
(intermediate)	10 (83.33)	0	
-MIC $\geq$64 มคก./มล			
(resistance)			

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 4.7.1 ความรุนแรงของโรคของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (จำนวน 38 คน)

ปัจจัย	*E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (N 12)	*E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (N 26)	Relative Risk (95% CI)	P value
ความรุนแรงของโรค				
- รุนแรงน้อย	5 (41.7%)	6 (23.1%)	1.753	0.272
- รุนแรงปานกลาง	7 (58.3%)	20 (76.9%)	(0.707-4.35)	
ระยะเวลาการรักษาในรพ. (วัน)	15.83±15.21	6.45±4.36		0.06
- ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	11.5	5	-	
- ค่ามัธยฐาน	3-56	3-19		
- ค่าพิสัย (min-max)				
อัตราการตาย	1 (8.3)	0 (0)		0.316
- จำนวน (ร้อยละ)			-	

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.7.2 ผลการรักษาผู้ป่วยที่ 72 ชั่วโมง ของผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* และ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

	***E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (N 12)**	***E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (N 26)**	P value
การตอบสนองทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมง			
อุณหภูมิร่างกาย > 37.8°C	4 (33.3)	5 (19.2)	0.423
หนาวสั่น (chills)	0 (0%)	0 (0%)	NS
คลื่นไส้อาเจียน	0 (0%)	0 (0%)	NS
เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว (costovertebral angle tenderness)	0 (0%)	1 (3.8%)	1.00
การตอบสนองทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมง -ปัสสาวะเพาะเชื้อขึ้น *E. coli* หรือ *Klebsiella*	3 (25)	0 (0%)	0.017*
-เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ >5 cell/HPF	4 (33.3)	6 (23.1%)	0.694

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) , NS= not significant

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.7.3 ผลการรักษาที่ 14 วัน ในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

	***E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้าง ESBL**	***E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้าง ESBL**	P value
การตอบสนองทางคลินิกที่ 14 วัน	**N 12 (%)**	**N 14 (%)**	
อุณหภูมิร่างกาย > 37.8°C	2 (16.6%)	0 (0%)	0.203
หนาวสั่น (chills)	0 (0%)	0 (0%)	NS
คลื่นไส้อาเจียน	0 (0%)	0 (0%)	NS
เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว (costovertebral angle tenderness)	0 (0%)	0 (0%)	NS
การตอบสนองทาง Microbiology ที่ 14 วัน	**N 12 (%)**	**N 14 (%)**	
-ปัสสาวะเพาะเชื้อขึ้น *E. coli* หรือ *Klebsiella*	2 (16.7%)	0 (0%)	0.163
- เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ > 5 cell/HPF	3 (25%)	0 (0%)	0.085
ผลของการรักษา	**N 12 (%)**	**N 26 (%)**	
- good outcome	10 (83.3%)	26 (100%)	0.094
- poor outcome	2 (16.7%)	0 (0%)	0.094
death	1 (8.3%)	0 (0%)	
relapse	1 (8.3%)	0 (0%)	
reinfection	0 (0%)	0 (0%)	
ระยะเวลาที่ตรวจไม่พบไข้หลังการรักษา (fever clearance time) ชั่วโมง	67.83±39.04	58.38±31.19	0.428
-ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	11.5	5	
-ค่ามัธยฐาน (median)	13-56	3-19	
-ค่าพิสัย (min-max)			

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.7.4 แสดงข้อมูลต่าง ๆ และผลการรักษาของผู้ป่วย 12 คนที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส

ลำดับที่อายุ เพศผู้ป่วย	โรคประจำตัว	ยาปฏิชีวนะที่เคยได้มาก่อนในช่วง 1 เดือน	เคยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน	เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด	เชื้อ	ระยะเวลารับการรักษา	ยาปฏิชีวนะที่ใช้	ค่า MIC (มคก./มล.)	ผลการรักษา
1. 81, F	Hypertension	amoxicillin	no	no	*E. coli*	13	Ceftriaxone	168	Improve; continued fever and persistent positive urine after 72 hours of therapy, but clinical symptoms was improved. Fever resolved on 7th day of treatment and negative urine culture on 14th day of treatment.
2. 73, F	DM, HT, Parkinson's disease	No	No	No	*E. coli*	11	Ceftriaxone	48	Improved; Fever resolved after 80 hrs. of therapy, but urine culture still positive for the same *E. coli;* continued the same antibiotic and negative urine culture on 14th day of treatment
3. 45, F	DM	No	Yes	No	*E. coli*	8	Ceftriaxone	>32	Improved; Fever resolved after 56 hrs; of therapy, but still positive urine culture. On 14th day of treatment, urine culture was negative for organism.
4. 60, F	HT, Stroke	Norfloxacin	Yes	No	*E. coli*	6	Ceftriaxone	>32	Improved; Fever resolved after 60 hrs. of therapy and negative urine culture on 3rd day of treatment, but urine culture positive for *E. coli* without fever on 14th day for follow up.
5. 69, F	DM, Ischemic heart disease	No	No	No	*E. coli*	56	Ceftriaxone	>32	Failure; Fever resolved and urine culture negative for *E. coli* after 4th day of treatment , but relapse with fever and positive urine culture on 9th day of treatment; cured with change to imipenem
6. 69, F	HT, gout	Cefdinir	No	No	*E. coli*	14	Ceftriaxone	>32	Failure; fever resolved and urine culture negative after 72 hrs. of therapy; died on 14th day of therapy due to nosocomial pneumonia and arrhythmia.

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumoniae; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.7.4 (ต่อ) แสดงข้อมูลต่าง ๆ และผลการรักษาของผู้ป่วย 12 คนที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส

ลำดับที่อายุ เพศผู้ป่วย	โรคประจำตัว	ยาปฏิชีวนะที่เคยได้มาก่อนในช่วง 1 เดือน	เคยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน	เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด	เชื้อ	ระยะเวลารับการรักษา	ยาปฏิชีวนะที่ใช้	ค่า MIC (มคก./มล.)	ผลการรักษา
7. 83, F	IHD, stroke	No	No	No	*E. coli*	30	Ceftriaxone	>32	Cure; fever resolved after 92 hrs. of therapy and negative urine culture on 3rd day and 14th day of therapy.
8. 75, F	Hypertension	Ofloxacin	yes	No	*E. coli*	3	Ceftriaxone	>256	Cure; fever resolved after 36 hrs. of therapy and negative urine culture on 3rd day and 14th day of therapy.
9. 77, F	DM, Hypertension	No	Yes	No	*E. coli*	6	Ceftriaxone	>256	Cure; fever resolved after 26 hrs. of therapy and urine negative negative for *E. coli* on 3rd day and 14th day of therapy.
10. 37, F	No	No	No	No	*E. coli*	4	Ceftriaxone	192	Cure; fever resolved after 52 hrs. of therapy and urine negative negative for *E. coli* on 3rd day and 14th day of therapy.
11. 68, F	DM, Stroke	No	Yes	No	*K. pneumoniae*	12	Ceftriaxone	4	Cure; fever resolved after 24 hrs. of therapy and urine negative negative for *E. coli* on 3rd day and 14th day of therapy.
12. 62, F	DM, Hypertension	No	No	No	*E. coli*	37	Ceftriaxone	>32	Cure; fever resolved after 64 hrs. of therapy and urine negative for *E. coli* on 3rd day and 14th day of therapy.

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumoniae; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่า

1. ผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไต เชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญ คือ *E. coli* ร้อยละ 69.4 รองลงมา คือ *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 6.5 *Acinetobacter baumanii* ร้อยละ 3.2
2. อุบัติการณ์ของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบประมาณร้อยละ 31.6
3. กลุ่มผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ในแง่ของโรคประจำตัวความดันโลหิตสูง ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน นอนรับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือน และ ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL เพียงปัจจัยเดียว ได้แก่ เคยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน
4. แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบว่ามีการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย ในอัตราที่สูงกว่าเชื้อที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL เช่น ciprofloxacin (ร้อยละ 83.3 เทียบกับร้อยละ 7.7) gentamicin (ร้อยละ 75 เทียบกับร้อยละ 3.85) amoxicillin/clavulanate (ร้อยละ 58.3 เทียบกับร้อยละ 3.8) และ third-generation cephalosporins ได้แก่ ceftriaxone (ร้อยละ 91.6 เทียบกับร้อยละ 0) cefotaxime (ร้อยละ 58.3 เทียบกับร้อยละ 0) และ cefepime (ร้อยละ 75 เทียบกับร้อยละ 0) สำหรับเชื้อที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ตามลำดับ
5. เชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จากผู้ป่วยทุกรายดื้อต่อยาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป (multi-drug resistance) ในอัตราร้อยละ 100 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ซึ่งมีเพียงร้อยละ 19.23
6. ค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ต่อยา ceftriaxone ของผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ร้อยละ 83.33 มีค่าสูงกว่า 64 มคก./มล.

แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLโดยพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีค่า MIC $\leq$ 8 มคก./มล. (P< 0.001) ในขณะที่กลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL มีค่า MIC $\leq$ 8 มคก./มล. ในอัตราร้อยละ 8.33

7. เปรียบเทียบผลการรักษาที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ระหว่างที่เกิดการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL กับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบว่า

    7.1 การตอบสนองทางคลินิกซึ่งประเมินจากการวัดอุณหภูมิร่างกายน้อยกว่า 37.8 องศาเซลเซียส พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 66.7 เทียบกับร้อยละ 80.8 สำหรับกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ตามลำดับ)

    7.2 การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiologic outcome) พบว่ากลุ่มที่เกิดจากการติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBLตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 75) แย่กว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ (ร้อยละ 100)

8. เปรียบเทียบผลการรักษา 14 วัน หลังได้รับยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ระหว่างกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ กับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการตอบสนองทางคลินิก (ร้อยละ 83.4 เทียบกับร้อยละ 100) การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (ร้อยละ 83.4 เทียบกับร้อยละ 100) และระยะเวลาของการตรวจไม่พบไข้ (67.8$\pm$39.04 วัน เทียบกับ 58.38$\pm$31.19 วัน)

5.2 อภิปรายผล

5.2.1 ระบาดวิทยาของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันจะสามารถเพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้นร้อยละ 79 แต่เพาะเชื้อขึ้นจากเลือดเพียงแค่ร้อยละ 44 เท่านั้น เชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่กรวยไตเพียง 3 ชนิด คือ *E. coli* ร้อยละ 69.4 *K. pneumoniae* ร้อยละ 6.5 และ *A. baumannii* ร้อยละ 3.2 อาจเป็นผลเนื่องมาจากมีการคัดเลือกผู้ป่วยเฉพาะรายที่ตรวจย้อมกรัมจากปัสสาวะพบเชื้อกรัมลบชนิดแท่งหรือย้อมไม่พบเชื้อ และคัดผู้ป่วยที่ตรวจย้อมกรัมพบเชื้อกรัมบวกออก

ตั้งแต่ปี ค.ศ.1980 เป็นต้นมาพบว่ามีการระบาดของเชื้อแบคทีเรียกรัมลบซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ทำให้เชื้อดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มเศพฟาโลสปอรินรุ่นใหม่ ๆ (124) จากการศึกษาของ Winokur และคณะ (132) ซึ่งเก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ.1997 ถึง 1999 พบว่าเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง เอ็นซัยม์ ESBL พบอุบัติการณ์สูงมากในประเทศแถบละตินอเมริกา (ร้อยละ 45.4), Western

Pacific (ร้อยละ 24.6) และยุโรป (ร้อยละ 22.6) ขณะที่เชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบร้อยละ 8.5 ในประเทศแถบละตินอเมริกา ร้อยละ 7.9 ใน Western Pacific และ ร้อยละ 5.3 ในประเทศแถบยุโรป

ในประเทศไทยข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังจุลชีพเชื้อดื้อยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (57) พบว่า เชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ประมาณร้อยละ 33 และ *E. coli* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ร้อยละ 15 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ พบอุบัติการณ์ของเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ถึงร้อยละ 30.5 และ *K. pneumoniae* พบถึงร้อยละ 50 ซึ่งมากกว่าการศึกษาอื่น ๆ ที่ศึกษามานั้น น่าจะเกิดจากการที่มีผู้ป่วยที่เพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้น 10 คน ถูกถอนออกจากการศึกษาเนื่องจากเก็บข้อมูลไม่ครบถ้วน

5.2.2 ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL จากการศึกษานี้ ได้แก่ เคยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน ขณะที่การศึกษาก่อนหน้านี้พบปัจจัยเสี่ยงต่อการที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL แตกต่างกัน ปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อดังกล่าวได้แก่ การอยู่ในโรงพยาบาลนาน ผู้ป่วยที่อยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (intensive care unit, ICU) หรือเคยนอนรับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อน (89, 90, 95, 101) ได้รับยาปฏิชีวนะมาหลายครั้ง โดยเฉพาะยาในกลุ่มเศพฟาโลสปอริน (92, 95, 100, 101) นอกจากนี้ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการติดเชื้อ ได้แก่ การใส่สายสวนต่าง ๆ เช่น central venous catheter, arterial catheter, biliary drainage catheters, หรือ urinary catheter (90, 92, 93, 95, 120) ผู้ป่วยที่ใส่ท่อหายใจหรือใช้เครื่องช่วยหายใจ (92, 96, 102) โรคมะเร็ง โรคหัวใจ (92, 93, 95) ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลที่ศึกษานี้ เพราะผู้ป่วยกลุ่มที่นำมาศึกษาไม่รวมผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง

5.2.3 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

ลักษณะอาการและอาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ส่วนใหญ่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ยกเว้น อุณหภูมิร่างกายของกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL สูงกว่า และอัตราการหายใจช้ากว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL นอกจากนี้ความรุนแรงของโรคระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากการศึกษาเดิม (94) อธิบายได้จากการที่เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย ในการศึกษานี้ไม่รวมผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก หรือมีสัญญาณชีพไม่คงที่

5.2.4 แบบแผนการดื้อยาของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

ในการศึกษานี้แบบแผนของการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบว่าเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ยังตอบสนองดีต่อยา cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, amikacin และ imipenem และนอกจากจะดื้อยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินแล้วยังพบว่ามีการดื้อยากลุ่มอื่น ๆ เช่น gentamicin และ amoxicillin-clavulanate นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBLจะมีการดื้อยาหลายชนิดตั้งแต่สามกลุ่มขึ้นไป (MDR) มากกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ และค่า MIC ต่อยา ceftriaxone มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ อธิบายได้จากการที่ยีนควบคุมการดื้อยาอยู่บนพลาสมิด (27, 133, 134) ขนาดใหญ่อันเดียวกัน และพบว่ามีการดื้อยา ciprofloxacin ร่วมด้วย ทั้ง ๆ ที่ยีนควบคุมการดื้อยาของ ciprofloxacin อยู่บนโครโมโซม อาจเป็นผลมาจากการที่เคยได้รับยาปฏิชีวนะอย่างมากมายมาก่อน หรือมีการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาหลายชนิด (multidrug-resistant organism) ระหว่างผู้ป่วย (135, 136) และมีรายงานของ Martinez และคณะ (137) พบว่าการดื้อยา ciprofloxacin ผ่านทาง plasmid เป็นครั้งแรก แต่มักจะพบมีการดื้อยาระดับต่ำ (low-level resistance) กรณีที่พบว่าเป็นการดื้อยาระดับสูง (high-level resistance) น่าจะเกิดจากมีกลไกอื่นที่ลดการออกฤทธิ์ของยาร่วมด้วย เช่น มีกลไกการปั๊มยาออกจากเซลล์ (active efflux) ลดทางนำเข้าของยา (porin defficiencies) โดยสรุปจากการศึกษานี้อาจตั้งข้อสังเกตได้ว่าถ้าพบเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่ดื้อต่อยาตั้งแต่สามกลุ่มขึ้นไป (MDR) หรือดื้อยา gentamicin ciprofloxacin หรือ amoxicillin/clavulanate มีการอาจช่วยแนะว่าเชื้ออาจมีการสร้างเอ็นซัยม์ ESBL และอาจทำให้ต้องระมัดระวังการตอบสนองทางคลินิกหรือจำเป็นต้องส่งตรวจหาการสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ในหลอดทดลองด้วย

5.2.5 อัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

สำหรับการศึกษานี้ไม่มีความแตกต่างในอัตราการตายของผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน (ดูตารางที่ 2.7.1 เปรียบเทียบ) Schiappa และคณะ (94) ทำการศึกษาผู้ป่วย 31 คน ที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จะมีอัตราการตายสูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ถ้าไม่ได้รับยาปฏิชีวนะที่ถูกต้องภายใน 3 วัน (P=0.02) Kim และคณะ (101)

ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ย้อนหลัง 6 ปี พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL มีอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (ร้อยละ 26.7 เทียบกับร้อยละ 5.7, P=0.001) ในการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL เสียชีวิต แต่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL เสียชีวิต 1 คน จากการติดเชื้อที่ปอด ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปได้ว่ากลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งสร้าง เอ็นซัยม์ ESBL มีอัตราการตายสูงกว่า และในการศึกษานี้กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดจากเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ดังกล่าวไม่มีผู้ป่วยรายใดเลย เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด อาจเป็นผลทำให้อัตราการตายน้อยกว่าการศึกษาอื่น ๆ เพราะอาการรุนแรงน้อยกว่า

แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการตายระหว่างเชื้อทั้งสองกลุ่ม เช่น การศึกษาของ Kim และคณะ **(120)** พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ในกระแสเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (ร้อยละ 23.3 เทียบกับร้อยละ 20, P=0.67) นอกจากนั้นในการศึกษาของ Menashe และคณะ **(95)** ทำการศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อ Enterobacteriaceae ในกระแสเลือด กับการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (103) ทำการศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในตำแหน่งต่าง ๆ เช่น ทางเดินปัสสาวะ ปอด บาดแผล พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างอัตราการตายระหว่างกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาใดเลยเป็น prospective study นอกจากการศึกษานี้ซึ่งน่าจะถือเป็นการศึกษาแรกของโลก

5.2.6 การตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

<u>ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง</u>

การตอบสนองต่อการรักษาของทั้งสองกลุ่มพบว่าการตอบสนองทางคลินิกหลังรับการรักษา 72 ชั่วโมง ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL โดยดูจากอุณหภูมิร่างกาย อาการคลื่นไส้อาเจียน ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL แต่ถ้าดูการตอบสนองทางด้านจุลชีววิทยา พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ยังคงเพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะ 3 คน โดยมีผู้ป่วย 1 รายตรวจไม่พบไข้ ขณะที่กลุ่มซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ผู้ป่วยทุกรายเพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะหรือเลือด (P=0.017) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lautenbach และคณะ **(103)** ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL 33 คนและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL 66 คน โดยเพาะเชื้อขึ้นจากตำแหน่งต่าง ๆ เช่น ปัสสาวะ บาดแผล ปลายสายสวนหลอดเลือดดำ เลือด และ เสมหะ พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในการ

ตอบสนองทางคลินิก (ร้อยละ 75.8 เทียบกับร้อยละ 83.3, P=0.08) แต่การตอบสนองทางจุลชีววิทยาน้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (ร้อยละ 57.6 เทียบกับร้อยละ 33.3, P=0.02, OR 0.61; 95%, CI 0.39-0.93) เป็นผลมาจากในการศึกษานี้ถือว่าผู้ป่วยรายใดที่ไม่ส่งตรวจทาง จุลชีววิทยาให้ถือว่าไม่ตอบสนองทางจุลชีววิทยา (non-responder) และพบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ส่งตรวจซ้ำทางจุลชีววิทยาน้อยกว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL แต่ขัดแย้งกับการศึกษาของ Kang และคณะ (138) ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยติดเชื้อ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบว่าการตอบสนองทางคลินิกและจุลชีววิทยาในกลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL แย่กว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วัน

จากการศึกษานี้พบว่าผลการรักษาผู้ป่วยที่ 14 วัน พบว่าการตอบสนองทางคลินิกและการตอบสนองทางจุลชีววิทยา ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม สอดคล้องกับการศึกษาของ Burn-Buisson (118) และคณะทำการศึกษาย้อนหลังดูการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ที่ตำแหน่งต่าง ๆ เช่น mediastinitis, empyema และ ทางเดินปัสสาวะ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 100 การศึกษาของ Emery และคณะ (4) ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยติดเชื้อ กลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ตำแหน่งต่าง ๆ เช่น เลือด ทางเดินปัสสาวะ และฝีในช่องท้อง พบว่าผู้ป่วย 9 คนได้รับการรักษาด้วยกลุ่มยาเศพฟาโลสปอริน ตอบสนองการรักษาร้อยละ 78 การที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกันอธิบายได้จากว่ายาปฏิชีวนะceftriaxone ขับออกทางปัสสาวะมากทำให้ระดับยาในปัสสาวะสูงมากพอที่จะฆ่าเชื้อได้หมด หรืออาจเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดจากเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL มาตรวจติดตามการรักษาที่ 14 วัน เพียง 15 คน ทำให้ไม่เห็นความแตกต่างทางสถิติได้

นอกจากนี้มีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่มเศพฟาโลสปอรินน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (94, 101, 116, 138) เช่น การศึกษาของ Paterson และคณะ (116) ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective observation) พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือด ไม่ตอบสนองต่อการรักษาถึงร้อยละ 100 ถ้าค่า MIC ของเชื้ออยู่ในช่วงระดับ intermidiate และตอบสนองเพียงร้อยละ 54 ถ้าเชื้อ *K. pneumoniae* มีค่า MIC $\leq$8 มคก./มล. และการให้ยากลุ่ม คาร์บาพีเนมในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าและอัตราการตายน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะเศฟฟาโลสปอริน (111-116)

จากการศึกษาต่าง ๆ ถึงผลการรักษาเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp.ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ดังกล่าวข้างต้น (ดังแสดงในตารางที่ 2.7.1)

5.3 ข้อสรุปจากการศึกษานี้

1) จากการศึกษานี้ทำให้ได้ข้อสรุปว่าไม่มีความแตกต่างในผลการรักษาทางคลินิก ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp.ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL แต่อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผลการรักษาทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมง ถึงแม้ว่าอัตราตาย (ที่ 14 วัน) จะไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่อัตราการเป็นซ้ำ (relapse) มีพบ 1 รายในกลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL และมีผลทำให้ระยะเวลาที่ตรวจไม่พบไข้หลังการรักษานานกว่าในกลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL (ถึงแม้จะไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) จึงอาจทำให้ต้องมีข้อระมัดระวังในการนำ ceftriaxone ไปใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงจากเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL น่าจะควรทำการเพาะเชื้อที่ 72 ชั่วโมงและที่ 14 วันหลังการรักษา เพื่อพิจารณาว่าจะให้ยาปฏิชีวนะต่อไปจนกว่าจะเพาะเชื้อไม่ขึ้น เนื่องจากใน เวชปฏิบัติขณะนี้ในผู้ป่วยที่ตอบสนองทางคลินิกไม่จำเป็นต้องทำการเพาะเชื้อในปัสสาวะอีกหลังการรักษา นอกจากนั้นระยะเวลาในการรักษาโดยทั่วไปกำหนดไว้ที่ 10-14 วันอาจจะเหมาะสมหรือไม่ เหมาะสมสำหรับเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL หรือไม่ต้องรอการศึกษาต่อไป โดยสรุปจากการศึกษานี้น่าจะแนะนำให้ใช้ ceftriaxone ในการรักษาผู้หญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp.ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ได้แต่ควรเก็บเพาะเชื้อจากปัสสาวะทุกรายที่ 72 ชั่วโมงหลังการรักษาถึงแม้ว่าจะตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิก

2) ในเวชปฏิบัติตาม guideline ของการรักษา urinary tract infection ไม่แนะนำให้ทำการหา ESBL ในเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp.จากการศึกษานี้มีถึงร้อยละ 30 ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จึงควรพึงสังวรว่าอัตรานี้เป็นอัตราถึงหนึ่งในสามของผู้ป่วย อาจพิจารณาส่งทำการตรวจหา ESBL ในกรณีที่ต้องการรักษาด้วย third-generation cephalosporins ถึงแม้ผลการทดสอบความไวด้วยวิธี disc ออกมาเป็นดื้อยา โดยเฉพาะในกรณีที่เป็น

- เป็น MDR strain
- ดื้อ gentamicin หรือ ciprofloxacin หรือ amoxicillin/clavulanate
- มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ESBL โดยเฉพาะ previous urinary tract infection ในผู้ป่วยเบาหวาน

3) ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการศึกษานี้ ได้แก่ previous urinary tract infection ในผู้ป่วยเบาหวาน

4) มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งในกลุ่มที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL อาจทำให้ต้องค้นหา preexisting kidney disease โดยเฉพาะ neurogenic bladder จากการศึกษานี้มีร้อยละ 16.7 (2 ใน 12 ราย) ที่ติดตามต่อไปแล้วพบปัญหานี้ (data not shown)

5.4 ข้อจำกัดและอุปสรรคระหว่างการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลัน ซึ่งมีอาการรุนแรงน้อยและปานกลางเท่านั้น ไม่สามารถนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้กับผู้ป่วยที่ติดเชื้อกลุ่มอื่น ๆ ได้ แต่อย่างไรก็เป็นข้อดีที่จะได้เห็นว่าผลการตอบสนองต่อการรักษาเป็นผลมาจากประสิทธิภาพของยาจริง ๆ ไม่มีปัจจัยของสภาพผู้ป่วยมาเกี่ยวข้อง

2. มีผู้ป่วยถูกถอนออกจากการศึกษา 10 คน เนื่องจากไม่ได้ส่งหาการสร้างเอ็นซัยม์ ESBL ทำให้มีความคลาดเคลื่อนในการหาอุบัติการณ์ของเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

3. การติดตามการรักษาของผู้ป่วยบางรายไม่ครบ 14 วัน โดยเฉพาะกลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ซึ่งไม่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL อาจมีผลต่อการคำนวณสถิติเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

4. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL มีจำนวนน้อยทำให้ใช้เวลานานในการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจนครบ

5.5 ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาทำการศึกษาผู้ป่วยซึ่งมีอาการรุนแรง หรือประชากรกลุ่มอื่น ๆ เช่น ผู้ป่วยชายเข้าร่วมการศึกษา เพื่อประเมินผลการรักษาของยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อทั้งสองกลุ่ม

2. ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่มเศพฟาโลสปอรินในการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่น ๆ จากเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. การศึกษาถึงระยะเวลาที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ด้วยยา ceftriaxone โดยเฉพาะการให้ยานานถึง 10-14 วันจะเพียงพอต่อการรักษาหรือไม่

4. ผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ควรจะส่งเพาะเชื้อซ้ำหลังการรักษาที่ 3 และ 14 วันก่อนจะหยุดยาแต่อย่างไรก็ตามต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม

5. ผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *Klebsiella* spp. ที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ควรจะหาปัจจัยเสี่ยงซ้อนเร้นอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อดังกล่าว เช่น neurogenic bladder

6. ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงระยะเวลาของการตรวจเพาะเชื้อจากปัสสาวะไม่ขึ้น (time to urine sterilization) และระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นซัยม์ ESBL

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Livermore DM. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. **J Antimicrob Chemother** 1998; 41 (Suppl D) :25-41.
2. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE, Jr. Antimicrobial resistance with focus on β -lactam resistance in gram-negative bacilli. **Am J Med 1**997; 103:51-9.
3. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Serratia marcescens. **Infection** 1983; 11:315-7.
4. Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum β-lactamases in a tertiary-care medical center. **J Clin Microbio**l 997; 35:2061-7.
5. Quinn JP. Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1994;13 (Suppl 1) :S39-42.
6. Garau J. β -lactamases: current situation and clinical importance. **Intensive Care Med** 1994; 20 (Suppl 3) :S5-9.
7. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) . **Clin Microbiol Infect** 2000; 6:460-3.
8. Sanders CC. β -lactamases of Gram negative bacteria: New challenges fornew drugs. **Clin Infec Dis** 1992; 14:1089–99.
9. Sanders CC, Sanders WE. β -lactam resistance in Gram negative bacteria:Global trends and clinical impact. **Clin Infec Dis** 1992; 15:824–39.
10. Joris B, Ghuysen JM, Dive G, et al. The active-site-serine penicillin-recognizing enzymes as members of the *Streptomyces* R61 DD-peptidase family. **Biochem J** 1988; 250:313-24.
11. Garau G, Garcٍa-Sแez I, Bebrone C, et al. Update of the standard numbering scheme for class B *b*-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:2347-9.

12. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl Med 2005; 352:380-91.

13. Matthew M. Plasmid-mediated β-lactamases of Gram-negative bacteria: Properties and distribution. **J Antimicrob Chemother** 1979; 5:349–58.

14. Perilli M, Segatore B, Massis M.R.D, Riccio M.L, Bianchi C, Zollo A, Rossolini G.M, Amicosante G. TEM-72, a new extendedspectrum β-lactamase detected in *Proteus mirabilis* and *Morganella morganii* in Italy. **Antimicrob Agents Chemother** 2000; 44:2537–9.

15. Rosenau A, Cattier B, Gousset N, Harriau P, Philippon A, Quentin R. *Capnocytophaga ochracea*: Characterization of a plasmidencoded extended-spectrum TEM-17 β-lactamase in the phylum *Flavobacter-Bacteroides.* **Antimicrob Agents Chemother** 2000; 44 :760–2.

16. Roy C, Foz A, Segura C, Tirado M, Funster C, Reig R.Plasmiddetermined β-lactamases identified in a group of 204 ampicillinresistant Enterobacteriaceae. **J Gen Microbiol** 1983; 12:507–10.

17. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Parroux R.Transferable resistance to 3rd generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: Identification of CTX-1, a novel β-lactamase. **J Antimicrob Chemother** 1987; 38: 323–34.

18. Champs C.D, Sauvant M.P, Chanal C, Sirot D, Gazuy N, Malhuret R. Prospective survey of colonization and infections caused by expanded-spectrum β-lactamase-producing members of the family Enterobacteriaceae in an intensive care unit. **J Clin Microbiol** 1989; 12:2887–90.

19. Medeiros A, Evolution and dissemination of β-lactamases accelerated by generations of β-lactam antibiotics. **Clin Infect Dis** 1997; 24 (Suppl.1) : S19–45.

20. Livermore D.M. β-Lactamases in laboratory and clinical resistance. **Clin Microbiol Rev** 1995;8: 557–84

21. Sanders C.C, Peyret M, Moland E.S, Shubert C, Thomson K.S, Boufgras J.M, Sanders W.E.Ability of the VITEK 2 Advanced Expert system to identify β-lactam phenotypes in isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. **J Clin Microbiol** 2000; 38:570–4.

22. Bush K, Jacoby G. Nomenclature of TEM β-lactamases. **J Antimicrob Chemother** 1997; 40:1–3.

23. Bush K. New β-lactamases in Gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. **Clin Infect Dis** 2001; 32:1085–9.

24. Ambler R.P. The structure of β-lactamases. **Philos Trans R Soc London B** 1980; 289:321–31.

25. Richmond M.H, Sykes R.B. The β-lactamases of Gram-negative bacteria and their possible physiological role. **Adv Microb Physiol** 1973;9:31–88.

26. Bush K, Jacoby G.A, Medeiros A.A. A functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure, Antimicrob. **Agents Chemother** 1995; 39:1211–33.

27. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum β -lactamases. **Antimicrob Agents Chemother** 1991; 35:1697-1704.

28. Jacoby G, Bush K. Amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant β -lactamases. (Accessed January 3, 2005, at http://www.lahey.org/studies/webt.htm.)

29. Bret L, Chanel C, Sirot D, Labia R, Sirot J. Characterization of an inhibitor-resistant enzyme IRT-2 derived from TEM-2 β-lactamase produced by *Proteus mirabilis* strains. **J Antimicrob Chemother** 1996; 38: 183–91.

30. Bonomo R.A., Rudin S.A., Shlaes D.M., Tazobactam is a potent inactivator of selected inhibitor-resistant class A β-lactamases. **FEMS Microbiol Lett** 1997;148:59–62

31. Chaibi E.B., Sirot D., Paul G., Labia R. Inhibitor-resistant TEM-β-lactamases: Phenotypic, genetic and biochemical characteristics. **J Antimicrob Chemother** 1999; 43:447–58.

32. Bradford P.A, Urban C., Jaiswal A., Mariano N., Rasmussen B.A., Projan S.J., Rahal J.J., Bush K. SHV-7, a novel cefotaxime-hydrolyzing β-lactamase, identified in *Escherichia coli* isolates from hospitalized nursing home patients. **Antimicrob Agents Chemother** 1995; 39:899–905.

33. Harrif-Heraud Z. El, Arpin C., Benliman S., Quentin C. Molecular epidemiology of a nosocomial outbreak due to SHV-4 producing strains of *Citrobacter diversus.* **J Clin Microbiol** 1997; 35:2561–7.

34. Naas T., Philippon L., Poirel L., Ronco E., Nordman P. An SHVderived extended-spectrum β-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrob Agents Chemother** 1999; 43:1281–4.

35. Bonnet R. Growing group of extendedspectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. **Antimicrob Agents Chemother** 2004; 48:1-14.

36. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. **Clin Microbiol Rev** 2001;14:933-51

37. Naas T, Nordmann P. OXA-type β-lactamases. Curr Pharm Des 1999;5:865-79.

38. Danel F, Hall LM, Duke B, Gur D, Livermore DM. OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 β -lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa.* **Antimicrob Agents Chemother** 1999;43:1362-6.

39. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases. **Antimicrob Agents Chemother** 2002; 46:1-11.

40. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes. **Clin Microbiol Infect** 2002; 8:321-31.

41. Toleman MA, Rolston K, Jones RN, Walsh TR. *bla*VIM-7, An evolutionarily distinct metallo- β -lactamase gene in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. **Antimicrob Agents Chemother** 2004; 48:329-32.

42. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to impenem in *Klebsiella pneumoniae.* **Antimicrob Agents Chemother** 2004; 48:15-22.

43. Thomson KS, Smith Moland E. Version 2000: the new β -lactamases of Gram-negative bacteria at the dawn of the new millennium. **Microbes Infect** 2000; 2:1225-35.

44. Joshi SG, Litake GM, Ghole VS, Niphadkar KB. Plasmid-borne extended-spectrum l β -lactamase in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii.* **J Med Microbiol** 2003; 52:1125-7.

45. Vahaboglu II, Ozturk R, Aygun G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum β-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. **Antimicrob Agents Chemother** 1997; 41:2265-9. [Erratum, **Antimicrob Agents Chemother** 1998; 42:484.

46. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum β-lactamases lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. **Antimicrob Agents Chemother** 2003; 47:2385-92.

47. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. **Clin Infect Dis 2001**; 32 (Suppl 2) :S94-103.

48. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Trends in antimicrobial susceptibilities among *Enterobacteriaceae* isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. **Antimicrob Agents Chemother** 2003; 47:1672-80.

49. Radice M, Power P, Di Conza J, Gutkind G. Early dissemination of CTX-M-derived enzymes in South America. **Antimicrob Agents Chemother** 2002; 46:602-4.

50. Woodford N, Tierno PM, Jr., Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E et al. Outbreak of Klebsiella pneumoniae producing a new carbapenem-hydrolyzing class A β-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. **Antimicrob Agents Chemother** 2004; 48:4793-9.

51. Moland ES, Black JA, Hossain A, Hanson ND, Thomson KS, Pottumarthy S. Discovery of CTX-M-like extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* isolates from five US States. **Antimicrob Agents Chemother** 2003; 47:2382-3.

52. Shibata N, Doi Y, Yamane K, et al. PCR typing of genetic determinants for Metallo β -lactamases and integrases carried by gramnegative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. **J Clin Microbiol** 2003; 41:5407-13.

53. Kurokawa H, Yagi T, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y. Worldwide proliferation of carbapenem-resistant gram-negative bacteria. **Lancet** 1999; 354:955.

54. Oguri T, Igari J, Hiramatsu K, et al. β -lactamase-producing activity and antimicrobial susceptibility of major pathogenic bacteria isolated from clinical samples. **Jpn J Antibiot** 2002; 55: (Suppl A) :1-28.

55. Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenemhydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β-lactamases in New York City. **Clin Infect Dis** 2004; 39:55-60.

56. Kusum M, Wongwanich S, Dhiraputra C, Pongpech P, Naenna P. Occurrence of extended-spectrum β-lactamase in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae in a University Hospital, Thailand. **J Med Assoc Thai** 2004;87:1029-33

57. Surang Dejsirilert, Anucha Apisarnthanarak, Rungreung Kijphati. The status of antimicrobial resistance in Thailand among gram negative pathogen bloodstream infection: NARST data 2000-2003. Abstract from National Institute of Health, Department of medical science, Thailand

58. Mathai D, Lewis MT, Kugler KC, Pfaller MA, Jones RN. Antibacterial activity of 41 antimicrobials tested against over 2773 bacterial isolates from hospitalized patients with pneumonia: I-results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1998) . **Diagn Microbiol Infect Dis** 2001; 39:105-16.

59. Saurina G, Quale JM, Manikal VM, Oydna E, Landman D. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. **J Antimicrob Chemother** 2000; 45: 895-8.

60. Gales AC, Sader HH, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000) . **Diagn Microbiol Infect Dis** 2002; 44:301-11.

61. Sader HS, Jones RN, Silva JB. Skin and soft tissue infections in Latin American medical centers: four-year assessment of the pathogen frequency and antimicrobial susceptibility patterns. **Diagn Microbiol Infect Dis** 2002; 44:281-8.

62. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. **Diagn Microbiol Infect Dis** 2002; 44:273- 80.

63. Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G. Occurrence of extended-spectrum β-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to β -lactams and other antimicrobial drugs. **Antimicrob Agents Chemother** 2002; 46:196-202.

64. Oteo J, Campos J, Baquero F. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001) . **J Antimicrob Chemother** 2002; 50:945-52.

65. Albertini MT, Benoit C, Berardi L, et al. Surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β-lactamase (ESBL) in Northern France: a five-year multicenter incidence study. **J Hosp Infect 2002**;52:107-113

66. Stobberingh EE, Arends J, Hoogkamp-Korstanje JA, et al. Occurrence of extended-spectrum β-lactamases (ESBL) in Dutch hospitals. **Infect** 1999; 27:348-54.

67. Durmaz R, Durmaz B, Koroglu M, Tekerekoglu MS. Detection and typing of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of the family Enterobacteriaceae in a medical center in Turkey. **Microb Drug Resist** 2001; 7:171-5.

68. Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN. Prevalence of extended spectrum β-lactamase (ESBL) -producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-99) . **Diagn Microbiol Infect Dis** 2002; 42:193-8.

69. Xiong Z, Zhu D, Zhang Y, Wang F. Extended-spectrum β -lactamase in Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli isolates. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi** 2002; 82:1476-9.

70. Hsueh PR, Liu YC, Yang D, et al. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of major bacterial pathogens in intensive care units in 2000 in Taiwan. **Microb Drug Resist** 2001; 7:373-82.

71. Ho PL, Tsang DN, Que TL, Ho M, Yuen KY. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum β -lactamases and their prevalence among Escherichia coli and Klebsiella species in Hong Kong. **APMIS** 2000; 108:237-40.

72. Kim J, Lee H-J. Rapid discriminatory detection of genes coding for SHV β-lactamase by ligase chain reaction. **Antimicrob Agents Chemother** 2000;44:1860-4

73. Bradford PA. Automated thermal cycling in superior to traditional methods for nucleotide sequencing of bla_{shv} genes. **Antimicrob Agents Chemother** 1999;43:2960-3

74. National Committee for Clinical Laboratory Standard. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fourteenth Information Supplement 2004; 2:35

75. National Committee for Clinical Laboratory Standard. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fourteenth Information Supplement 2004; 2:100

76. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended board-spectrum β-lactamase conferring transferable resistance to newer β-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility pattern. **Rev Inf Dis** 1988;10:867-78

77. Thomson KS, Sander CC. Detection of extended-spectrum β-lactamases in member of family Enterobacteriaceae: Comparison of the double-disc and three dimensional tests. **Antimicrob Agents Chemother** 1992; 36:1877-82

78. M'Zali FH, Chanawong A, Kerr KG, et al. Detection of extended-spectrum β-lactamase in numbers of the family Enterobacteriaceae: a comparison of the Mast DD method, the double disc and E test ESBL. **J Antimicrob Chemother** 2000;45:881-5

79. Caster MW, Oakton KJ, Warner M, Livermore DM. Detection of extended-spectrum β-lactamase in Klebsiellae with oxoid combination disc method. **J Clin Microbiol** 2000;38:4228-32

80. Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum β-lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli. **J Clin Microbiol** 1996; 34:908-11.

81. Vercauteren E, Descheemaeker P, Leven M, et al. Comparison of screening methods for the detection of extended-spectrum β-lactamases and their prevalence among blood isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. In Belgian teaching hospital. **J Clin Microbiol** 1997;35:219-7

82. Rice LB, Carias LL, Hujer AM, et al. High-level expression of chromosomally encoded SHV-1 extended-spectrum β-lactamases and outer membrane protein change confer resistance to ceftazidime and piperacillin-tazobactam in a clinical isolate of Klebsiella pneumoniae. **Antimicrob Agents Chemother** 2000;44:326-7

83. Bush K. Is important to identify extended-spectrum β-lactamase-producing isolates? **Eur J Clin Microbiol Inf Dis** 1996;15:361-4

84. Rasheed JK. Jay C, Metchock B, et al. Evolution of extended-spectrum β-lactam resistance (SHV-8) in strain *Escherichia coli* during multiple episodes of bacteremia. **Antimicrob Agents Chemother** 1997;41:647-53

85. Braford PA, Urban C, Mariano N, et al. Imipenem resistance in Klebsiella pneumoniae is associated with the combination of ACT-1, a plasmid mediated AmpC β-lactamases and the loss of an outer membrane protein. **Antimicrob Agents Chemother** 1997;41:563-9

86. Steward CD, Rasheed JK, Hubert SK, Biddle JW, Raney PM, Anderson GJ et al. Characterization of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended-spectrum β -lactamase detection methods. **J Clin Microbiol** 2001; 39:2864-72.

87. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gramnegative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. **Ann Intern Med** 2002; 136:834-44.

88. Mangeney N, Niel P, Paul G, et al. A 5-year epidemiological study of extendedspectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a medium- and longstay neurological unit. **J Appl Microbiol** 2000; 88:504-11.

89. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia col*i and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. **Infect Control Hosp Epidemiol** 2002; 23:254-60.

90. Lucet JC, Chevret S, Decre D et al. Outbreak of multiple resistant Enterobacteriacae in an intensive care unit epidemiology and risk factors for acquisition. **Clin Infect Dis** 1996;22:430-6

91. De Champs C, Rouby D, Guelon D, et al. A case-control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1 (TEM-3) β-lactamase. **J Hosp Infect** 1991; 18:5-13.

92. Pena C, Pujol M, Ricart A, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β -lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. **J Hosp Infect** 1997; 35:9-16.

93. Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, Young K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. **Scand J Infect Dis** 2002; 34:567-73.

94. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. **J Infect Dis** 1996; 174:529-36.

95. Menashe G, Borer A, Yagupsky P, Peled N, Gilad J, Fraser D et al. Clinical significance and impact on mortality of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in nosocomial bacteremia. **Scand J Infect Dis** 2001;33:188-93

96. Piroth L, Aube H, Doise JM, Vincent-Martin M. Spread of extended-spectrum β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: are β-lactamase inhibitors of therapeutic value? **Clin Infect Dis** 1998; 27:76-80.

97. D'Agata E, Venkataraman L, DeGirolami P, Weigel L, Samore M, Tenover F. The molecular and clinical epidemiology of Enterobacteriaceae-producing extended-spectrum β-lactamase in a tertiary care hospital. **J Infect** 1998; 36:279-85.

98. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β-lactamases. **Antimicrob Agents Chemother** 1998; 42:53-8.

99. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum β-

lactamase production in nosocomial infections. **Ann Intern Med** 2004; 140:26-32.

100. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y et al. Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. **Intensive Care Med** 2002; 28:1718-23.
101. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J et al. Bloodstream infections by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. **Antimicrob Agents Chemother** 2002; 46:1481-91.
102. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β-lactamase *Klebsiella pneumoniae:* a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. **J Hosp Infect** 2003; 53:39-45.
103. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. **Clin Infect Dis** 2001;32:1162-71
104. Jett BD, Ritchie DJ, Reichley R, Bailey TC, Sahm DF. In vitro activities of various β-lactam antimicrobial agents against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. resistant to oxyimino cephalosporins. **Antimicrob Agents Chemother** 1995; 39:1187-90.
105. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae.* **Antimicrob Agents Chemother** 2001; 45:3548-54.
106. Jacoby GA, Carreras I. Activities of β-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum β-lactamases. **Antimicrob Agents Chemother** 1990; 34:858-62.
107. Martinez-Martinez L, Pascual A, Hernandez-Alles S, Alvarez-Diaz D, Suarez AI, Tran J et al. Roles of β-lactamases and porins in activities of carbapenems and

cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae.* **Antimicrob Agents Chemother** 1999; 43:1669-73.

108. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum β-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. **Clin Infect Dis** 2000; 30:473-8.

109. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae.* **Clin Infect Dis** 2001;33:1288-94

110. Mehlhaff DL, Breiceland L, Tobin E, Venezia R, et al. Abstr 36th Intersci Conf **Antimicrob Agents Chemother** 1996; abstr. J-098

111. Wong-Beringer A. Therapeutic challenges associated with extended-spectrum, β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. **Pharmacotherapy** 2001; 21:583-92.

112. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. **Clin Infect Dis** 2002;34:135-46

113. Zanetti G, Bally F, Greub G, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. **Antimicrob Agents Chemother** 2003; 47:3442-7.

114. Burgess DS, Hall RG II, Lewis JS II, Jorgensen JH, Patterson JE. Clinical and microbiologic analysis of a hospital's extendedspectrum β-lactamase-producing isolates over a 2-year period. **Pharmacotherapy** 2003; 23:1232-7.

115. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β-lactamases. **Clin Infect Dis** 2004; 39:31-7.

116. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. **J Clin Microbiol** 2001; 39:2206-12.

117. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. **Antimicrob Agents Chemother** 2004; 48:4574-81.

118. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. **Lancet** 1987; 2:302-6.

119. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum *b*-lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. **Antimicrob Agents Chemother** 1990; 34:2193-9.

120. Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS. Clinical implications of extended-spectrum β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. **J Hosp Infect** 2002; 5:99-106.

121. Casellas J.M. Abstract 36th Interscience Conference Antimicrobial Agents Chemotherapy 1996: abstract E89.

122. Venezia, R. A., F. J. Scarano, K. E. Preston, L. M. Steele, T. P. Root, R. Limberger, W. Archinal, and M. A. Kacica. Molecular epidemiology of an SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in enterobacteriaceae isolated from infants in a neonatal intensive care unit. **Clin Infect Dis** 1995; 21:915–23.

123. Pangon, B., C. Bizet, A. Bure, F. Pichon, A. Philippon, B. Regnier, and L. Gutmann. In vivo selection of a cephamycin-resistant porin-deficient mutant of

Klebsiella pneumoniae producing a TEM-3 b-lactamase. **J Infect Dis** 1989; 159:1005–6.

124. Siu, L. K., P. L. Lu, P. R. Hsueh, F. M. Lin, S. C. Chang, K. T. Luh, M. Ho, and C. Y. Lee. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamaseproducing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric oncology ward: clinical features and identification of different plasmids carrying both SHV-5 and TEM-1 genes. **J Clin Microbiol** 1999; 7:4020–7.
125. Quinn, J. P., D. Miyashiro, D. Sahm, R. Flamm, and K. Bush. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (TEM-10) conferring selective resistance to ceftazidime and aztreonam in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrob Agents Chemother** 1989; 33:1451–6.
126. Rice, L. B., E. C. Eckstein, J. DeVente, and D. M. Shlaes. Ceftazidime resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. **Clin Infect Dis** 1996; 23:118–24.
127. Karas, J. A., D. G. Pillay, D. Muckart, and A. W. Sturm. Treatment failure due to extended spectrum b-lactamase. **J Antimicrob Chemother** 1996; 37:203–4.
128. Smith, C. E., S. Tillman, A. W. Howell, R. N. Longfield, and J. H. Jogensen. Failure of ceftazidime-amikacin therapy for bacteremia and meningitis due to *Klebsiella pneumoniae* producing an extended-spectrum b-lactamase. **Antimicrob Agents Chemother** 1990; 34:1290–3.
129. พรรณพิศ สุวรรณกูล. แนวทางการรักษาภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ. **Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม** พ.ศ.2544:295-308.
130. Gerald L. Mandell, Johm E. Bennett, Rophael Dolin.Temerature Regulation and the Pathogenesis of Fever. **Principle and Practice of Infectious Disease Fifth Edition** 2000; 1:604-7.
131. สุรภี เทียนกริม. Antimicrobial resistance ใน: พรรณพิศ สุวรรณกูล, ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, บรรณาธิการ. **An update on infectious disease** 2547:484.

132. Lucet JC, Decre D, Fichelle A et al. Control of a prolonged outbreak of extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriacae in a university hospital. **Clin Infect Dis** 1999; 29:1411-8.

133. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst Klebsiella spp. from intensive care units in Europe. **J Antimicrob Chemother** 1996; 38:409-24.

134. Eisen D, Russell EG, Tymms M, Roper EJ, Grayson ML, Turnidge J. Random amplified polymorphic DNA and plasmid analyses used in investigation of an outbreak of multiresistant Klebsiella pneumoniae. **J Clin Microbiol** 1995; 33:713-7.

135. Leibovici L, Wysenbeek AJ, Konisberger H, Samra Z, Pitlik SD, Drucker M. Patterns of multiple resistance to antibiotics in gram-negative bacteria demonstrated by factor analysis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1992; 11:782-8.

136. McGowan JE, Jr., Hall EC, Parrott PL. Antimicrobial susceptibility in gram-negative bacteremia: are nosocomial isolates really more resistant? **Antimicrob Agents Chemother** 1989; 33:1855-9.

137. Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. **Lancet** 1998; 351:797-9.

138. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB et al. Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. **Infect Control Hosp Epidemiol** 2004; 25:860-7

139. Chong Y, Lee K. Present situation of antimicrobial resistance in Korea. **J Infect Chemother** 2000;6:189-95

140. Ahmad M, Urban C, Mariano N, Bradford PA, Calcagni E, Projan SJ et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant Klebsiella pneumoniae. **Clin Infect Dis** 1999; 29:352-5.

141. Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann ME, Turton J, Glover J et al. Outbreak of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa producing VIM-

8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. **J Clin Microbiol** 2004; 42:5094-101.

.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

คำอธิบายของคำจำกัดความต่าง ๆ ในการศึกษา

AmpC *beta*-lactamase: This type of broad-spectrum enzyme, usually encoded on the bacterial chromosome, is active on cephamycins as well as oxyimino *beta*-lactams.

***Beta*-lactam–*beta*-lactamase inhibitor combinations**: Clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam are inhibitory *beta*-lactams that bind to and block the action of class A, and to a lesser extent, class D *beta*-lactamases. The inhibitors are available in combinations with otherwise *beta*-lactamase–susceptible antibiotics, such as ticarcillin–clavulanic acid, ampicillin–sulbactam, and piperacillin–tazobactam.

Carbapenems: Compounds with a fused *beta*-lactam system in which the sulfur atom of the five-member ring is replaced by carbon. Examples include imipenem, meropenem, and ertapenem.

Cephamycins: Cephalosporins with a 7-*a*lpha-methoxy side chain that blocks hydrolysis by class A and class D *beta*-lactamases. Examples include cefoxitin, cefotetan, and cefmetazole.

Extended-spectrum *beta*-lactamase (ESBL) : This name was originally coined to reflect the expanded substrate spectrum of enzymes derived from narrower-spectrum TEM, SHV, or OXA *beta*-lactamases. The term now also refers to *beta*-lactamases, such as those in the CTX-M family, with a similar phenotype but a separate heritage.

Inhibitor-resistant *b*eta-lactamase: Enzyme variants in the TEM family (and, less often, the SHV family) with reduced sensitivity to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam inhibitors as a result of amino acid substitutions.

Inoculum effect: Increased resistance with increasing numbers of test bacteria. One possible mechanism is increased hydrolysis with larger inocula of *b*eta-lactamase–producing organisms.

Integron: A unit of DNA containing a gene for a site-specific integrase (*intI*) and a recombination site (*attI*) , into which gene cassettes made up of an antibiotic-resistance gene linked to a 59-base element (or *att C* site) can be integrated. A strong promoter adjacent to the *attI* site ensures that the integrated genes will be efficiently expressed. Integrons can be part of a transposon or a defective transposon and thus have an additional potential for mobility.

Monobactam: A monocyclic *beta*-lactam. The single commercially available example is aztreonam, which has an oxyimino side chain and is therefore also an oxyimino *beta*-lactam.

Oxyimino *beta*-lactams: *beta*-Lactams with an oxyiminoside chain designed to block the action of *beta*-lactamase. Sometimes referred to as “third-generation cephalosporins, ” they include cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, and cefepime (a “fourth-generation” derivative) .

Plasmid: An extrachromosomal segment of DNA, usually circular, varying in size from a few kilobases to a 10th or more of the size of the bacterial chromosome. Plasmids larger than 20 kb are often conjugative and can promote their transfer between bacterial hosts. Resistance plasmids carry resistance genes, often organized into integrons or carried on transposons. Other plasmids carry metabolic genes or act as sex factors to promote transfer of the bacteria chromosome.

SHV, TEM, OXA, IMP, VIM, and KPC: *beta*-Lactamase families with members (denoted by numerals, as in SHV-1) that are related by a few amino acid substitutions. *Beta*-Lactamase nomenclature is not standardized. SHV denotes a variable response to

sulfhydryl inhibitors; TEM was named after the patient (Temoneira) from whom the first sample was obtained; CTX-M, OXA, and IMP reflect an ability to hydrolyze cefotaxime, oxacillin, and imipenem, respectively; VIM denotes Verona integron-encoded Metallo *beta*-lactamase; and KPC is derived from *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.
The origin of names for other *beta*-lactamases is just as variable and arcane.

Transposon: A mobile unit of DNA that can jump, or transpose, from one DNA molecule to another - for example, from a plasmid to a chromosome or from a plasmid to a plasmid, usually without site specificity. In class I transposons, a pair of insertion sequences (segments of DNA that can replicate and insert more or less randomly at other sites) flank a resistance gene. In class II transposons, terminal inverted-repeat segments enclose the genes for a transposase (*tnpA*) , a resolvase (*tnpR*) , and one or more antibiotic-resistance genes. Some transposons are conjugative.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

วิธีการตรวจหาเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสด้วยวิธี combination disc ตามมาตรฐานของ NCCLS 2004

Screening and Confirmatory Tests for ESBLs in *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, and *Escherichia coli*

Method	Initial Screen Test	Phenotypic Confirmatory Test
Medium	Mueller-Hinton Agar	Mueller-Hinton Agar
Antimicrobial Disk Concentration	Cefpodoxime 10 µg or ceftazidime 30 µg or aztreonam 30 µg or cefotaxime 30 µg or ceftriaxone 30 µg (The use of more than one antimicrobial agent for screening improves the sensitivity of detection.)	ceftazidime 30 µg ceftazidime-clavulanic acid[a] 30/10 µg and cefotaxime 30 µg cefotaxime-clavulanic acid[a] 30/10 µg (Confirmatory testing requires use of both cefotaxime and ceftazidime, alone and in combination with clavulanic acid.)
Inoculum Incubation conditions Incubation length	Standard disk diffusion recommendations	Standard disk diffusion recommendations
Results	Cefpodoxime zone ≤ 17 mm Ceftazidime zone ≤ 22 mm Aztreonam zone ≤ 27 mm Cefotaxime zone ≤ 27 mm Ceftriaxone zone ≤ 25 mm = may indicate ESBL production	A ≥ 5-mm increase in a zone diameter for either antimicrobial agent tested in combination with clavulanic acid versus its zone when tested alone = ESBL (e.g., ceftazidime zone = 16; ceftazidime-clavulanic acid zone = 21)
QC Recommendations	*E. coli* ATCC® 25922 (see control limits in Table 3) *Klebsiella pneumoniae* ATCC® 700603: cefpodoxime zone 9-16 mm ceftazidime zone 10-18 mm aztreonam zone 9-17 mm cefotaxime zone 17-25 mm ceftriaxone zone 16-24 mm	*E. coli* ATCC® 25922: ≤ 2-mm increase in zone diameter for antimicrobial agent tested alone versus its zone when tested in combination with clavulanic acid *Klebsiella pneumoniae* ATCC® 700603: ≥5-mm increase in ceftazidime-clavulanic acid zone diameter; ≥ 3-mm increase in cefotaxime-clavulanic acid zone diameter.

Footnote

a. Preparation of ceftazidime-clavulanic acid (30 µg/10 µg) and cefotaxime-clavulanic acid (30 µg/10 µg) disks: Using a stock solution of clavulanic acid at 1,000 µg/mL (either freshly prepared or taken from small aliquots that have been frozen at -70 °C), add 10 µL of clavulanic acid to ceftazidime (30 µg) and cefotaxime (30 µg) disks. Use a micropipette to apply the 10 µL of stock solution to the ceftazidime and cefotaxime disks within one hour before they are applied to the plates, allowing about 30 minutes for the clavulanic acid to absorb and the disks to be dry enough for application. Use disks immediately after preparation or discard; do not store.

ภาคผนวก ค

วิธีการตรวจหาเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมสด้วยวิธี broth dilution **ตามมาตรฐานของ** NCCLS 2004

Screening and Confirmatory Tests for ESBLs in *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, and *Escherichia coli*

Method	Initial Screen Test	Phenotypic Confirmatory Test
Medium	CAMHB	CAMHB
Antimicrobial Concentration	cefpodoxime 4 µg/mL or ceftazidime 1 µg/mL or aztreonam 1 µg/mL or cefotaxime 1 µg/mL or ceftriaxone 1 µg/mL (The use of more than one antimicrobial agent for screening will improve the sensitivity of detection.)	ceftazidime 0.25-128 µg/mL ceftazidime-clavulanic acid 0.25/4-128/4 µg/mL and cefotaxime 0.25-64 µg/mL cefotaxime-clavulanic acid 0.25/4-64/4 µg/mL (Confirmatory testing requires use of both cefotaxime and ceftazidime, alone and in combination with clavulanic acid.)
Inoculum Incubation Conditions Incubation Length	Standard broth dilution recommendations	Standard broth dilution recommendations
Results	Growth = may indicate ESBL production (i.e., MIC ≥ 2 µg/mL for ceftazidime, aztreonam, cefotaxime, or ceftriaxone; or MIC ≥ 8 µg/mL for cefpodoxime)	A ≥ 3 twofold concentration decrease in an MIC for either antimicrobial agent tested in combination with clavulanic acid versus its MIC when tested alone = ESBL (e.g., ceftazidime MIC= 8 µg/mL; ceftazidime-clavulanic acid MIC = 1 µg/mL).
QC Recommendations	*E. coli* ATCC® 25922 = No growth (also refer to control limits listed in M7 Table 3) *Klebsiella pneumoniae* ATCC® 700603 = Growth: cefpodoxime MIC ≥ 8 µg/mL ceftazidime MIC ≥ 2 µg/mL aztreonam MIC ≥ 2 µg/mL cefotaxime MIC ≥ 2 µg/mL ceftriaxone MIC ≥ 2 µg/mL	*Klebsiella pneumoniae* ATCC® 700603: ≥ 3 twofold concentration decrease in an MIC for an antimicrobial agent tested in combination with clavulanic acid versus its MIC when tested alone.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ง

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

Patient number_____

HN_____

ACTG grading of clinical and laboratory toxicities

1. Fever (oral temperature, ≥12 hours)

grade 1 37.7-38.5 grade 2 38.6-39.5 grade 3 39.6-40.5 grade 4 > 40.5

2. Nausea

grade 1 mild discomfort, maintains reasonable intake

grade 2 moderate discomfort, intake decrease significantly, some activity limited

grade 3 severe discomfort, no significant intake, activities limited

grade 4 minimal fluid intake

3. Vomiting

grade 1 transient emesis

grade 2 occasional, moderate vomiting

grade 3 orthostatic hypotension of IV fluid required

grade 4 hypotensive shock or hospitalization required for IV fluid therapy

<u>Baseline characteristic</u>

1. ชื่อ-นามสกุล .....
2. เพศ 1.หญิง
3. อายุ ..... ปี
4. HN .....
5. ที่อยู่ (ระบุจังหวัด) .....
6. ภูมิลำเนา .....
7. อาชีพ 1. ข้าราชการ 2. รับจ้าง 3. ธุรกิจส่วนตัว 4. อื่น ๆ (ระบุ.....)
8. Admit ward 1. วส.4 2. ซล 3. อย2
   4. พพ 7. สล 8. อื่น ๆ .....
9. Admit date .....
10. Discharge date.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

11. Duration of admission (days) .....

Personal data

12. underlying diseases 1.yes, specify…… 2.no

13. DM 1.yes 2.no

14. cerebrovascular disease 1.yes 2. no

15. previous medication 1.yes, specify…….
2.no

16. previous antibiotic use (within 1 month) 1.yes, specify……..
2. no

17. previous hospital admission 1. yes, duration…… 2. no

18. renal disease 1.yes, specify……. 2. no

19. history previous UTI 1. yes, duration…….. 2. no

20. drug allergy 1.yes, specify……. 2. no

Symptoms

21. fever 1.yes, duration……., . grade……. 2. no

22. nausea 1. yes, . grade……. 2. no

23. vomiting 1. yes, . grade……. 2. no

24. chill 1. yes 2. no

25. back pain 1. yes 2. no

26. dysuria 1. yes 2. no

27. urinary frequency 1. yes 2. no

28. urgency 1. yes 2. no

29. hematuria 1. yes 2. no

Physical examination

30. body temperature ……C

31. BP ……. mm/Hg

32. pulse ……./min

33. RR ……/min

34. pale 1. yes 2. no

35. jaundice 1. yes 2. no

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

36. CVA tender 1. yes 2. no

37. respiratory system 1. abnormal 2. normal

38. abdominal system 1. abnormal 2. normal

Hepatomegaly 1. yes 2. no

Splenomegaly 1. yes 2. no

39. clinical severity

mild (absence of criteria for moderate and severe)

moderate (fever > 39 C, severe flank pain, nausea or vomiting, leukocytosis wbc>15, 000 : 2 ใน 4 ข้อ)

severe (vital signs unstable or sepsis)

<u>Laboratory finding</u>

40. CBC

Haemoglobin …….. g/dl Hct ……. %

White blood cell ……/mm^3

Absolute neutrophil count …….%.

Platelet …….. …../mm^3

41. leukocytosis (wbc>15, 000) 1. yes 2. no

42. UA

Wbc……../mm^3 rbc……../mm^3 Wbc cast……

protein…… sugar……..

43. Urine gram stain

1. gram negative 2. organism not found

44. Urine culture 1.positive 2. no growth

1.*E. coli* 2.*Klebsiella* 3.other, specify

sensitivity……..

resist…….

45. hemoculture 1.positive 2. no growth

1.*E. coli* 2.*Klebsiella* 3.other, specify

sensitivity……..

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

resist……..

46. CXR 1. abnormal, specify…… 2. normal

47. USG kidney 1. yes 2. no

If yes, specified result …….

48. CT abdomen 1. yes 2. no

If yes, specified result …….

49. IVP 1. yes 2. no

If yes, specified result …….

50. MIC ceftriaxone ……..

51. ESBL producing 1. yes 2. no

52. creatinine ……mg/dl

53. Na …….

54. K ……

55. HCO_3 ……

56. Blood sugar …….

Assessment Day 1, date……

57. Fever, oral ≥ 37.8 1.yes, grade…….2. no, time…….hr after antibiotic

58. Chill 1.yes 2. no

59. Nausea 1.yes , grade……. 2. no

60. Vomiting 1.yes , grade…… 2. no

61. CVA tender 1.yes 2. no

Assessment Day 2, date……

62. Fever, oral ≥ 37.8 1.yes, grade……..2. no , time…….. hr after antibiotic

63. Chill 1.yes 2. no

64. Nausea 1.yes, grade……. 2. no

65. Vomiting 1.yes , grade……. 2. no

66. CVA tender 1.yes 2. no

Assessment Day 3, date……

Clinical outcome

67. Fever, oral ≥ 37.7 1.yes, grade…….. 2. no, time……..hr after antibiotic

68. Chill 1.yes 2. no

69. Nausea 1.yes, grade…… 2. no

70. Vomiting 1.yes, grade…… 2. no

71. CVA tender 1.yes 2. no

Microbiologic outcome

72. leukocytosis 1.yes 2. no

73. wbc in urine 1.yes , จำนวน…… 2. no

74. urine gram stain 1. gram negative 2. organism not found

75. urine culture 1.positive 2. no growth

1.*E. coli* 2.*Klebsiella* 3.other, specify

sensitivity……..

resist…….

76. change antibiotic 1.yes, specify…… 2. no

77. complication 1. yes 2. no

if yes, specify……..

response for treatment

78. fever clearance time ……. Hr (ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงตรวจพบไม่มีไข้)

79. outcome 1 cured 2 improved 3 recurrent 4 death

Assessment day10-14, date…….

Clinical outcome

80. Fever, oral ≥ 37.7 1.yes, grade……. 2. no, time……..hr after antibiotic

81. Chill 1.yes 2. no

82. Nausea 1.yes, grade…… 2. no

83. Vomiting 1.yes, grade…… 2. no

84. CVA tender 1.yes 2. no

Microbiologic outcome

85. leukocytosis 1.yes 2. no

86. wbc in urine 1.yes , จำนวน…… 2. no

87. urine gram stain 1. gram negative 2. organism not found

88. urine culture 1.positive 2. no growth

1. *E. coli* 2.*Klebsiella* 3.other, specify

sensitivity……..

resist…….

89. complication 1. yes 2. no

if yes, specify……..

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก จ

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

การศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Ceftriaxone ในการติดเชื้อที่กรวยไตที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อ *Escherichai coli* และ*Klebsiella* ที่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส เทียบกับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลกตาเมส

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย

โรคติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อแบคทีเรีย (*E. coli* และ *Klebsiellar)* ตามมาตราฐานในการรักษาแนะนำว่า ควรได้ยาเซฟฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 เช่น ยา ceftriaxone เป็นระยะเวลาประมาณ 7 วัน ซึ่งส่วนใหญ่จะตอบสนองต่อการรักษา และสามารถเปลี่ยนเป็นยาฆ่าเชื้อชนิดรับประทานต่อ

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการและผลข้างเคียงของการรักษา

ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดตรวจเพาะเชื้อ, ตรวจการทำงานของเม็ดเลือด และไต ร่วมกับการตรวจปัสสาวะเพื่อเพาะเชื้อ หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยา ceftriaxone ขนาด 2 กรัมต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน ระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาลจะมีการติดตามอาการ อาการแสดงในช่วง 3 วันแรกหลังการรักษา หลังจากนั้นจะมีการปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามผลการเพาะเชื้อที่ได้โดยแพทย์ผู้ให้การรักษาต่อไป ยาที่ใช้ในการศึกษาและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นการรักษาตามมาตราฐาน ดังนั้นผู้ป่วยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายเอง

ถ้ามีข้อสงสัยเกี่ยวข้องกับงานวิจัย ผู้ป่วยสามารถมาพบหรือติดต่อที่ พญ. กมลวรรณ จุติวรกุล หน่วยโรคติดเชื้อ ตึกอายุรศาสตร์ชั้น1โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 02-2564578 (ในเวลาราชการ) หรือ 01-8371849 (นอกเวลาราชการ)

3. ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการศึกษา

ผู้ป่วยจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรง แต่จะได้ข้อมูลซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยและการรักษาผู้ป่วยอื่น

4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นการเข้าร่วมโดยสมัครใจท่านมีสิทธิที่จะปฏิเสธการเข้าร่วมได้โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษาของท่าน ท่านจะไม่ได้รับค่าชดเชยใด ๆ ไม่ว่าจะเป็นเงินชดเชยหรือผลประโยชน์อื่น ๆ จากการเข้าร่วมการศึกษานี้

ข้อมูลทั้งหมดจะไม่สามารถระบุได้ว่าเป็นตัวท่านเพราะจะได้รับการปกปิดชื่อ, ที่อยู่, หมายเลขประกันสังคม เป็นต้น ข้อมูลของท่านจะถูกวิเคราะห์รวมกับข้อมูลผู้ป่วยอื่นที่รับการรักษาโรคติดเชื้อที่กรวยไตเช่นเดียวกับท่าน

5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า.....ได้อ่านและทำความเข้าใจข้อความทั้งหมดของใบยินยอมนี้ครบถ้วนแล้ว ทั้งนี้ข้าพเข้ายินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษาวิจัยและยอมให้ข้อมูลของท่านด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับใด ๆ

ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยนี้

_____ วันที่ _____/_____/_____

(_____) ลงชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

_____ วันที่ _____/_____/_____

(_____) ลงชื่อพยาน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาว กมลวรรณ จุติวรกุล

วันเดือนปีเกิด 10 มีนาคม 2519 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นักศึกษาคณะแพทย์ศาสตร์ศิริราชพยาบาล	2536-2542
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี	2542
แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี	2543-2546

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ2)	2542
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	
วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2546
อนุมัติบัตรแพทย์เวชศาสตร์ครอบครัว แพทยสภา	2547

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย