บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัยและอภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่า

1. ผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไต เชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญ คือ *E. coli* ร้อยละ 83.6 รองลงมา คือ *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ร้อยละ 15.1และ *P. mirabilis* ร้อยละ 1.4
2. อุบัติการณ์การติดเชื้อ ESBL producing *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ร้อยละ 33.7
3. ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis.* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLในกลุ่มผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตได้แก่ โรคประจำตัวโรคหลอดเลือดสมอง . หรือ มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression พบว่ามีความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
4. แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่ามีการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย ในอัตราที่สูงกว่าเชื้อที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL เช่น ampicillin (ร้อยละ100 เทียบกับร้อยละ 64.4), ciprofloxacin (ร้อยละ 82.2 เทียบกับร้อยละ 24.4), trimethoprim/sulfamethoxazole (ร้อยละ 75.0 เทียบกับร้อยละ 40.0), amoxicillin/clavulanate (ร้อยละ 64.3 เทียบกับร้อยละ 32.5), cefoperazone/sulbactam (ร้อยละ 32.1 เทียบกับร้อยละ 4.4), gentamicin (ร้อยละ 57 เทียบกับร้อยละ 13.3), amikacin(ร้อยละ 17.9 เทียบกับร้อยละ 2.2), และ third-generation cephalosporinได้แก่ ceftriaxone (ร้อยละ 96.4 เทียบกับร้อยละ 2.2), ceftazidime (ร้อยละ 64.3 เทียบกับร้อยละ 0) และ cefepime (ร้อยละ 39.3 เทียบกับร้อยละ 0) สำหรับเชื้อที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ตามลำดับ
5. เชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จากผู้ป่วยทุกรายดื้อต่อยาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป (multi-drug resistance) ในอัตราร้อยละ 100 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ซึ่งมีเพียงร้อยละ 37.8
6. ค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ต่อยา ceftriaxone ของผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ร้อยละ 100 มีค่า

สูงกว่า 64 มคก./มล.แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีค่า MIC ≤ 8 มคก./มล. (P< 0.001)

7. เปรียบเทียบผลตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมงและ 14 วัน หลังได้รับยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ระหว่างที่เกิดการติดเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL กับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่า

ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง

7.1 การตอบสนองทางคลินิกได้แก่การไม่มีไข้ซึ่งประเมินจากการวัดอุณหภูมิร่างกาย <37.8 องศาเซลเซียส พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 78.6 เทียบกับร้อยละ 77.8 สำหรับกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ตามลำดับ)

7.2 การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome) พบว่ากลุ่มที่เกิดจากการติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 64.3) แย่กว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (ร้อยละ 100)

ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วัน

7.3 การตอบสนองทางคลินิกได้แก่การไม่มีไข้ซึ่งประเมินจากการวัดอุณหภูมิร่างกาย <37.8 องศาเซลเซียส พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 100 เทียบกับร้อยละ 100 สำหรับกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ตามลำดับ)

7.4 การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome) พบว่ากลุ่มที่เกิดจากการติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 40) แย่กว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ESBL (ร้อยละ 100)

8. อภิปรายผล

8.1 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae, K .oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

ลักษณะอาการและอาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่เกิดจาก เชื้อ *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ส่วนใหญ่ ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL นอกจากนี้ ความรุนแรงของโรคระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากการศึกษาเดิม (94) อธิบายได้จากการที่เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยในการศึกษานี้ไม่รวมผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก หรือมีสัญญาณชีพไม่คงที่

8.2 แบบแผนการดื้อยาของเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

ในการศึกษานี้แบบแผนของการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่าเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ยังตอบสนองดีต่อยา cefoperazone/sulbactam, amikacin และ imipenem และนอกจากจะดื้อยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินแล้วยังพบว่ามีการดื้อยากลุ่มอื่นๆ เช่น ciprofloxacin, gentamicin และ amoxicillin-clavulanate นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLจะมีการดื้อยาหลายชนิดตั้งแต่สามกลุ่มขึ้นไป multidrug resistance (MDR) มากกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ และค่า MIC ต่อยา ceftriaxone มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ อธิบายได้จากการที่ยีนควบคุมการดื้อยาอยู่บนพลาสมิด (27, 133, 134) ขนาดใหญ่อันเดียวกัน และพบว่ามีการดื้อยา ciprofloxacin ร่วมด้วย ทั้ง ๆ ที่ยีนควบคุมการ ดื้อยาของ ciprofloxacin อยู่บนโครโมโซม อาจเป็นผลมาจากการที่เคยได้รับยาปฏิชีวนะอย่างมากมายมาก่อน หรือมีการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาหลายชนิด multidrug-resistant organism (MDR) ระหว่างผู้ป่วย (135, 136) และมีรายงานของ Martinez และคณะ (137) พบว่าการดื้อยา ciprofloxacin ผ่านทาง plasmid เป็นครั้งแรก แต่มักจะพบมีการดื้อยาระดับต่ำ (low-level resistance) กรณีที่พบว่าเป็นการดื้อยาระดับสูง (high-level resistance) น่าจะเกิดจากมีกลไกอื่นที่ลดการออกฤทธิ์ของยาร่วมด้วย เช่น มีกลไกการปั๊มยาออกจากเซลล์ (active efflux) ลดทางนำเข้าของยา (porin defficiencies) โดยสรุปจากการศึกษานี้อาจตั้งข้อสังเกตได้ว่าถ้าพบเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่ดื้อต่อยาตั้งแต่สามกลุ่มขึ้นไป (MDR) หรือดื้อยา gentamicin ciprofloxacin หรือ amoxicillin/clavulanate มีการอาจช่วยแนะว่าเชื้ออาจมีการสร้างเอ็นไซม์ ESBL และอาจทำให้ต้องระมัดระวังการตอบสนองทางคลินิก หรือจำเป็นต้องส่งตรวจหาการสร้างเอ็นไซม์ ESBL ในหลอดทดลองด้วย

8.3 อัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ (MDR) *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

สำหรับการศึกษานี้ไม่มีความแตกต่างในอัตราการตายของผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงจากเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตในทั้ง2 กลุ่ม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kim และคณะ (120) พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ในกระแสเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (ร้อยละ 23.3 เทียบกับร้อยละ 20, P=0.67) นอกจากนั้นในการศึกษาของ Menashe และคณะ (95) ทำการศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อ Enterobacteriaceae ในกระแสเลือด กับการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (103) ทำการศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในตำแหน่งต่าง ๆ เช่น

และคณะ (138) ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยติดเชื้อ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่าการตอบสนองทางคลินิกและจุลชีววิทยาในกลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL แย่กว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วัน

จากการศึกษานี้พบว่าผลการรักษาผู้ป่วยที่ 14 วัน พบว่าการตอบสนองทางคลินิกไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่ถ้าดูการตอบสนองทางด้านจุลชีววิทยา พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ยังคงเพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะ 3 คน ขณะที่กลุ่มซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ผู้ป่วยทุกรายเพาะเชื้อไม่ขึ้นจากปัสสาวะหรือเลือด ($P<0.001$) สอดคล้องกับการศึกษาหลายการศึกษาที่พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่มเศพฟาโลสปอรินน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (94, 101, 116, 138) เช่น การศึกษาของ Paterson และคณะ (116) ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective observation) พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือด ไม่ตอบสนองต่อการรักษาถึงร้อยละ 100 ถ้าค่า MIC ของเชื้ออยู่ในช่วงระดับ intermidiate และตอบสนองเพียงร้อยละ 54 ถ้าเชื้อ *K. pneumoniae* มีค่า MIC $\leq$8 มคก./มล. และการให้ยากลุ่มคาร์บาพีเนมในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าและอัตราการตายน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะเศฟฟาโลสปอริน (111-116)

อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีผู้ป่วยเหลือเพียง 5 และ 15 รายในกลุ่มที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ที่ 14 วัน หลังติดตามการรักษา จึงไม่สามารถวิเคราะห์ได้จากการศึกษานี้เนื่องจากไม่ใช่ outcome ที่ต้องการศึกษา

8.5 ข้อสรุปจากการศึกษานี้

8.5.1 เนื่องจากการศึกษานี้ผลการรักษาทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมง และที่ 14 วัน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ด้วยยา ceftriaxone จึงไม่แนะนำให้ใช้cefttriaxone รักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลัน acute pyelonephritis ในผู้หญิงที่ติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ. *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

8.5.2 เนื่องจากในเวชปฏิบัติจำเป็นต้องให้การรักษาแบบ empirical ในผู้ป่วยที่เป็น acute pyelonephritis ไปก่อน ระหว่างรอผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะและเลือด เพราะฉะนั้นการเลือกยาปฏิชีวนะ ceftriaxone จำเป็นต้องดูปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL กรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ โรคประจำตัวโรคหลอดเลือดสมอง หรือ มีประวัติการได้รับยา

ปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 1 เดือน ไม่แนะนำให้ใช้ ceftriaxone และเนื่องจากมักดื้อต่อยา fluoroquinolone, trimethoprime-sulfa ยาปฏิชีวนะที่ควรเลือกใช้ในกรณีสงสัยการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL น่าจะเป็น carbapenem หรือ amikacin (อัตราการดื้อยาจากการศึกษานี้เป็น 0 และ 17.9% ตามลำดับ)

8.5.3 ยังไม่สามารถสรุปได้ว่ากรณีให้ ceftriaxone ไปก่อนแล้วดูการเพาะเชื้อว่าเป็นแบคทีเรียที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL แล้วปรับยาปฏิชีวนะจาก ceftriaxone ไปเป็นยาปฏิชีวนะที่ไว เช่น carbapenem หรือ amikacin จะให้ผลการตอบสนองทางคลินิกและจุลชีววิทยาเหมือนเช่นกรณีให้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ตั้งแต่แรก

Table 14. Summary of 10 patients with acute pyelonephritis caused by ESBL-producing *E. coli* or *K. pneumoniae*.

No., age of patient	Underlying disease	Previous antibiotic use within 1 month	Previous UTI within 6 months	Blood culture	Pathogen	MIC (μg/mL)	Outcome
1. 70	HT	No	No	*E. coli*	*E. coli*	>32	Improve; Fever resolved on 2nd day of treatment but still positive urine after 72 hours of therapy, No followed up on 14th day of treatment.
2. 74	HT	No	No	*E. coli*	*E. coli*	>32	Improved; Fever resolved after 24 hrs. of therapy and positive urine culture on 3rd day of treatment then switch to meropenem. No followed up on 14th day of treatment.
3. 65	DM	Yes	Yes	*E. coli*	*E. coli*	>32	Improved; Fever resolved after 24 hrs; of therapy, ;but still positive urine culture after 72 hours and 14th day of treatment.
4. 69	CVD, HT	No	No	No	*E. coli*	>32	Improved; Fever resolved after 24 hrs. of therapy and positive urine culture on 3rd day of treatment, No followed up on 14th day of treatment
5. 74	CVD	No	No	*E. coli*	*E. coli*	>32	Improved; Fever resolved after 48 hrs. of therapy and positive urine culture on 3rd day of treatment, Followed up on 14th day of treatment; urine culture turned negative
6. 83	IHD, CVD	No	No	No	*E. coli*	>256	Improve; fever resolved after 72 hrs. of therapy but still positive urine culture on 3rd day. No followed up on 14th day of treatment 14th day of therapy

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumonia; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease; HT= hypertension; CVD=cerebrovascular disease.

Table 14. A summary of 10 patients with acute pyelonephritis caused by ESBL-producing *E. coli* or *K. pneumoniae* (continue)

No., age of patient	Underlying disease	Previous antibiotic use within 1 month	Previous UTI within 6 months	Blood culture	Pathogen	MIC (µg/mL)	Outcome
7. 78	DM, HT	Yes	Yes	No	*E. coli*	>256	Improved; Fever resolved after 48 hrs. of therapy and positive urine culture on 3rd day of treatment, No followed up on 14th day of treatment
8. 77	CVD, HT	Yes	No	No	*E. coli*	>256	Improved; Fever resolved after 48 hrs. of therapy and positive urine culture on 3rd day of treatment, No followed up on 14th day of treatment
9. 78	DM	No	No	No	*K. pneumoniae*	>256	Improved; Fever resolved after 48 hrs. of therapy but still positive urine culture on 3rd dayand 14th day of treatment,
10. 62	DM, HT	No	No	No	*E. coli*	>256	Improved; Fever resolved after 48 hrs. of therapy but still positive urine culture on 3rd day of treatment, No followed up on 14th day of treatment

ESRD= End-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumonia; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease; HT= hypertension; CVD= cerebrovascular disease

8.6 ข้อจำกัดและอุปสรรคระหว่างการวิจัย

8.6.1. ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยหญิงติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลัน ซึ่งมีอาการรุนแรงน้อยและปานกลางเท่านั้น ไม่สามารถนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้กับผู้ป่วยที่ติดเชื้อกลุ่มอื่น ๆ ได้ แต่อย่างไรก็เป็นข้อดีที่จะได้เห็นว่าผลการตอบสนองต่อการรักษาเป็นผลมาจากประสิทธิภาพของยาจริง ๆ ไม่มีปัจจัยของสภาพผู้ป่วยมาเกี่ยวข้อง

8.6.2. การติดตามการรักษาของผู้ป่วยบางรายไม่ครบ 14 วัน โดยเฉพาะในกลุ่มที่ติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จึงอาจมีผลต่อการคำนวณสถิติเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

8.7 ข้อเสนอแนะ

8.7.1 เนื่องจากการตอบสนองทางคลินิกไม่สามารถทำนายผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยา ดังนั้นผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ควรจะส่งเพาะเชื้อซ้ำหลังการรักษาที่ 3 และ 14 วันก่อนจะหยุดยา

8.7.2 ควรมีการศึกษาทำการศึกษาผู้ป่วยซึ่งมีอาการรุนแรง หรือประชากรกลุ่มอื่น ๆ เช่น ผู้ป่วยชายเข้าร่วมการศึกษา เพื่อประเมินผลการรักษาของยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อทั้งสองกลุ่ม

8.7.3 ควรมีการศึกษาการให้ ceftriaxone แล้วเปลี่ยนเป็น carbapenem หลังทราบผลการเพาะเชื้อเทียบกับการให้ carbapenem ตั้งแต่แรก