



ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพต่อความเสี่ยงในการติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* สายพันธุ์สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases

นนทิพัฒน์ พัฒนโชติ^{1*} ทรงสิทธิ์ หอมไกร¹ ณรงค์ชัย สังชา²
ศรียกฤต ภาคมฤค³ วงษ์กลาง กุดวงษา⁴ และ พงษ์เดช สารการ⁵

Received: August 12, 2017

Revised: December 28, 2017

Accepted: January 23, 2018

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* สายพันธุ์สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases (ESBL-producing *K. pneumoniae*) เป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อชนิดนี้จะมีความยุ่งยากซับซ้อน และอาจนำไปสู่การรักษาไม่ประสบผลสำเร็จ วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพต่อความเสี่ยงในการติดเชื้อ ESBL producing *K. pneumoniae* รูปแบบการศึกษาแบบ Case-control study (ใช้อัตราส่วน Case: Controls =1:2) โดยใช้ฐานข้อมูลจากโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลและตัวแปรที่สนใจจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2558 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลได้แก่ สถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงวิเคราะห์ ประกอบด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยวและการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุคูณโดยวิธีโลจิสติก โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value <0.05 ผลการศึกษา กลุ่มศึกษาจำนวน 125 ราย เป็นเพศหญิง ร้อยละ 50.4 อายุเฉลี่ย 62.2 ปี (\pm SD=15.6) สถานภาพสมรสคู่ ร้อยละ 76.0 กลุ่มควบคุมจำนวน 250 ราย เป็นเพศชาย ร้อยละ 55.6 อายุเฉลี่ย 55.0 ปี (\pm SD=17.4) สถานภาพสมรสคู่ ร้อยละ 62.8 ผลการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม carbapenems (OR_{Adj.} =1.9, 95% CI: 1.25-2.98), glycopeptides (OR_{Adj.} =4.1, 95% CI: 1.98-8.45), phenicals (OR_{Adj.} =2.6, 95% CI: 1.09-6.10) และ quinolones (OR_{Adj.} =5.6, 95% CI: 1.89-16.65) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* สรุปผลการศึกษา จากการศึกษาค้นคว้าพบว่าการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems, glycopeptides, phenicals และ quinolones เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae*

คำสำคัญ: *Klebsiella pneumoniae*, Extended-spectrum β -lactamases, ยาต้านจุลชีพ

¹ งานจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด

² กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด

³ กลุ่มงานเวชระเบียน โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด

⁴ โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลเหล่าบัวบาน อำเภอเชียงยืน จังหวัดมหาสารคาม

⁵ ภาควิชาวิทยาการระบาดและชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

*ผู้รับผิดชอบบทความ



Association between antibiotics used and risk of extended-spectrum β -lactamases *Klebsiella pneumoniae* Infection

Nuntiput Putthanachote^{1*}, Songsith Homkrai¹, Norongchai Sangsa²,
Srikrit Pakmaruek³, Wongklang Kudwongsa⁴ and Pongdech sarakarn⁵

Abstract

The Extended-spectrum β -lactamases producing *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-producing *K. pneumoniae*) infection is a public health problem worldwide. The treatments of the infected patients were complicated and might lead to therapeutic failure. Objective of this study was to investigate the association between antibiotics used as a risk of ESBL-producing *K. pneumoniae* infection. A hospital based case-controls study (Case: Controls =1:2), data were collected from Roi Et Hospital data base and all variables of interest were retrieved from medical records. All data of patients and control groups were recorded at Roi Et Hospital between January 1, 2014 to October 31, 2015. Descriptive statistics, univariable analysis and multivariable analysis by multiple logistic regressions were used for statistical analysis. The statistically significant was set at p -value <0.05 . Among 125 cases, 50.4% were female with mean age 62.2 years (SD= ± 15.6) and couple 76.0%. Whereas 250 controls, 55.6% were male with mean age 55.0 years (SD= ± 17.4) and couple was 62.8%. The multiple logistic regressions analysis revealed that patients who received carbapenems (OR_{Adj.} =1.9, 95% CI: 1.25-2.98), glycopeptides (OR_{Adj.} =4.1, 95%CI: 1.98-8.45), phenicals (OR_{Adj.} =2.6, 95%CI: 1.09-6.10) and quinolones (OR_{Adj.} =5.6, 95%CI: 1.89-16.65) for treatment, were at risk of ESBL-producing *K. pneumoniae* infection. In conclusion, this study revealed that carbapenems, glycopeptides, phenicals and quinolones were risk factors for ESBL-producing *K. pneumoniae* infection.

Keywords: *Klebsiella Pneumoniae*, Extended-spectrum β -lactamases, Antibiotics

¹Department of Microbiology, Roi Et Hospital, Roi Et Province, Thailand

²Department of medicine, Roi Et Hospital, Roi Et Province, Thailand

³Department of Medical Record, Roi Et hospital, Roi Et Province, Thailand

⁴Laobuaban Health Promoting Hospital, Chiang Yean District, Mahasarakham Province, Thailand

⁵Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Khon Kaen University, Thailand

*Corresponding author (e-mail: nuntiput101@gmail.com)

บทนำ

โรคติดเชื้อฉวยโอกาสในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* สายพันธุ์สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases (ESBL-producing *K. pneumoniae*) เป็นปัญหาที่สำคัญทางด้านสาธารณสุขในประเทศต่างๆ ทั่วโลก⁽¹⁻⁴⁾ การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* มักมีความซับซ้อนเนื่องจากยาต้านจุลชีพที่จะใช้กับผู้ป่วยมีจำกัด และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อชนิดนี้มักเป็นผู้ป่วยที่ครองเตียงนาน มีร่างกายที่อ่อนแอและมีภูมิคุ้มกันต่ำ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดูแลในหอผู้ป่วยวิกฤตเป็นเวลานาน ผู้ป่วยที่ได้รับการสอดใส่สายสวน อุปกรณ์ทางการแพทย์ต่างๆ ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBLKP เกี่ยวกับการได้รับยาต้านจุลชีพจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม fluoroquinolones, trimethoprim/sulfamethoxazole, aminoglycoside, gentamicin, tetracycline, second- and fourth-generation cephalosporin, β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations และ carbapenems เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ⁽⁵⁻⁷⁾ โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม β -lactam มาก่อนเข้ารับการรักษามีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ 28.1 เท่า ได้รับยาต้านจุลชีพ cefepime มาก่อนมีความเสี่ยง 22.7 เท่า⁽⁸⁾ ได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม fluoroquinolones มีความเสี่ยง 16.0 เท่า ยาในกลุ่ม β -lactams มีความเสี่ยง 5.0 เท่า⁽⁹⁾ ผู้ป่วยที่เคยได้รับยา piperacillin-tazobactam มีความเสี่ยง 6.2 เท่า oxymino-Cephalosporins มีความเสี่ยง 3.7 เท่า⁽¹⁰⁾ และผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม cephalosporins มาก่อนมีความเสี่ยง 7.6 เท่า⁽¹¹⁾ โรงพยาบาลร้อยเอ็ดเป็นโรงพยาบาลศูนย์ ซึ่งการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* เป็นปัญหาสำคัญที่ของผู้ป่วยที่เข้ามารับบริการ จากข้อมูลห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลร้อยเอ็ด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 ถึง พ.ศ. 2557 มีจำนวนเชื้อ *K. pneumoniae* ที่แยกได้

จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยร้อยละ 12.15, 10.81 และ 11.13 ข้อมูลในปี พ.ศ. 2558 (1 มกราคม ถึงวันที่ 31 ธันวาคม) จากการตรวจเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจจำนวน 18,038 ตัวอย่าง พบว่าเชื้อเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* จำนวน 1,718 isolates ซึ่งสูงเป็นลำดับที่ 1 และในจำนวนนี้เป็นเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* จำนวน 633 isolates จากการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจะเห็นว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อชนิดนี้มีหลายปัจจัย และสถิติการติดเชื้อชนิดนี้โรงพยาบาลร้อยเอ็ดมีค่อนข้างสูงและถึงแม้จะมีงานวิจัยจากต่างประเทศที่อธิบายถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* ค่อนข้างมาก โดยการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพต่อความเสี่ยงในการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* ในประเทศไทยยังมีน้อยซึ่งไม่สอดคล้องกับปัญหาที่เกิดขึ้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงความสำคัญดังกล่าว โดยมีวัตถุประสงค์ของงานวิจัยเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาต้านจุลชีพต่อความเสี่ยงในการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* ซึ่งผลที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัยครั้งนี้คือการนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานในการวางแผนรักษาผู้ป่วยเพื่อป้องกันการติดเชื้อดื้อยาชนิดนี้อีกทั้งยังสามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาในครั้งต่อไปในอนาคต

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย เป็นแบบกลุ่มศึกษา กลุ่มควบคุม (case-control study) โดยใช้อัตราส่วนระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเป็น 1:2 ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาทั้งหมดได้มาจากฐานข้อมูลโรงพยาบาลร้อยเอ็ด โดยสืบค้นเก็บรวบรวมข้อมูล ประวัติการรักษาของผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนและจากผลการตรวจเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลร้อยเอ็ด

ประชากรศึกษา คือ ผู้ป่วยทุกรายที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ส่วนกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2558 โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม โดยขนาดของกลุ่มตัวอย่างได้จากการคำนวณตามสูตรของ Schaesselman, 1982¹² โดยใช้อัตราส่วนระหว่างกลุ่มกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเป็น 1 ต่อ 2 จากการคำนวณตามสูตรได้กลุ่มศึกษาทั้งหมด 125 ราย และกลุ่มควบคุม 250 ราย โดยแต่ละกลุ่มมีคุณสมบัติดังนี้

กลุ่มศึกษา (Case) คือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 48 ชั่วโมง ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* เป็นครั้งแรก โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการยืนยันการติดเชื้อจากแพทย์ผู้ทำการรักษาและทำการยืนยันจากข้อมูลกับกลุ่มงานควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด และมีผลการตรวจเพาะเชื้อยืนยันจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก โดยทำการสุมด้วยวิธีการสุมอย่างง่ายจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในช่วงระยะเวลาที่กำหนด

กลุ่มควบคุม (Control) คือผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 48 ชั่วโมง โดยทำการสุมจากผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในช่วงระยะเวลาเดียวกันกับกลุ่มศึกษา เพื่อให้ทั้งสองกลุ่มมีคุณสมบัติใกล้เคียงกันมากที่สุด โดยกลุ่มควบคุมไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* โดยมีเกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลประวัติการรักษาไม่ครบ หรือข้อมูลผลการทดสอบความไวของยาต้านจุลชีพไม่ครบถ้วนสมบูรณ์

ตัวแปรที่ศึกษา (Variables of interest) โดยตัวแปรที่ศึกษาในครั้งนี้ประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ เพศ อายุ สถานภาพสมรส อาชีพ หอผู้ป่วย ระยะเวลาครองเตียง การมีโรคป่วยร่วม และการมีภาวะแทรกซ้อน ส่วนข้อมูลประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพ ได้แก่ การได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม penicillin, cephalosporin, carbapenem, microlide, colistin, glycopeptide, licosamide, phenical, quinolone, sulfonamide,

aminoglycoside โดยทำการจัดให้เป็นตัวแปรกลุ่ม (ใช่/ไม่ใช่)

การตรวจเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการ

ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิกเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยตามหลักการมาตรฐานห้องปฏิบัติการ (CLSI) โดยนำสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยเพาะลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด Blood agar และ MacConkey agar หลังจากนั้นบ่มเพาะในเครื่อง incubator ที่อุณหภูมิ 35 องศา เป็นเวลา 16 ถึง 24 ชั่วโมง โดยลักษณะของเชื้อ *K. pneumoniae* หลังบ่มเพาะจะให้โคโลนีสีชมพูใหญ่ เยิ้ม ขนาด 3-5 มิลลิเมตร หลังจากนั้นเชื้อโคโลนีส่งสัยลงใน TSI (triple sugar iron agar), SIM (sulfide, indole, motility) medium agar, LIA (lysine iron agar), citrate test, urease test, malonate test และบ่มเพาะในเครื่อง incubator ที่อุณหภูมิ 35 องศา เป็นเวลา 16 ถึง 24 ชั่วโมง เพื่อทดสอบปฏิกิริยาชีวเคมีและการแยกวินิจฉัยเชื้อ โดยเชื้อ *K. pneumoniae* จะให้ TSI (A/A) with gas ให้ผลการทดสอบเป็นบวกกับ catalase, lysine decarboxylase test, citrate test, urease test และ malonate test และให้ผลลบต่อการทดสอบ oxidase, motile, indole, ornithine decarboxylase

การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ

การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *K. pneumoniae* โดยใช้วิธีการ Disk diffusion ตามหลักการของ Clinical and Laboratory Standards Institute 2010 (CLSI, 2010) โดยใช้เชื้อ *K. pneumoniae* ATCC 700603 และ *Escherichia coli* ATCC 25922 เป็นสายพันธุ์ควบคุม แผ่นยาต้านจุลชีพที่ใช้ทดสอบทางห้องปฏิบัติการได้แก่ amikacin (AK: 30 µg), ampicillin (AMP:10 µg), cefotaxime (CTX: 30 µg), ceftazidime (CAZ: 30 µg), cefuroxime (CXM: 30 µg), cephalotin (KF: 30 µg), cotrimoxazole(SXT: 25 µg), gentamicin (CN: 10 µg), imipenem (IPM: 10 µg), meropenem (MEM: 10 µg), ertapenem (ETP: 10 µg), doripenem (DOR: 10 µg), tigecyclin (TGC: 15 µg), ciprofloxacin (CIP:5 µg),

piperacilin/tazobactam (TZP: 110 µg) และ cefop-
erazone/sulbactam (Sul=75 µg/30 µg)

การทดสอบการสร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β-lactamases ของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae*

การทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL-producing
K. pneumoniae โดยใช้วิธี disk diffusion โดยยึดหลัก
การตามมาตรฐานของ CLSI, 2010 โดยปฏิบัติตามขั้นตอน
ดังต่อไปนี้ เชื้อโคโลนีเชื้อ *K. pneumoniae* ลงในหลอด
ทดลองหลังจากนั้นปรับความขุ่นให้เท่ากับ 0.5 McFarland
แล้วนำเชื้อป้ายลงในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด Muller Hinton
agar ให้ทั่วและสม่ำเสมอ หลังจากนั้น disk ยาเป็นคู่
โดย cefotaxime (CTX: 30 µg) คู่กับ cefotaxime/
clavulanuc acid (CTX/CLA: 30/10 µg) และ
ceftazidime (CAZ: 30 µg) คู่กับ ceftazidime/clavulanuc
acid (CAZ/CLA: 30/10 µg) ปุ่มเพาะในเครื่อง incubator
ที่อุณหภูมิ 35 องศา เป็นเวลา 16 ถึง 24 ชั่วโมง หาก ESBL
ผลบวกจะพบว่ามีขนาดแตกต่างของ inhibition zone
ของยาแต่ละคู่ ≥ 5 มิลลิเมตร

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลได้แก่ สถิติเชิง
พรรณนา (จำนวน, ร้อยละ, ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบน
มาตรฐาน) เพื่อใช้อธิบายคุณลักษณะทั่วไปของประชากรที่
ศึกษา ส่วนสถิติเชิงอนุมาน ประกอบด้วยการวิเคราะห์
ตัวแปรเชิงเดี่ยว (Univariable analysis) เพื่อนำเสนอค่า
Crude Odd Ratio (ORC) และ 95% CI การวิเคราะห์
ตัวแปรเชิงพหุ (Multivariable analysis) โดยใช้วิธี
วิเคราะห์แบบพหุคูณ (Multiple logistic regression)
เพื่อนำเสนอค่า Adjusted Odd Ratio (OR Adj.) และ
95% CI โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value
 < 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมสำเร็จรูป
Stata version 10.0

ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยได้รับอนุญาตให้เก็บรวบรวมข้อมูลเวช
ระเบียนผู้ป่วยจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลร้อยเอ็ด
จากนั้นผู้วิจัยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลตัวแปรที่สนใจ
ลงในแบบคัดลอกข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้จัดทำขึ้นและ
นำข้อมูลที่ได้ลงในโปรแกรม Excel โดยผู้ช่วยนักวิจัย
1 ท่านเพื่อเตรียมในวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมวิจัย

การทำวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้รับการรับรองจริยธรรม
การวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
โรงพยาบาลร้อยเอ็ดเลขที่ 004/2559 การบันทึกข้อมูล
จะให้เป็นแบบรหัสที่ไม่สามารถเชื่อมโยงกับข้อมูลผู้ป่วยได้
เอกสารงานวิจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลผู้ป่วยต้อง
ทำลายทิ้งทั้งหมดหลังเสร็จสิ้นกระบวนการวิจัยเพื่อเป็นการ
ป้องกันข้อมูลความลับต่างๆ ของผู้ป่วยรั่วไหล การนำเสนอ
ข้อมูลจะเป็นภาพรวมไม่มีการนำเสนอเป็นรายบุคคล
หรือจำเพาะเจาะจงตัวผู้ป่วยและจะไม่มีการเปิดเผยชื่อ
ผู้ป่วยหรือข้อมูลต่างๆ ต่อสาธารณชนไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

กลุ่มศึกษาจำนวน 125 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ
50.4 อายุเฉลี่ย 62.2 ปี (\pm SD=15.6) มีสถานภาพสมรสคู่
ร้อยละ 76.0 ประกอบอาชีพเกษตรกรร้อยละ 66.4
มีระยะเวลาครองเตียงมากกว่า 7 วัน ร้อยละ 52.8 มีโรค
ป่วยร่วมและมีภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 87.2 และ 77.6
ตามลำดับ กลุ่มควบคุมจำนวน 250 ราย เป็นเพศชาย
ร้อยละ 55.6 อายุเฉลี่ย 55.0 ปี (\pm SD=17.4) สถานภาพ
สมรสคู่ร้อยละ 62.8 ประกอบอาชีพเกษตรกรร้อยละ
53.2 มีระยะเวลาครองเตียงน้อยกว่า 7 วัน ร้อยละ 59.6
มีโรคป่วยร่วม และมีภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 63.6 และ
53.2 ตามลำดับ ข้อมูลแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา		กลุ่มควบคุม		p-value
	จำนวน (n=125)	ร้อยละ (%)	จำนวน (n=250)	ร้อยละ (%)	
เพศ					0.881
ชาย	62	49.6	139	55.6	
หญิง	63	50.4	111	44.4	
อายุ					0.395
≤60	88	50.8	113	55.9	
>60	85	49.2	89	44.1	
Mean±SD	62.2±15.6		55.0± 17.4		
สถานภาพ					0.070
โสด	21	16.8	50	20.0	
คู่	95	76.0	157	62.8	
หย่าร้าง	3	2.4	6	2.4	
หม้าย	6	4.8	37	14.8	
อาชีพ					0.282
เกษตรกรกรรม	83	66.4	133	53.2	
รับราชการ	3	2.4	12	4.8	
ค้าขาย	4	3.2	23	9.2	
รับจ้างรายวัน/เดือน	14	11.2	40	16.0	
ว่างงาน/แม่บ้าน/อื่นๆ	21	16.8	42	16.8	
ระยะเวลาครองเตียง					0.026
< 7 วัน	59	47.2	149	59.6	
≥ 7 วัน	66	52.8	101	40.4	
โรคป่วยร่วม					0.320
ไม่มี	16	12.8	91	36.4	
มี	109	87.2	159	63.6	
การมีภาวะแทรกซ้อน					0.004
ไม่มี	28	22.4	117	46.8	
มี	97	77.6	133	53.2	

p- value จากการทดสอบ Chi-Square

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพต่อการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* วิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยวพบว่า การที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม carbapenems (OR crude = 2.0; 95% CI: 1.27-3.04), glycopeptides (OR crude = 3.6; 95% CI: 1.77-7.31), microlides (OR crude = 2.1; 95% CI: 0.95-4.71), phenicols (OR crude = 2.3; 95% CI: 1.99-5.38) และ quinolones (OR crude = 3.0; 95% CI: 1.19-19.78) ส่วนการได้รับยาในกลุ่มพบว่า เป็นปัจจัยเชิงป้องกัน aminoglycosides (OR crude = 0.4; 95% CI: 0.19-0.75) ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 2

ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพต่อการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* วิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุด้วยวิธีพหุถดถอยโลจิสติก

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุด้วยวิธีพหุถดถอยโลจิสติก โดยปรับค่าด้วยเพศ อายุ ผลการวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม carbapenems (OR_{Adj.} = 1.9; 95% CI: 1.25-2.98), glycopeptides (OR_{Adj.} = 4.1; 95% CI: 1.98-8.45), phenicols (OR_{Adj.} = 2.6; 95% CI: 1.09-6.10), และ quinolones (OR_{Adj.} = 5.6; 95% CI: 1.89-16.65) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อชนิดนี้ ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 3

อภิปรายผลการศึกษา

โรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* เป็นปัญหาที่สำคัญทางด้านสาธารณสุขทั่วโลก ผู้ป่วยที่ติดเชื้อชนิดนี้จะส่งผลเกิดความยุ่งยากในการรักษาและมีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตโดยเฉพาะถ้าเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อชนิดนี้มีหลายปัจจัยด้วยกัน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการทำหัตถการและการได้รับยาต้านจุลชีพบางขนาน ซึ่งการศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพต่อความเสี่ยงในการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* โดยผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพ

ในกลุ่ม carbapenems มีความเสี่ยง 1.9 เท่า glycopeptides 4.1 เท่า, phenicols 2.6 เท่า และ quinolones 5.6 เท่า เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อชนิดนี้ โดยการศึกษาในครั้งนี้มีทั้งความแตกต่างจากศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่า การได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม fluoroquinolones, trimethoprim/sulfamethoxazole, gentamicin, aminoglycoside, oxazolidinone, tetracycline, second และ fourth-generation cephalosporin^(5,6) นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างจากการศึกษาที่สหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม β -lactam มาก่อนโดยมีความเสี่ยง 28.1 เท่า และยา cefepime มีความเสี่ยง 22.7 เท่า⁽⁸⁾ แตกต่างจากประเทศจีนที่พบว่าผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่มต้านจุลชีพกลุ่ม cephalosporins, fluoroquinolones, macrolides และ aminoglycosides เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ^(13,14) ส่วนการศึกษาที่ประเทศนอร์เวย์พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม fluoroquinolones มีความเสี่ยง 16.0 เท่า ส่วนยาในกลุ่ม β -lactams ยกเว้น mecillinam มีความเสี่ยง 5.0 เท่า⁽⁹⁾ ที่ได้หวั่นพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคร่วมและได้รับยาต้านจุลชีพ 2 ชนิดหรือมากกว่า 2 ชนิด มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้ 3.71 เท่า⁽¹⁵⁾ ที่ประเทศบราซิลพบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับยา piperacillin-tazobactam มีความเสี่ยง 6.2 ผู้ป่วยที่ได้รับยา oxymino-cephalosporins มีความเสี่ยง 3.7 เท่า⁽¹⁰⁾ ประเทศเม็กซิโกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม cephalosporins มาก่อนมีความเสี่ยง 7.6 เท่า⁽¹¹⁾ การศึกษาที่ประเทศเลบานอน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพในระหว่าง 30 วัน มีความเสี่ยง 7.06 เท่า และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม third-generation Cephalosporins มีความเสี่ยง 28.4 เท่า⁽¹⁷⁾ และการศึกษาที่ประเทศนิวซีแลนด์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม carbapenems เป็นปัจจัยเชิงป้องกัน⁽¹⁸⁾ ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้

ตารางที่ 2 แสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้จ่ายด้านจุลชีพต่อการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดียว

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา		กลุ่มควบคุม		Crude OR	95% CI	p-value
	จำนวน (n=125)	ร้อยละ (%)	จำนวน (n=250)	ร้อยละ (%)			
เพศ							0.881
ชาย	62	49.6	139	55.6	1		
หญิง	63	50.4	111	44.4	1.27	0.58-1.87	
อายุ							0.303
≤60	88	50.8	113	55.9	1		
>60	85	49.2	89	44.1	1.22	0.35-4.49	
Penicillins							
ไม่ใช้	102	81.6	210	84.0	1		
ใช้	23	18.4	40	16.0	1.2	0.67-2.08	0.558
1st cephalosporins							
ไม่ใช้	107	85.6	210	84.0	1		
ใช้	18	14.4	40	16.0	0.8	0.48-1.61	0.686
2nd cephalosporins							
ไม่ใช้	110	88.0	233	89.2	1		
ใช้	15	12.0	27	10.8	1.2	0.56-2.20	0.728
3rd cephalosporin							
ไม่ใช้	39	31.2	86	34.4	1		
ใช้	86	68.8	164	65.6	1.6	0.73-1.83	0.536
4th cephalosporins							
ไม่ใช้	112	89.6	233	93.2	1		
ใช้	13	10.4	17	6.8	1.7	0.75-3.38	0.229
Carbapenems							
ไม่ใช้	61	48.8	163	65.2	1		
ใช้	64	51.2	87	34.8	2.0	1.27-3.04	0.002

OR = Odd Ratio; 95% CI= 95% confident interval; p-value จาก simple logistic regression analysis.

ตารางที่ 2 แสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพต่อการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดียว (ต่อ)

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา		กลุ่มควบคุม		Crude OR	95% CI	p-value
	จำนวน (n=125)	ร้อยละ (%)	จำนวน (n=250)	ร้อยละ (%)			
Microlides							
ไม่ใช้	112	89.6	237	94.8	1		
ใช้	13	10.4	13	5.2	2.1	0.95-4.71	0.067
Licosamides							
ไม่ใช้	107	85.6	224	89.6	1		
ใช้	18	14.4	26	10.4	1.4	0.76-2.75	0.258
Phenicols							
ไม่ใช้	112	89.6	239	95.6	1		
ใช้	13	10.4	11	4.4	2.3	0.99-5.38	0.003
Quinolones							
ไม่ใช้	114	91.2	199	79.6	1		
ใช้	11	8.8	51	20.4	3.0	1.19-89.78	0.034
Sulfamethoxazole /Trimethoprim							
ไม่ใช้	106	84.8	212	84.8	1		
ใช้	19	15.2	38	15.2	1.0	0.55- 1.81	1.000
Tetracyclines							
ไม่ใช้	110	88.0	228	91.2	1		
ใช้	15	12.0	22	8.8	1.4	0.71- 2.83	0.329
Glycopeptides							
ไม่ใช้	103	82.4	236	94.4	1		
ใช้	22	17.6	14	5.6	3.6	1.77-7.31	<0.001
Aminoglycosides							
ไม่ใช้	108	86.4	209	83.6	1		
ใช้	17	13.6	41	16.4	0.4	0.19- 0.75	0.006

OR = Odd Ratio; 95% CI= 95% confident interval; p-value จาก simple logistic regression analysis.

ตารางที่ 3 แสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อยาต้านจุลชีพต่อการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา		กลุ่มควบคุม		OR _C	OR _{Adj.}	95% CI	p-value
	จำนวน (n=125)	ร้อยละ (%)	จำนวน (n=250)	ร้อยละ (%)				
Microlides								
ไม่ใช่	112	89.6	237	94.8	1	1		
ใช่	13	10.4	13	5.2	2.1	2.2	0.95-4.91	0.064
Carbapenems								
ไม่ใช่	61	48.8	163	65.2	1	1		
ใช่	64	51.2	87	34.8	2.0	1.9	1.25-2.98	0.001
Glycopeptids								
ไม่ใช่	103	82.4	236	94.4	1	1		
ใช่	22	17.6	14	5.6	3.6	4.1	1.98-8.45	<0.001
Phenicol								
ไม่ใช่	112	89.6	239	95.6	1	1		
ใช่	13	10.4	11	4.4	2.3	2.6	1.09-6.10	0.033
Quinolones								
ไม่ใช่	114	91.2	199	79.6	1	1		
ใช่	11	8.8	51	20.4	3.0	5.6	1.89-16.65	0.002

OR_C: Crude Odds Ratio; OR_A: Adjusted Odds Ratio ปรับค่าด้วย เพศ และ อายุ; 95% CI: 95% Confident interval; p-value จาก multiple logistic regression analysis.

จากที่กล่าวมาทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* ด้านการใช้ยาต้านจุลชีพของเชื้อชนิดนี้มีความหลากหลาย โดยการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าส่วนใหญ่มีความแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาในหลายประเทศ โดยเฉพาะการใช้ยาต้านจุลชีพในกลุ่ม glycopeptides, phenicols และ quinolones ที่พบว่าเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ของการติดเชื้อชนิดนี้ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากปัจจัยหลายอย่างทั้งปัจจัยภายในผู้ป่วยเองและอาจจะเป็นปัจจัยภายนอกที่ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อดื้อยาชนิดดังกล่าว สำหรับจุดอ่อนในของการศึกษาในครั้งนี้คือขนาดตัวอย่างมีจำนวนน้อยและโรควินิจฉัยหลักของกลุ่มตัวอย่างมีความหลากหลาย อีกทั้งผู้ป่วยบางรายมีภาวะแทรกซ้อนหลายชนิดซึ่งเหตุผลเหล่านี้ อาจจะทำให้การวิเคราะห์ข้อมูลมีความคลาดเคลื่อน เพื่อยืนยันการศึกษาที่ได้ในครั้งนี้จึงควรที่จะศึกษาในผู้ป่วยที่มีโรควินิจฉัยหลักชนิดเดียวกันหรือคล้ายคลึงกัน อยู่หอผู้ป่วยเดียวกัน และมีจำนวนขนาดตัวอย่างที่มากกว่านี้ สำหรับจุดแข็งของงานวิจัยครั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายมีผลการตรวจเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการยืนยันทุกราย และสามารถสืบค้นข้อมูลการศึกษาจากเวชระเบียนได้ทุกรายทั้งกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพในกลุ่ม carbapenems, glycopeptides, phenicols และ quinolones เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* เพื่อเป็นการยืนยันผลการศึกษาวิจัยในครั้งนี้จึงต้องการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีความแตกต่างและมีขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ใหญ่กว่า

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลร้อยเอ็ด ที่ให้การสนับสนุนข้อมูลผลการตรวจเพาะเชื้อและขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ที่อนุญาตให้คณะผู้วิจัยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลจนทำให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Buys H, Muloiwa R, Bamford C, Eley B. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections at a South African children's hospital 2006-2011, a cross-sectional study. BMC Infect Dis 2016; 17;16:570.
2. Adler A, Sturlesi N 'ama, Fallach N, Zilberman-Barzilai D, Hussein O, Blum SE, et al. Prevalence, Risk Factors, and Transmission Dynamics of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: a National Survey of Cattle Farms in Israel in 2013. J Clin Microbiol 2015;53:3515-21.
3. Haller S, Eller C, Hermes J, Kaase M, Steglich M, Radoni A, et al. What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012 reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. BMJ Open 2015 11;5:e007397.
4. Kung C-H, Ku W-W, Lee C-H, Fung C-P, Kuo S-C, Chen T-L, et al. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: a prospective cohort study. J Microbiol Immunol Infect 2015;48:168-74.

5. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients Due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-Producing Extended-Spectrum β -Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology. PloS One 2015;10:e0134737.
6. Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, et al. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. J Infect Chemother 2016 ;22:319–26.
7. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roumbelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. J Antimicrob Chemother 2011 ;66:1383–91.
8. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Chalana IK, Tamam Z, Mohammed M, et al. Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime. Am J Infect Control 2015 ;43:719–23.
9. Søråas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae a case-control study in a low prevalence country. PloS One 2013;8:e69581.
10. Superti SV, Augusti G, Zavascki AP. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. Rev Inst Med 2009; 51:211–6.
11. Mosqueda-Gómez JL, Montañó-Loza A, Rolón AL, Cervantes C, Bobadilla-del-Valle JM, Silva-Sánchez J, et al. Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* A case-control study. Int J Infect s 2008;12:653–9.
12. Schlesselman JJ. Sample size calculation match Case-Control Studies. New York: Oxford University Press; 1982.
13. Quan J, Zhao D, Liu L, Chen Y, Zhou J, Jiang Y, et al. High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China. J Antimicrob Chemother 2017;72:273–80.
14. Li D, Chen Y, Zhang W, Zheng S, Zhang Q, Bai C, et al. Risk factors for hospital-acquired bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* among cancer patients. Ir J Med Sci 2014 ; 183:463–9.
15. Lin H-C, Lai L-A, Wu J-Y, Su Y-M, Chang S-P, Hsueh Y-M. Risk factors for acquiring extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in geriatric patients with multiple comorbidities in respiratory care wards. Geriatr Gerontol Int 2013 ;13:663–71.
16. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roumbelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. J Antimicrob Chemother 2011 ;66:1383–91.

17. Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: a case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control* 2005;33:326–32.
18. Freeman JT, Nimmo J, Gregory E, Tiong A, De Almeida M, McAuliffe GN, et al. Predictors of hospital surface contamination with Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: patient and organism factors. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014 4;3:5.