ปัจจัยในการสร้างเอนไซม์เบต้า-แลกแทมเมสชนิดครอบคลุมและ/หรือค่าจุด ตัดของความเข้มข้นระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อสามารถทำนายผลการรักษาทางจุลชีววิทยาในผู้ป่วยกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรียเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่รักษาเซฟไตรแอ็กโซน

น.ส.พัณณวดี อุปถัมภ์นรากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

Factors of extended-spectrum beta-lactamase production and/ or minimal inhibitory concentration breakpoint predicting microbiologic outcome in patients with acute pyelonephritis caused by Enterobacteriaceae treated with ceftriaxone

MS. Pannawadee Uppathamnarakorn

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for

the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2012

Copyright of Chulalongkorn University

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย กองทุนรัชดาภิเษก ศ.ดร.นพ.ชุษณา สวนกระต่าย สาขาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ปรึกษาและให้คำแนะนำ ในงานวิจัย ผศ.ดร.นพ.ธนินทร์ อัศววิเชียร จินดา สาขาวิชาระบาดวิทยาคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ให้ความช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูลและ ให้คำแนะนำในงานวิจัย อ. นพ. โอภาส พุทธเจริญ สาขาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพททยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ให้คำแนะนำในงานวิจัย ดร.ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพททยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ให้คำแนะนำช่วยเหลือทางจุลชีวิวทยา นางนภาวรรณ ปุณกบุตร ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพททยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุณาทำการทดสอบค่าความไวต่อเชื้อ **E test** และ ตรวจการสร้างเอนไซม์ **ESBL** แพทย์หญิงอภัชฌา พึ่งจิตต์ประไพ อายุรแพทย์โรคติดเชื้อ หน่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ นพ.อนุรุธ สุนตระกูล แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ นางกิจจาภรณ์ โฆษิพันธุ์ หน่วยจุลชีววิทยา โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ นพ.จิรายุ วิสูตรานุกูล อายุรแพทย์โรคติดเชื้อ หน่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลตำรวจ นายอำนาจ กล่ำเอม หน่วยจุลชีววิทยา โรงพยาบาลตำรวจ ดร. อานนท์ แปลงประสพโชค ศูนย์เทคโนโลยีอิเล็กทรอนิกส์และคอมพิวเตอร์แห่งชาติ ให้คำแนะนำด้านการวิเคราะห์ทางสถิติ หน่วยอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ครอบครัวอุปถัมภ์นรากร และผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยทุกท่าน

สารบัญ

กิตติกรรมประกาศ.....i
สารบัญตาราง.....iv
สารบัญรูปภาพ.....v
สารบัญแผนภูมิ.....vi
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....vii
บทที่ 1: บทนำ (Introduction).....2
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....2
1.1 คำถามการวิจัย.....3
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective).....4
1.3 สมมติฐาน (hypothesis).....4
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework).....4
1.5 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....6
1.6 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consdieration).....6
1.7 ขอบเขตการวิจัย.....7
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Literature Review).....8
2.1 เอนไซม์ extended-spectrum beta lactamases (ESBLs).....8
2. ยากลุ่ม Carbapenems.....14
3.ยากลุ่ม B-Lactamase/B-Lactamase inhibitor.....14
4.ยากลุ่ม Aminoglycosides.....15
บทที่ 3: วิธีดำเนินการวิจัย (Material and Methods).....20
3.1 รูปแบบงานวิจัย (Research design).....20
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology).....20
3.2 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition).....20
3.5 การดำเนินการวิจัย.....22
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....23
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....24
บทที่ 4: ผลการวิจัย (Research results).....25
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....25
4.2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ.....25
4.3 อาการและอาการแสดง.....26

4.4 เชื้อที่เป็นสาเหตุ 26
4.5 ผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ 26
4.6 การสร้างเอนไซม์ ESBLs 26
4.7 การตอบสนองต่อการรักษา 26
บทที่ 5: อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ (Discussion) 37
เอกสารอ้างอิง (References) 40
ภาคผนวก 43
แบบฟอร์มคำอธิบายประกอบหนังสือยินยอม 43
แบบเก็บข้อมูล (Case record form) 45
Demographic data 45
Personal data 46
Clinical Presentation 47
Physical examination 48
Laboratory investigaions 48
Microbiology 48
ESBL(extended-spectrum beta-lactamase) production 49
Blood culture 50
Clinical outcome 50
Microbiologic outcome 50
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 51

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 97 รายที่เข้าการศึกษา โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ตอบสนอง ต่อการรักษาทาง จุลชีววิทยาและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางจุลชีววิทยา 27
ตารางที่ 2 แสดงความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวินะ 30
ตารางที่ 3 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาในแง่จุลชีววิทยาในกลุ่มที่เชื้อมีความไวต่อยา Ceftriaxone 30
ตารางที่ 4 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาในแง่จุลชีววิทยาในกลุ่มที่สร้างเอนไซม์ ESBL 31
ตารางที่ 5 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาในแง่อาการ (Clinical outcome) ในกลุ่มที่เชื้อมีความไวต่อยา Ceftriaxone.....31
ตารางที่ 6 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาในแง่อาการ (Clinical outcome) ในกลุ่มที่สร้างเอนไซม์ ESBL.....32
ตารางที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงของค่าความไวของเชื้อต่อยา (MIC).....32
ตารางที่ 8 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาทางจุลชีววิทยาแบบ Univariate analysis.....33
ตารางที่ 9 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาในแง่อาการ(Clinical outcome) Univariate analysis 34
ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบผลการรักษาทางจุลชีววิทยาโดยแยกแบบ Stratified ระหว่างเรื่องของ MIC และการสร้างเอนไซม์ ESBLs.....34
ตารางที่ 11 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาในแง่จุลชีววิทยา (Microbiological outcome) แบบ Multivariate analysis.....36
ตารางที่ 12 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาในแง่อาการ(Clinical outcome)แบบ Multivariate analysis 36

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 แสดงจำนวนของเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ในช่วงปี พ.ศ. 2542-2548 ของประเทศไทย ...2

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย 5

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

MIC	Minimum inhibitory concentration
ESBL	Extended-Spectrum Beta-lactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute

Microbiologic outcome in patients with acute pyelonephritis caused by Enterobacteriaceae treated with ceftriaxone determined by extended-spectrum beta-lactamase production and/or minimal inhibitory concentration breakpoint

Pannawadee Uppathamnarakorn MD*, Apatcha Puengjitprapai MD**,
Jirayu Visytranukul*** Chusana Suankratay MD, PhD*

*Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok
**Department of Medicine, Charoenkrungpracharak Hospital, Bangkok
***Department of Medicine, Police Hospital, Bangkok

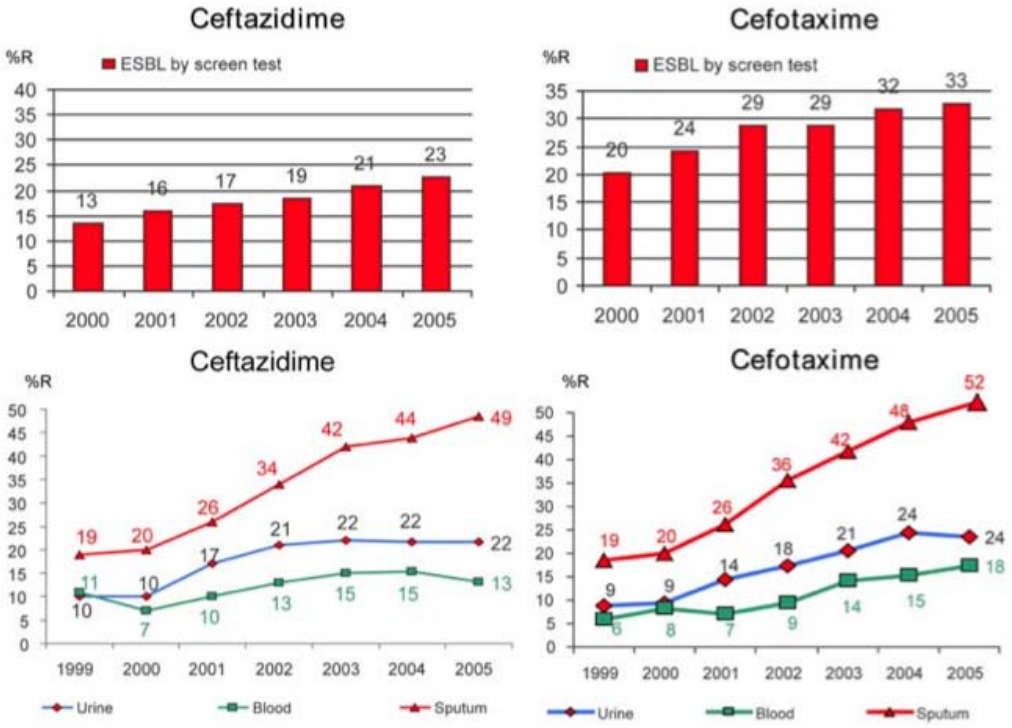
Background: There is still a controversial issue about treatment of ESBL-producing Enterobacteriaceae whether minimal inhibitory concentration (MIC) susceptibility or resistance mechanism is the most reliable factor to predict the treatment outcome.
Objective: To determine the microbiological outcome depending on which factor between MIC breakpoint and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production.
Materials and Methods: This is an observational prospective study carried out in patients with acute pyelonephritis caused by Enterobacteriaceae in 3 hospitals in Thailand from March 2012 to January 2013. The microbiological and clinical outcomes were evaluated at 48-72 hours after ceftriaxone treatment, and MIC breakpoint and ESBL production of each isolate were determined.
Results: During the study period, there were 97 patients with the mean age of 73.16±14.62 years. There were 48 (49.5%) patients with MIC breakpoint in the susceptible range. In this susceptibility group, there were 47 (97.9%) patients with microbiologic response. Of 49 patients in the non-susceptibility group, there were 32 (65.3%) patients with microbiological response. Of 97 patients, there were 47 (47.9%) patients with ESBL production. Of these 47 patients, there were 19 (40.4%) patients with microbiologic response. Of 50 patients infected with non-ESBL-producing Enterobacteriaceae, there were 49 (98%) patients with microbiologic response. Multiple logistic regression analysis revealed that the factor determining response in acute pyelonephritis patients was ESBL production (odds ratio=8.594, 95% CI 1.21-61.12, P=0.032).
Conclusion*s*: The present study demonstrated that microbiologic response in patients with acute pyelonephritis may be determined by ESBL production of the causative organism.

Keywords: ceftriaxone, acute pyelonephritis, extended-spectrum-beta-lactamase, Enterobacteriaceae, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, MIC breakpoint, microbiologic outcome

บทที่ 1: บทนำ (Introduction)

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ปัญหาสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อคือเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ซึ่งในปัจจุบันอุบัติการณ์ของเชื้อ แบคทีเรีย ดื้อยาได้พบสูงขึ้นในทุกปี โดยเป็นปัญหาทั่วโลก ข้อมูลในประเทศไทย จากการสำรวจ โดยกลุ่ม NARST (**National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand**) โดยอนุชาและคณะ ได้สำรวจเชื้อดื้อยาในกลุ่มแบคทีเรียแกรมลบในช่วงปี พ.ศ. 2543 ถึง 2548 พบว่าอุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยาสูงขึ้น โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการสร้างเอนไซม์ ESBLs อุบัติการณ์ในทวีปเอเชียตามการศึกษาของ SMART (**Study for Monitoring Antimicrobial Resistance)** ในปีพ.ศ. 2551 ศึกษาเชื้อก่อโรคใน การติดเชื้อในช่องท้อง ผลพบว่าการติดเชื้อในช่องท้องมีการติดเชื้อดื้อยาโดยเฉพาะกลุ่มที่สร้าง เอนไซม์ ESBLs โดยเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaciae เป็นส่วนใหญ่ ร่วมทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกา และในทวีปยุโรป



รูปที่ **1** แสดงจำนวนของเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ในช่วงปี พ.ศ. 2542-2548 ของประเทศไทย

โดยความสำคัญของแบคทีเรียที่มีการสร้างเอนไซม์ ESBLs ในทางคลินิกนั้น จากการวิจัยแบบวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) โดย Schwaber และ Carmelie พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีการติดเชื้อของแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs นอกจากนี้ยังเพิ่มระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล และเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล

โดยในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่มีการสร้างเอนไซม์ ESBL นั้น ข้อมูลการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มเซฟฟาโลสปอรินในการใช้รักษาเชื้อดื้อยา ในรายงานก่อนหน้านี้ พบว่ามีการรักษาทั้งที่ไม่ประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยยาเซฟฟาโลสปอรินในกลุ่มที่มีการติดเชื้อรุนแรง ทั้งที่เมื่อทดสอบ ความไวในห้องทดลอง **(in vitro)** ต่อยาแล้วมีความไว แต่มีบางการศึกษาที่แสดงผลว่าการใช้ยากลุ่ม B lacatam/B lactamase inhibitor โดยดูตามความไวของยาในห้องทดลอง (in vitro) พบว่าให้ผลการรักษาดี โดยในปี**พ.ศ. 2553** ทางห้องปฏิบัติการ **CLSI** ประเทศสหรัฐอมเริกา ได้ลดค่าความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ **(MIC)** จากปีก่อน ในการรายงานผลและไม่ได้ให้แสดงผลการสร้างเอนไซม์ **ESBL**

โดยจนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น **randomized controlled** ที่จะศึกษาถึงปัจจัย ที่กำหนดผลการรักษา ว่าขึ้นกับการสร้างเอนซไม์ **ESBL** หรือค่าความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ **(MIC)**

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อศึกษาถึง ปัจจัยที่เป็นตัวกำหนดผลการรักษาทางจุลชีววิทยาว่ากำหนดโดยค่าการสร้างเอนไซม์เบต้า-แลแทมเมสชนิดครอบคลุม หรือค่าจุด ตัดของความเข้มข้นระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ

1.1 คำถามการวิจัย

1.1.1 คำถามหลัก (primary research question)

ผลการรักษาทางจุลชีววิทยาที่ 48-72 ชั่วโมงหลังการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ขนาด 2 กรัมต่อวัน ในผู้ป่วยกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียแบคเทอโรเอนทีเรียซีอี ถูกกำหนดโดยค่าจุดตัดของความเข้มข้นระดับต่ำสุด (MIC breakpoint) ที่สามารถยับยั้ง เชื้อมากกว่าการสร้างเอนไซม์เบต้า-แลกแทมเมสชนิดครอบคลุม (ESBLs)ใช่หรือไม่

1.2.2 คำถามรอง (secondary research question)

ผลการรักษาทางคลินิกที่ 48-72 ชั่วโมง หลังการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ขนาด 2 กรัมต่อวันในผู้ป่วยกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย แบคเทอโรเอนทีเรียซีอี ถูกกำหนดโดยค่าค่าจุดตัดของความเข้มข้นระดับต่ำสุด ที่สามารถยับยั้งเชื้อ (MIC breakpoint) มากกว่า การสร้างเอนไซม์ เบต้า-แลกแทมเมสชนิดครอบคลุม (ESBLs) ใช่หรือไม่

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective)

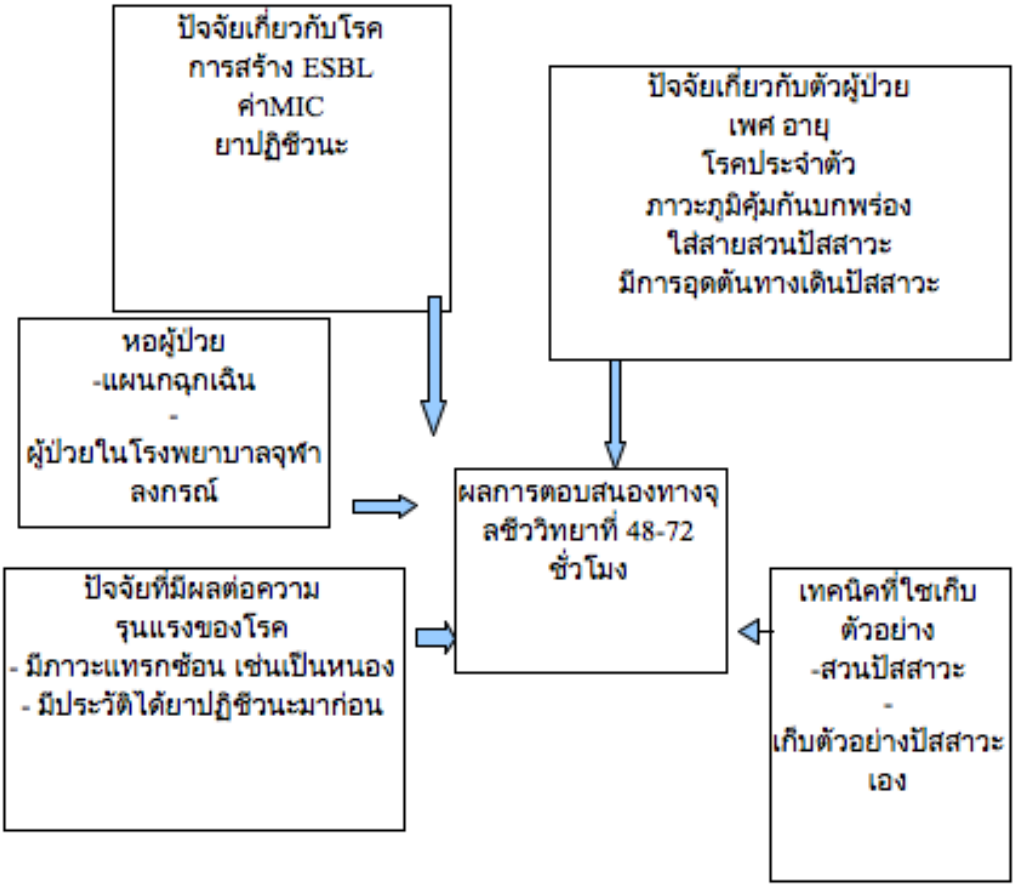
ผลการรักษาทางจุลชีววิทยาที่ 48-72 ชั่วโมงในผู้ป่วยกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียแบคเทอโรเอนทีเรียซีอีอถูกกำหนดโดยการสร้างเอนไซม์เบต้า-แลกแทมเมสชนิดครอบคลุมหรือค่าจุดตัดของความเข้มข้นระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลตำรวจ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ ในผู้ป่วยในและผู้ป่วยห้องฉุกเฉิน

1.3 สมมติฐาน (hypothesis)

ผลการรักษาทางจุลชีววิทยาที่ 48-72 ชั่วโมง หลังจาการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ขนาด 2 กรัมต่อวัน ในผู้ป่วยกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย แบคเทอโรเอนทีเรียซีอี ถูกกำหนดโดยค่าจุดตัดของความเข้มข้นระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อมากกว่าการสร้างเอนไซม์เบต้า-แลแทมเมสชนิดครอบคลุม

1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาทางจุลชีววิทยา

1. ผู้ป่วย (host) : อายุ, เพศ, โรคประจำตัว
2. ชนิดของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

   2.1 การติดเชื้อนอกโรงพยาบาล, การติดเชื้อในโรงพยาบาล, การติดเชื้อที่เกี่ยวกับการรักษา

   2.1การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบไม่มีแทรกซ้อน,การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบมีแทรก ซ้อน

   2.1.1 การอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ, ภาวะพิการทางเดินปัสสาวะจากระบบประสาท

   2.3 ความรุนแรงในการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ : มีหรือไม่มีภาวะช็อกร่วมด้วย

   2.4. จำนวนครั้งในการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

3. ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ,
4. โรงพยาบาลที่เข้าร่วมการวิจัย : โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์,โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์, โรงพยาบาลตำรวจ

5. แพทย์ผู้รักษา

6. เชื้อที่เป็นสาเหตุก่อโรค

6.1 ความไวของเชื้อต่อยา และค่าจุดตัดความไวต่อยา (MIC breakpoint)

6.2 การสร้างเอนไซม์ ESBLs

1.5 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1.5.1 ผู้ป่วยที่มีสภาวะตามเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา และไม่มีสภาวะตามเกณฑ์คัดเลือก ผู้ป่วยออกจากการศึกษาจะได้รับการอธิบายถึงการศึกษาวิจัย และผู้ป่วยที่มีความยินยอมที่จะเข้าร่วมโครง การศึกษาวิจัย จึงจะคัดเป็นผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย

1.5.2 ซักประวัติตรวจร่างกาย

-ประวัติ อาการ โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา ประวัติการได้รับยาฆ่าเชื้อก่อนหน้านี้ ตรวจร่างกาย เคาะบริเวณหลังบั้นเอวสองข้าง

1.5.3 การตรวจทางปฏิบัติการ

- ตรวจปัสสาวะ และทำการเพาะเชื้อปัสสาวะ โดยทางมีการตรวจเรื่องเอนไซม์เบต้า-แลกเทมเมส แบบครอบคลุมและตรวจค่าระดับความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ

1.5.4 ผู้ป่วยได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยยาปฏิชีวินะเซ็ฟไตรแอ็กโซน 2 กรัม

1.5.5 ตรวจติดตามผู้ป่วยที่ 48-72 ชั่วโมง โดยทำการเพาะเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำ

1.6 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consdieration)

- หลักความเคารพในบุคคล

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมจะได้รับการชี้แจงถึงวัตถุประสงค์ของการทำวิจัยนี้ ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นและสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยได้ โดยให้เอกสารข้อมูลและเปิดโอกาสให้ซักถามอย่างอิสระหากยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะให้ผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัย เซ็นชื่อ หรือประทับลายนิ้วมือเพื่อยืนยันการตัดสินใจของผู้เข้า ร่วมโครงการวิจัย โดยมีพยานรู้เห็นร่วม ลงนามด้วย และข้อมุลของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะถูกเก็บเป็นความลับ เอกสารจะเก็บในแฟ้มข้อมูล ซึ่งเฉพาะผู้วิจัยและผู้ร่วมวิจัยที่จะเข้าถึงข้อมูลได้

- หลักการให้คุณประโยชน์

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับประเมินทางคลินิก และลงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตามบันทึกข้อมูล หากผู้วิจัยพบความผิดปกติเพิ่มเติมที่คาดว่าจะเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วย จะรีบแจ้งแพทย์เจ้าของไข้โดยทันที

- หลักความยุติธรรม

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมจะได้รับการอธิบายอย่างชัดเจนว่า การเข้าร่วมหรือปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัย หรือการขอถอนตัวในภายหลังจะไม่มีผลกระทบต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยแต่อย่างใด

1.7 ขอบเขตการวิจัย

ทำการศึกษาในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปี ที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในและผู้ป่วยฉุกเฉิน ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลตำรวจ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ โดยมีประชากรเป้าหมายคือ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน จากเชื้อแบคทีเรีย กลุ่ม
เอนเทอโรแบคทีเรียซีอี

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Literature Review)

2.1 เอนไซม์ extended-spectrum beta lactamases (ESBLs)

2.1.1 ระบาดวิทยา

เอนไซม์ ESBLs ที่ได้มีรายงานครั้งแรกในปีพ.ศ. 2526 ในแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* โดยเกิดหลังจากมีการนำยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins มาใช้ โดยที่มีความสามารถในการทำลายยา กลุ่มดังกล่าว โดยรายงานครั้งแรกพบในประเทศเยอรมนี โดยพบในเชื้อ *Klebsiella ppneumoniae* และพบที่ฝรั่งเศสในปีต่อมา

โดยเอนไซม์ ESBLs พบในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยส่วนมากพบในเชื้อแบคทีเรีย *Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca* และ *Escherichia coli* แต่ยังสามารถพบได้ในแบคทีเรียแกรมลบกลุ่มอื่น เช่น *Acineobacter , Burkholderia, Citrobacter, Salmonella, Shigella, Serratia*. เป็นต้น

ในปัจจุบันนั้นการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบได้ในการติดเชื้อในโรงพยาบาล ทั่วโลก และพบสูงมากขึ้นในทุกปี ร่วมทั้งยังเริ่มมีการติดเชื้อนอกโรงพยาบาลจากแบคทีเรีย ที่สร้าง เอนไซม์ ESBLs ด้วย

2.1.2 คุณสมบัติของเอนไซม์ ESBLs

เอนไซม์ ESBLs เป็นเอนไซม์ beta-lactamase ที่คุณสมบัติคือสามารถทำลายยาในกลุ่ม penicillins , cephalosporins ได้ แต่ไม่สามารถทำลายยากลุ่ม cephamycins และ carbapenems ได้ รวมทั้งยังถูกยับยั้งได้ ด้วยยากลุ่มที่มีการยับยั้ง beta-lactamase เช่น clavulanate , sulbactam

2.2.2 การจัดกลุ่มเอนไซม์ ESBLs

เอนไซม์ ESBLs นั้นแบ่งเป็นหลายกลุ่ม แต่ขอกล่าวถึงเฉพาะกลุ่มที่มีรายงานก่อโรคในคน หรือมีความสำคัญทางการแพทย์ และพบมาก

2.2.2.1 เอนไซม์ ESBLs แบบ SHV

เป็นชนิดแรกที่รายงานในประเทศเยอรมนี และในโลกดังที่กล่าวข้างต้น โดยตั้งชื่อ SHV (sufhydryl variable) จากที่ถูกยับยั้งฤทธิ์ที่ sulfhydryl และ มีการกลายพันธ์ของเอนไซม์ที่ตำแหน่งของกรดอะมิโน โดยมักพบที่ตำแหน่ง 238 ทำให้มีการความสามารถในทำลายยา cephalosporins รุ่นที่ 3 ได้ โดยชนิดที่พบบ่อยคือ SHV-5 และ SHV 12

2.2.2.2 เอนไซม์ ESBLs แบบ TEM

รายงานครั้งแรกในปีพ.ศ. 2508 ในประเทศกรีซ โดยเริ่มพบในเชื้อ *E. coli* โดยเกิดการกลายพันธ์ของเอนไซม์ TEM-1 ที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนที่ตำแหน่งเดียวของ 104, 164, 238 และ 240 หรือมักเป็นรวมกันหลายตำแหน่ง โดยที่พบส่วนมากคือ TEM-10, TEM-12 และ TEM-26 ที่พบมากในสหรัฐอเมริกา ส่วนรายงานในประเทศไทย ภัทรชัยและคณะได้รายงานการติดเชื้อแบคทีเรียที่ สร้างเอนไซม์ ESBLs แบบ TEM ชนิด TEM-116

2.2.2.3 เอนไซม์ ESBLs แบบ CTX-M

เป็นเอนไซม์ ESBLs แบบที่พบมากที่สุด ทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก โดยรายงาน ครั้งแรกในปีพ.ศ. 2533 ประเทศเยอรมนี ในเชื้อ *E. coli* โดยลักษณะของเอนไซม์ชนิดนี้คือ สามารถทำลายยา cefotaxime ได้ โดยที่อาจยังดื้อหรือไวต่อยา ceftazidime ได้ ซึ่งต่างจากเอนไซม์ ตัวอื่น

2.2.2.4 เอนไซม์ ESBLs แบบ OXA

เป็นชนิดพบไม่บ่อย โดยสามารถทำลายยาในกลุ่ม oxacillins ไม่มีฤทธิ์ต่อยากลุ่ม cephalosporins โดยมักพบในเชื้อ *P. aeruginosa*

2.2.2.5 เอนไซม์ ESBLs ชนิดอื่น

ชนิดอื่นที่สามารถพบได้แต่ไม่บ่อยคือ กลุ่ม VEB, PER และ GES โดยสามารถทำลายยา cepahlosporins และ monobactams ได้

2.1.3 ความเสี่ยงในการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLsโดยความเสี่ยงในการติดเชื้อ ที่มีรายงาน

- ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล,
- ระยะเวลาในการนอนหอผู้ป่วยหนัก,
- มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน
- การพักอาศัยในสถานดูแล nursing home
- การใส่สายสวนปัสสาวะ
- มีประวัติการผ่าตัดช่องท้องแบบฉุกเฉิน

2.1.4 วิธีการทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBLs

ทางห้องปฏิบัติการ CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้กำหนดแนวทางให้ห้อง ปฏิบัติการ ทำการทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBLs ใน

เชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* 4 ชนิดคือ *Eshericheа coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca* และ *Proteus mirabilis*

โดยวิธีการตรวจทำได้หลายวิธี สามารถตรวจคุณสมบัติการดื้อยาของเชื้อต่อยาที่ใช้ทดสอบ (phenotypic test) หรือสามารถตตรวจทางพันธุกรรม (genotypic test) เพื่อหายีนที่สร้างเอนไซม์

วิธีการทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL ตามแนวทางของ CLSI มี 2 ขั้นตอน

1. การตรวจคัดกรอง (screening test)

1.1 การทดสอบด้วยวิธี disk diffusion

ทำโดยการวัดความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone รอบแผ่นยา ซึ่งสามารถทดสอบได้ด้วยแผ่นยาที่มีปริมาณยาในปริมาณที่กำหนด ในหน่วยไมโครกรัม เช่นยา ceftriaxone 30 ไมโครกรัม การทดสอบทำโดย เตรียมสารละลายของเชื้อที่มีความขุ่นระดับ 0.5McFarland หรือเทียบเท่าปริมาณเซลล์ประมาณ 1.5x 10^8 โคโลนี/มิลลิลิตร แล้วป้ายเชื้อลงบนอาหารวุ้นชนิด Mueller Hinton agar แล้ววางแผ่นยาที่ต้องการทดสอบลงบนผิวหน้าวุ้นที่ได้ป้ายเชื้อที่ต้องการทดสอบ และอบเชื้อที่อุณหภูมิ องศาเซลเซียส เป็นเวลา 16-18 ชั่วโมง แล้อ่านผลตามแนวทางมาตรฐาน โดยแปลผลเชื้อที่ทดสอบสามารถสร้างเอนไซม์ ESBLs หรือให้ผลบวกในการคัดกรอง หากความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone รอบแผ่นยามีค่าไม่เกินขนาดที่กำหนดไว้ เช่นยา ceftriaxone มีค่าขนาดของ inhibition zone ที่ให้ผลบวกคือ $\leq$ 25 มิลลิเมตร

1.2 การทดสอบด้วยวิธี broth microdilution

โดยการเจือจางยาที่ต้องการทดสอบในอาหารเหลว โดยเจือจางยาตามความเข้มข้นที่กำหนด ใน ceftriaxone เจือจางยาในขนาด 1ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และเตรียมเชื้อที่ต้องการทดสอบในหลอดอาหารเหลว และอบที่อุณหภูมิ 35$\pm$2 องศาเซลเซียส เวลา 16-18 ชั่วโมง แล้วอ่านผลตามแนวทางมาตรฐาน โดยให้ผลบวกในการคัดกรอง คือเชื้ออาจสร้างเอนไซม์ ESBL ถ้าหาเชื้อเติบได้ในหลอดทดลองที่มีความเข้นยาตาม ที่กำหนด

หากการทดสอบในการตรวจคัดกรองให้ผลบวก จำเป็นต้องทำการตรวจเพื่อยืนยัน เพิ่มเติมก่อนให้การวินิจฉัยว่าเชื้อสามารถสร้างเอนไซม์ ESBLs ได้

2. การตรวจยืนยัน (Confirmatory test)

ตามแนวทางขอ CLSI การตรวจยืนยันว่าเชื้อสามารถสร้างเอนไซม์ ESBL สามารถทำได้ 2 วิธี

2.1 การทดสอบด้วยวิธี disk diffusion

ทำโดยการเปรียบเทียบความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone ของเชื้อทดสอบ ที่เติบโตรอบแผ่นยาที่มียา cephalosporin ตามปริมาณที่กำหนด เทียบกับแผ่นยาผสมที่มียา cefotaxime ผสมกับสารยับยั้งเอนไซม์ beta-lactamase คือกรด clavulanic จากที่ได้กล่าวข้างต้นในคุณสมบัติของเอนไซม์ ESBL ว่าสามารถยับยั้งด้วย กรด clavulanic ทำให้เชื้อที่ให้ผลบวกในการทดสอบจะทำให้ มีขนาดความยาวของของเส้นผ่านศูนย์กลางขอ inhibition zone รอบแผ่นยาผสม มีความกว้างมากกว่า รอบแผ่นยาที่มีเฉพาะยา cephalosporin โดยหากมีความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางรอบแผ่นยาที่มีกรด clavulanic เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 5 มิลลิเมตร จะถือว่าเป็นเชื้อแบคทีเรียที่สามารถสร้างเอนไซม์ ESBL

2.2 การทดสอบด้วยวิธี broth microdilution

เป็นการทดสอบโดยการเจือจางยาในหลุมทดสอบแต่ละหลุม ให้มีความเข้มยา ลดลง 2 เท่า โดยเตรียมยา cefotaxime และยา ceftazidime หนึ่งชุด และอีกหนึ่งชุดเตรียมยาที่ที่ผสมกรด clavulanic โดยใส่เชื้อที่ต้องการตรวจลง ในแต่ละหลุมทดสอบที่ความเข้มข้นยาต่างกัน และอบเชื้อไว้ โดยอ่านผลโดยวัดค่าความเข้นข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้
เรียกว่า minimum inhibitory concentration (MIC) โดยเปรียบเทียบกันระหว่างชุดที่มีกรด clavulanic และไม่มี โดยถ้าให้ผลบวกคือทำห้ค่า MIC ต่อยาลดลงอย่างน้อย 3 ระดับของการเจือจางแบบ 2 เท่า

โดยเดิมนั้น แบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs สามารถให้ผลทดสอบในห้องทดลอง (in vitro) ว่าไวต่อยากลุ่ม cephalosporins ได้ โดยรายงานก่อนหน้านี้ในทางคลินิกอาจ เกิดความล้มเหลวใน การรักษาหากใช้ยาตามความไว ทำให้ CLSI ได้กำหนดการรายงาน ผลหากเชื้อที่ทดสอบมีการ สร้างเอนไซม์ ESBL ว่าให้รายงานผลว่าเชื้อดื้อต่อยาในกลุ่ม cephalosporins ทั้งหมด โดยไม่ดูค่า ตามจริง ซึ่งส่งผลให้มีการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems มากขึ้น และอาจใช้อย่างไม่เหมาะสม โดยอาจเป็นปัจจัยส่วนหนึ่งที่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยา carbapenems ร่วมกับ เกณฑ์ MIC ของยา cephalosporins ต่อเชื้อ กลุ่ม *Enterobacteriaceae* ของทาง CLSI ตั้งค่าไว้สูง โดยค่า breakpoint สำหรับยา ceftriaxone นั้น ตั้งสำหรับเชื้อไว

ต่อยาที่ 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และที่ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สำหรับเชื้อดื้อยา ซึ่งแตกต่างจากทางยุโรป หรือ EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ซึ่งกำหนดค่า breakpoint ไว้ที่ 1 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร สำหรับยา ceftriaxone และที่ 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สำหรับการดื้อยา การที่ CLSI ได้ตั้งค่า breakpoint ไว้สูง ทำให้พบว่าเชื้อยังมีค่าความไวอยู่แม้ว่าจะมีการสร้าง เอนไซม์ ESBL โดยจากการศึกษาของ Paterson และคณะที่ศึกษาเรื่องการใช้ยา cephalosporins ในกลุ่มที่ติดเชื้อในกระแสเลือด จากเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs โดยพบว่าที่ค่าจุดตัดที่ไวต่อยา cephalosporins ที่ 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบว่ามีจำนวนร้อยละ 50 ที่ยังมีความไวต่อยาอยู่ แต่ที่จุดตัดที่ไวต่อยาที่ 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบเพียงร้อยละ5 จากทั้งหมดที่กล่วมา ทำให้ในปี พ.ศ. 2553 เป็นต้นมา ทาง CLSI ได้ปรับลดค่า MIC ที่เป็นเกณฑ์จุดตัดลงลงมา โดยสำหรับยา ceftriaxone ได้ลดลงมาเหลือ 1ไมโครกรัม/มิลลิลตร และ มากกว่าเท่ากับ 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สำหรับค่าจุดตัดดื้อยา และไม่จำเป็นต้องรายงานการทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBLs อีกต่อไป

2.1.5 ผลของการสร้างเอนไซม์ ESBLs ในทางคลินิก

จากหลายการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียสร้างเอนไซม์ ESBLs นั้น พบว่า มีแนวโน้มในการเสียชีวิตสูงกว่า, รวมถึงระยะเวลาในการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่าใช้จ่าย ในการรักษาพยาบาล รวมถึง การตอบสนองทางจุลชีววิทยาในการรักษา

การศึกษาแบบ Meta-analysis ของ Rottier และคณะ รวบรวมการศึกษาของผู้ป่วยที่ติด เชื้อแบคทีเรียสร้างเอนไซม์ ESBLs ในกระแสเลือด โดยเทียบอัตราการเสียชีวิต กับกลุ่มที่ติดเชื้อใน กระแสเลือดจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่มีการสร้างเอนไซม์ ESBLs พบว่า อัตราการเสียชีวิตสูงกว่าในกลุ่ม ที่ติดเชื้อจากแบคทีเรียที่มีการสร้างเอนไซม์ ESBLs โดยค่า OR 2.35 (95% CI 1.90-2.91) รวมทั้งการได้รับยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสม

2.1.6 แนวทางการรักษาเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs

จากที่ได้กล่าวในข้างต้นถึงความสำคัญถึงความสำคัญของการติดเชื้อรุนแรงโดยเฉพาะในกระแสเลือดสำหรับแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ว่ามีแนวโน้มทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น ร่วมกับแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs นั้นดื้อยาหลายชนิด และชนิดที่เป็น CTX-M มักพบว่ามีการดื้อยากลุ่ม Fluoroquinolones ร่วมด้วย ซึ่งในปัจจุบันนั้นการติดเชื้อโดยเฉพาะอย่างยิ่ง การติดเชื้อจากนอกโรงพยาบาล การเริ่มต้นให้การรักษาระหว่างรอผลการเพาะเชื้อนั้นมักให้ยาใน กลุ่มของ cephalosporins รุ่นที่ 3 ซึ่งมักไม่ไวต่อเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์

ESBL ซึ่งให้การให้ยา ที่ไม่ไวต่อเชื้อส่งผลให้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาร่วมทั้งอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น

ปัญหาอีกประการคือการให้ยาตามความไวในห้องทดลอง (In vitro) นั้นพบว่าไม่ได้ให้ผลตอบ สนองที่ดีทุกราย โดยเชื่อว่าเป็นผลจากจำนวนแบคทีเรีย (inoculum effect) คือยาปฏิชีวนะจะสูญเสีย การทำงานถ้าจำนวนแบคทีเรียมีจำนวนมาก ส่วนยาในกลุ่ม cephamycins เช่น cefoxitin ที่ไม่ถูก ทำลายโดยเอนไซม์ ESBLs นั้นพบว่าไม่สามารถใช้ได้เนื่องจากจะสามารถเกิดการดื้อยาระหว่างการ รักษาได้เนื่องจากการเปลี่ยนที่บริเวณตำแหน่งโปรตีนส่วนนอก จากที่ได้กล่าวมา ทำให้การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่ในการรักษา มักเลือกใช้ยากลุ่ม carbapenems เป็นหลักในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs แบบรุนแรง ซึ่งข้อเสียของการใช้ นั้นทำให้เพิ่มโอกาสเชื้อดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ร่วมทั้งเพิ่มค่าใช้จ่ายของยา และความจำเป็นที่ ต้องให้ยาในรูปแบบของยาฉีด

จนถึงปัจจุบัน ไม่มีการทดลองแบบวิจัยสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ (Randomized controlled trial) ในการให้การรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียสร้างเอนไซม์ ESBLs

2.1.6.1 ข้อมูลในห้องปฏิบัติการ (In vitro)

จากคุณสมบัติของเอนไซม์ ESBLs ที่ได้กล่าวไปแล้วว่ามีความสามารถในการทำลายและดื้อต่อ ยา กลุ่ม penicillins, cephalosporins และกลุ่ม monobactams ได้ แต่ขึ้นอยู่กับชนิดของเอนไซม์ ESBLs เช่นในกลุ่ม CTX-M ที่มักทำลายยา cefotaxime มากกว่า ceftriaxone ส่วนกลุ่ม TEM และ SHV ที่มักทำลายยากลุ่ม ceftazidime มากกว่า cefotaxime และมักพบว่ามีความต่อยา cefepime และ piperacillin/tazobactam อยู่ ทำให้การตรวจความไวในห้องปฏิบัติการทำให้ยายังมีความไวอยู่

โดยยาในกลุ่มอื่น ที่มีรายงานการดื้อยา เช่น fluoroquinolones และ aminoglycosides จากการศึกษาของ Paterson และคณะ ศึกษาการติดเชื้อในกระแสเลือดจาก *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL พบว่า ใน 85 ราย ร้อยละ 47.2 มีการดื้อต่อยากลุ่ม piperacillin/tazobactam ร้อยละ 70.8 ดื้อต่อยา gentamicin และ ร้อยละ 19.4 ดื้อต่อยา ciprofloxacin โดยที่ทั้งหมดไวต่อยากลุ่ม carbapenems

2.1.6.2 ข้อมูลในการรักษา (In vivo)

- 1. ยากลุ่ม cephalosporins

การศึกษาย้อนหลังของ Du และคณะ ในผู้ป่วยติดเชื้อในโรงพยาบาลด้วย *E.coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบว่าผู้ป่วยที่รับการได้รักษาด้วยยา

cephalosporins รุ่น 3 มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา กลุ่ม carbapenem(imipenem/cilastatin)

สำหรับยา ceftazidime นั้น มีการศึกษาของ Bin และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วย 22 ราย ที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ชนิด CTX-M โดยได้รับการรักษาด้วย ceftazidime 7 ราย imipenem 8 ราย และ 7 ราย รักษาด้วย cefoperazone/sulbactam โดยพบว่าผลการรักษาทั้ง 3 กลุ่มไม่ต่างกัน และไม่พบการเสียชีวิต

ยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่น 4 คือ cefepime จากข้อมูลในห้องปฏิบัติการ (in vitro) มักพบว่าเชื้อยังมีความไวต่อยา cefepime การศึกษาของ Zanetti และคณะ ศึกษาแบบวิจัยสุ่มเปรียบเทียบ ในผู้ป่วยหอวิกฤติที่ติดเชื้อปอดอักเสบในโรงพยาบาล เปรียบเทียบกันระหว่างยา cefepime และ imipenem ไม่ได้จำกัดเฉพาะเชื้อที่เกิดจากการสร้างเอนไซม์ ESBLs โดยเมื่อดูเฉพาะข้อมูลในกลุ่มที่เป็นปอดอักเสบ ที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs 23 รายพบว่า ใน 10 รายที่รักษาด้วย cefepime โดยที่เชื้อมีความไวต่อยา cefepime พบว่าไม่ตอบสนอง 4 ราย โดยในกลุ่มที่รักษาด้วยยา imipenem 10 ราย พบว่าการตอบสนองทั้งหมด

2. ยากลุ่ม Carbapenems

ยาในกลุ่ม carbapenems ได้เป็นยาหลักในการรักษาการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs โดยจากการศึกษา ของ Paterson และคณะ ได้ศึกษาแบบสังเกตไปข้างหน้าใน 12 โรงพยาบาล 7 ประเทศ พบว่ามีการติดเชื้อในกระแสเลือดจาก *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs 85 ราย โดย 27 ราย ได้รับการรักษาด้วย carbapenems โดยพบว่ามีเสียชีวิตที่ 14 วัน 1 ราย (ร้อยละ 3.7) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม ที่ได้ยาที่ไม่ไวต่อเชื้อ เสียชีวิต 11 ราย (ร้อยละ 64) และในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา cephalosporin 9 ราย พบว่ามีการเสียชีวิต 4 ราย (ร้อยละ 44) โดยเมื่อมาวิเคราะห์ปัจจัยพบว่า การได้รับการรักษา ด้วย ยา carbapenems ทำให้ลดอัตรา การเสียชีวิต อย่างมีนัยสำคัญ

3.ยากลุ่ม B-Lactamase/B-Lactamase inhibitor

การศึกษาของ Tumbarello และคณะ ได้ทำการศึกษาผลการักษาในผู้ป่วยติดเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs 48 ราย โดยพพบว่าผลการรักษาตอบสนอง ในกลุ่มที่ได้ยา carbapenems คิดเป็นร้อยละ 33 ในยา aminoglycosides ร้อยละ 22 และในยา piperacillin/tazobactam ร้อยละ 28 โดย จากผลการรักษาทีตอบสนองดีในการรักษานี้ ทางผู้ที่ทำ

การศึกษยแนะนำให้ใช้ยา piperacillin/tazobactam ได้ในกรณีที่เชื้อมีความไวในห้อง ทดลอง (in vitro)

การศึกษาของ Rodriguez-Bano และคณะ ศึกษาในผู้ป่วย 43 ราย ที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* ที่สร้าง ESBLs โดยพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา B-lactam/B-lactamase inhibitors หรือยากลุ่ม carbapenems มีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ9 โดยต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ รับการรักษาด้วยยา กลุ่ม cephalosporin หรือยากลุ่ม fluoroquinolones ร้อยละ 35 อย่างมีนัยสำคัญ และอีกการศึกษาของ Rodriguez-Bano ที่ได้ศึกษาการใช้ยา Amoxicillin/clavulanic acid ในผู้ป่วย 37 รายที่ติดเชื้อกระเพาะ ปัสสาวะอักเสบจากเชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs โดยพบว่าให้ผลการรักษาตอบสนองร้อยละ 84 แต่เมื่อดูในกลุ่มย่อยแล้วพบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาจะลดน้อยลงถ้าเชื้อมีความไวต่อยาด้วยค่าจุดตัด (MIC) ที่สูงขึ้น

จากหลักฐานการศึกษาข้างต้นพบว่ายากลุ่ม B-lactam/B-lactamase นั้น สามารถใช้ใน การรักษาติดเชื้อบางประเภท ของ แบคทีเรียที่มีการสร้างเอนไซม์ ESBLs ได้ แต่ต้องมีการศึกษาในขนาดใหญ่ กับการศึกษาแบบวิจัยสุ่มเปรียบเทียบเพิ่มเติม

4.ยากลุ่ม Aminoglycosides

จากผลการตรวจความไวต่อยานั้นพบว่าแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs นั้นมักพบว่ามีความไวต่อยา Amikacin อยู่ แต่ในแง่การนำมาใช้ในการรักษานั้น มีการศึกษาของ Kim และคณะทำการศึกษาในเด็ก 36 รายที่ได้รับการติดเชื้อในกระแสเลือดจากแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL โดยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา aminoglycosie 15 ราย พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาเพียง 7 ราย

2.2 กรวยไตอักเสบเฉียบพลัน (Acute pyelonephritis)

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะนั้นแบ่งเป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่กระเพาะปัสสาวะและการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนบนหรือกรวยไตอักเสบ

2.2.1ชนิดของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

2.2.1.2 แบ่งตามลักษณะตำแหน่งของการติดเชื้อ

- การติดเชื้อส่วนบนหรือที่ตำแหน่งของไต หรือกรวยไต เรียกรวมว่าติดเชื้อกรวยไต อักเสบ

- การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนล่างตั้งแต่กระเพาะปัสสาวะมา เรียกรวมว่ากระเพาะปัสาวะอักเสบ

2.2.1.3 แบ่งตามความซับซ้อนของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

- การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated UTI) โดยถือเอาข้อหนึ่งข้อใดข้างล่างนี้

- ผู้ป่วย : ผู้ชาย , เด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี , ผู้หญิงตั้งครรภ์

- โรคร่วม : เบาหวาน, มีความผิดปกติของระบบประสาทไขสันหลัง,

- ใส่สายสวนปัสสาวะ

- มีอาการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ, มีความพิการทางระบบประสาทปัสสาวะ

- การติดเชื้อจากเชื้อที่พบไม่บ่อย

- การติดเชื้อในโรงพยาบาล

2.2.1เชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อปัสสาวะ

พบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนมากในการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะคือ *Escherichia coli* พบเป็นสาหตุ หลัก ร้อยละ 75-95 โดยรองลงมาคือเชื้ออื่นในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* เช่น *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* นอกจากนี้เชื้อที่พบได้ไม่บ่อย เช่น *Enterococci*

2.2.2 อาการแสดงของการติดเชื้อกรวยไตอักเสบ

อาการและอาการแสดงนั้น คือ มีไข้ มีอาการหนาวสั่น โดยมีอาการของปัสสาวะขัด ปัสสาวะบ่อย คลื่นไส้อาเจียน ปวดหลังที่บริเวณบั้นเอว โดยในรายที่มีภาวะแทรกซ้อนของกรวย ไตอักเสบ เฉียบพลันจะพบมีการติดเชื้อในกระแสเลือด หรือมีภาวะความดันต่ำ ช็อกได้

2.2.3 การวินิจฉัยภาวะกรวยไตอักเสบเฉียพลัน

การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย โดยตรวจร่างกาย เคาะเจ็บบริเวณบั้นเอว ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยการตรวจปัสสาวะถือเอา มีเม็ดเลือดขาวปัสสาวะมากกว่า 10ตัวต่อกำลังขยายสูง การเพาะเชื้อปัสสาวะพบเชื้อมากกว่า เท่ากับ 10^5 โคโลนี/มิลลิลิตร

2.2.4 การรักษากรวยไตอักเสบเฉียบพลัน

การให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอก : ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน สามารถใช้ยากลุ่ม Fluoroquinolone แบบรับประทาน

การให้การรักษาแบบผู้ป่วยใน : ให้ยาฉีดทางหลอดเลือดดำในกลุ่ม Fluoroquinolone, cephalosporin, aminoglycoside และ carbapenem โดยขึ้นอยู่ความไวของเชื้อโดยปกติการรักษานั้นจะให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 10-14 วัน

2.2.5 การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

โดยการตอบสนองต่อการรักษา ประเมินที่ 48 ชั่วโมง โดยการตอบสนองต่อการรักษา แบ่งเป็น

2.2.5.1 การรักษาหายขาด (Bacteriologic cure) การเพาะเชื้อแบคทีเรียไม่พบเชื้อระหว่างการรัก ษาและหลังการรักษา โดยมากเอาที่ 1-2 สัปดาห์

2.2.5.2 มีการติดเชื้อแบคทีเรียอยู่ (Bacteriologic persistence) โดยแบ่งเป็น 2 แบบคือ 1) มีเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะอยู่หลังการรักษา 48 ชั่วโมง 2) มีการติดเชื้อของเชื้อแบคทีเรีย แต่ปริมาณ ของเชื้อในปัสสาวะลดลงหลังการรักษา 48 ชั่วโมง

2.2.5.3 มีการติดเชื้อซ้ำ (Bacteriologic relapse) มีการติดเชื้อซ้ำหลังจากหยุดการรักษา 1-2 สัปดาห์ โดยมักพบว่ามีการติดเชื้อที่บริเวณไต, มีความผิดปกติทางโครงสร้าง ของทางเดินปัสสาวะ, หรือมีการติดเชื้อที่บริเวณต่อมลูกหมากร่วมด้วย

2.2.5.4 มีการติดเชื้อใหม่ (Reinfection) มีการติดเชื้อของเชื้อแบคทีเรียซ้ำหลังจากที่มีการตรวจ พบว่าไม่พบเชื้อแบคทีเรียแล้ว โดยเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่น หรือแบคทีเรียชนิดเดิมโดยเป็นคนละสาย พันธ์

2.3หลักฐานการรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่เกิดจากแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ด้วยยา ceftriaxone

ชุษณา สวนกระต่ายและคณะ ได้ศึกษาการให้ยา cefriaxone ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อกรวยไตอักเสบ เฉียบพลัน 121 ราย โดยมีผู้ป่วยจำนวน 40 รายที่ติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLห โดยพบว่า ในกลุ่มที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ดื้อต่อยา ceftriaxone 39 ราย (ร้อยละ 97.5) และเมื่อการตอบสนองต่อการรักษา ในแง่อาการพบว่า กลุ่มที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ตอบสนองน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBLs (ร้อยละ 35 และร้อย 7 ตามลำดับ) โดยพบว่ามีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งการตอบสนองในแง่ทางจุลชีววิทยา

2.4 ค่าจุดตัดความไวต่อเชื้อ (MIC breakpoint)

ค่าจุดตัดความไวต่อเชื้อ (MIC) คือ คือ ค่าความเข้มข้นของยาในระดับต่ำสุด (ในหลอดทดลอง) ที่สามารถยับยั้ง การเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย

โดยวิธีการรายงานผลค่า MIC นั้น จะรายงานผลเป็น 3 แบบ คือ เชื้อมีความไวต่อยา (Susceptible) เชื้อมีความไวปานกลาง (Intermediate) และเชื้อดื้อยา (Resistant)

- เชื้อมีความไวต่อยา (Susceptible) หมายถึง เชื้อที่แยกได้โดนยับยั้งด้วยยาปฏิชีวนะ ที่ทำการทดสอบ ในความเข้มข้นที่แนะนำและเป็นขนาดยาที่สามารถนำ ไปรักษาการติดเชื้อได้
- เชื้อมีความไวปานกลาง (Intermediate) หมายถึง เชื้อที่แยกได้โดนยับยั้งโดยยาปฏิชีวนะ ที่ทำการทดสอบและมี ระดับของยาถึงระดับในเลือดและในเนื้อเยื่อแต่การตอบสนอง ต่อการรักษาจะต่ำ กว่าเชื้อที่มีความไวต่อยาโดยในกลุ่มนี้ในแง่นำไปใช้ในทางการรักษา รวมถึง สามารถใช้ยา ได้ในกรณีที่ใช้ยาในขนาดสูงกว่าปกติในการรักษาหรือในตำแหน่ง ที่ยามีระดับยาสูงกว่า ปกติเช่น ยากลุ่ม B-lactam ในปัสสาวะ
- เชื้อดื้อยา (Resistant) หมายถึง เชื้อที่แยกได้นั้นไม่โดนยับยั้งด้วยยาปฏิชีวนะ ที่ทำการทดสอบ ในขนาดยาที่แนะนำและนำไปใช้ในการรักษา โดยการตอบสนองในการรักษาไม่ดี

โดยวิธีการตรวจหาค่า MIC ตามที่ทางห้องปฏิบัติการ CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำนั้น มีวิธีดังต่อไปนี้

- <u>วิธีการทดสอบแบบ Broth macrodilution</u> : ทำการทดสอบโดยทำการละลายยาปฏิชีวนะ โดยเจืองจางครั้งละ 2 เท่าลงในสารอาหารเหลว และใส่เชื้อแบคทีเรียที่ทำการทดสอบ โดยใช้ปริมาณ $5*10^5$ โคโลนี/มิลลิลิตร แล้วอบไว้ที่อุณหภูมิ 33-37 องศาเซลเซียส ที่เวลา 16-20 ชั่วโมง โดยนำมาดูความขุ่นของหลอดทดลอง โดยหลอดทดลองที่มีความขุ่นแสดงว่า มีการ เจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียโดยค่า MIC รายงานผลจากความเข้นข้น ของยาปฏิชีวนะ ที่ต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งการเติบโตของ เชื้อแบคทีเรียได้
- <u>วิธีการทดสอบแบบ Broth microdilution</u> : คือการปรับนำเอา วิธี macrodilution มาใช้โดยสามารถทำการ ทดสอบพร้อมกันได้ ถึง 96 ช่อง โดยใช้หลักการเดียวกัน แต่ปริมาณเชื้อที่ใช้ในการทดสอบ น้อยกว่าโดยใช้ในปริมาณ $5*10^4$ โคโลนี/มิลลิลิตร และทำการอบไว้ที่อุณหภูมิ 33-37 องศาเซลเซียส ที่เวลา 16-20 ชั่วโมง โดยวิธีนี้เป็นวิธีที่ใช้การมากที่สุดตามห้องปฏิบัติการ
- <u>วิธีการทดสอบ แบบ Agar dilution</u> : โดยการใส่ยาปฏิชีวนะที่ความเข้มข้นต่างกันลงบน molten agar ในแต่ละอัน แล้วใส่เชื้อแบคทีเรียจำนวน $1*10^4$ลงบนจานที่ทำการทดสอบใน แต่ละความ เข้มข้น โดยหลังจากที่อบประมาณ 16-18 ชั่วโมงแล้ว จานที่บรรจุยาปฏิชีวนะ ความเข้นข้น ต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งการเติบโตของเชื้อแบคทีเรียให้เป็นค่า MIC

- วิธีการทดสอบแบบ Disk diffusion : โดยทำการใส่เชื้อแบคทีเรียที่ต้องการทดสอบจำนวน 1-2 *10^8 โคโลนี/มิลลิลิตร ลงบน จาน Mueller-Hinton โดยอบจานไว้ 16-18 ชั่วโมง แล้วทำการอ่านผลโดยวัดระยะจากตำแหน่งที่มีการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ โดยค่าที่ วัดได้เป็นมิลลิเมตร และนำไปแปลผลตามแนวทางที่ CLSI กำหนด
- วิธีการทดสอบแบบ antimicrobial gradient (E test) : โดยวิธีการทดสอบทำโดยการใส่เชื้อ แบคทีเรียจำนวน 1ถึง2 *10^8 โคโลนี/มิลลิตรลงบนจาน Mueller-Hinton แล้วทำการ วางแผ่นพลาสติก ของยาปฏิชีวนะที่มีความเข้นข้นระดับต่างๆ ลงบนจานเลี้ยงเชื้อแล้ว ทำการอบไว้ที่ 16-18 ชั่วโมง โดยการอ่านผลค่า MIC เอาจุดตัดของการ ยับยั้งการเติบโต ของเชื้อตัดกับแผ่นพลาสติก

ตาราง 2.1 แสดงค่าจุดตัดความไวต่อเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ต่อยาปฏิชีวนะ Ceftriaxone

ยาปฏิชีวนะ	ความยาวของพื้นที่ที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (มิลลิเมตร)			ค่าจุดตัดความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ (MIC) (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)		
	ไวต่อยา	ไวปานกลาง	ดื้อต่อยา	ไวต่อยา	ไวปานกลาง	ดื้อต่อยา
Ceftriaxone	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4

บทที่ 3: วิธีดำเนินการวิจัย (Material and Methods)

3.1 รูปแบบงานวิจัย (Research design)

เป็นการศึกษาไปข้างหน้าแบบสังเกต (observational prospective study) ร่วมกับโรงพยาบาลตำรวจ และโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ (multicenter)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยที่มีอาการไข้ และสงสัยติดเชื้อกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลัน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์,โรงพยาบาลตำรวจ และโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ได้แก่ผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับกลุ่มประชากรเป้าหมาย ที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย หลังจากที่ได้รับคำอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้วทุกราย โดยผู้ป่วยจะเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, โรงพยาบาลตำรวจ และโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ เก็บข้อมูลในช่วงเดือน กุมภาพันธ์ 2555 ถึง มกราคม 2556

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่มีอาการไข้และมีอาการสงสัยมีการติดเชื้อกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลันของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. เป็นผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย หลังจากได้รับคำอธิบายโดยละเอียดแล้ว

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
2. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ยากลุ่ม cephalosporin
3. ผู้ป่วยที่คาดว่าจะเสียชีวิตใน24 ชั่วโมง

3.2 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)

3.2.1 ไข้ การวัดอุณหภูมิทางปาก ได้มากกว่าเท่ากับ 37.8 องศาเซลเซียส

3.2.2 การติดเชื้อกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลัน (Acute pyelonephritis) หมายถึง มีอาการแสดงดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ

- อาการแสดงไข้
- หนาวสั่น
- มีอาการปัสสาวะบ่อย
- ปัสสาวะขัด
- มีอาการปวดที่บริเวณบั้นเอว โดยอาการแสดงใน 48 ชั่วโมง

โดยอาการแสดงข้างต้นร่วมกับการตรวจผลปัสสาวะ

-ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะมากกว่าเท่ากับ 10 ตัวต่อกำลังขยายสูง และ

-ผลเพาะเชื้อทางเดินปัสสาวะพบแบคทีเรียในปัสสาวะมากกว่าเท่ากับ 10^5 โคโลนีต่อมิลลิลตร

3.2.3 ระดับความรุนแรงของการติดเชื้อ

- การติดเชื้อรุนแรงมาก : มีการติดเชื้อในกระแสเลือด, มีความดันโลหิตต่ำ
- การติดเชื้อรุนแรงปานกลาง : ไข้ มากกว่าเท่ากับ 39 องศาเซลเซียส, มีอาการปวดบริเวณบั้นเอวรุนแรง, คลื่นไส้อาเจียน หรือมีจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด มากกว่า 15000 ตัว/ไมโครลิตร
- การติดเชื้อรุนแรงน้อย : ไม่มีลักษณะที่เข้ากับการติดเชื้อรุนแรง หรือการติดเชื้อรุนแรงปานกลาง

3.2.4. การตอบสนองทางจุลชีววิทยา โดยดูที่ 48-72 หลังได้รับการรักษาด้วยยา ceftriaxone โดยหมายถึง การตรวจไม่พบเชื้อจากการเพาะเชื้อทางจุลชีววิทยา

3.2.4.1 ไม่มีการติดเชื้อเหลืออยู่ : จำนวนแบคทีเรียที่ขึ้น น้อยกว่า 10^4 โคโลนี/มิลลิลิตร

3.2.4.2 มีการติดเชื้ออยู่ : จำนวนแบคทีเรียที่ขึ้น มากกว่า 10^4 โคโลนี/มิลลิลิตร

3.2.4.3 มีการติดเชื้อใหม่แทรกซ้อน : จำนวนแบคทีเรียที่ขึ้น มากกว่า 10^n โคโลนี/มิลลิลิตร โดยเป็นเชื้อแบคทีเรียคนละชนิดกับการติดเชื้อเดิม

3.2.5 ลักษณะการตอบสนองทางจุลชีววิทยา

3.2.5.1 การตอบสนองทางจุลชีววิทยาดี : ไม่มีการติดเชื้อเหลืออยู่

3.2.5.2 การตอบสนองทางจุลชีววิทยาไม่ดี : มีการติดเชื้อเหลืออยู่ หรือมีการติดเชื้อใหม่ แทรกซ้อน

3.2.6 การตอบสนองทางอาการ โดยตรวจประเมินที่ 48- 72 ชั่วโมงหลังการรักษา

3.2.6.1 การตอบสนองทางอาการและอาการแสดงดี : ไม่มีอาการของการติดเชื้อทาง เดินปัสสาวะ

3.2.6.2 การตอบสนองทางอาการและอาการแสดงไม่ดี : มีไข้, ปวดบริเวณหลัง หรือมี อาการหรืออาการแสดงอื่นของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ อยู่ รวมถึงการเสียชีวิต

3.2.7 ค่าความเข้มระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (MIC breakpoint) หมายถึง ใช้ค่า MIC break-point ตามค่าของ Clinical lab standard institute (CLSI) ปี 2555

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$n_{total} = (1+k)\frac{\left[z_{1-\alpha/2}\sqrt{p(1-p)(k+1)/k} + z_{1-\beta}\sqrt{p_2(1-p_2)+p_1(1-p_1)/k}\right]^2}{(p_2-p_1)^2}$$

n total ,adjusted = n total [1/1-$p^2$1,2,....,m]

p_1 และ p_2 คือความชุก โดย

p_1 คือสัดส่วนของกลุ่มที่มีค่า MIC ของเชื้อไวต่อยา(Susceptible) ในกลุ่มที่รักษาหาย

p_2 สัดส่วนของกลุ่มที่มี MIC ของเชื้อดื้อต่อยา (Resistant)ในกลุ่มที่รักษาหาย

p = ความชุกของผู้ป่วยที่เป็นกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไข้หนาวสั่น

k = n1/n2 สัดส่วนของผู้ป่วยที่MIC ของเชื้อไวต่อยา (Susceptible) ส่วนด้วยจำนวนผู้ป่วยที่ MIC ดื้อต่อยา(ใช้ข้อมูลจากการวิจัยเดิม)

α = 0.05

β = 0.2

p1,2,....,m = ค่าความสัมพันธ์เมื่อเทียบปัจจัย MIC กับปัจจัยอื่นเช่น โรคประจำตัวเดิม, ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน, ความผิดปกติทางโครงสร้างของระบบทางเดินปัสสาวะ ต่อ ผลการรักษากรวย ไตอักเสบเฉียบพลัน

จากการแทนค่าทั้งหมด จะได้ sample size ทั้งหมด 110

3.5 การดำเนินการวิจัย

ขั้นตอน

1. ผู้ป่วยที่มีสภาวะตามเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา และไม่มีสภาวะตามเกณฑ์ คัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา จะได้รับการอธิบายถึงการศึกษาวิจัย และผู้ป่วย ที่มีความยินยอม ที่จะเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย จึงจะคัดเป็นผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย

2. ซักประวัติตรวจร่างกาย

-ประวัติ อาการ ,โรคประจำตัว ,ประวัติแพ้ยา,ประวัติการได้รับยาฆ่าเชื้อก่อนหน้านี้ ตรวจร่างกาย เคาะบริเวณหลังบั้นเอวสองข้าง

3. การตรวจทางปฏิบัติการ

- ตรวจปัสสาวะ และทำการเพาะเชื้อปัสสาวะ โดยทางมีการตรวจเรื่องเอนไซม์เบต้า-แลกเทมเมส แบบครอบคลุมและตรวจค่าระดับความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ

4. ผู้ป่วยได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยยาปฏิชีวินะเซ็ฟไตรแอ็กโซน 2 กรัม

5. ตรวจติดตามผู้ป่วยที่ 48-72 ชั่วโมง โดยทำการเพาะเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำ

3.6 การรวบรวมข้อมูล

วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

โดยรวบรวมข้อมูลที่มีผลต่อการรักษา (independent variable)

1. ผู้ป่วย (host) : อายุ, เพศ, โรคประจำตัว (เบาหวาน,หลอดเลือดสมองตีบ/แตก,X
2. ชนิดของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

   2.1 การติดเชื้อนอกโรงพยาบาล, การติดเชื้อในโรงพยาบาล, การติดเชื้อที่เกี่ยวกับการรักษา

   2.1การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบไม่มีแทรกซ้อน,การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบมีแทรก ซ้อน (Complicated/noncomplicated acute pyelonephritis)

   2.1.1 การอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ, ภาวะพิการทางเดินปัสสาวะจากระบบประสาท (neurogenic bladder)

   2.3 ความรุนแรงในการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ : มีหรือไม่มีภาวะช็อกร่วมด้วย

   2.4. จำนวนครั้งในการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

3. ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ,
4. โรงพยาบาลที่เข้าร่วมการวิจัย : โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์,โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์, โรงพยาบาลตำรวจ
5. แพทย์ผู้รักษา
6. เชื้อที่เป็นสาเหตุก่อโรค

   6.1 ความไวของเชื้อต่อยา และค่าจุดตัดความไวต่อยา (MIC breakpoint)

   6.2 การสร้างเอนไซม์ ESBLs

<u>ข้อมูลเกี่ยวกับความเจ็บป่วยของผู้ป่วย</u>

1. ไข้ (วัดเป็นองศาเซลเซียส)

2. อาการที่สงสัยกรวยไตอักเสบ
3. ตรวจร่างกายบริเวณหลัง (CVA tenderness)
4. ประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพ

ข้อมูลเพื่อนำมาแปลผล

1. ผลการสร้างเอนไซม์ ESBL และค่าจุดตัดความไวของเชื้อต่อยา (MIC)
2. ผลเพาะเชื้อที่ 48-72 ชั่วโมงหลังการรักษา

เก็บข้อมูลเพื่อดูเรื่องการตอบสนองต่อการรักษาทางจุลชีววิทยา โดยดูว่าตอบสนองทางจุลชีววิทยาดี หรือไม่ ตามคำนิยามข้างต้น โดย Outcome variable คือดูว่าตอบสนองดีหรือไม่ดี

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1.ผู้ป่วย 2 กลุ่มใหญ่ คือ

- ผู้ป่วยกลุ่มแรกมีการตอบสนองทางจุลชีววิทยาดี

-ผู้ป่วยกลุ่มสองมีการตอบสนองทางจุลชีววิทยาไม่ดี

2. ใช้สถิติ Multivariate analysis โดยดูตัวแปรทั้งหมดใน กรอบความคิดและโดยเฉพาะอย่างยิ่ง การสร้าง ESBLs และ MIC ของเชื้อ ว่าตัวแปรใดมีผลต่อการตอบสนองทางจุลชีววิทยา

บทที่ 4: ผลการวิจัย (Research results)

มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรวยไตอักเสบเฉียบพลันของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, โรงพยาบาลตำรวจ และโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ ในระหว่าง มีนาคม พ.ศ. 2555 ถึง มกราคม 2556 จำนวน 107 ราย ที่เข้ากฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา และไม่มีเกณฑ์ในการคัดออก มีผู้ป่วยจำนวน 97 ราย ที่นำมาทำการวิเคราะห์ เนื่องจากผู้ป่วย 10 รายข้อมูลไม่ครบ เป็นคนไข้จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 4 ราย โรงพยาบาลตำรวจ 39 ราย โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ 54 ราย

4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วย 97 ราย เป็นเพศหญิง 73 ราย (ร้อยละ 75.3) เพศชาย 24 ราย (ร้อยละ 24.7) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 74.16 $\pm$ 14.62

มีโรคร่วม เบาหวาน 44 ราย (ร้อยละ 45.4) โรคหลอดเลือดสมอง 46 ราย (ร้อยละ 47.4) ได้รับยาสเตียรอยด์ 5 ราย (ร้อยละ 5.2) ได้ยากดภูมิคุ้มกัน 3 ราย (ร้อยละ 3.1)

มีประวัติได้รับยาฆ่าเชื้อในช่วง 3 เดือน 52 ราย (ร้ยอละ 53.6) มีประวัตินอนโรงพยาบาลในช่วง 3 เดือน 48 ราย (ร้อยละ 49.5) มีประวัติติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในช่วง 6 เดือน 31 ราย (ร้อยละ 32)

การติดเชื้อนอกโรงพยาบาล 80 ราย (ร้อยละ 82.5) ติดเชื้อในโรงพยาบาล 17 ราย (ร้อยละ 17.5)

เป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน 56 ราย (ร้อยละ 57.7)

4.2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

มีผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 56 ราย (ร้อยละ 57.7) มีการอุดกั้นทางเดินปัสาวะ (mechanical obstruction) 17 ราย มีการอุดกั้นจากมะเร็ง 5 ราย (ร้อยละ 5.2) จากต่อมลูกหมากโต 16 ราย (ร้อยละ 16.5) มีการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะแบบจากระบบประสาท 30 ราย (ร้อยละ 30.9) มีการใส่สายปัสาวะ 27 ราย (ร้อยละ 27.8)

4.3 อาการและอาการแสดง

ไข้ 97 ราย (ร้อยละ 100) มีอาการหนาวสั่น 55 ราย (ร้อยละ 56.7) คลื่นไส้อาเจียน 31 ราย (ร้อยละ 32) มีอาการปัสสาวะขัด 41 ราย (ร้อยละ 42.3) มีปวดบริเวณบั้นเอว 17 ราย (ร้อยละ 17.5) ตรวจร่างกายมีเคาะเจ็บที่บริเวณบั้นเอว 25 ราย (ร้อยละ 25.8)

4.4 เชื้อที่เป็นสาเหตุ

พบเป็นการติดเชื้อ *E. coli* 84 ราย (ร้อยละ 86.6) *K. pneumoniae* 13 ราย (ร้อยละ 13.4)

มีการเพาะเชื้อขึ้นในกระแสเลือด 16 ราย (ร้อยละ 16.5)

4.5 ผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ

เชื้อมีความไวต่อยา ceftriaxone 45 ราย (ร้อยละ 46.4) cefotaxime 47 ราย (ร้อยละ 48.5) ceftazidime 47 ราย (ร้อยละ 48.5) cefepime 48 ราย (ร้อยละ 49.5) gentamicin 63 ราย (ร้อยละ 64.9) amikacin 94 ราย (ร้อยละ 96.9) ciprofloxacin 40 ราย (ร้อยละ 41.2) amoxicillin/clavulanic acid 60 ราย (ร้อยละ 61.9) piperacillin/tazobactam 87 ราย (ร้อยละ 89.7) meropenem 96 ราย (ร้อยละ 99) imipenem 96 ราย (ร้อยละ 99) ertapenem 95 ราย (ร้อยละ 97.9)

4.6 การสร้างเอนไซม์ ESBLs

พบมีการสร้างเอนไซม์ ESBLs 47 ราย (ร้อยละ 48.5)

4.7 การตอบสนองต่อการรักษา

4.7.1 การตอบสนองทางจุลชีววิทยา

ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะน้อยกว่า 10/LPF 71 ราย(ร้อยละ 73.2) เพาะเชื้อซ้ำไม่ขึ้นเชื้อ 68 ราย (ร้อยละ 70.1)

4.7.2 การตอบสนองทางอาการคลีนิก

ไข้ลดลงใน 7 วัน 78 ราย (ร้อยละ 80.4) อาการคลื่นไส้อาเจียน 30 ราย (ร้อยละ 100)

4.8 การวิเคราะห์ Univariate

ดูปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาทางจุลชีววิทยา (Microbiological outcome) พบว่าปัจจัยที่มี ผล คือ การใช้ยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือน , ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในช่วง 6 เดือน, ค่าความไวของเชื้อต่อยา (MIC) Ceftriaxone, การสร้างเอนไซม์ ESBLs

4.9 การวิเคราะห์ Multivariate

ถึงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาทางจุลชีวิทยา พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาทาง จุลชีววิทยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ การสร้างเอนไซม์ ESBLs (OR 8.594 95% CI 1.208, 61.117), P=0.032) ในขณะที่ค่าความไวของเชื้อต่อยา (MIC) นั้นในการวิเคราะห์ แบบ Multivariate แล้วพบไม่ความสำคัญทางสถิติ (OR 2.649 (95% CI 0.417, 16.831 , p= 0.30

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 97 รายที่เข้าการศึกษา โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ตอบสนอง ต่อการรักษาทาง จุลชีววิทยาและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางจุลชีววิทยา

ตัวแปร (Variables)	การตอบสนองทางจุลชีววิทยา			
	ตอบสนอง (จำนวน=68)	ไม่ตอบสนอง (จำนวน=29)	รวม	P-value
เพศ หญิง	52(76.47%)	21(72.41%)	63(64.9%)	0.833
อายุ (±SD)(ปี)	73.38 ±13.86	72.66 ±16.53	73.16 ±14.62	0.824
โรคประจำตัว				
เบาหวาน	31(45.59%)	15(51.72%)	46(47.4%)	0.688
โรคหลอดเลือดทางสมอง	19(27.94%)	7(24.14%)	26(26.8%)	0.740
ได้รับยาสเตียรอยด์	2(2.94%)	3(10.34%)	5(5.1%)	0.141
ได้ยากดภูมิคุ้มกัน	1(1.47%)	2(6.90%)	3(3.1%)	0.164
ปัจจัยเสี่ยง				
การอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ	13(19.12%)	4(13.79%)	17(17.5%)	0.566
ต่อมลูกหมากโต	13(19.12%)	3(19.75%)	16(16.5%)	0.330
มะเร็ง	3(4.41%)	2(6.90%)	5(5.1%)	0.622
มีความพิการทางประสาทของระบบทางเดินปัสสาวะ				
Neurogenic bladder	19(27.94%)	10(34.48%)	29(29.9%)	0.590
ใส่สายสวนทางเดินปัสสาวะ	19(27.94%)	8(27.59%)	27(27.8%)	0.976
ประวัติในอดีต				

ได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 3 เดือน	30(44.12%)	22(75.86%)	52(53.6%)	0.051
ประวัตินอนโรงพยาบาลใน 3 เดือน	34(50.00%)	14(48.28%)	48(49.5%)	0.912
เคยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะใน 6 เดือน	14(20.59%)	17(58.62%)	31(31.9%)	0.002
ระยะเวลาที่มีอาการ (วัน ± SD)	2.18±1.35	2.34±1.65	2.22(±1.44)	0.601
อาการและอาการแสดง				
ไข้	68(100%)	29(100%)	97(100%)	1.000
หนาวสั่น	38(55.88%)	17(58.62%)	55(56.7%)	0.870
อาเจียน	26(38.23%)	5(17%)	31(31.9%)	0.170
ปัสสาวะบ่อย	19(27.94%)	12(41.38%)	31(31.9%)	0.284
ปวดบริเวณบั้นเอว	18(26.5%)	7(24.1%)	25(25.8%)	0.836
สัญญาณชีพ				
อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)	38.11(±0.43)	38.07(±0.44)	38.10(±0.43)	0.671
ความดันซิสโทลิก (มม. ปรอท)	126.93±19.5	130.14±19.08	127.89(±19.35)	0.457
ความดันไดแอสโทลิก (มม. ปรอท)	77±13.64	73.76±10.62	76.03(±12.84)	0.257
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติ				
จำนวนเม็ดเลือดขาว (จำนวนเซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	13,990.00	13,710.00	13904.43(±6264.61)	0.840
จำนวนฮีโมโกลบิน(กรัมเปอร์เซนต์)	10.71(1.77)	10.93(5.02)	10.78(±3.07)	0.756
ค่าครีเอตินิน (Creatinie) (มก./เดซิลิตร)	1.607(1.24)	1.647(1.48)	1.62(±1.31)	0.889
ความรุนแรงของโรค				

น้อย	20(29.4%)	11(37.9%)	31(31.9%)	0.497
ปานกลาง	34(50.0%)	14(48.3%)	48(49.5%)	0.912
รุนแรง	14(20.6%)	4(13.8%)	18(18.55%)	0.477
ชนิดของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ				
ติดเชื้อนอกโรงพยาบาล	58(85.29%)	22(75.86%)	80(82.5%)	0.640
ติดเชื้อในโรงพยาบาล	10(14.71%)	7(24.14%)	17(17.5%)	0.310
โรงพยาบาล				
จุฬาลงกรณ์	4(5.88%)	0	4(4.1%)	0.192
เจริญกรุงประชารักษ์	40(58.83%)	15(51.72%)	55(56.7%)	0.193
ตำรวจ	24(35.29%)	14(48.28%)	38(39.1%)	0.350
เชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อ				
Escherichia coli	60(88.24%)	24(82.76%)	84(89.7%)	0.791
Klebsiella pneumoniae	8(11.76%)	5(17.24%)	13(13.4%)	0.791
ติดเชื้อในกระแสเลือด	13(81.25%)	3(18.75%)	16(16.5%)	0.330
การสร้างเอนไซม์ ESBLs				
สร้างเอนไซม์	19(27.94%)	28(96.55%)	47(48.5%)	<0.001
ไม่สร้างเอนไซม์	49(72.06%)	1(3.45%)	50(51.5%)	<0.001
ค่า MIC ต่อยา ceftriaxone				
ไวต่อยา	47(69.12%)	1(42.86%)	48(49.5%)	<0.001
ดื้อต่อยา	21(30.88%)	28(57.14%)	49(50.5%)	<0.001

ตารางที่ 2 แสดงความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวินะ

ยาปฏิชีวินะ	จำนวน (ร้อยละ)
Gentamicin	63 (64.9)
Amikacin	94 (96.9)
Trimethoprim	40 (41.2)
Ciprofloxacin	40 (41.2)
Ceftriaxone	45 (46.4)
Cefotaxime	47 (48.5)
Ceftazidime	47 (48.5)
Cefepime	48 (49.5)
Amoxicillin/Clavulanate	60 (61.9)
Piperacillin/tazobactam	87(89.7)
Meropenem	96 (99)
Imipenem	96 (99)
Ertapenem	95 (97.9)

ตารางที่ 3 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาในแง่จุลชีววิทยาในกลุ่มที่เชื้อมีความไวต่อยา Ceftriaxone

การตอบสนองการรักษาทางจุลชีววิทยา	**ความไวของเชื้อต่อยา ceftriaxone (MIC)**	
	ไวต่อยา (Susceptible)(ร้อยละ)	**ดื้อต่อยา (Resistant)(ร้อยละ)**
ตอบสนองการรักษาทางจุลชีววิทยา	**47(97.9)**	**21(42.8)**
ไม่ตอบสนองการรักษาทางจุลชีววิทยา	**1(2.1)**	**28 (57.2)**

ค่าความไว (Sensitivity) คือ 69.11% ค่าความจำเพาะ(Specificity) คือ 96.55% ค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) คือ 97.92% และค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) คือ 57.14%

ตารางที่ 4 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาในแง่จุลชีววิทยาในกลุ่มที่สร้างเอนไซม์ ESBL

การตอบสนองการรักษาทางจุลชีววิทยา	การสร้างเอนไซม์ ESBL	
	สร้างเอนไซม์ ESBL (ร้อยละ)	ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL (ร้อยละ)
ตอบสนองการรักษาทางจุลชีววิทยา	19 (40.4)	49 (98)
ไม่ตอบสนองการรักษาทางจุลชีววิทยา	28 (59.6)	1 (2)

ค่าความไว (Sensitivity) คือ 72.01 % ค่าความจำเพาะ(Specificity) คือ 96.55 % ค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) คือ 98.00% และ ค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) คือ 59.57%

ตารางที่ 5 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาในแง่อาการ (Clinical outcome) ในกลุ่มที่เชื้อมีความไวต่อยา Ceftriaxone

การตอบสนองการรักษาในแง่อาการ	ความไวของเชื้อต่อยา ceftriaxone (MIC)	
	ไวต่อยา (Susceptible)(ร้อยละ)	ดื้อต่อยา (Resistant)(ร้อยละ)
ตอบสนองการรักษา	**46(95.8)**	**32(65.3)**
ไม่ตอบสนองการรักษา	**2(4.2)**	**17 (34.7)**

ค่าความไว (Sensitivity) คือ 58.97 % ค่าความจำเพาะ(Specificity) คือ 89.47 % ค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) คือ 95.83% และ ค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) คือ 34.69%

ตารางที่ 6 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาในแง่อาการ (Clinical outcome) ในกลุ่มที่สร้างเอนไซม์ ESBL

การตอบสนองการรักษาในแง่อาการ	การสร้างเอนไซม์ ESBL	
	สร้างเอนไซม์ ESBL (ร้อยละ)	ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL (ร้อยละ)
ตอบสนองการรักษา	30(63.8)	48 (96)
ไม่ตอบสนองการรักษา	17 (36.2)	2 (4)

ค่าความไว (Sensitivity) คือ 61.54 % ค่าความจำเพาะ(Specificity) คือ 89.47 % ค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) คือ 96.00% และ ค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) คือ 36.17%

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงของค่าความไวของเชื้อต่อยา (MIC)

เชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อ			จำนวนของผู้ป่วยในช่วง MIC Ceftriaxone (ไมโครกรัม/มิลลิตร) ในแต่ละค่า											
			<0.0625	[0.0625, 0.125]	(0.125,0.25]	(0.25,0.5]	(0.5,1]	(1,2]	(2,4]	(4,8]	(8,16]	(16,32]	>32	จำนวนรวม
E.Coli	ESBLs	สร้างเอนไซม์ ESBLs	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	36	42
		ไม่สร้างเอนไซม์ ESBLs	28	11	0	1	0	0	0	1	1	0	0	42
K. pneumoniae	ESBLs	สร้างเอนไซม์ ESBLs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
		ไม่สร้างเอนไซม์ ESBLs	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	8

ตารางที่ 8 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาทางจุลชีววิทยาแบบ Univariate analysis

	การตอบสนองทางจุลชีววิทยา			p-value
	จำนวน	ร้อยละ	Relative Risks (CI)	
อายุน้อยกว่า 65 ปี	17	17.5	0.910 (0.664, 1.248)	.539
เพศหญิง	52	53.6	1.068 (0.777, 1.469)	0.672
มีการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ	13	13.4	0.899 (0.665, 1.216)	0.528
ต่อมลูกหมากโต	13	13.4	0.835 (0.632, 1.105)	0.287
มีความพิการทางระบบประสาทปัสสาวะ	19	19.6	1.100 (8.813, 1.489)	0.519
ใส่สายสวนปัสสาวะ	19	19.6	0.995 (0.745, 1.328)	0.972
ยาสเตียรอยด์	2	2.1	1.793 (0.608, 5.287)	0.131
ยากดภูมิคุ้มกัน	1	1.0	2.138 (0.429, 10.649)	0.157
เบาหวาน	31	32.0	1.077 (0.828, 1.400)	0.58
หลอดเลือดสมองตีบ/แตก	19	19.6	0.944 (0.713, 1.250)	0.699
การใช้ยาปฏิชีวนะ ในช่วง 3 เดือน	30	30.9	1.464 (1.124, 1.907)	0.004
ประวัตินอนโรงพยาบาลใน 3 เดือน	34	35.1	0.980 (0.755, 1.270)	0.876
ประวัติติดเชื้อทางเดินปัสสาวะใน 6 เดือน	14	14.4	1.812 (1.209, 2.714)	< 0.001
การติดเชื้อนอกโรงพยาบาล	58	59.8	1.233 (0.810, 1.876)	0.263
เชื้อมีความไวต่อยา ceftriaxone	47	48.5	2.85 (1.649, 3.165)	< 0.001
เชื้อการสร้างเอนไซม์ ESBLs	49	50.5	2.424 (1.709, 3.438)	< 0.001

ตารางที่ 9 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาในแง่อาการ(Clinical outcome) Univariate analysis

	มีการตอบสนองทางอาการและอาการแสดงดี			p-value
	จำนวน	ร้อยละ	Relative Risks (CI)	
อายุ < 65 ปี	21	21.6%	1.006 (0.807, 1.254)	0.957
เพศหญิง	60	61.9%	1.096 (0.850, 1.413)	0.441
มีการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ	14	14.4%	0.971 (0.760, 1.242)	0.824
ต่อมลูกหมาก	14	14.4%	0.903 (0.727, 1.121)	0.434
มีความพิการทางระบบประสาทปัสสาวะ	25	25.8%	0.904 (0.746, 1.096)	0.348
ใส่สายสวนทางเดินปัสสาวะ	23	23.7%	0.922 (0.756, 1.126)	0.462
ยาสเตียรอยด์	3	3.1%	1.359 (0.660, 2.798)	0.237
ยากดภูมิคุ้มกัน	2	2.1%	1.213 (0.542, 2.716)	0.542
เบาหวาน	35	36.1%	1.108 (0.907, 1.354)	0.308
หลอดเลือดสมองตีบ/แตก	20	20.6%	1.062 (0.837, 1.347)	0.6
การได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือน	35	36.1%	1.420 (1.163, 1.733)	< 0.001
ประวัติการนอนโรงพยาบาลในช่วง 3 เดือน	36	37.1%	1.143 (0.937, 1.395)	0.184
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ในช่วง 6 เดือน	19	19.6%	1.459 (1.089, 1.953)	0.001
การติดเชื้อนอกโรงพยาบาล	65	67.0%	1.063 (0.800, 1.411)	0.652
เชื้อมีความไวต่อยา		47.4%		
ceftriaxone	46		1.467 (1.187, 1.815)	< 0.001
แบคทีเรียไม่มีการสร้างเอนไซม์ ESBL	48	49.5%	1.504 (1.204, 1.879)	< 0.001

ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบผลการรักษาทางจุลชีววิทยาโดยแยกแบบ Stratified ระหว่างเรื่องของ MIC และการสร้างเอนไซม์ ESBLs

MIC ต่อยา Ceftriaxone			ผลการรักษาทางจุลชีววิทยา		จำนวน	p-value
			ตอบสนอง	ไม่ตอบสนอง		
ไวต่อยา (Susceptible)	ESBLs	สร้างเอนไซม์	0	0	0	NA
		ไม่สร้างเอนไซม์	47(97.92)	1(2.08%)	48	<0.001
	รวม		47	1	49	0.317
ดื้อต่อยา (Resistant)	ESBLs	สร้างเอนไซม์	19(38.78%)	28(57.14%)	47	0.157
		ไม่สร้างเอนไซม์	2(4.08%	0 (0.00%)	2	0.189
	รวม		21	28	49	0.317

ตารางที่ 11 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาในแง่จุลชีววิทยา (Microbiological outcome) แบบ Multivariate analysis

ตัวแปร	OR (CI at 95%)	P value
ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะใน 3 เดือน	1.035 (0.305, 3.507)	0.956
ประวัติติดเชื้อทางเดินปัสสาวะอักเสบใน 6 เดือน	1.865 (0.589,5.906)	0.289
เชื้อมีความไวต่อยาปฏิชีวนะ Ceftriaxone	2.649 (0.417, 16.831)	0.302
เชื้อแบคทีเรียมีการสร้างเอนไซม์ ESBLs	8.594 (1.208, 61.117)	0.032

ตารางที่ 12 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาในแง่อาการ(Clinical outcome)แบบ Multivariate analysis

ตัวแปร	OR (CI at 95%)	P value
ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะใน 3 เดือน	3.034 (0.814,11.311)	0.098
ประวัติติดเชื้อทางเดินปัสสาวะอักเสบใน 6 เดือน	1.768 (0.567,5.516)	0.509
เชื้อมีความไวต่อยาปฏิชีวนะ Ceftriaxone	23.943 (1.485, 386.015)	0.326
เชื้อแบคทีเรียมีการสร้างเอนไซม์ ESBLs	4.902 (0.655, 36.693)	0.122

บทที่ 5: อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ (Discussion)

ในปัจจุบันปัญหาเชื้อดื้อต่อยาปฏิชีวนะพบสูงมากขึ้น และเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก ทั้งในแง่การ รักษาและในแง่ค่าใช้จ่าย รวมทั้งระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล โดยในการศึกษานี้พบว่ามีเชื้อแบคที เรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs นั้นพบถึง 47 ราย (ร้อยละ 48.5) โดยเมื่อเทียบกับการศึกษาของชุษณา สวนกระต่าย และคณะที่ศึกษาเรื่องการติดเชื้อทางปัสสาวะ ในปีพ.ศ. 2547-2549 ซึ่งพบมีการติดเชื้อทาง เดินปัสสาวะจากเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ร้อยละ 30 ซึ่งสาเหตุที่พบเชื้อดื้อยามากขึ้นนั้นเนื่อง จากทำในเวลาที่ต่างกันจากที่ได้กล่าวก่อนหน้านี้แล้วในการศึกษาของ NARST ที่พบเชื้อดื้อยามากขึ้นทุกปี รวมทั้งประชากรที่ทำการตรวจเป็นคนละโรงพยาบาล โดยในการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ การติดเชื้อ จากแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs นั้นมีเรื่องการใช้ยาสเตียรอยด์, ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะใน 6 เดือน และได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือน

การรักษาเชื้อการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs นั้นได้มีการแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม carbapenem เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้ Paterson และคณะ ได้ทำศึกษาในผู้ป่วย 32 รายที่มีการติดเชื้อ จากเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs โดยใช้ยากลุ่ม cephalosporin โดย พบว่ามีผู้ป่วย 28 ราย ที่เชื้อยังไวต่อยากลุ่ม cephalosporin (โดยค่าจุดตัดความไวต่อเชื้อ $\leq$8 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร) ไม่ตอบสนองต่อการรักษาถึง 15 ราย (ร้อยละ 54%) ทำให้ได้มีการกำหนด ให้รายงานการสร้างเอนไซม์ ESBL ลงในการรายงานผลทางจุลชีววิทยา แต่เมื่อดูรายละเอียดในการศึกษา Paterson และคณะ พบว่าเมื่อดูผลการรักษาของผู้ป่วยที่มีค่า MIC ที่จุดตัด $\leq$ 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ผลการรักษานั้นพบว่าไม่ตอบสนอง 3/11 ราย (ร้อยละ 27%) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีติดเชื้อแบคทีเรียที่มีค่า MIC $\leq$8ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา 6/6 ราย (ร้อยละ 100) ซึ่งการศึกษาของ Kang และคณะ ศึกษาที่ประเทศเกาหลีในปี พ.ศ. 2541-2545 ในผู้ป่วยที่มีการรติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบว่าทั้งหมด 133 ราย โดยมี 28 รายได้รับการรักษาด้วยยา cephalosporin โดยพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่มีค่า MIC $\leq$2 มคก/มล. นั้นพบ ว่าไม่ตอบสนอง 1/6 ราย (ร้อยละ 16.7) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่มีค่า MIC $\leq$ 8 มคก/มล. ที่พบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา 2/2 ราย (ร้อยละ 100) โดยในการศึกษานี้ ได้ใช้จุดตัดค่า ความไวของเชื้อต่อ ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ตามข้อกำหนดของ CLSI ประเทศ สหรัฐอเมริกาปีพ.ศ. 2554 ที่ $\leq$ 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบว่ามีผู้ป่วย 48 ราย ที่ไวต่อเชื้อ และ มีผู้ป่วยในกลุ่มนี้ที่ไม่ตอบสนองต่อ การรักษา 1/48 ราย (ร้อยละ 2.1) ซึ่งการศึกษานี้พบว่า ค่า MIC นั้นเป็นตัวที่ช่วยพยากรณ์การตอบสนอง ได้ค่อนข้างดี โดยเมื่อคิดค่าความไวและความจำเพาะได้ ร้อยละ 69.1 และ 97.9 ตามลำดับ

โดยเมื่อดูในกลุ่มที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในการศึกษานี้พบมี 47 ราย โดยพบว่า ตอบสนองต่อการรักษาในแง่จุลชีววิทยาคือไม่พบเชื้อในปัสสาวะ 19/47 ราย (ร้อยละ 40.4) ซึ่งพบว่าน้อย กว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ได้มีรายงาน โดยรายงานก่อนหน้านี้ของ Brun-Busisson และคณะ ซึ่งเป็น ศึกษาช่วงแรกที่มีรายงานการระบาด ของการติดเชื้อดื้อยาที่สร้างเอนไซม์ ESBLs .ในประเทศฝรั่งเศส โดยพบว่าการรักษาด้วยยากลุ่ม cephalosporin นั้นให้ผลดีในกลุ่มที่เป็นการติดเชื้อจากระบบทาง เดินปัสสาวะ ซึ่งผลเหมือนกับการรักษาของ Emery และคณะ ในปีพ.ศ. 2540 ที่ศึกษาเรื่องการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs โดยพบว่ากลุ่มที่ที่ได้รับยา cephalosporin โดยที่เป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะนั้น ตอบสนองต่อ การรักษา 4/4 (ร้อยละ 100) และการศึกษาของ Meyer และคณะในปีพ.ศ. 2536 ที่พบว่าการักษาด้วยยา cephalosporin ให้ผลดีแม้มีการสร้างเอนไซม์ ESBLs ในกลุ่มที่ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะอย่างเดียวโดยไม่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย โดยคิดว่า ในผลการศึกษานี้ที่การตอบสนองค่อนข้างน้อย เพราะเมื่อดูค่าความไวต่อเชื้อแล้วพบว่า มีค่า MIC ค่อนข้างสูงคือ $\geq$ 32 มคก/มล. โดยเป็นปัจจัยร่วมด้วย เพราะเมื่อดูในการศึกษาของ Brun-Buisson พบว่า ค่า MIC ต่อยา cefotaxime ในกลุ่มที่สร้างเอนไซม์ ESBL นั้นอยู่ในช่วงระหว่าง 0.5-4 มคก/มล. โดยเมื่อดูในกลุ่มที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL แล้ว ในการศึกษานี้พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาทาง จุลชีววิทยาด้วยยา ceftriaxone ถึง 49/50 ราย (ร้อยละ 98) พบว่าการไม่สร้างเอนไซม์ ESBL นั้นช่วยพยากรณ์การรักษาด้วยความไวและความจำเพาะร้อยละ 72.1 และ 98 ตามลำดับ

โดยจากการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าทั้งค่าจุดตัดความไวต่อเชื้อ(MIC) และการสร้างเอนไซม์ ESBL นั้นเป็นตัวที่ช่วย บอกการพยากรณ์การรักษาที่ดี แต่ยังมีข้อถกเถียงกันในปัจจุบันว่าปัจจัยใดสำคัญกว่ากัน โดยในปี พ.ศ. 2553 ทาง CLSI ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ให้ลดค่า MIC ของเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ต่อยา ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime ลง และรายงานผลตามค่าของความไวต่อ เชื้อตามจริง และไม่จำเป็นต้องทำการตรวจคัดกรองการสร้างเอนไซม์ ESBLs โดยอ้างการศึกษาของ Craig ว่าค่า MIC เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการรักษา โดยในการศึกษานี้พบว่าเมื่อทำการวิเคราะห์ตัวแปร (Univariate analysis) แล้วพบว่าทั้งปัจจัยค่าความไวต่อเชื้อ และการสร้างเอนไซม์ ESBLs นั้นเป็นการพยากรณ์ผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อทำการวิเคราะห์พหุตัวแปร (Multivariate analysis) แล้วพบว่าปัจจัยในการสร้างเอนไซม์ ESBLs นั้น เป็นตัวบอกการพยากรณ์ โรคได้ดีกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.032) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้หลายรายงาน โดย Ho และคณะ ได้ทำการศึกษาในประเทศฮ่องกง โดยเป็น การศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (case control study) โดยทำการศึกษา 3 ปีพบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรีย *E.*coli ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs 49 ราย (50ครั้ง) เทียบกับกลุ่มที่ติดเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* ไม่สร้างเอนไซม์ ESBLs 100 คน โดยพบว่า ในกลุ่มที่สร้างเอนไซม์ ESBLs มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่า (ร้อยละ 18 กับ ร้อยละ 7) และในกลุ่มที่ได้ยา ceftazidime 7 ราย ซึ่งให้ผลว่ามีค่า MIC ไวต่อเชื้อใน

ห้องปฏิบัติการ เสียชีวิต 7 ราย อีกการศึกษาของ Kim และคณะ ทำการศึกษาที่ประเทศเกาหลี โดยเป็นการศึกษาย้อนหลัง 1 ปี ผู้ป่วย 154 ราย พบว่ามีการติดเชื้อ ในกระแสเลือดจาก แบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs 44 ราย โดยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษา ที่เชื้อมีความไวต่อยา 19 ราย พบว่าอัตราการการเสียชีวิตน้อยกว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย carbapenem เมื่อเทียบ กับยาตัวอื่นที่มีความไว (ร้อยละ 16.7 กับ ร้อยละ 50)

ข้อดีของการศึกษานี้คือเป็นการศึกษาไปข้างหน้า และในทำโรงพยาบาลสามโรงพยาบาลที่เป็น ลักษณะต่างกันคือมีทั้งโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย และเป็นการศึกษาแรกที่เปรียบ เทียบกัน ระหว่างปัจจัยของค่าความไวต่อเชื้อ (MIC) และการสร้างเอนไซม์ESBLs ต่อผลการรักษาทั้งในแง่ การตอบสนองทางจุลชีววิทยา และอาการ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ จำนวนประชากรจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีสัดส่วนค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับจากโรงพยาบาลอื่น และเมื่อดูจากข้อมูลค่า MIC ในผู้ป่วยแล้วพบว่าในช่วงค่า 0.125-1ไมโครกรัม/มิลลิลิตรนั้นมีจำนวนผู้ป่วยน้อยในกลุ่มนี้ ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ว่าค่า MIC ในช่วงนี้มีผลต่การรักษาหรือไม่ จากที่ได้กล่าวข้างต้น ว่าชนิดของเอนไซม์ ESBLs มีหลายแบบ แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษา ถึงชนิดของเอนไซม์ ESBLs ว่าเป็นแบบไหน ซึ่งอาจจะให้ผลที่แตกต่างกัน อย่างที่ได้กล่าวข้างต้นว่าชนิด ของเอนไซม์ ESBLs มีหลายชนิด เช่นชนิดทีเป็น CTX-M นั้นโดยมากมัก ดื้อต่อยากลุ่ม cefotaxime/ceftriaxone มากกว่ายา ceftazidime การศึกษานี้ไม่ได้มีการติดตามผลการรักษา ต่อเนื่องที่ 7,14 และที่ 30 วัน ซึ่งไม่อาจประเมินเรื่องการติดเชื้อซ้ำ

จากการศึกษานี้พบว่าทั้งปัจจัย ค่าความไวต่อเชื้อ MIC และการสร้างเอนไซม์ ESBLs มีผลในการ ทำนายการรักษาที่ดี ฉะนั้นในการรักษาการติดเชื้อของเชื้อดื้อยาสามารถดูค่าความไวในการติดเชื้อในการ รักษาได้

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการดูการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ซึ่งเป็นการติดเชื้อที่ไม่รุน แรง ในการนำไปใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อจากตำแหน่งอื่น หรือการติดเชื้อรุนแรงเช่นในกระแสเลือด ควรต้องมีการศึกษาที่มากกว่านี้ในการนำไปใช้

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Knothe H, Shah P, Krcmery 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.

2. Livermore DM. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. J ntimicrob Chemother 1998; 41(Suppl D): 25-41.

3. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr. Antimicro- bial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. Am J Med 1997; 103: 51-9.

4. Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases in a tertiary-care medical center. J Clin Microbiol 1997; 35: 2061-7.

5. Quinn JP. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13(Suppl 1): S39-42.

6. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-51.

7. National Nosocomial Infections Surveillance Sys- tem. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002 Am J Infect Control 2002; 30: 458-75.

8. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis 2004; 39: 31-7.

9. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. Clin Infect Dis 2001; 32(Suppl 2): S94-103.

10.Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN. Prevalence of extended spectrum beta- lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-99). Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 42: 193-8.

11. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001; 39: 2206-12.

12. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cepha- losporins during nosocomial outbreak of multi- resistant *Klebsiella pneumoniae.* Lancet 1987; 2: 302-6.

13. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med 1993; 119: 353-8.

14. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). Clin Microbiol Infect 2000; 6: 460-3.

15. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY, et al. Ceftazidime- resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. J Infect Dis 1996; 174: 529-36.

16. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1481-91.

17. Cunha BA. Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapy. Semin Respir Infect 2002; 17: 231-9.

18.Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-

mediated AmpC beta- lactamase, and the foss of an outer membrane protein. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 563-9.

19. Ahmad M, Urban C, Mariano N, Bradford PA, Calcagni E, Projan SJ, et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with

ภาคผนวก

แบบฟอร์มคำอธิบายประกอบหนังสือยินยอม

ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย

ภาควิชาอายุศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วันที่ _____

ชื่อโครงการ ผลการรักษาทางจุลชีววิทยาในผู้ป่วยกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรียเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่รักษาเซฟไตรแอ็กโซนถูกกำหนดอย่างเป็นอิสระโดยการสร้างเอนไซม์เบต้า-แลแทมเมสชนิดครอบคลุมและค่าจุดตัดของความเข้มข้นระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ

ชื่อเรื่อง (ภาษาอังกฤษ)

Microbiologic outcome in patients with acute pyelonephritis caused by Enterobacteriaceae treated with ceftriaxone independently determined by extended -spectrum beta-lactamase production or minimal inhibitory concentration breakpoint**.**

คำชี้แจงเกี่ยวกับการศึกษาวิจัย

ในปัจจุบันมีอุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยามากขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีการสร้างเอนไซม์ ESBL โดยยังไม่มีข้อสรุปว่า การใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม เซฟฟาโลสปอริน มีความเหมาะสมในการใช้รักษาเชื้อดื้อยาที่เกิดจากการสร้างเอนไซม์ โดยรายงานก่อนหน้านี้ พบว่ามีการรักษาที่ไม่ประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยยาเซฟฟาโลสปอริน ทั้งที่เมื่อทดสอบความไวในห้องทดลอง (in vitro) ต่อยาแล้วมีความไว จนถึงปัจจุน โดยจนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น randomized controlledที่จะศึกษาถึงปัจจัย ที่กำหนดผลการรักษา ว่าขึ้นกับการสร้างเอนซไม์ ESBL หรือค่าความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ (MIC)

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อศึกษาถึง ปัจจัยที่เป็นตัวกำหนดผลการรักษาทางจุลชีววิทยาว่ากำหนดโดยค่าการสร้างเอนไซม์เบต้า-แลแทมเมสชนิดครอบคลุม หรือค่าจุดตัดของความเข้มข้นระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ

คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ และผลข้างเคียงของการศึกษา

<u>วิธีการศึกษา</u>

1. ซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกข้อมูลของผู้ป่วย
2. ตรวจเก็บปัสสาวะ เพาะเชื้อสิ่งตรวจทางห้องจุลชีววิทยา และตรวจความไวต่อเชื้อ
3. ให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ
4. ตรวจติดตามผลการตรวจทางปัสสาวะ และตรวจเพาะเชื้อทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมง

ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จะได้รับการเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจปัสสาวะซ้ำที่ 72 ชั่วโมง จดยไม่เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มในอุปกรณ์การตรวจ และการตรวจวิเคราะห์แยกเชื้อ ซึ่งคาดว่าจะสามารถตรวจซ้ำถึงการหายจากการติดเชื้อ เพื่อการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องและมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ได้รับการรักษาโรคตามการวินิจฉัย ตามมาตรฐาน โดยมีการติดตามการรักษาสม่ำเสมอ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้ออย่างสม่ำเสมอ

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของอาสาสมัคร

การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจ ข้อมูลทั้งหลายที่ได้รับจากการศึกษาจะถูกเก็บเป็นความลับ หากผู้ป่วยมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อผู้วิจัย พญ.พัณณวดี อุปถัมภ์นรากร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 081-874-5187 ได้ทุกเมื่อ

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ลงชื่อ _____ (อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย)

(_____)

ชื่อผู้อนุญาต _____ เกี่ยวข้องเป็น _____

(_____)

_ _____ พยาน

(_____)

_____ (ผู้วิจัย)

(_____)

แบบเก็บข้อมูล (Case record form)

Demographic data

Baseline characteristics

Gender	[ ] Female [ ] Male
Age (years)	
Occupation	
Admitted ward	[ ] none [ ] yes [ ] Medicine [ ] Surgery [ ] OB-GYN [ ] other specify.....
Admission (times)	[ ] 1 [ ] 2 [ ] 3 [ ] 4 [ ] >5
Admission date	
Discharge date	
Duration of admission	_____ days

Personal data

Predisposing condition

Mechanical Obstruction	[ ] yes [ ] no [ ]Stone [ ] Malignancy ..... [ ] BPH [ ] other specify .....
Functional obstruction	[ ] yes [ ] no [ ] Neurogenic bladder [ ] other specify .....
Retained urinary catheter	[ ] yes [ ] no

Underlying condition:

HIV	[ ] yes : CD4_____ VL _____ARV _____ [ ] no
steroid use	[ ] yes dose_____ [ ] no
Immunosuppressive drug	[ ] yes Time of drug used…… days Time of onset …….. days [ ] no
Diabetes mellitus	[ ] yes [ ] no
Cerebrovascular	[ ] yes [ ] no

disease	
others	[ ] yes specify ..... [ ] no

Previous treated with antibiotics within 3 month	[ ] yes [ ] no
Previous hospitalization within 3 month	[ ] yes [ ] no
Previous UTI within 6 months	[ ] yes [ ] no
Type of infection	[ ] Community [ ] Hospital infection [ ] Health care associated

Clinical Presentation

Symptom

Duration of symptom	……days
Fever	[ ] yes [ ] no
Chills	[ ] yes [ ] no
vomiting	[ ] yes [ ] no
Urinary urgency	[ ] yes [ ] no

Urinary frequency	[ ] yes [ ] no
Flank pain	[ ] yes [ ] no

Physical examination

Body temperature at admission	_____ c
Blood pressure	SBP …….mmHg DBP……..mmHg
CVA tenderness	[ ] yes [ ] no

Laboratory investigaions

WBC % PMN	Cell/mm^3 ____
Hemoglobin	
Platelet	
Creatinine Prior Cr	mg/dL ____ mg/dL

Microbiology

	[ ] *E. coli*
	[ ] *Proteus sp*

Etioloic pathogen	[ ] *K. Pneumoniae*
	[ ] *K. Oxytoca*

Gentamicin	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Amikacin	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Trimethoprim-sulfamethoxazole	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Ciprofloxacin	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Ampicillin	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Ceftrixone/cefotaxime	___ug/mL [ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Ceftazidime	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Cefepime	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Amoxicillin/clavulanate	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Cefoperazone/sulbactam	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Meropenem	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible
Imipenem	[ ] resistant [ ] intermediate [ ] susceptible

ESBL(extended-spectrum beta-lactamase) production

ESBL production	[ ] yes [ ] no

Blood culture

Blood culture	[ ] poisitve [ ] no growth

Clinical outcome

Fever decline at 7 days of treatment	[ ] yes [ ] no
Vomiting improve	[ ] yes [ ] no
Flank pain improve	[ ] yes [ ] no

Microbiologic outcome

Urine WBC < 10 cells/HPF	[ ] yes [ ] no
Sterilization of urine	[ ] yes [ ] no

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ แพทย์หญิงพัณณวดี อุปถัมภ์นรากร

วัน เดือนปี เกิด 14 พฤษภาคม พ.ศ. 2525 กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ.2542-2547

แพทย์เพิ่มพูนทักษะโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา พ.ศ.2548-2549

แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา พ.ศ.25450-2551

แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ.2552-2554

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาฯ พ.ศ.2554-ปัจจุบัน

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง) จุฬาลงกรณ์ พ.ศ.2548

ประกาศนียบัตรบัณฑิต วิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์ พ.ศ.2551

ประกาศนียบัตรบัณฑิตชั้นสูง วิทยาศาสตร์การแพทย์จุฬาลงกรณ์ พ.ศ.2553

วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ พ.ศ.2553

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกสมาคมโรคติดเชื้อ