

ความไวต่อยา ceftazidime ของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* จากผู้ป่วยโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

ภาวนา พนมเขต^{1*}, สุรศักดิ์ แวนรัมย์¹, จุฑารัตน์ จิตติมณี¹, นิตยา ธีระวัฒน์สุข², จิราภรณ์ นิลสกุล²,
สมบุรณ์ นันตโลศีต³

บทคัดย่อ

Burkholderia pseudomallei เป็นเชื้อสาเหตุที่ก่อโรคmelioidosis เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับอาการแสดงทั้งแบบเกิดโรคติดเชื้อในกระแสเลือดอย่างเฉียบพลันและการติดเชื้อเรื้อรัง ยา ceftazidime เป็นยาที่นิยมใช้ในการรักษาเพื่อกำจัดเชื้อ *B. pseudomallei* วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อทดสอบความไวของยา ceftazidime ต่อเชื้อ *B. pseudomallei* ด้วยวิธี standard disc diffusion และการทดสอบ minimal inhibitory concentration (MIC) ในเชื้อจำนวน 78 ตัวอย่างที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2553 ถึงเดือนพฤษภาคม 2554 และเปรียบเทียบกับบันทึกผลการรักษาของผู้ป่วย ผลการทดสอบแสดงให้เห็นว่า *B. pseudomallei* ไวต่อยา ceftazidime ด้วยวิธี standard disc diffusion และมีค่า MIC $\leq 1-2$ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ceftazidime หายจากโรคเพียงร้อยละ 30.3

คำสำคัญ: *B. pseudomallei*, MIC, Standard disc diffusion

¹วิทยาลัยแพทยศาสตร์และการสาธารณสุข มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

85 ถนนสกลมารค์ อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190

² หน่วยจุลชีววิทยา ³ หน่วยควบคุมและเฝ้าระวังโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์
จังหวัดอุบลราชธานี 34190

* ผู้รับผิดชอบบทความ



Susceptibility of ceftazidime for *Burkholderia pseudomallei* in patients at Sapprasithiprasong Hospital

Pawana Panomket^{1*}, Surasak Wanram¹, Jutharat Jittimane¹,
Nitaya Teerawatanasuk², Jiraporn Nilsakul², Somboon Nuntalohit³

Abstract

Burkholderia pseudomallei is the causative agent of melioidosis, a disease that can involve acute septicemia and chronic infection. Ceftazidime is the most popular choice of therapy for the eradication of *B. pseudomallei*. The aim of this study was to test the antimicrobial activity of ceftazidime applied to *B. pseudomallei* by standard disc diffusion and minimal inhibitory concentration (MIC). A total of 78 isolates of *B. pseudomallei* from patients admitted to Sapprasithiprasong Hospital between November 2010 to May 2011 were included in this study. Medical records of the patients were reviewed. It was shown that *B. pseudomallei* was susceptible to ceftazidime by standard disc diffusion with MICs of $\leq 1 - 2 \mu\text{g/ml}$. However, only 30.3 % of the patients receiving ceftazidime were recovered.

Keywords: *B. pseudomallei*, MIC, Standard disc diffusion

¹College of Medicine and Public Health, Ubon-Ratchathani University

85 Sathollamark Rd. Warin Chamrap District, Ubon Ratchathani Province 34190, Thailand

²Microbiology Laboratory, ³Infectious disease control Department, Sapprasithiprasong Hospital, Ubon Ratchathani 34190, Thailand

* Corresponding author: (e-mail: panomketp@yahoo.com)

บทนำ

โรคเมลิออยโดสิสเป็นโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* เป็นแบคทีเรียแกรมลบรูปร่างแท่ง จากการศึกษาพบว่าความชุกของโรคเมลิออยโดสิสในภาคตะวันออกเฉียงเหนือสูงกว่าภาคอื่นๆของประเทศอย่างมีนัยสำคัญคือ ประมาณ 8-10 เท่า⁽¹⁾ โดยเฉพาะจังหวัดอุบลราชธานี พบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเนื่องจากติดเชื้อ *B. pseudomallei* ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โดยเฉลี่ยปีละ 150-170 คน และผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตด้วยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เชื้อ *B. pseudomallei* สามารถเจริญได้ดีในดินและน้ำ⁽²⁾ และพบว่าผู้ป่วยมักเป็นโรคในช่วงฤดูฝนเนื่องจากติดเชื้อจากแบคทีเรียที่ซ่อนตัวอยู่ในดินเข้าสู่ร่างกายทางบาดแผล เชื้อ *B. pseudomallei* เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในชุมชนมากถึงร้อยละ 20 และมีความรุนแรง โดยมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 60-80⁽³⁾ ผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอยู่ก่อนแล้ว เช่น เบาหวาน โลหิตจาง เป็นต้น ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มักเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ระบบภูมิคุ้มกันไม่ดี จึงง่ายต่อการติดเชื้อในสิ่งแวดล้อม ผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่ไม่ได้รับการรักษา จะเสียชีวิตภายใน 24-48 ชั่วโมง หลังจากมีอาการแสดงและเสียชีวิตร้อยละ 80-90⁽⁴⁾ ปัจจุบันยา ceftazidime จัดเป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *B. pseudomallei* โดยการฉีดเป็นเวลา 10-14 วัน มีการศึกษาพบว่าการใช้ยา ceftazidime แต่เนิ่นๆจะลดอัตราการตายได้ถึงร้อยละ 50⁽⁵⁾ และยังไม่มีการรายงานผลการทดสอบความไวของยา ceftazidime ที่ดื้อต่อเชื้อ *B. pseudomallei* ด้วยวิธี standard disc diffusion อย่างไรก็ดีตาม แม้ไม่พบการรายงานการดื้อต่อยา ceftazidime ด้วยการทดสอบด้วยวิธี standard disc diffusion ก็ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ceftazidime ยังคงมีอัตราการตาย และพบรายงานการกำเริบใหม่ของโรคในอัตราที่สูง⁽⁴⁾ การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความไวของยา ceftazidime ด้วยวิธี standard disc diffusion และทดสอบ minimal inhibitory concentration (MIC) เปรียบเทียบกับผลการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *B. pseudomallei* ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2553 ถึง เดือนพฤษภาคม 2554

วัสดุและวิธีการศึกษา

แบคทีเรีย

เป็นเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2553 ถึง เดือนพฤษภาคม 2554 วินิจฉัยเป็น *B. pseudomallei* โดยการทดสอบทางชีวเคมีและทดสอบปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันกับ polyclonal และ monoclonal antibodies⁽⁶⁾

การทดสอบความไวด้วยวิธี Standard disc diffusion

เตรียมเชื้อโดยเฉพาะเลี้ยงบน Ashdown's agar และเลือก 1 โคโลนี เลี้ยงใน trypticase soy broth (Hardy Diagnostics Criterion, Santa Maria, USA) นำไปปั่นเพาะเชื้อที่ 37 °C 24 ชั่วโมง เขย่าด้วยความเร็ว 200 รอบต่อนาที จากนั้นเตรียมเชื้อให้เป็น mid-log phase โดยดูดเชื้อ 1 มิลลิลิตร ลงใน TSB 50 มิลลิลิตร และนำไปปั่นในตู้ปั่นเพาะเชื้อ 37°C และเขย่าด้วยความเร็ว 200 รอบต่อนาที เป็นเวลา 3 ชั่วโมง และปรับความขุ่นให้ได้เท่ากับ McFarland No. 0.5 ใช้ไม้พันสำลีปราศจากเชื้อ จุ่มเชื้อ และป้ายลงบนอาหาร Mueller Hinton agar (Hardy Diagnostics) จากนั้นวาง paper disc ของยา ceftazidime ขนาด 30 µg/disc (Oxoid, Basingstoke, Hants, UK) นำไปปั่น 37 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และอ่านผลโดยวัดขนาดบริเวณใสรอบๆ paper disc (inhibition zone) ควบคุมคุณภาพการทดลองโดยทดสอบยา ceftazidime กับเชื้อ *Escherichia coli* ATCC 25922 วัดขนาดบริเวณใสรอบๆ paper disc อยู่ในช่วง 25-32 มิลลิเมตร (mm) โดยใช้เกณฑ์การแปลผลตาม Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixteenth informational supplement สำหรับยา ceftazidime ดังนี้ Resistant (R) ≤ 14 mm, Intermediately susceptible (I) 15-17 mm และ Susceptible (S) ≥ 18 mm⁽¹⁴⁾

การทดสอบความไวด้วยวิธี MIC

ทดสอบ MIC โดยใช้ชุดทดสอบของ Sensititre Non-Fermenter plate (TREK Diagnostic systems, Biosciences Inc., Magellan, USA) ที่มีความเข้มข้นของยา ceftazidime ที่ใช้ในการทดสอบอยู่ในช่วง 1-16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (µg/ml) เตรียมเชื้อที่นำมาทดสอบโดยเลี้ยงใน Ashdown's agar และเลือก 3-5 โคโลนี เชียลงในน้ำกลั่นปราศจากเชื้อ 3 มิลลิลิตร ปรับความขุ่นให้เท่ากับ McFarland

No. 0.5 จากนั้นดูดมา 10 ไมโครลิตร (μL) ใส่ลงไปในหลอดที่มี Mueller Hinton broth with N-tris(hydroxymethyl)methyl-2-aminoethanesulfonic acid; 2-(2-[hydroxy-1,1-bis(hydroxymethyl)ethyl] amino) ethane sulfonic acid, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$ (TES) buffer 11 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันดี ดูดเข้ามา 50 ไมโครลิตร ใส่ลงไปใน Sensititre Non-Fermenter plate แล้วนำไปบ่ม 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และอ่านผล ถ้าหลุมที่มีเชื้อขึ้นจะเห็นการตกตะกอนของเซลล์เป็นกระดุมอยู่ก้นหลุม อ่าน MIC ที่ความเข้มข้นต่ำสุดที่ไม่พบการตกตะกอน โดยมีหลุม positive ซึ่งพบตะกอนเซลล์ในหลุม และ negative control ซึ่งไม่พบตะกอนเซลล์ในหลุม โดยใช้เกณฑ์การแปลผลตาม Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixteenth informational supplement สำหรับยา ceftazidime ดังนี้ $R \geq 32 \mu\text{g/ml}$, $S \leq 8 \mu\text{g/ml}$ ⁽¹⁴⁾ Reference strain เป็น *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 โดยมีค่า MIC 1-4 $\mu\text{g/ml}$

ข้อมูลการรักษาผู้ป่วย

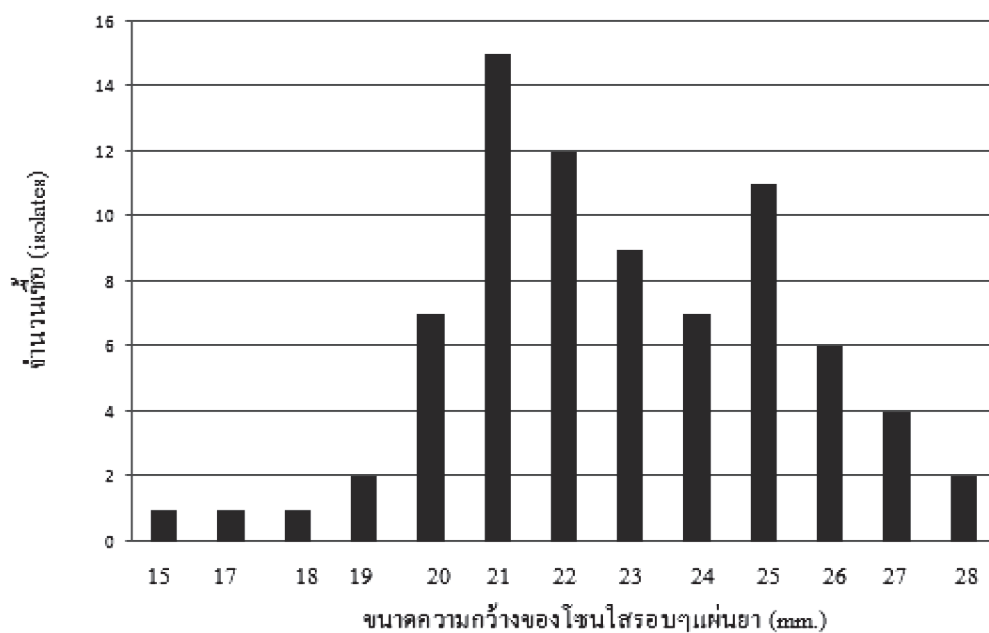
เก็บข้อมูลการรักษาผู้ป่วยที่ผลการเพาะเชื้อพบ *B. pseudomallei* จากบันทึกผลการรักษาของผู้ป่วย (medical record)

ผลการศึกษา

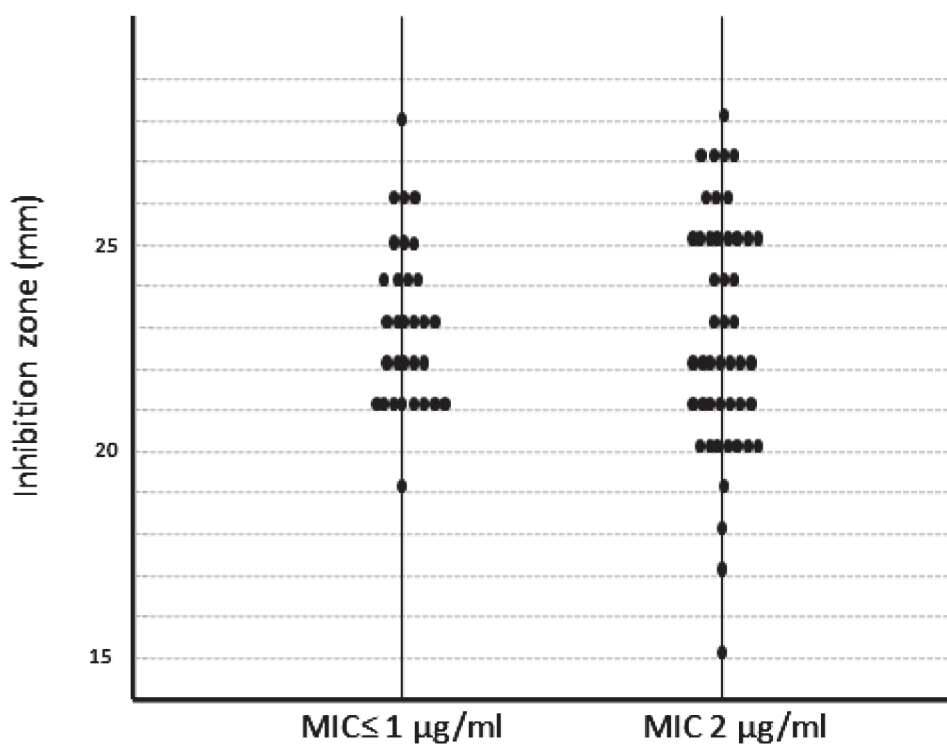
จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ผลการเพาะเชื้อพบ *B. pseudomallei* ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตั้งแต่ เดือนพฤศจิกายน 2553 ถึง เดือนพฤษภาคม 2554 มีจำนวน 78 ราย แหล่งที่พบส่วนใหญ่มาจากเลือด (ร้อยละ 71) รองลงมาเป็นหนองที่ได้จากอวัยวะต่างๆ เช่น ตับ ตับอ่อน (ร้อยละ 15) เสมหะ (ร้อยละ 11) และปัสสาวะ (ร้อยละ 3) ผลการทดสอบความไวของเชื้อ *B. pseudomallei* ต่อยา ceftazidime ด้วยวิธี standard disc diffusion พบว่า *B. pseudomallei* ร้อยละ 97.4 ไวต่อยา ceftazidime และ intermediately susceptible ร้อยละ 2.6 โดยมีช่วงของโซนในสรอบๆแผ่นยา ตั้งแต่ 15-28 มิลลิเมตร (รูปที่

1) มากกว่าร้อยละ 90 มีขนาดโซนในสรอบๆแผ่นยามากกว่าหรือเท่ากับ 20 มิลลิเมตร ผลการทดสอบ MIC ด้วยยา ceftazidime มีค่า MIC ≤ 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 31 isolates (ร้อยละ 39.2) ให้ค่า inhibition zone ในช่วง 15-28 mm และ MIC 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 47 isolates (ร้อยละ 60.2) ให้ค่า inhibition zone ในช่วง 19-28 mm (รูปที่ 2) จากการทดสอบผลของวิธี MIC และวิธี standard disc diffusion ด้วย Mann-Whitney test พบว่าผลการทดสอบของทั้งสองวิธีไม่สัมพันธ์กัน ($P = 0.125$)

ในจำนวนผู้ป่วย 78 รายได้รับการรักษาด้วยยา ceftazidime จำนวน 66 ราย และไม่ได้รับการรักษาด้วยยา ceftazidime จำนวน 12 ราย ประกอบด้วย ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนให้ยาจำนวน 3 รายและผลการทดสอบ MIC เท่ากับ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แพทย์ส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลชุมชน จำนวน 2 ราย ไม่สมัครใจรับบริการกลับบ้านจำนวน 6 ราย และได้รับยา cotrimoxazole และ doxycycline กลับไปรับประทานต่อที่บ้าน 1 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ceftazidime ทั้ง 66 ราย พบว่าหลังจากที่ได้รับยาแล้ว เสียชีวิต จำนวน 9 ราย ผลการทดสอบ MIC เท่ากับ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 7 isolates และ MIC ≤ 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 2 isolates ในจำนวนนี้เสียชีวิตหลังให้ยา ceftazidime ไปเพียง 1 วัน โดยได้รับยาขนาด 2 กรัม วันละครั้ง จำนวน 6 ราย มีผู้ป่วยตอบสนองต่อยาดี หายจากโรคและแพทย์อนุญาตให้กลับบ้านได้จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 30.3) กลุ่มนี้เชื้อมีค่า MIC 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 15 isolates และ MIC ≤ 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 5 isolates และหลังจากได้รับยา ceftazidime แล้วอาการไม่ดีขึ้นจำนวน 46 ราย (ร้อยละ 69.7) ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ไม่สมัครใจอยู่ต่อ ขอลกลับบ้าน จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 24.2) และเสียชีวิต จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.5) (ตารางที่ 1) และแพทย์เปลี่ยนยาเป็นยา imipenem หรือ meropenem จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 40.9) หลังจากเปลี่ยนยาแล้วผู้ป่วยอาการดีขึ้นจำนวน 8 ราย แพทย์ส่งกลับไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลชุมชน 5 ราย เสียชีวิต 5 ราย และปฏิเสธการรักษา 9 ราย



รูปที่ 1 ผลการทดสอบความไวต่อยา ceftazidime ของ *B. pseudomallei* จำนวน 78 isolates โดยวิธี standard disc diffusion



รูปที่ 2 แสดงค่า inhibition zone กับค่า MIC ของเชื้อแต่ละตัวอย่าง

ตารางที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วยที่พบเชื้อ *B. pseudomallei* จำนวน 78 ราย

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา ceftazidime 12 ราย (ร้อยละ 15.4)				ได้รับการรักษาด้วยยา ceftazidime 66 ราย (ร้อยละ 84.6)			
	ได้รับยา cotri- moxazole + doxycy- cline (1)	เสียชีวิต (3)	ไม่สมัคร ใจอยู่ รพ. (6)	ส่งต่อ	ตอบสนองดี หายป่วย (20)	ได้รับยาอาการไม่ดีขึ้น 46 ราย		
						เปลี่ยนยา (27)	ไม่สมัครใจ อยู่ รพ. (16)	เสียชีวิต (3)
< 1	0	0	2	0	5	24	0	0
2	1	3	4	2	15	3	16	3

หมายเหตุ: เปลี่ยนยา = เปลี่ยนยาเป็น Imipenem หรือ Meropenem

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

เชื้อ *B. pseudomallei* ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตั้งแต่ เดือน พฤศจิกายน 2553 ถึง เดือนพฤษภาคม 2554 จำนวน 78 ราย ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพด้วยวิธี standard disc diffusion พบว่าเชื้อที่แยกได้ทั้งหมดมีความไวต่อยา ceftazidime ร้อยละ 97.4 และมีค่า MIC ≤ 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ร้อยละ 39.2 และ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ร้อยละ 60.2 ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 78 รายได้รับการรักษาด้วยยา ceftazidime จำนวน 66 ราย ผู้ป่วยหายจากโรคและแพทย์อนุญาตให้กลับบ้านได้ จำนวน 20 ราย และผู้ป่วยจำนวน 46 ราย ที่ได้รับยา ceftazidime แล้วอาการไม่ดีขึ้น แพทย์เปลี่ยนยารักษาเป็นยาในกลุ่มที่แรงขึ้น บางส่วนไม่สมัครใจรับการรักษาต่อและบางส่วนเสียชีวิต จากข้อมูลเบื้องต้นจะเห็นได้ว่าแม้ว่าผลการทดสอบความไวของยา ceftazidime ในหลอดทดลองทั้งการทดสอบด้วย standard disc diffusion และการศึกษา MIC จะเห็นว่ายาสามารถยับยั้งเชื้อได้ดี แต่ผู้ป่วยร้อยละ 69.7 ที่พบว่าผลการรักษาไม่สอดคล้องกับผลการทดสอบความไวทางห้องปฏิบัติการ ถึงแม้ว่า ceftazidime จัดเป็นยา third generation cephalosporin ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ได้กว้างในการต่อต้านแบคทีเรียทั้งแบคทีเรียกลุ่มแกรมบวกและแบคทีเรียแกรมลบ และมีฤทธิ์ต่อต้าน *Pseudomonas aeruginosa* ยามีฤทธิ์ bactericidal และออกฤทธิ์โดยการ

ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย โดยจับกับ penicillin-binding protein (PBP) และการกระตุ้นเอนไซม์ autolysin ทำให้แบคทีเรียย่อยสลายตัวเอง⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษา minimum bactericidal concentration (MBC) เพื่อดูว่ายาสามารถฆ่าเชื้อได้ดีหรือไม่ต่อไป ปัจจัยที่มีผลต่อการให้ ceftazidime แล้วไม่ได้ผลน่าจะมีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย เช่นเชื้อ *B. pseudomallei* ที่แยกได้จากผู้ป่วยเมื่อนำมาทดสอบความไวให้ผลการทดสอบที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ แต่ในร่างกายผู้ป่วยอาจมีเพียงบางเซลล์ที่ดื้อ ต่อ ceftazidime ที่รอดจากการถูกฆ่าด้วยยาแล้วมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนแบบ binary fission นำมาสู่การตอบสนองต่อยาไม่ดี⁽⁸⁾ และการรักษาด้วย ceftazidime มีผลข้างเคียงหลายประการ เช่น มีผลต่อระบบประสาท ระบบเลือดหรือมีปฏิกิริยาภูมิไวเกินเกิดขึ้น ผู้ป่วยบางกลุ่มอาจไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาไม่ได้⁽⁹⁾ ทำให้ไม่สมัครใจรับการรักษาต่อ ยจึงไม่สามารถเข้าไปกำจัดเชื้อได้หมด ทำให้เชื้อที่เหลืออยู่ดื้อยาและแบ่งตัวเพิ่มจำนวน การดื้อต่อยา ceftazidime เพียงบาง sub-population อาจทำให้การทดสอบความไวด้วยวิธี standard disc diffusion และการศึกษา MIC ไม่สามารถตรวจพบได้⁽¹⁰⁾ จากการรายงานของ Niumsups et al. พบว่าเมื่อนำเชื้อ *B. pseudomallei* มีค่า MIC เท่ากับ 1-2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มาเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียา ceftazidime ในปริมาณสูง พบว่าสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเอนไซม์ β -lactamase ซึ่งเมื่อนำมาทดสอบ MIC พบว่า มีค่า MIC อยู่ในช่วง 4-8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และจำแนกได้ว่าเป็น

ยีน class D β -lactamase เหมือนกันกับเอนไซม์ oxacillinase จากเชื้อ *Ralstonia pickettii*⁽¹¹⁾ ในเวลาใกล้เคียงกัน ผลการศึกษาของ Tribuddharat *et al.* พบยีน *penA* ที่ encode บน class A β -lactamase ใน clinical isolates ของเชื้อ *B. pseudomallei* ซึ่งเชื้อเหล่านี้มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 64 ถึงมากกว่า 256 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าเชื้อ *B. pseudomallei* สามารถสร้างเอนไซม์ β -lactamase ชนิดฤทธิ์ขยาย และส่งผลต่อการให้ยาในกลุ่ม β -lactam หลายชนิด⁽¹²⁾ ซึ่งเป็นได้ว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา ceftazidime ไม่ดีอาจจะมีการสร้างเอนไซม์ β -lactamase อย่างไรก็ดีตามควมมีการศึกษาต่อของเชื้อกลุ่มนี้ว่ามียีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ β -lactamase หรือไม่ เนื่องจากในการศึกษานี้ในผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาด้วยยา ceftazidime ไม่ได้ผลส่วนใหญ่มีค่า MIC 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Niumsup *et al.* ดังนั้นการทดสอบความไวด้วยวิธี standard disc diffusion และ MIC อาจไม่เพียงพอต่อการสนับสนุนว่ายาสามารถกำจัดเชื้อได้ดี นอกจากนี้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *B. pseudomallei* การให้ supplement treatment ร่วมกับยาปฏิชีวนะจะทำให้การรักษาได้ผลดี การควบคุมภาวะ metabolic acidosis, ketosis, การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดผู้ป่วย และการให้เครื่องช่วยหายใจ⁽¹³⁾ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะช่วยให้งานของ phagocytic cells ทั้งหลายทำงานได้ดีขึ้น และน่าจะมีผลต่อการรักษาผู้ป่วย ดังนั้นถึงแม้ว่ายา ceftazidime จะให้ผลดีต่อการต้าน *B. pseudomallei* แต่การให้ supplement treatment ร่วมกับยาปฏิชีวนะก็มีผลให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้น

ผู้ป่วยที่ได้รับยา ceftazidime อาการไม่ดีขึ้น แพทย์เปลี่ยนการรักษาด้วยยา imipenem หรือ meropenem จำนวน 27 ราย พบว่า ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ร้อยละ 29.6 และเสียชีวิต ร้อยละ 18.5 ที่เหลือเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลชุมชนและปฏิเสธการรักษา ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Cheng *et al.* พบว่าผู้ป่วยโรคmelioidosis ที่ได้รับการรักษาด้วยยา ceftazidime และ meropenem ให้ผลไม่แตกต่างกัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา meropenem มีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 19 ซึ่งการรักษาด้วยยา meropenem ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการรักษาแทนยา ceftazidime⁽¹⁵⁾ ในการศึกษาเปรียบเทียบความไวของ *B. pseudomallei* ต่อยา meropenem และ ceftazidime ของ

Inglis *et al.* พบว่าการทดสอบ standard disc diffusion ด้วยยา meropenem มีช่วงโซนในสรอบๆแผ่นยา ตั้งแต่ 22-31 มิลลิเมตร และเมื่อเปรียบเทียบการทดสอบความไวด้วยวิธี intracellular MIC และ conventional MIC พบว่า MIC ของยาทั้ง meropenem และ ceftazidime มีค่าสูงขึ้นเมื่อทดสอบด้วยวิธี intracellular MIC อย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁶⁾ ส่วนผลการทดสอบความไวด้วยวิธี standard disc diffusion ของยา ceftazidime ส่วนใหญ่ร้อยละ 90 มีช่วงของโซนในสรอบๆแผ่นยา 24-30 มิลลิเมตร⁽¹⁶⁾ ในขณะที่การศึกษานี้พบว่าผลการทดสอบความไวด้วยยา ceftazidime ลดลงโดยร้อยละ 90 มีขนาดโซนในสรอบๆแผ่นยา ceftazidime มากกว่าหรือเท่ากับ 20-28 มิลลิเมตร

ในการศึกษา time killing assays ของ Vorachit *et al.* พบว่าผลการทดสอบของยา cotrimoxazole ร่วมกับ doxycycline ให้ผลเป็น antagonism เมื่อนำมาทดสอบกับเชื้อ *B. pseudomallei* ทั้งสายพันธุ์ที่ดื้อและไวต่อยา ceftazidime⁽¹⁷⁾ แต่อย่างไรก็ตามสำหรับการรักษา maintenance phase ในผู้ป่วยโรคmelioidosis การรักษาด้วยยา cotrimoxazole ร่วมกับ doxycycline เป็นเวลา 20 สัปดาห์ มีอัตราการกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 3 ในขณะที่การให้การรักษาด้วยยา ciprofloxacin และ azithromycin มีอัตราการกลับเป็นซ้ำถึงร้อยละ 22 ดังนั้นการรักษาด้วยยา cotrimoxazole ร่วมกับ doxycycline ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ⁽¹⁸⁾ ในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วย 1 รายที่ผลเพาะเชื้อพบ *B. pseudomallei* แพทย์ให้ยา cotrimoxazole ร่วมกับ doxycycline ในขณะที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลเป็นเวลา 6 วันและรับยากลับไปรับประทานต่อที่บ้าน ซึ่งผลการทดสอบ standard disc diffusion ของยา ceftazidime ให้บริเวณโซนในสรอบๆแผ่นยา 24 มิลลิเมตร และมีค่า MIC เท่ากับ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ceftazidime แล้วอาการดีขึ้น แพทย์ให้ยา cotrimoxazole ร่วมกับ doxycycline กลับไปรับประทานต่อที่บ้านเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำทั้ง 20 ราย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ในการสนับสนุนทุนวิจัย ประจำปี 2554 วิทยาลัยแพทยศาสตร์ และการสาธารณสุข มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี สนับสนุนอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย และเจ้าหน้าที่หน่วยงานโรคติดต่อ

ในโรงพยาบาลและหน่วยจุลชีววิทยา โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ที่ให้ความช่วยเหลือในเรื่องข้อมูลผู้ป่วยและการเก็บเชื้อแบคทีเรีย

เอกสารอ้างอิง

1. Vuddhakul V, Tharavichikul P, Na-Ngam N, Jitsurong S, Kunthawa B, Noimay P, et al. Epidemiology of *Burkholderia pseudomallei* in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 458-61.
2. Wuthiekanun V, Smith MD, White NJ. Survival of *Burkholderia pseudomallei* in the absence of nutrients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 491.
3. Chawagul W, White NJ, Dance DA, Wattanagoon Y, Naigowit P, Davis TM, et al. Melioidosis: a major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand. *J Infect Dis* 1989; 159: 890-9.
4. White NJ. Melioidosis. *Lancet* 2003; 361: 1715-22.
5. Sookpranee M, Boonma P, Sasaengrat W, Bhuripanyo K, Punyagupta S. Multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime plus cotrimoxazole with chloramphenicol plus doxycycline and co-trimoxazole for treatment of severe melioidosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 158-62.
6. Anuntagool N, Naigowit P, Petkanchanapong V, Aramsri P, Panichakul T, Sirisinha S. Monoclonal antibody-based rapid identification of *Burkholderia pseudomallei* in blood culture fluid from patients with community-acquired septicemia. *J Med Microbiol* 2000; 49: 1075-8.
7. Rains CP, Bryson HM, Peters DH. Ceftazidime. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 49: 577-617.
8. Pierre V, Patrice F, Brigitte B, Daniel L. *In vivo* emergence of subpopulations expressing teicoplanin or vancomycin resistance phenotype in a glycopeptides susceptible, methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 4: 163-70.
9. Neu HC. The efficacy of ceftazidime in treating infections due to organisms resistant to other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10: 193-9.
10. Xuan Q, Scott JW, Mary FC, Bei Z, Lisong S. Kirby-Bauer disc approximation to detect inducible third-generation cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae. *Ann Clin Microbiol Antmicrob* 2004; 3: 13.
11. Niumsup P, Wuthiekanun V. Cloning of the class D β -lactamase gene from *Burkholderia pseudomallei* and studies on its expression in ceftazidime-susceptible and -resistant strains. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 445-55.
12. Tribuddharat C, Richard A. Moore, Patricia Baker, Wood DE. *Burkholderia pseudomallei* class A β -lactamase mutations that confer selective resistance against ceftazidime or clavulanic acid inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2082-7.
13. Cheng AC, Stephens DP, Anstey NM, Currie BJ. Adjunctive granulocyte colony-stimulating factor treatment of septic shock due to melioidosis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 32-7.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Approved standards. 6th ed. CLSI Document M100-S16. Wayne Pa: Clinical and laboratory standards Institute; 2006.
15. Cheng AC, Fisher DA, Anstey NM, Stephens DP, Jacups SP, Currie BJ. Outcomes of patients with melioidosis treated with meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1763-5.
16. Inglis TJJ, Rodrigues F, Rigby P, Norton R, Currie BJ. Comparison of the susceptibilities of

- Burkholderia pseudomallei* to meropenem and ceftazidime by conventional and intracellular methods. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2999-3005.
17. Vorachit M, Chongtrakool P, Arkomsean S, Boonsong S. Antimicrobial resistance in *Burkholderia pseudomallei*. Acta Tropica 2000; 74: 139-44.
 18. Chetchotisakd P, Chaowagul W, Mootsikapun P, Budhsarawong D, Thinkamrop B. Maintenance therapy of melioidosis with ciprofloxacin plus azithromycin compared with cotrimoxazole plus doxycycline. Am J Trop Med Hyg 2001; 64: 24-7.