

## บทที่ 2

### การตรวจเอกสาร

#### 2.1 *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa* เป็นแบคทีเรียกรัมลบรูปแท่ง ขนาดกว้าง 0.1-1 ไมโครเมตร ยาว 1.5-3 ไมโครเมตร ไม่สร้างสปอร์ อาจอยู่เป็นเซลล์เดี่ยว ๆ เป็นคู่หรือเป็นสายสั้น ๆ เคลื่อนที่ได้อย่างรวดเร็วด้วย flagellum ซึ่งมีเพียงเส้นเดียว สายพันธุ์ที่แยกได้จากผู้ป่วยมักมี pili ช่วยในการยึดเกาะกับเซลล์ของโฮสต์ เจริญได้เฉพาะในสภาวะที่มีออกซิเจนเท่านั้น ลักษณะโคโลนิมีหลายแบบ บางครั้งให้กลิ่นหอม (grapelike odor) ให้ beta-hemolysis เมื่อเลี้ยงบนอาหารเสริมเลือด สามารถสร้างสีได้ 2 ชนิดซึ่งกระจายออกมา รอบ ๆ โคโลนี ชนิดแรกคือ pyocyanin สีน้ำเงินไม่เรืองแสง ชนิดที่สองเป็นสีเรืองแสง (fluorescein) เหลืองแกมเขียว เจริญได้ดีที่อุณหภูมิ 35-42 °C ทดสอบออกซิเดสให้ผลบวก สามารถออกซิไดซ์ glucose, xycose, xylose, fructose และ galactose ได้ แต่ไม่ออกซิไดซ์ lactose หรือ maltose (Atlas, 1995; Forbes, et al, 1998)

*P. aeruginosa* พบทั่วไปในธรรมชาติ เจริญได้ดีในที่มีความชื้นสูง ปกติพบได้ในดินและน้ำ อาศัยอยู่ได้บ้างบริเวณผิวหนัง หูชั้นนอก ทางเดินหายใจส่วนบนหรือลำไส้ของคน ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วมที่รุนแรงหรือผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง จะมีโอกาสพบได้มากกว่า และโดยส่วนใหญ่จะเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาล (Ohi, et al, 2001) การทำให้เกิดโรคส่วนใหญ่มีสาเหตุเริ่มต้นมาจากเกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย เช่น ภาวะ neutropenia การได้รับยาที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน และอาจรวมถึงการที่ระบบป้องกันทางกายภาพของร่างกายต่อเชื้อแบคทีเรียถูกทำลาย เช่น การใส่สายสวนปัสสาวะ การใส่เครื่องช่วยหายใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใส่เครื่องช่วยหายใจจะทำให้เกิดการบาดเจ็บหรือเกิดอันตรายต่อเซลล์ และทำให้เชื้อ *P. aeruginosa* สัมผัสโดยตรงกับ epithelial cells ในระบบทางเดินหายใจ (American Thoracic Society, 1995; Morar, et al, 1998; Gales, et al, 2001)

## 2.2 กลไกการดื้อยาของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*

### 2.2.1 กลไกการดื้อต่อยา antipseudomonal penicillins

กลไกการดื้อยาที่พบบ่อย คือ เชื้อสร้างเอนไซม์ chromosomal AmpC  $\beta$ -lactamase มาทำลายยา (Livermore, *et al*, 1997) เกิดการเปลี่ยนแปลงของ penicillin-binding proteins (PBPs) ทำให้ยาจับกับ PBPs ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ยาไปออกฤทธิ์ไม่ได้ เกิดภาวะ up-regulation ของ efflux system เช่น MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, MexXYOprM ซึ่งจะ ทำให้เชื้อแบคทีเรียนำยาออกนอกเซลล์ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ไม่เต็มที่ (Giamarellou, 2001; Livermore, 2002)

### 2.2.2 กลไกการดื้อต่อยา antipseudomonal cephalosporins

กลไกการดื้อยาที่พบบ่อย คือ เชื้อสร้างเอนไซม์ chromosomal AmpC  $\beta$ -lactamase กลไกการดื้อยาลักษณะอื่น ๆ ได้แก่ เกิด active efflux mutants เช่น MexAB-OprM system เพิ่มขึ้น ถูกไฮโดรไลซ์โดยเอนไซม์ ESBLs (TEM-42, PER-1) เอนไซม์ metallo- $\beta$ -lactamases (IMP-I, VMI-I) เอนไซม์ OXA- $\beta$ -lactamase derivative (OXA 11, 13, 14, 15, 16, 19) เอนไซม์ plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase (Bonfinglio, 1998; Giamarellou, 2001; Henwood, 2001; Kessler, 2001; Livermore, 2002)

### 2.2.3 กลไกการดื้อต่อยา aztreonam

จะคล้ายคลึงกับกลไกการดื้อของยาในกลุ่ม antipseudomonal cephalosporins แต่ aztreonam เป็นตัวชักนำที่ไม่ดีของการทำให้เกิดการสร้างเอนไซม์ chromosome-mediated  $\beta$ -lactamase และ plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase ตัวใหม่ ๆ เช่น IMP-I จะไฮโดรไลซ์ยา aztreonam ได้น้อยมาก

### 2.2.4 กลไกการดื้อต่อยา imipenem

เกิดจากการสูญเสีย specific outer membrane porin protein OprD2 (Livermore, 1992; Watanabe, *et al*, 1992; Iaconis, *et al*, 1997; Bonfinglio, *et al*, 1998; Kohler, *et al*, 1999; Ochs, *et al*, 1999; Giamarellou, 2001; Livermore, 2001; Okamoto, *et al*, 2001; Livermore, 2002) ส่งผลให้การผ่านของยา imipenem ทางผนังเซลล์ชั้นนอกของแบคทีเรีย *P. aeruginosa* ลดลง ซึ่งกลไกดื้อยานี้จะทำงานได้เมื่อมีการกระตุ้นเอนไซม์ chromosomal

$\beta$ -lactamase ร่วมด้วย และยังพบว่าเมื่อ OprD2 ลดลง อาจเกิดภาวะที่การทำงานของ MexEF-OprN efflux system เพิ่มขึ้นแต่กลไกเช่นนี้พบได้ไม่บ่อยนัก ส่วนกลไกดื้อยาอื่น ๆ ที่พบไม่บ่อยนัก แต่มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น คือ การถูกไฮโดรไลซ์โดยเอนไซม์ integron-borne metallo- $\beta$ -lactamase เช่น IMP-I (Senda, *et al*, 1996; Giamarellou, 2001; Livermore, 2001; Hirakata, *et al*, 2003) ซึ่ง  $\beta$ -lactamase inhibitors ที่มีอยู่ในปัจจุบัน เช่น clavulanic acid, sulbactam, tazobactam ไม่สามารถยับยั้งเอนไซม์ชนิดนี้ได้ (Hirakata, *et al*, 2003)

### 2.2.5 กลไกการดื้อต่อยา meropenem

การสูญเสีย specific outer membrane porin protein OprD2 จะทำให้ความไวของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยา meropenem ลดลง แต่เนื่องจากยา meropenem สามารถผ่านทางผนังชั้นนอกของเซลล์แบคทีเรียได้โดยช่องทางอื่นนอกเหนือจาก OprD2 ทำให้ยายังคงมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem บางสายพันธุ์ได้ กลไกการดื้อยาลักษณะอื่น ๆ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของ outer membrane permeability active efflux systems การถูกไฮโดรไลซ์โดยเอนไซม์ integron-borne metallo- $\beta$ -lactamase (Edwards, 1995; Giamarellou, 2001; Livermore, 2001; Livermore, 2002)

### 2.2.6 กลไกการดื้อต่อยา ciprofloxacin

เกิดการดื้อยาเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงกลายพันธุ์ทางโครโมโซม และมีการเปลี่ยนแปลง DNA gyrase A subunit ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ยาไปออกฤทธิ์ (Mouneimne, *et al*, 1999) มีผลต่อ cell membrane permeability และ hyperactive efflux system (Giamarellou, 2001; Livermore, 2002)

### 2.2.7 กลไกการดื้อต่อยา aminoglycosides

การดื้อต่อยา aminoglycoside ที่เป็น low-level resistance จะเกี่ยวข้องกับ การลดการผ่านของยาทางผนังเซลล์ชั้นนอกของแบคทีเรีย (Giamarellou, 2001; Livermore, 2002) up-regulation ของ MexXY-OprM (Livermore, 2002) และการดื้อยาที่เป็น high-level resistance จะเกี่ยวข้องกับ การเปลี่ยนแปลงทางเคมี (phosphorylation, acetylation และ adenylation) ของ aminoglycoside molecule (Giamarellou, 2001)

### 2.2.8 กลไกการดื้อต่อยา polymyxins

มีรายงานการเกิด mutational resistance ของเชื้อแบคทีเรียต่อยาชนิดนี้น้อยมาก เคยมีรายงานว่า MICs ของยา polymyxins เท่ากับ 128-256 mcg/ml ในเชื้อ *P. aeruginosa* 2-3 isolate ในผู้ป่วยโรค cystic fibrosis ที่ได้รับยา polymyxins รูปแบบพันติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ซึ่งกลไกการเกิดการดื้อยาดังกล่าวยังไม่ชัดเจน แต่อาจเกี่ยวข้องกับ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเซลล์เมมเบรน (Livermore, 2002)

โดยสรุปจะเห็นได้ว่าเชื้อ *P. aeruginosa* มีกลไกการดื้อยาในหลายรูปแบบดังตัวอย่างแสดงในตาราง 1 และยังพบเอนไซม์ extended-spectrum metallo- $\beta$ -lactamases ชนิดต่าง ๆ ในเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อยาดังแสดงในตาราง 2

**Central Library**  
**Prince of Songkla University**

ตาราง 1 กลไกการดื้อยาของเชื้อ *P. aeruginosa*

กลไกการดื้อยา	ผลที่เกิดขึ้นต่อความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ								
	Fq	Carb, Tic	Pip, Azi	Czid, Atm	Cpm, Cpr	Imi	Mero	Agl	Pm
<b>Affinity ของเอนไซม์ลดลง</b>									
- topoisomerase II	r/R	-	-	-	-	-	-	-	-
- topoisomerase IV	r/R	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>ถูกทำลายโดยเอนไซม์ AmpC <math>\beta</math>-lactamase</b>									
- บางส่วน	-	R	R	R	r	-	-	-	-
- ทั้งหมด	-	R	R	R	R	-	-	-	-
<b>Up-regulation ของยีนส์</b>									
- MexAB-OprM	r/R	R	r/R	r/R	r/R	-	r	-	-
- MexCD-OprJ	r/R	r/R	r/R	r/R	R	-	r	-	-
- MexEF-OprN	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	r	r	-	-
- MexXY-OprM	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	-	r	r/R	-
ลดการผ่านของยาทางผนังเซลล์	-	-	-	-	-	-	-	r/R	-
<b>ชั้นนอกของเชื้อ <i>P. aeruginosa</i></b>									
สูญเสีย OprD	-	-	-	-	-	R	r	-	-
มีการเปลี่ยนแปลงที่เมมเบรน	-	-	-	-	-	-	-	-	R

หมายเหตุ : Agl, aminoglycoside; Atm, aztreonam; Azi, azlocillin; Carb, carbenicillin;

Cpm, cefepime; Cpr, cefpirome; Czid, ceftazidime; Fq, fluoroquinolone; Imi, imipenem;

Mero, meropenem; Pip, piperacillin; Pm, polymyxin; r, reduced susceptibility;

R, resistance; Tic, ticarcillin; -, no effect on MICs

ที่มา : Livermore, 2001; Livermore, 2002

ตาราง 2 Extended-spectrum metallo- $\beta$ -lactamase ที่พบในเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อยา

เอนไซม์	ประเทศที่พบเชื้อสายพันธุ์			Encodement site	ผลที่เกิดขึ้นต่อความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ						การยับยั้งโดย	
					Carb, Tic	Pip, Azl	Czid	Cpm, Cpr	Atm	Imi, Mero	Clv	Taz
PER-1	ตุรกี เบลเยียม	อิตาลี	ฝรั่งเศส	Plasmids หรือ chromosome	R	r	R	R	R	S	strong	weak
OXA-11, -14, -16, -19, -28	ตุรกี (OXA-11, -14, -16, -19, -28)	ฝรั่งเศส (OXA-19)		Integrins ใน plasmids หรือ chromosome	R	R	R	R	R	S	weak	weak
OXA-15	ตุรกี			Plasmids	R	R	R	R	R	S	weak	weak
IMP-1/-8	ญี่ปุ่น (IMP-1) (IMP-8)	แคนาดา		Integrins ใน plasmids หรือ chromosome	R	R	R	R	S	r/R	no	no
VIM types	อิตาลี (VIM-1) กรีซ เกาหลี (VIM-2) ไต้หวัน (VIM-8)	ฝรั่งเศส		Integrins ใน plasmids หรือ chromosome	R	R	R	R	S	r/R	no	no

หมายเหตุ : Atm, aztreonam; Azl, azlocillin; Carb, carbenicillin; Clv, clavulanate; Cpm, cefepime; Cpr, cefpirome; Czid, ceftazidime; Imi, imipenem; Mero, meropenem; Pip, piperacillin; r, reduced susceptibility; R, resistance; S, susceptible; Taz, tazobactam; Tic, ticarcillin

ที่มา : Livermore, 2001; Livermore, 2002; Hirakata, et al, 2003

### 2.3 อัตราการดื้อยาของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ในประเทศไทย และอัตราการดื้อยาของเชื้อ imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ

จากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติของไทยระหว่างปี พ.ศ. 2541-2543 และจากข้อมูลของหน่วยจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกของโรงพยาบาลที่ศึกษา ระหว่างปี พ.ศ. 2543-2544 พบว่าอัตราการดื้อต่อยา imipenem และอัตราการดื้อต่อยาต้านจุลชีพตัวอื่น ๆ ของเชื้อ *P. aeruginosa* เป็นดังแสดงในตาราง 3 ส่วนข้อมูลทางด้าน cross-resistance ระหว่างยา imipenem กับยาต้านจุลชีพตัวอื่น ๆ ยังมีจำกัดและไม่มีข้อมูลที่ทำการศึกษาในประเทศไทย ข้อมูลเป็นดังแสดงในตาราง 4

ตาราง 3 อัตราการดื้อยาของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ในประเทศไทย

แหล่งที่มาของข้อมูล	ปีพ.ศ.	ร้อยละของอัตราการดื้อยาของเชื้อตวยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ										
		Piperacillin Cefoperazone- sulbactam	Ceftazidime	Cefepime	Aztreonam	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacin	Gentamicin	Amikacin	Netilmicin	
ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยา	2541	25	30	23	NA	40	11	NA	26	37	25	17
แห่งชาติ		(4,357)	(5,523)	(10,974)		(2,783)	(9,125)		(8,867)	(11,688)	(11,785)	(8,685)
ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยา	2542	25	29	23	NA	34	13	NA	26	36	25	17
แห่งชาติ		(6,405)	(7,662)	(13,396)		(2,626)	(9,538)		(12,001)	(14,381)	(14,656)	(10,938)
ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยา	2542	NA	NA	12	NA	NA	10	NA	16	NA	20	NA
แห่งชาติ				(587)			(472)		(568)		(593)	
ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยา	2543	29	32	30	NA	49	15	NA	30	37	27	15
แห่งชาติ		(9,473)	(12,725)	(17,752)		(3,101)	(13,702)		(15,917)	(18,940)	(19,424)	(13,735)
รพ.มหาสารชนครศรีธรรมราช	2543	25	32	44	NA	NA	21	NA	19	51	45	17
		(1,265)	(451)	(1,266)			(1,266)		(1,157)	(1,274)	(1,272)	(1,266)
รพ.มหาสารชนครศรีธรรมราช	2544	20	28	26	NA	NA	16	NA	17	35	25	7
		(1,071)	(1,438)	(1,450)			(1,448)		(1,238)	(1,450)	(1,453)	(1,446)
รพ.ยะลา	2543	26	NA	22	NA	43	12	14	22	29	21	7
		(419)		(440)		(280)	(432)	(369)	(380)	(449)	(452)	(439)

หมายเหตุ : NA , not available; ตัวเลขที่แสดงในวงเล็บ คือ จำนวนเชื้อ *P. aeruginosa* จากสิ่งส่งตรวจ



ตาราง 3 (ต่อ)

แหล่งที่มาของข้อมูล	ปีพ.ศ.	ร้อยละของอัตราการใช้ยาของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ										
		Piperacillin sulbactam	Cefoperazone-	Ceftazidime	Cefepime	Aztreonam	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacin	Gentamicin	Amikacin	Netilmicin
รพ.ยะลา	2544	28 (422)	NA (449)	36 (449)	NA	NA	15 (429)	NA	21 (418)	44 (42)	30 (447)	33 (447)
รพ.สุราษฎร์ธานี	2543	NA	24 (719)	27 (719)	NA	NA	14 (719)	NA	26 (719)	28 (719)	22 (719)	10 (719)
รพ.สุราษฎร์ธานี	2544	NA	26 (942)	31 (942)	NA	NA	19 (942)	NA	31 (942)	33 (942)	28 (942)	25 (942)
รพ.สงขลาครินทร์	2543	NA	20 (1,360)	34 (1,360)	NA	NA	16 (1,360)	NA	27 (1,360)	35 (1,360)	29 (1,360)	10 (1,360)
รพ.สงขลาครินทร์	2544 (ม.ค.-มิ.ย.)	NA	19 (659)	37 (659)	NA	NA	19 (659)	NA	30 (659)	31 (659)	26 (659)	12 (659)
รพ.หาดใหญ่	2543	• NA	25 (185)	21 (847)	24 (759)	NA	9 (890)	NA	21 (700)	19 (901)	17 (901)	5 (581)
รพ.หาดใหญ่	2544 (ม.ค.-มิ.ย.)	NA	19 (237)	23 (446)	20 (378)	NA	8 (444)	NA	15 (174)	15 (453)	13 (451)	5 (436)

หมายเหตุ : NA , not available; ตัวเลขที่แสดงในวงเล็บ คือ จำนวนเชื้อ *P. aeruginosa* จากสิ่งส่งตรวจ

ตาราง 4 อัตราการดื้อยาของเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ

แหล่งที่มา ของข้อมูล	ปี.ศ.	จำนวน isolates ที่ทดสอบ	ร้อยละของเชื้อที่มี cross-resistance								
			Piperacillin sulbactam	Cefoperazone-	Ceftazidime	Cefepime	Aztreonam	Meropenem	Ciprofloxacin	Gentamicin	Amikacin
สหรัฐอเมริกา (Gaynes, <i>et al</i> , 1992)	1992	294	NA	NA	36.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
สหรัฐอเมริกา (Troillet, <i>et al</i> , 1997)	1997	427	7.5	NA	15	NA	NA	NA	40	NA	NA
อังกฤษ (King, <i>et al</i> , 1995)	1995	94	NA	NA	7.5	NA	NA	NA	20.2	11.7	1.1
ญี่ปุ่น (Takigawa, <i>et al</i> , 1995)	1995	447	37	37	37	NA	NA	NA	NA	NA	44
อเมริกาเหนือ (Iaconis, <i>et al</i> , 1997)	1997	147	NA	NA	NA	NA	NA	56.2	NA	NA	NA
อิตาลี (Bonfiglio, <i>et al</i> , 1998)	1998	1,005	25.3	NA	35	NA	NA	52.6	74.3	NA	38.2
ญี่ปุ่น (Bouza, <i>et al</i> , 1999)	1999	141	25	NA	33	36	42	48	43	45	18

หมายเหตุ : NA , not available

## 2.4 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ติดต่อยา imipenem

จากการศึกษาของ Carmeli และคณะ (1999) ซึ่งทำการศึกษาแบบ historical cohort study ในผู้ป่วย 271 คนที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* และศึกษาว่าปัจจัยใดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดต่อยาตัวเดิมที่เคยให้ผลในการรักษา (ติดต่อยา imipenem, ciprofloxacin, ceftazidime, piperacillin) ในระหว่างให้การรักษาภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ภายหลังจากการทำ crude analysis พบว่าการใช้ยา imipenem ในการรักษาภาวะติดเชื้อและระยะเวลาอนโรพยาบาลก่อนที่จะพบว่าเกิด การติดต่อยาตัวเดิมที่เคยให้ผลในการรักษาเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดการติดต่อยาตัวดังกล่าวของเชื้อ *P. aeruginosa* โดย hazard ratio (HR) = 2.9;  $P = 0.008$  และ HR = 1.02;  $P = 0.07$  ตามลำดับ และเมื่อวิเคราะห์แบบ multivariate analysis ยังคงพบว่าการรักษาด้วยยา imipenem เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดการติดต่อยาตัวเดิมที่เคยให้ผลในการรักษาในระหว่างการรักษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR = 2.8;  $P = 0.02$ ) นอกจากนี้ในผู้ป่วยจำนวนรวมทั้งสิ้น 8 คนที่เกิดภาวะติดต่อยา imipenem ซึ่งเคยให้ผลในการรักษา มีผู้ป่วยจำนวน 7 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยา imipenem มาก่อน (adjusted HR = 44;  $P = 0.001$ )

การศึกษาอื่น ๆ เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดต่อยา imipenem ของเชื้อ *P. aeruginosa* ซึ่งทำการศึกษาในรูปแบบ case-control study พบว่าปัจจัยที่มีผลได้แก่

- การได้รับยา imipenem ในการรักษามาก่อน crude odds ratio (OR) = 2.7;  $P = 0.02$  (Amari, et al, 2001) adjusted OR = 23.2;  $P = 0.0004$  (Troillet, et al, 1997)
- การได้รับยา antipseudomonal antibiotic (piperacillin, ceftazidime, imipenem, ciprofloxacin, aminoglycosides) โดยใช้ในรูปแบบยาเดี่ยวในการรักษามาก่อนและภายหลังเกิดภาวะที่เชื้อ *P. aeruginosa* ติดต่อยาตัวนั้น ๆ (adjusted OR = 2.5;  $P = 0.006$ ) (Amari, et al, 2001)
- ระยะเวลาในการได้รับยาด้านจุลชีพมาก่อนเกิดภาวะติดเชื้อ (adjusted OR = 1.07;  $P = 0.011$ ) (Muder, et al, 1997)

- ระยะเวลาของการนอนในโรงพยาบาลมาก่อนเกิดภาวะติดเชื้อ ( $P = 0.03$ )

(Arruda, *et al*, 1999)

- จำนวนชนิดของยาปฏิชีวนะที่ได้รับ ( $P = 0.006$ ) (Arruda, *et al*, 1999)
- การได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (adjusted OR = 3.4;  $P = 0.01$ ) (Troillet, *et al*, 1997)

- ประเภทของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยในที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤตมีอัตราการติดเชื้อที่ติดต่อยามากกว่าผู้ป่วยในที่เข้ารับการรักษานในแผนกอื่น ๆ (ร้อยละ 14.2 และร้อยละ 7.9 ตามลำดับ;  $P < 0.001$ ) (Gaynes, *et al*, 1992) และผู้ป่วยในที่รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตมีอัตราการติดเชื้อที่ติดต่อยามากกว่าผู้ป่วยในที่ไม่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และมีอัตราการติดเชื้อที่ติดต่อยามากกว่าในผู้ป่วยนอกตามลำดับ (Archibald, *et al*, 1997; Henwood, *et al*, 2001)

ปัจจัยที่ไม่มีผลต่อการเกิดการติดเชื้ออิมิเพเนม ของเชื้อ *P. aeruginosa* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การได้รับยาปฏิชีวนะตัวอื่นมาก่อน (ampicillin, broad-spectrum penicillin, cephalosporins, aminoglycoside, fluoroquinolone) (Muder, *et al*, 1997; Troillet, *et al*, 1997) อายุ เพศ ภาวะโรคร่วมของผู้ป่วย การนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลมาก่อน การถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น ตำแหน่งของการติดเชื้อ (Troillet, *et al*, 1997)

## 2.5 ผลการรักษาโรคติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ติดต่อยา imipenem

จากการศึกษาของ Carmeli และคณะ (1999) ซึ่งทำการศึกษานแบบ cohort study ในผู้ป่วย 489 คน (ผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลตั้งแต่ 1 สิงหาคม 2537 ถึง 31 กรกฎาคม 2539 และจากรายงานผลการเพาะเชื้อพบเชื้อ *P. aeruginosa*) เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้ multivariate models for outcomes of resistance ผลทางคลินิกที่เกิดขึ้นเป็นดังแสดงในตาราง 5 ซึ่งจะเห็นได้ว่าการเกิดการติดเชื้อในภายหลังจะมีผลเพิ่มอัตราการตาย และระยะเวลาอนโรงพยาบาล