

Extended-Spectrum β -Lactamases Producing in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from specimens of Patients in Ratchaburi Hospital (2009-2013)

Abstract

Puncharat Wongut-sa, B.S.*

Problem of bacterial resistance to antimicrobial therapy is trends to increase, especially beta-lactam group. They can produce enzyme that break down the drugs. In this study, the prevalence and antibiotic susceptibility patterns of extended-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates collected from specimens of patients attending Ratchaburi Hospital. During 2009 and 2013. The retrospective study of bacterial specimen were cultured in Microbiology Laboratory. It was found that, 13,969 strains of *Escherichia coli* and 7,221 strains of *Klebsiella pneumoniae* were isolated. ESBLs producing strains were found in 7,517 (53.8%) isolates of *Escherichia coli* and 3,017 (41.8%) isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Extended-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* and were most commonly obtained from the urine (54.0%), followed by sputum (17.1%) and wound-pus (15.6). The ESBLs producing *Klebsiella pneumoniae* isolates were most commonly obtained from the sputum (40.6%), followed by the urine (35.6%) and wound-pus (8.7%). The most prevalence of extended-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates were found from medicine department (36.7%). The susceptibility of extended-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates to ampicillin/sulbactam, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, and norfloxacin were less than 50% More than 90% of extended-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates were susceptible to amikacin, ertapenem and imipenem. The study indicated that there was increasing tendency in the prevalence of extended-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Ratchaburi Hospital. Therefore, it is necessary for more surveillance and control of antimicrobial resistance spread especially appropriate antimicrobial selection for therapy.

Keywords: Extended-spectrum β -lactamases, Antimicrobial Susceptibility test, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*

*Department of Medical Technology, Ratchaburi Hospital, Ratchaburi Province

เชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* สายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยใน โรงพยาบาลราชบุรีตั้งแต่ ปี 2552-2556

บทคัดย่อ

บุญชรสมบัติ วงษ์อุตสาห, วท.บ.*

ปัญหาของเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพมีแนวโน้มที่เพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะยาในกลุ่ม Beta-lactam ซึ่งเชื้อมีการสร้างเอนไซม์มาทำลายยา จุดประสงค์ในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เพื่อศึกษาอัตราการตรวจพบและแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ Extended-Spectrum β -lactamases (ESBLs) ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลราชบุรีตั้งแต่ปี 2552-2556 โดยการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังจากผลการเพาะเชื้อและการวินิจฉัยจากสิ่งส่งตรวจที่งานห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาผลการศึกษาพบเชื้อ *Escherichia coli* จำนวน 13,969 สายพันธุ์ และเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* จำนวน 7,221 สายพันธุ์ ในจำนวนนี้พบเชื้อ *Escherichia coli* ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases จำนวน 7,517 (ร้อยละ 53.8) และ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases จำนวน 3,017 (ร้อยละ 41.8) เชื้อ *Escherichia coli* ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases พบมากที่สุดในสิ่งส่งตรวจจาก ปัสสาวะ (ร้อยละ 54.0) รองลงมาเสมหะ (ร้อยละ 17.1) และตัวอย่างจากแผล (ร้อยละ 15.6) เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases พบมากที่สุดในสิ่งส่งตรวจจาก เสมหะ (ร้อยละ 40.6) รองลงมาปัสสาวะ (ร้อยละ 35.6) และตัวอย่างจากแผล (ร้อยละ 8.7) เมื่อทำการศึกษาแยกตามแผนกของผู้ป่วย พบเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases มากที่สุดในแผนกอายุรกรรมจากแบบแผนความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ พบว่า เชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases มีความไวต่อยาต่ำกว่าร้อยละ 50 ในยา Ampicillin/Sulbactam, Ciprofloxacin, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Gentamicin และ Norfloxacin พบที่มีความไวต่อยาสูงกว่าร้อยละ 90 ในยา Amikacin, Ertapenem และ Imipenem จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าอัตราการพบ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases ในโรงพยาบาลราชบุรีมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องเฝ้าระวังและควบคุมการแพร่กระจายเชื้อ รวมทั้งการเลือกใช้อยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมเพื่อลดปัญหาการดื้อยาดื้อยา

คำสำคัญ: Extended-spectrum β -lactamases ความไวต่อยาต้านจุลชีพ *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*

*กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลราชบุรี จังหวัดราชบุรี

บทนำ

ในปัจจุบัน ปัญหาการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียมีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้น และเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก การดื้อยาของแบคทีเรียเกิดขึ้นจากหลายกลไก กลไกที่นับว่ามีความสำคัญและพบบ่อยที่สุดคือ การสร้างเอนไซม์ Extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) ซึ่งพบได้ในเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สำคัญ ได้แก่ *Escherichia coli* (*E.coli*) และ *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*)

ESBLs คือ เอนไซม์เบต้าแลคทาเมสชนิดขยาย เอนไซม์นี้สามารถสลายยาในกลุ่ม β -lactams ได้แก่ Penicillins, Narrow-spectrum extended-spectrum cephalosporin และ Monobactams⁽¹⁾ การทำงานของเอนไซม์กลุ่มนี้ถูกยับยั้งด้วยสารต้านเบต้าแลคทาเมส (Beta-lactamase inhibitor) ได้แก่ Clavulanic acid, Sulbactam และ Tazobactam ยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ ESBLs ส่วนใหญ่พบอยู่บนพลาสมิด จึงทำให้เกิดการถ่ายทอดยีนดื้อยาจากแบคทีเรียชนิดหนึ่งไปยังอีกชนิดหนึ่ง ทำให้เกิดการแพร่กระจายของ ESBLs⁽²⁾ เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วปัจจุบันเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs มีจำนวนเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องและส่งผลให้เกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในกลุ่มอื่นๆ ได้ ดังนั้นการศึกษ้อัตราการตรวจพบเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs จึงเป็นข้อมูลที่มีความสำคัญในเชิงระบาดวิทยา และใช้เป็นข้อมูลประกอบการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษ้อัตราการตรวจพบและรูปแบบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในโรงพยาบาลราชบุรี

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552-ธันวาคม พ.ศ. 2556 โดยการวิเคราะห์ข้อมูลจาก

1. การเพาะเชื้อการวินิจฉัยเชื้อแบคทีเรียจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่ส่งมาที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา

2. นำสิ่งส่งตรวจมาทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพ ตามมาตรฐาน (Clinical and Laboratory Standards Institute:CLSI) โดยวิธี Disc diffusion method ของ Kirby-Bauer

3. ทดสอบหาเอนไซม์ ESBLs โดยวิธี Combined disc method ซึ่งทำการเปรียบเทียบค่า Inhibition zone ระหว่าง Ceftazidime กับ Ceftazidime/Clavulanic acid และ Cefotaxime กับ Cefotaxime/Clavulanic acid ถ้า Inhibition zone ของแผ่นยาทั้งคู่ใดคู่หนึ่งหรือทั้งสองคู่ให้ความแตกต่างระหว่างขนาดของ Inhibition zone มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตร แสดงว่าเชื่อนั้นสร้างเอนไซม์ ESBLs

4. ประมวลผลข้อมูลโดยโปรแกรม Microbiology Laboratory (MLAB)

5. นำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและแสดงค่าเป็นร้อยละ

ผลการศึกษา

จากการศึกษาข้อมูลจากสิ่งส่งตรวจผู้ป่วยที่ส่งมาเพาะเชื้อตั้งแต่ปี 2552-2556 พบเชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ร้อยละ 51.1, 53.9, 53.5, 53.6 และ 57.2 ตามลำดับ สำหรับเชื้อ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบร้อยละ 43, 43.8, 40.9, 40.1 และ 41.1 ตามลำดับ ดังแสดงในตาราง 1

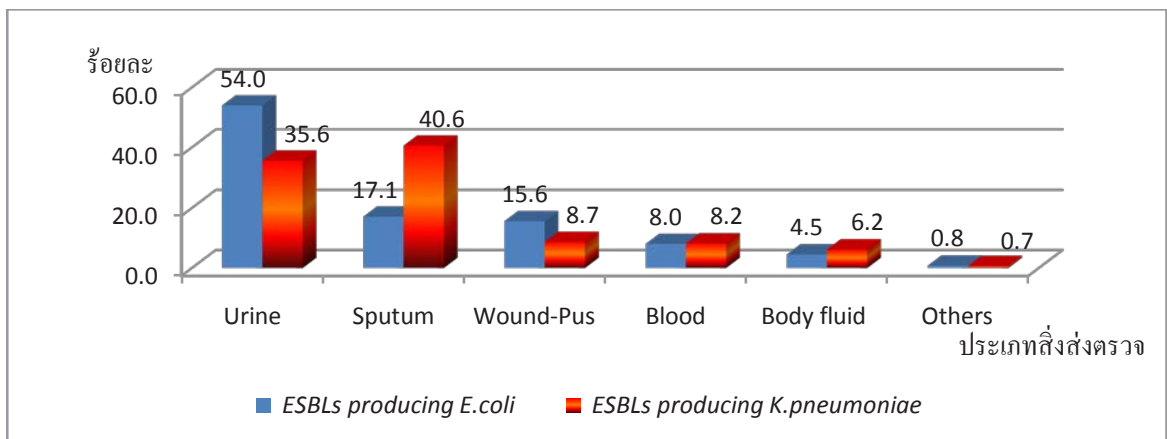
ตาราง 1 การพบเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs

ปี	<i>E.coli</i>			<i>K.pneumoniae</i>		
	No. of isolation	ESBLs		No. of isolation	ESBLs	
		จำนวน	ร้อยละ		จำนวน	ร้อยละ
2552	3,204	1,640	51.2	1,546	666	43.1
2553	2,508	1,353	53.9	1,257	551	43.8
2554	2,724	1,459	53.6	1,476	605	41.0
2555	2,794	1,498	53.6	1,441	578	40.1
2556	2,739	1,567	57.2	1,501	617	41.1
Total	13,969	7,517	53.8	7,221	3,017	41.8

เมื่อทำการศึกษาโดยจำแนกตามชนิดของสิ่งส่งตรวจ พบเชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบมากที่สุดในสิ่งส่งตรวจจากปัสสาวะ ร้อยละ 54.0 รองลงมาจากเสมหะ ร้อยละ 17.1 และพบน้อยที่สุดในตัวอย่างอื่นๆ (เช่น ชี้นเนื้อ และปลายสาย tip)

ร้อยละ 0.8 สำหรับเชื้อ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบมากที่สุดในสิ่งส่งตรวจจากเสมหะ ร้อยละ 40.6 รองลงมาจากปัสสาวะ ร้อยละ 35.6 และพบน้อยที่สุดในตัวอย่างอื่นๆ (เช่น ชี้นเนื้อ และปลายสาย tip) ร้อยละ 0.7 ดังแสดงในรูปภาพที่ 1

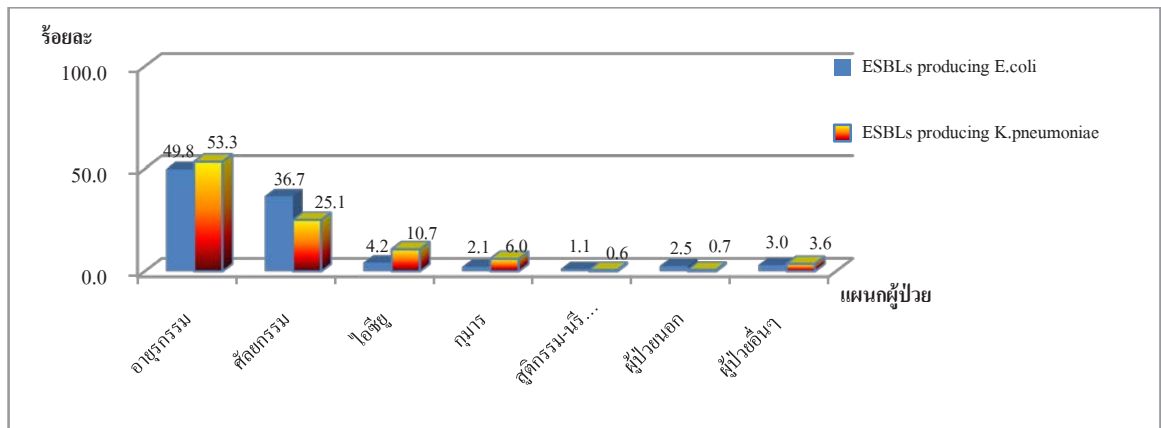
รูปภาพที่ 1 แผนภูมิแสดงร้อยละของเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ที่ตรวจพบจำแนกตามประเภทสิ่งส่งตรวจ



เมื่อทำการศึกษาแยกตามแผนกของผู้ป่วย พบเชื้อ *E.Coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบมากที่สุดในแผนกอายุรกรรม รองลงมา

ได้แก่ ศัลยกรรม และไอซียูตามลำดับดังแสดงในรูปภาพที่ 2

รูปภาพที่ 2 แผนภูมิแสดงร้อยละของเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ที่ตรวจพบจำแนกตามแผนกผู้ป่วย



จากการศึกษาผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ พบว่า เชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs มีความไวต่อยา Amikacin, Cefoperazone/Sulbactam, Ertapenem, Imipenem และ Cefoxitin มากกว่า

ร้อยละ 50 และมีความไวต่อยาต่ำกว่าร้อยละ 50 ในยา Ampicillin/sulbactam, Ciprofloxacin, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Gentamicin และ Norfloxacin ดังแสดงในตาราง 2 และ 3 ตามลำดับ

ตาราง 2 แบบแผนความไวของเชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ต่อยาต้านจุลชีพ

Antimicrobial agent	Percentage of susceptible of <i>E.coli</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs				
	ปี 2552	ปี 2553	ปี 2554	ปี 2555	ปี 2556
Amikacin	98	98	96	95	97
Cefoperazone/Sulbactam	78	81	87	88	86
Ertapenem	99	99	98	99	99
Imipenem	100	99	99	99	99
Cefoxitin	82	82	83	82	81
Ampicillin/Sulbactam	24	28	39	35	32
Ciprofloxacin	20	22	25	24	22
Trimethoprim-sulfamethoxazole	20	24	22	23	24
Gentamicin	29	32	33	35	35
Norfloxacin	21	20	20	20	18

ตาราง 3 แสดงแบบแผนความไวของเชื้อ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ต่อยาต้านจุลชีพ

Antimicrobial agent	Percentage of susceptible of <i>K.pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs				
	ปี 2552	ปี 2553	ปี 2554	ปี 2555	ปี 2556
Amikacin	93	96	97	98	98
Cefoperazone/Sulbactam	50	58	52	56	55
Cefoxitin	87	87	86	85	85
Ertapenem	98	97	96	94	93
Imipenem	100	100	98	95	95
Ampicillin/Sulbactam	9	11	19	14	10
Ciprofloxacin	22	28	28	24	22
Trimethoprim-sulfamethoxazole	9	13	9	9	10
Gentamicin	38	40	48	43	38
Norfloxacin	36	33	36	26	30

วิจารณ์

จากการศึกษาอัตราการตรวจพบเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ในโรงพยาบาลราชบุรีเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆ⁽³⁻⁴⁾ พบว่ามีอัตราการตรวจพบใกล้เคียงกันกับการศึกษาของ Yoo และคณะ⁽⁵⁾ ณ ประเทศเกาหลี ที่พบเชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ร้อยละ 45.3 และ เชื้อ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ร้อยละ 42.7 และการศึกษาที่โรงพยาบาลพุทธชินราช⁽⁶⁾ ที่มีอัตราการตรวจพบ เชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ร้อยละ 53.4 และเชื้อ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ร้อยละ 53.6 และในการศึกษารั้งนี้พบว่าเชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปีเนื่องจากเป็นเชื้อที่พบได้บ่อยจากสิ่งส่งตรวจ เป็นเชื้อก่อโรค และเป็นเชื้อประจำถิ่นตามร่างกายมนุษย์จึงมีโอกาสมากที่จะพบการดื้อยา⁽⁷⁾

เมื่อศึกษาโดยจำแนกตามชนิดของสิ่งส่งตรวจ พบว่าเชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบมากที่สุดเป็นสิ่งส่งตรวจจากปัสสาวะร้อยละ 54 โดยพบมากที่สุดเช่นเดียวกันกับในการศึกษาที่

โรงพยาบาลศิริราช⁽⁸⁾ และการศึกษาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี⁽⁹⁾ พบเชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบมากในสิ่งส่งตรวจจากปัสสาวะร้อยละ 39 และเชื้อ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบในสิ่งส่งตรวจจากเสมหะร้อยละ 40.6 เช่นเดียวกับการศึกษาของโรงพยาบาลน่าน⁽¹⁰⁾ เชื้อ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบในสิ่งส่งตรวจจากเสมหะร้อยละ 45.8 ซึ่งจากการศึกษาความสัมพันธ์กับชนิดของสิ่งส่งตรวจและร้อยละของการพบเชื้อ พบว่าเชื้อเหล่านี้ เป็นเชื้อประจำถิ่นจึงทำให้พบในตัวอย่างปัสสาวะและเสมหะมากกว่าตัวอย่างชนิดอื่นที่เป็น Blood และ Body fluid⁽¹¹⁾

สำหรับการศึกษาจำแนกตามแผนกของผู้ป่วย พบเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบมากในแผนกอายุรกรรม ศัลยกรรม และไอซียูตามลำดับ เนื่องจากเป็นแผนกที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพมากและเป็นประจำ จึงทำให้เกิดโอกาสพบเชื้อสายพันธุ์ที่ดื้อยามากขึ้น⁽¹²⁾

เมื่อศึกษาต้านจุลชีพที่สามารถใช้กับเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ได้ดีนั้นได้แก่ Amikacin, Ertapenem และ

Imipenem ซึ่งเหมือนกับการศึกษาอื่นๆ⁽¹³⁻¹⁴⁾ และจากการศึกษาแนวโน้มความไวของเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ต่อยาต้านจุลชีพกลุ่ม Carbapenem พบว่ายังมีความไวค่อนข้างสูงแต่ในช่วงตั้งแต่ปี 2555 พบความไวของยากลุ่ม Carbapenem ซึ่งได้แก่ Ertapenem และ Imipenem ต่อเชื้อ *K.pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs เริ่มมีแนวโน้มลดลง เนื่องจากยากลุ่ม Carbapenem ถูกใช้เป็นยาหลักในการรักษาผู้ที่ติดเชื้อชนิดที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ดังนั้นควรต้องเฝ้าระวัง เพราะจะก่อให้เกิดเป็นเชื้อดื้อยาในกลุ่ม Carbapenem⁽¹⁵⁾

สรุป

จากการศึกษา แสดงให้เห็นว่าอัตราการพบของเชื้อ *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นและส่วนใหญ่เชื้อจะดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิดและมีโอกาสพัฒนาเป็นเชื้อดื้อยาในกลุ่ม Carbapenem ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องควรมีการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา กำหนดการแพร่กระจายเชื้อไม่ให้เชื้อที่ดื้อยาเพิ่มจำนวนมากขึ้น และมีการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับการรักษาที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Navan-Venezia S, Leavitt A, Ben-Ami R, Aharoni Y, Schwaber MJ, Schwartz D, et al. Evaluation of accelerates protocol for detection of extended-spectrum β -lactamases-producing gram-negative bacilli from positive blood cultures. JCM 2005;43:439-41.
2. ภัทรชัย กীরติสิน, อนุชา อภิสารธนรักษ์. Beta-lactamase ในแบคทีเรียแกรมลบ จากความรู้พื้นฐานสู่เวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: วี.เจ. พรินติ้ง; 2555.
3. Ingviya N, Hortiwakul R, Chayakul P, Thamjarungwong B. Prevalence and susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing extended spectrum β -lactamases in Songklanagarind Hospital, Thailand. J Infect Dis Antimicrob Agents 2003;20:127-34.
4. ไพโรจน์ เสาน่วม. ระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ที่เกิดจากเชื้อ *Escherichia Coli* หรือ *Klebsiella Pneumoniae* ที่ผลิต Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBLs) ในโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไปในประเทศไทย. [อินเทอร์เน็ต]. 2551 [เข้าถึงเมื่อ 8 ธันวาคม 2557]; เข้าถึงได้จาก <http://dcms.thailis.or.th/tdc/browse.php>
5. Yoo JS, Byeon J, Yang J, Yoo JI, Chung GT, Lee YS. High prevalence of extended-spectrum betalactamases and plasmid-mediated AmpC betalactamases in Enterobacteriaceae isolated from longterm care facilities in Korea. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;67(3):261-5.
6. Teerapunton S, Norcamla S, Sathan S, Boutip S. Results of ESBL and AmpC β -lactamase Detection in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* by Inhibitor based Method, Buddhachinaraj Medical Journal 2010;27(2):212-8.
7. พนิดา ชัยเนตร, มาลัย วรจิตร. การใช้ยาต้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการในการรักษาโรคติดเชื้อ. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์พิฆเนศ, 2525:11-22.

8. Chayakulkeeree M, Junsriwong P, Keerasuntonpong A, Tribuddharat C, Thamlikitkul V. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase producing gramnegative bacilli at Siriraj Hospital, Thailand 2003. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005;36:1503-9.
9. Chaikittisuk N, Munsrichoom A. Extended-spectrum β -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.
10. เดชพิภักดิ์ อมรทิพย์วงศ์, ปวีญา มงคลวิสุทธิ, พวงมณี จิตดวงศ์พันธุ์, อำไพ สุภาจัน, วิภาสรา นนทสิทธิ์. ความชุกของเชื้อ *K.pneumoniae* และ *E.coli* ชนิดสร้างเอนไซม์ extende-dspectrum β -lactamase ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลน่าน และโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดน่าน ระหว่างปี พ.ศ. 2547-2553. วารสารเทคนิคการแพทย์ เชียงใหม่ 2554;44(3):169-75.
11. Chanawong A, Zzli FH, Heritage J, Lulitanond A, Hawkey PM. SHV-12,SHV-5,SHV-2a and VEB-1 extended-spectrum β -lactamase in gram-negative bacteria isolated in a university hospital in Thailand. J Antimicrob Chermother 2001;48:839-52.
12. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention. Clin Infect Dis 2011;53:60-7.
13. Dalela G. Prevalence of Extended Spectrum Beta lactamase (ESBL) producers among gram negative bacilli from various clinical isolates in a Tertiary Care Hospital at Jhalawar, Rajasthan, India. J ClinDiagnRes [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 26];2:182-87. Available from:<http://www.jcdr.net/articles/PDF/1926/9-%203537.A.pdf>
14. Kolar M, LatalT, Cermak P, Bartonikova, Chmelarova E, Sauer P, Kesselova M. Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates in the Czech Republic. Int. J. Antimicrob. Agents 2006;28:49-53.
15. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect 2002;8:321-31.