

## สารบัญ

	หน้า
สารบัญ	(8)
รายการตาราง	(10)
รายการภาพประกอบ	(17)
สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ	(20)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 บทนำต้นเรื่อง	1
1.2 วัตถุประสงค์	5
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	6
2 การตรวจเอกสาร	7
2.1 เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL	7
2.2 ชนิดของเอนไซม์ ESBL	9
2.3 ความชุกของเอนไซม์ ESBL	29
2.4 กลไกการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL	34
2.5 ความแตกต่างระหว่างเอนไซม์ AmpC $\beta$ -lactamase และเอนไซม์ ESBL	36
2.6 วิธีการตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL	37
2.7 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL	49
2.8 การศึกษาความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ภายนอกกาย (In vitro susceptibility test)	57
2.9 ทางเลือกการรักษา (Treatment options)	61
2.10 การรักษาแบบใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน (Combination therapy)	78
2.11 ผลการรักษาทางคลินิก (Clinical outcome)	82
2.12 การควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL (Infection control of ESBL-producing bacteria)	108
2.13 บทสรุป (Conclusion)	109

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3 วิธีการวิจัย	110
3.1 การพิจารณาทางด้านจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคน	110
3.2 รูปแบบการวิจัยและประชากรที่ศึกษา	110
3.3 วิธีการคัดเลือกตัวอย่างที่ศึกษา	112
3.4 วิธีดำเนินการวิจัย	115
4 ผล	137
4.1 ปัจจัยเสี่ยง รูปแบบการสั่งใช้ยาและผลการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL	137
4.2 การศึกษาทางห้องปฏิบัติการ (In vitro test) เกี่ยวกับความไวต่อ ยาต้านจุลชีพของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL	168
5 บทวิจารณ์	178
6 บทสรุป	213
บรรณานุกรม	216
ภาคผนวก	
ก วิธีเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ในงานวิจัย	231
ข แบบรายงานผลการเพาะเชื้อและการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ในกระแสเลือด	233
ค ภาพตัวอย่างแสดงวิธีการอ่านค่า MIC จากแผ่นทดสอบ E test	234
ง แบบเก็บข้อมูลค่า MIC ของเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ	235
จ แบบประเมิน SAP II Score	236
ฉ ใบเชิญชวนเข้าร่วมโครงการวิจัยและใบสมัครใจเข้าร่วมโครงการ	237
ช แบบเก็บข้อมูลทางคลินิกในผู้ป่วย	238
ประวัติผู้เขียน	250

## รายการตาราง

ตาราง	หน้า
1 ความชุกของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ซึ่งก่อโรคติดเชื้อ ในกระแสเลือดประจำ ปี ค.ศ.2001 แยกตามภาคต่าง ๆ ของประเทศไทย	3
2 ร้อยละการดื้อยา ceftazidime ของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ของโรงพยาบาลขนาดใหญ่ในภาคใต้และของประเทศไทยใน ปี ค.ศ. ต่าง ๆ	4
3 ชนิดของเอนไซม์ ESBL โดยแบ่งตามเกณฑ์การแบ่งของ Bush และ Ambler	10
4 แสดงลักษณะของเอนไซม์ TEM-type- $\beta$ -lactamases	12
5 แสดงลักษณะของเอนไซม์ชนิด SHV-type $\beta$ -lactamases	18
6 แสดงลักษณะของเอนไซม์ชนิด CTX-M-type ESBL	20
7 แสดงลักษณะของเอนไซม์ชนิด OXA -type ESBL	22
8 แสดงลักษณะของเอนไซม์ ESBL ชนิดใหม่ซึ่งไม่มีความเกี่ยวข้องกับใกล้ชิด กับเอนไซม์ $\beta$ -lactamase	24
9 ตัวอย่างชนิดของเอนไซม์ ESBL ที่เด่นในแต่ละประเทศ	26
10 ชนิดของเอนไซม์ ESBL ซึ่งสร้างโดยเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม <i>Enterbacteriaceae</i> ที่พบในประเทศไทย	28
11 ความชุกของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในแต่ละประเทศ ในแถบเอเชีย	31
12 ปริมาณการดื้อยา ceftazidime ของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ซึ่งรวบรวมจากทุกสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยจากโรงพยาบาลขนาดใหญ่ต่าง ๆ ในภาคใต้ของประเทศไทย	32
13 ความชุกของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งรวบรวมจากทุกสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ กับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์	33
14 ความชุกของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL แยกตามสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในปี ค.ศ. 2002	34

## รายการตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
15 ชนิดของ combination disc และความไวโดยรวมของ combination disc แต่ละชนิดในการทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม <i>Enterobacteriaceae</i>	41
16 ผลการตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี combination disc diffusion ซึ่งแสดงว่าเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> สร้างเอนไซม์ ESBL	41
17 สรุปวิธีการตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธีต่าง ๆ ในระดับ clinical microbiology technique	47
18 แสดงการตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธีต่าง ๆ ในระดับ molecular detection method	48
19 แสดงร้อยละความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ของเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL	58
20 แสดงร้อยละความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ กรณีตัวอย่างเชื้อรวบรวมได้จากทุกสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย	59
21 แสดงร้อยละความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ กรณีตัวอย่างเชื้อรวบรวมได้จากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยปีค.ศ. 2003	60
22 ผลของ inoculum effect ของเชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ชนิด TEM-26 ต่อยา cefotaxime และยา cefepime	64
23 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนชนิดของเอนไซม์ $\beta$ -lactamase ที่เชื้อแบคทีเรียสร้างกับจำนวนผู้ป่วยซึ่งล้มเหลวจากการรักษาด้วยยากลุ่ม cephalosporins	65
24 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า MIC ในช่วงที่ไวต่อยาต้านจุลชีพกับความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยากลุ่ม cephalosporins	66
25 แสดงค่า MIC ของยา imipenem และยา meropenem ต่อเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL	77

## รายการตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
26 แสดงปริมาณการใช้ยา ceftazidime ที่ลดลงกับปริมาณการใช้ยา imipenem ที่เพิ่มขึ้นและปริมาณเชื้อ <i>Klebsiella</i> spp. ซึ่งคือต่อยา ceftazidime ที่ลดลงกับปริมาณเชื้อ <i>P. aeruginosa</i> ซึ่งคือต่อยา imipenem ที่เพิ่มขึ้น	78
27 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการสร้างเอนไซม์ ESBL กับยาด้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาและการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ในกระแสเลือด	96
28 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพในแต่ละช่วงเวลาของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งมีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL	98
29 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม extended-spectrum cephalosporins ซึ่งรายงานทางห้องปฏิบัติการระบุว่า เชื้อก่อโรคไวต่อยาในแต่ละช่วงเวลาของการรักษาสำหรับผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL	99
30 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม aminoglycosides ซึ่งรายงานทางห้องปฏิบัติการระบุว่า เชื้อก่อโรคไวต่อยาในแต่ละช่วงเวลาของการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL	101
31 เปรียบเทียบอัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ซึ่งคือและไวต่อยา ceftazidime จากการศึกษิต่าง ๆ	103
32 เปรียบเทียบอัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อก่อโรคที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL จากการศึกษิต่าง ๆ	104
33 แสดงร้อยละการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> สร้างเอนไซม์ ESBL เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพ	105
34 วิธีการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL	108
35 แสดงชนิดของ combination disc และร้อยละความไวของ disc แต่ละชนิด	121

## รายการตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
36 การแปลผลการสร้างเอนไซม์ ESBL ของ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> จากการตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี combination disc diffusion	123
37 การแปลผลความไวของเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ต่อยาต้านจุลชีพ ชนิดต่าง ๆ จากค่า MIC	128
38 Quality control range ของ MICs สำหรับเชื้อ <i>E. coli</i> ATCC 35218	128
39 Quality control range ของ MICs สำหรับเชื้อ <i>E. coli</i> ATCC 25922	129
40 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่นำมาศึกษาข้อมูลทางคลินิกแยกตามชนิดของเชื้อก่อโรค	138
41 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่นำมาศึกษาข้อมูลทางคลินิกแยกตามกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม	141
42 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี logistic regression model for multivariate analysis	144
43 เปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL	147
44 เปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL เฉพาะผู้ป่วยที่แยกได้เชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> อย่างเดียวจากตัวอย่างเลือด โดยไม่มีเชื้ออื่นร่วมด้วย	148
45 เปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกในแต่ละช่วงการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL	149
46 เปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกในแต่ละช่วงการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL เฉพาะผู้ป่วยที่แยกได้เชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> อย่างเดียวจากตัวอย่างเลือด โดยไม่มีเชื้ออื่นร่วมด้วย	150

## รายการตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
47 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ โดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ ซึ่งเป็นยาที่มีแนวโน้มจะให้ผลการรักษาที่ดีและไม่ดีในคลินิก	151
48 เปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ โดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ โดยเป็นยาที่มีแนวโน้มให้ผลการรักษาที่ดีและไม่ดีทางคลินิก สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL	152
49 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มศึกษาแยกตามผลการรักษาเป็นเสียชีวิตและรอดชีวิต	153
50 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และได้รับการรักษาด้วย ยาต้านจุลชีพกลุ่มต่าง ๆ โดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ	156
51 แสดงร้อยละการล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพกลุ่มต่าง ๆ หลังสิ้นสุดการรักษา	157
52 เปรียบเทียบระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการแสดงที่บ่งถึงการติดเชื้อในกระแสเลือด ที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL กระทั่งได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่มีแนวโน้มว่าจะให้ผลการรักษาที่ดีในทางคลินิก สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL	158
53 รูปแบบการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และผู้ป่วยมีผลการรักษาล้มเหลว	160
54 แสดงราคาต่ายาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์	164

## รายการตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
55 เปรียบเทียบข้อมูลการได้รับยาต้านจุลชีพและค่าใช้จ่าย (เฉพาะค่ายาต้านจุลชีพ) ของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL	166
56 เปรียบเทียบค่าใช้จ่าย (เฉพาะค่ายาต้านจุลชีพ) ในแต่ละช่วงเวลาของการรักษา ของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL	167
57 จำนวนตัวอย่างเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> จากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย ที่นำมาศึกษาทางห้องปฏิบัติการแยกตามโรงพยาบาล	168
58 จำนวนตัวอย่างเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL เมื่อทดสอบทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธี combination disc diffusion แยกตามโรงพยาบาล	170
59 ความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของเชื้อ <i>E. coli</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL โดยใช้วิธี disc diffusion ซึ่งทดสอบโดยห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของแต่ละโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา	172
60 ค่า MIC ของยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ต่อเชื้อ <i>E. coli</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL โดยใช้วิธี E-test ในการทดสอบ	173
61 ความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของเชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL โดยใช้วิธี disc diffusion ซึ่งทดสอบโดยห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของแต่ละโรงพยาบาล	176
62 ค่า MIC ของยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ต่อเชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL โดยใช้วิธี E test ในการทดสอบ	177
63 เปรียบเทียบความชุกของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งรวบรวมจากสิ่งส่งตรวจที่เป็นตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย ของโรงพยาบาลมหาราช-นครเชียงใหม่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (ข้อมูล ม.ค. – ธ.ค. ปี ค.ศ. 2002) กับผลการศึกษารั้งนี้	201
64 แสดงร้อยละการดื้อยา ceftazidime ของเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999 ถึง ปี ค.ศ. 2003	204



## รายการตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
65 ค่า MIC ของยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ของเชื้อ <i>E. coli</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งโดยใช้วิธี E test	210
66 ค่า MIC ของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งโดยใช้วิธี E test	211

## รายการภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม gram negative bacilli กลุ่ม <i>Enterobacteriaceae</i>	7
2 เชื้อ <i>E. coli</i> ; ซ้าย: จำนวนหลายเซลล์; ขวา: จำนวนเซลล์เดียว	7
3 เชื้อ <i>K.pneumoniae</i>	8
4 แสดงการแทนที่ของกรดอะมิโนภายในยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ TEM ซึ่งทำให้เกิดเป็นเอนไซม์ ESBL ที่เป็นอนุพันธุ์ของเอนไซม์ชนิด TEM (TEM ESBL derivatives)	13
5 แสดงการแทนที่ของกรดอะมิโนภายในยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ TEM ทำให้เกิดเป็นเอนไซม์ TEM IRT (TEM IRT derivatives)	15
6 แสดงการแทนที่ของกรดอะมิโนภายในยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ SHV ทำให้เกิดเป็นเอนไซม์ ESBL ซึ่งเป็นอนุพันธุ์ของเอนไซม์ชนิด SHV (SHV ESBL derivatives)	18
7 dendrogram ของ phylogeny of ESBL แสดงความสัมพันธ์ของเอนไซม์ ESBL phenotype ต่าง ๆ	26
8 สูตรโครงสร้างทั่วไปของยาต้านจุลชีพกลุ่มต่าง ๆ	35
9 การส่งผ่านยีนคือยาแบบ plasmid-mediated	36
10 การตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี double disc diffusion และแสดงผลว่า เชื้อแบคทีเรียที่ทดสอบมีการสร้างเอนไซม์ ESBL	38
11 การตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี three dimensional test	40
12 การตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี combination disc diffusion และเชื้อแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบมีการสร้างเอนไซม์ ESBL	42
13 การตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี E-test	44
14 เครื่อง Vitex สำหรับตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL	45
15 Vitex test card ที่บรรจุอยู่ภายในเครื่อง Vitex ซึ่งภายใน card ประกอบด้วย ยาต้านจุลชีพแบบแห้งเชื่อมต่อกับ inoculum ของเชื้อแบคทีเรียที่จะทดสอบ	45
16 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม third generation cephalosporins	62
17 สูตรโครงสร้างทั่วไปของ true cephalosporins และยาในกลุ่ม cephamycins	67
18 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยา cefepime (fourth generation cephalosporins)	68

## รายการภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
19 สูตร โครงสร้างทางเคมีของ $\beta$ -lactamase inhibitors	69
20 กลไกการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ $\beta$ -lactamase	70
21 (a) Quinolone nucleus, (b) สูตร โครงสร้างทั่วไปของยาในกลุ่ม fluoroquinolones	71
22 สูตร โครงสร้างของยา ciprofloxacin	71
23 สูตร โครงสร้างของยาในกลุ่ม aminoglycosides	74
24 สูตร โครงสร้างทั่วไปและสูตร โครงสร้างของยาในกลุ่ม carbapenems	75
25 Bactericidal activity ของยา imipenem, amikacin , ciprofloxacin ต่อเชื้อ <i>K. pneumoniae</i> สายพันธุ์ต่าง ๆ	79
26 แผนผังแสดงอัตราเร็วในการฆ่าเชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิด	80
27 แสดงระยะเวลาการฆ่าเชื้อ (time-kill assay) <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เมื่อใช้ยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ	81
28 แสดงขั้นตอนการดำเนินการศึกษาทางห้องปฏิบัติการและทางคลินิกของ กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ที่แยกได้ตัวอย่าง เชื้อ <i>E. coli</i>	116
29 แสดงขั้นตอนการดำเนินการศึกษาทางห้องปฏิบัติการและทางคลินิกของ กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ที่แยกได้ตัวอย่าง เชื้อ <i>K. pneumoniae</i>	117
30 การปรับความขุ่นของสารละลาย inoculum ให้เท่ากับ 0.5 McFarland Standard	122
31 การป้ายเชื้อลงบน mueller hinton agar	122
32 การวางแผ่นทดสอบ E test ลงบน plate ขนาด 90 มิลลิเมตร	125
33 การวางแผ่นทดสอบ E test ลงบน plate ขนาด 150 มิลลิเมตร	126
34 ตัวอย่างค่า MIC ของเชื้อ <i>E. coli</i> ต่อยา gentamicin ที่ทดสอบ โดยการใช้ E-test ซึ่ง ค่า MIC = 0.75 mcg/ml	127
35 ลักษณะ inhibition zone ของเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เมื่อทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี combination disc diffusion	169
36 ลักษณะ inhibition zone ของเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่ไม่สร้าง เอนไซม์ ESBL เมื่อทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี combination disc diffusion	169

## รายการภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
37 ลักษณะ inhibition zone ของเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยา netilmicin, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, colistin และ cefoperazone/sulbactam เมื่อหาค่า MIC โดยใช้วิธี E-test	174
38 ลักษณะ inhibition zone ของเชื้อ <i>E. coli</i> หรือ <i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยา imipenem และ meropenem เมื่อหาค่า MIC โดยใช้วิธี E-test	174

## สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ

°C	= Celsius
CDC	= Centers for Disease Control
CI	= confidence interval
DDD	= defined daily dose
<i>E .coli</i>	= <i>Escherichia coli</i>
E test	= Epsilometric test
ESBL	= extended-spectrum $\beta$ -lactamase
I	= intermediate susceptible
ICU	= intensive care unit
<i>K. pneumoniae</i>	= <i>Klebsiella pneumoniae</i>
mcg/ml	= microgram per milliliter
ml	= milliliter
MIC	= minimum inhibitory concentration
mm	= millimeter
MRSA	= methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NARS	= National Antimicrobial Resistance Surveillance
NCCLS	= National Committee for Clinical Laboratory Standard
OR	= odds ratio
R	= resistant
S	= susceptible
SAPSII	= Simplified Acute Physiology Score II