

ความชุกของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ชนิดสร้างเอนไซม์ extended spectrum β -lactamase

ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลน่าน และโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดน่าน

ระหว่าง ปี พ.ศ. 2547-2553

The prevalence of extended-spectrum
 β -lactamases producing in *Klebsiella pneumoniae*
and *Escherichia coli*
isolated from patients attending in Nan Hospital and Community Hospital
in Nan province, Thailand (2004 – 2010)

■ เดชพิภัทร์ อมรทิพย์วงศ์¹ ปวีญา มงคลวิสุทธิ์
Dechphipat Amornthipayawong¹ Paweeya Mongkolwisut
พวงมณี จิตตวงศ์พันธุ์ อำไพ สุภาจีน
Puangmanee Jittrawongpan Ampai supajin
วิภาสรา นนทสิทธิ์
Wipatsara Nontasit

¹ ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลน่าน จังหวัดน่าน

* ผู้รับผิดชอบบทความ

Abstract

This study aimed to determine the prevalence and antibiotic susceptibility patterns of extended-spectrum β -lactamases (ESBL)-producing *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates collected from clinical specimens of patients attending Nan Hospital and Community Hospital in Nan province. Susceptibility testing was tested by using disk diffusion method. The double-disk synergy test and combination disk method were used to determine ESBL production. 9,559 Isolated of *E. coli* and 5,236 Isolated of *K. pneumoniae* were isolated during 2004 to 2010. ESBL-producing strains were found in 2,097 (21.9%) isolates of *E. coli* and 1,191 (22.7%) isolates of *K. pneumoniae*. ESBL-producing *E. coli* isolates were most commonly obtained from the urine (40.5%), followed by the wound-pus (22.7%), sputum (14.7%), blood (11.6%), and others (10.5%). The ESBL-producing *K. pneumoniae* isolates were most commonly obtained from the sputum (45.8%), followed by the urine (25.3%), wound-pus (18.3%), blood (8.6%) and others (2.1%). Nineteen and 23 percent of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates, respectively occurred in adult of 71-80 year old, with almost 80 percent being adult of more than 30 years old. The prevalence of ESBL-producing *E. coli* isolates were 29.8 % in medicine wards and 27.8% in surgery wards. The ESBL-producing *K. pneumoniae* isolates were 29.6% in medicine wards, 25.5 % in surgery wards and 25.5% in Intensive Care Units (ICUs). The susceptibility of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates to gentamicin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, norfloxacin and tetracycline were less than 50 percent. More than 90 percent of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates were susceptible to imipenem, meropenem, ertapenem and amikacin. The MDR of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates were susceptible to imipenem, meropenem, and ertapenem more than 90%.

Keywords: β -lactamase, ESBL, antimicrobial susceptibility test, prevalence of ESBL- producing bacteria

บทคัดย่อ

การศึกษาความชุกและแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และ *Escherichia coli* ที่สร้าง extended-spectrum β -lactamase (ESBL) ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลน่านและโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดน่าน และทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพโดยวิธี disc diffusion และตรวจการสร้างเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส โดยวิธี double-disk synergy และ combination disk ในการศึกษาเป็นการศึกษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 ถึง ปี พ.ศ. 2553 จากเชื้อ *E. coli* จำนวน 9,559 สายพันธุ์ และ เชื้อ *K. pneumoniae* จำนวน 5,236 สายพันธุ์ ผลการศึกษาพบเชื้อ *E. coli* สร้าง ESBL จำนวน 2,097 (21.9%) และ *K. pneumoniae* สร้าง ESBL จำนวน 1,191 (22.7%) เชื้อ *E. coli* (ESBL) พบในสิ่งส่งตรวจที่เป็นปัสสาวะ แผลหนอง เสมหะ เลือด และอื่นๆ คิดเป็นร้อยละ 40.5, 22.7, 14.7, 11.6, และ 10.5 ตามลำดับ เชื้อ *K. pneumoniae* (ESBL) พบในเสมหะ ปัสสาวะ แผลหนอง เลือด และอื่นๆ คิดเป็นร้อยละ 45.8, 25.3, 18.3, 8.6, และ 2.1 ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีการติดเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* มากกว่าร้อยละ 70 เป็นผู้ป่วยที่มีอายุเกิน 30 ปีขึ้นไป โดยพบมากที่สุดอยู่ในอายุระหว่าง 71-80 ปี คิดเป็นร้อยละ 19 และ 23 ตามลำดับ เมื่อทำการศึกษาแยกตามแผนกของผู้ป่วย พบว่าเชื้อ *E. coli* (ESBL) พบมากในแผนกอายุรกรรม และศัลยกรรม ร้อยละ 29.8 และ 27.8 *K. pneumoniae* (ESBL) พบมากในแผนกอายุรกรรม ศัลยกรรม และผู้ป่วยไอซียู ร้อยละ 29.6, 25.5 และ 25.5 ตามลำดับ แบบแผนความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ พบว่าเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL มีความไวต่ำกว่าร้อยละ 50 ในยา gentamicin, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, norfloxacin และ tetracycline แต่ยังมีควมไวสูงมากกว่าร้อยละ 90 ในยา imipenem, meropenem, ertapenem และ amikacin เชื้อที่สร้าง ESBL และดื้อยาหลายขนาน พบว่ามีความไวสูงต่อยา imipenem, meropenem และ ertapenem มากกว่าร้อยละ 90

คำรหัส: เบต้าแลคตาเมส อีเอสบีแอล แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ ความชุกของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเบต้าแลคตาเมส

บทนำ

ปัญหาการดื้อยาของแบคทีเรียเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จากทั่วโลก และการดื้อยาของแบคทีเรียไม่ใช่ปรากฏการณ์ใหม่ หรือเป็นเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิด การดื้อยาเกิดขึ้นตั้งแต่เริ่มมีการพัฒนายาปัญหาการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL) ซึ่งพบได้บ่อยในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบทรงแท่งในวงศ์ *Enterobacteriaceae* เอนไซม์นี้สามารถสลายยาในกลุ่ม β -lactams ได้แก่ penicillins, narrow-spectrum และ extended-spectrum cephalosporins รวมทั้ง monobactams การทำงานของเอนไซม์กลุ่มนี้ถูกยับยั้งได้ด้วย clavulanic acid¹ ยืนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL มักพบอยู่บนพลาสมิด จึงมีโอกาที่จะเกิดการถ่ายทอดยีนดื้อยาจากแบคทีเรียชนิดหนึ่งไปยังอีกชนิดหนึ่ง ทำให้เกิดการดื้อยาอย่างแพร่หลาย² เอนไซม์ β -Lactamase (ESBL) ที่พบบ่อยในแบคทีเรียวงศ์ *Enterobacteriaceae* ได้แก่ ตระกูล TEM และ SHV ในระยะหลังมีการรายงานเอนไซม์ในตระกูล CTX-M จากแบคทีเรียวงศ์นี้เพิ่มมากขึ้น³⁻⁵ รายงานการสร้างเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสครั้งแรกของ *K. pneumoniae* ในปี 1983⁶ และ *E. coli* ในปี 1987⁷ หลังจากนั้นก็มีการระบาดเพิ่มมากขึ้นทั่วโลก⁸⁻¹¹ จากปัญหาการดื้อยาของเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL ดังกล่าวจึงทำให้มีความสนใจศึกษาความชุกของ *Escherichia coli* และ

Klebsiella pneumoniae ที่สร้าง β -lactamase (ESBL) ที่แยกได้จากตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่ส่งเพาะเชื้อแบคทีเรียในโรงพยาบาลน่าน ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการบริหารจัดการการแก้ปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในกลุ่มที่สร้างเอนไซม์ β -Lactamase ของโรงพยาบาลน่าน และโรงพยาบาลชุมชนในพื้นที่จังหวัดน่านต่อไป

วัสดุและวิธีการ

1. สารต้านจุลชีพ

แผ่นยาต้านจุลชีพ (Oxoid, Hampshire, England) ได้แก่ Amoxycillin/Clavulanate (30 ไมโครกรัม) Cefotaxime (30 ไมโครกรัม) Ceftazidime (CAZ, 30 ไมโครกรัม) Ceftriaxone (CRO, 30 ไมโครกรัม) Ceftazidime/Clavulanic acid (CAZ/CLA, 30/10 ไมโครกรัม) และ Cefotaxime/Clavulanic acid (CTX/CLA, 30/10 ไมโครกรัม)

2. แบคทีเรียที่ใช้ในการศึกษา

เชื้อ *K. pneumoniae* และ เชื้อ *E. coli* ซึ่งแยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่มาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน่าน และโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดน่าน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.

2547 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2553 จำนวน 14,795 Isolates โดยแยกเป็น *E. coli* จำนวน 9,559 Isolates *K. pneumoniae* จำนวน 5,236 Isolates เชื้อแบคทีเรียอ้างอิงที่สร้าง ESBL คือ เชื้อ *K. pneumoniae* ATCC 700603 เชื้อแบคทีเรียอ้างอิงที่ไม่สร้าง ESBL คือ เชื้อ *E. coli* ATCC 25922

วิธีการศึกษา

การตรวจกรอง หาเอนไซม์ ESBL โดยวิธี disk diffusion

คัดเลือกเฉพาะเชื้อ *K. pneumoniae* และ เชื้อ *E. coli* ในวงศ์ Enterobacteriaceae จากการเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลน่าน นำมาตรวจการสร้างเอนไซม์ β -Lactamase ชนิด ESBL โดยทำการทดสอบความไวต่อยา Cephalosporins ถ้าขนาดของ inhibition zone ต่อยาในกลุ่ม cephalosporins ชนิดใดชนิดหนึ่งให้ผลดังต่อไปนี้ Cefotaxime (CTX 30 ไมโครกรัม) ให้ inhibition zone น้อยกว่า 27 มิลลิเมตร Ceftazidime (CAZ 30 ไมโครกรัม) inhibition zone น้อยกว่า 25 มิลลิเมตร จึงนำไปทดสอบยืนยันต่อไป

การตรวจยืนยันหาเอนไซม์ ESBL โดย Double disk diffusion method¹²

วิธี Double disc เป็นวิธีแรกที่ Jarlier V. และคณะ¹² พัฒนาขึ้นโดยอาศัยหลักว่า ESBL ถูกยับยั้งด้วยสารต้านเบต้าแลคทาเมส จึงใช้กรด clavulanic ใน AMX/CLA โดยนำเชื้อที่ต้องการทดสอบมาเลี้ยงใน brain heart infusion broth เป็นเวลา 2-4 ชั่วโมง ปรับความขุ่นในน้ำเกลือให้เท่ากับ 0.5 McFarland ใช้ไม้ปั่นสำลีปราศจากเชื้อ จุ่มเชื้อพอหมาดนำมาป้ายบน Mueller Hinton Agar ที่มีความหนา 4 มิลลิเมตร ให้ทั่วผิวน้ำอาหารเลี้ยงเชื้อแล้วนำแผ่นยา AMX/CLA มาวางตรงกลางระหว่างวางแผ่นยา CTX, CRO และ CAZ ให้ห่างจากจุดศูนย์กลางของแผ่นยา AMX/CLA ถึงจุดศูนย์กลางของยาอื่นๆ 30 มม. จากนั้นนำไปบ่มเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 16-24 ชั่วโมง อ่านผลโดยดูการเสริมฤทธิ์ของ inhibition zone ของแผ่นยาที่มีกรด clavulanic และแผ่นยา CTX, CRO และ CAZ ถ้ามีการเสริมฤทธิ์กันก็แสดงว่าเชื้อมีการสร้างเอนไซม์ ESBL ดังแสดงตามรูปที่ 1

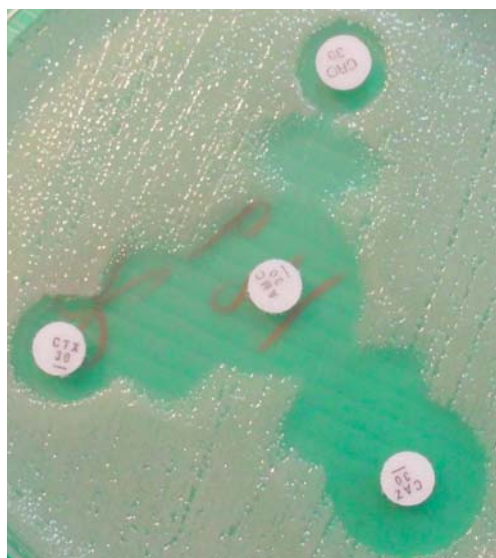


Figure 1 Detection of ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* by double disk diffusion method, Synergistic effect of inhibition zone between amoxicillin/clavulanate (AMC) with ceftazidime (CAZ), ceftriazone (CRO) and cefotaxime (CTX)

การตรวจยืนยันหาเอนไซม์ ESBL โดย Combination disk diffusion method¹²⁻¹³

วิธี Combination disk ใช้หลักการเดียวกับวิธี disk diffusion โดยเปรียบเทียบ inhibition zone ของแผ่นยาที่มี extended-spectrum cephalosporin (ESC) เพียงอย่างเดียวกับแผ่นยาที่มี ESC ร่วมกับกรด clavulanic โดยเพาะเลี้ยงเชื้อที่จะทำการทดสอบบนอาหารเลี้ยงเชื้อ MacConkey agar ให้ได้โคโลนีเดี่ยว เชื้อที่ต้องการทดสอบในน้ำเกลือปรับความขุ่นให้ได้เท่ากับ Mcfarland standard No.0.5 ใช้ไม้ปั่นสำลีที่ปราศจากเชื้อ จุ่ม

เชื้อที่ปรับความขุ่นแล้ว บิดหมาดๆ นำไปป้ายลงบนผิวน้ำ Mueller Hinton agar โดยป้ายถี่ๆ แล้วทิ้งให้แห้ง 2 นาที วางแผ่นยา CAZ/CTX, CAZ/CLA และ CTX/CLA ลงบนผิวน้ำอาหารที่ป้ายเชื้อแล้ว โดยแผ่นยาแต่ละคู่ ห่างกันจากจุดศูนย์กลางของแผ่นยา 30 มิลลิเมตร จากนั้นนำไปบ่มเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 16-24 ชั่วโมง อ่านผลโดยการวัดความแตกต่างระหว่าง inhibition zone ของแผ่นยาที่มีกรด clavulanic และแผ่นยาเพียงอย่างเดียว ถ้ามีค่ามากกว่า 5 มิลลิเมตร แสดงว่าเชื้อมีการสร้างเอนไซม์ ESBL ดังแสดงตาม รูปที่ 2

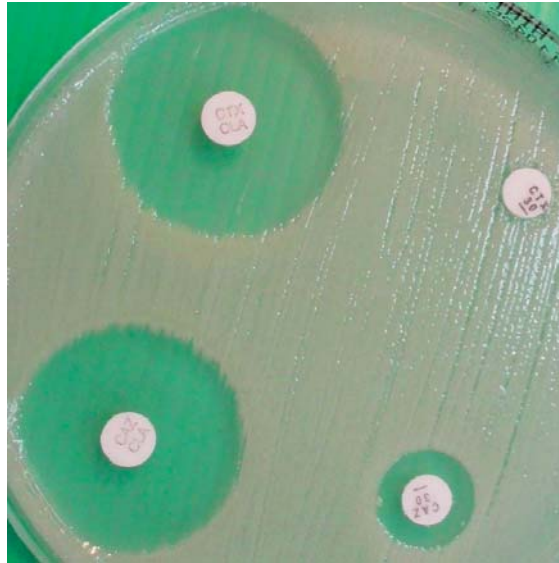


Figure 2 Detection of ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* by combination disk diffusion method, comparison of inhibition zone between cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ) with cefotaxime+clavulanate (CTX /CLA) and ceftazidime+clavulanate (CAZ/CLA)

ผลการศึกษา

การศึกษาเชื้อแบคทีเรียที่สร้าง ESBL ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2547 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2553 จากตัวอย่างเชื้อจำนวน 14,795 isolates เป็นเชื้อ *Escherichia coli* จำนวน 9,559 Isolates และ *K. pneumoniae* จำนวน 5,236 isolates พบเชื้อแบคทีเรียที่ให้ผลบวกในเชื้อ *E. coli* 2,097 isolates (ร้อยละ 21.9) และ *K. pneumoniae* 1,191 isolates (ร้อยละ 22.7) ดังแสดงในตารางที่ 1 เมื่อทำการศึกษาเชื้อแบคทีเรียที่สร้าง β -Lactamase แยกตามปีที่ตรวจพบ พบว่าเชื้อ *E. coli* มีความชุกตั้งแต่ร้อยละ 11-29.9 และ *K. pneumoniae* มีความชุกตั้งแต่ร้อยละ 9.8-31.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

เมื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบเชื้อแบคทีเรียที่สร้าง ESBL โดยแยกตามชนิดของสิ่งส่งตรวจ พบว่าเชื้อ *K. pneumoniae* (ESBL) พบมากในเสมหะ ปัสสาวะ แผล-หนอง เลือด และอื่นๆ คิดเป็นร้อยละ 45.8 25.3 18.3 และ 2.1 ตามลำดับ เชื้อ *E. coli* (ESBL) พบมากในสิ่งส่งตรวจที่เป็นปัสสาวะ แผล-หนอง เสมหะ เลือดและอื่นๆ เป็นร้อยละ 40.5 22.7 14.7 11.6 และ 10.5 ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

เมื่อเปรียบเทียบเชื้อที่ให้ผลบวกต่อการสร้าง β -lactamase ชนิด ESBL แยกตามแผนกการรักษาผู้ป่วย พบว่า *E. coli* (ESBL) พบในผู้ป่วยแผนกอายุรกรรม ศัลยกรรมทั่วไป โรงพยาบาลชุมชน ผู้ป่วยหนัก ผู้ป่วยนอกและฉุกเฉิน เด็กและทารกปวย ศัลยกรรมกระดูก และ สูติกรรม ร้อยละ 29.8, 27.8, 16.9, 13.8, 4.4, 4.1, 1.9 และ 1.2 ตามลำดับ เชื้อ *K. pneumoniae* (ESBL) พบในผู้ป่วยแผนกอายุรกรรม ศัลยกรรมทั่วไป ผู้ป่วยหนัก โรงพยาบาล

ชุมชน ผู้ป่วยนอกและฉุกเฉิน ศัลยกรรมกระดูก เด็กและทารกปวยและสูติกรรม ร้อยละ 29.6, 25.5, 25.5, 11.7, 3.2, 1.3 และ 0.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

เมื่อเปรียบเทียบเชื้อที่ให้ผลบวกต่อการสร้าง β -lactamase ชนิด ESBL แยกตามอายุผู้ป่วย พบว่าเชื้อ *E. coli* มีการติดเชื้อมากที่สุดช่วงอายุ 71-80 ปี 61-70 และ 51-60 ปี ร้อยละ 19.6, 17.6 และ 13.4 ตามลำดับ เชื้อ *K. pneumoniae* พบมากในอายุ 71-80, 61-70, 81-90 และ 41-50 ปี ร้อยละ 23.3, 14.5, 11.5, 11.0 และ 9.8 ตามลำดับ (รูปที่ 3)

การศึกษาคความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ พบว่าเชื้อ *E. coli* ที่สร้าง ESBL ส่วนใหญ่มีความไวต่อยา imipenem, meropenem, amikacin ร้อยละ 100 มีความไวต่อยา ertapenem, gentamicin, chloramphenicol, norfloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole, tetracycline ร้อยละ 99, 50, 42, 34, 30 และ 18 ตามลำดับ เชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง ESBL มีความไวต่อยา imipenem, meropenem ร้อยละ 100 มีความไวต่อยา amikacin, ertapenem, norfloxacin, gentamicin, chloramphenicol, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole ร้อยละ 99, 96, 52, 51, 47, 39 และ 30 ตามลำดับ (ตารางที่ 4) แต่เชื้อที่สร้าง β -lactamase ชนิด ESBL และดื้อต่อยาหลายขนาน (MDR) ยังมีความไวต่อยา imipenem meropenem ertapenem amikacin คิดเป็นร้อยละ 100 99 92 และ 88 ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

Table 1 The prevalence of extended-spectrum β -lactamases producing in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Isolated from patients admitted in Nan Hospital and Community Hospital in Nan province, Thailand (2004 – 2010)

Year	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	
	No. of isolates	ESBL (%)	No. of isolates	ESBL (%)	No. of isolates	ESBL (%)
2004	937	107 (11.4)	937	92 (9.8)	1,874	199 (10.6)
2005	1,190	152 (12.8)	515	78 (15.1)	1,705	230 (13.5)
2006	1,289	224 (17.4)	521	94 (18.0)	1,810	318 (19.6)
2007	1,079	220 (20.4)	486	99 (20.4)	1,565	319 (20.4)
2008	1,539	380 (24.7)	806	256 (31.8)	2,345	636 (27.1)
2009	1,720	474 (27.6)	911	270 (29.6)	2,631	744 (28.3)
2010	1,805	540 (29.9)	1,060	302 (28.5)	2,865	842 (29.4)
Total	9,559	2,097 (21.9)	5,236	1,191 (22.7)	14,795	3,288 (22.2)

Table 2 Specimens of extended-spectrum β -lactamases producing in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Isolated from patients admitted in Nan Hospital and Community Hospital in Nan province, Thailand (2004 – 2010)

Specimens	Number of ESBL producing bacteria (%)	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Blood	243 (11.6)	102 (8.6)
wound-Pus	476 (22.7)	218 (18.3)
Sputum	308 (14.7)	545 (45.8)
Urine	849 (40.5)	301 (25.3)
Others	221 (10.5)	25 (2.1)
Total	2,097 (100)	1,191 (100)

Table 3 Sources of specimens contaminating with extended-spectrum β -lactamases producing in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Isolated from patients admitted in Nan Hospital and Community Hospital in Nan province, Thailand (2004 – 2010).

Patient wards	Number of ESBL producing bacteria (%)	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Medicine	625 (29.8)	353 (29.6)
Surgery	583 (27.8)	304 (25.5)
Pediatrics	86 (4.1)	16 (1.3)
Gynecology	26 (1.2)	10 (0.8)
OPD and Emergency room	93 (4.4)	38 (3.2)
Orthopedic	40 (1.9)	27 (2.3)
Intensive Care Units (ICUs)	290 (13.8)	304 (25.5)
Community hospital	354 (16.9)	139 (11.7)
Total	2097 (100)	1191 (100)

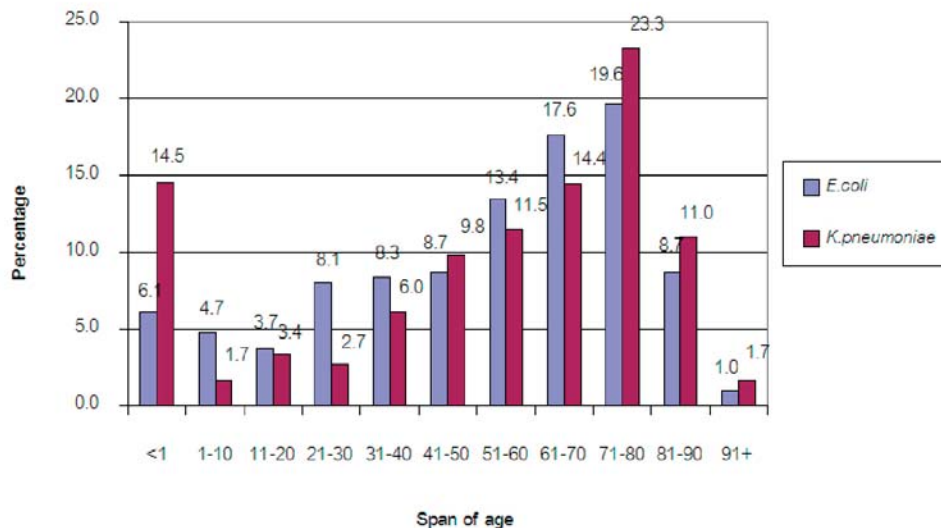


Figure 3 Range of ages in patients' extended-spectrum β-lactamases producing in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Isolated from patients admitted in Nan Hospital and Community Hospital in Nan province, Thailand (2004 – 2010).

Table 4 Antimicrobial susceptibility test for extended-spectrum β-lactamases producing in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Isolated from patients admitted in Nan Hospital and Community Hospital in Nan province, Thailand (2004 – 2010).

Antimicrobial Agent	Percentage of susceptible and MDR of ESBL-producing bacteria (Number of test)			
	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	ESBL	MDR	ESBL	MDR
Amikacin	100 (1243)	92 (851)	99 (584)	88 (604)
Gentamicin	50 (1242)	0 (854)	51 (585)	1 (606)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	30 (1242)	26 (854)	30 (584)	14 (606)
Chloramphenicol	42 (1177)	30 (837)	47 (518)	47 (582)
Tetracycline	18 (1167)	10 (818)	39 (511)	13 (560)
Norfloxacin	34 (1174)	31 (849)	52 (514)	31 (591)
Ertapenem	99 (74)	99 (153)	96 (28)	92 (115)
Meropenem	100 (202)	100 (202)	100 (98)	99 (98)
Imipenem	100(32)	100 (33)	100 (32)	100 (32)

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาความชุกของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ที่สามารถสร้าง ESBL ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจที่ส่งเพาะเชื้อที่โรงพยาบาลน่านระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2553 จำนวน 14,795 สายพันธุ์ โดยพบในเชื้อ *K. pneumoniae* จำนวน 1,191 สายพันธุ์ คิดเป็นร้อยละ 22.7 และ *E. coli* จำนวน 2,097 สายพันธุ์ คิดเป็นร้อยละ 21.9 ในการตรวจหา ESBL ใช้วิธี double disk diffusion synergy และ combination disk diffusion พบว่าให้ผลการทดสอบตรงกันทั้ง 2 วิธี ความชุกของเชื้อในแต่ละปีพบว่าเชื้อ *K. pneumoniae* มีความชุกระหว่างร้อยละ 9.8 - 31.8 (เฉลี่ยร้อยละ 22.6) ส่วนเชื้อ *E. coli* มีความชุกระหว่างร้อยละ 11.0-29.9 (เฉลี่ยร้อยละ

21.5) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ ที่ตรวจหาเชื้อแบคทีเรียที่สร้าง β-lactamase ชนิด ESBL พบว่ามีความใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศได้พบว่าเชื้อ *E. coli* (ESBL) ร้อยละ 8.5 - 29.8 และ เชื้อ *K. pneumoniae* (ESBL) 1.5-16.7¹⁴ ในประเทศเกาหลี พบเชื้อ *K. pneumoniae* สร้าง ESBL ร้อยละ 22.5-22.8 และ *E. coli* ร้อยละ 4.8-7.5¹⁵ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในประเทศไทย พบว่ามีความชุกต่ำกว่าในโรงพยาบาลศิริราช ซึ่งพบเชื้อ *K. pneumoniae* สร้าง ESBL ร้อยละ 33.3 และ *E. coli* ร้อยละ 56.9¹⁶ การศึกษาการสร้าง β-lactamase ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบว่า *K. pneumoniae* สร้าง ESBL ร้อยละ 32.0 และ *E. coli* ร้อยละ 19.0¹⁷ และการศึกษาที่สถาบัน

สุขภาพเด็กแห่งชาติมาหาราซินี ก็พบเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* สร้าง ESBL ร้อยละ 64 และ ร้อยละ 27 ตามลำดับ¹⁸ จากการศึกษาในโรงพยาบาลน่านครั้งนี้พบว่ามีความโน้มถ่วงการตรวจพบ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ที่สร้าง ESBL เพิ่มขึ้นทุกปี (ดังตารางที่ 2)

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ของเชื้อที่ให้ผลบวกต่อการทดสอบหา β -lactamase สายพันธุ์ที่สร้าง ESBL กับชนิดของสิ่งส่งตรวจพบว่าเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ส่วนใหญ่พบมากที่สุด ในสิ่งส่งตรวจที่เป็นปัสสาวะร้อยละ 40.5 แต่เชื้อ *K. pneumoniae* กลับพบมากสุดในสิ่งส่งตรวจที่เป็นเสมหะถึงร้อยละ 45.8 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lautenbach และ Colleagues พบว่าเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL ก็พบมากในสิ่งส่งตรวจที่เป็นปัสสาวะร้อยละ 51.5¹⁹ การศึกษาในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมาหาราซินี พบเชื้อ *K. pneumoniae* ในสิ่งส่งตรวจปัสสาวะ ร้อยละ 51.1¹⁸ ส่วนเชื้อ *E. coli* สร้าง ESBL พบในแผลผ่าตัดมากที่สุดถึงร้อยละ 44¹⁸ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียที่ดื้อยาและสร้าง β -lactamase พบได้จากตัวอย่างเกือบทุกชนิด ซึ่งอาจเกิดจากการดื้อยาของเชื้อประจำถิ่นและ มีการถ่ายทอดยีนไปยังเชื้อก่อโรค หรือแบคทีเรียที่มีการดื้อยาเหล่านี้แพร่กระจายอยู่ทั้งในร่างกายคนและในสิ่งแวดล้อมทั่วไปจึงพบได้จากตัวอย่างหลากหลายชนิด

การศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่างแผนกของผู้ป่วยกับการทดสอบหาเอนไซม์ β -lactamase ที่ให้ผลบวก พบว่าเชื้อ *K. pneumoniae* (ESBL) พบมากในแผนกอายุรกรรม ศัลยกรรม และผู้ป่วยหนัก คิดเป็นร้อยละ 29.6 25.5 และ 25.5 ตามลำดับเชื้อ *E. coli* (ESBL) พบสูงใกล้เคียงกันในกลุ่มผู้ป่วยแผนกอายุรกรรม และแผนกศัลยกรรม คิดเป็นร้อยละ 29.8 และ 27.8 ให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ M. Kolar และคณะที่พบว่าการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในหอผู้ป่วยหนัก ร้อยละ 38.9²⁰ เหตุที่เป็นเช่นนี้น่าจะเกิดจากผู้ป่วยได้รับยาต้าน

จุลชีพสูงและเป็นประจำอยู่แล้ว จึงเพิ่มโอกาสให้เกิดการคัดเลือกเชื้อสายพันธุ์ที่ดื้อยามากขึ้น

สำหรับช่วงอายุผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้าง β -lactamase พบมากที่สุดเป็นกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป และพบว่ายาด้านจุลชีพที่สามารถใช้กับเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ β -lactamase ได้ดีนั้นได้แก่ ยากลุ่ม carbapenem และ aminoglycoside เช่น ertapenem meropenem imipenem amikacin สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ¹⁶⁻²⁰ การศึกษานี้อาจถือว่าเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่สำคัญที่จะทำให้บุคลากรในระบบสุขภาพได้ตระหนักถึงปัญหาการดื้อยาที่เกิดจากเชื้อวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่สร้างเอนไซม์ β -lactamase ซึ่งจะดื้อยาในกลุ่ม β -lactams แล้วยังดื้อต่อยาชนิดอื่นๆ ร่วมด้วยเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญที่ทำให้การรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อประสบปัญหามากขึ้น ดังนั้นทีมงานด้านสุขภาพทั้งหลาย ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เภสัชกร นักเทคนิคการแพทย์ นักวิชาการสาธารณสุขและเจ้าหน้าที่อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ควรทำงานเป็นทีมลดอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียและการแพร่ระบาดของเชื้อดื้อยา มีการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับการรักษาที่เหมาะสม และควรมีทีมการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา กำหนดมาตรการในการควบคุมการแพร่กระจายเชื้อไม่ให้เชื้อที่ดื้อยาเพิ่มจำนวนมากขึ้น ตลอดจนควรทำการศึกษาถึงแนวโน้มของการดื้อยาในโรงพยาบาลเป็นประจำ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์ นิวัติชัย สุจริตจันทร์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลน่าน พญ.วรภาภรณ์ เตชะเสนา รองผู้อำนวยการฝ่ายพัฒนาคุณภาพและบริการวิชาการ คุณไพฑูรย์ ทนไชย หัวหน้ากลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลน่าน ที่อนุญาตและให้การ สนับสนุนให้ทำการวิจัยฉบับนี้ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamase and its correlation with molecular structures. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33.
2. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Neutzing RM, Weidemann B. Evolution of plasmid coded resistance to broad spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agent Chemother* 1985; 28: 302-5.
3. Tasli H, Bahar IH. Molecular characterization of TEM- and SHV-derived extended-spectrum β -lactamases in hospital-based *Enterobacteriaceae* in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 162-7.
4. Li CR, Li Y, Zhang PA. Dissemination and spread of CTX-M extended-spectrum β -lactamases among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in central China. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 521-5.

5. Kim J, Lim YM, Rheem I. CTX-M and SHV-12 β -lactamases are the most common extended-spectrum enzymes in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* collected from 3 university hospitals within Korea. *FEMS Microb Letters* 2005; 245: 93-8.
6. Segatore B, Setacci D, Perilli M. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of Enterobacteriaceae producing complex β -lactamase patterns including extended-spectrum enzymes. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 480-6.
7. Knothe H, Shah P, Kremery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11:315-7.
8. Bauernfeind A, Horl G. Novel R-factor-borne β -lactamase conferring resistance to cephalosporins. *Infection* 1987; 15:257-9.
9. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum β -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:2193-9.
10. Johnson AP, Weinbren MJ, Ayling-Smith B, et al. Outbreak of infection in two UK hospitals caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* resistant to Cefotaxime and ceftazidime. *J Hosp Infect* 1992; 20:97-103.
11. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119:353-8.
12. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broadspectrum-lactamases conferring transferable resistance to newer-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988; 10:867-78.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth informational supplement. Document M100-S12. Wayne, PA: NCCLS; 2002.
14. Yu WL, Chuang YC, and Walther-Rasmussen J. Extendedspectrum β -lactamases in Taiwan: epidemiology, detection, treatment and infection control. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 264-77.
15. Pai H. The characteristics of extended-spectrum β -lactamases in Korean isolates of Enterobacteriaceae. *Yonsei Med J* 1998; 39: 514-9.
16. Chayakulkeeree M, Junsriwong P, Keerasuntonpong A, Tribuddharat C, Thamlikitkul V. Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase -producing gramnegative bacilli at Siriraj Hospital, Thailand 2003. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 1503-9.
17. Ingviya N, Hortiwakul R, Chayakul P, Thamjarungwong B. Prevalence and susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing extendedspectrum β -lactamases in Songklanagarind Hospital, Thailand. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2003; 20: 127-34.
18. Chaikittisuk N, Munsrichoom A. extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Children at Queen Sirikit National Institute of child health. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2007; 24: 107-15.
19. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1162-71.
20. Kolar M, Latal T, Cermak P, Bartonikova, Chmelarova E, Sauer P, Kesselova M. Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates in the Czech Republic. *International J. of Antimicrobial Agent* 2006; 28: 49-53.