# การศึกษาทางแบคทีเรียของการรักษาด้วยยาเคฟไตรอะโซนในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อเอชเชอริเชีย โคไร, เคลปซิลลา และ โปรเตรียส ไมราบิลิส ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์เบต้าแลกตาเมส

นางสาว สุพรรณี จิรจริยาเวช

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# A BACTERIOLOGIC STUDY OF CEFTRIAXONE TREATMENT IN ACUTE PYELONEPHRITIS IN FEMALE PATIENTS CAUSED BY *ESCHERICHIA COLI, KLEBSIELLA PNEUMONIAE, KLEBSIELLA OXYTOCA*, OR *PROTEUS MIRABILIS* WITH OR WITHOUT EXTENDED-SPECTRUM-β-LACTAMASE PRODUCTION

Miss Supunnee Jirajariyavej

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic year 2006

| | |
|---|---|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | การศึกษาทางแบคทีเรียของการรักษาด้วยยาเคฟไตรอะโซนในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อเอชเชอริเชีย โคไร, เคลปซิลลา และ โปรเตรียส ไมราบิลิส ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์เบต้าแลกตาเมส |
| โดย | นางสาว สุพรรณี จิรจริยาเวช |
| 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

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง ดร. กนิษฐา ภัทรกุล)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุพรรณี จิรจริยาเวช : การศึกษาทางแบคทีเรียของการรักษาด้วยยาเคฟไตรอะโซนในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อเอชเชอริเชีย โคไร, เคลปซิลลา และ โปรเตรียส ไมราบิลิส ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์เบต้าแลกตาเมส (A BACTERIOLOGIC STUDY OF CEFTRIAXONE TREATMENT IN ACUTE PYELONEPHRITIS IN FEMALE PATIENTS CAUSED BY *ESCHERICHIA COLI*, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, *KLEBSIELLA OXYTOCA*, OR *PROTEUS MIRABILIS* WITH OR WITHOUT EXTENDED-SPECTRUM-β-LACTAMASE PRODUCTION) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. ชุษณา สวนกระต่าย. 102 หน้า.

**ความเดิม**: ปัจจุบันพบการเพิ่มขึ้นของเชื้อ *Escherichia coli* , *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* และ *Proteus mirabilis* ที่ผลิตเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (ESBL) ทั่วโลกและเป็นปัญหาสำคัญ มีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโรคติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่าในรายที่มีอาการไม่รุนแรง เช่น การติดเชื้อที่กรวยไต มีการศึกษาสนับสนุนว่าสามารถให้การรักษาด้วยยาเศฟฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 (third-generation cephalosporins) ได้ โดยมีการตอบสนองทางคลินิกที่ดี แต่พบว่าหลังจากการรักษายังเพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับยา

**วัตถุประสงค์**: ดังนั้นการศึกษาวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ต้องการการศึกษาไปข้างหน้าถึงผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยาโดยการรักษาด้วยยาเศฟฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *Escherichia coli* , *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* or *Proteus mirabilis* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยดูผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับยา third-generation cephalosporin เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยต่อไป และมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาอัตราชุกของการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อเอชเชอริเชีย โคไล, เคลปซิลลา และ โปรเตียส ไมราบิลิส ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

**ผลการศึกษา**: การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ระหว่างปี พ.ศ. 2549 ถึง พ.ศ. 2550 โดยวิเคราะห์ผลการรักษาทางจุลชีววิทยาหลังจากให้ ceftriaxone แล้ว 72 ชั่วโมง

จากผลการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 73 ราย มีช่วงอายุระหว่าง 66.15 ±20.69 ปี อัตราชุกของผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL เท่ากับร้อยละ 33.7 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ได้แก่ โรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง หรือ มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน จากผลการศึกษาพบว่าการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง และ 14 วัน ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มติดเชื้อซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ESBL แต่ผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมง (67.9% กับ 100%, p= 0.001) และ 14 วัน (40% กับ100%, p= 0.015) ในกลุ่มที่เกิดจากการติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL มีอัตราการตอบสนองน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ตามลำดับ

**บทสรุป**: การรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์และไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ในผู้ป่วยหญิง ด้วยยา ceftriaxone พบว่าผลการรักษาทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมงแตกต่างกัน จึงไม่ควรแนะนำให้ใช้ ceftriaxone ในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อกรวยไตแบบเฉียบพลันจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

| | |
|---|---|
| ภาควิชา อายุรศาสตร์ | ลายมือชื่อนิสิต |
| สาขาวิชา อายุรศาสตร์ | ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา |
| ปีการศึกษา 2549 | ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม |

## 487 48089 30 : MAJOR MEDICINE (INFECTIOUS DISEASE)
KEY WORDS : ESBL / ANTIMICROBIAL RESISTANCE

SUPUNNEE JIRAJARIYAVEJ : A BACTERIOLOGIC STUDY OF CEFTRIAXONE TREATMENT IN ACUTE PYELONEPHRITIS IN FEMALE PATIENTS CAUSED BY ESCHERICHIA COLI, KLEBSIELLA PNEUMONIAE, KLEBSIELLA OXYTOCA OR PROTEUS MIRABILIS WITH OR WITHOUT EXTENDED-SPECTRUM-β-LACTAMASE PRODUCTION. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. CHUSANA SUANKRATAY, M.D., Ph.D. 102 pp.

**Background:** Extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca and P. mirabils* 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 to evaluate microbiological outcome.

**Objective:** This study aimed to evaluate the therapeutic microbiological outcome of ceftriaxone treatment of acute pyelonephritis in female patients caused by ESBL-producing *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, or *P. mirabilis* and to determine the prevalence of acute female pyelonephritis caused by ESBL-producing organisms.

**Results:** We performed a prospective study of hospitalized female patients with acute pyelonephritis caused by *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, or *P. mirabilis* with or without producing of ESBL production between 2006 and 2007. Microbiological outcomes were assessed at 72 hours after ceftriaxone therapy. There were seventy-three patients (the mean age of 66.15± 20.69 years). The prevalence of ESBLs was 33.7%. Independent risk factor for ESBL-producing strains, analyzed by multivariate analysis, was underlying cerebrovascular disease or a recent previously history of antibiotic use within 1 months. Microbiological outcome at 72 hours (response rate 67.9% and 100%, p=0.001 respectively) and 14 days (response rate 40% .and 100%, p=0.015 respectively) after therapy in ESBL-producing group was poorer than non-ESBL producing group. However, clinical outcome at 72hours and 14 days was not significantly diffirent between the ESBL-producing and non-ESBL producing group, respectively.

**Conclusion:** There is a different microbiological outcome after ceftriaxone treatment of acute female pyelonephritis caused by ESBL-producing *E. coli* or *K. pneumoniae, or P. mirabilis, in* comparison with ESBL-nonproducing strains. We do not recommend ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephitis in female patients caused by ESBL-producing organisms.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

| | |
|---|---|
| Department Medicine | Student's signature Supunnee Jirajariyavej |
| Field of study Medicine | Advisor's signature Chusana Suankratay |
| Academic year 2006 | Co-advisor's signature |

# กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. รศ. นพ. ชุษณา สวนกระต่าย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

2.อ.พญ.ดร.กนิษฐา ภัทรกุล ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็น

กลุ่มงานอายุรกรรมกลุ่มงานจุลชีววิทยา โรงพยาบาลตากสิน

1. พญ.ชัญชนา บุญญไกร ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

2.นาง หัทยา ธัญจรูญ ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

รวมทั้งบิดา, มารดา, สามี และ บุตรชาย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญ

หน้า


บทคัดย่อภาษาไทย.....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ

กิตติกรรมประกาศ.....ฉ

สารบัญ.....ช

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.....40

3.1 รูปแบบการวิจัย.....40

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....40

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....41

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....43

3.5 การดำเนินการวิจัย.....44

3.6 การรวบรวมข้อมูล.....46

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....46

บทที่ 4 ผลการวิจัย.....48

บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....65

รายการอ้างอิง.....74

ภาคผนวก..... 92

ภาคผนวก ก.....93
ภาคผนวก ข.....95
ภาคผนวก ค.....96
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....102



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

# บทนำ

## 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ปัจจุบันพบเชื้อแบคทีเรียมีการพัฒนาการดื้อยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้น ในระยะแรกมีการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบก่อน ต่อมาพบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อยาเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในประเทศไทยเชื้อดื้อยาที่พบว่าเป็นปัญหาสำคัญ ได้แก่ การสร้างเอ็นไซม์เบต้าแลกแตมเมสชนิดขยาย (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL), drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) และ fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* และ *Salmonella*

ปัจจุบันพบกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะที่สำคัญ โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกลุ่ม Enterobacteraceae (1,2) เช่น. *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* oxytoca และ *Proteus mirabilis* ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อที่กรวยไต ได้แก่ การสร้างเอ็นไซม์ ESBL

เอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสเป็นเอ็นไซม์ที่ย่อยสลายเบต้าแลกแตมที่ตำแหน่ง amide bond ทำให้ฤทธิ์ของยาหมดไป เชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบสามารถผลิตเอ็นไซม์นี้ได้ แบคทีเรียแกรมบวกที่สำคัญที่ผลิตเอ็นไซม์นี้ได้ คือ *S. aureus* และ *Enterococcus* spp. ส่วนแบคทีเรียแกรมลบแทบทุกชนิดผลิตเอ็นไซม์ดังกล่าวได้โดยเฉพาะเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* และ *P. mirabilis*

ขณะนี้เอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส พบได้มากชนิดขึ้นโดยเฉพาะที่ผลิตจากเชื้อแบคทีเรียรูปแท่งแกรมลบ ตัวอย่างเช่น เอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) เริ่มพบครั้งแรกตั้งแต่กลางปีค.ศ.1980 (3) เป็นเอ็นไซม์ที่มีวิวัฒนาการมาจากเอ็นไซม์รุ่นเก่า ๆ และมีฤทธิ์ในการย่อยสลายเบต้าแลกแตมซึ่งเป็น substrate ได้มากชนิดขึ้น เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime และ ceftriaxone) และ กลุ่ม monobactams (aztreonam) ซึ่งมีรายงานการระบาดทางคลินิกของเชื้อ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอ็นไซม์นี้เป็นระยะ ๆ ในต่างประเทศ (4-6) คาดว่าเอ็นไซม์ ESBLน่าจะเป็นสาเหตุสำคัญของการดื้อยายุคหลังยาปฏิชีวนะ (postantibiotic era)

ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ

*P. mirabilis* ที่ผลิตเอ็นไซม์ ESBL ประมาณร้อยละ 30 มีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโรคติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่ายาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนม (carbapenem) น่าจะเป็นยาเลือกตัวแรก (drug of choice) ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก แต่ในรายที่มีอาการไม่รุนแรง เช่น การติดเชื้อที่กรวยไต มีการศึกษาสนับสนุนว่าสามารถให้การรักษาด้วยยาเศพฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 (third-generation cephalosporin) ได้ โดยมีการตอบสนองทางคลินิกที่ดี แต่พบว่าหลังจากการรักษายังเพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับยา

ดังนั้นการศึกษาวิจัยนี้จึงต้องการการศึกษาไปข้างหน้าถึงผลการตอบสนองทางจุล-ชีววิทยา โดยการรักษาด้วยยาเศพฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยดูผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับยา third-generation cephalosporin เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

### 1.2 **คำถามการวิจัย** (research question)

<u>คำถามหลัก (primary research question)</u>

อัตราการตอบสนองทางจุลชีววิทยาต่อการรักษาด้วยยา ceftriaxone ในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษา ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL มีน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL หรือไม่

<u>คำถามรอง (secondary research question)</u>

1) อุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL
2) อัตราการตอบสนองทางคลินิกและจุลชีววิทยาคลินิกที่ 14 วัน หลังได้รับยาเศพฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3
3) ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

**1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย** (objective)

1) เพื่อศึกษาการตอบสนองทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษาด้วยยา ceftriaxone ในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis*.ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL

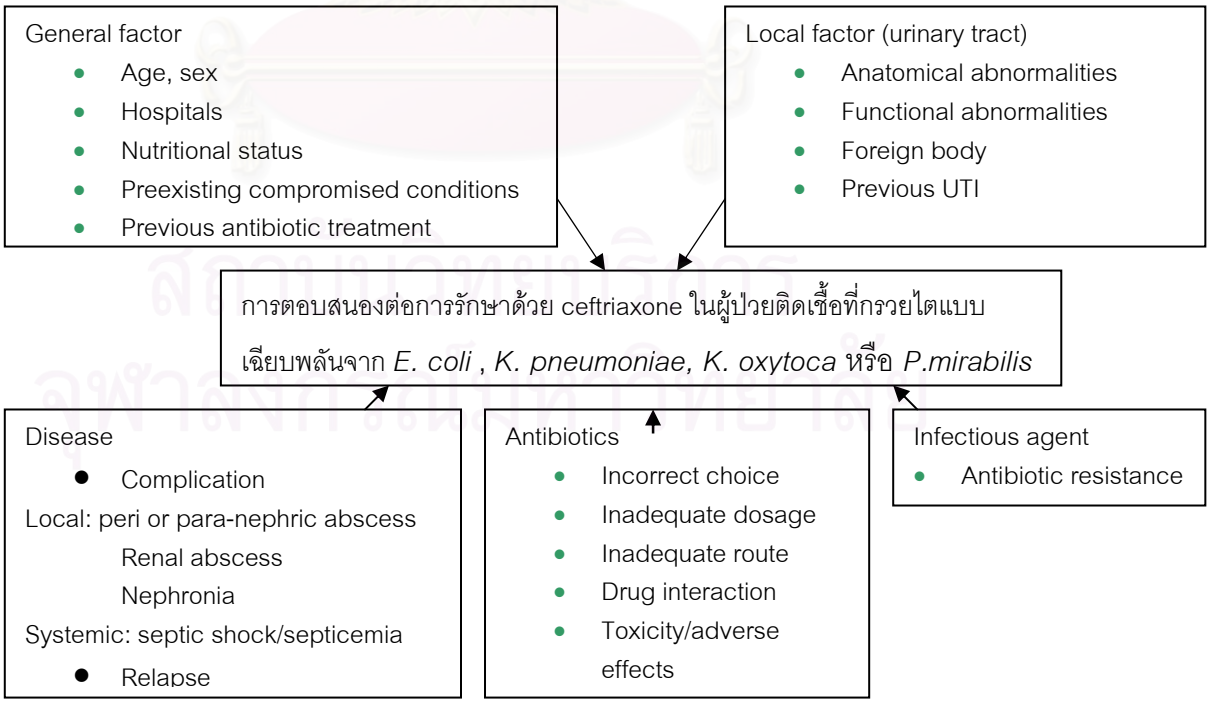
2) เพื่อศึกษาอัตราการตอบสนองทางคลินิกและจุลชีววิทยาที่ 14 วัน หลังได้รับยาเศพฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3

3) เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

**1.4 สมมติฐาน** (hypothesis)

การตอบสนองต่อทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมงหลังการรักษาด้วยยา ceftriaxone ในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ตอบสนองน้อยกว่ากลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

**1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย** (conceptual framework)



**1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ**

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลตากสิน โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone เข้าทางหลอดเลือดดำ ขนาด 2 แกรมต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน หลังจากนั้นถ้าผลเพาะเชื้อในปัสสาวะหรือผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้น *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ให้ทำการทดสอบหาค่า minimal inhibitor concentration (MIC) ต่อยาปฏิชีวนะ ceftriaxone และทำการทดสอบหา extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) จากนั้นทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL และกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL นำมาเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาหลังให้ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ที่ 72 ชั่วโมง

**1.7 ปัญหาทางจริยธรรม(ethical considerations)**

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลการรักษาโรคติดเชื้อที่กรวยไตในผู้ป่วยหญิงด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ซึ่งเป็นยาที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไต และเป็นการรักษาตามมาตรฐานอยู่แล้ว ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ในช่วง 72 ชั่วโมงแรกจะไม่ทราบผลเพาะเชื้อจากปัสสาวะหรือผลเพาะเชื้อในเลือด ในกรณีที่ผลเพาะเชื้อเป็น *E. coli* , *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ให้การรักษาด้วย ceftriaxone ต่อจนอาการดีขึ้น และถ้าผู้ป่วยกินได้จึงพิจารณาเปลี่ยนเป็น third-generation cephalosporin รูปกิน (cefdinir) ถ้าอาการดีขึ้นพิจารณาให้การรักษาตามเดิม ถ้าอาการไม่ดีขึ้นหลังให้การรักษาไปแล้ว 72 ชม. พิจารณาเปลี่ยนการรักษาตาม guidelines ของภาควิชาอายุรศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยพิจารณาลักษณะทางคลินิกและผลการเพาะเชื้อที่ใช้เวลา 72 ชั่วโมง จึงจะทราบผล ทั้งนี้การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมในงานวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**1.8 ขอบเขตการวิจัย**

การศึกษาครั้งนี้ทำการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยหญิงที่มีการติดเชื้อที่กรวยไตซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ผู้ป่วยดังกล่าวมีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ไม่ครอบคลุมผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก และไม่ครอบคลุมผู้ป่วยติดเชื้อกรวยไตที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น นิ่วทางเดินปัสสาวะ หรือ ใส่สายสวนปัสสาวะ

การประเมินผลการรักษาที่ 14 วันหลังรักษาและผู้เข้าร่วมการศึกษาออกจากโรงพยาบาลไปแล้ว อาจทำให้มีผู้ป่วยบางส่วนไม่มาติดตามการรักษา แก้ไขโดยพยายามอธิบายให้ผู้เข้าร่วมการศึกษามาตรวจตามนัด หรือมีเบอร์โทรศัพท์ติดต่อ

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

1. ทราบถึงผลการตอบสนองทางคลินิกและทางจุลชีววิทยาในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ 3rd cephalosporinในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

2. ทราบถึงอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

3. ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 2

## ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลกแตม (β-lactams) เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มใหญ่ที่ประกอบด้วย 4 กลุ่มใหญ่คือ

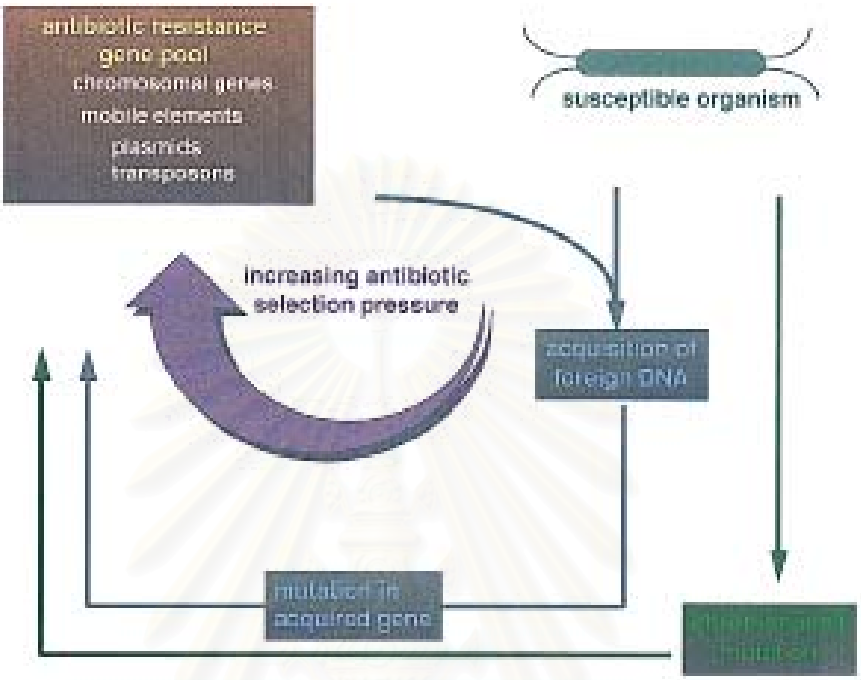
1. เพนนิซิลลิน (penicillins)
2. เศพฟาโลสปอริน (cephalosporins)
3. คาร์บาพีเนม (carbapenems)
4. โมโนแบกแตม (Monobactam)

หลังจากที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มนี้มานานพบว่ามีการดื้อยาเพิ่มขึ้นกลไกสำคัญคือการสร้างเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (beta-lactamases) ซึ่งพบมากในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่ง (Gram negative bacilli) เอ็นไซม์นี้จะย่อยสลายยาที่ตำแหน่งวงแหวนของเบต้าแลกแตม (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 เอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสจะอยู่ระหว่างผนังเซลล์ชั้นนอก (outer membrane) และเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นใน (cytoplasmic membrane) ทำให้เชื้อแบคทีเรียย่อยสลายยาอย่างช้า ๆ ยกเว้นกรณีที่มีการผลิตเอ็นไซม์ออกมาจำนวนมาก หรือลดลงของการเข้าเซลล์ของยาปฏิชีวนะ (8, 9) ทำให้ย่อยสลายยากลุ่มเบต้าแลกแตม ได้มากขึ้น และเร็วขึ้นดังรูปภาพ 2.2 ปัจจุบันพบเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสมากกว่า 340 ชนิด โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

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

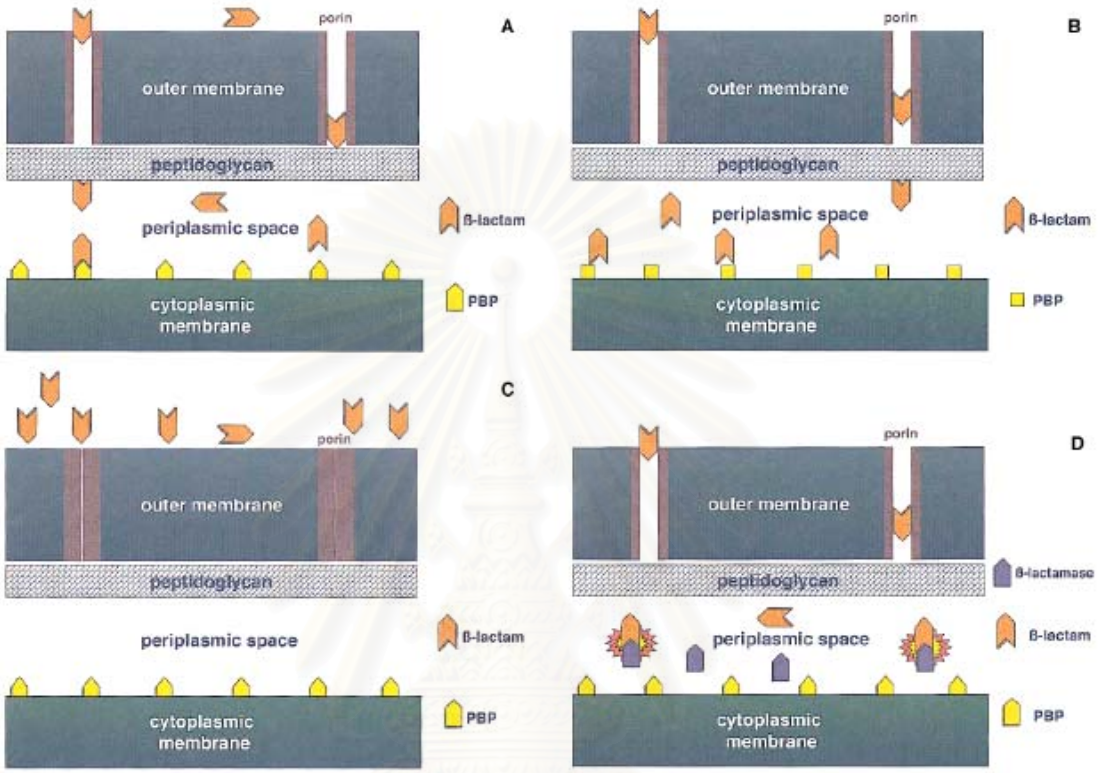
ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาพบเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสรุ่นใหม่ ๆ เกิดขึ้น เช่น เอ็นไซม์ESBL [extended spectrum β-lactamases (ESBLs), plasmid-mediated Amp-C enzymes และ carbapenem-hydrolyzing β-lactamases] ดังตารางที่ 2.1 (12)

**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).

## 2.1 การแบ่งชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (classification of β-lactamases)

ปัจจุบันเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสแบ่งชนิดตาม

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

### 2.1.1 แบ่งตามลักษณะโมเลกุลของเอ็นไซม์ (molecular classification)

การแบ่งชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส 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 แบ่งตามลักษณะหน้าที่ของเอ็นไซม์ (functional classification)

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 เริ่มมีการใช้คุณสมบัติหน้าที่ของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส เช่น ชนิดของยาปฏิชีวนะที่สามารถทำลายได้ อัตราการสลายยา หรือ ความสามารถในการจับกับยาในการแบ่งชนิด โดยในปี 1973 Richmond และ Sykes (25) แบ่งเอ็นไซม์แลกตาเมสเป็น 4 กลุ่มใหญ่ ๆ ซึ่งการแบ่งชนิดนี้มีขึ้นก่อนที่จะพบ ESBL และไม่ได้แยกชนิดของ เอ็นไซม์ TEM และ SHV ดังนั้นในปี ค.ศ. 1995 Bush, Jacoby และ Medeiros (26) แบ่งชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสเป็น 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) ประกอบด้วยเอ็นไซม์เพนนิซิลลินเนส (penicillinases) เศพฟาโลสปอรินเนส (cephalosporinase) สามารถยับยั้งได้ด้วยกรด clavulanic ตรงกับกลุ่ม A และ D ของการแบ่งตามลักษณะโมเลกุล ในกลุ่ม 2 นี้ ยังแบ่งเป็นกลุ่มย่อยอีก 6 กลุ่ม คือ
  - กลุ่มย่อย 2a ประกอบด้วยเอ็นไซม์เพนนิซิลลินเนส (peniclillinase)
  - กลุ่มย่อย 2br หมายถึง เอ็นไซม์ESBL (ESBLs) สามารถย่อยสลายยาเศพฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 และ โมโนแบกแตม (monobactam)

- กลุ่มย่อย 2be หมายถึง เอ็นไซม์ESBL (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 เอ็นไซม์เศพฟาโลสปอรินเนส (cephalosporinase) สามารถย่อยสลายโมโนแบกแตม (monobactams) แต่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic
- กลุ่มย่อย 2f คือ เอ็นไซม์คาร์บาพีเนมเมส ที่มี serine เป็นส่วนประกอบ (serine-based carbarpenamase)

- กลุ่มย่อย 3 (group 3) ประกอบด้วยเอ็นไซม์ Metallo-$\beta$-lactamases ซึ่งมีสังกะสี (zinc) เป็นส่วนประกอบ ตรงกับกลุ่ม Bของการแบ่งตามลักษณะโมเลกุล เอ็นไซม์นี้สามารถย่อยสลายเพนนิซิลลิน เศพฟาโลสปอริน และคาร์บาพีเนม
- กลุ่มย่อย 4 ประกอบด้วยเอ็นไซม์เพนนิซิลลินเนส (penicillinase) และไม่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic

## 2.2 ชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (types of ESBLs)

เอ็นไซม์ESBL (ESBLs) พัฒนามาจากเอ็นไซม์ TEM และ SHV (26, 27) ปัจจุบันพบ TEM-type $\beta$-lactamases มากกว่า 90 ชนิด และ SHV-type มากกว่า 25 ชนิด เอ็นไซม์ทั้งสองชนิดพบในเชื้อ *P. mirabilis* spp. *Providencia* spp. และเชื้ออื่น ๆ ในกลุ่ม Enterobacteriaceae

### 2.2.1 TEM-type

TEM-1เป็นเอ็นไซม์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มเบต้าแลกตาเมสที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ทำให้เกิดการดื้อยาแอมพิซิลลิน (ampicillin) และเพนนิซิลลิน (penicillin) ต่อมามีการพัฒนาเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสเพิ่มขึ้น โดยการเติมกรดอะมิโนบางตัวเข้าไปในเอ็นไซม์ดั้งเดิม ทำให้เกิดเอ็นไซม์ใหม่ ๆ เช่น TEM-3 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ตัวแรกที่มีฤทธิ์ ESBL (TEM-type ESBLs) สามารถเข้าไปจับกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-$\beta$-lactams ได้ง่ายขึ้นเพราะการเติมกรดอะมิโนเข้าไปทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตำแหน่งการออกฤทธิ์ (28, 29) ดังนั้นเอ็นไซม์จับกับยาปฏิชีวนะได้ง่ายขึ้น เอ็นไซม์นี้ถูกยับยั้งได้โดยสารต้านเบต้าแลกตาเมส ปัจจุบันพบเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสชนิด TEM มากกว่า 150 ชนิด (28)

2.2.2 Inhibitor-resistant β-lactamases

เชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ส่วนใหญ่สร้างเอ็นไซม์ TEM-1, TEM-2 หรือ SHV-1 β-lactamases จะตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ betalactam-betalactamase inhibitors (BL-BI) ต่อมาเชื้อมีการพัฒนาดื้อต่อยากลุ่มนี้โดยการผลิตเอ็นไซม์ดังกล่าวออกมาจำนวนมาก หรือมีการพัฒนาเอ็นไซม์ TEM-1 β-lactamase ชนิดใหม่ขึ้นมาเชื้อที่ผลิตเอ็นไซม์ดังกล่าวพบใน *K. pneumoniae, K. oxytoca, P. mirabilis mirabilis* และ *Citrobacter freudii* (29) ซึ่งไม่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic และ sulbactam แต่ยังคงตอบสนองต่อ tazobactam (30, 31)

2.2.3 SHV-type

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

2.2.4 CTX-M-type

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

2.2.5 OXA-type

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

2.2.6 Plasmid-mediated Amp C enzymes

เอ็นไซม์ Amp-C เบต้าแลกตาเมสถูกกำกับด้วยยีนบนโครโมโซม ทำให้เชื้อดื้อต่อยากลุ่ม β-lactam/β-lactamase inhibitors มักพบในเชื้อ *Enterobacter, Citrobacter freundii, Serratia, P.aeruginosa* และ *E. coli* ต่อมาเอ็นไซม์มีการเปลี่ยนแปลงภายในยีน 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 ปัจจุบันพบเอ็นไซม์ Amp-C ซึ่งถูกกำกับด้วยพลาสมิดมากกว่า 20 ชนิด (39)

2.2.7 Carbarpenemases

เอ็นไซม์คาร์บาพีเนมเมส (carbapenemase) พบได้ไม่บ่อยนักแต่เป็นสิ่งที่น่าวิตกกังวล เพราะเชื้อที่ผลิตเอ็นไซม์นี้นอกจากจะดื้อยากลุ่ม oxyimino-cephalosporins และ cephamycins แล้วยังดื้อต่อยาคาร์บาพีเนม (40) ยีนที่ควบคุมการสร้างเอ็นไซม์นี้เรียกว่า IMP ถูกกำกับด้วยพลาสมิด (plasmid-mediated IMP-type carbapenemase) ค้นพบครั้งแรกที่ประเทศญี่ปุ่น ปี ค.ศ. 1990 จากเชื้อ *Pseudomonas* และ *Acinetobacter* spp. ปัจจุบันพบเอ็นไซม์นี้ประมาณ 17 ชนิด

ในปี ค.ศ.1999 มีรายงานเอ็นไซม์คาร์บาพีเนมเมส (carbapenemase) ชนิด VIM ในประเทศอิตาลี และมีการระบาดในประเทศแถบยุโรป อเมริกาใต้ ตะวันออกกลาง และสหรัฐอเมริกา (41) นอกจากนี้เอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสกลุ่ม OXA-type ยังอาจมีกลุ่มเอ็นไซม์คาร์บาพีเนมเมสที่ดื้อต่อยาคาร์บาพีเนม ซึ่งกลไกการดื้อยาของเอ็นไซม์ OXA-type มักเกิดร่วมกับการลดการนำยาเข้าเซลล์ (impermeability) หรือมีการผลักดันยาออกจากเซลล์ (efflux) (40, 42)

## 2.3 ระบาดวิทยาของเอ็นไซม์ESBL (ESBL epidemiology)

เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่งผลิตเอ็นไซม์ESBL (ESBLs) มีการระบาดทั่วโลกเป็นปัญหาสำคัญของการควบคุมการแพร่กระจาย ถึงแม้ว่าความชุกของเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLs ยังไม่ทราบแน่นอนแต่มีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้น เอ็นไซม์ดังกล่าวส่วนใหญ่พบในเชื้อ *K. pneumoniae, K. oxytoca*, และ *E. coli* และมีรายงานพบในเชื้อ *Citrobacter, Enetrobacter, P. mirabilis, Salmonella, Serratia* (43) นอกจากนี้ยังพบใน *A. baumanii* (44, 45) และ *P. aeruginosa* (46)

จากการศึกษาของ SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (47) ซึ่งเฝ้าสังเกตเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะจากการสร้างเอ็นไซม์ESBL (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* ที่สร้างเอ็นไซม์ESBL (ESBLs) อุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มละติน อเมริการ้อยละ 45.4 รองลงมา คือ แปซิฟิกตะวันตกร้อยละ 24.6 ยุโรปร้อยละ 22.6 แต่อุบัติการณ์ต่ำในประเทศสหรัฐอเมริกา และแคนาดา พบร้อยละ 7.6 และร้อยละ 4.9 ตามลำดับ ในขณะที่เชื้อ

*E. coli* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ดังกล่าวพบอุบัติการณ์ในประเทศกลุ่มละตินอเมริการ้อยละ 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* ที่สร้างเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสชนิด CTX-M ระบาดในหอผู้ป่วยเด็กแรกเกิดประเทศอาร์เจนตินา ต่อมาปี ค.ศ. 2002 ในเมือง Buenos Aires พบว่าร้อยละ 75 ของเชื้อ Enterobacteriaceae ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ESBL (ESBLs) เป็น CTX-M (49) เอ็นไซม์นี้พบว่ามีการระบาดในประเทศญี่ปุ่น จีน เกาหลี ไต้หวัน เวียดนาม อินเดีย และอังกฤษ (50) ปัจจุบันเอ็นไซม์ CTX-M มีรายงานเพิ่มในประเทศอื่น ๆ เช่น ยุโรปตะวันออก เยอรมัน ฝรั่งเศส สเปน และ สหรัฐอเมริกา (35, 51) ในประเทศสหรัฐอเมริกา เอ็นไซม์ Amp-C ที่ถูกกับด้วย plasmid พบประมาณร้อยละ 3-4 ของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *K. oxytoca* และที่ประเทศญี่ปุ่นพบเอ็นไซม์ IMP-type carbapenemase จากเชื้อ *Serratia marrcescens* และ *P. aeruginosa* ต่อมาได้แพร่กระจายไปสู่เชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่งอื่น ๆ (52) แต่อุบัติการณ์ของเอ็นไซม์ไม่สูงมากโดยพบร้อยละ 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* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสร้อยละ 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* สร้างเอ็นไซม์ ESBLs ร้อยละ 33 และ ร้อยละ 15 ตามลำดับ และจากการศึกษาของกมลวรรณ จุติวรกุล และคณะ (11) การศึกษาไปข้างหน้าของการรักษาด้วย เศฟไตรอะโซน ในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อ เอชเชอริเชีย โคไล หรือ เคลปซิลลาที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ESBLระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ.2548 โดยวิเคราะห์ผลการรักษาทางคลินิกหลังจากให้ ceftriaxone แล้ว 72 ชั่วโมง พบเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ในปัสสาวะที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLs ร้อยละ 33 และ ร้อยละ 15 ตามลำดับ ข้อมูลอุบัติการณ์ของเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLs ในภูมิภาคต่าง ๆ ดังแสดงตารางที่ 2.4

## 2.4 การตรวจหาเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย (ESBL)

การตรวจหาเอ็นไซม์ ESBLs มีความยุ่งยากเนื่องจากมีความหลากหลายของชนิด มีความแตกต่างในความสามารถของการย่อยสลายยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินแต่ละชนิด และมีปัจจัยซ่อนเร้นอื่น ๆ ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของเอ็นไซม์ นอกจากนี้ยังไม่สามารถตรวจหาเอ็นไซม์ ESBLs ได้จากการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี disc diffusion หรือวิธี dilution ที่ทำในงานประจำของเวชปฏิบัติ

ปัจจุบันสามารถแบ่งตามเทคนิคการตรวจหาเอ็นไซม์ ESBLs ออกได้เป็น 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) การตรวจหาอนุพันธุ์ศาสตร์แต่ละวิธีมีความจำเพาะต่อการตรวจหาเอ็นไซม์ ESBL แต่ละชนิดเท่านั้น และต้องใช้เครื่องมืออุปกรณ์หรือน้ำยาที่มีราคาแพงไม่สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทั่วไป

วิธีการทดสอบหาเอ็นไซม์ ESBL โดยวิธีการทางจุลชีววิทยาแบ่งออกเป็น 2 ระดับ ได้แก่ การตรวจคัดกรอง และ การตรวจยืนยัน

**1. การตรวจคัดกรอง (screening test)**

1.1 วิธีการ disc diffusion ตามวิธีมาตราฐานของ CLSI(74) กำหนดให้ทดสอบความไว oxyimino $\beta$-lactam (cefpodoxime, ceftazidime, ceftriaxone, หรือ aztreonam) ตัวใดตัวหนึ่งหรือมากว่านั้น ถ้ามี inhibition zone น้อยกว่าค่าที่กำหนดในตารางที่ 2.5.1 ทำให้สงสัยว่าเชื้ออาจสร้างเอ็นไซม์ ESBL

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

ข้อควรระวังของวิธีนี้คือ inhibition zone ที่กำหนดให้ในตารางที่ 2.5.1 นั้นเป็นค่าที่มากกว่าค่าที่กำหนดสำหรับการแปรผลว่าไว (susceptible) ต่อสารต้านจุลชีพนั้น ๆ ดังตารางที่ 2.5.2 เนื่องจากเอ็นไซม์ที่สร้างมาไม่สามารถย่อยสลายจนลดขนาดของ inhibition zone หรือเพิ่ม MIC จนถึงระดับดื้อ (resistant) ตามมาตราฐาน CLSI ดังนั้นตามห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทั่วไป

เมื่อ inhibition zone กว้างกว่าค่าที่อ่านผลว่าไว แล้วก็มักจะไม่ได้ให้ความสนใจถึงค่าในตารางที่ 2.5.1 และไม่ได้ทำการตรวจยืนยันการสร้างเอ็นไซม์ ESBL ต่อไป จึงทำให้ห้องปฏิบัติการแบคทีเรียทั่วไปไม่สามารถตรวจพบเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ได้

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

ข้อจำกัดของวิธีการนี้คือ จะต้องมีผงยามาตราฐาน (standard powder) ส่วนความไวขึ้นกับการเลือกชนิดใช้ และจำนวน oxyimino β-lacatam เช่นเดียวกับวิธีแรก เชื้อที่สงสัยว่าอาจสร้างเอ็นไซม์ ESBL จะต้องตรวจยืนยันการสร้างเอ็นไซม์เหล่านี้ต่อไป

**2. การตรวจยืนยัน (phenotypic confirmatory test)**

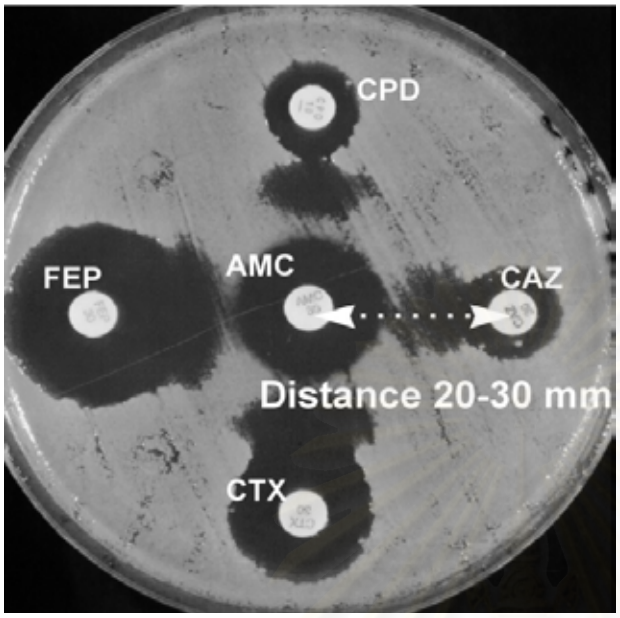
ได้มีการพัฒนาวิธีการตรวจยืนยันออกมาหลายวิธี วิธีที่ยอมรับและนิยมใช้กันมีดังนี้

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 แสดงว่าเชื้อมีการสร้างเอ็นไซม์ 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 ช่วยให้ตรวจพบเอ็นไซม์ ESBL อื่น ๆ นอกจากเอ็นไซม์ ESBL ที่เป็นอนุพันธ์ของ TEM และ SHV เช่น เอ็นไซม์ 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 แสดงตรวจยืนยันการสร้างเอ็นไซม์ ESBLโดยวิธี double disc**



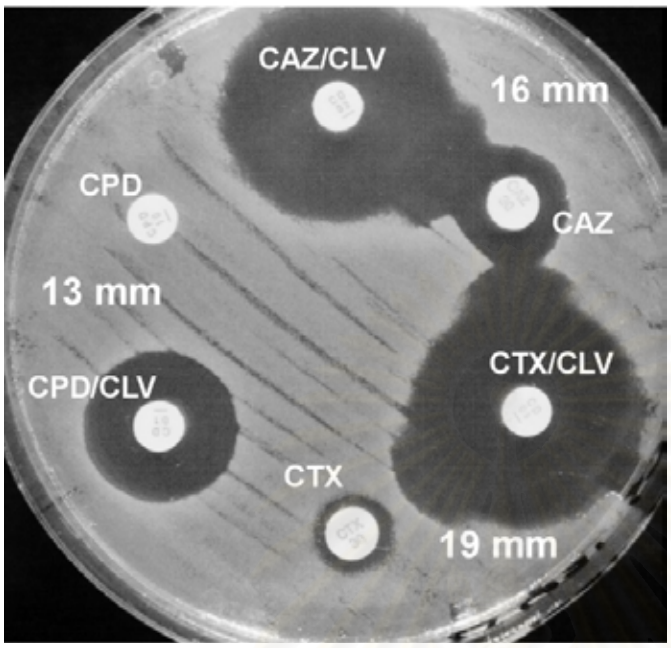

The organisms are *K. pneumoniae* with an SHV-5 enzyme. Note the expansion and distortion of the zones around cefpodoxime (CPD), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), and cefepime (FEP) discs adjacent to the amoxicillinclavulanate disc (AMC).

2.2) วิธี combination disc ใช้หลักการเดียวกับวิธี disc diffusion โดยเปรียบเทียบกับ disc ที่มี extended-spectrum cephalosporin เพียงอย่างเดียวกับ disc ที่มีการใส่กรด clavulanic ร่วมด้วย CLSI 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 แสดงว่าเชื้อสร้างเอ็นไซม์ ESBL

การใช้คู่เปรียบเทียบของ cefotaxime หรือ ceftazidime เพียงคู่เดียวจะทำให้ความไวเป็นร้อยละ 66 หรือ 86 ตามลำดับ การใช้ทั้งสองคู่ร่วมกันพบความไวเพิ่มเป็นร้อยละ 93 ของเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (78) การใช้คู่เปรียบเทียบ cefpodopime ร่วมกับ [cefpodoxime 10 มคก.กับ cefopodoxime+clavulanate (10+1) ] จะให้ความไวและความจำเพาะถึงร้อยละ 100 ของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (79)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ภาพที่ 2.4 แสดง แสดงตรวจยืนยันการสร้างเอ็นไซม์ 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 CLSI (75) โดยเปรียบเทียบระหว่าง extended-spectrum cephalosporin เพียงอย่างเดียวและมีกรด clavulanic ร่วมด้วย เช่นเดียวกับวิธี combination disc สารต้านจุลชีพมีระดับความเข้มข้นจากมากไปน้อย แล้วใส่กรด clavulanic ให้ได้ 4 มคก./มล. ลงในทุกหลอด ค่า MIC ที่ลดลงจากการใส่กรด clavulanate $\geq$3 twofold dilution แสดงว่าเชื้อสร้างเอ็นไซม์ ESBL ดังตารางที่ 2.5.3 วิธีการนี้ไม่ยุ่งยากนักแต่จะต้องมีผงยามาตราฐาน (standard power) การใช้สารต้านเบต้าแลกตาเมส เช่น sulbactam หรือ tazobactam ไม่สามารถตรวจเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL บางสายพันธุ์ และ เชื้อที่สร้าง Amp-C $\beta$-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 อัตราส่วนระหว่าง MIC ที่มีและไม่มีกรด clavulanic $\geq$8 หรือ $\geq$3 twofold dilution แสดงว่าเชื้อสร้างเอ็นไซม์ ESBL วิธีนี้ทำได้ง่ายยังมีความไวใกล้เคียงกับวิธี double disc (78) แต่ราคาแพง และการอ่านผลอาจมีปัญหา เมื่อ MIC ของ cefotaxime หรือ ceftazidime มีค่าต่ำจนอ่านค่า MIC ไม่ได้ และเนื่องจากมีการกระจายของกรด clavulanic จากด้านหนึ่งซึมผ่านอาหารเลี้ยงเชื้อไปรบกวนการอ่านผลของอีกด้านหนึ่ง

**ภาพที่** 2.5 **แสดงการตรวจยืนยันการสร้างเอ็นไซม์ด้วยวิธี** 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 $\geq$ 8, the strain is inferred to be an ESBL producer.

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

การตรวจหาเอ็นไซม์ 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- $\beta$-lactams ที่ใส่และไม่ใส่กรด clavulanic (84) ส่วนผลลบลวง (false positive) ก็พบได้ในเชื้อที่สร้างเบต้า แลกตาเมสมากว่า 1 ชนิด ในเชื้อตัวเดียวกัน ตัวอย่างเช่น ไม่สามารถตรวจพบ ESBL จากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง Amp C $\beta$-lactamase ร่วมด้วย (85) นอกจากนี้ Steward และคณะ(86) พบว่ากรด clavulanicไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ ESBLที่สร้างโดย *K. pneumoniae* ประมาณร้อยละ 5

การตรวจหาเอ็นไซม์ ESBL ถึงแม้ว่ามีการพัฒนาวิธีการมากมาย แต่วิธี nucleoside sequencing นับเป็นวิธีมาตราฐานในการตรวจหายีนของเบต้าแลกตาเมสที่จำเพาะซึ่งมีอยู่ในเชื้อแต่ละสายพันธุ์ แต่วิธีดังกล่าวยังให้ผลที่แตกต่างกันขึ้นกับวิธีการที่ใช้และอ่านผลยาก เนื่องจากความหลากหลายของ sequence (36, 73) นอกจากนี้การตรวจพบยีนก็ไม่ได้แสดงว่าเชื้อจะสร้างเอ็นไซม์เสมอไป และวิธีอื่น ๆ ทั้งที่อาศัยเทคนิคทางอนุพันธุ์ศาสตร์และวิธีการทางจุลชีววิทยาคลินิก

ก็ยังไม่มีวิธีที่สามารถตรวจหาเอ็นไซม์ ESBL จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ถูกต้องทั้งหมด จึงยังต้องค้นหาวิธีการตรวจที่ดีและถูกต้องต่อไป

## 2.5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ 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) ใส่เครื่องช่วยหายใจ (91, 92, 96) ล้างไต (97) (hemodialysis) ผ่าตัดช่องท้องแบบฉุกเฉิน (91) ใส่สาย gastrostomy หรือ jejunostomy (94) ลำไส้อุดตัน (90, 98) (gut obstruction) เคยได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-$\beta$-lactam (94, 98-102) เคยได้รับยาปฏิชีวนะชนิดใดชนิดหนึ่งมาก่อน (94, 95, 103) และจากการศึกษาของ กมลวรรณ จุติวรกุล และคณะ (11) ทำการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย ceftriaxone ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ.2548 โดยดูการตอบสนองทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมง หลังได้รับยา ceftriaxone พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ได้แก่ เคยมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน

## 2.6 การรักษา

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

<u>ข้อมูลจากการทดลองในห้องปฏิบัติการ</u>

เชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL แต่ละชนิดจะไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-$\beta$-lactams แต่ละชนิดแตกต่างกัน เช่น เชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ TEM หรือ SHV-ESBLs จะไวต่อยา cefepime และ piperacillin-tazobactam แต่ถ้าปริมาณเชื้อเพิ่มขึ้นจาก 105 เป็น 107 จะพบว่าเชื้อจะดื้อต่อยาทั้งสองชนิด

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

ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย

การศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาเปรียบเทียบแบบ randomized ส่วนใหญ่จะศึกษาในขณะที่มีการระบาด จำนวนผู้ป่วยไม่มาก และการใช้ยาปฏิชีวนะมีความหลากหลายแตกต่างกัน ทำให้ผลการศึกษาที่ได้ในแต่ละการศึกษาแตกต่างกันไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ดังตารางที่ 2.7.1

จากการศึกษาของ Mechlhaff และคณะ (110) ทำการศึกษา matched case-control เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตผู้ป่วยติดเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae 12 คน ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL และ 24 คน ซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL หลังได้รับยา ceftizoxime พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อสร้างเอ็นไซม์ ESBL มีอัตราตายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (P=0.05) แต่ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการตายกับการใช้ยา ceftizoxime

จากการศึกษาของ Schiappa และคณะ (94) ทำการศึกษาผู้ป่วย 31 คน ซึ่งติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่ามีคะแนน APACHE II สูงกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ($P < 0.001$) และอัตราตายของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ถ้าได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมภายใน 3 วัน และการศึกษาของ Kim และคณะ (101) ศึกษาย้อนหลังเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเด็กซึ่งติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* เป็นระยะเวลา 6 ปี พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL จะมีอัตราตายสูงกว่า (ร้อยละ 26.7 เทียบกับ ร้อยละ 5.7, P=0.001)

การรักษาผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis milabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จากหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนม เช่น imipenem หรือ meropenem จะมีอัตราการรอดชีวิต และการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น (2-4) เช่น จากการศึกษาของ Paterson และคณะ [4] ศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยติด

เชื้อ *K. pneumonia* ที่สร้างเอ็นไซม์ 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* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ที่ได้รับยากลุ่มคาร์บาพีเนม (carbarpenem) จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ และการศึกษาของ Pak-Leung และคณะ (93) ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จะมีอัตราการตายสูงกว่าและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ceftazidime ถึงแม้ว่าเชื้อจะไวต่อยา (MIC $\leq$8 มคก./มล.)

การศึกษาของ Paterson และคณะ (116) ทำกาศึกษาแบบไปข้างหน้าติดตามดูผลการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจาการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ 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* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งมีค่า MIC ต่อยากลุ่มเซพฟาโลสปอรินมากกว่าหรือเท่ากับ 8 มคก./มล. ตอบสนองต่อการรักษาแค่ร้อยละ 0-40 แต่อัตราตายที่ 30 วัน ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นแนะนำไม่ให้ใช้ยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยเฉพาะกลุ่มทีมีอาการรุนแรง แต่มีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าการให้ยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยบางประเภทยังตอบสนองต่อการรักษา เช่น การศึกษาของ Brun-Buisson และคณะ (5) ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ทั้งหมด 62 คน โดยเพาะเชื้อได้จากปัสสาวะ (25 คน) ทางเดินหายใจ (10 คน) เลือด (10 คน) สายสวนต่างๆ (5 คน) และบาดแผล (12 คน) พบว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาเศพฟาโลสปอรินยกเว้นผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางดินปัสสาวะโดยตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 72 (5 ใน 7 คน)

การศึกษาของ Emery และคณะ [7] ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ 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 [8] พบว่าผู้ป่วย 14 คน ติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยมีผู้ป่วยแค่ 1 คน

เท่านั้นที่เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด ซึ่งผู้ป่วยทุกรายตอบสนองต่อการรักษาโดยมีผู้ป่วย 4 คน ได้ยา cefotaxime

อัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL จากการศึกษาของ Kim และ คณะ (120) ศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมมีอัตราการตายไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม (ร้อยละ 26.3 เทียบกับร้อยละ 20.8% P=0.67) แต่พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลนานกว่า (39.6 วัน เทียบกับ 23.9 วัน P=0.008) และการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (103) พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ในกระแสเลือด มีอัตราการตายไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL แต่พบว่าระยะเวลานอนรักษาในโรงพยาบาลนานกว่าในกลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL เช่นกัน

ในประเทศไทยจากการศึกษาของ กมลวรรณ จุติวรกุล และคณะ (11) ทำการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย ceftriaxone ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ. 2548 โดยดูการตอบสนองทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมง หลังได้รับยา ceftriaxone จากผลการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 52 ราย ความชุกของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ESBLพบร้อยละ 36 กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ESBLพบว่าระยะเวลาของการตรวจไม่พบไข้หลังการรักษา (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) ไม่แตกต่างกับกลุ่มติดเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ESBLตามลำดับ แต่ผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome) ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ESBLมีอัตราน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ (75% กับ 100%, p=0.017) ตามลำดับ

โดยสรุปการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ และไม่สร้างเอ็นไซม์ESBL ในผู้ป่วยหญิงด้วยยา ceftriaxone พบว่าผลการรักษาทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมงไม่แตกต่างกัน และผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วัน ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่มีผู้ป่วยมาตรวจติดตามการรักษาที่ 14 วัน เพียง 15 คน ทำให้ไม่เห็นความแตกต่างทางสถิติได้

ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาไปข้างหน้าถึงผลการรักษาด้วยยาเซฟฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis mirabilis* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ระหว่างปี พ.ศ. 2549 ถึง พ.ศ.2550 โดยดูการตอบสนองทางจุลชีววิทยาคลินิกที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับยา ceftriaxone

**ตารางที่ 2.1 ชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (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 |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 2.1 (ต่อ) ชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (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 แสดงชนิดของเบต้าแลกตาเมสโดยแบ่งตามคุณสมบัติของโมเลกุลและหน้าที่ของเอ็นไซม์** (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 **อื่นๆ 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] |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | *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- |
| Netherlands | 1997 | 196 | <1 | 571 | <1 | - | - | - | g.de |
| Turkey | 1997 | 43 | 48.8 | 530 | 1.1 | *Enterobacter* spp. | 82 | 4.9 | [66] |
| | | | | | | *Citrobacter* spp. | 13 | 15.4 | [67] |
| Western Pacific | SENTRY 1997-1999 | 560 | 24.6 | 1104 | 7.9 | *P. mirabilis* | 111 | 1.8 | |
| area | | | | | | *Salmonella* spp. | 88 | 3.4 | [47] |
| | SENTRY 1998-1999 | 678 | 25.2 | 1377 | 10.1 | *P. mirabilis* | 138 | 1.4 | |
| Asian Pacific area | 1999 | 559 | 51 | 427 | 23.6 | - | - | - | [68] |
| China | 2000 | 124 | 11, 3 | 177 | 11.9 | - | - | - | [69] |
| Taiwan | | 472 | 13 | 702 | 11 | - | - | - | [70] |
| Hong Kong | | | | | | | | | [71] |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 2.5.1 การตรวจคัดกรองและตรวจยืนยันเอ็นไซม์ 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 การตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยันเอ็นไซม์ 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.<br><br>(The use of more than one antimicrobial agent for screening improves the sensitivity of detection) | Ceftazidime 0.25-128 มคก/มล.<br>Ceftazidime-clavulanic acid* 0.25/4-128/4 มคก/มล.<br>and<br>cefotaxime 0.25-64 มคก/มล.<br>cefotaxime-clavulanic-acid* 0.25/4-64/4 มคก/มล.<br>(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=1 มคก./มล. |

**ตารางที่ 2.7.1 การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ 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 |

**ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL**

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 | | UTI | Yes | E .coli | Ceftizoxime | 4 | no | Failure |
| | 21, F | From nursing home | $1^{o}$ bacterimia | Yes | E. coli | Ceftizoxime | 1 | no | Cure |
| | 61, F | ESRD, | UTI | Yes | E. coli | Ceftizoxime | 0.5 | no | Cure had previously received cefoperazone for 3 days with partial response |
| | | | | | | | | | Partial response after 5 days of therapy |
| | 45, M | ESLO | | Yes | K. pneumoniae | Ceftizoxime | 0.5 | no | Cure had previously received cefoperazone for |
| | 53, M | OLTX | $1^{o}$ bacterimia | Yes | K. pneumoniae | Ceftizoxime | <0.12 | no | 8 days without success |
| | | OLTX | Peritonitis | | | | | | |
| | | OLTX | | | | | | | |
| 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 |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่** 2.7.1 (ต่อ) **การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ** *E. coli* **หรือ** *K. pneumoniae* **ซึ่งสร้างเอ็นไซม์** ESBL

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Quinn (125) และคณะ (retrospective, 1989) | NA | NA | Meningitis | No | *K. pneumoniae* | Cefotaxime | 1 | No | Cure |
| Rice (126) และคณะ (retrospective, 1996) | NA<br><br>NA | NA<br><br>Pancreatitis | Nosocomial pneumonia<br><br>Peritonitis | No<br><br>No | *K. pneumoniae*<br><br>*K. pneumoniae and E. coli* | Ceftriaxone<br><br>Ceftazidime | <1<br><br>≤1 | No<br><br>NO | Failure, died<br><br>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 (3) 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) |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ 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* | | 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* | | 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* | | 0.5-4 | Aminoglycoside | Relapse |
| | NA | NA | Empyema | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime o Ceftriaxone | 0.5-4 | Aminoglycoside | Failure |
| | | | | | | Cefotaxime or Ceftriaxone | | | |
| | | | | | | Cefotaxime or Ceftriaxone | | | |
| | | | | | | Cefotaxime or Ceftriaxone | | | |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL**

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 Paraplegia | UTI | No | K. pneumoniae | Ceftriaxone | 16 | Clindamycin | Cure |
| | 62, M | | | No | K. pneumoniae | Ceftriaxone | 2 | Gentamicin | |
| 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 | | No | |

**ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL**

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

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL**

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

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ 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 |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ 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

# บทที่ 3

# วิธีดำเนินการวิจัย

## 3.1 รูปแบบการวิจัย (research design)

เป็นการวิจัยผลการตอบสนองต่อการรักษาโดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective study)

## 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (research methodology)

3.2.1ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

- ประชากรเป้าหมาย (target population)

คือ ผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไตซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ทั้งที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ในโรงพยาบาลตติยภูมิ (tertiary care)

- ประชากรตัวอย่าง (sample)

คือ ผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ทั้งที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ซึ่งรับไว้ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลตากสิน และโรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่เดือน 1 มกราคม พ.ศ. 2549 ถึง เดือน 1 มกราคม พ.ศ. 2550

3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาวิจัย (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยหญิงอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี และ
- ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันตามคำจำกัดความ และ
- เพาะเชื้อจากปัสสาวะหรือในเลือดขึ้น *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* และ
- ไม่มีข้อห้ามใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มเศพฟาโลสปอริน (cephalosporins) หรือ ยาเพนนิซิลลิน (penicillins)

3.2.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษาวิจัย (exclusion criteria)

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

- ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) เช่น ได้รับยาเคมีบำบัด ได้รับยาสเตียรอยด์ (steroid) และ 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
- มีข้อห้ามใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนนิซิลลิน (penicillins) หรือยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟฟาโลสปอริน (cephalosporins)

3.2.4 เกณฑ์การถอนผู้ป่วยออกจากการศึกษา (withdrawal criteria)

เกณฑ์การถอนผู้ป่วยออกจากการศึกษา (withdrawal criteria)

- ไม่สามารถได้รับยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ได้ครบ 72 ชั่วโมง เนื่องจาก แพ้ยา หรืออาการแย่ลงจำเป็นต้องเปลี่ยนยาภายใน 72 ชั่วโมง

**3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (operational definition)**

3.3.1 การติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลัน หมายถึง ภาวะที่มีไข้ costovertebral angle (CVA) tenderness คลื่นไส้ อาเจียน ร่วมกับเพาะเชื้อปัสสาวะขึ้นเชื้อแบคทีเรีย $\geq 10^3$ cfu/ml (9)

3.3.2 ESBL หมายถึง เอ็นไซม์ที่สามารถย่อยสลายเบต้าแลกตาซนิด extended-spectrum ผลิตโดยเชื้อแบคทีเรียรูปแท่งกรัมลบ ซึ่งสามารถทราบได้โดยวิธีการทดสอบด้วย double-disc diffusion หรือ combination disc ตามวิธีมาตรฐานของ CLSI ของสหรัฐอเมริกา (10,11)

3.3.3 ภาวะไข้ หมายถึง ภาวะที่วัดอุณหภูมิร่างกายทางปากได้ $\geq$ 37.8 C ห่างกันอย่างน้อย 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย12ชั่วโมง (12)

3.3.4 การติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลัน (acute pyelonephritis) การวินิจฉัยประกอบด้วย (13)

- การวินิจฉัยทางคลินิก (clinical diagnosis)

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

- การวินิจฉัยทางจุลชีววิทยา (microbiological diagnosisi)

พบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ (pyuria)

Pyuria: wbc $\geq$ 10 cells/high power field, HPF (unspun) หรือ wbc $\geq$ 25 cells/HPF (spun)

พบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ(significant bacteriuria)

Bacteria $\geq$ 1 ตัว/HPF (unspun) หรือ bacteria $\geq$ 10 ตัว/HPF (spun) หรือ

Urine culture $\geq 10^3$ CFU/ml ในรายที่มีอาการ หรือมี pyuria หรือ

Urine culture $\geq 10^5$ 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 ceftazidimeกับceftazidime+clavulanate (30+10 มคก.) ตามวิธีมาตรฐานของ CLSI ของสหรัฐอเมริกา (10)

3.3.6 การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพโดยใช้วิธี disc method ตามมาตรฐานของ CLSI(10)

3.3.7 Susceptible *K. pneumoniae* หรือ *E. coli* หรือ *P. mirabilis* หมายถึงเชื้อตอบสนองต่อยา ceftriaxone ตั้งแต่ระดับ intermediate และ susceptible จากการตรวจหาค่า MIC (minimal inhibitory concentration) ด้วยวิธี E test ตามมาตรฐาน ของ CLSI ของสหรัฐอเมริกา [(10)] ดังนี้

Susceptible ค่า MIC $\leq$ 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 72 ชั่วโมง

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

การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome) ที่ 72 ชั่วโมง

- 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

**3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง**

ขนาดตัวอย่างคำนวณจากสูตร

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

$$P = (Pt+Pc)/2 , \quad Q=1-P$$

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

$Z_{\alpha/2} = 1.96$ $Z_{\beta} = 0.84$

$P_c = 0.75$, $P_t = 1.0$

(จากเอกสารอ้างอิงของ กมลวรรณ และคณะ (11) )

เนื่องจากความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLพบประมาณ 30% และการส่งเพาะเชื้อจากปัสสาวะหรือเลือดให้ผลเพาะเชื้อขึ้นประมาณ 60%

ESBL-producing arm = 28 x 100 x 100/ 60x30 =155.55

ESBL-nonproducing arm = 28 x100x100/60x70 =66.66

ในการศึกษาต้องใช้ผู้ป่วยทั้งหมดประมาณ 222.21 คน เพื่อให้ได้ประชากรกลุ่มละประมาณ 28 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 bloodculture
- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ บันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form:CRF)
- ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ขนาด 2 แกรมต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง
- บันทึกอาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ทุกวันลงในแบบบันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกที่แนบท้ายบท ในช่วงระยะเวลา 3 วันแรกหลังได้รับการรักษา
- บันทึกการตอบสนองต่อการรักษาด้วย ceftriaxone ที่ 72 ชั่วโมงด้วยการวัดอุณหภูมิร่างกายโดยถือว่าไม่มีไข้เมื่อ body temperature $\leq$ 37.8 $^{o}$ซ วัดทางปากอย่างน้อย 2 ครั้งซึ่งวัดห่างกันอย่างน้อย 12 ชั่วโมง
- ตรวจสอบและบันทึกผลเพาะเชื้อจากปัสสาวะและเลือด
- คัดเลือกผู้ป่วยเฉพาะรายที่ผลเพาะเชื้อขึ้น *E. coli*, *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* เพื่อทำการศึกษาวิจัยโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามการสร้างเอ็นไซม์ 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 และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ รวมทั้งติดตามผลการรักษาจากประวัติผู้ป่วยนอกและเวชระเบียน ทำการบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล เพื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

### 3.7 **การวิเคราะห์ข้อมูล** (data analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 12

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น อายุ ระยะเวลาของไข้ โรคประจำตัว อาการและอาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และผลการรักษา นำมาวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ frequency หรือ percentage ในกรณีที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ (qualitative data) และสรุปข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย ( mean) ค่ามัธยฐาน (median) พิสัย (range) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ในกรณีที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data)
2. การนำเสนอข้อมูลเป็นตารางแสดงผลต่างๆ
3. เปรียบเทียบผลการรักษาหลังให้ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ระหว่างกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ใช้วิธี Chi-squre test หรือ Fisher's Exact test
4. ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL วิเคราะห์ข้อมูลด้วย relative risk และ multivariate analysis
5. การทดสอบทางสถิติของข้อมูลอื่นๆเพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จะใช้ Chi-Square หรือ Fisher'sExact testในกรณีที่ข้อมูลเป็นร้อยละ และใช้ Mann Whitney U test หรือ Student t-test ในกรณีที่ข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 4

# ผลการวิจัย

## 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดเป็นผู้หญิง 73 คน อายุระหว่าง 15-100 ปี อายุเฉลี่ย 66.15 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตราฐาน 20.60 ปี โรคประจำตัวที่พบส่วนใหญ่ คือ เบาหวาน 28 คน ( ร้อยละ 38.4 ) รองมา คือ โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular diseases) 18 คน (ร้อยละ 24.7) ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน12 คน (ร้อยละ 16.4) นอนรับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือน 8 คน (ร้อยละ 11.0) และมีประวัติได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือนคิดเป็น 11คน (ร้อยละ 15) สำหรับระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์อยู่ในช่วงตั้งแต่ 1--3 วัน (ระยะเวลาเฉลี่ย 1.49$\pm$0.62 วัน) ดังตารางที่ 4.1

## 4.2 ลักษณะอาการ อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา

ลักษณะอาการและอาการแสดงที่พบส่วนใหญ่ คือ ปัสสาวะขัด (urinary frequency) 46 คน (ร้อยละ 63) ปัสสาวะบ่อย (urinary frequency) 45 คน (ร้อยละ 61.6) คลื่นไส้ 30 คน (ร้อยละ41.1) หนาวสั่น 28 คน (ร้อยละ 38.4) อาเจียน 25 คน (ร้อยละ 32.4) ปวดหลังหรือบริเวณบั้นเอว 23 คน (ร้อยละ31.5) อาการและตรวจพบอาการเคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว (costoverterbral angle) เพียงแค่ 22 คน (ร้อยละ 30.0) ตรวจร่างกายพบอุณหภูมิกายเฉลี่ย 38.49$\pm$0.58 องศาเซลเซียส ระดับความดันโลหิต systolic เฉลี่ย 122.38$\pm$1.89 มิลลิเมตรปรอท ระดับความดันโลหิต diastolic เฉลี่ย 74.75$\pm$1.25 มิลลิเมตรปรอท ชีพจรเฉลี่ย 88.32$\pm$1.32 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจเฉลี่ย 21.12$\pm$1.79 ครั้งต่อนาที ดังตารางที่ 4.2.1

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ พบว่าผู้ป่วยมีความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) เฉลี่ย 34.73$\pm$3.54 % จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดเฉลี่ย 10339.95cells/$mm^3$, จำนวนเกร็ดเลือดเฉลี่ย 255,947.9$\pm$94429.56 cells/$mm^3$ จำนวนเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะเฉลี่ย 56.84$\pm$31.91 high-power field ระดับการทำงานของไต (creatinice) เฉลี่ย 1.14$\pm$0.52 mg/dL และระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ย 125.38+78.11 mg/dL ข้อมูลแสดงไว้ในดังตารางที่ 4.2.1

ผลการตรวจเพาะเชื้อแสดงไว้ในตารางที่ 4.2.3 โดยพบว่าเพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้นร้อยละ 100 แต่ผลการเพาะเชื้อจากเลือดขึ้นเพียงร้อยละ 19.1 เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่

กรวยไตจากการศึกษาพบว่าเพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้นเชื้อ *E. coli* มากที่สุดร้อยละ 83.6 รองลงมาคือ *K. pneumoniae* พบร้อยละ15.1 และ *P. mirabilis* พบร้อยละ1.4 สำหรับเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบร้อยละ 89.3 *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบร้อยละ 10.7 แต่ไม่พบ *P. mirabilis*. ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL และการศึกษานี้ไม่พบ *K. oxytoca* เลย

ผลการตรวจหาค่า minimal inhibitory concentration ต่อยา ceftriaxone ของเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* พบว่าเชื้อยังไวต่อยาถึงร้อยละ 49.4 และดื้อต่อยาระดับสูง (resistance) ร้อยละ 50.6 ดังตารางที่ 4.2.4 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีลักษณะอาการทางคลินิกรุนแรงน้อย (mild severity) พบร้อยละ 67.7 ไม่มีผู้ป่วยที่อาการรุนแรงมากเข้าร่วมการศึกษา ดังตารางที่ 4.2.5

### 4.3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยติดชื้อที่กรวยไตจากเชื้อซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะต่าง ๆ เช่น ระยะเวลาของไข้ หรือความเจ็บป่วยก่อนมาโรงพยาบาล โรคประจำตัว เช่น เบาหวาน โรคไต ประวัติได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือน ประวัติเคยเป็นโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม แต่พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วย (74.36$\pm$15.6, 61.04$\pm$21.95) ประวัติได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน (ร้อยละ 28.6, 8.9) ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละ39.3, 15.6) ในกลุ่มติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL และ กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่ามีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 4.3

### 4.4 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ไข้หนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม แต่พบปัสสาวะบ่อย (ร้อยละ 26.7, 73.3) ปัสสาวะแสบขัด (ร้อยละ42.3, 77.9) ปวดหลัง (ร้อยละ7.1, 46.7) เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว (ร้อยละ3.6, 46.7) ในกลุ่มติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL และ กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญตามลำดับ ดังตารางที่ 4.4.1

เมื่อเปรียบเทียบสัญญาณชีพระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตซึ่งสร้างเอ็นไซม์และไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBLทั้ง 2 กลุ่มพบว่า อุณหภูมิร่างกายเฉลี่ย ระดับความดันโลหิต systolic เฉลี่ย ระดับความดันโลหิต diastolic เฉลี่ย ชีพจรเฉลี่ย อัตราการหายใจเฉลี่ย ไม่มีความต่างกันทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL และที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBLพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญซึ่งพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติแบบ multivariate logistic regressionทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันในเรื่อง ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง และ ประวัติได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน

### 4.5 **ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์** ESBL

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เม็ดเลือดแดง (hematocrit) เฉลี่ย จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดเฉลี่ย, จำนวนเกร็ดเลือดเฉลี่ย จำนวนเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ ระดับการทำงานของไต (creatinine) เฉลี่ย และระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ย ค่าเฉลี่ยการทำงานของไตไม่มีความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL และ กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

### 4.6 **แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ** *E. coli* , *K. pneumoniae, K. oxytoca* **หรือ** *P. mirabilis* **ซึ่งสร้างซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์** ESBL

แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะ (antimicrobial resistance pattern) ทดสอบโดยใช้วิธี disc method ของ เชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL และกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL แสดงดังตาราง 4.6.1 พบว่าเชื้อกลุ่มที่สร้าง ESBL จะมีการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นร่วมด้วยเช่น ampicillin, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanate, cefoperazone/sulbactam, cephalosporins (ceftriaxone, ceftazidime, cefepime), Trimethoprim/sulfamethoxazole มากกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ในขณะที่ยาปฏิชีวนะ meropenem , imipenem และ ertapenem มีแบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะไม่แตกต่างกันระหว่างเชื้อทั้งสองกลุ่ม

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ตามจำนวนชนิดของยาปฏิชีวนะที่ดื้อโดยแบ่งเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ดื้อยาหลายชนิดตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป (multi-drug resistance) และกลุ่มที่ดื้อยาน้อยกว่าหรือเท่ากับสองชนิดพบว่า เชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae, K. oxytoca หรือ P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จากผู้ป่วยทุกรายดื้อต่อยาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป (multi-drug resistance) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยพบว่าดื้อยาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไปแค่ร้อยละ 37.8 ดังตารางที่ 4.6.2

นอกจากนี้พบว่าค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ของผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli*,

*K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL มีความแตกต่างกัน (P< 0.001) โดยพบว่าเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis mirabilis*. ที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จากผู้ป่วยทุกรายมีค่า MIC ≤ 8 มคก./มล. (ร้อยละ 100) แต่ไม่มีผู้ป่วย ในกลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* . ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBLที่มีค่า MIC ≤ 8 มคก./มล. ดังตารางที่ 4.6.3

**4.7 ผลการรักษา**

4.7.1 ความรุนแรงของโรคและระยะเวลารับการรักษาในโรงพยาบาล (ตารางที่ 4.7.1)

ผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae, K. oxytoca หรือ P. mirabilis* เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 73 คน โดยติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL 28 คน และไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL 45 คน ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเชื้อ *E. coli*, *K. pneumonia* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ไม่มีความแตกต่างกัน (P=0.575) พบผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคปานกลางร้อยละ 25 และ ร้อยละ 32.5 และรุนแรงน้อยร้อยละ 70.5 และร้อยละ 68.9 สำหรับกลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส ตามลำดับ และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการรุนแรงมาก (เนื่องจากถูกตัดออกจากการศึกษาตั้งแต่แรก)

4.7.2 อัตราการตาย (ตารางที่ 4.7.1)

ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตในผู้ป่วยทั้ง2กลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLและไม่สร้างเอ็นไซม์ESBL

4.7.3 ผลการรักษาที่ 72 ชั่วโมงหลังการรักษา (แสดงดังตารางที่ 4.7.2)

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

พบว่ากลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ตอบสนองต่อการรักษาโดยตรวจไม่พบไข้ 22 คน (ร้อยละ 78.6) และกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL 35 คน (ร้อยละ 77.8) ซึ่งไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.86)

2) <u>การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome)</u>

คำถามหลักของการวิจัยดูผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยาโดยเพาะเชื้อจากปัสสาวะไม่ขึ้นหลังการรักษาที่ 72 ชั่วโมงพบว่า ผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL เพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้น *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* 10 คน (ร้อยละ 35.7) ขณะที่ผู้ป่วยทุกคนที่อยู่ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ

ที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL เพาะเชื้อจากปัสสาวะไม่ขึ้น ซึ่งมีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ (P= <0.001)

4.7.4 ผลการรักษาที่ 14 วันหลังการรักษา (แสดงดังตารางที่ 4.7.3)

มีผู้ป่วยทั้งหมด 18 คนที่สามารถประเมินการรักษาที่ 14 วัน แบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL 5 คน และกลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli*, หรือ *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL 15 คน

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

การตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วันพบว่าทั้ง2กลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL และผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ตรวจไม่พบไข้หลังการรักษาที่14 วัน

2) <u>การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome)</u>

ผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยาโดยเพาะเชื้อจากปัสสาวะไม่ขึ้นหลังการรักษาที่ 14 วันพบว่า ผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae* หรือ *P. mirabili*s. ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL เพาะเชื้อจากปัสสาวะไม่ขึ้น *E. coli, K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis 2* คน (ร้อยละ40) ขณะที่ผู้ป่วยทุกคนที่อยู่ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL เพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะหลังการรักษาที่ 14 วัน มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.015)

ระยะเวลาหลังการรักษาที่ตรวจไม่พบไข้ (fever clearance time) พบว่าในกลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ และในกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

โดยสรุปผลการตอบสนองต่อการรักษาจากกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli, K. pneumonia* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL นั้นมี good outcome 2(40)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา (จำนวน 73 คน)**

| ลักษณะ | จำนวน (ร้อยละ) N =73 |
|---|---|
| **อายุ (ปี)** | |
| ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน | 66.15±20.69 ปี |
| ช่วงอายุ (พิสัย) | 15-100 ปี |
| ค่ามัธยฐาน (median) | 71 ปี |
| **ระยะเวลาของไข้ก่อนมาพบแพทย์** | |
| ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน | 1.45±0.62 วัน |
| ช่วงระยะเวลา (พิสัย) | 1-3 วัน |
| ค่ามัธยฐาน (median) | 1 วัน |
| **โรคประจำตัว** | |
| เบาหวาน | 28 (38.4) |
| โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular diseases) | 18 (24.7) |
| โรคความดันโลหิตสูง | 30 (41.1) |
| ไม่มี | 37 (50.7) |
| **ประวัติอื่น ๆ** | |
| ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน | 12 (16.4) |
| นอนรับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือน | 8 (11.0) |
| ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน | 11 (15.0) |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 4.2.1 ลักษณะอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา**

| ลักษณะ | จำนวน (ร้อยละ) N = 73 |
|---|---|
| **อาการและอาการแสดง** | |
| ไข้หนาวสั่น (chills) | 28 (38.4) |
| คลื่นไส้ (nausea) | 30 (41.1) |
| ปัสสาวะบ่อย (Urinary frequency) | 45 (61.6) |
| อาเจียน (vomiting) | 25 (32.4) |
| ปวดหลังหรือปวดบริเวณบั้นเอว (back pain) | 23 (31.5) |
| ปัสสาวะแสบขัด (dysuria) | 46 (63.0) |
| ปัสสาวะไม่สุด (urinary urgency) | 43 (58.9) |
| เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว (costoverterbral angle tenderness) | 22 (30.0) |
| **สัญญาณชีพ** (vital signs) | |
| -อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส) | |
| ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน | 38.49±0.58 |
| ค่าพิสัย | 38-39.7 |
| ค่ามัธยฐาน (median) | 38.4 |
| -ระดับความดันโลหิต systolic (มิลลิเมตรปรอท) | |
| ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน | 122.38±1.89 |
| ค่าพิสัย | 90-161 |
| ค่ามัธยฐาน (median) | 120 |
| -ระดับความดันโลหิต diastolic (มิลลิเมตรปรอท) | |
| ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน | 74.75±1.247 |
| ค่าพิสัย | 47-90 |
| ค่ามัธยฐาน (median) | 80 |
| ชีพจร (ครั้งต่อนาที) | |
| ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน | 88.32±1.32 |
| ค่าพิสัย | 70-130 |
| ค่ามัธยฐาน (median) | 87 |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 4.2.1 (ต่อ) ลักษณะอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา**

| ลักษณะ | จำนวน (ร้อยละ) N = 73 |
|---|---|
| -อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที) | |
| ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน | 21.123±1.79 |
| ค่าพิสัย | 20-24 |
| ค่ามัธยฐาน (median) | 20 |

**ตารางที่ 4.2.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา (จำนวน 73 คน)**

| ตัวแปร | ค่าต่ำสุด (minimum) | ค่าสูงสุด (maximum) | ค่ามัธฐาน (median) | ค่าเฉลี่ย (mean) | ค่าเบี่ยงเบนมาตราฐาน (SD) |
|---|---|---|---|---|---|
| **ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ** | | | | | |
| - Hct (%) | 26.8 | 50 | 34 | 34.73 | 3.54 |
| - WBC (cells/$mm^3$) | 3500 | 17860 | 9850 | 10339.95 | 3624.66 |
| - Platelet (cells/$mm^3$) | 63000 | 566000 | 253000 | 255947.9 | 94429.56 |
| - WBC in urine (cells/HPF) | 20 | 150 | 50 | 56.84 | 31.91 |
| - Creatinine (mg/dL) | 0.8 | 3.1 | 0.9 | 1.14 | 0.52 |
| - Bloodsugar (mg/dL) | 38 | 525 | 100 | 125.38 | 78.11 |

HPF: high-power field, Hct: hematocrit, WBC: white blood cell, SD: standard deviation

**ตารางที่ 4.2.3 แสดงข้อมูลผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะและเลือดของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา (จำนวน 73 คน)**

| ลักษณะ | จำนวน (ร้อยละ) |
|---|---|
| ผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะ (N=73) | |
| -*E. coli* | 61 (83.6) |
| -*K. pneumoniae* | 11 (15.1) |
| - *P. mirabilis* | 1 (1.4) |
| ผลการเพาะเชื้อจากเลือด (N=73) | |
| -เพาะเชื้อไม่ขึ้น | 59 (80.8) |
| -*E. coli* | 14 (19.2) |
| -*K. pneumoniae pneumoniae* | 0 (0) |
| -*P. mirabilis* | 0 (0) |
| ผลการสร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=73) | |
| ผลเพาะเชื้อจากเลือด | |
| -ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL | |
| - *E. coli* | 11 (24.4) |
| - *K. pneumoniae* | 0 (0) |
| - *P. mirabilis* | 0 (0) |
| - สร้างเอ็นไซม์ ESBL | |
| - *E. coli* | 3 (10.7) |
| - *K. pneumoniae* | 0 (0) |
| - *P. mirabilis* | 0 (0) |
| ผลเพาะเชื้อจากปัสสาวะ | |
| -ไม่สร้างเอ็นซัยมESBL | |
| - *E. coli* | 36 (80.0) |
| - *K. pneumoniae* | 8 (17.8) |
| - *P. mirabilis* | 1 (2.2) |
| -สร้างเอ็นไซม์ ESBL | |
| - *E. coli* | 25 (89.3) |
| - *K. pneumoniae* | 3 (10.7) |
| - *P. Mirabilis* | 0 (0) |

ESBL: extended-spectrum beta-lactamase

**ตารางที่ 4.2.4 ผลการตรวจหาค่า** minimal inhibitory concentration (MIC )**ต่อยา** ceftriaxone **ของเชื้อ**. *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* **หรือ** *P. mirabilis* **ที่เพาะขึ้นจากปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าการศึกษา (จำนวน 73 คน)**

| ลักษณะ | จำนวน (ร้อยละ) |
|---|---|
| ค่า minimal inhibitory concentration (MIC) | |
| MIC ≤ 8 มคก./มล. (susceptible) | 46 (63.0) |
| MIC 16-32 มคก./มล. (intermediate) | 0 (0) |
| MIC >64 มคก./มล (resistant) | 27 (37) |

**ตารางที่ 4.2.5 แสดงข้อมูลความรุนแรงของโรค (จำนวน 73 คน)**

| ลักษณะ | จำนวน (ร้อยละ) |
|---|---|
| **ความรุนแรงของโรค** | |
| รุนแรงน้อย (mild) | 52 (71.2) |
| รุนแรงปานกลาง (moderate) | 21 (28.8) |
| รุนแรงมาก (severe) | 0 (0) |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 4.3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL**

| ปัจจัย | กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=28) | กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=45) | Relative risk (RR) (95% CI) | P value |
|---|---|---|---|---|
| **อายุ (ปี)** | | | | |
| -ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 74.36±15.60 | 61.04±21.95 | - | 0.007 |
| -ค่าพิสัย | 20-100 | 15-89 | - | |
| -ค่ามัธยฐาน (median) | 74 | 69 | - | |
| **ระยะเวลาไข้ก่อนมาพบแพทย์ (วัน)** | | | | |
| -ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 1.46± 0.51 | 1.44± 0.66 | - | 0.892 |
| -ค่าพิสัย | 1-2 | 1-3 | - | |
| -ค่ามัธยฐาน (median) | 1 | 1 | - | |
| **โรคประจำตัว** | | | | |
| -เบาหวาน | 12 (42.9) | 16 (35.6) | 1.36 (1.52-3.57) | 0.533 |
| -โรคหลอดเลือดสมอง | 11 (39.3) | 7 (15.6) | 3.51 (1.16-10.63) | 0.022 |
| -ความดันโลหิตสูง | 14 (50.0) | 16 (35.6) | 1.81 (0.69-4.73) | 0.223 |
| **ประวัติอื่น ๆ** | | | | |
| -ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน | 8 (28.6) | 4 (8.9) | 4.10 (1.10-15.25) | 0.051 |
| -นอนรับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือน | 5 (17.9) | 3 (6.8) | 3.03 (0.67-13.90) | 0.137 |
| -ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน | 7 (25. 0) | 4 (8.9) | 3.42 (0.90-13.00) | 0.061 |

ESBL: extended-spectrum beta-lactamase, CI: confidence interval

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

**ตารางที่** 4.4.1 **อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ***E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* **หรือ** *P. mirabilis* **ที่สร้างเอ็นไซม์** ESBL **และไม่สร้างเอ็นไซม์** ESBL

| ปัจจัย | กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N28) | กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N 45) | Relative risk (RR) (95% CI) | P value |
|---|---|---|---|---|
| **อาการและอาการแสดง** | | | | |
| ไข้หนาวสั่น | 7 (25.0) | 21 (46.7) | 0.38 (0.14-1.07) | 0.064 |
| คลื่นไส้ | 9 (32.2) | 21 (46.7) | | 0.161 |
| อาเจียน | 8 (28.6) | 17 (37.8) | 1.52 (0.55-4.20) | 0.292 |
| ปัสสาวะบ่อย | 12 (26.7) | 33 (73.3) | 0.27 (0.10-0.74) | 0.009 |
| ปัสสาวะแสบขัด | 12 (42.3) | 34 (77.9) | 0.24 (0.09-0.67) | 0.005 |
| ปวดหลัง | 2 (7.1) | 21 (46.7) | 0.09 (0.02-0.42) | <0.001 |
| เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว | 1 (3.6) | 21 (46.7) | 0.42 (0.01-0.339) | <0.001 |
| **สัญญาณชีพ** (vital signs) | | | | |
| อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส) | | | | |
| ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 38.46±0.42 | 38.51±0.54 | | 0.64 |
| ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 38.0 (38-39.5) | 38.3 (38-39.7) | | |
| ระดับความดันโลหิต systolic (มิลลิเมตรปรอท) | | | | |
| ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 123.43±15.46 | 121.73±16.71 | | 0.67 |
| ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 120 (100-161) | 120 (90-160 ) | | |
| ระดับความดันโลหิตdiastolic (มิลลิเมตรปรอท) | | | | |
| ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 74.73±1.79 | 74.73±1.49 | | 0.98 |
| ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 77 (53-90) | 80 (47-90) | | |
| ชีพจร (ครั้งต่อนาที) | | | | |
| ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 90.43±10.39 | 87.33 (11.75) | | 0.26 |
| ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 90 (80-130) | 86 (70-130) | | |
| อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที) | | | | |
| ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 21.36±1.89 | 20.98±1.74 | | 0.384 |
| ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 20 (20-24) | 20 (20-24) | | |

ESBL: extended-spectrum beta-lactamase CI; confidence interval

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

**ตารางที่ 4.5 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL**

| ปัจจัย | กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N 28) | กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N 45) | P value |
|---|---|---|---|
| **ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ** | | | |
| Hematocrit (%) | | | |
| -ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 33.98±4.48 | 35.20±2.76 | 0.155 |
| -ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 33.6 (26.8-50) | 34.2 (27-40.7) | |
| WBC (cells/mm$^3$) | | | |
| -ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 9,355.54± 3674.46 | 0,950.47±3,494.75 | 0.067 |
| -ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 9,235 (3,940-16,670) | 10,279 (3,500-17,860) | |
| Platelet (cells/mm$^3$) | | | |
| -ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 275,985.7±105,125.7 | 243,480-85,996.06 | 0.154 |
| -ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 273,000 (105,000-566,000) | 248,000 (63,000-40,100) | |
| Wbc in urine (cells/HPF) | | | |
| -ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 61.4280±30.150 | 54±32.97 | 0.337 |
| -ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 50 (20-100) | 50 (20-150) | |
| Creatinine (mg/dL) | | | |
| -ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 1.182±0.478 | 1.111±0.555 | 0.525 |
| -ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 1 (0.8-2.2) | 0.9 (0.8-3.1) | |
| Blood sugar (mg/dL) | | | |
| -ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน | 130.39±60.28 | 122.267±87.926 | 0.669 |
| -ค่ามัธยฐาน (พิสัย) | 110 (85-392) | 94 (38-525) | |

ESBL: extended-spectrum beta-lactamase

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

**ตารางที่**4.4.2 **ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ** *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* **หรือ** *P. mirabilis* **ซึ่งสร้างเอ็นไซม์** ESBL **จากการวิเคราะห์แบบ** multivariate analysis

| **ตัวแปร** | Adjusted odds ratio (95% CI) | P value |
|---|---|---|
| -อายุ (ปี) | | 0.094 |
| -โรคหลอดเลือดสมอง | 1.81 (0.69-4.73) | <0.001 |
| -ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน 1 เดือนปัสสาวะบ่อย | 4.10 (1.10-15.25) | 0.024 |
| -ปัสสาวะบ่อย | 0.27 (0.10-0.74) | 0.127 |
| -ปัสสาวะแสบขัด | 0.24 (0.09-0.67) | 0.065 |
| -ปวดหลัง | 0.09 (0.02-0.42) | 0.206 |
| -เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว | 0.42 (0.01-0.339) | 0.234 |

CI; confidence interval

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่** 4.6.1 **แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะโดยวิธี** disc method **ของเชื้อ** *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* **หรือ** *P. mirabilis* **ที่สร้างเอ็นไซม์** ESBL **และไม่สร้างเอ็นไซม์** ESBL

| ยาปฏิชีวนะ | กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ESBL (N=28) | กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=45) | จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (N=73) | P value |
|---|---|---|---|---|
| Ampicillin | 28 (100%) | 29 (64.4%) | 57 (100) | <0.001 |
| Gentamicin | 16 (57.0%) | 6 (13.3%) | 22 (30.1) | <0.001 |
| Amikacin | 5 (17.9%) | 1 (2.2%) | 6 (8.2) | <0.030 |
| Trimethoprim/sulfamethoxazole | 21 (75.0%) | 18 (40%) | 34 (46.4) | <0.004 |
| Ciprofloxacin | 23 (82.2%) | 11 (24.4%) | 34 (46.6) | <0.001 |
| Ceftriaxone | 28 (100%) | 0 | 28 (38.4) | <0.001 |
| Ceftazidime | 18 (64.3%) | 0 | 18 (24.6) | <0.001 |
| Cefepime | 11 (39.3%) | 0 | 11 (39.1) | <0.001 |
| Amoxicillin/clavulanate | 18 (64.3%) | 13 (32.5%) | 31 (42.4) | <0.001 |
| Cefoperazone/sulbactam | 9 (32.1%) | 2 (4.4%) | 11 (15) | <0.005 |
| Meropenem | 0 | 0 | 0 | NS |
| Imipenem | 0 | 0 | 0 | NS |
| Ertapenem | 0 | 0 | 0 | NS |

ESBL: extended-spectrum beta-lactamase, CI: confidence interval

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

**ตารางที่** 4.6.2 **ข้อมูลการดื้อยาหลายกลุ่มของเชื้อ** *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* **หรือ** *P. mirabilis* **ที่สร้างเอ็นไซม์** ESBL **และไม่สร้างเอ็นไซม์** ESBL

| **ปัจจัย** | **กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=28) จำนวน (ร้อยละ)** | **กลุ่มที่ที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=45) จำนวน (ร้อยละ)** | P value |
|---|---|---|---|
| **การดื้อยาหลายกลุ่ม** | | | |
| -ดื้อยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 กลุ่ม | 0 | 21 (46.7) | <0.001 |
| -ดื้อยามากกว่าหรือเท่ากับ 3 กลุ่มขึ้นไป (MDR) | 28 (100) | 17 (37.8) | |

ESBL: extended-spectrum extended-spectrum beta-lactamase

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

**ตารางที่** 4.6.3 **ผลการตรวจหาค่า** minimal inhibitory concentration **ต่อยา** ceftriaxone **ของเชื้อ** *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* **หรือ** *P. mirabilis* **ที่เพาะขึ้นจากปัสสาวะของผู้ป่วย แบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ซึ่งสร้างเอ็นไซม์** ESBL **และไม่สร้างเอ็นไซม์** ESBL **(จำนวน** 73 **คน)**

| **ปัจจัย** | **กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=28) จำนวน (%)** | **กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=45) จำนวน (%)** | P value |
|---|---|---|---|
| **ค่า minimal inhibitory concentration (MIC)** | | | |
| -MIC $\leq$ 8 มคก./มล. (susceptible) | 0 | 45 (97.8) | <0.001 |
| -MIC 16-32 มคก./มล. (intermediate) | 0 | 0 | |
| -MIC $\geq$64 มคก./มล (resistance) | 28(100) | 0 | |

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

**ตารางที่** 4.7.1 **ความรุนแรงของโรคของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ** *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* **หรือ** *P. mirabilis* **ที่สร้างเอ็นไซม์** ESBL **และไม่สร้างเอ็นไซม์** ESBL **(จำนวน** 73 **คน)**

| **ปัจจัย** | **กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์** ESBL (N=28) **จำนวน** (%) | **กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์** ESBL (N=45) **จำนวน** (%) | Relative risk (95% CI) | P value |
|---|---|---|---|---|
| **<u>ความรุนแรงของโรค</u>** | | | | |
| - รุนแรงน้อย | 21 (70.5) | 13 (68.9) | 1.355 (0.468—3.922) | 0.575 |
| - รุนแรงปานกลาง | 7 (25) | 13 (32.5) | | |

ESBL: extended-spectrum beta-lactamase, CI: confidence interval

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 4.7.2 ผลการรักษาผู้ป่วยที่ 72 ชั่วโมง ของผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL**

| ปัจจัย | กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=28) จำนวน (%) | กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=45) จำนวน (%) | P value |
|---|---|---|---|
| **การตอบสนองทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมง** | | | |
| อุณหภูมิร่างกาย > 37.8°C | 6 (21.4) | 10 (22.2) | 0.936 |
| หนาวสั่น (chills) | | | |
| คลื่นไส้อาเจียน | 0 (2.4) | 1 (2.2) | 0.614 |
| เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว | 0 (0) | 2 (4.4) | 0.427 |
| (costovertebral angle tenderness) | 0 (0) | 2 (4.4) | 0.258 |
| **การตอบสนองทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมง** | | | |
| -ปัสสาวะเพาะเชื้อขึ้น *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* | 10 (35.7.) | 0 (0) | 0.001 |
| **ผลของการรักษา** | | | |
| - Good outcome | 18 (64.2) | 45 (100) | 0.001 |
| - Poor outcome | 10 (35.7) | 0 (0) | 0.001 |
| - Mortality rate | 0 (0) | 0(0) | NS |

ESBL;extanded spectrum beta-lactamase NS; non significant

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

**ตารางที่ 4.7.3 ผลการรักษาที่ 14 วัน ในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL และไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL**

| ปัจจัย | กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=5) จำนวน (%) | กลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (N=15)จำนวน (%) | P value |
|---|---|---|---|
| **การตอบสนองทางคลินิกที่ 14 วัน** | | | |
| อุณหภูมิร่างกาย > 37.8°C | 0 (0) | 0 (0) | NS |
| หนาวสั่น (chills) | 0 (0) | 0 (0) | NS |
| คลื่นไส้อาเจียน | 0 (0) | 0 (0) | NS |
| เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว (costovertebral angle tenderness) | 0 (0) | 0 (0) | NS |
| **การตอบสนองทางจุลชีววิทยาที่ 14 วัน** | | | |
| -ปัสสาวะเพาะเชื้อขึ้น *E. coli*, *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* | 3(60.0) | 0 (0) | 0.015 |
| | 1 (2.4) | 0 (0) | 0.196 |
| **ผลของการรักษา** | | | |
| - Good outcome | 2 (40) | 15 (100) | 0.015 |
| - Poor outcome | 3 (60) | 0 (0) | 0.015 |
| - Mortality rate | 0(0) | 0(0) | NS |

ESBL: extanded-spectrum beta-lactamase, NS: not significant

* มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

# บทที่ 5

# สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

## 5.1 สรุปผลการวิจัยและอภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่า

1. ผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไต เชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญ คือ *E. coli* ร้อยละ 83.6 รองลงมา คือ *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ร้อยละ 15.1และ *P. mirabilis* ร้อยละ 1.4
2. อุบัติการณ์การติดเชื้อ ESBL producing *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ร้อยละ 33.7
3. ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis*. ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLในกลุ่มผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตได้แก่ โรคประจำตัวโรคหลอดเลือดสมอง . หรือ มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression พบว่ามีความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
4. แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่ามีการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย ในอัตราที่สูงกว่าเชื้อที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL เช่น ampicillin (ร้อยละ100 เทียบกับร้อยละ 64.4), ciprofloxacin (ร้อยละ 82.2 เทียบกับร้อยละ 24.4), trimethoprim/sulfamethoxazole (ร้อยละ 75.0 เทียบกับร้อยละ 40.0), amoxicillin/clavulanate (ร้อยละ 64.3 เทียบกับร้อยละ 32.5), cefoperazone/sulbactam (ร้อยละ 32.1 เทียบกับร้อยละ 4.4), gentamicin (ร้อยละ 57 เทียบกับร้อยละ 13.3), amikacin(ร้อยละ 17.9 เทียบกับร้อยละ 2.2), และ third-generation cephalosporinได้แก่ ceftriaxone (ร้อยละ 96.4 เทียบกับร้อยละ 2.2), ceftazidime (ร้อยละ 64.3 เทียบกับร้อยละ 0) และ cefepime (ร้อยละ 39.3 เทียบกับร้อยละ 0) สำหรับเชื้อที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ตามลำดับ
5. เชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จากผู้ป่วยทุกรายดื้อต่อยาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป (multi-drug resistance) ในอัตราร้อยละ 100 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ซึ่งมีเพียงร้อยละ 37.8
6. ค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ต่อยา ceftriaxone ของผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ร้อยละ 100 มีค่า

สูงกว่า 64 มคก./มล.แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีค่า MIC $\leq$ 8 มคก./มล. ($P < 0.001$)

7. เปรียบเทียบผลตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมงและ 14 วัน หลังได้รับยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ระหว่างที่เกิดการติดเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL กับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่า

ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง

7.1 การตอบสนองทางคลินิกได้แก่การไม่มีไข้ซึ่งประเมินจากการวัดอุณหภูมิร่างกาย <37.8 องศาเซลเซียส พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 78.6 เทียบกับร้อยละ 77.8 สำหรับกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ตามลำดับ)

7.2 การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome) พบว่ากลุ่มที่เกิดจากการติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 64.3) แย่กว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (ร้อยละ 100)

ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วัน

7.3 การตอบสนองทางคลินิกได้แก่การไม่มีไข้ซึ่งประเมินจากการวัดอุณหภูมิร่างกาย <37.8 องศาเซลเซียส พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 100 เทียบกับร้อยละ 100 สำหรับกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ตามลำดับ)

7.4 การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome) พบว่ากลุ่มที่เกิดจากการติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 40) แย่กว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ESBL (ร้อยละ 100)

8. อภิปรายผล

8.1 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K .oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

ลักษณะอาการและอาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่เกิดจาก เชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ส่วนใหญ่ ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL นอกจากนี้ ความรุนแรงของโรคระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากการศึกษาเดิม (94) อธิบายได้จากการที่เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยในการศึกษานี้ไม่รวมผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก หรือมีสัญญาณชีพไม่คงที่

8.2 แบบแผนการดื้อยาของเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

ในการศึกษานี้แบบแผนของการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่าเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ยังตอบสนองดีต่อยา cefoperazone/sulbactam, amikacin และ imipenem และนอกจากจะดื้อยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินแล้วยังพบว่ามีการดื้อยากลุ่มอื่นๆ เช่น ciprofloxacin, gentamicin และ amoxicillin-clavulanate นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLจะมีการดื้อยาหลายชนิดตั้งแต่สามกลุ่มขึ้นไป multidrug resistance (MDR) มากกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ และค่า MIC ต่อยา ceftriaxone มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ อธิบายได้จากการที่ยีนควบคุมการดื้อยาอยู่บนพลาสมิด (27, 133, 134) ขนาดใหญ่อันเดียวกัน และพบว่ามีการดื้อยา ciprofloxacin ร่วมด้วย ทั้ง ๆ ที่ยีนควบคุมการ ดื้อยาของ ciprofloxacin อยู่บนโครโมโซม อาจเป็นผลมาจากการที่เคยได้รับยาปฏิชีวนะอย่างมากมายมาก่อน หรือมีการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาหลายชนิด multidrug-resistant organism (MDR) 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, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่ดื้อต่อยาตั้งแต่สามกลุ่มขึ้นไป (MDR) หรือดื้อยา gentamicin ciprofloxacin หรือ amoxicillin/clavulanate มีการอาจช่วยแนะว่าเชื้ออาจมีการสร้างเอ็นไซม์ ESBL และอาจทำให้ต้องระมัดระวังการตอบสนองทางคลินิก หรือจำเป็นต้องส่งตรวจหาการสร้างเอ็นไซม์ ESBL ในหลอดทดลองด้วย

8.3 อัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ (MDR) *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

สำหรับการศึกษานี้ไม่มีความแตกต่างในอัตราการตายของผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงจากเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตในทั้ง2 กลุ่ม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kim และคณะ (120) พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ในกระแสเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ 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 พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างอัตราการตายระหว่างกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

8.4 การตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

สืบเนื่องจากการศึกษาของ กมลวรรณ จุติวรกุล และคณะ (11) ทำการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย ceftriaxone ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, หรือ *K. oxytoca* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ.2548 โดยดูการตอบสนองทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมง หลังได้รับยา ceftriaxone พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มติดเชื้อซึ่งสร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (33.3 กับ 19.2%, p=0.423) ตามลำดับ แต่ถ้าดูการตอบสนองทางด้านจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ยังคงเพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะหลังการรักษาที่ 72 ชั่วโมง แตกต่างจากกลุ่มติดเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ESBL (75 กับ 100%, p=0.017) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกัน และผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วัน ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ทั้งการตอบสนองทางด้านจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมงและ 14 วัน รวมทั้งการตอบสนองทางด้านคลินิกที่ 72 ชั่วโมงและ 14 วัน เพื่อหาข้อสรุปของยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ในการรักษาติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

<u>ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง</u>

การตอบสนองต่อการรักษาของทั้งสองกลุ่มพบว่าการตอบสนองทางคลินิกหลังรับการรักษา 72 ชั่วโมง ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยดูจากอุณหภูมิร่างกาย อาการคลื่นไส้อาเจียน ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ESBL แต่ถ้าดูการตอบสนองทางด้านจุลชีววิทยา พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ESBL ยังคงเพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะหลังการรักษาที่ 72 ชั่วโมง 10คน (35.71%) เทียบกับกลุ่มซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ESBLผู้ป่วยทุกรายเพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (103) ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL 33 คนและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL 66 คน โดยเพาะเชื้อขึ้นจากตำแหน่งต่าง ๆ เช่น ปัสสาวะ บาดแผล ปลายสายสวนหลอดเลือดดำ เลือด และ เสมหะ พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในการตอบสนองทางคลินิก (ร้อยละ 75.8 เทียบกับร้อยละ 83.3, P=0.08) แต่การตอบสนองทางจุลชีววิทยาน้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (ร้อยละ 57.6 เทียบกับร้อยละ 33.3, P=0.02, OR 0.61; 95%, CI 0.39-0.93) แต่ขัดแย้งกับการศึกษาของ Kang

และคณะ (138) ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยติดเชื้อ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่าการตอบสนองทางคลินิกและจุลชีววิทยาในกลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL แย่กว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วัน

จากการศึกษานี้พบว่าผลการรักษาผู้ป่วยที่ 14 วัน พบว่าการตอบสนองทางคลินิกไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่ถ้าดูการตอบสนองทางด้านจุลชีววิทยา พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ยังคงเพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะ 3 คน ขณะที่กลุ่มซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ผู้ป่วยทุกรายเพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะหรือเลือด ($P<0.001$) สอดคล้องกับการศึกษาหลายการศึกษาที่พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่มเศพฟาโลสปอรินน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ 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. และการให้ยากลุ่มคาร์บาพีเนมในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าและอัตราการตายน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะเศฟฟาโลสปอริน (111-116)

อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีผู้ป่วยเหลือเพียง 5 และ 15 รายในกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ที่ 14 วัน หลังติดตามการรักษา จึงไม่สามารถวิเคราะห์ได้จากการศึกษานี้เนื่องจากไม่ใช่ outcome ที่ต้องการศึกษา

8.5 ข้อสรุปจากการศึกษานี้

8.5.1 เนื่องจากการศึกษานี้ผลการรักษาทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมง และที่ 14 วัน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ด้วยยา ceftriaxone จึงไม่แนะนำให้ใช้cefttriaxone รักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลัน acute pyelonephritis ในผู้หญิงที่ติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ. *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

8.5.2 เนื่องจากในเวชปฏิบัติจำเป็นต้องให้การรักษาแบบ empirical ในผู้ป่วยที่เป็น acute pyelonephritis ไปก่อน ระหว่างรอผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะและเลือด เพราะฉะนั้นการเลือกยาปฏิชีวนะ ceftriaxone จำเป็นต้องดูปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL กรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ โรคประจำตัวโรคหลอดเลือดสมอง หรือ มีประวัติการได้รับยา

ปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน ไม่แนะนำให้ใช้ ceftriaxone และเนื่องจากมักดื้อต่อยา fluoroquinolone, trimethoprime-sulfa ยาปฏิชีวนะที่ควรเลือกใช้ในกรณีสงสัยการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL น่าจะเป็น carbapenem หรือ amikacin (อัตราการดื้อยาจากการศึกษานี้เป็น 0 และ 17.9% ตามลำดับ)

8.5.3 ยังไม่สามารถสรุปได้ว่ากรณีให้ ceftriaxone ไปก่อนแล้วดูการเพาะเชื้อว่าเป็นแบคทีเรียที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL แล้วปรับยาปฏิชีวนะจาก ceftriaxone ไปเป็นยาปฏิชีวนะที่ไว เช่น carbapenem หรือ amikacin จะให้ผลการตอบสนองทางคลินิกและจุลชีววิทยาเหมือนเช่นกรณีให้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ตั้งแต่แรก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Table 14. Summary of 10 patients with acute pyelonephritis caused by ESBL-producing *E. coli* or *K. pneumoniae*.

| No., age of patient | Underlying disease | Previous antibiotic use within 1 month | Previous UTI within 6 months | Blood culture | Pathogen | MIC (μg/mL) | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. 70 | HT | No | No | *E. coli* | *E. coli* | >32 | Improve; Fever resolved on 2nd day of treatment but still positive urine after 72 hours of therapy, No followed up on 14th day of treatment. |
| 2. 74 | HT | No | No | *E. coli* | *E. coli* | >32 | Improved; Fever resolved after 24 hrs. of therapy and positive urine culture on 3rd day of treatment then switch to meropenem. No followed up on 14th day of treatment. |
| 3. 65 | DM | Yes | Yes | *E. coli* | *E. coli* | >32 | Improved; Fever resolved after 24 hrs; of therapy, ;but still positive urine culture after 72 hours and 14th day of treatment. |
| 4. 69 | CVD, HT | No | No | No | *E. coli* | >32 | Improved; Fever resolved after 24 hrs. of therapy and positive urine culture on 3rd day of treatment, No followed up on 14th day of treatment |
| 5. 74 | CVD | No | No | *E. coli* | *E. coli* | >32 | Improved; Fever resolved after 48 hrs. of therapy and positive urine culture on 3rd day of treatment, Followed up on 14th day of treatment; urine culture turned negative |
| 6. 83 | IHD, CVD | No | No | No | *E. coli* | >256 | Improve; fever resolved after 72 hrs. of therapy but still positive urine culture on 3rd day. No followed up on 14th day of treatment 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 pneumonia; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease; HT= hypertension; CVD=cerebrovascular disease.

Table 14. A summary of 10 patients with acute pyelonephritis caused by ESBL-producing *E. coli* or *K. pneumoniae* (continue)

| No., age of patient | Underlying disease | Previous antibiotic use within 1 month | Previous UTI within 6 months | Blood culture | Pathogen | MIC (μg/mL) | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7. 78 | DM, HT | Yes | Yes | No | *E. coli* | >256 | Improved; Fever resolved after 48 hrs. of therapy and positive urine culture on 3rd day of treatment, No followed up on 14th day of treatment |
| 8. 77 | CVD, HT | Yes | No | No | *E. coli* | >256 | Improved; Fever resolved after 48 hrs. of therapy and positive urine culture on 3rd day of treatment, No followed up on 14th day of treatment |
| 9. 78 | DM | No | No | No | *K. pneumoniae* | >256 | Improved; Fever resolved after 48 hrs. of therapy but still positive urine culture on 3rd dayand 14th day of treatment, |
| 10. 62 | DM, HT | No | No | No | *E. coli* | >256 | Improved; Fever resolved after 48 hrs. of therapy but still positive urine culture on 3rd day of treatment, No followed up on 14th 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 pneumonia; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease; HT= hypertension; CVD= cerebrovascular disease

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

8.6 ข้อจำกัดและอุปสรรคระหว่างการวิจัย

8.6.1. ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลัน ซึ่งมีอาการรุนแรงน้อยและปานกลางเท่านั้น ไม่สามารถนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้กับผู้ป่วยที่ติดเชื้อกลุ่มอื่น ๆ ได้ แต่อย่างไรก็เป็นข้อดีที่จะได้เห็นว่าผลการตอบสนองต่อการรักษาเป็นผลมาจากประสิทธิภาพของยาจริง ๆ ไม่มีปัจจัยของสภาพผู้ป่วยมาเกี่ยวข้อง

8.6.2. การติดตามการรักษาของผู้ป่วยบางรายไม่ครบ 14 วัน โดยเฉพาะในกลุ่มที่ติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จึงอาจมีผลต่อการคำนวณสถิติเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

8.7 ข้อเสนอแนะ

8.7.1 เนื่องจากการตอบสนองทางคลินิกไม่สามารถทำนายผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยา ดังนั้นผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ควรจะส่งเพาะเชื้อซ้ำหลังการรักษาที่ 3 และ 14 วันก่อนจะหยุดยา

8.7.2 ควรมีการศึกษาทำการศึกษาผู้ป่วยซึ่งมีอาการรุนแรง หรือประชากรกลุ่มอื่น ๆ เช่น ผู้ป่วยชายเข้าร่วมการศึกษา เพื่อประเมินผลการรักษาของยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อทั้งสองกลุ่ม

8.7.3 ควรมีการศึกษาการให้ ceftriaxone แล้วเปลี่ยนเป็น carbapenem หลังทราบผลการเพาะเชื้อเทียบกับการให้ carbapenem ตั้งแต่แรก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# รายการอ้างอิง


[1] Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). **Clin Microbiol Infect** 2000;6:460-3.

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

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

[4] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP 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.

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

[6] 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 *K. pneumoniae pneumoniae*. **Lancet** 1987; 2:302-6.

[7] Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum β-lactamases in a tertiary-care medical center. **J Clin Microbiol** 997;35:2061-7.

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

[9] พรรณพิศ สุวรรณกูล. แนวทางการรักษาภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ. **Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม** พ.ศ.2544:295-308

[10] **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing: Sixteenth Information Supplement 2006; 26:3

[11] Kamonwan J, Chusana S. Prospective study of ceftriaxone treatment of acute female pyelonephritis cause by extended-spectrum betalactamase producing versus-nonproducing *Escherichia coli* or *Klebsiella.* **J Infect** 2007 (in press)

[12] **National Committee for Clinical Laboratory Standard.** Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing: Sixteenth Information Supplement 2006; 3:

[13] 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

[14] 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

[15] ivermore DM. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. **J Antimicrob Chemother** 1998; 41 (Suppl D) :25-41.

[16] Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE, Jr. Antimicrobial resistance with focus on $\beta$ -lactam resistance in Gram-negative bacilli. **Am J Med 1**997; 103:51-9.

[17] Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of K. pneumoniae pneumoniae and Serratia marcescens. **Infection** 1983; 11:315-7.

[18] 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.

[19] Quinn JP. Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1994;13 (Suppl 1) :S39-42.

[20] Garau J. β -lactamases: current situation and clinical importance. **Intensive Care Med** 1994; 20 (Suppl 3) :S5-9.

[21] 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.

[22] Sanders CC. β -lactamases of Gram negative bacteria: New challenges fornew drugs. **Clin Infec Dis** 1992; 14:1089–99.

[23] Sanders CC, Sanders WE. β -lactam resistance in Gram negative bacteria:Global trends and clinical impact. **Clin Infec Dis** 1992; 15:824–39.

[24] 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.

[25] Garau G, Garcٍa-Sٍez I, Bebrone C, et al. Update of the standard numbering scheme for class B *b*-lactamases. **Antimicrob Agents Chemother** 2004; 48:2347-9.

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

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

[28] 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 *P. mirabilis mirabilis* and *Morganella morganii* in Italy. **Antimicrob Agents Chemother** 2000; 44:2537–9.

[29] 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.

[30] 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.

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

[32] 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.

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

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

[35] 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.

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

[37] 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.

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

[39] 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.

[40] 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.

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

[42] 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.)

[43] 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 *P. mirabilis mirabilis* strains. **J Antimicrob Chemother** 1996; 38: 183–91.

[44] 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

[45] 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.

[46] 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.

[47] 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.

[48] 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.

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

[50] 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

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

[52] 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.

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

[54] Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. **Clin Microbiol Infect** 2002; 8:321-31.

[55] 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.

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

[57] 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.

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

[59] 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.

[60] 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.

[61] 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.

[62] 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.

[63] 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.

[64] Woodford N, Tierno PM, Jr., Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E et al. Outbreak of K. pneumoniae 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.

[65] 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.

[66] 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.

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

[68] 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.

[69] Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* 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.

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

[71] 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

[72] 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.

[73] 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.

[74] 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.

[75] 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.

[76] 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.

[77] 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.

[78] 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.

[79] 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

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

[81] 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.

[82] 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.

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

[84] 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.

[85] 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 K. pneumoniae species in Hong Kong. **APMIS** 2000; 108:237-40.

[86] 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

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

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

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

[90] 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

[91] 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

[92] 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

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

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

[95] 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 *K. pneumoniae, K. oxytoca* In Belgian teaching hospital. **J Clin Microbiol** 1997;35:219-7

[96] 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 K. pneumoniae pneumoniae. **Antimicrob Agents Chemother** 2000;44:326-7

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

[98] 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

[99] Braford PA, Urban C, Mariano N, et al. Imipenem resistance in K. pneumoniae 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

[100] Steward CD, Rasheed JK, Hubert SK, Biddle JW, Raney PM, Anderson GJ et al. Characterization of clinical isolates of *K. pneumoniae 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.

[101] 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.

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

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

[104] 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

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

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

[107] 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.

[108] Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY et al. Ceftazidime-resistant *K. pneumoniae pneumoniae* and *Escherichia coli*

bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. **J Infect Dis** 1996; 174:529-36.

[109] 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

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

[111] 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.

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

[113] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of *K. pneumoniae pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum β-lactamase production in nosocomial infections. **Ann Intern Med** 2004; 140:26-32.

[114] Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y et al. Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *K. pneumoniae pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. **Intensive Care Med** 2002; 28:1718-23.

[115] 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 *K. pneumoniae pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. **Antimicrob Agents Chemother** 2002; 46:1481-91.

[116] Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β-lactamase *K. pneumoniae pneumoniae:* a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. **J Hosp Infect** 2003; 53:39-45.

[117] Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *K. pneumoniae pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. **Clin Infect Dis** 2001;32:1162-71

[118] 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 *K. pneumoniae, K. oxytoca* resistant to oxyimino cephalosporins. **Antimicrob Agents Chemother** 1995; 39:1187-90.

[119] 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.

[120] 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.

[121] 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 *K. pneumoniae pneumoniae.* **Antimicrob Agents Chemother** 1999; 43:1669-73.

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

[123] 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 *K. pneumoniae pneumoniae.* **Clin Infect Dis** 2001;33:1288-94

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

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

[126] 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 *K. pneumoniae pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. **Clin Infect Dis** 2002;34:135-46

[127] 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.

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

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

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

[131] 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 *K. pneumoniae pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. **Antimicrob Agents Chemother** 2004; 48:4574-81.

[132] 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 *K. pneumoniae pneumoniae*. **Lancet** 1987; 2:302-6.

[133] 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.

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

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

[136] 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.

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

[138] 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 *K. pneumoniae 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.

[139] 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 *K. pneumoniae pneumoniae*. **Antimicrob Agents Chemother** 1989; 33:1451–6.

[140] Rice, L. B., E. C. Eckstein, J. DeVente, and D. M. Shlaes. Ceftazidime resistant *K. pneumoniae pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. **Clin Infect Dis** 1996; 23:118–24.

[141] 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.

[142] 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 *K. pneumoniae pneumoniae* producing an extended-spectrum b-lactamase. **Antimicrob Agents Chemother** 1990; 34:1290–3.

[143] 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 K. pneumoniae pneumoniae. **Infect Control Hosp Epidemiol** 2004; 25:860-7

[144] 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.

[145] สุรภี เทียนกริม. Antimicrobial resistance ใน: พรรณพิศ สุวรรณกูล, ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, บรรณาธิการ. **An update on infectious disease** 2547:484.

[146] 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.

[147] Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst K. pneumoniae, K. oxytoca from intensive care units in Europe. **J Antimicrob Chemother** 1996; 38:409-24.

[148] 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 K. pneumoniae pneumoniae. **J Clin Microbiol** 1995; 33:713-7.

[149] 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.

[150] 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.

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

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



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-alpha-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 *K. pneumoniae 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.

# ภาคผนวก ข

## วิธีการตรวจหาเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสด้วยวิธี combination disc ตามมาตรฐานของ CLSI 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<br>ceftazidime 30 µg or<br>aztreonam 30 µg or<br>cefotaxime 30 µg or<br>ceftriaxone 30 µg<br><br>(The use of more than one antimicrobial agent for screening improves the sensitivity of detection.) | ceftazidime 30 µg<br>ceftazidime-clavulanic acid[a] 30/10 µg<br>and<br>cefotaxime 30 µg<br>cefotaxime-clavulanic acid[a] 30/10 µg<br><br>(Confirmatory testing requires use of both cefotaxime and ceftazidime, alone and in combination with clavulanic acid.) |
| Inoculum<br>Incubation conditions<br>Incubation length | Standard disk diffusion recommendations | Standard disk diffusion recommendations |
| Results | Cefpodoxime zone ≤ 17 mm<br>Ceftazidime zone ≤ 22 mm<br>Aztreonam zone ≤ 27 mm<br>Cefotaxime zone ≤ 27 mm<br>Ceftriaxone zone ≤ 25 mm<br>= 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)<br>*Klebsiella pneumoniae* ATCC® 700603:<br><br>cefpodoxime zone 9-16 mm<br>ceftazidime zone 10-18 mm<br>aztreonam zone 9-17 mm<br>cefotaxime zone 17-25 mm<br>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<br>*Klebsiella pneumoniae* ATCC® 700603:<br>≥5-mm increase in ceftazidime-clavulanic acid zone diameter;<br>≥ 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

**วิธีการตรวจหาเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสด้วยวิธี** broth dilution **ตามมาตรฐานของ** CLSI 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<br>ceftazidime 1 µg/mL or<br>aztreonam 1 µg/mL or<br>cefotaxime 1 µg/mL or<br>ceftriaxone 1 µg/mL<br><br>(The use of more than one antimicrobial agent for screening will improve the sensitivity of detection.) | ceftazidime 0.25-128 µg/mL<br>ceftazidime-clavulanic acid 0.25/4-128/4 µg/mL<br>and<br>cefotaxime 0.25-64 µg/mL<br>cefotaxime-clavulanic acid 0.25/4-64/4 µg/mL<br><br>(Confirmatory testing requires use of both cefotaxime and ceftazidime, alone and in combination with clavulanic acid.) |
| Inoculum<br>Incubation Conditions<br>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)<br><br>*Klebsiella pneumoniae* ATCC® 700603 = Growth:<br><br>cefpodoxime MIC ≥ 8 µg/mL<br>ceftazidime MIC ≥ 2 µg/mL<br>aztreonam MIC ≥ 2 µg/mL<br>cefotaxime MIC ≥ 2 µg/mL<br>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

# 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

**Baseline characteristic**

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.....
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

<u>Symptoms</u>

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

<u>Physical examination</u>

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

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

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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. *K. pneumoniae* 3. *K. oxytoca* 4. other, specify

sensitivity……..

resist…….

45. hemoculture 1.positive 2. no growth

1. *E. coli* 2. *K. pneumoniae* 3. *K. oxytoca* 4. other, specify

sensitivity……..

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

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

**Microbiological 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

สำนักวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.*E. coli* 2.*K. pneumoniae* 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

**Microbiological 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.*K. pneumoniae* 3.other, specify

sensitivity……..

resist…….

89. complication 1. yes 2. no

if yes, specify……..

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ พญ. สุพรรณี จิรจริยาเวช

วันเดือนปีเกิด 22 มีนาคม พ.ศ. 2516 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

| | |
|---|---|
| นิสิตคณะแพทย์ศาสตร์จุฬาลงกรณ์ | 2534-2540 |
| แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ | 2540-2541 |
| แพทย์ประจำโรงพยาบาลตากสิน | 2541 |
| แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ | 2543-2546 |

ปริญญาและประกาศนียบัตร

| | |
|---|---|
| แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ2) จุฬาลงกรณ์ | 2540 |
| วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ | 2546 |
| อนุมัติบัตรแพทย์เวชศาสตร์ครอบครัว แพทยสภา | 2547 |

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย