

การตรวจหาเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ดื้อยา  
ที่ปนเปื้อนในน้ำทิ้ง ในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล

Detection of Antimicrobial Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*  
Contamination in Wastewater in Bangkok and Metropolitan Areas

สวรรยา พงศ์ปริตร\* สุวรรณ ตระกูลสมบุญณ์ เพ็ญภัตสร ภูธรณ์ กัสนันท์ โพธิ์สุวรรณ  
วิษชุดา เจริญพงศ์ โสภิตา อางปรุ และ วิจิตรา นันดี

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยรังสิต ตำบลหลักหก อำเภอเมือง จังหวัดปทุมธานี 12000

E-mail: sawanya\_pongparit@hotmail.com

บทคัดย่อ

ศึกษาการปนเปื้อนของเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ดื้อยา ในน้ำทิ้งในกรุงเทพและปริมณฑล บริเวณที่เคยเกิดน้ำท่วมในปี พ.ศ. 2554 โดยเก็บน้ำทิ้ง 96 ตัวอย่าง จากท่อน้ำทิ้งใน 33 ชุมชนที่เคยมีน้ำท่วมขัง ระหว่างเดือนเมษายน-สิงหาคม พ.ศ. 2555 พบ *E. coli* 42 ตัวอย่าง (43.8%) และ *K. pneumoniae* 73 ตัวอย่าง (76.0%) ผลทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพพบ *E. coli* ที่แยกได้มีอัตราดื้อยา Cotrimoxazole สูงถึง 19.0% และ *E. coli* 2 ตัวอย่าง ที่ดื้อยา 3<sup>rd</sup> Generation Cephalosporins (Cefotaxime) โดยการสร้างเอนไซม์ Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases ยังดื้อยา Gentamicin และ Cotrimoxazole ร่วมด้วย คิดเป็น 2.1% ของน้ำตัวอย่างทั้งหมด *K. pneumoniae* ที่แยกได้มีอัตราดื้อยา Cefoxitin, Amoxicillin-Clavulanic acid, Gentamicin และ Cotrimoxazole 2.7% โดยเชื้อที่ดื้อยา cefoxitin 2 ตัวอย่าง สร้างเอนไซม์ inducible AmpC คิดเป็น 2.1% ของน้ำตัวอย่างทั้งหมด การศึกษาครั้งนี้พบว่าอัตราความไวต่อยากลุ่ม Carbapenem ที่เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับใช้รักษาเชื้อดื้อยาในกลุ่มอื่นของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* กำลังมีแนวโน้มลดลง แม้ไม่พบเชื้อที่สร้างเอนไซม์ Carbapenemase แต่พบ *K. pneumoniae* 5 ตัวอย่าง และ *E. coli* 1 ตัวอย่าง ที่ให้ผล Intermediate resistance กับยา Imipenem การพบการปนเปื้อนของเชื้อดื้อยาในน้ำทิ้งของชุมชน บ่งชี้ว่าอาจเป็นเส้นทางสำคัญของการแพร่เชื้อดื้อยาสู่ชุมชน

คำสำคัญ: เชื้อ *Enterobacteriaceae* ดื้อยา เอนไซม์ extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, enzyme carbapenemase

Abstract

The aim of this study was to detect antimicrobial resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* that contaminated in wastewater in 2011-flooded areas in Bangkok and perimeter provinces. 96-wastewater samples were collected from 33 2011-flooded areas during April – August 2012. *E. coli* were isolated from 42 samples (43.8%), while *K. pneumoniae* were isolated from 73 samples (76.0%). Antimicrobial susceptibility tests revealed that *E. coli*

isolates had high resistant rate to cotrimoxazole (19.0%). Two extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing *E. coli* isolates were not only resistant to 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins (cefotaxime), but also to gentamicin and cotrimoxazole. The resistant rate of *K. pneumoniae* to cefoxitin, amoxicillin-clavulanic acid, gentamicin and cotrimoxazole were 2.74%. Two cefoxitin resistant isolates were inducible AmpC producers. In this studies, the susceptibility reduction in carbapenems, the most effective drugs for antimicrobial resistant treatment, were noted among *K. pneumoniae* and *E. coli* isolated from wastewater. Although, none of the isolates were carbapenemase producers, five *K. pneumoniae* isolates and one isolate of *E. coli* were intermediate resistant to imipenem. Our studies indicated that community wastewater system was an additional source for the dissemination of resistant bacteria in our community.

**Keywords :** Antimicrobial resistant Enterobacteriaceae, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, enzyme carbapenemase

## 1. บทนำ

การติดเชื้อดื้อยาในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* โดยเฉพาะ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* เป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้มีอาการป่วยและตายสูงขึ้น ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลสูงมากขึ้น และเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดทั้งในชุมชนและในโรงพยาบาล มักคือยา 3<sup>rd</sup> Generation Cephalosporin โดยสร้างเอนไซม์ Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBLs) ที่มีอัตราสูงของการติดเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ในปี พ.ศ.2552 สูงถึง 61.7% ต้องใช้ยาในกลุ่ม Carbapenems ในการรักษา (Sasaki, 2010)

ปีพ.ศ.2544 พบ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ Carbapenemases (KPC) ที่ทำลาย  $\beta$ -Lactam ring ของยาในกลุ่ม Carbapenems ซึ่งจัดเป็นยาที่มีฤทธิ์กว้างที่สุด เป็นครั้งแรกที่ประเทศสหรัฐอเมริกา และเพิ่มเป็นร้อยละ 70 ในปี พ.ศ.2553 ทำให้อัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากการติดเชื้อ *K. pneumoniae* สูงมากขึ้น (Arnold, 2011) ปี พ.ศ. 2552 ที่ประเทศอินเดียพบ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ Carbapenemases ชนิด New Delhi-Metallo- $\beta$ -Lactamase-1 (NDM-1) ร่วมกับการสร้างเอนไซม์

ESBLs ทำให้ดื้อยา  $\beta$ -Lactams ทุกชนิด และดื้อยา Macrolides, Aminoglycosides และ Sulfamethoxazole ร่วมด้วย ทำให้หายารักษาการติดเชื้อนี้ได้ยาก เรียกเป็น Superbug ในปี พ.ศ. 2553 เชื้อนี้พบระบาดในส่วนต่างๆ ของโลก (Center for Disease Control and Prevention, 2010; Poirel et al., 2010)

ESBL-*E. coli* สามารถแยกได้จากอุจจาระของผู้ป่วยในโรงพยาบาล และคนปกติ โดยในประเทศไทย พบ ESBL-*E. coli* ในอุจจาระคนปกติสูงถึง ร้อยละ 58 (Rodriguez, 2005) ในน้ำเสียที่ยังไม่ได้บำบัด และที่ผ่านการบำบัดแล้วมีรายงานการตรวจพบ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs, *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ KPC และ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ NDM-1 ในประเทศต่างๆที่กำลังมีการระบาดของเชื้อดื้อยาเหล่านั้น (Galvin et al., 2007; Chagas et al., 2011, Walsh et al., 2011)

ประเทศไทยมีอัตราการดื้อยาจากการสร้างเอนไซม์ ESBLs สูงมากและมีแนวโน้มจะเพิ่มสูงขึ้น และเริ่มมีรายงานการพบเชื้อที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase ทั้ง KPC และ NDM-1 (Trakulsomboon

and Pongparit, 2012; Rimrang et. al., 2012) นอกจากนี้ *Bla* Gene ที่ควบคุมการดื้อยาจะอยู่ที่ Pla mid ทำให้ส่งผ่านให้เชื้ออื่นได้ง่าย *E. coli* และ *K. pneumoniae* เป็นเชื้อที่พบในทางเดินอาหารของคนและสัตว์ น้ำทิ้งจากห้องน้ำในชุมชนที่ปนเปื้อนจากสิ่งปฏิกูลอาจเป็นเส้นทางสำคัญของการแพร่เชื้อดื้อยาสู่ชุมชน

## 2. วัตถุประสงค์

น้ำที่ท่วมขังในปี พ.ศ. 2554 พัดพาสิ่งปฏิกูลต่างๆ ผ่านชุมชนต่างๆ ในเขตกรุงเทพและปริมณฑล ทำให้ผู้วิจัยศึกษาการแพร่กระจายของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ดื้อยาที่ปนเปื้อนในน้ำทิ้งในเขตกรุงเทพและปริมณฑลในบริเวณที่เคยเกิดน้ำท่วมขัง

## 3. อุปกรณ์และวิธีการ

3.1 สิ่งส่งตรวจ น้ำทิ้ง 96 ตัวอย่าง จากห้องน้ำในชุมชนที่เคยมีน้ำท่วมขังในปี พ.ศ. 2554 จำนวน 33 พื้นที่

3.2 เพาะแยกเชื้อ แบ่งน้ำทิ้ง 3 mL ใส่ sterile buffered peptone water 30 mL บ่ม 37°C 18 ชั่วโมง ก่อนเพาะเชื้อบน MacConkey agar และแยกวินิจฉัยเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ตามวิธีของ Manual of Clinical Microbiology (Versalovic et al., 2011)

3.3 ทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ ทดสอบความไวต่อยา Amoxycillin/Clavulanic acid, Cefotaxime, Cefoxitin, Imipinem, Eropenem, Ertapenem, Gentamicin, Ciprofloxacin และ Cotrimoxazole โดยวิธี Agar Disk Diffusion ตามวิธีของ CLSI (2012)

3.4 ตรวจสอบการสร้างเอนไซม์ ESBLs โดยวิธี Double Disk Synergy Test และ Combination Disk Test ตามวิธีของ CLSI (2012)

3.5 ตรวจสอบการสร้างเอนไซม์ Carbapenemase (KPC) โดยวิธี Modified Hodge Test (MHT) ตามวิธีของ CLSI, 2012

3.6 ตรวจสอบการสร้างเอนไซม์ Metallo-β-Lactamase (MBL) โดยวิธี Double Disk EDTA Synergy Test ตามวิธีของ CLSI, (2012)

3.7 ตรวจสอบการสร้างเอนไซม์ inducible AmpC β-Lactamase โดยวิธี CTX, IMP antagonist test (CIAT) ตามวิธีของ Cantarelli et al., 2007

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล: ในการทดสอบครั้งนี้จะเปรียบเทียบ อัตราการดื้อยาแต่ละชนิด ในแหล่งน้ำแต่ละแหล่ง และเปรียบเทียบผลการเก็บน้ำครั้งนี้ กับข้อมูลการตรวจหาเชื้อดื้อยาในแหล่งน้ำแต่ละแห่งของสาขาวิชาโรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์ศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล (2554) (Unpublished Data) และ Pongparit et al., 2009

## 4. ผลการวิจัยและขอวิจารณ์

น้ำทิ้ง 96 ตัวอย่าง พบเชื้อ 83 ตัวอย่าง (86.5%) พบเชื้อ *K. pneumoniae* 73 ตัวอย่าง (76.0%) และ *E. coli* 42 ตัวอย่าง (43.8%) ผลทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อที่แยกได้แสดงในตารางที่ 1 และ 2 โดยพบว่า *E. coli* ที่แยกได้มีอัตราดื้อยา Cotrimoxazole สูงถึง 19.0% (8 ตัวอย่าง) และมีอัตราการดื้อยา Cefotaxime,

ตารางที่ 1 ผลทดสอบความไวต่อยากลุ่ม  $\beta$ -lactam

Organisms	Antimicrobial agents																				
	Cefotaxime			Ceftazidime			Amoxicillin/ clavulanic acid			Cefoxitin			Meropenem			Imipenem			Ertapenem		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<i>E. coli</i>	40	-	2	40	1	1	41	1	-	42	-	-	42	-	-	41	1	-	42	-	-
	% 95.2	-	4.8	95.2	2.4	2.4	97.6	2.4	-	100	-	-	100	-	-	97.6	2.4	-	100	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	73	-	-	73	-	-	71	-	2	71	-	2	72	-	-	69	5	-	73	-	-
	% 100	-	-	100	-	-	97.3	-	2.7	97.3	-	2.7	98.6	-	-	94.5	6.8	-	100	-	-

Gentamicin และ Ciprofloxacin เท่ากับ 4.8% (2 ตัวอย่าง) และ คีอซา Ceftazidime 2.4% (1 ตัวอย่าง) ตรวจพบ *E. coli* 2 ตัวอย่างที่สร้างเอนไซม์ ESBLs หรือคิดเป็น 2.1% ของตัวอย่างน้ำทั้งหมด ที่คีอซา Cefotaxime, Cotrimoxazole และ Gentamicin ร่วมด้วย จัดเป็น Multidrug Resistance และพบว่า ESBLs *E. coli* 1 ตัวอย่าง คีอซา Ceftazidime ขณะที่อีกตัวอย่างให้ผล Intermediate Resistant ัตราคีอซา Cotrimoxazole หรือ Trimethoprim/ Sulfamethoxazole ของ *E. coli* ที่พบ สอดคล้องกับรายงานทั่วโลกที่การดื้อยานี้มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากเป็นยาที่นิยมใช้รักษาและป้องกันโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ทั้งยังพบมีการนำมาใช้ผสมในอาหารของสัตว์ที่ใช้บริโภคเช่นหมูและไก่ (Ishihara et al., 2002)

*K. pneumoniae* ที่แยกได้ไม่คีอซา 3<sup>rd</sup> Generation Cephalosporin และไม่สร้างเอนไซม์ ESBLs แต่พบ *K. pneumoniae* คีอซา Cefoxitin และ Amoxicillin/Clavulanic acid 2 ตัวอย่าง (2.7%) และอีก 2 ตัวอย่าง ที่คีอซา Gentamicin และ Cotrimoxazole (2.7%) พบว่า เชื้อ *K. pneumoniae* ที่คีอซา Cefoxitin สร้างเอนไซม์ Inducible AmpC คิดเป็น 2.1% ของตัวอย่างน้ำทั้งหมด เชื้อที่สร้างเอนไซม์ Inducible AmpC 1 ตัวอย่าง ให้ผล Intermediate Resistance กับยา Imipenem ซึ่งมีรายงานว่า เชื้อที่สร้าง

ตารางที่ 2 ผลทดสอบความไวต่อยากลุ่มอื่น

Organisms	Antimicrobial agents								
	Gentamicin			Ciprofloxacin			Cotrimoxazole		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<i>E. coli</i>	40	-	2	38	2	2	34	-	8
	% 95.2	-	4.8	90.5	4.8	4.8	81.0	-	19.0
<i>K. pneumoniae</i>	71	-	2	72	1	-	71	-	2
	% 97.3	-	2.7	98.6	1.4	-	97.3	-	2.7

เอนไซม์ Inducible AmpC ในปริมาณมากร่วมกับ เอนไซม์ CTX-M ESBLs หรือมี Efflux Pump มักมีความไวต่อยากลุ่ม Carbapenem ลดลง (Carvalhoes et al., 2010)

แม้ในการศึกษารั้งนี้ไม่พบ *K. pneumoniae* หรือ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase โดยวิธี MHT หรือ เชื้อที่สร้างเอนไซม์ MBL โดยวิธี DDST แต่พบว่า *K. pneumoniae* 5 ตัวอย่าง และ *E. coli* 1 ตัวอย่าง ที่ให้ผล intermediate resistance กับยา Imipenem คิดเป็น 6.3% ของตัวอย่างน้ำทั้งหมด แสดงว่าอัตราความไวต่อยากลุ่ม Carbapenem ที่เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด สำหรับใช้รักษาเชื้อดื้อยากลุ่มอื่น โดยเฉพาะที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ที่ปนเปื้อนในน้ำเสีย กำลังมีแนวโน้มลดลง

เมื่อเปรียบเทียบผลของการศึกษาในครั้งนี้กับการศึกษาของสาขาวิชาโรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่สำรวจเชื้อดื้อยาทันทีหลังน้ำท่วม ในเดือนพฤศจิกายน 2554 ในบริเวณเดียวกัน โดยเก็บน้ำทิ้ง 60 ตัวอย่าง พบ *E. coli* 15 ตัวอย่าง (25%) และ *K. pneumoniae* 48 ตัวอย่าง (80%) โดยไม่พบเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs และ inducible AmpC อาจเป็นเพราะน้ำที่ท่วมขังเจือจางปริมาณเชื้อ ทำให้ตรวจพบเชื่อน้อยกว่าความเป็นจริง แต่การศึกษาครั้งนี้พบ ESBLs *E. coli* และ inducible AmpC *K. pneumoniae* ชนิดละ 2.1% และเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่ให้ผล Intermediate Resistance กับยา imipenem 6.3%

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของสวรรค์และคณะ ในปี พ.ศ. 2553 ที่สำรวจน้ำทิ้งรอบๆ โรงพยาบาลในกรุงเทพฯ 108 ตัวอย่าง พบเชื้อ *E. coli* 26 ตัวอย่าง (24.1%) และ *K. pneumoniae* 16 ตัวอย่าง (14.8%) พบเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs 14.8% เป็น ESBL *E. coli* 8 ตัวอย่าง (7.4%), ESBL *K. pneumoniae* 4 ตัวอย่าง (3.7%) และ ESBL *Enterobacter aerogenes* 4 ตัวอย่าง (3.7%) แต่ผลการสำรวน้ำทิ้งจากชุมชนในขณะนั้น ที่เก็บ 36 ตัวอย่าง พบเป็น *E. coli* 10 ตัวอย่าง (27.8%) และ *K. pneumoniae* 8 ตัวอย่าง (22.2%) โดยไม่พบเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ในการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้เลือกเก็บตัวอย่างจากหอน้ำทิ้งใกล้โรงพยาบาลแต่พบเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL 2.1%

## 5. บทสรุป

น้ำเสียในชุมชนได้จากน้ำทิ้งของบ้านเรือน จึงมีโอกาสพบเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ซึ่งเป็นเชื้อในระบบทางเดินอาหาร หากมีสายพันธุ์ดื้อยา โดยเฉพาะเมื่อมี Gene ควบคุมการดื้อยาอยู่บน Plasmid

หรือ Transposon เช่น ESBLs gene และ Carbapenemase Gene จะทำให้มีการเพิ่มจำนวนของเชื้อดื้อยาได้อย่างรวดเร็ว ทั้งในน้ำเสียยังมีโอกาสปนเปื้อนของยาด้านจุลชีพที่ขับถ่ายจากร่างกายของคนและสัตว์ที่ใช้น้ำนั้นๆ ทำให้เกิดการคัดเลือกเฉพาะเชื้อดื้อยาให้มีปริมาณมากขึ้น หากเชื้อดื้อยามีความทนทานสูงจะไม่ถูกทำลายในระบบบำบัดน้ำเสียแม้แต่ในถัง Chlorine น้ำที่ผ่านการบำบัดจะถูกปล่อยกลับลงแม่น้ำลำคลอง และ sludge จะถูกทิ้งบนดินหรือนำไปทำเป็นปุ๋ย เชื้อดื้อยาจะกลับเข้าสู่ร่างกายผ่านทางน้ำดื่ม น้ำใช้ พืชผักที่ใช้บริโภค รวมทั้งสัตว์เลี้ยงไว้บริโภค เช่น หมู ไก่ และปลา ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเชื้อดื้อยานั้นๆ ในชุมชนอย่างรวดเร็ว และเป็นแหล่งแพร่เชื้อต่อไป (Schmieder & Edwards, 2012; Galvin et al., 2007, Chagas et al., 2011) ดังนั้น การตรวจพบเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ดื้อยาในน้ำทิ้ง จึงเป็นการบ่งชี้การระบาดของเชื้อดื้อยาเหล่านี้ในชุมชน เช่น เมื่อมีการพบเชื้อที่สร้าง NDM-1 ในประเทศอินเดียเป็นครั้งแรก ในปี 2010 ในปี 2011 น้ำทิ้งแอ่งน้ำขัง และแม่น้ำลำคลองส่วนใหญ่ ก็ตรวจพบเชื้อที่สร้าง NDM-1 (Walsh et al., 2005) การศึกษาครั้งนี้พบเฉพาะเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs และ Inducible AmpC โดยยังไม่พบเชื้อดื้อยาในกลุ่ม Carbapenem หากยังคงมีการใช้ยาเกินความจำเป็นทั้งในคนและสัตว์ น้ำทิ้งที่ปนเชื้อดื้อยาเหล่านี้แม้ผ่านการบำบัด หากปนเปื้อนกับน้ำดื่ม น้ำใช้ ก็อาจเป็นเส้นทางสำคัญในการแพร่เชื้อดื้อยาสู่ชุมชน

## 6. เอกสารอ้างอิง

- Arnold R.S., Thom K.A., Sharma S., Phillips M., Kristie Johnson J., & Morgan D.J. (2011). Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *South Med J.* 104(1):40-5.

- Cantarelli VV., Inamine E., Brodt TC., Secchi C., Cavalcante BC. & Pereira Fde S. (2007). Utility of the ceftazidime-imipenem antagonism test (CIAT) to detect and confirm the presence of inducible AmpC beta-lactamases among enterobacteriaceae. *Braz J Infect Dis.* 11(2):237.
- Carvalhoes C.G., Picão R.C., Nicoletti A.G., Xavier D.E., Gales A.C. (2010). Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemase production in *Klebsiella pneumoniae*: be aware of false positive results. *J Antimicrob Chemother.* 65: 249–251.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase United States. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 25:750.
- Chagas TP, Seki LM, Cury JC, Oliveira JA, Dávila AM, Silva DM, et al. (2011). Multiresistance, beta-lactamase-encoding genes and bacterial diversity in hospital wastewater in Rio de Janeiro, Brazil. *J Appl Microbiol.* 111(3): 572-81.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2012). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 23<sup>rd</sup> Informational Supplement. M100-S22. vol 31.
- Galvin S., Morris D., Hickey P. & Cormican, M. (2007). Occurrence of ESBL-producing *Escherichia coli* in outflow from a wastewater treatment plant. *J Clin Microbiol.* 29: S91.
- Poirel L., Lagrutta E., Taylor P., Pham J. & Nordmann P. (2010). Emergence of metallo  $\beta$ -lactamase NDM-1 producing multidrug resistant *Escherichia coli* in Australia. *Antimicrob Agent Chemother.* 54:4914-6.
- Pongparit S., Thrakulsomboon S., (2009). Detection of antimicrobial resistant Enterobacteriaceae contaminated in wastewater nearby hospitals in Bangkok and perimeter areas. [abstract]. The 35<sup>th</sup> Annual Meeting of Infectious Disease Association of Thailand.
- Rimrang B., Chanawong A., Lulitanond A., Wilailuckana C., Charoensri N., Sribenjalux P., et. al.(2012). Emergence of NDM-1- and IMP-14a-producing Enterobacteriaceae in Thailand. *J Antimicrob Chemother.* 67(11):2626-30.
- Rodriguez. (2005). มีในเนื้อหาแต่ไม่มีในอ้างอิงทำขเล่ม
- Sasaki T., Hirai I., Niki M., Nakamura T., Komalamisra C., et al. (2010). High prevalence of CTX-M  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in stool specimens obtained from healthy individuals in Thailand. *J Antimicrob Chemother,* 65(4), 666-8.
- Ishihara S., Yokoi S., Masue N., Yamada T., Minamidate Y., Mitsuru Yasuda M., et al. (2002). Urinary tract-derived *Escherichia coli* resistant to co-trimoxazole in Japan, where the drug is seldom used for treating acute urinary tract infections. *J. Antimicrob. Chemother,* 49 (5): 881-882.
- Schmieder R. & Edwards R. (2012). Insights into Antibiotic Resistance Through Metagenomic Approaches. *Future Microbiol,* 7(1):73-89.

Trakulsomboon S. & Pongparit S. (2012). Survey for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical specimens in Thai hospitals. [abstract]. *Int J Infect Dis* 16S1: 56.064.

Versalovic J., Carroll K.C., et al. (2011). *Manual of clinical microbiology*, Washington, DC: ASM Press.

Walsh T., Toleman M.A., Poirel L., & Nordemann P. (2005). Metallo-beta-lactamase: the quiet before the storm? *Clin Microb Rev.*18:306-325.

มหาวิทยาลัยรังสิต