

8

Pediatric Urinary Tract Infection: Drug-resistant Urinary Tract Infection

พรพิมล เรียนถาวร

บทนำ

การติดเชื้อระบบปัสสาวะ (urinary tract infection) เป็นการติดเชื้อแบคทีเรียที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก และจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ แบคทีเรียที่เป็นสาเหตุหลักของการติดเชื้อระบบปัสสาวะ คือ แบคทีเรียใน family Enterobacteriales (ในอดีตเรียกว่า Enterobacteriaceae) โดยแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อระบบปัสสาวะที่พบได้บ่อยที่สุด คือ *Escherichia coli* (*E. coli*) แบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อระบบปัสสาวะที่พบรองลงมา ได้แก่ *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., และ *Pseudomonas aeruginosa* เป็นต้น¹

การดื้อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรียเป็นปัญหาสำคัญอย่างมากต่อระบบสาธารณสุขทั่วโลกในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมา ความชุกของการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ (drug-resistant urinary tract infection) มีความชุกเพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน ผู้ป่วยที่ติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) เพิ่มระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องอยู่ในโรงพยาบาล ทำให้เสียค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงขึ้น และอาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย^{2,3}

ระบาดวิทยา

การดื้อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรียสามารถจำแนกตามจำนวนกลุ่มยาต้านจุลชีพที่เชื้อดื้อยาได้เป็น

- multidrug resistance หมายถึง แบคทีเรียมีการดื้อยาต้านจุลชีพอย่างน้อยสามกลุ่ม
- extensively-drug resistance หมายถึง แบคทีเรียไวต่อยาต้านจุลชีพเพียงหนึ่งถึงสองกลุ่มและดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่มที่เหลือ
- pan-drug resistance หมายถึง แบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพทุกกลุ่ม

จากการศึกษาของ Lim และคณะ ใน พ.ศ. 2559 พบว่าการดื้อยาต้านจุลชีพของ E. coli ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยมีอุบัติการณ์สูง โดยมีการดื้อยาต้านจุลชีพในกลุ่ม third-generation cephalosporins เช่น cefotaxime ร้อยละ 16, ceftazidime ร้อยละ 13 และมีความชุกของแบคทีเรียที่มีการดื้อยาต้านจุลชีพแบบ multidrug-resistance ถึงร้อยละ 35^{4,5}

การติดเชื้อจากแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่มักมีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาพยาบาล (healthcare-associated infection) แต่ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อจากชุมชน (community-acquired infection) ก็อาจติดเชื้อแบคทีเรียที่มีการดื้อยาต้านจุลชีพได้² อัตราการเกิดการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียในแต่ละพื้นที่มีความแตกต่างกันโดยขึ้นกับอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพ ในพื้นที่ที่มีการใช้ยาต้านจุลชีพโดยไม่มีการควบคุมหรือไม่สมเหตุผล มักพบการติดเชื้อแบคทีเรียที่มีการดื้อยาต้านจุลชีพได้บ่อย⁶ จากรายงานการดื้อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรียในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบว่าประเทศไทยมีอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพสูง และการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย⁷

การติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพมีความชุกเพิ่มสูงขึ้นทั่วโลกโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่าสองปี⁸⁻¹¹ เนื่องจากเด็กเล็กมักได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อในระบบต่าง ๆ โดยเฉพาะในระบบทางเดินหายใจบ่อยกว่าเด็กโต¹² จากการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ถึง 24 เดือนที่มีไข้และพบมีการติดเชื้อระบบปัสสาวะเป็นครั้งแรกที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน พบว่าผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรีย Enterobacteriaceae จำนวน 181 ราย เป็นการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม third-generation cephalosporins เช่น ceftriaxone หรือ cefotaxime จำนวน 36 ราย (19.9%)¹³ รูปที่ 1 แสดงแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรีย Enterobacteriaceae ในผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อในระบบปัสสาวะ และได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 181 ราย โดยพบว่าแบคทีเรีย Enterobacteriaceae ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อระบบปัสสาวะส่วนใหญ่ดื้อยา ampicillin, cefazolin, cotrimoxazole และ tetracycline โดยร้อยละ 40 ของแบคทีเรียมีการดื้อยาแบบ multidrug resistance

พยาธิกำเนิด

ยาต้านจุลชีพที่นิยมใช้ในการรักษาการติดเชื้อแกรมลบ เช่น แบคทีเรียใน family Enterobacterales คือ ยาในกลุ่ม cephalosporins ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพประเภท beta-lactam แบคทีเรียใน family Enterobacterales ผลิตเอนไซม์ beta-lactamase ซึ่งสามารถทำลายยาต้านจุลชีพประเภท beta-lactam ไม่ให้ออกฤทธิ์³ เอนไซม์ beta-lactamase มีหลายชนิด (ตารางที่ 1) เอนไซม์ beta-lactamase ที่มีความสำคัญและมีผลต่อการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาการติดเชื้อระบบปัสสาวะ คือ เอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) ซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของยาในกลุ่ม first-generation cephalosporins, second-generation cephalosporins และ third-generation cephalosporins แต่ beta-lactamase inhibitor เช่น clavulanic acid ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ESBL ดังนั้นแบคทีเรียที่มีเอนไซม์ ESBL ยังไวต่อยาในกลุ่ม beta-lactam/beta-lactamase inhibitor เช่น amoxicillin/clavulanic acid เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ^{2,14}

การวินิจฉัย

ประวัติที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยอาจมีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการมีแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพอยู่ในระบบทางเดินอาหาร¹⁵ จากการศึกษาผลการเพาะเชื้อจากลำไส้ของผู้ป่วยเด็กในประเทศฝรั่งเศส พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการมีแบคทีเรีย Enterobacterales ที่มีเอนไซม์ ESBL อยู่ในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในช่วง 6 เดือนก่อนการเพาะเชื้อ มีการเดินทางไปในพื้นที่ที่มีความชุกของแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพสูง มีประวัติการรับประทานยาในกลุ่ม third-generation cephalosporins ก่อนหน้า¹⁶

จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ป่วยเด็กที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียที่มีเอนไซม์ ESBL ได้แก่ ประวัติการเดินทางไปในพื้นที่ที่มีความชุกของแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพสูง ผู้ป่วยมีเชื้อสายเอเชีย¹⁵ หรือเชื้อสายตะวันออกกลาง¹⁷ หรือผู้ป่วยมีโรคระบบทางเดินอาหารร่วม¹⁵ โดยพบว่าแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพสามารถอยู่ในระบบทางเดินอาหารได้เป็นเวลาถึง 4 ปี¹⁸

ผู้ป่วยอายุน้อย ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในระบบปัสสาวะ เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะไหลย้อน (vesicoureteral reflux) หรือมีการอุดตันระบบปัสสาวะ (obstructive uropathy) ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการสวนปัสสาวะ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อการรักษาการติดเชื้อระบบปัสสาวะ หรือเพื่อป้องกันการติดเชื้อระบบปัสสาวะ (continuous antibiotic prophylaxis) มีโอกาสเกิดการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพสูงกว่าผู้ป่วยเด็กทั่วไป^{17,19-22}

การตรวจร่างกายที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพ ได้แก่ การคลำได้ก้อนในบริเวณไตหรือกระเพาะปัสสาวะ ซึ่งอาจบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติของระบบปัสสาวะ เช่น ภาวะอุดตันระบบปัสสาวะ หรือการตรวจพบความผิดปกติของกระดูกสันหลัง เช่น ภาวะ lumbar myelomeningocele ซึ่งมักพบร่วมกับความผิดปกติของกระเพาะปัสสาวะ เช่น neurogenic bladder ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อระบบปัสสาวะซ้ำ (recurrent urinary tract infection) และการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพ^{17,19-22} อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ป่วยเด็กจากประเทศเกาหลีและประเทศไต้หวัน พบว่าร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพไม่มีปัจจัยเสี่ยง^{23,24}

การวินิจฉัยยืนยันการติดเชื้อระบบปัสสาวะคือดื้อยาต้านจุลชีพ อาศัยผลการเพาะเชื้อปัสสาวะและผลการตรวจความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการ (bacterial identification and bacterial sensitivity testing) (รูปที่ 2)

การวินิจฉัยว่าแบคทีเรีย Enterobacterales มีเอนไซม์ ESBL อาศัยแบบแผนความไวของแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจการแสดงออกของเอนไซม์ ESBL การตรวจยืนยันการมีเอนไซม์ของแบคทีเรียมีหลายวิธี แต่ละวิธีมีความแม่นยำแตกต่างกัน²⁵ เนื่องจากการตรวจยืนยันการมีเอนไซม์ ESBL ของแบคทีเรียไม่ได้ใช้อย่างแพร่หลายในทุกห้องปฏิบัติการ ปัจจุบันจึงมีการใช้เพียงลักษณะแบบแผนความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการในการทำนายว่าแบคทีเรีย Enterobacterales มีเอนไซม์ ESBL หรือ

ไม่ ทางคลินิกมักถือว่าแบคทีเรีย Enterobacterales มีการแสดงออกของเอนไซม์ ESBL เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าแบคทีเรียคือตัวยากลุ่ม third-generation cephalosporins แต่ไวต่อยากลุ่ม beta-lactam/beta-lactamase inhibitor²⁶

การรักษา

ในทางคลินิก ผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อระบบปัสสาวะ เมื่อได้ผลการตรวจปัสสาวะทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น (urinalysis) และได้ส่งปัสสาวะเพื่อเพาะเชื้อและตรวจความไวของเชื้อแบคทีเรียแล้ว ผู้ป่วยมักได้รับยาต้านจุลชีพก่อนได้ผลการเพาะเชื้อและผลการตรวจความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการกลับมา (empirical antibiotic therapy) โดยยากลุ่ม third-generation cephalosporins เป็นยาที่นิยมใช้เป็น empirical antibiotic therapy สำหรับรักษาการติดเชื้อระบบปัสสาวะในผู้ป่วยเด็ก²⁶

ผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียตัวยาด้านจุลชีพ เช่น แบคทีเรียที่มีเอนไซม์ ESBL มักต้องได้รับการปรับยาต้านจุลชีพจาก empirical antibiotic therapy เป็นยาต้านจุลชีพที่มีการออกฤทธิ์อย่างกว้างขวาง (broad-spectrum antibiotics) ได้แก่ ยากลุ่ม carbapenems เช่น ertapenem และ meropenem หรือยากลุ่ม aminoglycosides เช่น amikacin เป็นต้น²⁷ โดยแพทย์มักเลือกยาที่เชื้อแบคทีเรียมีความไวต่อยาด้านจุลชีพตามผลการตรวจความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาด้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการ และเป็นยาต้านจุลชีพที่จำเพาะสูงสุด²⁸

อย่างไรก็ตาม การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะกรวยไตอักเสบด้วยแบคทีเรีย *E. coli* และได้รับยา ceftriaxone พบว่าการกำจัดแบคทีเรียและการแสดงออกของสาร interleukin-6 ในหนูกุ่มที่เกิดภาวะกรวยไตอักเสบจากแบคทีเรีย *E. coli* ที่มีเอนไซม์ ESBL ไม่มีความแตกต่างจากหนูกุ่มที่เกิดภาวะกรวยไตอักเสบจากแบคทีเรีย *E. coli* ที่ไม่มีเอนไซม์ ESBL²⁹

ในผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรีย Enterobacterales ที่มีเอนไซม์ ESBL พบว่าผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ตอบสนองต่อยากลุ่ม third-generation cephalosporins ที่เริ่มให้เป็น empirical antibiotic therapy แม้แบคทีเรียจะคือตัวยากลุ่ม third-generation cephalosporins ตามผลการตรวจความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาด้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการ²⁶ ผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรีย Enterobacterales ที่มีเอนไซม์ ESBL เพียงร้อยละ 2.2 ที่ต้องได้รับการดูแลรักษาในระดับสูงขึ้น (escalation of care) เช่น การรักษาแบบผู้ป่วยในสำหรับผู้ป่วยที่ได้เริ่มการรักษาการติดเชื้อระบบปัสสาวะแบบผู้ป่วยนอก หรือการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติสำหรับผู้ป่วยที่ได้เริ่มการรักษาการติดเชื้อระบบปัสสาวะแบบผู้ป่วยใน²⁶

จากการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ถึง 24 เดือน ที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในด้วยอาการไข้ เนื่องจากการติดเชื้อระบบปัสสาวะครั้งแรก และได้รับ empirical antibiotic therapy เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม third-generation cephalosporins ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous form) พบว่าผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรีย Enterobacteriaceae คือตัวยาด้านจุลชีพกลุ่ม third-generation cephalosporins จำนวน 36 ราย ผู้ป่วย 34 รายตอบสนองต่อ empirical antibiotic therapy โดยผู้ป่วยมีไข้ลดลงภายใน 72 ชั่วโมงและผลการเพาะเชื้อปัสสาวะหลังได้รับยา empirical antibiotic therapy 48 – 72 ชั่วโมง

พบว่า เป็นผลลบ (negative urine culture) มีผู้ป่วยจำนวนสองรายที่ต้องได้รับการเปลี่ยนยาต้านจุลชีพที่มีการออกฤทธิ์กว้างขวาง (antibiotic escalation) เนื่องจากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ empirical antibiotic therapy โดยผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนยาต้านจุลชีพเป็น meropenem หนึ่งราย และ amikacin หนึ่งราย ตามผลการเพาะเชื้อ ผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 48.5 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการเปลี่ยนยาต้านจุลชีพ ได้รับยาในกลุ่ม third-generation cephalosporins ในรูปแบบยารับประทาน (oral antibiotics) จนครบระยะเวลาของการรักษาประมาณ 10–14 วัน โดยผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม third-generation cephalosporins ดี แม้ว่าผลการตรวจความไวทางห้องปฏิบัติการแสดงการดื้อต่อยาในกลุ่ม third-generation cephalosporins ของแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อระบบปัสสาวะ¹³

ภาวะแทรกซ้อนและการพยากรณ์โรค

การติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพทำให้ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่มีความเหมาะสมล่าช้า ผู้ป่วยติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพมักได้รับยาต้านจุลชีพนานขึ้นและอาจต้องได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในนานขึ้น เนื่องจากต้องได้รับการปรับยาตามผลการเพาะเชื้อและผลการตรวจความไวของแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการ^{23,30-32}

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ถึง 24 เดือน ที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในด้วยอาการไข้ เนื่องจากการติดเชื้อระบบปัสสาวะเป็นครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรีย Enterobacteriaceae จำนวน 181 ราย มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาต้านจุลชีพเป็น 13 วัน (พิสัย 7–14 วัน) และค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่รับการรักษาในโรงพยาบาลเป็น 4 วัน (พิสัย 3–13 วัน) โดยพบว่าทั้งระยะเวลาที่ได้รับยาต้านจุลชีพและระยะเวลาที่รับการรักษาในโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียดื้อต่อยาในกลุ่ม third-generation cephalosporins ไม่มีความแตกต่างจากผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียที่ไวต่อยาในกลุ่ม third-generation cephalosporins อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะกรวยไตอักเสบด้วยแบคทีเรีย *E. coli* และได้รับยา ceftriaxone พบว่าหนูกลุ่มที่เกิดภาวะกรวยไตอักเสบจากแบคทีเรีย *E. coli* ที่มีเอนไซม์ ESBL มีการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพในไตเนื่องจากปฏิกิริยาการอักเสบรุนแรงกว่าหนูกลุ่มที่เกิดภาวะกรวยไตอักเสบจากแบคทีเรีย *E. coli* ที่ไม่มีเอนไซม์ ESBL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁹ จากการศึกษาของ Shaikh และคณะพบว่าผู้ป่วยเด็กที่มีไข้เนื่องจากการติดเชื้อระบบปัสสาวะ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่แบคทีเรียดื้อต่อยา มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแผลเป็นในไต (renal scar) สูง³³ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ใหญ่ที่มีการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรีย *E. coli* ที่มีเอนไซม์ ESBL และได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เชื้อดื้อต่อยา จำนวน 26 ราย ไม่พบแผลเป็นในไตในผู้ป่วย 13 รายที่ได้รับการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ 99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan เพื่อวินิจฉัยภาวะแผลเป็นในไต ดังนั้นต้องมีการศึกษาเพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนระยะยาว เช่น การเกิดแผลเป็นในไต ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษาการติดเชื้อระบบปัสสาวะจากแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพด้วยยาต้านจุลชีพที่แบคทีเรียดื้อต่อยา แต่มีการตอบสนองทางคลินิกดีต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet* 2020; 395: 1659-68.
2. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr* 2013; 163: 1417-21.
3. Mahony M, McMullan B, Brown J, Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 1563-73.
4. Lim C, Takahashi E, Hongsuwan M, et al. Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. *Elife* 2016; 5: e18082. doi: 10.7554/eLife.18082.
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268-81.
6. Delbet JD, Lorrot M, Ulinski T. An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18: 1619-25.
7. Lestari ES, Severin JA, Verbrugh HA. Antimicrobial resistance among pathogenic bacteria in Southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012; 43(2): 385-422.
8. Shaki D, Hodik G, Elamour S, et al. Urinary tract infections in children < 2 years of age hospitalized in a tertiary medical center in Southern Israel: epidemiologic, imaging, and microbiologic characteristics of first episode in life. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 955-63.
9. Hyun HS, Kim JH, Cho MH, et al. Low relapse rate of urinary tract infections from extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in young children. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 2399-407.
10. Kurt-Sukur ED, Ozcakar ZB, Dogan O, et al. The changing resistance patterns of bacterial uropathogens in children. *Pediatr Int* 2020; 62: 1058-63.
11. Al-Jamei SA, Albsoul AY, Bakri FG, Al-Bakri AG. Extended-spectrum beta-lactamase producing *E. coli* in urinary tract infections: A two-center, cross-sectional study of prevalence, genotypes and risk factors in Amman, Jordan. *J Infect Public Health* 2019; 12: 21-5.
12. Uyar Aksu N, Ekinci Z, Dundar D, Baydemir C. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. *Pediatr Int* 2017; 59: 176-80.
13. Rianthavorn P, Siripen N, Kunnaruk K. Cephalosporins for first febrile urinary tract infection from Enterbacteriaceae with antimicrobial resistance in young children. *Acta Paediatr* 2021; doi: 10.1111/apa.15852.

14. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *J Infect* 2016; 72 Suppl: S41-9.
15. Stryko JP, Mony V, Cleveland J, Siddiqui H, Homel P, Gagliardo C. International travel is a risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae acquisition in children: A case-case-control study in an urban U.S. hospital. *Travel Med Infect Dis* 2016; 14: 568-71.
16. Birgy A, Levy C, Bidet P, et al. ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2949-56.
17. Zhu FH, Rodado MP, Asmar BI, Salimnia H, Thomas R, Abdel-Haq N. Risk factors for community acquired urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in children: a case control study. *Infect Dis (Lond)*. 2019; 51: 802-9.
18. Logan LK, Hujer AM, Marshall SH, et al. Analysis of beta-Lactamase Resistance Determinants in Enterobacteriaceae from Chicago Children: a Multicenter Survey. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 3462-9.
19. Rianthavorn P, Phithaklimnuwong S. The role of antibiotic prophylaxis in mild to moderate isolated hydronephrosis detected in antenatal screening. *Investig Clin Urol* 2020; 61: 200-6.
20. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int* 2012; 54:858-62.
21. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1053-8.
22. Swerkersson S, Jodal U, Ahren C, Hansson S. Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1075-81.
23. Kim YH, Yang EM, Kim CJ. Urinary tract infection caused by community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93: 260-6.
24. Cheng MF, Chen WL, Hung WY, et al. Emergence of extended spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* O25b-ST131: a major community-acquired uropathogen in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 469-75.
25. Thomson GK, Ayaz M, Lutes K, Thomson KS. An Improved Extended-Spectrum-beta-Lactamase Detection Test Utilizing Aztreonam plus Clavulanate. *J Clin Microbiol* 2018; 56. e01309-17.

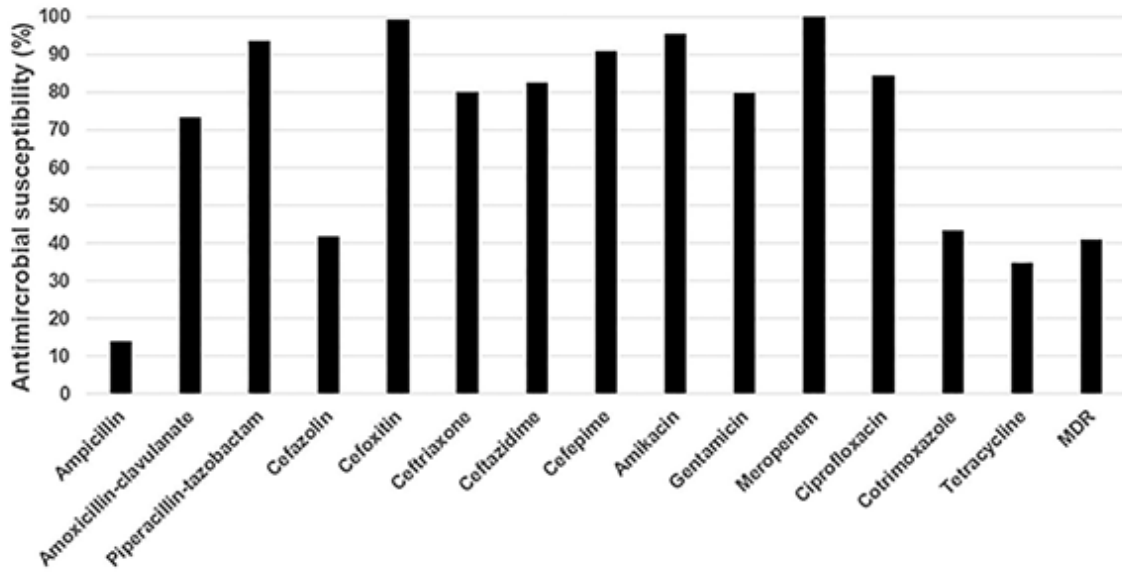
26. Wang ME, Lee V, Greenhow TL, et al. Clinical Response to Discordant Therapy in Third-Generation Cephalosporin-Resistant UTIs. *Pediatrics* 2020; 145. e20191608.
27. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 416-22.
28. Bassetti M, Montero JG, Paiva JA. When antibiotic treatment fails. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 73-5.
29. Tratselas A, Simitsopoulou M, Giannakopoulou A, et al. Effect of ceftriaxone on the outcome of murine pyelonephritis caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 7102-11.
30. Jerardi KE, Auger KA, Shah SS, et al. Discordant antibiotic therapy and length of stay in children hospitalized for urinary tract infection. *J Hosp Med* 2012; 7: 622-7.
31. Fan NC, Chen HH, Chen CL, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47: 399-405.
32. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 2321-33.
33. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr* 2016; 170:848-54.

ตารางที่ 1 เอนไซม์ beta-lactamase จำแนกตามระบบ Ambler classification system

	เอนไซม์	แบคทีเรียที่มีการแสดงออกของเอนไซม์
Class A	ESBL เช่น CTX-M, SHV	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>
Class B	Metallo-beta-lactamases เช่น NDM	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i>
Class C	Cephalosporinases AmpC	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas stuartii</i>
Class D	Oxacillinases	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ (3)

CTX-M, resistance to cefotaxime; ESBL, extended spectrum beta-lactamases; SHV, sulfhydryl variable; NDM, New Delhi metallo-beta-lactamase



MDR, multidrug resistance

รูปที่ 1 ความไวต่อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรีย Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Page 1 of 1

BACTERIOLOGY
ได้รับการรับรองความสามารถ
เนื่องปฏิบัติการ ISO 15189

Accreditation No. 4112/55

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
King Chulalongkorn Memorial Hospital
ผ่าน จลชีววิทยา / MICROBIOLOGY

เลขที่มายื่น 19 C1 กุมภาพันธ์ 2563

โทร. 4958,8,8

Specimen :Urine

วันที่พิมพ์: 18/08/2563 14:01

วันที่ส่งตรวจ : 06/09/2550 10:53

รายการตรวจ / เชื้อ	จำนวนเชื้อ/ผลการทดสอบ	ยา	S/I/R	MIC	Unit
Aerobic culture with AST* 1. <i>Escherichia coli</i>	Colony count >10 ⁵ CFU/ml.	Ampicillin Cefazolin Amoxicillin/Clavulanic Gentamicin Amikacin Ciprofloxacin Sulperazone Cefotaxime Ceftazidime Imipenem Cefepime Cefoxitin Ertapenem ESBL	R R S R R S S I R S S S S S		
<p>Strains of <i>Klebsiella</i> sp and <i>E. coli</i> that produce extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs) may be clinically resistant to therapy with penicillins, cephalosporins, or aztreonam, despite apparent in vitro susceptibility to some of these agents</p>					
					POSITIVE

Requested by : 06/09/2550 10:53 08/09/2550 12:59:26
- การทดสอบที่ไม่ได้ขอการรับรอง ISO 15189 Accreditation No. 4112/55 (เฉพาะเนื่องปฏิบัติการผ่านการรับรองความสามารถแล้ว)

รูปที่ 2 ผลการเพาะเชื้อปัสสาวะแสดงชนิดของแบคทีเรียและความไวต่อยาต้านจุลชีพ