

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

# อุบัติการณ์ อาการทางคลินิก และแบบแผนความไว ของเชื้อ *Escherichia coli* และเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ผลิตเอนไซม์ เบต้าแลคเตมเมสต่อยาต้านจุลชีพ ในทารกแรกเกิด ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

กิตติยา ประสานวงศ์

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

## บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่เพาะเชื้อขึ้น *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคเตมเมส (ESBL *E.coli*, ESBL *K.pneumoniae*) ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2549 ถึงเดือนธันวาคม 2550 มีอุบัติการณ์ของเชื้อ ESBL *E.coli* และเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ใน พ.ศ. 2549 ร้อยละ 18.2 และ 56.3 แล้วเพิ่มขึ้นใน พ.ศ. 2550 เป็นร้อยละ 61.5 และ 79.1 ตามลำดับ รวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 54 ราย เป็นเพศชายต่อหญิง 2.4:1 อายุแรกรับน้อยกว่า 4 วัน ร้อยละ 79.6 น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม ร้อยละ 42.6 ตำแหน่งที่เพาะเชื้อขึ้น พบมากในระบบทางเดินหายใจ คิดเป็นร้อยละ 55.4 ใช้เครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 53.7 และระยะเวลาที่นอนในโรงพยาบาลก่อนเพาะเชื้อขึ้นเฉลี่ย 14 วัน มีผู้ป่วยร้อยละ 46.3 ที่เคยได้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม third generation cephalosporin มาก่อนได้รับเชื้อสำหรับแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพพบว่าเชื้อ ESBL *E.coli* คือต่อยาต้านจุลชีพกลุ่ม third และ fourth generation cephalosporin ทั้งหมด แตกต่างจากเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ที่ไวต่อยาต้านจุลชีพน้อยกว่า ร้อยละ 30 ส่วนยาในกลุ่ม aminoglycoside พบว่าทั้งเชื้อ ESBL *E.coli* และเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ยังไวต่อยา amikacin และ netilmicin มากกว่าร้อยละ 80 ต่างจากยา gentamicin ที่เชื้อ ESBL *E.coli* คือยาทั้งหมด และเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ไวเพียงร้อยละ 31 เชื้อทั้งสองชนิดยังไวต่อยา imipenem และยา cefoperazone/sulbactam มากกว่าร้อยละ 90 สำหรับเชื้อ ESBL *E.coli* ไวต่อยา ciprofloxacin เพียงร้อยละ 35 แต่เชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ไวถึงร้อยละ 93 มีผู้ป่วยเสียชีวิต 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.1 โดยที่ผู้ป่วยทั้งหมดมีน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม มีผู้ป่วยสองรายติดเชื้อทั้งในกระแสเลือด และน้ำไขสันหลัง อีกหนึ่งรายติดเชื้อในกระแสเลือดอย่างเดียว ผู้ป่วยทั้ง 3 รายนี้ได้รับยา imipenem และยา cefoperazone/sulbactam ภายใน 24 ชั่วโมงก่อนเสียชีวิต จากการศึกษาชี้ให้เห็นถึงปัญหาเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีมากขึ้น ดังนั้นแพทย์ควรระมัดระวังถึงปัญหานี้ รวมทั้งหามาตรการในการป้องกัน เพื่อลดอุบัติการณ์การติดเชื้อดื้อยาเหล่านี้

**คำสำคัญ:** เอนไซม์เบต้าแลคเตมเมส, เชื้อ *Escherichia coli*, เชื้อ *Klebsiella pneumoniae*, ทารกแรกเกิด, เชื้อดื้อยา

## บทนำ

เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ เป็นปัญหาสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อในปัจจุบัน และนับวันจะมีมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยเฉพาะการติดเชื้อในโรงพยาบาล ส่งผลให้ยาต้านจุลชีพที่เคยใช้ได้ผลในการรักษากลับใช้ไม่ได้ผล ทำให้ต้องใช้เวลาในการรักษานานขึ้น และเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพแบบ empirical ในครั้งแรกไม่ถูกต้องหรือล่าช้า ทำให้อัตราตายสูงขึ้น<sup>(1)</sup>

กลไกการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียเกิดจากการกลายพันธุ์หรือได้รับการถ่ายทอดยีนส์ดื้อยามาจากเชื้อชนิดอื่น ๆ การใช้ยาต้านจุลชีพไม่ว่ากรณีใด ๆ ก็ตาม จะทำให้เกิดการคัดเลือกสายพันธุ์ของเชื้อดื้อยาให้เพิ่มจำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ ดังนั้น การใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่ถูกต้องและเหมาะสม รวมทั้งไม่มีมาตรการควบคุมการแพร่ของเชื้อดื้อยาที่มีประสิทธิภาพ จะส่งผลให้เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอ็นไซม์เบต้าแลคเตมเอส (ESBL) เช่น เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และเชื้อ *Escherichia coli* มียาที่ใช้รักษาได้ผลน้อยมาก และทำให้อัตราตายสูงกว่าการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ได้สร้างเอ็นไซม์ ESBL 2 - 4 เท่า<sup>(2,3)</sup>

โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา<sup>(4)</sup> เริ่มมีรายงานผู้ป่วยเด็กติดเชื้อ *Escherichia coli* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (ESBL *E.coli*) และเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (ESBL *K.pneumoniae*) ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2549 ซึ่งส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยทารกแรกเกิด เนื่องจากเป็นกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันโรคต่ำ โดยเฉพาะในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักน้อยที่มักมีปัญหาทางด้านปอดหรือหัวใจร่วมด้วยบางรายจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจใส่สายสวนสะดือ และต้องอยู่โรงพยาบาลนานเพื่อรอให้น้ำหนักถึงเกณฑ์ที่จะกลับบ้าน ทารกแรกเกิดบางรายมีอาการติดเชื้อแต่ไม่ทราบตำแหน่งและชนิดของเชื้อ บางรายมีอาการหายใจหอบหรือหายใจลำบาก โดยที่ภาพรังสีปอดแยกไม่ได้จากสาเหตุอื่น แพทย์ก็จะเริ่มให้ยาต้านจุลชีพแบบ empirical ครอบคลุมเชื้อที่สงสัยว่า

จะเป็นตัวก่อโรคก่อน พร้อมทั้งส่งเลือด น้ำไขสันหลัง ปัสสาวะ และเสมหะไปเพาะเชื้อ ซึ่งใช้เวลาอย่างน้อย 2 - 3 วัน จึงจะได้รับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยากลับมา รายที่มีอาการมากหรือสงสัยจะมีการติดเชื้อจากโรงพยาบาล (nosocomial infection) แพทย์ผู้ดูแลมักจะให้ยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อที่พบบ่อยในโรงพยาบาลนั้น ๆ ไปก่อน ซึ่งแต่ละโรงพยาบาลจะพบชนิดของเชื้อดื้อยา และแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ (sensitivity) แตกต่างกันไป เพราะฉะนั้น การทราบถึงชนิดของเชื้อดื้อยา และแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อในโรงพยาบาล จะช่วยให้แพทย์เลือกใช้ยาต้านจุลชีพได้ถูกต้องและเหมาะสม ซึ่งเป็นการช่วยลดปริมาณเชื้อดื้อยาอีกทางหนึ่ง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรายงานเบื้องต้นถึงอุบัติการณ์ของเชื้อ ESBL *E.coli* และเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา รวมทั้งศึกษาลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิก ปัจจัยเสี่ยง และการตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาและเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อนี้ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดในอนาคต

## วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณานี้ได้จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยทารกแรกเกิดทุกรายที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 วัน และได้รับการรักษาในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา และมีผลเพาะเชื้อขึ้น เชื้อ ESBL *E.coli* และเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* โดยรวบรวมข้อมูลตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2549 ถึงเดือนธันวาคม 2550 โดยเริ่มจากผลการเพาะเชื้อที่ตรวจพบจากเลือด ปัสสาวะ น้ำไขสันหลัง เสมหะที่ดูดจากท่อช่วยหายใจ เสมหะในคอหลังจากการทำกายภาพบำบัด ตา สะดือ แผลที่ผิวหนัง และ gastric content การตรวจหาเชื้อ ESBL ใช้วิธี Double disk diffusion ของสมคักดีราทุล<sup>(5)</sup> ได้วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ น้ำหนักแรกเกิด การวินิจฉัยโรค การใช้เครื่องมือ

ต่าง ๆ เช่น เครื่องช่วยหายใจ สายสวนหลอดเลือดที่สะดือ สายสวนปัสสาวะ ท่อให้อาหาร เป็นต้น ระยะเวลา นอนโรงพยาบาลก่อนเพาะเชื้อขึ้น การใช้ยาต้านจุลชีพ ก่อนและหลังได้ผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ ESBL *E.coli* และเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ผลการรักษา ระยะ เวลาอนในโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายต่อคน

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา แสดงค่า เป็นจำนวน และร้อยละ

### ผลการศึกษา

ตั้งแต่เดือนพฤษภาคมถึงธันวาคม 2549 พบเชื้อ *E.coli* ที่ผลิตเอ็นไซม์ ESBL ร้อยละ 18.2 เป็นเชื้อ *K.pneumoniae* ที่ผลิตเอ็นไซม์ ESBL ร้อยละ 56.3

ตั้งแต่เดือนมกราคมถึงธันวาคม 2550 พบเชื้อ *E.coli* ที่ผลิตเอ็นไซม์ ESBL ร้อยละ 61.5 เป็นเชื้อ *K.pneumoniae* ที่ผลิตเอ็นไซม์ ESBL ร้อยละ 79.1 (ตารางที่ 1)

จากการศึกษาพบว่ามีการเกิดที่เพาะเชื้อขึ้น จำนวน 54 ราย เป็นทารกเพศชายต่อเพศหญิง 2.4:1 ร้อยละ 79.6 เป็นทารกอายุน้อยกว่า 4 วัน และร้อยละ 42.6 มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม (ตารางที่ 2) ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจน ผลเพาะเชื้อขึ้น เชื้อ ESBL *E.coli* หรือเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* เฉลี่ย 14 วัน จากข้อมูลรหัสการวินิจฉัย (ICD-10) ผู้ป่วยมีรหัสการวินิจฉัยเฉลี่ย 5.7 รหัสต่อราย

เมื่อแยกเป็นกลุ่มพบว่าโรคระบบทางเดินหายใจพบมากที่สุด โดยวินิจฉัยเป็นปอดอักเสบ 44 ราย ร้อยละ 81.5 ภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถระบุตำแหน่ง (sepsis) 22 ราย (40.7%) (ตารางที่ 3) ตำแหน่งที่เพาะเชื้อขึ้นมากที่สุด คือ ระบบทางเดินหายใจ ร้อยละ 55.4 ทางเดินปัสสาวะ ร้อยละ 4.6 มีผู้ป่วย 2 ราย (3.1%) ที่เพาะเชื้อขึ้นใน กระแสเลือด และในน้ำไขสันหลังในจำนวนที่เท่ากัน ผู้ป่วยร้อยละ 53.7 มีภาวะหายใจล้มเหลวจนต้อง ใช้เครื่องช่วยหายใจ (ตารางที่ 4)

ผู้ป่วย 32 ราย (59.3%) ได้รับยาต้านจุลชีพแบบ empirical เป็น ampicillin และ gentamicin มีเพียง 10 ราย (18.9%) ได้ยา third generation cephalosporin ซึ่งโดยรวมมีผู้ป่วยจำนวน 25 ราย (46.3%) ที่เคยได้ รับยาด้านจุลชีพกลุ่ม third generation cephalosporin ก่อนเพาะเชื้อขึ้น และมีผู้ป่วย 28 ราย (51.8%) ที่ได้ยา cefoperazone/sulbactam และ imipenem ในช่วง เวลาที่นอนโรงพยาบาล

จากตารางที่ 5 ซึ่งแสดงข้อมูลแบบแผนความไว ของเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ต่อยาต้านจุลชีพ พบว่าเชื้อทั้ง 2 ชนิดไวต่อยา amikacin และ netilmicin มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 แต่เชื้อ ESBL *E.coli* ไม่ไวต่อยา gentamicin แต่ เชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ไวร้อยละ 31 เชื้อ ESBL *E.coli* ไม่ไวต่อยากลุ่ม third และ fourth generation cephalosporin และเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ไว น้อยมาก (22-28%) เชื้อ ESBL *E.coli* ไวน้อยมากต่อ

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ของเชื้อในทารกแรกเกิด

	เชื้อ	ตัวอย่างที่ส่ง	จำนวนเชื้อ	ร้อยละ
พ.ศ. 2549	ESBL <i>E.coli</i>	33	6	18.2
	ESBL <i>K.pneumoniae</i>	16	9	56.3
พ.ศ. 2550	ESBL <i>E.coli</i>	26	16	61.5
	ESBL <i>K.pneumoniae</i>	43	34	79.1

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

	จำนวน	ร้อยละ
<b>เพศ (ชาย:หญิง 2.4:1) (n = 54)</b>		
ชาย	38	70.4
หญิง	16	29.6
<b>อายุแรกเริ่ม (วัน) (n = 54)</b>		
≤ 4	43	79.6
4 - 14	5	9.2
15 - 20	3	5.6
21 - 30	3	5.6
<b>น้ำหนักแรกเกิด (กรัม) (n = 54)</b>		
≤ 1000	1	1.8
1001 - 1499	7	13.0
1500 - 2499	15	27.8
≥ 2500	31	57.4

ยา ampicillin/clavulanic (18%) ซึ่งแตกต่างจากเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* (40%) เชื้อทั้ง 2 ชนิดไวต่อมาก ต่อยา cefoperazone/sulbactam และ imipenem (> 90%) และไวต่อยา ciprofloxacin คือเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* มากกว่าร้อยละ 90 เพียงร้อยละ 35 สำหรับเชื้อ ESBL *E.coli*

จากผลการรักษาพบว่า มากกว่าร้อยละ 50 ต้องรักษาในโรงพยาบาลนานเกินกว่า 2 สัปดาห์ โดยร้อยละ 87.0 อาการดีขึ้นจนสามารถกลับบ้านได้ มีผู้ป่วยเสียชีวิต 6 ราย ร้อยละ 11.1 ซึ่งผู้ป่วย 5 ใน 6 รายนี้ได้เพาะเชื้อในกระแสเลือดตั้งแต่แรกเริ่ม แต่ปรากฏว่าไม่พบเชื้อ มีผู้ป่วยเสียชีวิตสองรายที่เพาะเชื้อในกระแสเลือดขึ้น

ตารางที่ 3 การวินิจฉัยโรค

	จำนวน (n = 54)	ร้อยละ
<b>โรคติดเชื้อ</b>		
ปอดอักเสบ	44	81.5
ภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถระบุตำแหน่ง (sepsis)	22	40.7
ตาอักเสบ	8	14.8
สะดืออักเสบ	7	13.0
ผิวหนังอักเสบ	3	5.6
Necrotizing Enterocolitis (NEC)	3	5.6
เชื้อหุ้มสมองอักเสบ	2	3.7
ทางเดินปัสสาวะอักเสบ	1	1.8
<b>โรกระบบทางเดินหายใจ</b>		
ภาวะหายใจลำบากจากขาดสาร Surfactant (RDS)	11	20.4
ภาวะสูดสำลักขี้เทา (MAS)	8	14.8
ภาวะขาดออกซิเจนแต่กำเนิด (birth asphyxia)	8	14.8
Transient Tachypnea of Newborn	3	5.6
อื่นๆ	8	14.8
<b>ความพิการแต่กำเนิด</b>		
โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด	6	11.1
ความพิการแต่กำเนิดอื่นๆ	11	20.4
<b>ระบบอื่นๆ</b>		
ภาวะตัวเหลือง (hyperbilirubinemia)	34	63.0
ภาวะความผิดปกติทางเมตาบอลิก	28	51.9
ภาวะซีด	17	31.5
น้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์ (SGA)	8	14.8
อื่นๆ	64	

ตารางที่ 4 ตำแหน่งที่เพาะเชื้อขึ้น และหัตถการที่ผู้ป่วยได้รับ

	จำนวน	ร้อยละ
<b>ตำแหน่งที่เพาะเชื้อขึ้น (n = 65)</b>		
ระบบทางเดินหายใจ	36	55.4
ตา	12	18.4
สะดือ	7	10.8
ระบบทางเดินปัสสาวะ	3	4.6
กระแสเลือด	2	3.1
ระบบประสาท (CSF)	2	3.1
ผิวหนัง	2	3.1
ระบบทางเดินอาหาร (gastric content)	1	1.5
<b>หัตถการที่ผู้ป่วยได้รับ (n = 54)</b>		
ท่อทางเดินอาหาร	29	53.7
เครื่องช่วยหายใจ	29	53.7
การช่วยหายใจชนิด Nasal CPAP	9	16.7
สายสวนหลอดเลือดที่สะดือ	4	7.4
สายสวนปัสสาวะ	3	5.6

ตารางที่ 5 แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ

	ESBL <i>E.coli</i> (%)	ESBL <i>K.pneu-</i> <i>moniae</i> (%)
Imipenem	100	97
Cefoperazone/Sulbactam	94	91
Ciprofloxacin	35	93
<b>Aminoglycoside</b>		
Amikacin	88	94
Netilmicin	81	80
Gentamicin	0	31
<b>Third Generation Cephalosporin</b>		
Cefotaxime	0	22
Ceftazidime	0	22
Ceftriaxone	0	23
<b>Fourth Generation Cephalosporin</b>		
Cefepime	0	28
Ampicillin/Clavulanic	18	40

หลังจากนอนในโรงพยาบาล 9 และ 15 วัน โดยที่ผู้ป่วยรายแรกขึ้นเชื้อ ESBL *E.coli* แต่ไม่ได้ส่งน้ำไขสันหลังตรวจเพาะเชื้อ เนื่องจากผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำ ส่วนผู้ป่วยรายที่สองขึ้นเชื้อทั้งในกระแสเลือดและน้ำไขสันหลังเป็นเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ผู้ป่วยรายที่สามมีผลเพาะเชื้อในน้ำไขสันหลังเป็นเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* แต่ผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดรายงานเป็น Non ESBL *K.pneumoniae* ซึ่งถ้าดูจากข้อมูลแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพพบว่าคล้ายกันมาก จึงพออนุมานได้ว่าเชื้อที่ขึ้นในกระแสเลือดและน้ำไขสันหลังน่าจะเป็นเชื้อเดียวกัน ผู้ป่วยทั้ง 3 รายได้ยาต้านจุลชีพ imipenem และ cefoperazone/sulbactam ภายใน 24 ชั่วโมงก่อนเสียชีวิต

สำหรับค่าใช้จ่ายตลอดการรักษาต่อรายนั้น ร้อยละ 50 เสียค่ารักษามากกว่า 50,000 บาท โดยมีร้อยละ 3.7

ตารางที่ 6 ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล ผลการรักษา และค่าใช้จ่ายตลอดการรักษาผู้ป่วย

	จำนวน (n = 54)	ร้อยละ
<b>ระยะเวลาที่นอนในโรงพยาบาล (สัปดาห์)</b>		
1	6	11.1
2	17	31.5
3	12	22.2
> 3	19	35.2
<b>ผลการรักษา</b>		
ดีขึ้น	47	87.0
ไม่ดีขึ้น	1	1.9
เสียชีวิต	6	11.1
<b>ค่าใช้จ่ายตลอดการรักษา (บาท)</b>		
≤ 20,000	13	24.1
20,001 - 50,000	14	25.9
50,001 - 100,000	15	27.8
100,001 - 400,000	10	18.5
> 400,000	2	3.7

เสียค่ารักษามากกว่า 400,000 บาท (ตารางที่ 6)

## วิจารณ์

เอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมเมส เป็นเอ็นซัยม์ที่ย่อยสลายพันธะ Amide ของวงแหวนเบต้าแลคแตมทำให้ยาต้านจุลชีพกลุ่มเบต้าแลคแตมหมดฤทธิ์ลง สำหรับเอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมชนิดขยาย (Extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) เป็นเอ็นซัยม์ที่วิวัฒนาการมาจากเอ็นซัยม์รุ่นเก่า ๆ ซึ่งมีฤทธิ์ย่อยสลายยาต้านจุลชีพกลุ่มเบต้าแลคแตมได้มากขึ้น และในปัจจุบันค้นพบ ESBL ตัวใหม่ ๆ เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว การตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBL ทางห้องปฏิบัติการค่อนข้างยุ่งยากเนื่องจากการทดสอบความไวในงานประจำที่ทำอยู่ยังตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBL ได้น้อย ถ้าแบคทีเรียสร้างเอ็นซัยม์ในปริมาณจำกัดก็จะทำให้ตรวจหาไม่ได้ มีเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL ได้ ที่พบบ่อยและนิยมทดสอบคือเชื้อ *K.pneumoniae* และเชื้อ *E.coli* ผลการทดสอบความไวในงานประจำที่ห้องปฏิบัติการของเชื้อเหล่านี้อาจสังเกตได้โดย เชื้อจะดื้อต่อยากลุ่ม third generation cephalosporin เช่น ceftazidime, cefpodoxime และ aztreonam จะไวต่อยา cefoxitin เนื่องจากทารกแรกเกิดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงจากการติดเชื้อรุนแรงจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบอยู่แล้ว และถ้าติดเชื้อแกรมลบที่สร้างเอ็นซัยม์ ESBL จะยิ่งทำให้มีอัตราการตายสูงขึ้นมากกว่าแบคทีเรียที่ไม่ได้สร้างเอ็นซัยม์ ESBL 2-4 เท่า<sup>(3)</sup>

การติดเชื้อในทารกแรกเกิด แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ

1. การติดเชื้อในทารกแรกเกิดระยะต้น (early neonatal infection) โดยทารกจะมีอาการตั้งแต่แรกเกิดจนถึงหลังคลอดไม่เกิน 72 ชั่วโมง อุบัติการณ์ 1-5/1000 ทารกเกิดมีชีวิต ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียในช่องคลอดของมารดา เช่น เชื้อ Group B Streptococcus (GBS), *E.coli*, *K.pneumoniae* เป็นต้น รวมถึงไวรัส

บางชนิด

2. การติดเชื้อในทารกแรกเกิดระยะหลัง (late neonatal infection) จะมีอาการหลังคลอด 3 วัน ซึ่งอาจเกิดจากเชื้อในช่องคลอดมารดาดังกล่าว หรือการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) เชื้อที่พบบ่อยสุดในต่างประเทศคือ Coagulase negative staphylococcus (CONS) เนื่องจากการใช้สาย central line เป็นจำนวนมาก แต่ในประเทศไทยมักเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายชนิด (multidrug resistant gram negative bacteria)<sup>(6)</sup>

ทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อตามตำแหน่งต่าง ๆ แพทย์มักให้ยาต้านจุลชีพแบบ empirical ไปก่อน โดยอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการข้างเตียง (bed-side laboratory test) รวมทั้งอาศัยข้อมูลที่เคยศึกษาว่าน่าจะเป็นเชื้ออะไร และมีแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพอย่างไร โดยไม่รอผลการเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยา

จากการศึกษานี้ พบเชื้อ ESBL *E.coli* และเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ในทารกแรกเกิดมากขึ้น กล่าวคือใน พ.ศ. 2549 พบร้อยละ 18.2 และ 56.3 ตามลำดับ และใน พ.ศ. 2550 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 61.5 และ 79.1 ตามลำดับ เปรียบเทียบกับผลการศึกษารายงานอื่น ๆ ได้แก่ รายงานจากสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี<sup>(7)</sup> ศึกษาผู้ป่วย ใน พ.ศ. 2546-2549 ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี พบว่า ใน พ.ศ. 2549 พบเชื้อ ESBL *E.coli* ร้อยละ 25 และเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ร้อยละ 63 ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคืออายุ 1-6 เดือน (34%, 33%) รองลงมาคืออายุต่ำกว่า 1 เดือน (19%, 29%) รายงานของ จริยา ปัตตะวงค์ และคณะ<sup>(8)</sup> ศึกษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยเด็กที่โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช พ.ศ. 2543-2547 พบเชื้อก่อโรคในช่วง 3 ปีหลัง เป็น ESBL *E.coli* ร้อยละ 3.6 รายงานจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์<sup>(9)</sup> ใน พ.ศ. 2545 ศึกษาผู้ป่วยทุกช่วงอายุ พบเชื้อ ESBL *E.coli* ร้อยละ 19 และเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ร้อยละ 32 รายงานของ



ยากลุ่ม fluoroquinolones อาจจะใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงได้ เช่น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันพบอัตราการดื้อยาของเชื้อ ESBL *K.pneumoniae* ต่อ fluoroquinolones สูงขึ้นถึงร้อยละ 60 ทั้งนี้เนื่องมาจากเชื้อแบคทีเรียลดจำนวนของ porin ซึ่งเป็นทางผ่านของยาที่ผนังเซลล์<sup>(18)</sup>

สำหรับยาในกลุ่ม cephalosporins ไม่สามารถใช้รักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ผลิต ESBL ได้ไม่ว่าเชื้อจะมีแบบแผนความไวต่อยาอย่างไรก็ตาม<sup>(19)</sup> ยา รุ่นที่ 4 คือ cefepime จะทนต่อเอ็นซัยม์ ESBL ได้ดีกว่ายาในรุ่น 3 แต่เนื่องจากผลของ inoculum effect อาจต้องใช้ยาในขนาดที่สูง หรืออาจใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น เช่น aminoglycoside หรือ fluoroquinolone เนื่องจากมีฤทธิ์เสริมกันในหลอดทดลอง แต่ในทางคลินิกมักพบว่าเชื้อจะดื้อยาดังกล่าวด้วย จึงไม่ควรใช้ยากลุ่มนี้เป็นยาลำดับแรกในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่ผลิต ESBL<sup>(20)</sup> ดังนั้น การเลือกยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคติดเชื้อที่สร้าง ESBL ควรอาศัยแบบแผนความไวทางห้องปฏิบัติการที่ทำอย่างถูกต้อง และความรู้พื้นฐานเรื่องเอ็นซัยม์ ESBL เป็นสำคัญ

สำหรับมาตรการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อนี้ในหอผู้ป่วยหนักทารกแรกเกิดที่ได้ผล จากการศึกษาของ Darren R. Linkin และคณะ<sup>(13)</sup> เสนอให้เน้นมาตรการการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล การแยกผู้ป่วยที่ติดเชื้อให้ไปอยู่ที่เดียวกัน (cohorting) และการแยกผู้ป่วยชนิดสัมผัส (contact isolation)

สำหรับหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด และหอผู้ป่วยหนักทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา มีการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อตามเกณฑ์มาตรฐาน (standard precaution) และมีการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อจากการสัมผัส (contact precaution) เริ่มจัดทำ antibiogram ของโรงพยาบาลตั้งแต่ พ.ศ. 2549 และมีการพัฒนาการรายงานเชื้อดื้อยาจากห้องปฏิบัติการ รวมทั้งมาตรการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับแพทย์

## สรุป

การศึกษานี้พบว่าเชื้อ ESBL *E.coli* และ ESBL *K.pneumoniae* ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดมีแนวโน้มสูงขึ้นซึ่งจะเหมือนกับโรงพยาบาลอื่นที่พบเชื้อดื้อยามากขึ้นสาเหตุส่วนหนึ่งที่สำคัญคือ มีการใช้ยาต้านจุลชีพเกินความจำเป็น เพราะฉะนั้นบุคลากรทางการแพทย์ทุกคนควรตระหนักถึงปัญหาเชื้อดื้อยา ควรมีความรับผิดชอบต่อการส่งยาต้านจุลชีพให้แก่ผู้ป่วย มีระบบการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาที่ดีและมีการรายงานให้บุคลากรทางการแพทย์ทุกคนทราบ

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์วีรพล วีระพันธุ์เจริญ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมพร ศิรินาวิน คุณวรลักษณ์ ประเสริฐสังข์ คุณสมยศ เรืองโอสถ คุณถาวร จอมพล และเจ้าหน้าที่ห้องเวชระเบียนทุกท่าน

## เอกสารอ้างอิง

1. โอฬาร พรหมลิขิต. Gram-negative antimicrobial resistance: current situation in Thailand. ใน : อังกูร เกิดพานิช, รังสิมา โล่ห์เลขา, ทวี โชติพิทยสุนนท์, บรรณาธิการ. Update on pediatric infection disease 2005. กรุงเทพมหานคร : รุ่งศิลป์การพิมพ์; 2548. หน้า 126-34.
2. Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 236-53.
3. โอฬาร พรหมลิขิต. Extended-spectrum beta-lactamase producing and multidrug resistant bacteria. ใน : อังกูร เกิดพานิช, รังสิมา โล่ห์เลขา, วีระชัย วัฒนวีระเดช, ทวี โชติพิทยสุนนท์, บรรณาธิการ. Update on pediatric infection disease 2008. กรุงเทพมหานคร : รุ่งศิลป์การพิมพ์; 2551. หน้า 240-50.



- งานจุลชีววิทยา หน่วยงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา. รายงานประจำปี 2550. พระนครศรีอยุธยา: โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา; 2550.
- ประภายทิพย์ ทรงคุ้ม, สุวัฒนา กาญจนหฤทัย, สิริวรรณ จันทรวงศ์, สมศักดิ์ ราหุล. การตรวจหาเอนไซม์ Extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs) ในเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และ *Escherichia coli* โดยเปรียบเทียบวิธีการตรวจด้วยวิธี Rajavithi Double Disk synergy test วิธีการตรวจคัดกรอง และวิธีการตรวจยืนยันของ Clinical และ Laboratory Standard. วารสารเทคนิคการแพทย์ 2548; 3:1282-304.
- สรายุทธ สุภาพรรณชาติ. ภาวะติดเชื้อในเด็กทารกแรกเกิด. ใน : ทวี โชติพิทยสุนนท์, อังกร เกิดพานิช, รังสิมา โล่ห์เลขา, บรรณาธิการ. Update on pediatric infection disease 2004. กรุงเทพมหานคร : รุ่งศิลป์การพิมพ์; 2547. หน้า 199-202.
- Chaikittisuk N, Munsrichoom A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children at Queen Sirikit National Institute of Child Health. J Infect Dis Antimicrob Agents 2007;24:107-15.
- Puttawong J, Mekmullica J, Cherdkiadtikul T. Urinary tract infection of pediatric patients at Bhumibol Adulyadej Hospital 2000-2004. เอกสารประกอบการประชุมใหญ่กุมารเวชศาสตร์ ครั้งที่ 63. 25-27 เมษายน 2550; ณ โรงแรมทวินโลดส์. นครศรีธรรมราช: ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย; 2550.
- Ingviya N, Hortwakul R, Chayakul P, Thamjarungwong B. Prevalence and susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing extended-spectrum betalactamases in Songklanagarind hospital, Thailand. J Infect Dis Antimicrob Agents 2003; 20:127-34.
- Apisarnthanarak A, Mundy ML. Prevalence, treatment, and outcome of infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing microorganisms. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27:325-6.
- ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพแห่งชาติ [online] 2548 [สืบค้นเมื่อ 28 กพ. 2551] แหล่งข้อมูล: URL: <http://narst.dmsc.moph.go.th>
- Kuo KC, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2007; 40:248-54.
- Linkin DR, Fishman NO, Patel JB, Merrill JD. Risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25:781-3.
- Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs). Clin Microbiol Infect 2000; 6:460-3.
- Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis JS. Extended-spectrum beta-lactamase: epidemiology, detection, and treatment. Pharmacotherapy 2001; 21:920-7.
- Paterson DL, Singh N, Gayowski T, Marino IR. Fatal infection due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: implications for antibiotic choice for spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis 1999; 28:683-4.
- Pillay T, Pillay DG, Adhikari M, Sturm AW. Piperacillin/tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonates. Am J Perinatol 1998; 15:47-51.
- Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko W-C, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to ESBL production in *K. pneumoniae* isolates causing bacteremia. Clin Infect Dis 2000; 30:473-8.
- Paterson DL, Von Ko W, Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Mulazimoglu L, et al. In vitro susceptibility and clinical outcome of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. Clin Infect Dis 1998; 27:956.
- Paterson DL, Bolmstrom A, Karlsson A, Goransson E, editors. Activity of antibiotic combinations against extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. In program of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 September; San Francisco, CA, USA. Washington DC: American Society of Microbiology; 1999.

**Abstract**    **Incidence, Outcomes and Susceptibility Patterns of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamase to Antibiotic in Newborn at Phranakhon Si Ayutthaya Hospital**

**Kitiya Prasarnwong**

Department of Pediatrics, Phranakhon Si Ayutthaya hospital, Phranakhon Si Ayutthaya.

*Journal of Health Science* 2008; 17:865-74.

To determine the incidence, clinical outcomes and susceptibility to antibiotic patterns of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in newborns, 54 medical records of those admitted at Phranakhon Si Ayutthaya hospital were analyzed retrospectively. The incidences of ESBL *E.coli* and ESBL *K.pneumoniae* in 2006 were 18.2 percent, 56.3 percent but climbed up to 61.5 percent, 79.1 percent in 2007 respectively. Most of them were male (2.4:1), aged less than four days (79.6%) and 42.6 percent were low birth weight neonates. ESBL *E.coli* and ESBL *K.pneumoniae* were mostly isolated from the respiratory tracts (55.4%) and 53.7 percent were related to mechanical ventilations. The pre-infection/colonization hospital stay was about 14 days during which 46.3 percent had received the third generation cephalosporin. All ESBL *E.coli* completely resisted to the third and fourth generation cephalosporin to which less than 30 percent to ESBL *K.pneumoniae* were still sensitive. For aminoglycoside, 80 percent sensitive of both ESBL *E.coli* and ESBL *K.pneumoniae* were to amikacin and netilmicin. No effect of gentamicin (0% sensitivity) on ESBL *E.coli* was found, yet some effects (31% sensitivity) on ESBL *K.pneumoniae* were reported. More than 90 percent of these organisms were sensitive to imipenem and cefoperazone/sulbactam. ESBL *E.coli* was barely sensitive to ciprofloxacin (35%) which still proved more effective on ESBL *K.pneumoniae* (93%). Six patients (11.1%) with low birth weight died, including the two cases with septicemia plus meningitis and the other with only septicemia. All the three patients had received imipenem and cefoperazone/sulbactam within 24 hours prior to their demises. This report suggests that the incidence of multiple drug resistant bacteria increases in newborns and dictate a need for regular surveillance and proper empirical antibiotic therapy.

**Key words:**    **extended-spectrum beta-lactamase, ESBL, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, newborn, antibiotic resistance**