

ความไวต่อสารต้านเชื้อราของ *Candida species* ที่แยกได้จาก sterile sites ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลศรีนครินทร์

สุกัญญา ศรีกุลบุตร¹, เกษแก้ว เพียรทวีชัย^{2,3*}, สุภากรณ์ พัวเพิ่มพูลศิริ^{2,3}, จุฬารัตน์ ปรีชาตกุล^{2,3}, ประจวบ ชัยมณี¹

บทคัดย่อ

การตรวจหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อรา (Minimum inhibitory concentration : MIC) และรูปแบบความไวต่อยาต้านเชื้อราของเชื้อ *Candida species* ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจ sterile sites ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 46 isolates ซึ่งประกอบด้วยเชื้อ *Candida albicans* 24 isolates เชื้อ *Candida tropicalis* 9 isolates เชื้อ *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* อย่างละ 5 isolates *Candida spp.* 2 isolates และ *C. krusei* 1 isolate นำเชื้อทั้งหมดมาตรวจหาค่า MIC ต่อยาต้านเชื้อรา 7 ชนิด ได้แก่ amphotericin B, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, flucytosine, voriconazole, และ caspofungin โดยใช้ Sensititre YeastOne ในการทดสอบ ผลการศึกษาพบว่าเชื้อ *C. albicans* ให้ผลไวต่อยา fluconazole, flucytosine และ voriconazole ร้อยละ 100 และให้ผลไวต่อยา itraconazole ร้อยละ 96 เชื้อ *Candida spp.* อื่น ๆ ให้ผลไวต่อยา voriconazole ร้อยละ 100 เช่นกัน ไวต่อยา fluconazole, flucytosine และ itraconazole ร้อยละ 77, 91 และ 55 ตามลำดับ ค่า MIC₅₀ และค่า MIC₉₀ ของเชื้อ *C. albicans* ต่อยา amphotericin B มีค่าเท่ากันคือ 0.5 µg/ml ต่อยา fluconazole เท่ากับ 0.25 และ 0.5 µg/ml ตามลำดับ ต่อยา itraconazole เท่ากับ 0.032 และ 0.064 µg/ml ตามลำดับ ต่อยา ketoconazole มีค่าเท่ากันคือน้อยกว่า 0.008 µg/ml ต่อยา flucytosine เท่ากับ 0.12 และ 0.24 µg/ml ตามลำดับ ต่อยา voriconazole มีค่าเท่ากันคือน้อยกว่า 0.008 µg/ml และยา caspofungin มีค่าเท่ากันคือ 0.064 µg/ml สำหรับเชื้อ *Candida spp.* อื่น ๆ ให้ค่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ ต่อยา amphotericin B มีค่าเท่ากันคือ 0.5 µg/ml ต่อยา fluconazole เท่ากับ 1 และ 16 µg/ml ตามลำดับ จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่ายาที่ดีที่สุดคือ voriconazole เพราะให้ผลไวร้อยละ 100 ทั้งเชื้อ *C. albicans* และ *Candida spp.* อื่น ๆ รองลงมา คือยา flucytosine และ fluconazole

คำสำคัญ : การทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อรา ความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ *Candida albicans*, *Candida spp.*

¹ หน่วยจุลชีววิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์

² สายวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ผู้รับผิดชอบบทความ

Antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from sterile sites of patients admitted in Srinagarind hospital

Sukanya Srigulbutr¹, Keskaew Pienthaweechai^{2,3*}, Supaporn Puapermpoonsiri^{2,3}, Chularut Pariyachatigul^{2,3}, Prajuab Chaimanee¹

Abstract

The minimum inhibitory concentrations (MIC) and susceptibility patterns of *Candida* species isolated from sterile sites of patients in Srinagarind hospital were determined. The 46 isolates of *Candida* spp. compose of 24 isolates of *Candida albicans*, 9 isolates of *Candida tropicalis*, 5 isolates of *Candida parapsilosis*, 5 isolates of *Candida glabrata*; 2 isolates of *Candida* spp. and 1 isolate of *C. krusei*. All isolates were tested for MIC determination against 7 antifungal agents; amphotericin B, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, flucytosine, voriconazole and caspofungin by Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel. All *C. albicans* isolates were susceptible to fluconazole, flucytosine and voriconazole whereas 96% of them were susceptible to itraconazole. Similar results occurred when tested with other *Candida* spp. All of *Candida* spp. isolates were susceptible to voriconazole. Susceptibility to fluconazole, flucytosine and itraconazole were 77%, 91% and 55% respectively. MIC₅₀ and MIC₉₀ of *C. albicans* against amphotericin B were the same concentration at 0.5 µg/ml, fluconazole were 0.25 and 0.5 µg/ml, itraconazole were 0.032 and 0.064 µg/ml, ketoconazole were the same level at < 0.008 µg/ml; flucytosine were 0.12 and 0.24 µg/ml; voriconazole were the same level at < 0.008 µg/ml and caspofungin were the same concentration at 0.06 µg/ml. MIC₅₀ and MIC₉₀ of *Candida* spp. to amphotericin B were the same concentration at 0.5 µg/ml; fluconazole were 1 and 16 µg/ml respectively. The results showed that the first choice of antifungal agents was voriconazole because of 100% susceptibility against both *C. albicans* and *Candida* spp. The second choices were flucytosine and fluconazole.

Key words: Antifungal susceptibility; MIC, *Candida albicans*, *Candida* spp.

¹ Clinical Microbiology Unit, Faculty of Medicine, Srinagarind Hospital, ² Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, ³ Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Khon Kaen University

* Corresponding author (e-mail: keskaew@kku.ac.th)

บทนำ

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราในผู้ป่วยได้เพิ่มขึ้น *Candida* spp. เป็นสาเหตุสำคัญหนึ่งที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อแบบลุกลามที่คุกคามต่อสุขภาพผู้ป่วย immunocompromised host ผู้ป่วยหลังผ่าตัด ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยสารเคมี (chemotherapy) และผู้ป่วยติดเชื้อ Human immunodeficiency virus ทำให้เกิดโรคติดเชื้อในเลือดและเสียชีวิตในที่สุดอัตราการติดเชื้อ *Candida* spp. ในกระแสเลือดได้เพิ่มขึ้นทั่วโลก จากการศึกษาของ Samra และคณะ พบการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ *Candida albicans* ในกระแสเลือดผู้ป่วยมะเร็งหลังการผ่าตัดใหญ่ร้อยละ 25-60 และพบการติดเชื้อ non-*Candida albicans* ร้อยละ 35-65 โดยทั่วไปผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสสูงที่จะติดเชื้อราจนอาจโอกาสอยู่แล้ว ด้วยเหตุนี้จึงมีการใช้ยาต้านเชื้อราในการรักษาเพิ่มขึ้นเป็นผลให้เกิดเชื้อสายพันธุ์ที่ดื้อยาต้านเชื้อรามากขึ้น⁽¹⁻⁴⁾ การกระจายของสปีชีส์และความไวต่อสารต้านเชื้อราของเชื้อ *Candida* spp. จะแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ แต่ละภูมิภาคและสถาบันที่ศึกษา มีอุบัติการณ์ของการดื้อยาต้านเชื้อราใน *Candida* spp. เพิ่มขึ้น⁽⁵⁻⁷⁾ การเปลี่ยนแปลงแบบแผนความไวต่อยาต้านเชื้อราที่พบนี้ทำให้ห้องปฏิบัติการจำเป็นต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับรูปแบบของความไวต่อยาต้านเชื้อราที่เป็นปัจจุบันเพื่อให้แพทย์ใช้เป็นแนวทางในการเลือกยาต้านเชื้อราเพื่อรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม ในปัจจุบันการรักษาโรคติดเชื้อราจะนิยมใช้ amphotericin B, fluconazole และ flucytosine ซึ่งพบว่าได้ผลดี และมีการนำ extended-spectrum triazoles ใหม่ ๆ เช่น voriconazole, posaconazole และ ravuconazole เข้ามาในโปรแกรมการรักษาโดยเฉพาะใน *Candida* spp. ที่ดื้อ fluconazole ดังนั้นจึงมีการนำยาเหล่านี้เข้ามาในชุดการทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อรา^(4,8,9)

ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความไวต่อยาต้านเชื้อราของเชื้อ *Candida* spp. ที่ก่อโรค systemic candidiasis ผู้วิจัยจึงได้ศึกษารูปแบบความไวต่อยาต้านเชื้อราของ *Candida* spp. ต่าง ๆ ที่พบ โดยการหาค่า MIC ของยาต้านเชื้อราในเชื้อ *Candida* spp. ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจ sterile site ด้วย Sensititre YeastOne system ซึ่งจะเป็นประโยชน์ให้แพทย์ใช้เป็นแนวทางในการเลือกยาต้านเชื้อราเพื่อรักษาผู้ป่วย candidiasis และเป็นข้อมูลการดื้อยาต้าน

เชื้อราของเชื้อ *Candida* spp. ที่พบในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ต่อไป

วัสดุและวิธีการศึกษา

ยีสต์ที่ใช้ศึกษา

เชื้อ *Candida* ทุก species ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจ sterile sites ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ตั้งแต่ เดือนมกราคม 2549 ถึงเดือนมิถุนายน 2549 จำนวน 46 isolates ซึ่งประกอบด้วย *C. albicans* 24 isolates, *C. tropicalis* 9 isolates, *C. parapsilosis* 5 isolates, *C. glabrata* 5 isolates, *C. krusei* 1 isolate และ *Candida* spp. 2 isolates โดยมีเชื้อที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพการทดสอบคือ *C. parapsilosis* ATCC 22019 และ *C. krusei* ATCC 6258 เก็บรักษาเชื้อในน้ำกลั่นไร้อากาศที่ -70 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำมาใช้ทดสอบโดยเพาะเลี้ยงเชื้อลงบน Blood agar ออบที่ 35 องศาเซลเซียส นาน 24-48 ชั่วโมงเพื่อให้ได้เชื้อบริสุทธิ์

อาหารเลี้ยงเชื้อและยาต้านเชื้อรา

Sabouraud Dextrose agar (SDA) (Oxoid, Hampshire, England), Blood agar (BA) (Oxoid, Hampshire, England), Sensititre YeastOne plates (TREK Diagnostic System, Cleveland, Ohio, USA) ซึ่งแต่ละ plate จะมียาต้านเชื้อรา 7 ชนิดและ dilution range ดังนี้ amphotericin B 0.008 - 16 µg/ml, fluconazole 0.125-256 µg/ml, itraconazole 0.008-16 µg/ml, ketoconazole 0.008-16 µg/ml, flucytosine 0.03-64 µg/ml, voriconazole 0.008-16 µg/ml และ caspofungin 0.008-16 µg/ml

การทดสอบหา MIC

ทดสอบหา MIC โดยใช้วิธี Sensititre YeastOne^(8,10) เตรียม inoculum โดยเชื้อโคโลนียีสต์ 3-5 โคโลนีจาก BA ลงน้ำกลั่นไร้อากาศ 5 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 15 วินาที ปรับความขุ่นให้ได้ 0.5 McFarland Standard ใช้ดูดเชื้อมา 20 ไมโครลิตร ใส่ใน YeastOne inoculation broth 11 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันแล้วดูดเชื้อใส่ลงในหลุมของ Sensititre YeastOne plate หลุมละ 100 µl ออบที่อุณหภูมิ 35° เซลเซียส นาน 24 ชั่วโมง แล้วนำ Sensititre YeastOne plate มาอ่านผล เมื่อมีการเจริญของยีสต์ในยาต้านเชื้อรา จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสีอินดิเคเตอร์จากสีน้ำเงิน (blue)

ไปเป็นสีแดง (red) และหลุมคอนโทรลต้องให้ผลบวกเป็นสีแดง อ่านความเข้มข้นต่ำสุดของหลุมที่เชื้อถูกยับยั้งการเจริญเป็นค่า MIC โดยมีเชื้อยีสต์ *C. parapsilosis* ATCC 22019 และ *C. krusei* ATCC 6258 เป็นเชื้อควบคุมการทดสอบ

ผลการศึกษา

ผลการทดสอบความไวของเชื้อ *Candida* ทั้งหมดต่อยาต้านเชื้อรา 7 ชนิด โดยวิเคราะห์ข้อมูลค่า MIC ของเชื้อเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มเชื้อ *C. albicans* และกลุ่ม *Candida* spp. จากค่า cut off ของ MIC ที่ Sensititre YeastOne System กำหนดให้ประกอบด้วยยา fluconazole, itraconazole flucytosine และ voriconazole พบว่าเชื้อ *C. albicans* ทั้ง 24 isolates (คิดเป็นร้อยละ 100) ให้ผลไวต่อยา fluconazole, flucytosine และ voriconazole ให้ผลไวต่อยา itraconazole 23 isolates (คิดเป็นร้อยละ 96) ส่วนเชื้อ *Candida* spp. อื่น ๆ ให้ผลไวต่อยา fluconazole 17 isolates (คิดเป็นร้อยละ 77) ให้ผลไวต่อยา itraconazole 12 isolates (คิดเป็นร้อยละ 55) และดีอียา 4 isolates (คิดเป็นร้อยละ 18) สำหรับยา flucytosine ให้ผลไว 20 isolates (คิดเป็นร้อยละ 91) ดีอียา 1 isolate (คิดเป็นร้อยละ 4.5) เชื้อให้ผลไวต่อยา voriconazole ทุก isolates (คิดเป็นร้อยละ 100) รายละเอียดดังแสดงใน ตารางที่ 1 ส่วนยาต้านเชื้อราอีก 3 ชนิด คือ amphotericin B, ketoconazole และ caspofungin ยังไม่มีเกณฑ์ในการแปลผล ผลการ

ทดสอบความไวของเชื้อ *Candida* ต่อยาทั้ง 3 ชนิดนี้แสดงไว้ใน ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผล MIC range MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของ *C. albicans* และ *Candida* spp. อื่น ๆ ต่อยาต้านเชื้อรา 7 ชนิด ในเชื้อ *C. albicans* ผล MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของยา fluconazole, flucytosine, itraconazole และ voriconazole ยังมีค่าต่ำกว่า break point มาก แสดงว่าร้อยละ 90 ของเชื้อ *C. albicans* ที่ทดสอบยังมีความไวต่อยาทั้ง 4 ชนิดนี้ สำหรับยาอีก 3 ชนิดที่ไม่มี break point กำหนดให้คือ amphotericin B, ketoconazole และ caspofungin ก็มีค่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ ต่ำ amphotericin B มีค่า MIC₅₀ เท่ากับ MIC₉₀ คือ 0.5 µg/ml ketoconazole มี MIC₅₀ เท่ากับ MIC₉₀ คือ < 0.008 µg/ml และ caspofungin มี MIC₅₀ และ MIC₉₀ เท่ากัน คือ 0.06 µg/ml ส่วนในเชื้อ *Candida* spp. ผล MIC₅₀ ของยา fluconazole MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของยา flucytosine และยา voriconazole ยังน้อยกว่า break point แต่ MIC₉₀ ของยา fluconazole คือ 16 µg/ml ซึ่งเกิน break point ถือว่าดีอียา MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของ itraconazole สูงเกิน break point ส่วนยาอีก 3 ชนิดที่ไม่มี break point กำหนดให้คือ amphotericin B มีค่า MIC₅₀ เท่ากับ MIC₉₀ คือ 0.5 µg/ml ยา ketoconazole มี MIC₅₀ = 0.032 µg/ml MIC₉₀ = 0.5 µg/ml ยา caspofungin มี MIC₅₀ = 0.060 µg/ml และ MIC₉₀ = 0.5 µg/ml

ตารางที่ 1 ค่า MIC ของเชื้อ *Candida albicans* จำนวน 24 isolates และ *Candida* spp. อื่น ๆ 22 isolates* ต่อยาต้านเชื้อรา 4 ชนิด

Antifungal agents	Cut off (µg/ml)				Microorganisms		S		S-DD		IR		R	
	S	S-DD	IR	R			No (%)	Range (µg/ml)	No (%)	Range (µg/ml)	No (%)	Range (µg/ml)	No (%)	Range (µg/ml)
Fluconazole	< 8	16 - 32	-	> 64	<i>C. albicans</i>		24 (100)	0.125 - 1	-	-	-	-	-	-
Flucytosine	< 4	-	8-16	> 32	<i>Candida</i> spp.		17 (77)	0.5 - 4	5 (23)	16 - 32				
					<i>C. albicans</i>		24 (100)	0.03 - 1	-	-	-	-	-	-
					<i>Candida</i> spp.		20 (91)	0.03 - 0.24	-	-	1 (4.5)	16	1 (4.5)	64
Itraconazole	< 0.125	0.25 - 0.5	-	> 1	<i>C. albicans</i>		23 (96)	0.008 - 0.064	1 (4)	0.256	-	-	-	-
					<i>Candida</i> spp.		12 (55)	0.032 - 0.128	6 (27)	0.256-0.5	-	-	4 (18)	1
Voriconazole	< 1	2	-	> 4	<i>C. albicans</i>		24 (100)	0.008 - 0.064	-	-	-	-	-	-
					<i>Candida</i> spp.		22 (100)	< 0.008 - 0.256	-	-	-	-	-	-

* ประกอบด้วย *C. tropicalis* 9 isolates, *C. parapsilosis* 5 isolates, *C. glabrata* 5 isolates, *C. krusei* 1 isolate และ *Candida* spp. 2 isolates

หมายเหตุ ยาด้านเชื้อราอีก 3 ชนิด ที่ทำการทดสอบ คือ Amphotericin B, Ketoconazole และ Caspofungin ยังไม่เกณฑ์ในการแปลผล

S = Susceptible S-DD = Susceptible dose dependent IR = Intermediate resistant R = Resistant

ตารางที่ 2 ค่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของเชื้อ *Candida albicans* และ *Candida* spp. อื่น ๆ

	Range (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Break point (µg/ml)
<i>Candida albicans</i> (n = 24)				
Amphotericin B	0.128 - 1	0.5	0.5	*
Fluconazole	0.125 - 1	0.25	0.5	< 8
Itraconazole	0.008 - 0.256	0.032	0.064	< 0.125
Ketoconazole	< 0.008 - 0.064	< 0.008	< 0.008	*
Flucytosine	0.03 - 1	0.12	0.24	< 4
Voriconazole	< 0.008 - 0.06	< 0.008	< 0.008	< 1
Caspofungin	0.016 - 0.256	0.06	0.06	*
<i>Candida</i> spp. (n = 22)				
Amphotericin B	0.256 - 1	0.5	0.5	*
Fluconazole	0.5 - 32	1	16	< 8
Itraconazole	0.032 - 1	0.128	1	< 0.125
Ketoconazole	< 0.008 - 0.5	0.032	0.5	*
Flucytosine	0.03 - 64	0.06	0.12	< 4
Voriconazole	< 0.008 - 0.256	0.032	0.256	< 1
Caspofungin	0.016 - 0.5	0.060	0.5	*

* ยังไม่เกิดขึ้นในการแปลผล

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

จากการศึกษานี้จำนวนเชื้อ *Candida* spp. ต่าง ๆ ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจ sterile sites ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างเดือนมกราคม-เดือนมิถุนายน 2549 จำนวน 24 isolate จากทั้งสิ้น 46 isolates (คิดเป็นร้อยละ 52) เป็น *C. albicans* ส่วนที่เหลืออีก 22 isolates (คิดเป็นร้อยละ 48) เป็น *Candida* spp. อื่น ๆ คือ *C. tropicalis* 9 isolates, *C. parapsilosis* และ *C. glabrata* จำนวนอย่างละ 5 isolates เชื้อที่มีจำนวนน้อย คือ *Candida* spp และ *C. krusei* จำนวน 2 และ 1 isolate ตามลำดับ *C. albicans* จึงเป็นเชื้อฉวยโอกาสที่พบมากที่สุดที่เป็นสาเหตุก่อโรค systemic candidiasis ในผู้ป่วยโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ซึ่งได้ผลสอดคล้องกับการสำรวจและศึกษาในหลายๆ พื้นที่ทั่วโลกที่พบว่าสายพันธุ์ที่สำคัญในการก่อโรคนี้นี้คือ *C. albicans*^(1,11) รองลงมา คือ *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* และ *C. lusitaniae*^(12,13)

การหา MIC โดยวิธี Sensititre YeastOne เป็นวิธีที่ง่ายในการทดสอบและอ่านผลจากคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิตว่าหากหาค่า MIC ไม่มีการเปลี่ยนสีหลังจากอบ 24 ชั่วโมงก็ให้อ่านผลหลัง 48 ชั่วโมง⁽¹⁰⁾ จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าเพียง 1 ใน 46 isolates เท่านั้นที่หาค่า MIC เปลี่ยนสีเมื่ออบนาน 48 ชั่วโมง

ผลความไวของเชื้อ *Candida* ต่อต้านเชื้อราตามค่า cut off ของ MIC ที่ผู้ผลิตกำหนดให้ได้ผลว่าเชื้อ *C. albicans* ให้ผลไวร้อยละ 100 ต่อยา fluconazole, flucytosine และ voriconazole ส่วน itraconazole ให้ผลไวต่อยาประมาณร้อยละ 96 และไวแบบ S-DD ประมาณร้อยละ 4 เมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาของ Citak S. และคณะ⁽⁴⁾ ซึ่งทดสอบในเชื้อ *C. albicans* 56 isolates และ *Candida* spp. อื่น ๆ 13 isolates และ Samra Z. และคณะ⁽⁷⁾ ซึ่งทดสอบในเชื้อ *C. albicans* 63 isolates และ *Candida* spp. อื่นๆ 78 isolates พบว่าผลการทดสอบความไวต่อ voriconazole มีความสอดคล้องกัน คือ มีความไวร้อยละ 100 แต่ผลการศึกษาของ Citak S. และคณะพบ *C. albicans* ต่อกับ fluconazole ร้อยละ 12.5 และ flucytosine ร้อยละ 5.3 ผลการศึกษาของ Samra Z. และคณะพบว่า *C. albicans* ต่อกับ fluconazole ร้อยละ 1.6

ส่วนผลการศึกษาความไวในกลุ่มเชื้อ *Candida* spp. อื่นๆ พบว่าไวต่อยา voriconazole ร้อยละ 100 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Citak S. และคณะ⁽⁴⁾ และ Samra Z. และคณะ⁽⁷⁾ ส่วนยาอีก 3 ชนิด คือ fluconazole เชื้อมีความไวร้อยละ 77 และเป็น S-DD ร้อยละ 23 ยา itraconazole เชื้อมีความไวร้อยละ 55 เป็น S-DD ร้อยละ 27 และดื้อยา ร้อยละ 18 ยา flucytosine เชื้อมีความไวร้อยละ 91 เป็น intermediate resistant ร้อยละ 45 และดื้อยาร้อยละ 45

สำหรับยา amphotericin B, ketoconazole และ caspofungin ไม่มีค่า cut off ให้แปลผลจากบริษัทผู้ผลิต แต่จากการศึกษาของ Rex และคณะ⁽¹⁴⁾ รายงานว่ายา amphotericin B ค่า MIC > 0.5 µg/ml น่าจะดื้อยา ยา ketoconazole MIC > 0.125 µg/ml น่าจะดื้อยา แม้ว่าการทดสอบครั้งนี้จะได้เชื้อที่มาทดสอบจำนวนไม่มากเท่ากับการทดสอบอื่น แต่ก็เป็เชื้อที่แยกได้จาก sterile site ของผู้ป่วยและข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ก็สามารถรายงานและเก็บเป็นรูปแบบความไวของเชื้อ *Candida* ต่อต้านเชื้อราชนิดต่างๆ เพื่อเป็นข้อมูลรูปแบบแก่แพทย์ใช้เป็นแนวทางในการเลือกยาต้านเชื้อราในการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ แต่อย่างไรก็ตามควรจะต้องไปอีกเพื่อทดสอบต่อไปเพื่อให้ได้ข้อมูลเป็นปัจจุบันมากที่สุด

สรุปการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า voriconazole น่าจะเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ *Candida* ใดๆ ได้ดีที่สุดเมื่อเทียบกับ flucytosine และ fluconazole

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ TREK DIAGNOSTIC SYSTEMS ที่ให้การสนับสนุนให้ Sensititre YeastOne plates มาใช้ในงานนี้ และคณะเทคนิคการแพทย์ ตลอดจนศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้การสนับสนุนการศึกษานี้ นอกจากนี้ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ ที่ให้การสนับสนุนการเก็บเชื้อที่ใช้ในการทดสอบครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Samra Z, Bishara J, Ashkenazi S, Pitlik S, Weinberger M, Lapidot M, Yardeni M, Levy I. Changing distribution of *Candida* species isolated

- from sterile and non-sterile sites in Israel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 542-5.
2. Davey KG, Holmes AD, Johnson EM. Comparative evaluation of fungi tests and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. J Clin Microbiol 1998; 36: 926-30.
3. Ruhnke M, Eigler A, Tennagen I, Geiseler B, Engelmann E, Trautman M. Emergence of flukonazole resistant strains of *Candida albicans* in patients with recurrent oropharyngeal candidosis and human immunodeficiency virus infection. J Clin Microbiol 1994; 32 : 2092-8.
4. Citak S, Ozcelik B, Cesur S. *In vitro* susceptibility of *Candida* species isolated from blood culture to some antifungal agents. Jpn J Infect Dis 2005; 58: 44-6.
5. Pfaller MA, Messer SA, Houston A, Rangel-Frausto MS, Wubin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 31: 289-96.
6. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolker S, Hollis RJ, Diekema DJ. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *C. glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from ARTEMIS antifungal surveillance program conducted in 2001 and 2002. J Clin Microbiol 2004; 42: 3142-6.
7. Samra Z, Yardeni M, Peled N, Bishara J. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in tertiary medical center in Israel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 592-5.
8. Pfaller MA, Espinel-Ingraff, Jones RN. Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal plate for antifungal susceptibility testing of the new triazoles voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. J Clin Microbiol 2004; 42: 4577-80.
9. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolker S, Diekema DJ. *In Vitro* susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species to itraconazole: global survey of 9,359 isolates tested by Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods. J Clin Microbiol 2005; 43: 3807-10.
10. Espinel-ingroff A, Warnock DW, Vazquez JA, Arthinton Skaggs BA. *In vitro* antifungal susceptibility methods and clinical implication of antifungal resistance. Med Mycol 2000; 38: 293-304.
11. สมณีย์ สุขรุ่งเรือง. สำทางการแพทย์. ใน สมณีย์ สุขรุ่งเรือง (บรรณาธิการ) เชื้อราก่อโรคและโรคเชื้อรา บริษัทสารมวลชนจำกัด: คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล 2529; 1/144-9.
12. พรรณกร อัมวิทยา. ยีสต์และโรคที่เกิดจากยีสต์. ใน พรรณกร อัมวิทยา (บรรณาธิการ) เชื้อราก่อโรคในคน. บริษัทสารมวลชนจำกัด, กรุงเทพฯ 2535: 1/59-72.
13. McGinnis MR. Laboratory handbook of medical mycology. New York : Academic Press, 1980: 387-96.
14. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing : practical aspects and current challenges. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 643-58.