

## วิจารณ์ผลของการวิจัย

ผลการวิจัยพบว่า เชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลคือยาหลายชนิดพร้อมกัน (multidrug resistance, MDR) โดยมีอัตราการดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ทดสอบแต่ละชนิดสูงกว่า 85% ซึ่งยังพบว่ามี การแพร่กระจายของ class 1 integrons ใน *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

Resistance gene cassette array ที่พบมากที่สุด ใน variable regions ของ class 1 integrons ใน *P. aeruginosa* คือ *aadB-cmlA-aadA1* (36/70, 51.4%) โดย gene cassettes ที่พบมากที่สุดคือ ยีนในกลุ่ม *aad* ซึ่งเกี่ยวข้องกับ การดื้อยาในกลุ่ม aminoglycosides โดยยีนที่พบมากที่สุดคือ ยีน *aadB* (41/70, 58.6%) ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ aminoglycoside adenylyltransferase ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยา gentamycin, kanamycin และ tobramycin ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ในเชื้อ *P. aeruginosa* ที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศอิหร่าน (Shahcheraghi, et al., 2010) โดยในการวิจัยที่ประเทศอิหร่านนี้พบ *aadA6-orfD* ที่พบในการศึกษาครั้งนี้เช่นกันและยังสอดคล้องกับผลการวิจัยอื่นๆ ก่อนหน้านี้ด้วย (Gu, et al., 2007; Shahcheraghi, et al., 2010) (Naas, et al., 2006) โดยบางส่วนของ gene cassette array ที่พบในการวิจัยครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ คือ *bla<sub>PSE-1</sub>-aadA2* เคยมีรายงานใน SG11-O ที่พบใน *P. mirabilis* ที่แยกได้จากอาหาร ทั้ง *bla<sub>IMP-14</sub>-aac(6')* และ *bla<sub>IMP-15</sub>-dhfr-aac(6')* พบใน GenBank โดยมีรหัส AY553332 และ AY553333 ตามลำดับ แต่ยังไม่มีการตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ โดย *aacA7-cmlA* , *aadB-bla<sub>OXA-10</sub>-aadA1*, *aadB-arr-2-cmlA-bla<sub>OXA-10</sub>-aac(3'')-la*, *aadB-cmlA-aadA1* และ *aadB-cmlA-bla<sub>OXA-10</sub>-aadA15* ยังไม่เคยมีรายงานใน *P. aeruginosa* มาก่อน Girlin และคณะ (2002) พบว่า *P. aeruginosa* ที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทยมี *bla<sub>VEM-like</sub>-aadB-arr-2-cmlA-bla<sub>OXA-10</sub>-aac(3'')-la* (Girlich, et al., 2002) ซึ่งใกล้เคียงกับ *aadB-arr-2-cmlA-bla<sub>OXA-10</sub>-aac(3'')-la* ที่พบในการวิจัยครั้งนี้ แสดงว่ามี recombination event เกิดขึ้นระหว่าง gene cassette combination ใน class 1 integrons ของ *P. aeruginosa*

ส่วน Resistance gene cassette array ที่พบมากที่สุด ใน *A. baumannii* คือ *dfrA12-orfC* (18/42, 42.9%) และ gene cassettes ที่พบมากที่สุด ใน class 1 integrons ของ *A. baumannii* คือ ยีนในกลุ่ม *aadA1* (28/42, 66.7%) ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยใน *P. aeruginosa* ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ การพบยีนที่ควบคุมการดื้อยาในกลุ่ม aminoglycosides ในอัตราที่สูงในเชื้อทั้ง 2 ชนิด อาจมีสาเหตุมาจากมีการใช้ยาในกลุ่ม aminoglycosides ในการรักษาผู้ป่วยอย่างกว้างขวาง นอกจากนี้ยังพบยีน *aadA1* และ *aacA4* บน class 1 integrons ทั้งใน *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* รวมทั้ง *dfrA1-orfC* และ *dfrA12-orfC* เคยมีรายงานใน *Salmonella enterica* และ *E. coli* (Miko, et al., 2005; Sunde, 2005; Hsu, et al., 2006; Khan, et al., 2009) โดย *dfrA1-orfC* ยังพบใน *Proteus mirabilis* (Boyd, et al., 2008) ด้วยเช่นกัน แสดงให้เห็นว่ามีการแลกเปลี่ยนหรือถ่ายทอดยีนเหล่านี้ ระหว่างแบคทีเรีย อย่างน้อยที่สุดระหว่างเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii*

โดยส่วนใหญ่ gene cassette array ที่พบใน *A. baumannii* ในการวิจัยครั้งนี้สอดคล้องกับผลการวิจัยก่อนหน้านี้นี้ เช่น *aacA4-catB8-aadA1* และ *dfrA12-orfF-aadA2* เคยพบใน *A. baumannii* ที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศจีน (Gu, et al., 2007; Xu, et al., 2008) และได้หวั่น (Lee, et al., 2009) *aacC1-orfX-orfY-aadA1a* เคยมีรายงานใน *A. baumannii* ที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศจีน (Xu, et al., 2008) *aac(6)I1-aadA1-IS26-tnpA-IS26-aadA1* เคยมีรายงานใน *A. baumannii* ที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศเกาหลีใต้ (Han, et al., 2008)

การที่พบว่า gene cassette array เดียวกันในเชื้อต่างชนิดกัน จากสถานที่ต่างกันและประเทศต่างกัน แสดงให้เห็นว่า class 1 integrons และ มีการแลกเปลี่ยนของ gene cassettes เกิดขึ้น ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของการแพร่กระจายของ class 1 integrons และวิวัฒนาการ (evolution) ของ gene cassettes ซึ่งจากการศึกษาว่า class 1 integrons ที่มียีนดื้อยา มีการถ่ายทอดแบบขวางไปยังแบคทีเรียอื่นๆ ได้ แต่พบในอัตราค่อนข้างต่ำ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า อาจเกิดจากข้อจำกัดของเทคนิคที่ใช้ในห้องปฏิบัติการครั้งนี้ อย่างไรก็ตาม ผลการวิจัยแสดงยืนยันว่า class 1 integrons สามารถถ่ายทอดตามขวางได้ ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการแพร่กระจายของเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ดื้อยาในโรงพยาบาล

อย่างไรก็ตามยีนดื้อยาที่พบใน class 1 integrons ไม่สามารถครอบคลุม resistance phenotype ของเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ได้ทั้งหมด รวมทั้งมีเชื้อที่มี class 1 integrons แต่ไม่มี variable regions ซึ่งเรียกว่า empty class 1 integrons ซึ่งดื้อยาหลายชนิดพร้อมกันแสดงว่า ยังมียีนดื้อยาอื่นๆ ที่ไม่ได้อยู่บน class 1 integrons การดื้อยาที่ไม่เกี่ยวข้องกับ class 1 integrons เหล่านี้อาจมีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์บนโครโมโซมหรือการแสดงออกของระบบ multidrug efflux ก็ได้ ซึ่งจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาต่อไป

ในการวิจัยครั้งนี้ไม่พบการปรากฏของ class 2 และ 3 integrons ถึงแม้ว่าเคยมีรายงานการพบทั้ง class 2 และ 3 integrons ในแบคทีเรียแกรมลบใน the Enterobacteriaceae family (van Essen-Zandbergen, et al., 2007) แต่ยังไม่เคยมีรายงานใน *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* มาก่อน แสดงว่า class 2 และ 3 integrons ยังไม่มีบทบาทสำคัญต่อการแพร่กระจายยีนดื้อยาในเชื้อทั้ง 2 ชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาล