

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ที่มาและความสำคัญของปัญหา

แบคทีเรียดื้อยาจัดเป็นปัญหาที่สำคัญทางการแพทย์ ทำให้การรักษาไม่ประสบผลสำเร็จหรือทำให้เกิดผลแทรกซ้อนในการรักษา ส่งผลทำให้อัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น หลายปีที่ผ่านมาจะพบว่าอัตราการดื้อยาเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ทำให้แบคทีเรียหลายสายพันธุ์กลายเป็นแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาดจนไม่สามารถเลือกยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในการรักษาได้ และยังทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาจนส่งผลกระทบต่อระบบเศรษฐกิจและสาธารณสุข รวมถึงยังมีโอกาสที่เชื้อดื้อยาจะแพร่กระจายและก่อให้เกิดปัญหาในวงกว้างมากขึ้น การดื้อยาของแบคทีเรียเกิดขึ้นได้หลายสาเหตุ เช่น การกลายพันธุ์ตามธรรมชาติ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่ง คือการสัมผัสกับยาต้านจุลชีพโดยไม่จำเป็น การใช้ยาต้านจุลชีพเกินความจำเป็น ดังนั้น จึงเป็นสิ่งสำคัญที่ห้องปฏิบัติการต้องทำการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรียให้ได้ผลที่เชื่อถือได้ และแพทย์ผู้รักษาต้องเลือกให้ยาให้เหมาะสมตามข้อบ่งชี้ เพื่อป้องกันการอุบัติและการกระจายของเชื้อดื้อยา ขณะนี้ประเทศไทยได้มีการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรียโดยอาศัยเกณฑ์มาตรฐานสากล ของ Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ซึ่งจะมีการปรับปรุงเป็นระยะ อย่างไรก็ตามแนวทางของ CLSI ยังมีประเด็นที่ยังไม่ครอบคลุมอีกหลายประการ

ปัจจุบันมีรายงานการพบเชื้อแบคทีเรียในตระกูล *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporines รุ่นที่ 3 เช่น cefotaxime และ ceftazidime โดยเชื้อได้สร้างเอ็นไซม์ plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase (pAmpC) เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* เอ็นไซม์ pAmpC นี้สามารถสลายยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams ได้หลายชนิด เช่น cephamycins, cephalosporins (ยกเว้น 4<sup>th</sup> generation) และ monobactams เป็นต้น ในขณะที่ CLSI ยังไม่ได้มีแนวทางในการตรวจกรองและตรวจยืนยันเพื่อหาเอ็นไซม์ pAmpC เพื่อใช้ในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิกแต่อย่างใด มีเพียงแนวทางสำหรับวิธีมาตรฐานในการตรวจกรองและยืนยันสำหรับการตรวจหาเอ็นไซม์ extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) ในเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* และ *Proteus mirabilis* เท่านั้น เนื่องจากมีรายงานว่าการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากแบคทีเรียที่สามารถสร้างเอ็นไซม์ pAmpC ได้ ด้วยยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 มีอัตราตายสูงกว่าการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems ดังนั้นหากห้องปฏิบัติการไม่ได้ตรวจหาแบคทีเรียที่สร้างเอ็นไซม์นี้ ผู้ป่วยอาจได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม และนอกจากนี้ยังมีรายงานการพบเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ pAmpC ในเชื้อที่ให้ผลการตรวจหา

การสร้างเอ็นไซม์ ESBL เป็นลบ จากการตรวจกรองตามวิธีของ CLSI ซึ่งอาจส่งผลให้การรักษาผู้ป่วยไม่มีประสิทธิภาพ

งานวิจัยนี้จะเป็นการศึกษาเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ชนิดพลาสมิด AmpC เพื่อหาวิธีการวางแผนยาสำหรับใช้ในการตรวจกรองหาเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ pAmpC สำหรับใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติงานประจำของห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก

### วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อศึกษาเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สามารถสร้างเอ็นไซม์ชนิด pAmpC ที่ระบาดในโรงพยาบาลในแถบภาคเหนือตอนล่าง
2. เพื่อกำหนดแนวทางในการวางแผนยาสำหรับตรวจกรองหาเชื้อที่สามารถสร้างเอ็นไซม์ชนิด pAmpC เพื่อใช้สำหรับห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก

### ขอบเขตของโครงการวิจัย

การศึกษาเชื้อ *K. pneumoniae* จากสิ่งส่งตรวจที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้าทำการรักษาโรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลกและโรงพยาบาลในเขตภาคเหนือตอนล่าง จำนวน 150 สายพันธุ์ เพื่อหาวิธีการตรวจกรองหาเชื้อที่สามารถสร้างเอ็นไซม์ชนิดพลาสมิด AmpC ที่สามารถตรวจในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิกทั่วไปได้