

ความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยในโรงพยาบาลร้อยเอ็ดที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะกับความเสี่ยงในการติดเชื้อ *Escherichia coli* สายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)

ณรงค์ชัย สังข์ชา^{1*}, นันทิพัฒน์ พัฒนโชติ², พงษ์เดช สารการ³

¹กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลร้อยเอ็ด อ.เมือง จ.ร้อยเอ็ด

²งานจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลร้อยเอ็ด อ.เมือง จ.ร้อยเอ็ด

³ภาควิชาระบาดวิทยาและชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น

The Association between Antibiotics-Treated Patients in Roi Et Hospital and Their Risk of Infection with Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing *Escherichia coli* (ESBL-*E.coli*)

Narongchai Sangsa^{1*}, Nuntiput Putthanachote², Pongdech sarakarn³

¹Division of Medicine, Roi Et hospital, Roi Et Province, Thailand.

²Division of Microbiology, Roi Et hospital, Roi Et Province, Thailand.

³Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Khon Kaen University, Khon Kaen Province, Thailand.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยในโรงพยาบาลร้อยเอ็ดที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะกับความเสี่ยงในการติดเชื้อ *Escherichia coli* สายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ Extended spectrum beta-lactamase (ESBL-*E.coli*)

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ Case-control study โดยใช้ฐานข้อมูลจากโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลและตัวแปรที่สนใจจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลได้แก่ สถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงวิเคราะห์ ซึ่งประกอบด้วย การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดียวและการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุคูณโดยโลจิสติกโดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา: กลุ่มศึกษาจำนวน 125 ราย เป็นเพศหญิง ร้อยละ 51.0 อายุเฉลี่ย 63.2 ± 10.6 ปี กลุ่มควบคุมจำนวน 250 ราย เป็นเพศชาย ร้อยละ 55.0 อายุเฉลี่ย 56.0 ± 11.4 ปี ผลการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุคูณโดยโลจิสติกพบว่า ผู้ป่วยที่

Objective: To investigate the association between antibiotic-treated patients in Roi Et hospital and their risk of infection with extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* ESBL-*E.coli*.

Methods: A hospital based case-controls study and data were collected from medical records of patients at Roi Et hospital between January 1, 2015 to December 31, 2017. Descriptive statistics, univariable analysis and multivariable analysis by multiple logistic regressions were used for data analysis. The statistically significant was set at $p < 0.05$.

Results: Of 125 cases most of them were female 51.0% with mean age 63.2 ± 10.6 years. Whereas 250 controls most of them were male 55.0% with mean age 56.0 ± 11.4 years. The multiple logistic regressions analyzed revealed that patients treatment with carbapenems ($OR_{Adj.} = 2.1$; 95%CI: 1.98-4.41) and third generation cephalosporin ($OR_{Adj.} = 3.2$; 95%CI: 1.95-6.93) were risk factors of infection with ESBL-*E.coli*.

*Corresponding Author: Narongchai Sangsa, Division of Medicine, Roi Et hospital, Roi Et Province, Thailand, 40002.

E-mail: sangsa.na@hotmail.com

มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenems (OR_{Adj.} = 2.1; 95%CI: 1.98-4.41) และ third generation cephalosporin (OR_{Adj.} = 3.2; 95%CI: 1.95-6.93) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อ ESBL-*E. coli*

สรุป: จากการผลศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems และ third generation cephalosporin ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-*E. coli*

คำสำคัญ: *Escherichia coli*, Extended-spectrum β -lactamases, ยาด้านจุลชีพ

สรินกรินทร์เวชสาร 2561; 33(6): 551-7. • Srinagarind Med J 2018; 33(6): 551-7.

บทนำ

เชื้อ *E. coli* เป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่ก่อให้เกิดปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขเป็นอย่างมาก เชื้อชนิดนี้เป็นเชื้อก่อโรคฉวยโอกาสในโรงพยาบาล เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินหายใจ และติดเชื้อในกระแสเลือด ผู้ป่วยที่ติดเชื้อชนิดนี้จะเพิ่มความซับซ้อนยุ่งยากในการรักษา ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตโดยเฉพาะถ้าติดเชื้อ *E. coli* สายพันธุ์สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases (ESBL-*E. coli*) เชื้อ ESBL-*E. coli* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีกลไกการดื้อยาต้านจุลชีพที่หลากหลายสามารถพบเป็นเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยได้ในประเทศต่างๆ ทั่วโลก ภูมิภาคของโลก¹⁻⁵ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ESBL-*E. coli* จะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นโดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ESBL-*E. coli* ในกระแสเลือด³ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-*E. coli* ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีหลายปัจจัย ได้แก่ การใส่เครื่องช่วยหายใจเป็นเวลานานโดยเฉพาะผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤติ ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะให้อาหารทางสายยาง เจาะคอ ได้รับการผ่าตัด แผลติดเชื้อ ปอดบวม และผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยเป็นเวลานาน⁵⁻¹⁰ ปัจจัยเสี่ยงด้านกับการได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะต่อการติดเชื้อ ESBL-*E. coli* จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม fluoroquinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole, second- and fourth-generation cephalosporin, β -lactam, cefepime, β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations, carbapenems, piperacillin-tazobactam, oxymino-cephalosporins และ cephalosporins^{4, 11-13} นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenem, eftazidime, cefixime, cefotaxime, ceftazidime-clavulanic acid, trimethoprim-

Conclusion: This study revealed the association of patients treated with either carbapenems and third generation cephalosporin and their risks to be infected with ESBL-*E. coli*.

Keywords: *Escherichia coli*, Extended-spectrum β -lactamases, Antibiotics

sulfamethoxazole, gentamicin, aminoglycoside, oxazolidinone, tetracycline, fluoroquinolone, Second generation cephalosporin และ trimethoprim/sulfamethoxazole, เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการติดเชื้อชนิดนี้¹⁴⁻¹⁷

จากการประมวลผลข้อมูลย้อนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและเอกสารการศึกษาที่เกี่ยวข้องจะเห็นว่าปัญหาโรคติดเชื้อ ESBL-*E. coli* เป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศต่างๆ ทั่วภูมิภาคของโลกรวมถึงประเทศไทยด้วย ผู้ป่วยที่ติดเชื้อจะเพิ่มความยุ่งยากและมีความซับซ้อนในการรักษา ผู้ป่วยที่ติดเชื้อมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากขึ้น โดยเฉพาะการติดเชื้อชนิดนี้ในกระแสเลือดที่ผ่านมามีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อชนิดนี้ในหลายๆ ประเทศ แต่การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยในโรงพยาบาลร้อยเอ็ดที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะกับความเสี่ยงในการติดเชื้อ *E. coli* สายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงความสัมพันธ์ด้านการได้รับยาปฏิชีวนะต่อการติดเชื้อ *E. coli* สายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด เพื่อที่จะนำองค์ความรู้ที่ได้ไปใช้ให้เกิดประโยชน์ในการลดความเสี่ยงหรือโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อชนิดนี้กับผู้ป่วยในอนาคต

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นแบบกลุ่มศึกษา กลุ่มควบคุม (case-control study) โดยใช้อัตราส่วนระหว่าง กลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุมเป็น 1:2 โดยสืบค้นเก็บรวบรวมข้อมูลประวัติการรักษาของผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนและจากผลการตรวจเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก

กลุ่มตัวอย่าง คือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2560 โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มศึกษา (case) และ

กลุ่มควบคุม (control) โดยใช้อัตราส่วนระหว่างกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุมเป็น 1 ต่อ 2 จากการคำนวณตามสูตรได้ กลุ่มศึกษาทั้งหมด 125 ราย และกลุ่มควบคุม 250 ราย โดยมีการคำนวณขนาดตัวอย่างแบบ Unmatched case-control study (Schlesselman, 1982)

$$m = \left[\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} \sqrt{p(1-p)}}{(p-1/2)} \right]^2 / (p-1/2)^2$$

m = จำนวนตัวอย่างต่อกลุ่ม เมื่อ p = $\psi/(1+\psi)$ เมื่อ $\psi = OR$ (Odds Ratio) เมื่อ $p_1 =$ Exposure rate in cases group และ $p_0 = p_0 R / [1 + p_0(R-1)]$ เมื่อ $p_0 =$ Exposure rate in controls group และ $q_0 = 1 - p_0$, $q_1 = 1 - p_1$ เมื่อกำหนดให้ $Z_{\alpha/2} = 1.96$ เมื่อ $\alpha = 0.05$ $Z_{\beta} = 1.28$ เมื่อ $\beta = 0.1$

จากการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะคือการให้ยาต้านจุลชีพในกลุ่ม metrodazol $OR = 2.59$ และ $p_0 = 0.51$ (13) ดังนั้น

$$P = 2.59(1 + 2.59) = 0.72$$

$$P1 = 0.51(2.59) / 1 + 0.51(2.59 - 1) = 0.73$$

$$q1 = 1 - 0.73 = 0.27$$

$$q0 = 1 - 0.51 = 0.49$$

$$\text{ดังนั้นจะได้ } m = \left[\frac{(1.96/2) + 1.28\sqrt{0.72(1-0.72)}}{(0.72-1/2)} \right]^2 \approx 60$$

จากนั้นคำนวณหาค่า crude approximation ของจำนวนคู่ทั้งหมดจากสูตร

$$M \approx m / (p_0q_1 + p_1q_0)$$

$$\text{จะได้ crude approximation } M = 60 / (0.51 \times 0.27) + (0.73 \times 0.49) \approx 125$$

ซึ่งหมายถึงมี case และ control จำนวน 125 คู่ แต่การศึกษากำหนดให้ case ต่อ control เป็น 1:2 ดังนั้นในการศึกษานี้จึงใช้ตัวอย่างผู้ป่วยจำนวน 125 ราย และกลุ่มควบคุมจำนวน 250 ราย

กลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 48 ชั่วโมง ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าติดเชื้อ ESBL-*E. coli* ในโรงพยาบาลโดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการยืนยันข้อมูลกับกลุ่มงานควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด และมีผลการตรวจเพาะเชื้อยืนยัน

กลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 48 ชั่วโมง โดยทำการสุ่มจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในช่วงระยะเวลาเดียวกันกับกลุ่มศึกษา เพื่อให้ทั้งสองกลุ่มมีคุณสมบัติใกล้เคียงกันมากที่สุดโดยกลุ่มควบคุมไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ ESBL *E. coli*

ตัวแปรที่ศึกษา (Variables of interest) ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษาค้นคว้าประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐาน และข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม penicillin, cephalosporin, carbapenem,

glycopeptide, colistin, quinolone, sulfonamide, aminoglycoside โดยแบ่งเป็นตัวแปรกลุ่ม (ไม่ใช้/ใช้)

การตรวจเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการ

การเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยปฏิบัติตามหลักการมาตรฐานห้องปฏิบัติการ The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) โดยนำสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยเพาะลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด Blood agar และ MacConkey agar หลังจากนั้นบ่มเพาะในเครื่อง incubator ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 16 ถึง 24 ชั่วโมง โดยลักษณะของเชื้อ *E. coli* หลังบ่มเพาะจะให้โคโลนีสีชมพู หลังจากนั้นเชื้อโคโลนีส่งสัยลงใน TSI (triple sugar iron agar), SIM (sulfide, indole, motility) medium agar, LIA (lysine iron agar), citrate test, urease test, malonate test และบ่มเพาะในเครื่อง incubator ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 16 ถึง 24 ชั่วโมง เพื่อทดสอบปฏิกิริยาชีวเคมีและการแยกวินิจฉัยเชื้อ โดยเชื้อ *E. coli* จะให้ TSI (A/A or A/Ag or K/A or K/Ag or K/A_{H₂S}) ให้ผลการทดสอบเป็นลบกับ catalase, lysine decarboxylase test, citrate test, urease test และ malonate test และให้ผลบวกต่อการทดสอบ oxidase, motile, indole, ornithine decarboxylase

การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ

การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *E. coli* โดยใช้วิธีการ Disk diffusion ยาปฏิชีวนะที่ใช้ทดสอบได้แก่ amikacin (AK: 30 µg), ampicillin (AMP: 10 µg), cefotaxime (CTX: 30 µg), ceftazidime (CAZ: 30 µg), ciprofloxacin (CIP: 5 µg), piperacilin/tazobactam (TZP: 110 µg), cefoperazone/sulbactam (Sul=75 µg/30 µg), cefuroxime (CXM: 30 µg), cephalotin (KF: 30 µg), cotrimoxazole (SXT: 25 µg), gentamicin (CN: 10 µg), imipenem (IPM: 10 µg), meropenem (MEM: 10 µg), ertapenem (ETP: 10 µg), doripenem (DOR:10 µg), tigecyclin (TGC:15 µg),

การทดสอบการสร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β-lactamases (ESBL) ของเชื้อ *E. coli*

การทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* โดยใช้วิธี disk diffusion โดยวางยา disk ยาเป็นคู่โดย cefotaxime (CTX: 30 µg) คู่กับ cefotaxime/clavulanuc acid (CTX/CLA: 30/10 µg) และ ceftazidime (CAZ: 30 µg) คู่กับ ceftazidime/clavulanuc acid (CAZ/CLA: 30/10 µg) หาก ESBL ผลบวกจะพบว่ามีขนาดแตกต่างของ inhibition zone ของยาแต่ละคู่ > 5 มิลลิเมตร

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมในการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลร้อยเอ็ดเอกสารอ้างอิงเลขที่ 034/2561

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลได้แก่ สถิติเชิงพรรณนา การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (Univariable analysis) นำเสนอ Crude Odds ratio (OR_C) และ 95% CI การวิเคราะห์แบบตัวแปรพหุ (Multivariable analysis) โดยใช้ สถิติ Multiple logistic regression นำเสนอข้อมูลในรูปแบบ ของค่า Adjusted Odds ratio (OR_{Adj}) และ 95% CI และ ค่า p-value โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ p < 0.05

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

กลุ่มศึกษาจำนวน 125 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 51.0 อายุเฉลี่ย 63.2 ± 10.6 ปี เป็นผู้ป่วยของ แผนกอายุรกรรม (ร้อยละ 51.2) และมีสถานภาพสมรสคู่ (ร้อยละ 75.0) กลุ่มควบคุมจำนวน 250 ราย ส่วนใหญ่เป็น เพศชายร้อยละ 56.0 อายุเฉลี่ย 56.0 ± 11.4 ปี เป็นผู้ป่วย ของแผนกอายุรกรรม (ร้อยละ 56.0) และมีสถานภาพสมรสคู่ (ร้อยละ 62.0) (ตารางที่ 1)

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเข้ายาปฏิชีวนะต่อ การติดเชื้อ ESBL-*E.coli* ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปร เชิงเดี่ยวพบว่าผู้ที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม third generation cephalosporins (OR=3.6; 95%CI: 1.73-8.83) และ carbapenems (OR=2.4; 95%CI: 1.27-3.04) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ) (n=125)	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ) (n=250)	p-value
เพศ			0.256
ชาย	61 (49.0)	140 (55.0)	
หญิง	64 (51.0)	110 (45.0)	
อายุ (ปี)			0.667
≤ 60	89 (51.0)	113 (56.0)	
> 60	86 (49.0)	137 (44.0)	
Mean±SD	63.2 ± 10.6	56.0 ± 11.4	
หอผู้ป่วย			0.765
ศัลยกรรม	20 (16.0)	75 (30.0)	
อายุรกรรม	64 (51.2)	140 (56.0)	
ICU	41 (32.8)	35 (14.0)	
สถานภาพ			0.856
โสด	22 (17.0)	49 (20.0)	
คู่	90 (75.0)	158 (62.0)	
หย่าร้าง	2 (2.0)	7 (3.0)	
หม้าย	11 (6.0)	36 (15.0)	

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเข้า ยาปฏิชีวนะต่อการติดเชื้อ ESBL-*E.coli* ด้วยการ วิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ) (n=125)	กลุ่ม ควบคุม จำนวน (ร้อยละ) (n=250)	Crude OR	95% CI	p-value
Frist generation cephalosporins					
ไม่ใช้	104 (85.6)	215 (84.0)	1		
ใช้	21 (14.4)	35 (16.0)	0.9	0.41-1.91	0.781
Second generation cephalosporins					
ไม่ใช้	112 (88.0)	230 (89.2)	1		
ใช้	13 (12.0)	20 (10.8)	1.7	0.51-4.20	0.674
Third generation cephalosporins					
ไม่ใช้	38 (31.0)	85 (35.0)	1		
ใช้	87 (69.0)	165 (65.0)	3.6	1.73-8.83	0.003
Aminoglycosides					
ไม่ใช้	109 (87.0)	210 (84.0)	1		
ใช้	16 (13.0)	40 (16.0)	1.4	0.19- 1.75	0.214
Sulfamethoxazole/ Trimethoprim					
ไม่ใช้	105 (84.0)	210 (85.0)	1		
ใช้	20 (16.0)	40 (15.0)	1.2	0.55-1.81	0.410
Carbapenems					
ไม่ใช้	60 (47.0)	162 (65.0)	1		
ใช้	65 (53.0)	88 (35.0)	2.4	1.20-4.14	<0.001
Tetracyclines					
ไม่ใช้	110 (88.0)	228 (91.0)	1		
ใช้	15 (12.0)	22 (9.0)	1.4	0.71-2.83	0.329
Quinolones					
ไม่ใช้	110 (90.0)	200 (78.0)	1		
ใช้	15 (10.0)	50 (22.0)	1.7	0.19-9.78	0.434

ความสัมพันธ์ระหว่างการเข้ายาปฏิชีวนะต่อการติดเชื้อ ESBL-*E.coli* ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุด้วยวิธีพหุคูณ โดยโลจิสติก

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปร เชิงพหุด้วยวิธีพหุคูณโดยโลจิสติกโดยปรับค่าด้วย เพศ อายุ ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenems (OR_{Adj} =2.1; 95%CI: 1.98-4.41), third generation cephalosporin (OR_{Adj} =3.2; 95%CI: 1.95-6.93) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อชนิดนี้ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาปฏิชีวนะต่อการติดเชื้อ ESBL-*E.coli* ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ) (n=125)	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ) (n=250)	Crude OR(95%CI)	Adjusted OR (95% CI)	p-value
3 generation cephalosporin					0.004
ไม่ใช้	38 (31.0)	85 (35.0)	1	1	
ใช้	87 (69.0)	165 (65.0)	3.6(1.73-8.83)	3.2(1.92-6.93)	
Carbapenems					<0.001
ไม่ใช้	60 (47.0)	162 (65.0)	1	1	
ใช้	65 (53.0)	88 (35.0)	2.4(1.20-4.14)	2.1(1.98-4.41)	

OR_C: Crude Odds Ratio; OR_A: Adjusted Odds Ratio ปรับค่าด้วย เพศ และ อายุ; 95% CI: 95% Confident interval; p-value จาก multiple logistic regression analysis.

วิจารณ์

จากการศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยในโรงพยาบาลร้อยเอ็ดที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะกับความถี่ในการติดเชื้อ ESBL-*E.coli* โดยผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ ESBL-*E.coli* สายพันธุ์สร้างเอนไซม์ ESBL ที่สำคัญ ได้แก่ ผู้ป่วยมีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenems มีความเสี่ยง 2.1 เท่า (OR_{Adj.} =2.1; 95%CI: 1.98-4.41) และ third generation cephalosporin มีความเสี่ยง 3.2 เท่า (OR_{Adj.} =3.2; 95%CI: 1.95-6.93) สอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenem, third และ fourth generation cephalosporin ได้แก่ eftazidime, cefixime, cefotaxime และ ceftazidime-clavulanic acid เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อชนิดนี้¹⁴⁻¹⁷ แต่การศึกษาในครั้งนี้ยังมีความแตกต่างในหลายประเทศที่ผ่านมาได้แก่ การศึกษาที่ประเทศญี่ปุ่นพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม corticosteroids, quinolones, tazobactam/piperacillin และ cefmetazole เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิดการติดเชื้อชนิดนี้¹⁵ ที่ประเทศอินเดียพบว่าผู้ป่วยที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม fluoroquinolones, levofloxacin และ gentamicin เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญ¹⁶ ที่ประเทศเดนมาร์กผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม nitrofurantoin และ macrolides เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ¹⁸ ที่ประเทศจีนพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม glucocorticoids และยาในกลุ่มกดภูมิคุ้มกันเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ¹⁹ ที่ประเทศตุรกีพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาปฏิชีวนะ ciprofloxacin มากกว่า 1 ครั้งใน 1 ปีมีความเสี่ยง 2.8 เท่า²⁰ ที่ประเทศสเปนพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม second-generation cephalosporins มีความเสี่ยง

ต่อการติดเชื้อ ESBL-*E.coli* สูงถึง 21.42 เท่า²¹ แต่การศึกษาในครั้งนี้พบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม second-generation cephalosporins ไม่มีความสัมพันธ์ ที่ประเทศไต้หวันพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนและรักษาด้วยยา oxyimino-cephalosporins มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อชนิดนี้สูงถึง 5.16 เท่า²²

เนื่องจากเชื้อ *E. coli* มีกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะที่หลากหลายส่งผลให้เชื้อ *E. coli* เป็นปัญหาที่สำคัญและเกิดการดื้อยาปฏิชีวนะได้หลายกลุ่ม โดยการศึกษาที่ประเทศสวิสเซอร์แลนด์พบว่าเชื้อ ESBL-*E. coli* ดื้อต่อยาปฏิชีวนะในกลุ่ม amoxicillin-clavulanic acid ร้อยละ 69.6, ciprofloxacin ร้อยละ 84.8, norfloxacin, ร้อยละ 83.9, trimethoprim-sulfamethoxazole ร้อยละ 75.9, resistance nitrofurantoin ร้อยละ 15 และดื้อต่อยา fosfomycin²³ ที่ประเทศสเปนพบว่าเชื้อ ESBL-*E. coli* ดื้อต่อยา ciprofloxacin ร้อยละ 97.4, amoxicillin/clavulanate ร้อยละ 74.4, co-trimoxazole ร้อยละ 69.2 และ tobramycin ร้อยละ 61.5²⁴ จะเห็นว่าเชื้อชนิดนี้เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขในประเทศต่างๆ ทั่วทุกภูมิภาคของโลก

สำหรับจุดแข็งของการศึกษาในครั้งนี้คือผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ESBL-*E. coli* ทุกรายมีผลการตรวจเพาะเชื้อยืนยันทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัยการติดเชื้อยืนยันด้วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ การเก็บข้อมูลประวัติการรักษาของผู้ป่วยจากเวชระเบียนดำเนินการโดยพยาบาลควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล กลุ่มควบคุมมีการสุ่มจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในช่วงเดียวกันกับกลุ่มศึกษา ส่วนข้อจำกัดของการศึกษาในครั้งนี้คือผู้วิจัยไม่ได้ทำการศึกษาในปัจจัยอื่นๆ ที่อาจจะส่งผลต่อการติดเชื้อชนิดนี้โดยเฉพาะปัจจัยด้านการทำหัตถการต่างๆ เพื่อช่วยเหลือชีวิตผู้ป่วย การมีภาวะโรคร่วม

และสถานะแวดล้อมต่างๆ ของผู้ป่วย ซึ่งปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ อาจจะมีผลต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยได้

สรุป

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม Carbapenems และ third generation cephalosporin มีความเสี่ยงในการติดเชื้อ ESBL-*E.coli* เพื่อเป็นการยืนยันผลการศึกษาค้นคว้าในครั้งนี้ควรมีการศึกษากลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่กว่าและกลุ่มประชากรที่แตกต่างจากการศึกษาค้นคว้าในครั้งนี้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลร้อยเอ็ดที่อนุญาตให้ผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลเพื่อใช้ในการศึกษา เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิกโรงพยาบาลร้อยเอ็ดทุกท่านที่สนับสนุนข้อมูลผลการตรวจเพาะเชื้อที่ใช้ในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Li X, Chen Y, Gao W, Ye H, Shen Z, Wen Z, et al. A 6-year study of complicated urinary tract infections in southern China: prevalence, antibiotic resistance, clinical and economic outcomes. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 1479-87.
2. Curran KG, Heiman Marshall KE, Singh T, Doobovsky Z, Hensley J, Melius B, et al. An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections following a dairy education school field trip in Washington state, 2015. *Epidemiol Infect* 2018; 146: 442-9.
3. Lochan H, Pillay V, Bamford C, Nuttall J, Eley B. Bloodstream infections at a tertiary level paediatric hospital in South Africa. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 750.
4. Ukah UV, Glass M, Avery B, Daignault D, Mulvey MR, Reid-Smith RJ, et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Escherichia coli* and development of community-acquired urinary tract infections. *Epidemiol Infect* 2018; 146: 46-57.
5. Peirano G, Gregson DB, Kuhn S, Vanderkooi OG, Nobrega DB, Pitout JDD. Rates of colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Canadian travellers returning from South Asia: a cross-sectional assessment. *CMAJ Open* 2017; 5: E850-5.
6. Lukuke HM, Kasamba E, Mahuridi A, Nlandu RN, Narufumi S, Mukengeshayi AN, et al. [Nosocomial urinary tract and surgical site infection rates in the Maternity Ward at the General Referral Hospital in Katuba, Lubumbashi, Democratic Republic of the Congo]. *Pan Afr Med J* 2017; 28: 57.
7. Kotagiri P, Chembolli D, Ryan J, Hughes PD, Toussaint ND. Urinary Tract Infections in the First Year Post-Kidney

Transplantation: Potential Benefits of Treating Asymptomatic Bacteriuria. *Transplant Proc* 2017; 49: 2070-5.

8. Ismail MD, Ali I, Hatt S, Salzman EA, Cronenwett AW, Marrs CF, et al. Association of *Escherichia coli* ST131 Lineage with risk of Urinary Tract Infection Recurrence among young women. *J Glob Antimicrob Resist* 2017; 3: 245-67.
9. Zhang M, Xu Y, Jiang Z, Qian J, Zhang S, Sun N, et al. [Study on risk factor of central venous catheter infection in ICU: 1 160 patients report]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2017; 29: 1082-6.
10. Chapelet G, Boureau AS, Dylis A, Herbreteau G, Corvec S, Batard E, et al. Association between dementia and reduced walking ability and 30-day mortality in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 2417-22.
11. Saputra S, Jordan D, Mitchell T, Wong HS, Abraham RJ, Kidsley A, et al. Antimicrobial resistance in clinical *Escherichia coli* isolated from companion animals in Australia. *Vet Microbiol* 2017; 211: 43-50.
12. Lee H, Han SB, Kim JH, Kang S, Durey A. Risk factors of urinary tract infection caused by extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in emergency department. *Am J Emerg Med* 2018; 63: 1608-12.
13. Narksawat K, Danchaivijitr S, Siripanichgon K, Rongrungrueng Y. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infection. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 1633-9.
14. Pouladfar G, Basiratnia M, Anvarinejad M, Abbasi P, Amirmoezi F, Zare S. The antibiotic susceptibility patterns of uropathogens among children with urinary tract infection in Shiraz. *Medicine (Baltimore)* 2017 ; 96: e7834.
15. Namikawa H, Yamada K, Fujimoto H, Oinuma K-I, Tochino Y, Takemoto Y, et al. Clinical Characteristics of Bacteremia Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a Tertiary Hospital. *Intern Med Tokyo Jpn* 2017; 56: 1807-15.
16. Nisha KV, Veena SA, Rathika SD, Vijaya SM, Avinash SK. Antimicrobial susceptibility, risk factors and prevalence of bla cefotaximase, temoneira, and sulfhydryl variable genes among *Escherichia coli* in community-acquired pediatric urinary tract infection. *J Lab Physicians* 2017; 9: 156-62.
17. Patel HB, Lusk KA, Cota JM. The Role of Cefepime in the Treatment of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Infections. *J Pharm Pract* 2017; 897190017743134.
18. Sogaard M, Heide-Jørgensen U, Vandenbroucke JP, Schönheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Risk factors

- for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infection in the community in Denmark: a case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 952-60.
19. Xu M, Fan Y, Wang M, Lu X. Characteristics of Extended-Spectrum β -Lactamases-Producing *Escherichia coli* in Fecal Samples of Inpatients of Beijing Tongren Hospital. *Jpn J Infect Dis* 2017; 70: 290-4.
 20. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 914-8.
 21. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 780-3.
 22. Wu UI, Yang CS, Chen WC, Chen YC, Chang SC. Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43: 310-6.
 23. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011; 39: 333-40.
 24. Merino I, Shaw E, Horcajada JP, Cercenado E, Mirelis B, Pallarés MA, et al. CTX-M-15-H30Rx-ST131 subclone is one of the main causes of healthcare-associated ESBL-producing *Escherichia coli* bacteraemia of urinary origin in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2125-30.

