

ความชุกและแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ชนิดสร้างเอนไซม์ Extended Spectrum Beta-Lactamase ในผู้ป่วยมะเร็ง

มยุรี ยอดอินทร์

ธัชกร อัครคงคารัตน์

อัจฉราพรรณ สิมะพัฒนสาร

บทคัดย่อ ปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยากลุ่ม beta-lactam พบมากในเชื้อแกรมลบรูปแท่งโดยเฉพาะกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่งสามารถสร้างเอนไซม์ beta-lactamase ชนิดฤทธิ์ขยาย (extended spectrum beta-lactamase; ESBL) ที่มีฤทธิ์ทำลายยาเช่น penicillins, cephalosporins ยกเว้น carbapenems มีผลทำให้เชื้อดื้อยาในกลุ่ม beta-lactam ทั้งหมด เชื้อที่มักพบว่าการสร้างเอนไซม์ชนิดนี้ ได้แก่ *Escherichia coli* (*E. coli*) และ *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ปัจจุบันพบเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL ที่แยกได้จากผู้ป่วยเพิ่มขึ้นซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล นอกจากนั้นการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems เช่น ertapenem, imipenem และ meropenem เป็นยาทางเลือกลำดับแรก (drug of choice) ในการรักษาโรคติดเชื้อรุนแรงจากแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุกและแบบแผนความไวต่อยา carbapenems ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL โดยการแยกเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างปี พ.ศ. 2556-2559 ทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธียืนยันทางฟีโนไทป์ (phenotypic confirmatory test) และรวบรวมข้อมูลจากแบบแผนความไวต่อยา carbapenems จากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ผลการศึกษาพบเชื้อทั้งหมดจำนวน 3830 isolates เป็น *E. coli* จำนวน 788 isolates (ร้อยละ 20.57) และ *K. pneumoniae* จำนวน 389 isolates (ร้อยละ 10.15) และพบเป็นเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ชนิดที่สร้าง ESBL ร้อยละ 51.52 และ 33.93 ตามลำดับ ผลการศึกษาแบบแผนความไวต่อยา carbapenems พบว่าเชื้อ *E. coli* ที่สร้าง ESBL มีความไวต่อยากลุ่ม carbapenem คือ ertapenem, imipenem และ meropenem มากกว่าร้อยละ 90 ในขณะที่เชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL มีความไวน้อยกว่า โดยพบว่าร้อยละ 69 มีความไวต่อยา ertapenem และมากกว่าร้อยละ 80 ไวต่อยา imipenem และ meropenem (วารสารโรคมะเร็ง 2560;37:85-93)

คำสำคัญ: beta-lactamase ชนิดขยาย *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ

The Prevalence and Antibiotic Susceptibility Patterns of Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among Cancer Patients

by Mayuree Yodin, Thadchaporn Assawakongkarat, Autcharapan Simapattanasan

Microbiology Section, Department of Medical Technology, National Cancer Institute, Bangkok

Abstract The problem of beta-lactam antibiotic-resistant bacteria was mainly found in gram-negative bacilli, especially the family Enterobacteriaceae, which can produce beta-lactamase, which has the ability to reduce the efficacy of antibiotics such as penicillins and cephalosporins, but not carbapenems. This enzyme, extended spectrum beta-lactamase (ESBL) causes the bacteria to resist all beta-lactam antibiotics. The two main bacteria, *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), which can produce ESBLs, are the most common bacteria causing infections in hospitals. In additions, carbapenems e.g., ertapenem, imipenem, and meropenem, are broad-spectrum antibiotics and drugs of choice for the treatment of severe gram-negative bacterial infections. This study aimed to find the prevalence and carbapenem susceptibility patterns of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates collected from clinical specimens of patients at the National Cancer Institute (NCI), during 2013-2016. The phenotypic confirmatory test was used to determine ESBL production and susceptibility testing data were collected from the microbiology laboratory of the NCI. It was found that, of the total 3830 isolated organisms, 788 (20.57%) were isolates of *E. coli* and 389 (10.15%) isolates of *K. pneumoniae*. The ESBL-producing strains of *E. coli* and *K. pneumoniae* were 51.52% and 33.93%, respectively. The findings of susceptibility to carbapenem indicated that > 90% of ESBL-producing *E. coli* were susceptible to ertapenem, imipenem, and meropenem while 69% of ESBL producing *K. pneumoniae* were susceptible to ertapenem and > 80% susceptible to imipenem and meropenem. (*Thai Cancer J* 2017;37:85-93)

Keywords: extended spectrum beta-lactamase, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic susceptibility patterns

บทนำ

โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลเป็นปัญหาสำคัญที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเมื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และสามารถพบได้ในโรงพยาบาลทุกระดับ แต่ละปีมีรายงานการพบผู้ป่วยติดเชื้อในระหว่างเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นจำนวนมาก ซึ่งเป็นสาเหตุให้อาการของผู้ป่วยมีความรุนแรงขึ้นหรือต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น โดยทั่วไปสามารถพบการติดเชื้อในผู้ป่วยจากตำแหน่งสำคัญต่าง ๆ เช่น ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินปัสสาวะและแผลผ่าตัด เป็นต้น เชื้อก่อโรคที่พบบ่อย คือ เชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สำคัญ ได้แก่ *Escherichia coli* (*E. coli*),

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) ซึ่งปัจจุบันเชื้อสามารถพัฒนาการดื้อยามากขึ้น ทำให้การรักษา มีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นและต้องใช้เวลาในการกำจัดเชื้อให้หมดไป ลักษณะทั่วไปของเชื้อ *E. coli* เป็นแบคทีเรียย้อมติดสีแกรมลบ รูปร่างท่อนตรง ไม่สร้างสปอร์ ส่วนใหญ่เคลื่อนที่ได้ โคโลนีมีลักษณะแห้ง เป็นเชื้อประจำถิ่นในระบบทางเดินอาหาร แต่บางสายพันธุ์สามารถก่อให้เกิดโรคอุจจาระร่วง โรคติดเชื้อนอก ระบบทางเดินอาหาร เช่น บาดแผล ในกระแสโลหิต เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ปอดอักเสบ ในระบบทางเดินปัสสาวะ โดยพบว่าเชื้อแบคทีเรีย ดังกล่าวมีการพัฒนาการดื้อยาที่เรียกว่า extended-spectrum

beta-lactamase (ESBL) เชื้อชนิดนี้สามารถสร้างสารที่มีฤทธิ์ทำลายยาในกลุ่ม beta-lactams ส่วนลักษณะทั่วไปของเชื้อ *K. pneumoniae* เป็นแบคทีเรียย้อมติดสีแกรมลบ รูปร่างท่อนตรง ไม่สร้างสปอร์ เคลื่อนที่ไม่ได้ มีแคปซูลหนา โคโลนีมีลักษณะเหนียวเยิ้ม (mucoid colony) แบคทีเรียกลุ่มนี้ทำให้เกิดปอดอักเสบ โรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ บางสายพันธุ์ที่สร้าง enterotoxin ก่อให้เกิดอุจจาระร่วง ในปัจจุบันพบว่า *K. pneumoniae* ที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลมีการดื้อยาเหมือน *E. coli*¹

ยาในกลุ่ม beta-lactam เป็นสารต้านจุลชีพกลุ่มใหญ่ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคติดเชื้อทั้งจากแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ แบ่งเป็นกลุ่มย่อย เช่น penicillins, cephalosporins, carbapenems² โรคติดเชื้อรุนแรงจากวงศ์ Enterobacteriaceae จะใช้ยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 เช่น cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime ในการรักษา ต่อมาพบว่าเชื้อดื้อยาในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยมีกลไกการผลิตเอนไซม์ extended spectrum beta-lactamase (ESBL) หรือ plasmid-mediated AmpC beta-lactamase (pAmpC)³ ส่วนยาในกลุ่ม carbapenems เช่น ertapenem, imipenem และ meropenem เป็นยาที่ออกฤทธิ์ทำลายแบคทีเรียได้กว้างที่สุดโดยเฉพาะแบคทีเรียแกรมลบเพราะทนต่อเอนไซม์ beta-lactamase ได้หลายชนิดรวมทั้งเอนไซม์ ESBL และ AmpC ดังนั้นยาในกลุ่ม carbapenems จึงเป็นยาทางเลือกลำดับแรก (drug of choice) ในการรักษาโรคติดเชื้อรุนแรงจากแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาซึ่งเป็นปัญหาสำคัญในลำดับต้น ๆ ในขณะนี้ เนื่องจากมียาที่ใช้รักษาอย่างจำกัด

หรือมีทางเลือกน้อยลง ปัจจุบันเชื้อวงศ์ Enterobacteriaceae พบว่าเริ่มมีการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems⁴ จึงเป็นที่กังวลใจว่าในอนาคตอันใกล้ เราอาจถึงจุดที่ไม่มียารักษาโรคติดเชื้อรุนแรงในโรงพยาบาลได้เลย อาจกล่าวได้ว่า เชื้อ carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) เป็นภาวะวิกฤตของการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย กลไกหลักในการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems คือ เชื้อดัดแปลงโปรตีน porins ซึ่งเป็นทางผ่านของยาหรือมีการขาดหายไป ของ porins ทำให้ยาเข้าไปในเซลล์ได้น้อยลงร่วมกับเชื้อผลิตเอนไซม์ chromosomal AmpC (cephalosporinase) ในปริมาณที่สูงขึ้น หรือมีการปั๊มยาออกนอกเซลล์มากขึ้น (efflux pump) นอกจากนี้กลไกที่สำคัญอีกกลไกหนึ่ง คือ เชื้อผลิตเอนไซม์ carbapenem-hydrolysing beta-lactamase หรือ carbapenemase ซึ่งสลายยาในกลุ่ม carbapenems ได้โดยตรง ยีนที่กำหนดเอนไซม์เหล่านี้หากพบบนพลาสมิดหรือมี mobile genetic elements เช่น transposon หรือ integron รวมด้วยก็มีโอกาสที่ยีนดื้อยาเหล่านี้จะแพร่กระจายไปยังแบคทีเรียชนิดอื่นได้ แม้ว่าอัตราการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ในวงศ์ Enterobacteriaceae ยังน้อยมากหรือบางแห่งยังให้ผลไวต่อยาร้อยละ 100 แต่ปัจจุบันเริ่มมีรายงานว่าเชื้อวงศ์นี้ดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenems เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง⁵

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งจำเป็นต้องรักษาด้วยวิธีผสมผสานได้แก่ ศัลยกรรม รังสีรักษา และเคมีบำบัด^{6,7} ซึ่งทำให้ผู้ป่วยได้รับผลกระทบอย่างรุนแรงต่อไขกระดูกที่ทำหน้าที่สร้างภูมิคุ้มกันต้านทานโรค เป็นผลให้เซลล์ไขกระดูกถูกทำลายและมีจำนวนลดลง ผู้ป่วย

เกิดภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ เสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อได้ง่ายโดยเฉพาะโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย^{8,9} การรักษาโรคติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งต้องได้รับการวินิจฉัยอย่างถูกต้องและรวดเร็ว เนื่องจากผู้ป่วยมักมีอาการรุนแรงกว่าคนปกติ และอาจถึงแก่ชีวิตได้ภายในระยะเวลาอันรวดเร็ว การศึกษาในครั้งนี้ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ extended spectrum beta lactamase (ESBL) ซึ่งพบมากที่สุดในการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ และแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ carbapenems เพื่อติดตามแนวโน้มการเกิดเชื้อดื้อยาและการเฝ้าระวังโรคติดเชื้อดื้อยาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติต่อไป

วัสดุและวิธีการ

สิ่งส่งตรวจ

เชื้อแบคทีเรียที่ใช้ในการศึกษาได้แก่ เชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ซึ่งแยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2556 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2559 ที่ส่งมายังห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ สิ่งส่งตรวจที่ใช้ในการศึกษามีการระบุตำแหน่งที่เก็บ คือ ปัสสาวะ เสมหะ อุจจาระ แผลหนองเลือด และน้ำหล่อเลี้ยงอวัยวะภายในต่าง ๆ

การเพาะแยกและจำแนกชนิดของเชื้อจุลชีพ

ผู้วิจัยเพาะแยกเชื้อโดยการใช้อาหารเลี้ยงเชื้อที่มีความจำเพาะ ทำการจำแนกเชื้อตามลักษณะของโคโลนี ย้อมสีแกรม และคุณสมบัติทางชีวเคมี โดยปฏิบัติตามคู่มือปฏิบัติงานของงานจุลชีววิทยา

กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และตามเกณฑ์มาตรฐานของ Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)

การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ

การทดสอบความไวของสารต้านจุลชีพ ใช้วิธี disc diffusion method ของ Kirby-Bauer โดยมีขั้นตอนดังนี้ ป้ายโคโลนีเชื้อลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ brain heart infusion broth (BHI) นำไปเพาะเลี้ยงที่ 37°C เป็นเวลา 3-4 ชั่วโมง นำเชื้อที่ได้มาปรับความขุ่นโดยผสมลงใน 0.85% โซเดียมคลอไรด์ให้มีความขุ่นเท่ากับสารละลายมาตรฐาน โดยใช้เครื่องวัดความขุ่นที่มีความจำเพาะ 0.5 McFarland standard เพื่อให้ได้เชื้อประมาณ 1.5×10^8 colony forming unit/ml (CFU/ml) จากนั้นใช้ไม้พันสำลีปราศจากเชื้อจุ่มลงในเชื้อที่มีการปรับความขุ่นแล้วป้ายที่ ขุนบนผิวหน้าอาหาร Mueller-Hinton agar (MHA) 3 ระบาย แต่ละระบาย ทำมุมกันประมาณ 60 องศา เพื่อให้แบคทีเรียกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ และวางแผ่นสารต้านจุลชีพ ertapenem (10 µg), imipenem (10 µg) และ meropenem (10 µg) บนจานอาหาร แล้วกดเบา ๆ เพื่อให้ติดแน่นกับผิวหน้าอาหาร นำจานอาหารไปบ่มในตู้เพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 35 °C เป็นเวลา 16-18 ชั่วโมง จากนั้นนำจานอาหารออกมาวัดขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของวงใสรอบแผ่นยา มีหน่วยเป็นมิลลิเมตร นำไปเปรียบเทียบกับขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางและแปลผลตามตารางใน CLSI รายงานผลเป็นความไว (susceptible; S) ไวปานกลาง (intermediate; I) หรือดื้อ (resistant; R) อีกทั้งยังมีการทดสอบหาเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธียืนยันทางฟิโนไทป์ (pheno-

typic confirmatory test) ในแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม Enterobacteriaceae ตามเกณฑ์ที่กำหนดใน CLSI¹⁰⁻¹³

การควบคุมคุณภาพของวิธีการทดสอบโดยใช้เชื้อจุลชีพมาตรฐานที่ทราบขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง inhibition zone ได้แก่ *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 เป็นตัวแทนแกรมบวก *E. coli* ATCC 25922 เป็นตัวแทนแกรมลบกลุ่ม Enterobacteriaceae และ *P. aeruginosa* ATCC 27853 เป็นตัวแทนของแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม non fermented gram-negative bacteria (NFB) และ *K. pneumoniae* ATCC 700603 เป็นตัวแทนในการทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา แสดงค่าความถี่ ค่าเฉลี่ย และร้อยละ

ผลการศึกษา

เชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างปี พ.ศ. 2556-2559 พบเชื้อทั้งหมดจำนวน 3830 isolates โดยพบเป็น *E. coli* จำนวน 788 isolates (ร้อยละ 20.57) และ *K. pneumoniae* จำนวน 389 isolates (ร้อยละ 10.15) พบความชุกของ *E. coli* ที่สร้าง ESBL ในผู้ป่วยมะเร็งระหว่าง ปี พ.ศ. 2556-2559 ร้อยละ 51.52 และ *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL ร้อยละ 33.93 (ตารางที่ 1) และพบว่า *E. coli* ที่สร้าง ESBL ยังคงมีความไวต่อกุ่มยา carbapenem (ertapenem, imipenem และ meropenem) ร้อยละ 93, 96 และ 96 ตามลำดับ (ตารางที่ 2) ส่วนเชื้อ *K. pneumoniae*

ที่สร้าง ESBL มีความไวต่อยาดังกล่าวร้อยละ 69, 86 และ 81 ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

วิจารณ์และสรุป

จากการศึกษาความชุกของการติดเชื้อแบคทีเรียในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างปี พ.ศ. 2556 ถึง 2559 พบผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* มากที่สุด โดยพบร้อยละ 20.57 สอดคล้องกับข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาจุลชีพ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จากโรงพยาบาลทั่วประเทศ จำนวน 46 แห่งในปี พ.ศ. 2556 และมากกว่า 50 แห่งในปี พ.ศ. 2557 ถึง 2558 ส่วนปี พ.ศ. 2559 มีจำนวน 33 แห่ง โดยพบร้อยละ 15.4, 20, 21.6 และ 22.0 ตามลำดับ¹⁴ ซึ่งข้อมูลจาก NIMS hospital ของประเทศไทยอินเดียในปี พ.ศ. 2554 ถึง 2555 ก็พบ *E. coli* มากที่สุดสูงถึงร้อยละ 45.0¹⁵ จากการศึกษาความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติช่วงปี พ.ศ. 2556-2559 พบร้อยละ 51.52 และ 33.93 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ พบว่ามีความแตกต่างกัน โดยพบเป็น *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL มากกว่า *E. coli* ที่สร้าง ESBL เช่น การศึกษาในโรงพยาบาลพุทธชินราช ในปี พ.ศ. 2552 พบเชื้อ *E. coli* ที่สร้าง ESBL ร้อยละ 34.0 ส่วนเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL พบร้อยละ 49¹⁶ และยังพบเชื้อดื้อยาที่เป็นปัญหาของอีกหลายพื้นที่ เช่น การศึกษาของโรงพยาบาลเชียงใหม่ระหว่างปี พ.ศ. 2554 ถึง 2555 พบ *E. coli* ที่สร้าง ESBL ร้อยละ 30.37 และ *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL ร้อยละ 43.66¹⁷ ในขณะที่การศึกษาของโรงพยาบาลน่านปี พ.ศ. 2547

ตารางที่ 1 ความชุกของ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในผู้ป่วยมะเร็งระหว่างปี พ.ศ. 2556-2559

ปี พ.ศ.	<i>E. coli</i> (isolates)		<i>K. pneumoniae</i> (isolates)	
	รวม	ESBL (ร้อยละ)	รวม	ESBL (ร้อยละ)
2556	198	87 (43.94)	78	15 (19.23)
2557	169	85 (50.30)	78	25 (32.05)
2558	181	93 (51.38)	116	50 (43.10)
2559	240	141 (58.75)	117	42 (35.90)

ตารางที่ 2 แบบแผนความไวของ *E. coli* ที่สร้าง ESBL ต่อยากลุ่ม carbapenem ระหว่างปี พ.ศ. 2556-2559

ปี พ.ศ.	<i>Ertapenem</i>	<i>Imipenem</i>	<i>Meropenem</i>
	isolates (%S)	isolates (%S)	isolates (%S)
2556	87 (93)	87 (96)	87 (95)
2557	85 (91)	85 (93)	85 (93)
2558	93 (92)	93 (97)	93 (97)
2559	141 (95)	14 (97)	141 (99)
รวม	406 (93)	406 (96)	406 (96)

S=susceptible

ตารางที่ 3 แบบแผนความไวต่อยาของ *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL ต่อยากลุ่ม carbapenem ระหว่างปี พ.ศ.2556-2559

ปี พ.ศ.	<i>Ertapenem</i>	<i>Imipenem</i>	<i>Meropenem</i>
	isolates (%S)	isolates (%S)	isolates (%S)
2556	15 (94)	15 (94)	15 (83)
2557	25 (65)	25 (85)	25 (81)
2558	50 (49)	50 (77)	50 (70)
2559	42 (66)	42 (87)	42 (88)
รวม	132 (69)	132 (86)	132 (81)

S=susceptible

ถึง 2553 พบ *E. coli* ที่สร้าง ESBL ร้อยละ 21.9 และ *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL ร้อยละ 22.7¹⁸ และ การศึกษาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยมา ปี พ.ศ. 2553 ถึง 2557 พบ *E. coli* ที่สร้าง ESBL และ *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL สูงถึงร้อยละ 41.1 และ 45.1 ตามลำดับ¹⁹ ส่วนรายงานการระบาดของ การเกิด เชื้อดื้อยาที่สร้าง ESBL ในต่างประเทศพบว่า มีลักษณะ คล้ายกับประเทศไทย คือ พบว่า *K. pneumoniae* เกิดการดื้อยาสูงกว่า *E. coli* ตัวอย่างเช่น การศึกษา ในสาธารณรัฐมาซิโดเนีย ในปี พ.ศ. 2554 พบ *E. coli* ที่สร้าง ESBL ร้อยละ 15.7 และ *K. pneumoniae* ที่ สร้าง ESBL ร้อยละ 31.0²⁰ ส่วนการศึกษาของประเท เนปาล ระหว่างปี พ.ศ. 2554 ถึง 2555 พบร้อยละ 21.8 และ 25.5 ตามลำดับ²¹ และพบว่าประเทศอินเดียมี ความชุกของเชื้อดังกล่าวสูงขึ้นมากและสูงกว่าประเทศ อื่นๆ คือ พบร้อยละ 56.92 และ 67.04 ตามลำดับ ในปี พ.ศ. 2554-2555¹⁵ และร้อยละ 61.4 และ 46.2 ในปี พ.ศ. 2552-2555²² ซึ่งสูงขึ้นมากเมื่อเปรียบเทียบกับปี พ.ศ. 2549 ซึ่งพบร้อยละ 30 และ 16 ตามลำดับ²³ ในขณะที่ประเทศญี่ปุ่นพบการระบาดและความชุก ค่อนข้างต่ำ โดยในปีพ.ศ. 2546 ถึง 2554 พบว่าเป็นเชื้อ *E. coli* ที่สร้าง ESBL มากกว่า *K. pneumoniae* ที่ สร้าง ESBL (ร้อยละ 6.4 และ 5.1 ตามลำดับ)²⁴ ซึ่งอาจมี สาเหตุมาจากระบบการควบคุมการใช้ยาและการเฝ้าระวัง ป้องกันโรคติดเชื้ออย่างมีประสิทธิภาพทำให้เชื้อ ไม่สามารถพัฒนาไปเป็นเชื้อดื้อยาได้

สถานการณ์ของเชื้อดื้อยา ESBL ที่ดื้อต่อ ยากลุ่ม carbapenems ซึ่งประกอบด้วยยา 3 ชนิด คือ ertapenem, imipenem และ meropenem ใน

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบ *E. coli* ที่สร้าง ESBL มีความไวต่อยามากกว่าร้อยละ 90 ส่วน *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL มีความไวน้อยกว่า โดยพบว่ามีความไว ต่อยา ertapenem ร้อยละ 69 ส่วน imipenem และ meropenem มากกว่าร้อยละ 80 ซึ่งมีลักษณะ แตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ตัวอย่างเช่น พบ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีความไว ต่อยา imipenem และ meropenem ร้อยละ 99-100 ในการศึกษาของโรงพยาบาลพุทธชินราช ปีพ.ศ. 2550 และ 2552¹⁶ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลน่าน ปี พ.ศ. 2547-2553 พบมีความไวต่อยา ertapenem, imipenem และ meropenem ร้อยละ 96-100¹⁸ และ ให้ผลทำนองเดียวกับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยมา ซึ่งพบความไวมากกว่าร้อยละ 95¹⁹ ส่วนการศึกษาใน โรงพยาบาลเชียงใหม่พบว่าเชื้อดื้อยาที่สร้าง ESBL มี ความไวต่อยา imipenem มากกว่าร้อยละ 97¹⁷ จาก การศึกษาที่กล่าวมาสามารถสรุปได้ว่า ในประเทศไทย ยังคงสามารถใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ในการรักษา เชื้อดื้อยาที่สร้าง ESBL ได้ดี ส่วนการศึกษาในต่างประเทศ เช่น อินเดียและเนปาล พบว่า เชื้อดื้อยาที่สร้าง ESBL มีความไวต่อยา imipenem ร้อยละ 100^{15,21} และร้อยละ 99.4 ในประเทศเคนยา²⁵ และการศึกษาในบังคลาเทศ พบว่ามีความไวต่อยา imipenem, meropenem ร้อยละ 100²⁶ จะเห็นได้ว่ามีความแตกต่างกันในแต่ละ พื้นที่ ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการระบาดและการใช้ยา ในโรงพยาบาลแต่ละแห่งที่แตกต่างกัน

ผลจากการศึกษานี้สรุปได้ว่าการติดเชื้อ ดื้อยาที่สร้าง ESBL มีแนวโน้มสูงขึ้นโดยเฉพาะเชื้อ *E. coli* ที่สร้าง ESBL แต่เชื้อยังคงมีความไวต่อยาใน

กลุ่ม carbapenems ขณะที่เชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL มีแนวโน้มลดลงในปี พ.ศ. 2558 ถึง 2559 แต่พบว่ามีความไวต่อยาในกลุ่ม carbapenems น้อยกว่า *E. coli* ที่สร้าง ESBL อย่างไรก็ตามการศึกษาความชุกและแบบแผนความไวต่อยาทำให้เห็นถึงแนวโน้มของการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่เป็นปัญหา ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจะเป็นประโยชน์ในการเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมและยังเป็นประโยชน์ในงานเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติต่อไป

ปัจจุบันห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยามีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการวินิจฉัยแยกชนิดของเชื้อดื้อยา ดังนั้นนักเทคนิคการแพทย์จะต้องพัฒนาตนเองอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ถูกต้องแม่นยำ มีคุณภาพได้มาตรฐานวิชาชีพ แพทย์สามารถนำผลการตรวจวิเคราะห์ไปใช้ในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. นิตยา อินทรวัดนา, มุทิตา วนาภรณ์. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและสถานการณ์การดื้อยา. วารสารการแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ 2015;22:82-92.
2. Joseph D.C, Yao, Robert C, Moellering, JR. Antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. Manual of clinical microbiology. 7th ed. Washington DC: American Society of Microbiology 1999. p. 1474-504.
3. พงมาน ผู้มีสัตย์, ปิยะรัตน์ จิตกริรมย์, เกียรติศักดิ์ มีพันธ์. การตรวจหาเอนไซม์บีตา-แลคทาเมสชนิดฤทธิ์ขยายและแอมพิซิลิน-แลคทาเมสในเชื้อกลุ่มเอนเทอโรแบคทีเรีย. เวชสารแพทย์ทหารบก 2558;68:165-71.
4. ศิริธร ไทยเจริญ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์). Carbapenem-Resistant Escherichia coli ครั้งแรกในโรงพยาบาลพระปกเกล้า. วารสารศูนย์การศึกษาแพทย์ศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2554;28:238-42.
5. วีวรรณ อาชีวะ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์). ความชุกของเอนไซม์ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ที่แยกได้จากเชื้อดื้อยา

carbapenem resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า ปีพ.ศ. 2555-2556. วารสารศูนย์การศึกษาแพทย์ศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2559;33:314-25.

6. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. การรักษามะเร็งตามหลักสากลที่ปฏิบัติกันอยู่ในประเทศไทย. เข้าถึงได้จาก: www.nci.go.th/th/knowledge/treat.html. สืบค้นเมื่อวันที่ 16 มกราคม 2560.
7. สารานุกรมไทยสำหรับเยาวชน เล่มที่ 9 เรื่องที่ 6 โรคมะเร็ง. การรักษามะเร็ง. เข้าถึงได้จาก: <http://saranukromthai.or.th/sub/book/book.php?book=9&chap=6&page=t9-6-infodetail10.html>. สืบค้นเมื่อวันที่ 16 มกราคม 2560.
8. กุลวดี สุระยุทธปริษา. ภาวะนิ่วโรพีเนียและการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งเด็ก. รามาธิบดีพยาบาลสาร 2553;16:14-26.
9. ชีรพงษ์ ตังบัววิกุล, พญศักดิ์ บุญใจ, กิตติยา ศิริสมโภชน์, ชุตินันท์ พันธุ์ประทุม, นลินี ประกอบวณิชกุล, วิน เดชะเคหะกิจ. การติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำใน โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี อุบัติการณ์ของการติดเชื้อ เชื้อก่อโรค และปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา. ธรรมชาติเวชสาร 2558;15:29-38.
10. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing twenty third Information supplement (M02-A10 and M07-A8); 2013.
11. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing twenty fourth Information supplement (M02-A11, M07-A9), and M11-A8; 2014.
12. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing twenty fifth Information supplement (M02-A12, M07-A10), and M11-A8; 2015.
13. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (M02-A12, M07-A10 and M11-A8; 2016.
14. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center (NARS), National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Thailand. Available at: <http://narst.dmsc.moph.go.th/>. Accessed January 16, 2017.
15. Meeta sharma, Sati pathak, Preeti srivastava. Prevalence and antibiogram of Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) producing Gram negative bacilli and further molecular characterization of ESBL producing Escherichia coli and Klebsiella spp. J Clin Diagn Res 2013;7:2173-7.

16. มุจรินทร์ ติลกเลิศ, ปาริชาติ ธีบุญธาดา. เชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ระหว่างปี 2550-2552. วารสารเทคนิคการแพทย์ 2553;38:3476-85.
17. ชัยพร การะเกตุ. ความชุกของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ชนิดสร้างเอนไซม์ extended spectrum beta lactamase โรงพยาบาลเชียงใหม่ ระหว่างปี 2554-2555. วารสารโรงพยาบาลพิจิตร 2555;28:21-30.
18. เดชพิทักษ์ อมรทิพย์วงศ์, พวงมณี จิตดวงศ์พันธ์, วิภาธร นนทสิทธิ์, ปวีณา มงคลวิสุทธิ์, อำไพ สุภาจีน. ความชุกของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ชนิดสร้างเอนไซม์ Extended-Spectrum Beta-Lactamase จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลน่าน และโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดน่าน ระหว่าง ปี 2547-2553. วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่ 2554;44:169-75.
19. จารุภรณ์ วิศาลสวัสดิ์ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์). ความชุกและแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรสุพรรณบุรี ประเทศไทย. เวชสารโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิร 2558;37:84-94.
20. Kaftandzieva A, Trajkovska-Dokic E, Panovski N. Prevalence and molecular characterization of extended spectrum beta-lactamase (ESBLs) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Prilozi 2011;32:129-41.
21. Shristi Raut, Shishir Gokhale, Bipin Adhikari. Prevalence of extended spectrum beta-lactamases among *Escherichia coli* and *Klebsiella spp* isolate in manipal Teaching Hospital, Pokhara, Nepal. J Microbio Infect Dis 2015;5:69-75.
22. Vishwanath Gurushanthappa, Radhakrishna Manipura, Prasad Subba Rama, Sridhar PN Rao, Krishna Srinivasan. Extended spec beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A Multi-centric Study Across Karnataka. J Lab Physicians 2014;6:7-13.
23. Parul Agrawal, AN Ghosh, Satish Kumar, B Basu, K Kapila. Prevalence of extended-spectrum β -lactamase among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in tertiary care hospital. Indian J Pathol Microbiol 2008;51:139-42.
24. Yong Chong, Shinji Shimoda, Hiroko Yakushiji, Yoshikiyo Ito, Toshihiro Miyamoto, Tomohiko kamimura et al. Community spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* a long-term study in Japan. J Med Microbiol 2013;62:1038-43.
25. Daniel Maina, Paul Makau, Andrew Nyerere, Gunturu Revathi. Antimicrobial resistance patterns in extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in a private tertiary hospital, Kenya. Microbiology Discovery 2013;1:5.
26. Iraj Alipourfard Nilufar Yeasmin Nili. Antibigram of Extended Spectrum beta-Lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from hospital sample. Bangladesh J Med Microbiol 2010;4:32-6.