บทที่ 5

บทวิจารณ์

ส่วนที่ 1 : การศึกษาข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดคือ มีจำนวนกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างน้อย เนื่องจากเลือกศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดเท่านั้น ประกอบกับกำหนดเกณฑ์การจับคู่ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา คือ โรงพยาบาลที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา (เลือกที่เป็นโรงพยาบาลเดียวกัน) อายุ (แตกต่างกันไม่เกิน 20 ปี) ชนิดของเชื้อก่อโรคเป็นชนิดเดียวกัน (*E. coli* หรือ *K. pneumoniae*) ความรุนแรงของภาวะเจ็บป่วย ณ เวลาที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือด (SAP II score แตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 20) เพื่อต้องการให้กลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มความคล้ายคลึงกันมากที่สุด อย่างไรก็ตามเป็นเกณฑ์การจับคู่ที่กำหนดค่อนข้างเข้มงวดมาก ทำให้มีผู้ป่วยเพียงจำนวนน้อยเท่านั้นที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษาครั้งนี้

5.1 การหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL

การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดคือ มีจำนวนกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างน้อย เนื่องจากเลือกศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดเท่านั้น ประกอบกับกำหนดเกณฑ์การจับคู่ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา คือ โรงพยาบาลที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา (เลือกที่เป็นโรงพยาบาลเดียวกัน) อายุ (แตกต่างกันไม่เกิน 20 ปี) ชนิดของเชื้อก่อโรคเป็นชนิดเดียวกัน (*E. coli* หรือ *K. pneumoniae*) ความรุนแรงของภาวะเจ็บป่วย ณ เวลาที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือด (SAP II score แตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 20) เพื่อต้องการให้กลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มความคล้ายคลึงกันมากที่สุด อย่างไรก็ตามเป็นเกณฑ์การจับคู่ที่กำหนดค่อนข้างเข้มงวดมาก ทำให้มีผู้ป่วยเพียงจำนวนน้อยเท่านั้นที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษาครั้งนี้

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี logistic regression model for multivariate analysis พบประเด็นต่าง ๆ ที่น่าสนใจดังต่อไปนี้คือ

● ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นมาก่อน มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพใด ๆ มาก่อนประมาณ 20 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [adjusted OR, 20.34; 95% CI, 1.33-311.89; $p = 0.031$] ซึ่งไม่เป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ว่า "การได้รับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ มาก่อน ไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL" แต่สอดคล้องกับการศึกษาของ Schippa และคณะ (1996) ที่พบว่าการได้รับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นมาก่อนภายใน 14 วัน ก่อนมีการติดเชื้อในกระแสเลือด มีผลเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime (ซึ่งแบคทีเรียดังกล่าวนี้มีแนวโน้มว่าจะเป็นเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพใด ๆ มาก่อนประมาณ 7 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR, 7.19; 95% CI, 2.00-27.22; $p = 0.001$] นอกจากนั้นยังสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (2001) ซึ่งพบว่าระยะเวลาของการได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนเกิดการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เป็นปัจจัยเสี่ยงเพียงอย่างเดียวสำหรับการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR for each additional day of antibiotic therapy, 1.10, 95% CI 1.03–1.18, $p = 0.06$] และสอดคล้องกับการศึกษาของ Pena และคณะ (2001) ที่พบว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพชนิดใด ๆ มาก่อนเกิดการติดเชื้อการติดเชื้อในกระแสเลือด มีแนวโน้มหรือมีความเป็นไปได้ว่า ปัจจัยดังกล่าวมีผลทำให้ผู้ป่วยเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) รวมทั้งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ที่รายงานว่าเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี univariate analysis พบว่าการได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนภายใน 30 วัน ก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR, 6.25; 95% CI, 2.78-14.01; $p < 0.001$] และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี multivariate analysis โดยใช้ logistic regression model พบว่าจำนวนชนิดของยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อนภายใน 30 วัน ก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 1.55 for an increment of 1 in the number of antibiotics used , 95% CI 1.01–2.40, $p = 0.047$] นั่นคือการศึกษาของ Kang และ

คณะ (2004) กล่าวว่า หากผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้นจำนวน 1 ชนิดภายในเวลา 30 วัน ก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เพิ่มขึ้น 1.55 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้นก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด ที่เป็นเช่นนี้เป็นเพราะการที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ มาก่อน มีผลทำลายเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ไม่ดื้อยาได้ (non-resistance strain) แต่ไม่สามารถทำลายเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อยา (resistance strain) แต่กลับเป็นการเหนี่ยวนำให้เกิดการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรีย ทำให้เกิดการดื้อยาเกิดขึ้นซึ่งกลไกการดื้อยาอย่างหนึ่งที่พบได้บ่อยสำหรับเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มกรัมลบ คือ การสร้างเอนไซม์ β-lactamase มาทำลายยานั่นเอง

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Piroth และคณะ (1998) ซึ่งรายงานว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม β-lactamase inhibitors มาก่อน เป็นปัจจัยที่ช่วยลดโอกาส (protective factor)ในการเกิดการติดเชื้อหรือ colonization ของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 0.849, $p = 0.04$] โดยอธิบายว่าเป็นเพราะการที่ผู้ป่วยมี colonization ของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL แล้วได้รับยากลุ่มβ-lactamase inhibitors ที่ไวต่อยานี้ผู้ป่วยไม่น่าจะเกิดการติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ขึ้นอีก เพราะเชื้อดังกล่าวได้ถูกกำจัดไปก่อนแล้ว อย่างไรก็ตามศึกษาการของ Piroth และคณะ (1998) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือมี colonization ของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และเก็บตัวอย่างเชื้อจากสิ่งส่งตรวจทุกอย่างของผู้ป่วยซึ่งพบว่า เป็นตัวอย่างเชื้อที่เก็บได้จากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยเพียงแค่ประมาณร้อยละ 7 เท่านั้น อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Piroth และคณะ (1998) มีรูปแบบการวิจัยและลักษณะของผู้ป่วยแตกต่างจากการศึกษาครั้งนี้ รวมทั้งการศึกษาของ Piroth และคณะ (1998) มีข้อจำกัดบางประการที่ทำให้ไม่สามารถนำผลการศึกษาไปใช้ได้อย่างกว้างขวาง คือ เป็นการศึกษาในเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ชนิด SHV-4 เท่านั้น และการศึกษาดังกล่าวมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กเพียงกลุ่มละ 51 ราย

ดังนั้นการป้องกันหรือการลดการเกิดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL คือ การลดการใช้ยาต้านจุลชีพโดยเฉพาะยากลุ่ม extended-spectrum cephalosporins บนหอผู้ป่วย อย่างไรก็ตามหากกล่าวว่าวิธีการดังกล่าวอาจดูเหมือนจะเป็นไปไม่ได้ แต่ในความเป็นจริงแล้วหากมีการเข้มงวดเรื่องการใช้ยาต้านจุลชีพบนหอผู้ป่วยให้เป็นไปอย่างสมเหตุสมผลตรงตามข้อบ่งใช้มากขึ้นก็จะเป็นการลดการใช้ยาต้านจุลชีพโดยภาพรวมได้ ซึ่งจะส่งผลลดการเกิดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้ด้วย

● ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม third generation cephalosporins มาก่อน มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR, 4.82; 95% CI, 0.51-45.45; P = 0.170] เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม third generation cephalosporins มาก่อน ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ว่า "การได้รับยากลุ่ม third generation cephalosporins มาก่อน ไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL" ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Schippa และคณะ (1996) ซึ่งพบว่าการได้รับยา ceftazidime หรือ aztreonam มาก่อนภายใน 14 วัน ก่อนมีการการติดเชื้อ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดมีผลเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *K.pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime (เป็นแบคทีเรียที่มีแนวโน้มว่าจะเป็นเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ *($p = 0.009$)* ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Du และคณะ (2002) ที่พบว่าการได้รับยากลุ่ม third generation cephalosporins มาก่อนภายใน 2 สัปดาห์ ก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นปัจจัยเสี่ยงเพียงอย่างเดียวต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR, 4.146; 95% CI, 1.448-11.875; P = 0.008] ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kim และคณะ (2002) ซึ่งพบว่าการได้รับยากลุ่ม extended spectrum cephalosporins มาก่อนภายใน 1 เดือน ก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 5.56, 95% CI 1.9-16.0] และผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Ariffin และคณะ (1999) ซึ่งพบว่าการได้รับยากลุ่ม broad spectrum หรือ third generation cephalosporins มาก่อนภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยา ceftazidime อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 11.1, 95% CI 1.3-95.2, *$p = 0.03$*] รวมทั้งผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Pena และคณะ (2001) ซึ่งพบว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม third generation cephalosporins มาก่อน เกิดการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาครั้งนี้กับผลการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ซึ่งทั้งสองการศึกษามีเกณฑ์ที่ใช้ในการจับคู่ระหว่างกลุ่มตัวอย่างกับกลุ่มควบคุมคล้ายคลึงกันมากกล่าวว่า เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี univariate analysis พบว่าการได้รับยาต้านจุลชีพยากลุ่ม third generation cephalosporins มาก่อนภายใน 30 วัน ก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR,

5.46; 95% CI, 2.50-11.93; $p < 0.001$] และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี multivariate analysis โดยใช้ logistic regression model เช่นเดียวกับการศึกษาครั้งนี้พบว่า การได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่ม third generation cephalosporins มาก่อนภายใน 30 วัน ก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เช่นเดียวกันกับผลการศึกษาครั้งนี้

เหตุผลที่ผลการศึกษาครั้งนี้แตกต่างจากผลการศึกษาบางการศึกษา เนื่องจากความแตกต่างของวิธีการศึกษาวิจัยของแต่ละการศึกษากล่าว เช่น การศึกษาของ Schippa และคณะ (1996) ซึ่งกำหนดว่า การได้รับยากลุ่ม third generation cephalosporins มาก่อน หมายถึง การได้รับยา ceftazidime หรือ aztreonam มาก่อนภายใน 14 วัน ก่อนติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime (เป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีแนวโน้มว่าจะสร้างเอนไซม์ ESBL) ในขณะที่งานวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยกำหนดให้การได้รับยากลุ่ม third generation cephalosporins มาก่อน หมายถึง การได้รับยา ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone และยากลุ่ม third generation cephalosporins ชนิดอื่น ๆ ทั้งชนิดฉีดและชนิดรับประทานที่ผู้ป่วยได้รับมาภายใน 30 วัน ก่อนที่จะส่งตรวจตัวอย่างเลือดและมีรายงานผลการเพาะเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดโดยที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพชนิดดังกล่าวเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง การศึกษาของ Schippa และคณะ (1996) เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime ถึงแม้จะเป็นสิ่งที่สะท้อนภาพของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้ แต่ก็ไม่เหมือนเกณฑ์การศึกษาครั้งนี้ทั้งหมด รวมทั้งวิธีการในการเลือกจับคู่ระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมในการศึกษาของ Schippa และคณะ (1996) ก็แตกต่างไปจากการศึกษาครั้งนี้ โดยการศึกษาของ Schippa และคณะ (1996) จับคู่โดยกำหนดเกณฑ์ว่า เป็นการติดเชื้อจากเชื้อก่อโรคชนิดเดียวกัน และมีวันที่เก็บสิ่งส่งตรวจใกล้เคียงกัน แต่การศึกษาครั้งนี้จับคู่กันโดยกำหนดเกณฑ์ว่า เป็นเชื้อก่อโรคชนิดเดียวกัน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอายุแตกต่างกันไม่เกิน 20 ปี มีระดับความรุนแรงของการเจ็บป่วยใกล้เคียงกัน คือ มีค่า SAP II score แตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 20 และเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลเดียวกัน และเหตุที่ผลการศึกษาครั้งนี้แตกต่างจากผลการศึกษาของ Kim และคณะ (2002) เนื่องจากการศึกษาของ Kim และคณะ (2002) ศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 0-17 ปีและมีอายุเฉลี่ยเพียง 6 ปีเท่านั้น แต่การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมให้ทำการศึกษาในเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปี การที่ผลการศึกษาของการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาของ Ariffin และคณะ(1999) เป็นเพราะการศึกษาของ Ariffin และคณะ(1999) ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ หรือ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา

ceftazidime ซึ่งถึงแม้จะเป็นสิ่งที่สะท้อนภาพของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้ แต่ก็ไม่ใช่ทั้งหมดของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidim จะสร้างเอนไซม์ ESBL เสมอไป นอกจากนี้โรงพยาบาลที่ Ariffin และคณะ(1999) ทำการศึกษามีนโยบายกำหนดให้ใช้ยา ceftazidime ร่วมกับ amikacin เป็นยาต้านจุลชีพโดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ (empiric treatment) ในการรักษาภาวะ febrile neutropenia ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1990 ดังนั้นยา ceftazidime จึงมีโอกาสถูกใช้บ่อยครั้ง ในโรงพยาบาลแห่งนั้นอยู่แล้ว ทำให้มีโอกาสที่จะพบว่า การได้รับยากลุ่ม third generation cephalosporins มาก่อน เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาครั้งนี้ซึ่งไม่มีข้อกำหนดของโรงพยาบาลที่ทำการศึกษาเหมือนการศึกษาของ Ariffin และคณะ(1999) โดยสรุปความแตกต่างของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา อาจเป็นเพราะความแตกต่างของชนิดของยาต้านจุลชีพที่ได้รับ แนวทางการรักษา แนวทางการควบคุมการใช้ยาในโรงพยาบาล รวมถึงตำแหน่งของการติดเชื้อของแต่ละการศึกษาหรือแต่ละโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา รวมทั้งข้อจำกัดของการศึกษานี้ที่มีจำนวนตัวอย่างน้อย ซึ่งอาจมีผลต่อพลังการทำนายทางสถิติได้

● ระยะเวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และไม่สร้างเอนไซม์ ESBL ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ว่า “ระยะเวลาการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อในกระแสเลือดไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL” นั่นคือระยะเวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดไม่ถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL [OR, 0.95; 95% CI, 0.85-1.07; $p = 0.389$] ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี univariate analysis พบว่าการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดอย่างน้อยเป็นเวลา 14 วัน เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ในกระแสเลือดแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [OR, 1.31; 95% CI, 0.64-2.68; $p = 0.465$] แต่ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kim และคณะ (2002) ที่พบว่าการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมาก่อนภายใน 1 เดือน ก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 4.52, 95% CI 1.6-13.1] และแตกต่างจากผลการศึกษาของ Ariffin และคณะ(1999) ซึ่งพบว่าการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลามากกว่า 2 สัปดาห์ ก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *K. pneumoniae*

ที่ดื้อต่อยา ceftazidime อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 14.9, 95% CI 2.3-99.6, *p = 0.02*] เหตุผลที่ผลการศึกษาแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน อาจเป็นเพราะข้อบ่งชี้ในการรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลแต่ละแห่งในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน รวมทั้งข้อจำกัดของการศึกษานี้ที่มีจำนวนตัวอย่างน้อย

- การเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยหนักก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ว่า "การเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยหนักก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL" นั่นคือการเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยหนักก่อนเกิดการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL [OR, 0.26; 95% CI, 0.01-7.54; *p = 0.436*] ซึ่งไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kim และคณะ (2002) ที่พบว่าการที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในแผนกอภิบาลผู้ป่วยหนักมาก่อนในช่วงเวลา 1 เดือนก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 35.7, 95% CI 6.0-214.1] อย่างไรก็ตามหากเปรียบเทียบผลการศึกษาครั้งนี้กับผลการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ซึ่ง เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี univariate analysis พบว่าการเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยหนัก เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 4.46, 95% CI 0.91-21.97] และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี multivariate analysis โดยใช้ logistic regression model พบว่าการเข้ารับการรักษาตัวใน หอผู้ป่วยหนักไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เช่นเดียวกับผลการศึกษาครั้งนี้ เหตุผลที่ผลการศึกษาของแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน อาจเป็นเพราะความแตกต่างของข้อบ่งชี้ในการรับเข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยหนักของแต่ละการศึกษาหรือของแต่ละโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา หรืออาจเป็นเพราะปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพของหอผู้ป่วยหนัก ซึ่งอาจไม่แตกต่างจากปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพของ หอผู้ป่วยอายุรกรรมของโรงพยาบาลระดับมหาวิทยาลัยและโรงพยาบาลศูนย์ จึงส่งผลให้การเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยหนักก่อนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด ไม่เป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL รวมทั้งข้อจำกัดของการศึกษาครั้งนี้ที่มีจำนวนตัวอย่างน้อยด้วย

● การได้รับการคาสายสวนหลอดเลือดมาก่อน มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในกระแสเลือด แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการคาสายสวนหลอดเลือดมาก่อน [OR, 1.22; 95% CI, 0.11-13.56; $p = 0.873$] ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ว่า "การได้รับการคาสายสวนหลอดเลือดมาก่อน ไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL" แต่ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Schiappa และคณะ (1996) ซึ่งพบว่าการได้รับการคาสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ส่วนกลาง (central venous catheter) มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime ในกระแสเลือด (เป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีแนวโน้มว่าจะเป็นเชื้อก่อโรคที่สร้างเอนไซม์ ESBL) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 12.27, 95% CI 3.01–58.22, $p < 0.001$] รวมทั้งไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Pena และคณะ (2001) ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งเกิดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้รับการคาสายสวนหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งเกิดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 56 และร้อยละ 30 ตามลำดับ, $p = 0.01$) แต่ผลการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ซึ่งรายงานว่าเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี univariate analysis พบว่าการได้รับการคาสายสวนหลอดเลือดมาก่อน เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งเกิดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 1.55, 95% CI 0.68–3.54, $p = 0.297$] และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี multivariate analysis โดยใช้ logistic regression model พบว่าการได้รับการคาสายสวนหลอดเลือดมาก่อน ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งเกิดจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เหตุผลที่แต่ละการศึกษามีผลการศึกษาแตกต่างกัน อาจเป็นเพราะความแตกต่างของรูปแบบการวิจัย ความแตกต่างของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษา รวมถึงอาจเป็นเพราะความแตกต่างกันของการดูแลและระยะเวลาในการเปลี่ยนสายสวนหลอดเลือดในแต่ละการศึกษาหรือในแต่ละโรงพยาบาล รวมทั้งข้อจำกัดของการศึกษานี้ที่มีจำนวนตัวอย่างน้อย

● การได้รับการคาสายสวนปัสสาวะมาก่อน มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในกระแสเลือดแต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะมาก่อน [OR, 6.10; 95% CI, 0.45-82.03; $p = 0.173$] ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ว่า "การได้รับการคาสายสวนปัสสาวะมาก่อน ไม่มีผล

ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL" แต่ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Schiappa และคณะ (1996) ซึ่งพบว่าการได้รับการคาสายสวนปัสสาวะ มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime ในกระแสเลือด (เป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีแนวโน้มว่าจะเป็นเชื้อก่อโรคที่สร้างเอนไซม์ ESBL) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 21.67, 95% CI 5.04–103.5, $p < 0.001$] ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะความแตกต่างของกลุ่มตัวอย่างของแต่ละการศึกษา เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยของการศึกษาครั้งนี้เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในโรงพยาบาลทั้งสิ้น ในขณะที่การศึกษาของ Schiappa และคณะ (1996) มีผู้ป่วยจำนวน 15 รายจากทั้งหมด 31 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจากชุมชน เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาครั้งนี้กับผลการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ซึ่งรายงานว่าเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี univariate analysis พบว่าการคาสายสวนปัสสาวะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 4.67, 95% CI 1.45–15.05, $p = 0.006$] และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี multivariate analysis โดยใช้ logistic regression model พบว่าการคาสายสวนปัสสาวะ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน [OR 5.23, 95% CI 1.29–21.25, $p = 0.021$] เหตุผลที่ผลการศึกษาแต่ละการศึกษาแตกต่างกันอาจเป็นเพราะความแตกต่างกันของการดูแลหรือระยะเวลาในการเปลี่ยนสายสวนปัสสาวะในแต่ละการศึกษาหรือในแต่ละโรงพยาบาล และข้อจำกัดของการศึกษานี้ที่มีจำนวนตัวอย่างน้อย

● การได้รับเครื่องช่วยหายใจมาก่อน มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเครื่องช่วยหายใจ [OR, 3.85; 95% CI, 0.25-58.69; $p = 0.333$] ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ว่า "การได้รับเครื่องช่วยหายใจไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL" แต่ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Piroth และคณะ (1998) ที่พบว่าการได้รับเครื่องช่วยหายใจเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักเพียงอย่างเดียวที่ทำให้เกิดการการแพร่กระจายของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 1.19, $p = 0.03$] การที่ผลการศึกษาของทั้งสองการศึกษานี้ไม่เป็นไปในทางเดียวกัน อาจเป็นเพราะรูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกันเนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในขณะที่การศึกษาของ Piroth และคณะ (1998) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือมี colonization ของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และการศึกษาของ Piroth และคณะ (1998) เก็บตัวอย่างเชื้อจาก

ทุกสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยซึ่งพบว่า เป็นตัวอย่างเชื้อที่เก็บได้จากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยแค่ประมาณร้อยละ 7 เท่านั้น เหตุผลที่ผลการศึกษาแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน อาจเป็นเพราะความแตกต่างของระยะเวลาในการได้รับเครื่องช่วยหายใจของผู้ป่วย รวมทั้งการดูแลทำความสะอาดเครื่องช่วยหายใจที่ใช้กับผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาหรือในแต่ละโรงพยาบาล หรืออาจเป็นเพราะเชื้อ *E. coli* ไม่ใช่เชื้อก่อโรค 1 ใน 5 อันดับแรก หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งว่าเชื้อ *E. coli* ไม่ใช่เชื้อก่อโรคหลักของโรคติดเชื้อในปอดอันเกี่ยวเนื่องกับการได้รับเครื่องช่วยหายใจ (ventilation associated pneumonia) จึงพบว่าการได้รับเครื่องช่วยหายใจไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL นั่นเอง ประกอบกับข้อจำกัดของการศึกษานี้ที่มีจำนวนตัวอย่างน้อยด้วย

● การเป็นผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไม่เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในกระแสเลือด แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง [OR, 0.845; 95% CI, 0.09-7.81; p = 0.885] ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ว่า “การเป็นผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL” ผลการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Schippa และคณะ (1996) ซึ่งพบว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือเป็นโรคซึ่งมีผลทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำกว่าปกติไม่มีผลเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime (เป็นเชื้อก่อโรคที่มีแนวโน้มว่าอาจสร้างเอนไซม์ ESBL) [OR, 0.51; 95% CI, 0.16-1.60; p = 0.30] การศึกษาครั้งนี้กำหนดให้ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หมายถึง ผู้ป่วย AIDS และผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (การได้รับยากลุ่มเคมีบำบัดมาก่อนเป็นเวลาอย่างน้อย 14 วัน ก่อนส่งตรวจตัวอย่างเลือดและมีรายงานผลการเพาะเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือด) หรือได้รับยากลุ่ม corticosteroids มาก่อน (การได้รับ prednisolone ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 20 mg/day หรือเทียบเท่า มาก่อนเป็นเวลาอย่างน้อย 14 วัน ก่อนที่จะส่งตรวจตัวอย่างเลือดและมีรายงานผลการเพาะเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือด) ในขณะที่การศึกษาของ Schippa และคณะ (1996) รายงานว่าผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือเป็นโรคซึ่งมีผลทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำกว่าคนปกติ ซึ่งจะเห็นว่าการให้นิยามของคำว่าการเป็นผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องของทั้งสองการศึกษาค่อนข้างคล้ายคลึงกัน รวมทั้งผลการศึกษาของการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ซึ่งรายงานว่าเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี univariate analysis พบว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม corticosteroids มาก่อน

เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [OR, 1.63; 95% CI, 0.61-4.32; $p = 0.327$] แต่เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี multivariate analysis โดยใช้ logistic regression model พบว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม corticosteroids มาก่อน ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL

5.2 การศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL

เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิก พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในกระแสเลือด มีร้อยละการมีผลการรักษาดีขึ้นหลังให้การรักษาเป็นเวลา 3 วันต่ำกว่า (21 ± 41 กับ 57 ± 50, $p = 0.01$) ร้อยละการมีผลการรักษาดีขึ้นหลังสิ้นสุดการรักษาต่ำกว่า (57 ± 50 กับ 83 ± 41, $p = 0.02$) มีร้อยละการล้มเหลวภายหลังสิ้นสุดการรักษาสูงกว่า (43 ± 50 กับ 17 ± 41, $p = 0.02$) และมีร้อยละการตายที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อดังกล่าวสูงกว่า (36 ± 48 กับ 7 ± 25, $p = 0.01$) กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างและไม่เอนไซม์ ESBL เฉพาะผู้ป่วยที่แยกได้เชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* อย่างเดียวจากตัวอย่างเลือด โดยไม่มีเชื้ออื่นร่วมด้วยพบว่า ผลการศึกษาเป็นไปในแนวทางเดียวกับข้อมูลข้างต้นโดยพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีร้อยละการมีผลการรักษาดีขึ้นหลังให้การรักษาเป็นเวลา 3 วันต่ำกว่า (19 ± 40 กับ 58 ± 50, $p = 0.01$) มีร้อยละการมีผลการรักษาดีขึ้นภายหลังสิ้นสุดการรักษาต่ำกว่า (58 ± 50 กับ 85 ± 33, $p = 0.004$) มีร้อยละการล้มเหลวภายหลังสิ้นสุดการรักษาสูงกว่า (42 ± 50 กับ 15 ± 33, $p = 0.004$) และมีร้อยละการตายที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อดังกล่าวสูงกว่า (27 ± 45 กับ 4 ± 2, $p = 0.04$) กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL ในกระแสเลือด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่เป็นไปตามสมมติฐานที่วางไว้ซึ่งคาดว่า “ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีร้อยละการตาย ร้อยละการรักษาล้มเหลวในการรักษา ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL”

สำหรับประเด็นของร้อยละการตาย พบว่าผลการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kim และคณะ (2002) ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เสียชีวิตจากการติดเชื้อร้อยละ 26.7 (12 รายจาก 45 ราย) ซึ่งสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งเสียชีวิตจากการติดเชื้อเพียงร้อยละ 5.7 (จำนวน 5 รายจาก 87 ราย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) และสอดคล้องกับผลการศึกษา Ariffin และคณะ (1999) ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime เสียชีวิตจากภาวะ sepsis อันเนื่องมาจากการติดเชื้อในกระแสเลือดร้อยละ 50 (จำนวน 8 รายจาก 16 ราย) ซึ่งสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ไวต่อยา ceftazidime ที่เสียชีวิตจากภาวะ sepsis อันเนื่องมาจากการติดเชื้อในกระแสเลือดร้อยละ 13.3 (จำนวน 2 รายจาก 15 ราย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime มีโอกาสเสียชีวิตจากภาวะ sepsis อันเนื่องมาจากการติดเชื้อในกระแสเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ไวต่อยา ceftazidime ถึง 6.5 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 6.5, 95% CI 1.1-38.6, $p = 0.02$] แต่ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ซึ่งรายงานว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และไม่สร้างเอนไซม์ ESBL มีอัตราตายที่ 72 ชั่วโมงหลังเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดเท่ากับ ร้อยละ 16.7 (10/60) และร้อยละ 15 (9/60) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.803$) และมีอัตราตายที่ 7 วันหลังเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดเท่ากับร้อยละ 20 (12/60) และร้อยละ 23.3 (14/60) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.658$) รวมทั้งมีอัตราตายที่ 30 วันหลังเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดเท่ากับร้อยละ 30 (18/60) และร้อยละ 28.3 (17/60) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p = 0.841$) และผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Peterson และคณะ (1997) ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีอัตราตายร้อยละ 46 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL มีอัตราตายร้อยละ 34 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.22$) ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Pena และคณะ (2001) ที่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เสียชีวิตเนื่องจากการ ติดเชื้อจำนวน 8 รายจาก 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 16 และผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL เสียชีวิตเนื่องจากการติดเชื้อจำนวน 6 รายจาก 43

ราย คิดเป็นร้อยละ 14 ซึ่งอัตราตายของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = NS$) รวมทั้งไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Schiappa และคณะ (1996) ที่พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime และผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ไวต่อยา ceftazidime มีอัตราตายเท่ากัน โดยเสียชีวิตกลุ่มละ 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 19 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่ง Schiappa และคณะ (1996) สรุปว่า ถึงแม้จะมีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดที่สร้างเอนไซม์ ESBL แต่ดูเหมือนจะมีอัตราตายไม่สูงนัก หากได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมสำหรับการติดเชื้อนั้นภายใน 3 วันหลังเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด ($p = 0.02$) ซึ่งเหตุผลที่ผลการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องและไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาต่าง ๆ ก่อนหน้านี้ อาจเป็นเพราะรูปแบบการศึกษาวิจัยที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาของ Schiappa และคณะ (1996) มีรูปแบบการวิจัยเป็นแบบ case-control study ที่จับคู่ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างกับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมโดยกำหนดเกณฑ์ว่า เป็นการติดเชื้อจากเชื้อก่อโรคชนิดเดียวกันและมีวันที่เก็บสิ่งส่งตรวจใกล้เคียงกัน แต่การศึกษาครั้งนี้จับคู่ระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มศึกษากับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมโดยกำหนดเกณฑ์ว่าเป็นเชื้อก่อโรคชนิดเดียวกัน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอายุแตกต่างกันไม่เกิน 20 ปี มีระดับความรุนแรงของการเจ็บป่วยใกล้เคียงกันคือมีค่า SAP II score แตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 20 และเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลเดียวกัน ดังนั้นจากรูปแบบการศึกษาวิจัยที่แตกต่างกันนี้จึงอาจส่งผลต่อผลการศึกษาทางคลินิกที่แตกต่างกันได้ รวมทั้งการศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดคือมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยด้วย

สำหรับประเด็นของร้อยละการล้มเหลวหลังสิ้นสุดการรักษา พบว่าผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Du และคณะ (2002) ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เกิดการล้มเหลวในการรักษาร้อยละ 26 (จำนวน 6 รายจาก 23 ราย) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL เกิดการล้มเหลวในการรักษาร้อยละ 27 (จำนวน 17 รายจาก 62 ราย) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.902$) และผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (2001) พบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาร้อยละ 75.8 (จำนวน 25 รายจาก 33 ราย) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีผู้ป่วยจำนวน 55 รายจาก 66 ราย คิดเป็นร้อยละ 83.3 มีผลการรักษาทางคลินิกเป็น complete response (หมายถึง ผู้ป่วยที่หายจากอาการไข้ หายจากภาวะที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ (leukocytosis) จากการติดเชื้อ หายจากอาการและอาการแสดงทั้งหมดของการติดเชื้ออันเนื่องมาจากเชื้อก่อโรคดังกล่าว) หรือ partial response (หมายถึง ผู้ป่วยที่มีตัวชี้วัดหรือมีอาการแสดงทาง

คลินิกบางอย่างดีขึ้นแต่ยังไม่หายจากการติดเชื้ออันเนื่องมาจากเชื้อก่อโรคนั้น) ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 1.43, 95% CI 0.95–2.14, $p = 0.08$] เหตุผลที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะความแตกต่างกันของชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคในแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้วิเคราะห์หาชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งอาจส่งผลต่อระดับการดื้อต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ที่แตกต่างกันได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้ไม่สามารถตอบข้อสงสัยในประเด็นนี้ได้อย่างชัดเจน และกล่าวได้ว่าเป็นจุดอ่อนหรือข้อจำกัดอย่างหนึ่งของงานวิจัยครั้งนี้ด้วย หรืออาจเป็นเพราะความแตกต่างของกลุ่มตัวอย่างในแต่ละการศึกษา เนื่องจากการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (2001) ศึกษาผู้ป่วยในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ตำแหน่งต่าง ๆ ทั่วร่างกายไม่ใช่เฉพาะในกระแสเลือด ซึ่งการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (2001) มีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดเพียง 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.1 เท่านั้น ในขณะที่การศึกษาครั้งนี้เป็นการติดเชื้อเฉพาะในกระแสเลือด และการศึกษาของ Du และคณะ (2002) มีข้อจำกัดเช่นกัน เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและมีขนาดกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กประกอบกับการศึกษาของ Du และคณะ (2002) ไม่ได้เข้มงวดเรื่องการจับคู่กันระหว่างกลุ่มศึกษากับกลุ่มควบคุม ด้วยเหตุผลที่กล่าวมานี้อาจทำให้ผลการศึกษาในแต่ละการศึกษาแตกต่างกันได้

เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทางห้องปฏิบัติการ (microbiological outcome) เมื่อพิจารณาผลการกำจัดเชื้อในตำแหน่งที่ติดเชื้อภายหลังสิ้นสุดการรักษาของการศึกษาครั้งนี้พบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเป็นไปตามสมมติฐานที่วางไว้ที่คาดว่า “ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีผลการกำจัดเชื้อในตำแหน่งที่ติดเชื้อภายหลังสิ้นสุดการรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL” อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวน 14 รายเท่านั้นในแต่ละกลุ่มที่ได้รับการส่งตรวจเพาะเชื้อซ้ำภายหลังสิ้นสุดการรักษา ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ซึ่งรายงานว่ามีผู้ป่วยจำนวน 8 ราย และ 1 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL ตามลำดับ ยังตรวจพบเชื้อ *K. pneumoniae* ในกระเลือดเมื่อทำการตรวจเพาะเชื้อจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยซ้ำอีกครั้ง ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.032$) อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ไม่ได้ระบุว่ามีผู้ป่วยจำนวนเท่าไรที่ได้รับการตรวจเพาะเชื้อจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยซ้ำอีกครั้งหลังจากให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ และไม่ได้ระบุว่าการส่งตรวจเพาะเชื้อจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยซ้ำ

นั้นทำหลังจากให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพเป็นระยะนานเวลาเท่าไร และผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (2001) ที่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็น definite response (หมายถึง การมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการรายงานว่าสิ่งส่งตรวจปราศจากเชื้อหลังให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ) หรือ probable response (หมายถึง การมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการรายงานว่าสิ่งส่งตรวจปราศจากเชื้อในระหว่างที่ให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ) ร้อยละ 57.6 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็น definite response หรือ probable response ร้อยละ 33.3 นั่นคือผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีผลการรักษาทางห้องปฏิบัติการ เป็น definite response หรือ probable response ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 0.61, 95% CI 0.39–0.93, $p = 0.02$] เหตุผลที่ผลการศึกษาของแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน อาจเป็นเพราะความแตกต่างกันของชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคในแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน จึงมีผลต่อความรุนแรงของโรครวมถึงความสามารถหรือความยากง่ายในการกำจัดเชื้อออกจากร่างกายในตำแหน่งที่เกิดการติดเชื้อด้วย แต่เนื่องจากได้กล่าวไว้ข้างต้นแล้วว่าการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้วิเคราะห์ชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ที่แตกต่างกัน อาจส่งผลต่อระดับการดื้อต่อยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดที่แตกต่างกันได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้ไม่สามารถตอบข้อสงสัยในประเด็นนี้ได้อย่างชัดเจนและกล่าวได้ว่าเป็นจุดอ่อนหรือข้อจำกัดอย่างหนึ่งของงานวิจัยครั้งนี้นั่นเอง

เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกในประเด็นของระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลหลังเกิดการติดเชื้อ ระยะเวลารักษาตัวในหอผู้ป่วยหนักหลังเกิดการติดเชื้อ และระยะเวลานับจากวันที่ผู้ป่วยเริ่มมีไข้อันเนื่องมาจากภาวะติดเชื้อกระทั่งไข้ลดลงเป็นปกติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเป็นไปตามสมมติฐานที่วางไว้ที่คาดว่า “ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลหลังการเกิดติดเชื้อ ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL” แต่ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (2001) ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้าง

เอนไซม์ ESBL 1.76 เท่าและมีนัยสำคัญทางสถิติ [95% CI 1.17–2.64, $p = 0.01$] โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาล 11 วัน กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL มีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล 7 วัน และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี multivariable analysis โดยควบคุมให้ตัวแปรความรุนแรงของการเจ็บป่วย (APACHE II score) ณ เวลาที่มีการติดเชื้อคงที่พบว่า ถึงแม้จะมีความรุนแรงของการเจ็บป่วย (APACHE II score) ณ เวลาที่มีการติดเชื้อเท่ากัน แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL 1.73 เท่าและมีนัยสำคัญทางสถิติ [95% CI 1.14–2.65, $p = 0.01$] แต่เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี multivariable analysis โดยควบคุมให้ตัวแปรความรุนแรงของการเจ็บป่วย (APACHE II score) ณ เวลาที่มีการติดเชื้อและระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนเกิดการติดเชื้อให้คงที่ โดยหากผู้ป่วยมีความรุนแรงของการเจ็บป่วย ณ เวลาที่มีการติดเชื้อเท่ากัน และมีระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนเกิดการติดเชื้อเท่ากันพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL 1.23 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [95% CI 0.81–1.87, $p = 0.34$] ซึ่งผลการวิเคราะห์ข้อมูลในกรณีสุดท้ายนี้คล้ายคลึงกับรูปแบบการศึกษาครั้งนี้รวมทั้งผลการศึกษาที่ได้ก็สอดคล้องกันด้วย เหตุผลที่ผลการศึกษาของแต่ละการศึกษามีทั้งเหมือนและต่างกัน อาจเป็นเพราะความแตกต่างของกลุ่มผู้ป่วยในแต่ละการศึกษา โดยกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (2001) มีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดเพียง 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.1 เท่านั้น ในขณะที่การศึกษาครั้งนี้เป็นการติดเชื้อเฉพาะในกระแสเลือดเท่านั้น

เปรียบเทียบข้อมูลการได้รับยาต้านจุลชีพของของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ ESBL พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพเป็นเวลาประมาณ 14 วันและประมาณ 2 ชนิดเช่นเดียวกันและไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณามูลค่าของยาต้าน จุลชีพที่ใช้ในการรักษาโดยอ้างอิงจากราคายาต้านจุลชีพของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์พบว่า มูลค่ายาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีมูลค่า 18,378.99 บาทต่อผู้ป่วย 1 ราย มูลค่ายาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL มีมูลค่า 5,689.71 บาทต่อผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เนื่องจากถึงแม้ในช่วงแรกของการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL จะได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพโดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ (empiric therapy) ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL แต่เมื่อมีผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดออกฤทธิ์กว้างตามรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ ซึ่งมักเป็นยาชนิดที่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ (original) และมีราคาต่อหน่วยและราคาต่อวันสูงกว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL เช่น ยากลุ่ม carbapenems ดังนั้นถึงแม้ว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพเป็นเวลาประมาณ 14 วันและประมาณ 2 ชนิดเหมือนกัน แต่มูลค่าของยาที่ได้รับจะแตกต่างกันมาก ผลการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (2001) ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีค่าใช้จ่ายการรักษาพยาบาลโดยเฉลี่ย 66,590 ดอลลาร์สหรัฐซึ่งสูงกว่าค่าใช้จ่ายการรักษาพยาบาลของกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งมีค่าใช้จ่ายการรักษาพยาบาลโดยเฉลี่ยเพียง 22,231 ดอลลาร์สหรัฐ นั่นคือกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีค่าใช้จ่ายการรักษาพยาบาลสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL 2.90 เท่า และมีนัยสำคัญทางสถิติ [95% CI 1.76–4.78, $p < 0.001$] ยิ่งไปกว่านั้นเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี multivariable analysis โดยควบคุมให้ตัวแปรความรุนแรงของการเจ็บป่วย (APACHE II score) ณ เวลาที่มีการติดเชื้อและระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนเกิดการติดเชื้อให้คงที่ นั่นคือหากผู้ป่วยมีความรุนแรงของการเจ็บป่วย ณ เวลาที่มีการติดเชื้อเท่ากัน และมีระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนเกิดการติดเชื้อเท่ากัน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีค่าใช้จ่ายการรักษาพยาบาลโดยเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL 1.71 เท่า และมีนัยสำคัญทางสถิติ [95% CI 1.01–2.88, $p = 0.04$] (Lautenbach, *et al.*, 2001) เหตุผลที่เป็นเช่นนี้ Lautenbach และคณะอธิบายว่า เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลยาวนานกว่า มีโอกาสที่ต้องใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มใหม่ ๆ ซึ่งมีความสามารถในการทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ ESBL ได้ซึ่งมักจะเป็นยาที่มีราคาแพง

5.3 การศึกษารูปแบบการใช้ยาและผลการรักษาทางคลินิกของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL

การศึกษาครั้งนี้แบ่งยาต้านจุลชีพกรณีที่ใช้รักษาโดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ (empiric therapy) เป็น 2 กลุ่ม โดยอาศัยข้อมูลภายนอกร่างกาย (in vitro test) ในส่วนของข้อมูลความไวของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ซึ่งทดสอบด้วยวิธี disc diffusion test ณ ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของแต่ละโรงพยาบาล คือ กลุ่มยาต้านจุลชีพที่มีความเป็นไปได้ว่าจะให้ผลการรักษาที่ดีในทางคลินิก หมายถึง ยากลุ่ม carbapenems ยากลุ่ม beta-lactam/batalactamase inhibitors ที่เชื้อไวต่อยา ยากลุ่ม fluoroquinolones ที่เชื้อไวต่อยา และยากลุ่ม aminoglycosides ที่เชื้อไวต่อยา กับกลุ่มยาต้านจุลชีพที่มีความเป็นไปได้ว่าจะให้ผลการรักษาที่ไม่ดีในทางคลินิก หมายถึง ยากลุ่ม beta-lactam/batalactamase inhibitors ที่เชื้อดื้อต่อยา ยากลุ่ม fluoroquinolones ที่เชื้อดื้อต่อยา ยากลุ่ม aminoglycosides ที่เชื้อดื้อต่อยา และยากลุ่ม cephalosporins ไม่ว่าเชื้อจะดื้อหรือไวต่อยาก็ตาม การศึกษาครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพโดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและความไวต่อยาต้านจุลชีพ (empiric therapy) ที่มีความเป็นไปได้ว่าจะให้ผลการรักษาที่ดีในทางคลินิกจำนวน 13 รายจาก 29 ราย คิดเป็นร้อยละ 44.83 แสดงว่ามีผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพโดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและความไวต่อยาต้านจุลชีพที่มีความเป็นไปได้ว่าจะให้ผลการรักษาที่ไม่ดีในทางคลินิก เมื่อพิจารณาผลการรักษาทางคลินิกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้พบว่า ผลการรักษาทางคลินิกหลังสิ้นสุดการรักษา ระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลหลังเกิดการติดเชื้อ และอัตราการล้มเหลวหลังสิ้นสุดการรักษา ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอธิบายได้ว่าเนื่องจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพในช่วงแรกเพียงไม่กี่วัน (ประมาณ 2-3 วันหลังจากมีอาการหรืออาการแสดงที่บ่งถึงการติดเชื้อในกระแสเลือด) ซึ่งเป็นการให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพโดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ แต่หลังจากช่วงเวลาสั้น ๆ ในช่วงแรกแล้ว ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มก็ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพที่คาดว่ามีประสิทธิภาพดีต่อการรักษาโรคติดเชื้อชนิดที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ เนื่องจากเป็นการรักษาตามผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อก่อโรค จึงทำให้ไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาในช่วงแรกด้วยยาต้านจุลชีพที่มีแนวโน้มจะให้ผลการรักษาที่ดีในทางคลินิก หรือมีแนวโน้มจะให้ผลการรักษาที่ไม่ดีในทางคลินิกก็ไม่ส่งผลต่อผลการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษา ระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลหลังเกิดการติดเชื้อ และอัตราการล้มเหลวหลังสิ้นสุดการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

เมื่อพิจารณาการล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ กรณีรักษาด้วยยาต้านจุลชีพโดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ (empiric therapy) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม aminoglycosides มีอัตราการล้มเหลวจากการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษาสูงสุดถึงร้อยละ 100 (2/2) และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม carbapenems หรือ β–lactam/β-lactamase inhibitor มีอัตราการล้มเหลวจากการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษาเพียงร้อยละ 33 (2/6) และร้อยละ 29 (2/7) เท่านั้นตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม cephalosporins หรือการรักษาด้วยยากลุ่ม cephalosporins ร่วมกับยากลุ่มอื่น ๆ มีอัตราการล้มเหลวจากการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษาร้อยละ 50 (4/8) และร้อยละ 40 (2/5) ตามลำดับ แต่โดยรวมแล้วไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพโดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพด้วยยาต้านจุลชีพชนิดใดก็ตามก็มีอัตราการล้มเหลวจากการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษาไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาครั้งนี้ เพราะมีกลุ่มตัวอย่างน้อยทำให้เกิดข้อจำกัดของการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติตามมาจึงอาจส่งผลให้ไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน

นอกจากนี้เป็นที่น่าสังเกตว่า มีผู้ป่วยบางรายได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ (document therapy) แล้วยังล้มเหลวจากการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษาดังนี้ คือ ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม cephalosporins 4 ราย ได้รับการรักษาด้วยยา cefoperazone/sulbactam 2 ราย ได้รับการรักษาด้วยยา amikacin 1 ราย ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม carbapenems 2 ราย ซึ่งจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่กล่าวถึงนี้ล้มเหลวจากการรักษาทั้งที่รายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพรายงานว่าเชื้อก่อโรคไวต่อยาต้านจุลชีพที่เลือกใช้ ซึ่งอธิบายได้ว่าอาจเป็นเพราะมีผลรบกวนจาก inoculum effect ซึ่งหมายถึง กรณีเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีรายงานการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพภายนอกร่างกายว่า เชื้อก่อโรคไวต่อยาอาจไม่ใช่ความไวต่อยาที่แท้จริงก็ได้ (Thauvin, *et al.*, 1997) เนื่องจากการทดสอบความไวต่อยาต้าน จุลชีพภายนอกร่างกายในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยามีปริมาณเชื้อแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบในหลอดทดลองประมาณ 10^5 CFU/ml เท่านั้น แต่ในร่างกาย ณ ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อมักจะมีปริมาณเชื้อแบคทีเรียสูงกว่า 10^5 CFU/ml ซึ่งบางครั้งอาจสูงถึง 10^7 หรือ 10^{10} CFU/ml นั่นคือแท้จริงแล้วเชื้อ ก่อโรคดื้อต่อยาต้านจุลชีพที่ทดสอบ แต่รายงานการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพจากห้องปฏิบัติการรายงานว่า ไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดนั้น ๆ นอกจากนี้หากพิจารณาจากข้อมูลรูปแบบการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และมีผลการรักษาล้มเหลวดังแสดงในตาราง 60 ซึ่งอาจเป็นเพราะผลรบกวน

จากปัจจัยอื่นที่อาจมีผลทำให้ระดับยาต้านจุลชีพในเลือดไม่สูงเพียงพอที่จะทำลายเชื้อก่อโรคได้ กล่าวอีกนัยหนึ่ง คือ อาจมีปัจจัยรบกวนอย่างอื่นที่ส่งผลให้ระดับยาต้านจุลชีพในเลือดอาจอยู่ในระดับ sub-therapeutic range นั่นเอง แต่การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ตรวจวัดระดับยาต้านจุลชีพในเลือดร่วมด้วย จึงไม่ทราบว่าระดับยาในเลือดสูงเพียงพอที่จะฆ่าเชื้อได้หรือไม่ หรือระดับยาต้านจุลชีพในเลือดสูงกว่าค่า MIC ของเชื้อก่อโรคหรือไม่ เนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาดังกล่าวนี้จึงไม่สามารถอธิบายประเด็นนี้ได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้เมื่อพิจารณาการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ (document therapy) พบว่าถึงแม้รายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพจะรายงานว่าเชื้อก่อโรคไวต่อยาที่เลือกใช้ แต่เมื่อนำตัวอย่างเชื้อดังกล่าวมาหาค่า MIC ด้วยวิธี E test และเปรียบเทียบกับค่า MIC interpretive standard กลับพบว่าเชื้อก่อโรคดื้อต่อยา ซึ่งอาจเป็นเพราะความคลาดเคลื่อนของการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของห้องปฏิบัติการของแต่ละโรงพยาบาล ซึ่งทดสอบด้วยวิธี disc diffusion test เนื่องจากวิธีนี้ต้องวัดขนาดของ inhibition zone แล้วเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐาน จึงทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้มากกว่าวิธีการหาค่า MIC ด้วยวิธี E test โดยสรุป ทั้งหมดที่กล่าวมานี้เป็นสิ่งอธิบายความล้มเหลวจากการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ซึ่งเป็นการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ (document therapy) เช่น ยา cefoperazone/sulbactam, amikacin และยากลุ่ม cephalosporins ซึ่งเมื่อทดสอบความไวต่อยาต้าน จุลชีพด้วยวิธี disc diffusion test รายงานว่าไวต่อยาทั้งที่แท้จริงแล้วเชื้อก่อโรคดื้อต่อยาต้านจุลชีพชนิดนั้น ๆ ทำให้แพทย์ผู้ให้การรักษาไม่เปลี่ยนยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาเนื่องจากเชื่อถือตามรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพดังกล่าว จึงทำให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาได้ ทั้งที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่คาดว่าน่าจะให้ผลการรักษาที่ดีในทางคลินิกแล้ว

อย่างไรก็ตามผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Schiappa และคณะ (1996) ที่สรุปว่า การติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime หากผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะมีอัตราตายต่ำกว่ากรณีที่ได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมมาก และไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Du และคณะ (2002) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* และได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม มีผลทำให้เกิดอัตราตายสูงกว่ากรณีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม (หมายถึง การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพซึ่งมีรายงานทางห้องปฏิบัติการว่าเชื้อก่อโรคไวต่อยาและเป็นการบริหารยาทางหลอดเลือดดำและกล่าวว่า ประสบความสำเร็จจากการ

รักษาด้วยยาต้านจุลชีพ เมื่อผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อหรือมีตัวชี้วัดทางคลินิกบางอย่างที่บ่งว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเช่น พิจารณาจากอาการไข้ การมีภาวะเม็ดเลือดขาวสูงขึ้น (leukocytosis) จากการติดเชื้อ รวมถึงการมีอาการต่าง ๆ ที่แสดงถึงการติดเชื้อดีขึ้น) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมเสียชีวิตจำนวน 7 รายจาก 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 ในขณะที่มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมเสียชีวิตจำนวน 14 รายจาก 71 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และผลการศึกษานี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Ariffin และคณะ (1999) ที่พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมภายในเวลา 48 ชั่วโมงหลังจากเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมภายในเวลา 48 ชั่วโมงหลังจากเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลถึง 9 เท่า และมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 9.0, 95% CI 1.5-52.3, $p = 0.009$] และผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ที่รายงานว่าอัตราตายที่ 30 วัน หลังเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีความสัมพันธ์กับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพโดยทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา imipenem หรือ ciprofloxacin มีอัตราตายที่ 30 วัน หลังเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดร้อยละ 10.5 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amikacin ซึ่งรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพรายงานว่า เชื้อก่อโรคไวต่อยา amikacin มีอัตราตายที่ 30 วัน หลังเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดสูงถึงร้อยละ 63.6 ที่เป็นเช่นนี้ อาจเป็นเพราะความแตกต่างของชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อก่อโรคของการศึกษาครั้งนี้กับการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้านี้ ส่งผลให้เชื้อก่อโรคมีความไวต่อยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดแตกต่างกัน จึงส่งผลต่อผลการรักษาทางคลินิกทำให้มีผลการรักษาทางคลินิกแตกต่างกันด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษานี้มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยจึงอาจมีข้อจำกัดในการอธิบายว่า เหตุใดผลการศึกษาครั้งนี้ในประเด็นดังกล่าวจึงแตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้านี้อย่างชัดเจนมากนัก

เมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพกลุ่มต่าง ๆ พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยา imipenem หรือยา cefoperazone/sulbactam มีผลการรักษาดีขึ้นภายหลังสิ้นสุดการรักษา แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) รวมถึงการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ด้วย เนื่องจากพบว่าถึงแม้จะให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดใดก็ตาม ไม่มีผลต่อผลการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษาอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาครั้งนี้แตกต่างจากการศึกษาของ Schiappa และคณะ (1996) ที่สรุปว่า ยา imipenem, ciprofloxacin หรือยา amikacin สามารถใช้รักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อชนิดรุนแรงที่มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรียกรัมลบรูปแท่งซึ่งดื้อต่อยา ceftazidime แต่ยากลุ่ม third generation cephalosporins ไม่ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยดังกล่าว และไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Du และคณะ (2002) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา imipenem มีอัตรารอดตายสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม cephalosporins อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เหตุผลที่ผลการศึกษาครั้งนี้แตกต่างจากผลการศึกษาอื่น อาจเป็นเพราะข้อจำกัดของการศึกษาครั้งนี้ที่มีขนาดตัวอย่างขนาดเล็กจึงไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความชัดเจนในบางประเด็นได้

นอกจากนี้พบว่า มีผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL 1 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยของแผนกศัลยกรรม ได้รับการรักษาในช่วงแรกด้วยยา cefotaxime ซึ่งเป็นการรักษาโดยยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพ แต่เมื่อมีรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพรายงานว่า เชื้อก่อโรคดื้อต่อยา cefotaxime แต่แพทย์ผู้ให้การรักษายังคงให้การรักษาต่อด้วยยา cefotaxime เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นและให้ยา cefotaxime ต่อไปอีกเป็นเวลา 7 วัน และในที่สุดผู้ป่วยก็ดีขึ้นภายหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้าน จุลชีพ ซึ่งประเด็นนี้คล้ายคลึงกับผลการศึกษาของ Kang และคณะ (2004) ซึ่งรายงานว่ามีผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในกระแสเลือด 1 ราย ได้รับการรักษาด้วยยา cefotaxime ซึ่งมีค่า MIC $\leq$ 1 mcg/ml ซึ่งในที่สุดผู้ป่วยหายจากการรักษาด้วยยา cefotaxime เหตุผลที่เป็นเช่นนี้ อาจเป็นเพราะชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เนื่องจากยีนแต่ละชนิดที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL มีความสามารถในการทำลายยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดได้แตกต่างกันไป ส่งผลต่อการประสบความสำเร็จหรือความล้มเหลวต่อการรักษาได้ แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากไม่ได้ศึกษาการตรวจหาชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL จึงไม่สามารถอธิบายผลการศึกษาในบางประเด็นได้อย่างชัดเจน

ส่วนที่ 2 : การศึกษาทางห้องปฏิบัติการ

5.4 การทดสอบทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี combination disc diffusion

การศึกษานี้เลือกใช้วิธี combination disc diffusion ในการตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL เพราะเป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะต่อการตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ในระดับสูงประกอบกับวิธี combination disc diffusion สามารถทำได้สะดวกและง่ายในห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ทั่วไป ไม่ต้องการเครื่องมือพิเศษ อ่านผลได้ด้วยตาเปล่าและให้ค่าที่เที่ยงตรงแม่นยำรวมทั้งผ่านการรับรองจาก NCCLS แล้ว จึงกล่าวได้ว่าเป็นวิธีที่มีความน่าเชื่อถือเพียงพอที่นำมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้

การศึกษาครั้งนี้พบว่า ตัวอย่างเชื้อ *K. pneumoniae* มีการสร้างเอนไซม์ ESBL จำนวน 38 ตัวอย่างจากตัวอย่างเชื้อทั้งหมดจำนวน 125 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 30.40 นอกจากนี้ตัวอย่างเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ทั้งหมดเป็นตัวอย่างเชื้อที่รวบรวมได้จากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ทั้งสิ้น ในขณะที่ตัวอย่างเชื้อ *K. pneumoniae* ที่รวบรวมได้จากโรงพยาบาลหาดใหญ่จำนวน 5 ตัวอย่างพบว่า ไม่มีตัวอย่างเชื้อใดเลยสร้างเอนไซม์ ESBL กรณีตัวอย่างเชื้อ *E. coli* พบว่ามีการสร้างเอนไซม์ ESBL จำนวน 13 ตัวอย่างจากตัวอย่างเชื้อทั้งหมดจำนวน 115 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 11.30 โดยพบว่าเป็นตัวอย่างเชื้อที่ได้จากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์จำนวน 12 ตัวอย่างจาก 13 ตัวอย่างที่มีการสร้างเอนไซม์ ESBL เมื่อเปรียบเทียบความชุกของผลการศึกษาครั้งนี้กับข้อมูลความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ซึ่งเป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยและอยู่ในส่วนภูมิภาคเช่นเดียวกับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลศิริราชซึ่งเป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยในกรุงเทพมหานคร เปรียบเทียบกับข้อมูลของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ใน ปี ค.ศ.2002 ซึ่งเป็นข้อมูลที่มิได้เผยแพร่ และเปรียบเทียบกับข้อมูลจากการศึกษาของ Dejsirilert และคณะ (2004) ดังแสดงในตารางที่ 63

ตารางที่ 63 เปรียบเทียบความชุกเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งรวบรวมจากสิ่งส่งตรวจที่เป็นตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย ของโรงพยาบาลมหาราช นครเชียงใหม่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (ข้อมูล ม.ค. – ธ.ค. ปี ค.ศ.2002) กับผลการศึกษาครั้งนี้

โรงพยาบาล	**จำนวนตัวอย่างเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL/ จำนวนตัวอย่างเชื้อทั้งหมด** (ร้อยละ)	
	E. coli	***K. pneumoniae***
โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่[a]	13/224	13/99
(ข้อมูล ม.ค. – ธ.ค. ปี ค.ศ.2003)	(5.80)	(13.13)
โรงพยาบาลศิริราช[b]	N/A	(18.67)
(ข้อมูล ส.ค. ปี ค.ศ.2000 – ม.ค.ปี ค.ศ.2001)		
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์[c]	27/144	25/92
(ข้อมูล ม.ค. – ธ.ค. ปี ค.ศ.2002)	(18.75)	(27.17)
โรงพยาบาล 33 แห่งทั่วประเทศไทย[d]	(15)	(33)
(ข้อมูล ปี ค.ศ.2000 – ปี ค.ศ.2003)		
การศึกษาครั้งนี้	13/115	38/125
(ข้อมูล ต.ค. ปี ค.ศ.2003 – ก.ค. ปี ค.ศ.2004)	(11.30)	(30.40)

[a] ที่มา: กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก, โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

[b] Kusum, *et al.*, 2004

[c] Hortivakul, 2002 (unpublished data)

[d] Dejsirilert, *et al.*, 2004 (abstract) in 9 th Western Pacific Congress

เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาครั้งนี้กับข้อมูลความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในช่วง ปี ค.ศ.2002 ซึ่งเก็บตัวอย่างเชื้อก่อนการศึกษาครั้งนี้ประมาณ 1 ปีพบว่า มีความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ใกล้เคียงกัน แต่เมื่อพิจารณาในรายละเอียดพบว่า การศึกษานี้มีความชุกของเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ร้อยละ 11.30 ซึ่งต่ำกว่าความชุกเมื่อ ปี ค.ศ.2002 เล็กน้อยที่พบว่ามีเชื้อ *E. coli* สร้างเอนไซม์ ESBL ร้อยละ 18.75 อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้พบว่า มี ความ

ชุกของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ร้อยละ 30.40 ซึ่งสูงกว่าความชุกเมื่อ ปี ค.ศ.2002 เล็กน้อยที่พบว่า มีเชื้อ *K. pneumoniae* สร้างเอนไซม์ ESBL ร้อยละ 27.17

ความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของการศึกษาครั้งนี้ใกล้เคียงกับรายงานของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติซึ่งรายงานในการประชุม Western Pacific Congress ครั้งที่ 9 ซึ่งบทคัดย่อของรายงานดังกล่าวได้จากการศึกษาของ Dejsirilert และคณะ (2004) กล่าวว่า จากการรวบรวมข้อมูลใน ปี ค.ศ.2002 ถึง ปี ค.ศ.2003 จากโรงพยาบาลทั่วประเทศไทยจำนวน 33 แห่ง และตัวอย่างเชื้อทั้งหมดรวบรวมได้จากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยพบว่ามีเชื้อ *K. pneumoniae* สร้างเอนไซม์ ESBL ร้อยละ 33 เชื้อ *E. coli* สร้างเอนไซม์ ESBL ร้อยละ 15 แต่เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาครั้งนี้กับข้อมูลของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่พบว่า โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่มีความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่ำกว่าการศึกษาครั้งนี้เกือบเท่าตัว ซึ่งตัวอย่างเชื้อส่วนใหญ่ของการศึกษาครั้งนี้รวบรวมได้จากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์เป็นส่วนใหญ่ โดยที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ เป็นโรงพยาบาลในระดับมหาวิทยาลัยและตั้งอยู่ในส่วนภูมิภาคเช่นเดียวกัน รวมทั้งเก็บข้อมูลในช่วงเวลาใกล้เคียงกันด้วย นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาครั้งนี้กับผลการศึกษาของ Kusum และคณะ (2004) ซึ่งเก็บตัวอย่างเชื้อจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยตั้งแต่เดือนสิงหาคม ปี ค.ศ.2000 ถึงเดือนมกราคม ปี ค.ศ.2001 ที่โรงพยาบาลศิริราช ทำการทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL ในระดับ screening test โดยวิธี disc diffusion และตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี combination disc diffusion และวิธี E-test ESBL พบว่าเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL เพียงร้อยละ 18.67 เท่านั้น ซึ่งต่ำกว่าผลการศึกษาครั้งนี้เกือบครึ่งหนึ่ง อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Kusum และคณะ (2004) เก็บข้อมูลก่อนการศึกษาครั้งนี้ประมาณ 2 ปี จึงอาจไม่เหมาะสมนักที่จะนำมาเปรียบเทียบกันโดยตรง อย่างไรก็ตามจากข้อมูลเชิงเปรียบเทียบที่รวบรวมมานี้กล่าวได้ว่า โรงพยาบาลสงขลานครินทร์มีปัญหาเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL สูงกว่าความชุกของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่และโรงพยาบาลศิริราชซึ่งเป็นโรงพยาบาลในระดับมหาวิทยาลัยและเป็นโรงเรียนแพทย์เช่นเดียวกัน

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดบางประการ คือ ไม่ได้ศึกษาวิเคราะห์ชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ทำให้ไม่สามารถระบุเหตุผลที่แท้จริงว่าทำไมความชุกของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์สูงกว่าที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่กับโรง

พยาบาลศิริราช เนื่องจากหากวิเคราะห์ชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL แล้วพบว่า เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ส่วนใหญ่เป็นชนิดเดียวกันจะเป็นสิ่งที่บ่งว่าการเกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาดังกล่าวขึ้น อาจเป็นเพราะการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อแบคทีเรียในโรงพยาบาลยังทำได้ไม่ดีพอ จึงเกิดการแพร่ระบาดของเชื้อแบคทีเรียดังกล่าวไปทั่วโรงพยาบาล แต่หากวิเคราะห์ชนิดของยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL แล้วพบว่า เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ส่วนใหญ่มีชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL เป็นคนละชนิดกัน จะเป็นสิ่งที่บ่งว่าการเกิดเชื้อดื้อยาดังกล่าว อาจเป็นเพราะมีการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุสมผลมากเกินไป กระทั่งเกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการกลายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียเกิดเป็นเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาเกิดขึ้น ดังนั้นหากทราบเหตุผลที่แท้จริงของการเกิดปัญหาดังกล่าวนี้จะทำให้สามารถแก้ปัญหาได้อย่างถูกต้องมากยิ่งขึ้นเป็นต้นว่า ควรมีการปรับปรุงการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อในโรงพยาบาลของเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลที่สัมผัสผู้ป่วยให้เข้มแข็งครอบคลุมมากขึ้น หรือให้ความรู้หรือเข้มงวดกับแพทย์ผู้ทำการรักษาในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพให้สมเหตุสมผลมากยิ่งขึ้น เพื่อลดปัญหาการเกิดเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL

ถึงแม้ว่า การศึกษาครั้งนี้จะมีข้อจำกัดบางประการแต่การศึกษาครั้งนี้มีข้อดี คือ รวบรวมตัวอย่างเชื้อจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยซึ่งโดยปกติเป็นตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ จึงเป็นการยืนยันว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อจริงมิใช่เพียงการมี colonization เท่านั้น และการศึกษาครั้งนี้เก็บตัวอย่างเชื้อของผู้ป่วยเพียงหนึ่งครั้งต่อผู้ป่วยหนึ่งรายเท่านั้น อย่างไรก็ตามไม่ควรนำผลการศึกษาครั้งนี้เป็นตัวแทนความชุกของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์หรือโรงพยาบาลหาดใหญ่ เพราะการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนตัวอย่างน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ ที่มุ่งรายงานถึงความชุก ณ สถานที่แห่งใดแห่งหนึ่งโดยเฉพาะ เช่น การศึกษาของ Ingviya และคณะ (2003) ศึกษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์เช่นกัน แต่เก็บตัวอย่างเชื้อตั้งแต่เดือนมกราคม ถึง เดือนธันวาคม ปี ค.ศ.2002 โดยรวบรวมตัวอย่างเชื้อที่ได้จากทุกสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยและเก็บตัวอย่างเชื้อจากผู้ป่วยเพียงหนึ่งครั้งต่อผู้ป่วยหนึ่งรายเช่นกัน ตรวจ screen การสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี double disc diffusion และตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี combination disc diffusion มีการเก็บตัวอย่างเชื้อ *K. pneumoniae* ทั้งหมด 400 ตัวอย่างและเก็บตัวอย่างเชื้อ *E. coli* ทั้งหมด 500 ตัวอย่างพบว่า มีความชุกของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ร้อยละ 32 และ ร้อยละ 19 ตามลำดับ การศึกษาของ Ingviya และคณะ

(2003) มีข้อด้อย คือ เก็บตัวอย่างเชื้อจากทุกสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยโดยไม่ได้ศึกษาข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยควบคู่กันไปด้วย ถึงแม้จะมีจำนวนตัวอย่างเชื้อเป็นจำนวนมาก แต่ไม่สามารถแยกได้ว่าตัวอย่างเชื้อที่รวบรวมได้นั้นเป็นตัวอย่างเชื้อจากผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ หรือเป็นตัวอย่างเชื้อที่เกิดจากการ colonization เท่านั้น โดยเฉพาะกรณีตัวอย่างเชื้อที่รวบรวมได้จากปัสสาวะหรือเสมหะของผู้ป่วย

ก่อนการศึกษาของ Ingviya และคณะ (2003) ไม่มีการศึกษาการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ*E. coli* และ *K. pneumoniae* ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์มาก่อน แต่เมื่อพิจารณาความไวต่อยา ceftazidime ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ตั้งแต่ ปี ค.ศ.1999 ถึง ปี ค.ศ.2003 อาจบ่งถึงความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้ระดับหนึ่งซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 64

ตารางที่ 64 แสดงร้อยละการดื้อยา ceftazidime ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ตั้งแต่ ปี ค.ศ.1999 ถึง ปี ค.ศ.2003

เชื้อแบคทีเรีย	ร้อยละการดื้อต่อยา ceftazidime				
	ปี ค.ศ. 1999	ปี ค.ศ. 2000	ปี ค.ศ. 2001	ปี ค.ศ. 2002	ปี ค.ศ. 2003
E. coli	9	11	12	12	14
K. pneumoniae	29	30	37	32	37

ถึงแม้ว่าร้อยละการดื้อยา ceftazidime ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ซึ่งบอกถึงแนวโน้มการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ไม่ได้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วมากนัก แต่เมื่อเปรียบเทียบความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของการศึกษาครั้งนี้พบว่า สูงกว่าความชุกของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่และโรงพยาบาลศิริราชดังกล่าวข้างต้นเกือบเท่าตัวนั้น เป็นสิ่งที่บ่งว่าหากอาศัยข้อมูลการดื้อยา ceftazidime ของเชื้อแบคทีเรียเพียงอย่างเดียวในการสะท้อนภาพปริมาณการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* อาจได้ข้อมูลความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่ำกว่าความเป็นจริงค่อนข้างมาก เมื่อพิจารณาผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า มีตัวอย่างเชื้อ *E. coli* จำนวน 3 ใน 9 ตัวอย่าง คิดเป็นประมาณร้อยละ 30 มีรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพว่าไวต่อยา ceftazidime แต่เมื่อนำมาทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL

ด้วยวิธี combination disc diffusion กลับพบว่า ตัวอย่างเชื้อดังกล่าวสร้างเอนไซม์ ESBL ดังนั้นจะเห็นว่าร้อยละการดื้อยา ceftazidime ของเชื้อแบคทีเรียไม่ใช่สิ่งที่แสดงถึงความชุกของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างแท้จริง ดังนั้นหากต้องการทราบข้อมูลความชุกของแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ควรทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL เพิ่มเติม ซึ่งอาจใช้วิธี combination disc diffusion เนื่องจากสามารถทำได้สะดวกและง่ายในห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ทั่วไป ไม่ต้องการเครื่องมือพิเศษ อ่านผลได้ด้วยตาเปล่าและให้ค่าที่เที่ยงตรงแม่นยำ รวมทั้งเป็นวิธีที่ผ่านการรับรองจาก NCCLS แล้ว

โดยสรุป การศึกษาครั้งนี้พบว่า มีเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* สร้างเอนไซม์ ESBL ร้อยละ 11.30 และร้อยละ 30.40 ตามลำดับ และจากการคาดคะเนชนิดของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL โดยอาศัยข้อมูลรูปแบบความไวต่อยาต้านจุลชีพบางชนิด สรุปว่ามีแนวโน้มที่เชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของการศึกษาครั้งนี้อาจจะมียีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL เป็นชนิด TEM หรือ SHV ในขณะที่เชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของการศึกษาครั้งนี้อาจจะมียีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL เป็นชนิด CTX-M

5.5 การรวบรวมความไวของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ

พิจารณาความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ พบ เชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ไวต่อยากลุ่ม carbapenems สูงถึงร้อยละ 100 เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้านี้ (Ariffin, *et al.*, 1999; Pena, *et al.*, 2001; Lautenbach, *et al.*, 2001; Kang, *et al.*, 2004) สำหรับความไวของเชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ นอกเหนือจากยากลุ่ม carbapenems เรียงตามลำดับได้ดังนี้ คือ piperacillin/tazobactam > [amikacin = cefoperazone/ sulbactam] > [gentamicin = ciprofloxacin] > [ceftazidime = co-trimoxazole] > [cefotaxime = ceftriaxone = cefuroxime] > [ampicillin = cefoxitin = cephalaxin] เปรียบเทียบกับข้อมูลของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งตัวอย่างเชื้อรวบรวมได้จากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยใน ปี ค.ศ.2003 ซึ่งเป็น ปี ค.ศ.ที่ใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้ รวมทั้งยังมีจำนวนตัวอย่างประมาณ 10 ตัวอย่างใกล้เคียงกันด้วย พบว่าลำดับความไวต่อยาต้านจุลชีพคล้ายคลึงกันในประเด็นที่มีความไวต่อยา imipenem สูงสุดถึงร้อยละ 100 และไวต่อยา amikacin เป็นลำดับสองเช่นเดียวกันเท่านั้น ในขณะที่ความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ค่อนข้างแตกต่างกัน และลำดับความไวต่อยา

ต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่เป็นดังนี้ คือ amikacin > cefoxitin > co-trimoxazole > [gentamicin = ofloxacin] > [piperacillin/ tazobactam] > cefpirome > ceftazidime > [amoxicillin/clavulanic acid] > [ampicillin = cefotaxime = cephalaxin]

เมื่อพิจารณาความไวของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของการศึกษาครั้งนี้ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ มีลำดับเป็นดังนี้ คือ [imipenem = meropenem] > cefoxitin > amikacin > cefoperazone/sulbactam > gentamicin > [cefotaxime = ceftriaxone = co-trimoxazole] > [ampicillin = ceftazidime = cefuroxime = cephalaxin] เปรียบเทียบกับข้อมูลของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งตัวอย่างเชื้อรวบรวมได้จากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยใน ปี ค.ศ.2003 ซึ่งเป็นปี ค.ศ.ที่ใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้ แต่มีจำนวนตัวอย่างเชื้อน้อยกว่า คือ มีจำนวนตัวอย่างประมาณ 10 ตัวอย่างเท่านั้น พบว่าลำดับความไวต่อยาต้านจุลชีพคล้ายคลึงกันในประเด็นที่มีความไวต่อยา cefoxitin ประมาณร้อยละ 80 เช่นเดียวกัน แต่ความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ นอกเหนือจากยา กลุ่ม carbapenems ค่อนข้างแตกต่างกัน และลำดับความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่เป็นดังนี้ คือ imipenem > cefoxitin > ofloxacin > ceftazidime > [amikacin = ampicillin = co-trimoxazole] > [cefpirome = cephalaxin = piperacillin/ tazobactam = amoxicillin/clavulanic acid = gentamicin = cefotaxime] เหตุผลที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะรูปแบบการใช้ยาต้านจุลชีพของแพทย์ในแต่ละพื้นที่มีความแตกต่างกันหรือเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ของการศึกษาครั้งนี้กับของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ อาจมียีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL เป็นคนละชนิดกัน จึงทำให้มีความสามารถในการทำลายยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดได้แตกต่างกัน ส่งผลให้มีความต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ แตกต่างกันด้วย แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนตัวอย่างค่อนข้างน้อยมากเกินไปอาจทำให้ไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน

แม้ว่าการศึกษาครั้งนี้จะรวบรวมข้อมูลและตัวอย่างเชื้อได้จากสิ่งส่งตรวจที่เป็นตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยซึ่งเป็นตำแหน่งที่โดยปกติปราศจากเชื้อ ซึ่งบ่งว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อจริงมิใช่การcolonization แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย ซึ่งประเด็นนี้เป็นจุดอ่อนหรือข้อจำกัดอย่างหนึ่งของงานวิจัยนี้ดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นการนำมาข้อมูลในส่วนนี้มารายงานหรือสรุปความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของโรงพยาบาลใดโรงพยาบาลหนึ่งโดย

ภาพรวม อาจไม่ใช่สิ่งที่สะท้อนภาพความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่แท้จริง

5.6 การหาค่า MIC ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ

การหาค่า MIC ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ พิจารณาค่า MIC_{50} และ MIC_{90} กับค่า MIC (mcg/ml) Interpretive standard พบว่า เชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ยังไวต่อยากลุ่ม carbapenems เป็นอย่างดี ซึ่งสอดคล้องกับค่าความไวต่อยาต้านจุลชีพที่รวบรวมได้ว่าเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ยังคงไวต่อยา imipenem สูงถึงร้อยละ 100 (MIC_{50} = 0.25 mcg/ml, MIC_{90} = 0.25 mcg/ml; *E. coli*, MIC_{50} = 0.19 mcg/ml, MIC_{90} = 0.25 mcg/ml; *K. pneumoniae*, susceptibility breakpoint of imipenem $\leq$ 4 mcg/ml) รวมทั้งไวต่อยา meropenem ร้อยละ 100 ด้วยเช่นกัน (MIC_{50} = 0.125 mcg/ml, MIC_{90} = 0.19 mcg/ml; *E. coli*, MIC_{50} = 0.125 mcg/ml, MIC_{90} = 0.238 mcg/ml; *K. pneumoniae*, susceptibility breakpoint of meropenem $\leq$ 4 mcg/ml) เหตุผลที่เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ไม่สามารถทำลายยากลุ่ม carbapenems ได้ เนื่องจากตำแหน่ง C ที่ 6 ในสูตรโครงสร้างของยากลุ่ม carbapenems เป็น trans–6 hydroxyethyl group ทำให้ยากลุ่ม carbapnems สามารถทนต่อการถูกทำลาย (hydrolysis) จากเอนไซม์ ESBL ได้มากกว่ายากลุ่ม β–lactam antibiotics อื่น ๆ (Jackson and Kropp, 1992)

พิจารณาค่า MIC ของยากลุ่ม aminoglycosides พบว่า เชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีค่า MIC อยู่ในช่วงค่อนข้างไวถึงดื้อต่อยา amikacin (MIC_{50} = 16 mcg/ml, MIC_{90} = 64 mcg/ml, susceptibility breakpoint of amikacin $\leq$ 16 mcg/ml) ซึ่งไม่สอดคล้องกับค่าความไวต่อยาต้าน จุลชีพที่รวบรวมได้ว่าเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ยังคงไวต่อยา amikacin ประมาณร้อยละ 80 และเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีค่า MIC อยู่ในช่วงค่อนข้างไวถึงดื้อต่อยา amikacin (MIC_{50} = 16 mcg/ml, MIC_{90} = 57.6 mcg/ml, susceptibility breakpoint of amikacin $\leq$ 16 mcg/ml) ซึ่งสอดคล้องกับค่าความไวต่อยาต้านจุลชีพที่รวบรวมได้ว่าเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ไวต่อยา amikacin ประมาณร้อยละ 50 เมื่อพิจารณาค่า MIC ของยา gentamicin พบว่าเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ดื้อต่อยา gentamicin (MIC_{50} = 64 mcg/ml, MIC_{90} = 256

mcg/ml, susceptibility breakpoint of gentamicin $\leq$ 4 mcg/ml) ซึ่งสอดคล้องกับค่าความไวต่อยาต้านจุลชีพที่รวบรวมได้ว่าเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ไวต่อยา gentamicin ประมาณร้อยละ 40 เท่านั้น เช่นเดียวกันกับเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งส่วนใหญ่พบว่าดื้อต่อยา gentamicin (MIC_{50} = 64 mcg/ml, MIC_{90} = 256 mcg/ml, susceptibility breakpoint of gentamicin $\leq$ 4 mcg/ml) ซึ่งสอดคล้องกับค่าความไวต่อยาต้านจุลชีพที่รวบรวมได้ว่าเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ดื้อต่อยา gentamicin ถึงประมาณร้อยละ 70 สำหรับกรณีของยา netilmicin พบว่าเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีค่า MIC_{50} และค่า MIC_{90} ต่อยา netilmicin เท่ากับ 24 mcg/ml และ 96 mcg/ml ตามลำดับ (susceptibility breakpoint of netilmicin $\leq$ 8 mcg/ml) ในขณะที่เชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีค่าMIC_{50} และ MIC_{90} เท่ากับ 16 mcg/ml และ 230.4 mcg/ml ตามลำดับ (susceptibility breakpoint of netilmicin $\leq$ 8 mcg/ml) ซึ่งเมื่อพิจารณาจากค่า MIC_{50} และค่า MIC_{90} ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL กล่าวได้ว่า เชื้อก่อโรคดังกล่าวมีความไวต่อยา netilmicin อยู่ในช่วงค่อนข้างดื้อถึงดื้อต่อยา netilmicin เหตุผลที่เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL สามารถทำลายยากลุ่ม aminoglycosides ได้ ทั้งที่ยากลุ่ม aminoglycosides ไม่มีโครงสร้างที่เป็น β–lactam ring ในสูตรโครงสร้างของยา เพราะถึงแม้ว่าเอนไซม์ ESBL ไม่มี intrinsic effect ต่อประสิทธิภาพของ ยากลุ่ม aminoglycosides แต่พบบ่อยว่ามีการส่งผ่านยีนดื้อยา aminoglycosides ร่วมกับยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBL ทาง plasmid–mediated (Rupp and Fey, 2003) ทำให้สามารถทำลายยากลุ่ม aminoglycosides ได้ด้วย

พิจารณาค่า MIC ของยา cefoperazone/sulbactam พบว่าเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ส่วนใหญ่ไวถึงค่อนข้างไวต่อยา cefoperazone/sulbactam (MIC_{50} = 12 mcg/ml, MIC_{90} = 32 mcg/ml, susceptibility breakpoint of cefoperazone/sulbactam $\leq$ 16 mcg/ml) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกันกับรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพที่รวบรวมได้ว่าเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ไวถึงค่อนข้างไวต่อยา cefoperazone/sulbactam ประมาณร้อยละ 80 ส่วนเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีค่า MIC_{50} และค่า MIC_{90} ต่อยา cefoperazone/sulbactam เท่ากับ 12 mcg/ml และ 89.6 mcg/ml ตามลำดับ (susceptibility breakpoint of cefoperazone/ sulbactam $\leq$ 16 mcg/ml) ซึ่งกล่าวได้ว่า เชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ไวถึงค่อนข้างไวต่อยา cefoperazone/sulbactam จะเห็นว่าข้อมูลดังกล่าวเป็นไปในทางเดียวกันกับรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพที่รวบรวมได้ว่าเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ไวต่อยา cefoperazone/sulbactam ประมาณร้อยละ 50 ในขณะที่พิจารณาค่า MIC ของยา ciprofloxacin พบว่าเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ดื้อต่อยา ciprofloxacin แล้วทั้งคู่ เนื่องจาก

เชื้อแบคทีเรียทั้งสองนี้มีค่า MIC_{50} และ MIC_{90} เท่ากับ 32 mcg/ml และ MIC_{90} เท่ากับ 32 mcg/ml ตามลำดับ (susceptibility breakpoint of ciprofloxacin $\leq$ 1 mcg/ml) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพที่รวบรวมได้ว่าเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ไวต่อยา ciprofloxacin เพียงร้อยละ 44.44 และร้อยละ 9.52 เท่านั้นตามลำดับ การศึกษาของ Paterson และคณะ (2000) และการศึกษาของ Spanu และคณะ (2002) พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อแบคทีเรียซึ่งสร้างเอนไซม์ ESBL ร่วมกับการดื้อยากลุ่ม fluoroquinolones เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ มีผู้พยายามอธิบายว่าเป็นเพราะถึงแม้ว่าโดยปกติยา กลุ่ม fluoroquinolones มีการส่งผ่านยีนดื้อยาในลักษณะที่เป็น chromosomally–mediated แต่เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีรูปแบบการดื้อยาแบบ multi drug resistance โดยการส่งผ่านยีนดื้อยาแบบ plasmid–mediated ได้ด้วย นอกจากนี้ยังพบว่ามีการกลายพันธุ์แบบ porin–deficient mutation ร่วมด้วย จึงเป็นการอธิบายว่าถึงแม้เอนไซม์ β–lactamase ไม่มีอิทธิพลต่อยากลุ่ม non β–lactam antibiotics (Rupp and Fey, 2003) แต่กลับพบว่าแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL สามารถทำลายยากลุ่ม fluoroquinolones ได้ด้วยเช่นกัน

ส่วนประเด็นของยา colistin ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน เนื่องจากยังไม่มีการรายงานข้อมูล MIC (mcg/ml) Interpretive standard ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยา colistin ประกอบกับไม่มีข้อมูลรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพของยา colistin ร่วมด้วย ผลการศึกษาครั้งนี้หาค่า MIC_{50} และ MIC_{90} เชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยา colistin มีค่าเท่ากับ 1 mcg/ml และ 8 mcg/ml ตามลำดับ ส่วนค่า MIC_{50} และ MIC_{90} เชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยา colistin มีค่าเท่ากับ 0.75 mcg/ml และ 60.8 mcg/ml ตามลำดับ แต่เนื่องจากไม่มีข้อมูลประกอบเกี่ยวกับระดับยาในเลือดของยา colistin เป็นเพราะยา colistin เป็นยาอยู่ในรูปแบบยารับประทานและเป็นยาที่มีการดูดซึมน้อยมาก ดังนั้นจากข้อมูลที่มีอยู่อย่างจำกัดจึงยังไม่อาจสรุปได้อย่างชัดเจนว่ายา colistin จะมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL หรือไม่ อย่างไรก็ตามจากค่า MIC ของยา colistin ที่หาได้พบว่า ค่า MIC_{50} ที่หาได้มีค่าไม่สูงมากนัก ฉะนั้นยา colistin อาจมีประโยชน์ในแง่ของการใช้เพื่อ decolonization สายสวนต่าง ๆ ที่ใส่เข้ากับร่างกายของผู้ป่วยก็ได้ ซึ่งเมื่อเชื้อที่ปนเปื้อนอยู่ ณ บริเวณสายสวนต่าง ๆ ถูกกำจัดไปก็อาจเป็นการลดโอกาสติดเชื้อได้

เปรียบเทียบกับผลการศึกษาครั้งนี้กับผลการศึกษาของของ Ingviya และคณะ (2003) ในประเด็นของค่า MIC ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ พบว่าค่า MIC ของการศึกษาครั้งนี้สูงกว่าการศึกษาของ Ingviya และคณะ

(2003) ยกเว้นค่า MIC ของยา imipenem ที่พบว่าการศึกษาครั้งนี้มีค่า MIC_{50} สูงกว่าแต่มีค่า MIC_{90} ต่ำกว่า ดังแสดงในตารางที่ 66 และ 67 ที่เป็นเช่นนี้เป็นเพราะความแตกต่างของรูปแบบการศึกษา ความแตกต่างของชนิดของสิ่งส่งตรวจ ช่วงเวลาที่เก็บตัวอย่างเชื้อ โดยที่การศึกษาของ Ingviya และคณะ (2003) เก็บตัวอย่างเชื้อก่อนการศึกษาครั้งนี้ประมาณ 2 ปี และอาจเป็นเพราะข้อจำกัดจากจำนวนตัวอย่างที่น้อยของการศึกษาครั้งนี้ตามที่กล่าวไปแล้ว

ตารางที่ 65 ค่า MIC ของยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ของเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งโดยใช้วิธี E test

ยาต้านจุลชีพ	การศึกษาครั้งนี้			การศึกษาของ Ingviya และคณะ (2003)		
	MIC (mcg/ml) (n = 9)			MIC (mcg/ml) (n = 96)		
	Range	MIC_{50}	MIC_{90}	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Amikacin	1.5 ถึง 64	16	64	0.06 ถึง 32	2	8
Gentamicin	0.38 ถึง $\geq$ 256	64	256	N/A	N/A	N/A
Netilmicin	0.25 ถึง 96	24	96	N/A	N/A	N/A
Cefoperazone/ sulbactam	0.94 ถึง 32	12	32	0.06 ถึง 32	4	16
Ciprofloxacin	0.006 ถึง $\geq$ 32	32	32	0.06 ถึง 16	1	8
Colistin[1]	0.5 ถึง 8	1	8	-	-	-
Imipenem	0.125 ถึง 0.25	0.25	0.25	0.06 ถึง 0.25	0.06	0.12
Meropenem	0.047 ถึง 0.19	0.125	0.19	-	-	-

* susceptibility breakpoint of amikacin $\leq$ 16 mcg/ml, susceptibility breakpoint of gentamicin $\leq$ 4 mcg/ml, susceptibility breakpoint of netilmicin $\leq$ 8 mcg/ml, susceptibility breakpoint of cefoperazone/sulbactam $\leq$ 16 mcg/ml, susceptibility breakpoint of ciprofloxacin $\leq$ 1 mcg/ml และ susceptibility breakpoint of imipenem and meropenem $\leq$ 4 mcg/ml

[1] ยังไม่มีการรายงานข้อมูล MIC (mcg/ml) interpretive standard ของเชื้อ *E. coli* ต่อยา colistin

ตารางที่ 66 ค่า MIC ของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งโดยใช้วิธี E test

ยาต้านจุลชีพ	การศึกษาครั้งนี้			การศึกษาของ Ingviya และคณะ (2003)		
	MIC (mcg/ml) (n = 21)			**MIC (mcg/ml)** (n = 129)		
	Range	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Amikacin	1.0 ถึง $\geq$ 256	16	57.6	0.12 ถึง 32	1	16
Gentamicin	0.38 ถึง $\geq$ 256	64	256	N/A	N/A	N/A
Netilmicin	0.25 ถึง $\geq$ 256	16	230.4	N/A	N/A	N/A
Cefoperazone /sulbactam	1.0 ถึง 96	12	89.6	0.06 ถึง 32	2	8
Ciprofloxacin	0.032 ถึง $\geq$ 32	32	32	0.06 ถึง 2	0.5	2
Colistin[1]	0.19 ถึง 64	0.75	60.8	-	-	-
Imipenem	0.125 ถึง 0.38	0.19	0.25	0.06 ถึง 4	0.12	1
Meropenem	0.094 ถึง 0.25	0.125	0.238	-	-	-

* susceptibility breakpoint of amikacin $\leq$ 16 mcg/ml, susceptibility breakpoint of gentamicin $\leq$ 4 mcg/ml, susceptibility breakpoint of netilmicin $\leq$ 8 mcg/ml, susceptibility breakpoint of cefoperazone/sulbactam $\leq$ 16 mcg/ml, susceptibility breakpoint of ciprofloxacin $\leq$ 1 mcg/ml และ susceptibility breakpoint of imipenem and meropenem $\leq$ 4 mcg/ml

[1] ยังไม่มีการรายงานข้อมูล MIC (mcg/ml) interpretive standard ของเชื้อ *K. pneumoniae* ต่อยา colistin

โดยสรุป สำหรับการศึกษาครั้งนี้หากพิจารณาจากข้อมูลภายนอกร่างกาย (in vitro test) ในส่วนข้อมูลความไวของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ซึ่งทดสอบด้วยวิธี disc diffusion test ณ ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของแต่ละโรงพยาบาล สรุปได้ว่าสำหรับประเด็นการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพโดยยังไม่ทราบรายงานผลการเพาะเชื้อและความไวต่อยาต้านจุลชีพ (empirical treatment) พบว่ายาต้านจุลชีพที่มีความเป็นไปได้ว่าอาจจะมีแนวโน้มทำให้เกิดผลการรักษาที่ดีสำหรับรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในทางคลินิก ได้แก่ ยากลุ่ม carbapenems ยา cefoperazone/sulbactam ที่เชื้อ

ไวต่อยาและยา amikacin ที่เชื้อไวต่อยาตามลำดับ ยาที่มีแนวโน้มจะให้ผลการรักษาที่ไม่ดีทางคลินิก ได้แก่ ยา gentamicin ยา netilmicin และยา ciprofloxacin จากที่กล่าวไปแล้วข้างต้นว่าการศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย ดังนั้นการนำมาข้อมูลในส่วนนี้มารายงานหรือสรุปความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของโรงพยาบาลใดโรงพยาบาลหนึ่งไม่สามารถสะท้อนภาพความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่แท้จริงได้ อย่างไรก็ตามหากอาศัยข้อมูลค่า MIC_{50} และ MIC_{90} ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ สรุปได้ว่าการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพโดยที่ยังไม่ทราบรายงานผลการเพาะเชื้อและความไวต่อยาต้านจุลชีพ (empirical treatment) พบว่ายาต้านจุลชีพที่มีความเป็นไปได้ว่าอาจจะมีแนวโน้มทำให้เกิดผลการรักษาที่ดีสำหรับการรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในทางคลินิกมีเพียงยากลุ่ม carbapenems เท่านั้น ที่มีความเป็นไปได้ว่าจะให้ผลการรักษาที่ดีในการรักษาทางคลินิก