



วารสาร ไทยโคโยมิคอปินันท์

ปีที่ 4 ฉบับที่ 3 เดือนตุลาคม 2552 (หน้า 1-16)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



สถานการณ์การติดเชื้อ และกลไกการดื้อยา โดยเชื้อ *Acinetobacter baumannii*

วิชัย สันติมาลีวรกุล¹, สุทธิพร ภัทรชยากุล², โปยม วงศ์ภูวรักษ์²

1. ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
2. ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

รหัส 1-000-SPU-000-0910-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 22 ตุลาคม พ.ศ. 2552

วันที่หมดอายุ: 22 ตุลาคม พ.ศ. 2554

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบถึงสถานการณ์การติดเชื้อ และโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจาก *A.baumannii*
2. เพื่อทราบถึงลักษณะทางจุลชีววิทยา และการก่อโรคของเชื้อ *A.baumannii*
3. เพื่อทราบถึงกลไกการดื้อยาชนิดต่างๆ และประยุกต์ใช้ข้อมูลดังกล่าวในการอธิบายการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มต่างๆ ได้

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันอัตราการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) เพิ่มขึ้นในหลายประเทศทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เชื้อดังกล่าวเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล ทั้งการติดเชื้อที่ปอด การติดเชื้อในเลือด การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ เป็นต้น ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* มีจำกัด ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาในการรักษาการติดเชื้อนี้เป็นอย่างมาก ทั้งนี้เนื่องจากเชื้อชนิดนี้ดื้อต่อยาต้านจุลชีพด้วยกลไกหลายกลไก ได้แก่ 1) การสร้างเอนไซม์ทำลายยา 2) การลดการนำยาเข้าเซลล์โดยลดการสร้าง porin 3) การขับยาออกจากเซลล์ (efflux pump) และ 4) การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยา โดยกลไกการดื้อยาที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ การสร้างเอนไซม์ทำลายยา เช่น Amp-C β -lactamase, OXA-type carbapenemase และ metallo- β -lactamase ซึ่งพบว่าเอนไซม์ 2 ชนิดหลังสามารถทำลายยา β -lactam ได้ทั้งกลุ่มรวมถึงยาในกลุ่ม carbapenems กลไกการดื้อยาในเชื้อตัวหนึ่งๆ อาจเกิดจากกลไกใดกลไกหนึ่ง หรือ อาจเกิดขึ้นพร้อมกันในหลายกลไกก็เป็นได้ ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในการเลือกยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาการติดเชื้อดื้อยาคือชนิดนี้ ดังนั้นเภสัชกรควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการดื้อยาของ *A. baumannii* เป็นอย่างดี เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการเลือกยาต้านจุลชีพในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อชนิดนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: *Acinetobacter baumannii* กลไกการดื้อยา การติดเชื้อ

1. สถานการณ์ปัจจุบันของการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*

ปัจจุบันโรคติดเชื้อแบคทีเรียนับเป็นปัญหาที่สำคัญ โดยเฉพาะโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งเชื้อสาเหตุมีทั้งแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococci spp.* แบคทีเรียแกรมลบ ที่สำคัญได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *A. baumannii* การติดเชื้อ *A. baumannii* ในโรงพยาบาลกำลังเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลกรวมทั้งในประเทศไทย อันเนื่องมาจากเชื้อชนิดนี้มีการดื้อยาต้านจุลชีพหลายชนิดและผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อนี้มีอัตราการตายที่สูง จากการสำรวจผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดจำนวน 24,179 รายในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าเชื้อ *A. baumannii* เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นลำดับที่สอง (43.4%) ในผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก⁽¹⁾ ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่สอดคล้องกับในประเทศสเปนที่พบว่า *A. baumannii* เป็นสาเหตุของการติดเชื้อลำดับที่สามในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ โดยมีอัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8.3 ในปี ค.ศ. 2003 เป็นร้อยละ 8.8 ในปี ค.ศ. 2005⁽²⁾ ส่วนในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบว่ามีอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลเนื่องจาก *A. baumannii* เพิ่มขึ้นจาก 25 ครั้งต่อผู้ป่วย 10,000 ราย ในปี ค.ศ. 1999 เป็น 55 ครั้งต่อผู้ป่วย 10,000 ราย ในปี ค.ศ. 2003⁽³⁾ ประเทศไทยเองก็กำลังเผชิญปัญหาอัตราการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน จากการรายงานของศูนย์เฝ้าระวังจุลชีพดื้อยาแห่งชาติ พบว่าเชื้อ *A. baumannii* ที่แยกได้จากเสมหะผู้ป่วยทั่วประเทศเพิ่มจากร้อยละ 14 ในปี ค.ศ. 2005 เป็นร้อยละ 17 ในปี ค.ศ. 2007 และจัดเป็นเชื้อแบคทีเรียลำดับที่สี่ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจทั้งหมดของผู้ป่วย⁽⁴⁾

2. ความสำคัญและความรุนแรงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ในทางคลินิก

เมื่อเปรียบเทียบการติดเชื้อ *A. baumannii* ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพกับกรณีติดเชื้อไม่ดื้อยา พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและการเสียชีวิตที่สูงกว่าการติดเชื้อที่ไวกับยา จากการศึกษารายงานของ Lee และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยาหลายชนิด (multi-drugs resistant *A. baumannii*; MDR- *A. baumannii*) ต้องอยู่โรงพยาบาลเพิ่มขึ้น 13.4 วัน และเสียค่าใช้จ่ายเพิ่ม 3,758 เหรียญสหรัฐเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ไม่ใช่ MDR- *A. baumannii*⁽⁵⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MDR- *A. baumannii* มีอัตราการตายที่สูง ดังการศึกษาของ Kuo และคณะที่พบว่าอัตราการตายที่ 30 วัน หลังการรักษาสูงถึงร้อยละ 49⁽⁶⁾ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Tseng และคณะที่พบอัตราการตายหลังการติดเชื้อในวันที่ 2, 7, 15, 30, และหลังออกจากโรงพยาบาลเท่ากับร้อยละ 23.2, 30.4, 37.5, 48.2, และ 60.7, ตามลำดับ⁽⁷⁾ ดังนั้นนอกจากจะส่งผลกระทบต่อตัวผู้ป่วยโดยตรงแล้วการติดเชื้อ *A. baumannii* ยังเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลอีกด้วย

3. จุลชีววิทยา และการก่อโรคของเชื้อ *A.baumannii*

Acinetobacter เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ มีรูปร่างแบบ coccobacilli มีขนาดประมาณ 1.0 ถึง 1.5 x 1.5 ถึง 2.5 μm เมื่อทดสอบด้วย oxidase test และ motility test (การทดสอบการเคลื่อนที่) ให้ผลลบ โดยสปีชีส์ที่พบว่าเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในมนุษย์มากที่สุด ได้แก่ *A. baumannii*⁽⁸⁾

กลไกในการก่อโรคของ *A. baumannii* ในมนุษย์นั้น ประกอบด้วยสมมติฐาน 4 ข้อ ดังนี้ 1) มีสาร polysaccharide บริเวณแคปซูลทำให้สามารถจับเซลล์เยื่อบุได้ดี 2) มี fimbriae ทำให้สามารถจับกับเซลล์เยื่อบุได้ดี 3) สร้างเอนไซม์บางชนิดที่ทำลายไขมันปกคลุมเนื้อเยื่อทำให้เชื้อจับเซลล์ได้ง่ายขึ้น และ 4) ความเป็นพิษต่อเซลล์โดยตรงจากคุณสมบัติของ lipopolysaccharide และ lipid A ของเชื้อ⁽⁸⁾

A. baumannii เป็นเชื้อที่สามารถคงทนอยู่ในสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาลได้เป็นเวลานาน ผลจากการศึกษาพบว่าสามารถเพาะเชื้อ *A. baumannii* ได้จากอ่างล้างมือ พื้นห้อง และเตียงผู้ป่วยในโรงพยาบาล^(9, 10) และพบว่าเชื้อคงทนอยู่ในสิ่งแวดล้อมเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 13 วัน จากเหตุผลข้างต้นจึงทำให้ *A. baumannii* เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่สำคัญทั้งการติดเชื้อที่ปอด การติดเชื้อในเลือด การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และ เยื่อบุช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ เป็นต้น⁽⁸⁾

4. กลไกการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii*

ปัจจุบันทั่วโลกกำลังประสบปัญหาเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *A. baumannii* ที่ดื้อยาหลายชนิด (MDR- *A. baumannii*) โดยเกณฑ์ในการจัดเป็น MDR-*A. baumannii* คือ เชื้อมีการดื้อยาด้านจุลชีพตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป จากกลุ่มยา หรือชื่อยาดังต่อไปนี้ คือ aminoglycosides, antipseudomonal penicillins, carbapenems, cephalosporins, quinolones, colistin, ampicillin/sulbactam, cefoperazone/sulbactam หรือ tetracyclines⁽¹¹⁾ โดยกลไกการดื้อยาที่พบใน *A.baumannii* มีทั้งหมด 4 กลไก ได้แก่ 1) การสร้างเอนไซม์ทำลายยา 2) การลดการนำยาเข้าเซลล์โดยลดการสร้าง porin 3) การขับยาออกจากเซลล์ และ 4) การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยา ซึ่งกลไกการดื้อยาในเชื้อตัวหนึ่งๆ อาจเกิดจากเพียงกลไกใดกลไกหนึ่ง หรือ อาจเกิดขึ้นพร้อมๆ กันในหลายๆ กลไกก็เป็นได้⁽⁸⁾

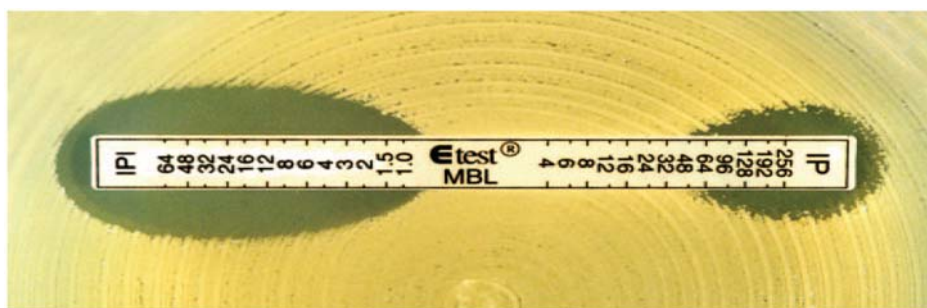
4.1 การสร้างเอนไซม์ทำลายยา

การดื้อยาของเชื้อ MDR- *A. baumannii* โดยการสร้างเอนไซม์นั้น มีรายงานการสร้างเอนไซม์หลากหลายชนิดด้วยกัน ทั้งที่ทำลายยากกลุ่ม β -lactam ได้แก่ Amp-C β -lactamase, OXA-type carbapenemase และ metallo- β -lactamase ซึ่งไปทำลายส่วนโครงสร้างตรงวงแหวน β -lactam ring และการทำลายยากกลุ่ม aminoglycosides เช่น aminoglycoside-modifying enzymes โดยการเติมหมู่บางชนิดในโครงสร้างยาทำให้ยาออกฤทธิ์ไม่ได้

carbapenemase คือ เอนไซม์ที่สามารถทำลายยาในกลุ่ม carbapenems (imipenem และ meropenem) ซึ่งถือว่าเป็นยาในกลุ่ม β -lactam ที่ในอดีตใช้ในการรักษาเชื้อ *A. baumannii* ได้ดี โดยเชื้อที่ดื้อต่อยา กลุ่ม carbapenems มีชื่อเรียกว่า carbapenem-resistant *A. baumannii* (CR-*A. baumannii*) นอกจากจะทำลายยาในกลุ่ม carbapenems แล้ว carbapenemase ยังทำลายยาในกลุ่ม β -lactam ชนิดอื่นๆ เช่น ceftazidime, cefoperazone, cefipime, piperacillin^(8, 12) carbapenemase ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ตามลักษณะโครงสร้างโมเลกุลและ co-factors ที่ใช้ต่างกัน ได้แก่ OXA-type carbapenemase และ metallo- β -lactamase (MBL)

OXA-type carbapenemase เป็นเอนไซม์ β -lactamase ที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม D ตามโครงสร้างทางโมเลกุล หรือ 2d ตามชนิด substrate ของเอนไซม์ ในปัจจุบันพบ OXA-type carbapenemase มากกว่า 45 ชนิด โดยมีอยู่ 4 กลุ่มใหญ่ (จำนวนทั้งสิ้น 9 ชนิด) ที่พบใน *A. baumannii* ได้แก่ กลุ่มที่ 1 มี 3 ชนิด คือ OXA-23, OXA-27, และ OXA-49 กลุ่มที่ 2 มี 4 ชนิด คือ OXA-24, -25, -26, และ -40. กลุ่มที่ 3 และ 4 มีกลุ่มละ 1 ชนิด คือ OXA-51 และ OXA-58 ตามลำดับ^(12, 13) พบว่า OXA-type carbapenemase ที่สร้างจาก *A. baumannii* มีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ ตัวอย่างเช่น Valenzuela และคณะ พบเชื้อ CR-*A. baumannii* ที่ผลิต OXA-23 และ OXA-51 ในประเทศออสเตรเลีย⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานการพบ OXA-51 และ OXA-58 ในประเทศอิตาลี⁽¹⁵⁾ และ OXA-58 ในประเทศกรีซ⁽¹²⁾ ส่วน OXA-40 มีรายงานการพบในประเทศสหรัฐอเมริกา⁽¹⁶⁾

Metallo- β -lactamase (MBL) ซึ่งเป็น carbapenemase อีกชนิดหนึ่ง จัดเป็นเอนไซม์ β -lactamase ที่อยู่ในกลุ่ม B ตามโครงสร้างทางโมเลกุล หรือ กลุ่ม 3 ตามชนิด substrate ของเอนไซม์ เอนไซม์ชนิดนี้ต้องการสังกะสี (Zn) เป็น co-factor ในปฏิกิริยาทำลายยา คุณสมบัติดังกล่าวนี้ทำให้สามารถแยกเชื้อที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ว่าสร้าง MBL หรือไม่ โดยการใส่ ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) ซึ่งช่วยจับสังกะสีไว้ ทำให้ MBL ทำงานไม่ได้ เชื้อจึงกลับมาไวต่อยาในกลุ่ม carbapenems ได้ (รูปที่ 1) โดยเกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสินคือ ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้ (minimum inhibitory concentration, MIC) ของยา carbapenem ร่วมกับ EDTA น้อยกว่า 3 เท่าของ MIC ของยา carbapenem เพียงชนิดเดียว⁽¹⁷⁾



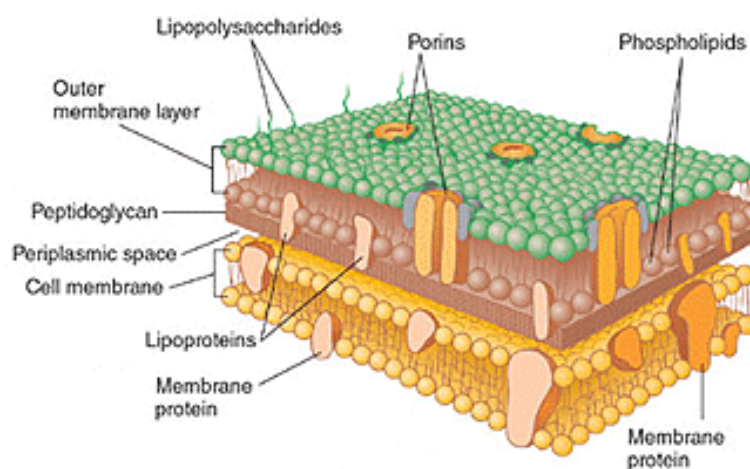
รูปที่ 1 การทดสอบ MBL ด้วยแผ่นยาชนิด E-test กับเชื้อ *Acinetobacter* spp. ปลายด้านซ้าย (IPI) เป็นยา imipenem ซึ่งมี EDTA ร่วมด้วยทำให้ MBL ทำงานไม่ได้ เกิดเป็น clear zone ชัดเจน ส่วนปลายด้านขวา (IP) มีเพียงยา imipenem จึงถูกทำลายโดย MBL โดยค่า MIC ของยาร่วมกับ EDTA มีค่า < 1 μ g/mL เมื่อเทียบกับ MIC ของยา imipenem เดี่ยวๆ ซึ่งเท่ากับ 48 μ g/mL จากรูปจึงรายงานผลว่าเชื้อดังกล่าวสร้างเอนไซม์ชนิด MBL (ดัดแปลงจาก Walsh และคณะ⁽¹⁷⁾)

ปัจจุบัน MBL ที่พบใน *Acinetobacter* มีเพียง 3 กลุ่มย่อย คือ IMP-like (imipenemase) VIM-like (Verona-imipenemase) และ SIM-1 (Seoul-imipenemase) โดยกลุ่มย่อย IMP ที่พบได้แก่ IMP-1 ในประเทศอิตาลี ญี่ปุ่น เกาหลี, IMP-2 พบใน อิตาลีและญี่ปุ่น, IMP-4 พบในฮ่องกง, IMP-5 พบในโปรตุเกส, IMP-6 พบในบราซิล และ IMP-11 พบในญี่ปุ่น ส่วนกลุ่มย่อย VIM-1 และ SIM พบในประเทศเกาหลีใต้ นอกจากนี้โครงสร้างทางโมเลกุล substrate และ co-factor แล้ว ความสามารถในการทำลายยาในกลุ่ม carbapenems ของ OXA-type carbapenemase และ MBL มีความแตกต่างกันด้วย โดยเอนไซม์ MBL มีประสิทธิภาพทำลายยาได้ดีกว่ากลุ่ม OXA-type carbapenemase ซึ่งในทางคลินิกนั้นเชื้อที่สร้าง MBL มักมีค่า MIC ที่สูงมากกว่าเมื่อเทียบกับเชื้อที่สร้าง OXA-type carbapenemase ⁽¹²⁾

สำหรับประเทศไทยมีเพียง 2 งานวิจัยที่ตีพิมพ์เกี่ยวกับยีนดื้อยาใน *A. baumannii* งานวิจัยของนิสรา และคณะที่ศึกษาเชื้อ CR- *A. baumannii* จำนวน 16 ตัวอย่าง พบยีนดื้อยา OXA-23 และ IMP-1 จำนวน 15 และ 1 ตัวอย่าง ตามลำดับ ⁽¹⁸⁾ ส่วนการศึกษาของ สราวุฒิจิต และคณะ พบเพียงยีน OXA-23 จำนวน 11 จาก 30 ตัวอย่างและตรวจไม่พบยีน IMP-1 เลย ⁽¹⁹⁾ ส่วนการสร้างเอนไซม์ aminoglycoside-modifying enzymes ที่มีผลต่อการดื้อยาในกลุ่ม Aminoglycosides นั้น จะมีการเติม acetyl, adenylyl หรือ phosphate เข้าไปในโครงสร้างของยา ทำให้ยาออกฤทธิ์ไม่ได้ โดยยีนดื้อยาดังกล่าวสามารถส่งผ่านทาง plasmid หรือ transposon ⁽⁸⁾

4.2 การลดการนำยาเข้าเซลล์โดยลดการสร้าง porin

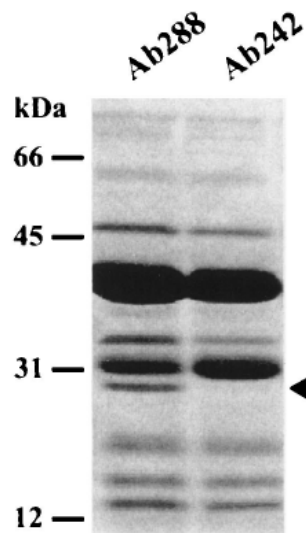
การเข้าสู่ภายในเซลล์แบคทีเรียของยาต้านจุลชีพบางชนิด เช่น β -lactam ไม่สามารถซึมผ่านเข้าได้โดยตรง ต้องใช้ช่องทางในการนำยาเข้า เรียกว่า porin โดยปกติ porin เป็นก้อนโปรตีนที่ประกอบขึ้นให้มีลักษณะคล้ายช่องที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอก (outer membrane) (ดังรูปที่ 2) สำหรับนำสารที่ละลายน้ำได้ดีเข้าสู่เซลล์ เมื่อเชื้อลดการสร้าง porin ช่องทางสำหรับนำยาเข้าเซลล์จึงลดลง ส่งผลให้เชื้อเกิดการดื้อยาต้านจุลชีพได้ ⁽²⁰⁾



รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งของ porin ที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอก (outer membrane)

(Available from: <http://water.me.vccs.edu/courses/ENV108/clipart/cellwall.gif>)

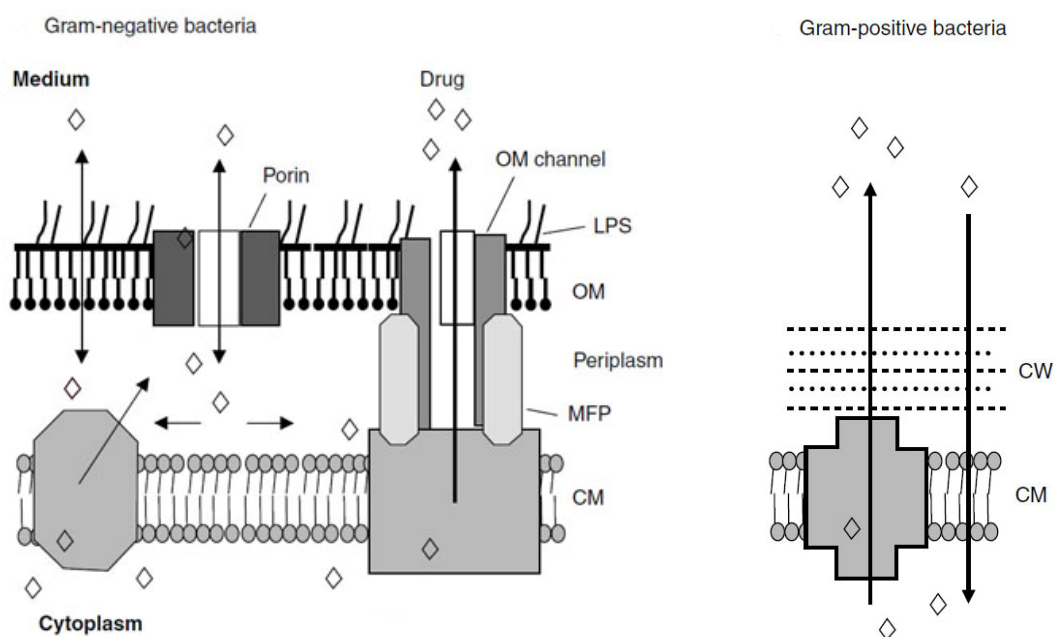
มีหลายการศึกษารายงานการลดการสร้าง porin ที่พบใน CR- *A. baumannii* ดังงานวิจัยของ Quale และคณะ ที่พบว่าเชื้อ CR- *A. baumannii* มีการสร้าง porin ขนาด 37, 44 และ 47 kDa (kilodalton) ลดลง⁽²¹⁾ นอกจากตำแหน่งข้างต้น มีรายงานการสร้าง porin ขนาด 33-36⁽²²⁾, 22 และ 33⁽²³⁾ และ 29 kDa⁽²⁴⁾ ที่ลดลงด้วยเมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อที่ไวต่อยา carbapenems (ดังรูปที่ 3) โดยในเชื้อที่ลดการสร้าง porin ดังกล่าวตรวจไม่พบการสร้างเอนไซม์ทำลายยา จึงสรุปได้ว่ากลไกที่สำคัญอย่างหนึ่งของการดื้อยาชนิดนี้ คือ การลดการสร้าง porin นั้นเอง



รูปที่ 3 การเปรียบเทียบความเข้ม (intensity) ของ porin ขนาด 29 kDa (ลูกศรชี้) โดยด้านขวามือ (Ab242) แยกได้จากเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems ซึ่งลดการสร้าง porin ในขนาดดังกล่าว เมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อที่ไวต่อยา (ตัดแปลงจาก Limansky และคณะ⁽²⁴⁾)

4.3 การขับยาออกจากเซลล์

Efflux pump อยู่ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่ขับยาที่เข้ามาในเซลล์แบคทีเรีย ส่งผลให้ระดับยาในเซลล์ลดลงจนไม่สามารถยับยั้งเชื้อนั้นได้ ลักษณะของ efflux pump ในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบมีความแตกต่างกันในด้านโครงสร้าง โดยระบบ efflux pump ในเชื้อแกรมลบมีลักษณะที่ซับซ้อนและแบ่งออกเป็น 3 ส่วนย่อย (triple-component transporters) คือ ส่วนที่อยู่ใน cytoplasmic membrane (CM) ส่วนที่อยู่ระหว่าง cytoplasmic membrane และ outer membrane (membrane fusion protein (MFP)) และส่วนที่อยู่ใน outer membrane (OM) ในขณะที่ efflux pump ของเชื้อแกรมบวก เป็นระบบที่ไม่ซับซ้อนและมีเพียงองค์ประกอบเดียว (single-component transporters) คือ ส่วนที่อยู่ใน cytoplasmic membrane (CM) (ดังรูปที่ 4)⁽²⁵⁾

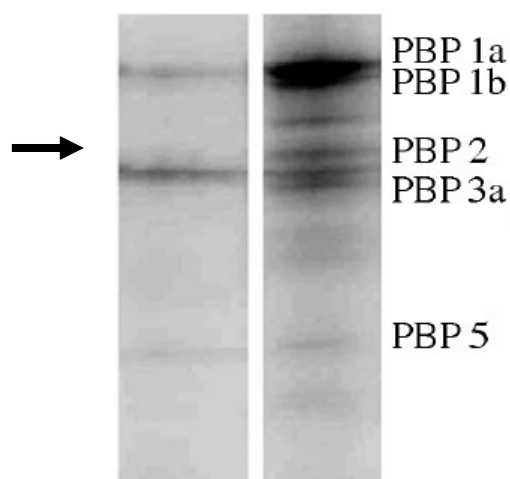


รูปที่ 4 ระบบ efflux pump ในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (ซ้าย) แบ่งออกเป็น 3 ส่วนย่อย คือ ส่วนที่อยู่ใน cytoplasmic membrane (CM) ส่วนที่อยู่ใน periplasmic space (membrane fusion protein (MFP)) และส่วนที่อยู่ใน outer membrane (OM) ส่วนเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (ขวา) efflux pump มีองค์ประกอบเดียว คือ cytoplasmic membrane (CM) (ดัดแปลงจาก Li และคณะ²⁵)

การดื้อยาโดยการสร้าง efflux pump สามารถขับยาต้านจุลชีพออกจากเซลล์ได้หลายกลุ่ม เช่น tetracyclines, chloramphenicol, aminoglycosides, quinolones, และ β -lactams ซึ่งระบบการถูกขับออกจากเซลล์ของยาต้านจุลชีพในปัจจุบันมีหลายชนิด เช่น major facilitator (MF) superfamily, small multidrug resistance (SMR) superfamily, multidrug and toxic compound extrusion (MATE) superfamily, และ resistance-nodulation-cell division (RND) family ส่วนระบบการขับออกยาที่ค้นพบในเชื้อ MDR- *A. baumannii* คือ RND family^(25, 26) จากการศึกษาของ Magnet และคณะ พบเชื้อ MDR- *A. baumannii* ที่มี efflux pump ระบบ RND นอกจากจะขับยาในกลุ่ม β -lactams แล้วยังสามารถขับออกยาได้อีกหลายกลุ่ม เช่น aminoglycosides, fluoroquinolones, tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin และ trimethoprim⁽²⁷⁾ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา Damier-Piolle ที่พบ RND ที่สามารถขับยาในกลุ่ม β -lactams, chloramphenicol, tetracycline, erythromycin, lincosamides, fluoroquinolones, fusidic acid, rifampin, และ trimethoprim เช่นกัน⁽²⁸⁾ เนื่องจากการดื้อยาโดยการสร้าง efflux pump ของ *A. baumannii* สามารถขับยาปฏิชีวนะได้หลายกลุ่ม ทำให้เชื้อชนิดนี้เกิดการดื้อยาแบบไม่จำเพาะหรือดื้อยาหลายกลุ่มพร้อมกันได้

4.4 การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยา

กลไกการดื้อยาประเภทสุดท้าย คือ การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยา เช่น การดื้อยาในกลุ่ม β -lactams เชื่อจะเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยา คือ penicillin binding protein (PBP) ซึ่งมีได้ 2 ลักษณะ คือ การสร้าง PBP ชนิดใหม่ที่ยาจับไม่ได้ให้มากขึ้น หรือ ไปลดการสร้าง PBP ชนิดที่ยาจับได้ ทั้งสองกรณีล้วนส่งผลให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม β -lactams ดังเช่นผลการศึกษาของ Gehrlein และคณะที่พบว่าเชื้อ CR-A. *baumannii* มีการสร้าง PBP ขนาด 24 kDa มากผิดปกติ และลดการสร้าง PBP ขนาด 40,48, 61, 65, 84 และ 94 kDa⁽²⁹⁾ นอกจากนี้ Fernandez-Cuenca และคณะยังพบว่า CR-A. *baumannii* มีการหายไปของ PBP ขนาด 73.2 kDa เมื่อเทียบกับเชื้อที่ไวต่อยา imipenem (ดังรูปที่ 5)⁽³⁰⁾ อย่างไรก็ตามการดื้อยาด้วยกลไกนี้พบได้น้อยในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แต่พบมากกว่าในเชื้อแกรมบวก⁽¹²⁾



รูปที่ 5 การศึกษาขนาดโปรตีนของ penicillin binding protein (PBP) ในเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems (CR-A. *baumannii*) ด้วยวิธี Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) และย้อมด้วย Coomassie blue (ซ้าย) มีการสร้าง PBP ชนิด PBP 1a, 1b, 3a และ 5) ที่ลดลง และมีการหายไปของ PBP 2 (ลูกศรชี้) เมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อ *A. baumannii* ที่ไวต่อยาในกลุ่ม carbapenem (ขวา) (ดัดแปลงจาก Fernandez-Cuenca และคณะ⁽²⁴⁾)

ถึงแม้การดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* มีทั้งหมด 4 กลไกหลักแต่ไม่ได้หมายความว่าเชื้อแต่ละตัว จะอาศัยการดื้อยาเพียงกลไกใดกลไกหนึ่งเท่านั้น เชื้ออาจใช้กลไกข้างต้นร่วมกันเพื่อให้เกิดการดื้อยาระดับสูงก็เป็นได้ ดังการศึกษาของ Bou และคณะ พบว่าการดื้อยาระดับสูงของเชื้อ CR- *A. baumannii* (MIC > 128 μ g/mL เมื่อทดสอบกับ imipenem) ที่แยกได้จากผู้ป่วยน่าจะมีกลไกการดื้อยา 2 กลไก คือ การสร้างเอนไซม์ชนิด OXA-24 และการลดการสร้าง porin ขนาด 22 และ 33 kDa⁽²³⁾

อย่างไรก็ดีการศึกษาเรื่องกลไกการดื้อยาโดยส่วนใหญ่มักเลือกศึกษาเพียงบางกลไก ตัวอย่างเช่น การเลือกศึกษาเฉพาะตรวจหายีนที่สร้างเอนไซม์ทำลายยาเพียงอย่างเดียว หรือ การตรวจหายีนที่สร้างเอนไซม์ทำลายยาที่ไม่ได้ศึกษาครบทุกตัว เช่น ศึกษาเฉพาะ OXA-type carbapenemase หรือ MBL อย่างไรก็ตามหนึ่ง ทำนองเดียวกันแม้กระทั่งการศึกษา MBL เพียงอย่างเดียวก็ไม่ได้ค้นหาครบทุกชนิด เช่น ศึกษาเฉพาะ IMP แต่ไม่ได้ศึกษา VIM หรือ SIM สาเหตุที่เป็นเช่นนี้ เนื่องจากงานวิจัยที่ต้องตรวจหาทุกกลไกพร้อมกันนั้นทำได้ยาก วิธีที่ใช้ในการศึกษาแต่ละกลไกมีความซับซ้อนและแตกต่างกัน และต้องใช้งบประมาณสูง จึงเป็นข้อจำกัดของการวิจัยเกี่ยวกับการมีกลไกการดื้อยาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดของเชื้อ *A. baumannii*

5. ความสำคัญและการประยุกต์ใช้ข้อมูลกลไกการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii*

แม้ว่าข้อมูลของกลไกการดื้อยาใน *A. baumannii* จะมีความซับซ้อนและยังมีประเด็นสำคัญที่ต้องศึกษาอีกมาก อย่างไรก็ตามบทบาทของเภสัชกรซึ่งเป็นผู้รับผิดชอบเกี่ยวกับยา รวมถึงในบางโรงพยาบาลที่เภสัชกรยังมีหน้าที่ประเมินการใช้ยาปฏิบัติอย่างสมเหตุสมผล (drug use evaluation) ด้วย ดังนั้นการทำความเข้าใจเกี่ยวกับการดื้อยาจึงเป็นสิ่งสำคัญ ข้อมูลการดื้อยาที่สามารถประยุกต์ใช้ได้ทางปฏิบัติ เช่น 1) การอธิบายการดื้อยาที่พบทางคลินิก และ 2) การเลือกใช้ยาเพื่อการรักษา ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

5.1 การอธิบายการดื้อยาที่พบทางคลินิก

การดื้อยาที่พบในทางคลินิกของเชื้อ *A. baumannii* อาจเกิดจากเชื้อมีกลไกการดื้อยาหลายชนิดพร้อมกัน ยาบางชนิดไม่เคยใช้ในผู้ป่วยรายนี้มาก่อน หรือ อาจมีการใช้ยาด้านจุลชีพบางชนิดมาแล้ว แต่กลับมีการดื้อยากลุ่มอื่นๆ ตามไปด้วยนั้น อาจอธิบายได้ด้วยกลไกการดื้อยาโดยการสร้าง efflux pump เพราะการดื้อยาด้วยกลไกนี้เป็นแบบไม่เฉพาะเจาะจง เชื้อจึงสามารถขับยาได้หลายกลุ่มออกจากเซลล์ เช่น aminoglycosides, fluoroquinolones, tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin และ trimethoprim⁽²⁷⁾ ในทำนองกลับกัน หากพบการดื้อยาเฉพาะยาชนิดใดชนิดหนึ่ง เช่น การดื้อเฉพาะ aminoglycosides อาจอธิบายได้ว่าเชื้อสายพันธุ์นั้นน่าจะมีกลไกการดื้อยาโดยการสร้างสร้างเอนไซม์ aminoglycoside-modifying enzymes เพียงอย่างเดียว แม้ว่าหลักการข้างต้น อาจเป็นเพียงสมมติฐานที่ใช้อธิบายการดื้อยา แต่ประเด็นดังกล่าวอาจช่วยให้นักวิจัยเห็นแนวทางในการเลือกศึกษาชนิดกลไกการดื้อยาทางด้านชีวโมเลกุลต่อไปได้

5.2 การเลือกใช้ยาเพื่อการรักษา การติดเชื้อ *A. baumannii*

สำหรับแนวทางการเลือกใช้ยาปฏิบัติวิธนะเพื่อยับยั้งเชื้อดื้อยานั้น พบว่ามีประเด็นที่น่าสนใจ คือ ความแตกต่างของผลการทดสอบฤทธิ์การให้ยาปฏิชีวนะร่วมกัน (antibiotic combination therapy) ในเชื้อที่มีการแสดงออกของการดื้อยา (phenotypic resistance) ในระดับใกล้เคียงกัน ดังการศึกษาของ Tripodi และคณะ ที่ศึกษาเชื้อ CR- *A. baumannii* ที่มียีนดื้อยาชนิด OXA-58 และมีค่า MIC เมื่อทดสอบกับ imipenem เท่ากับ 16 µg/mL พบว่าการใช้

ยา rifampicin ร่วมกับ colistin หรือ imipenem สามารถเสริมฤทธิ์กันในการยับยั้งเชื้อดังกล่าวได้ในหลอดทดลอง⁽³¹⁾ แต่จากการศึกษาของ Montero และคณะ กลับพบว่า ไม่มีการเสริมฤทธิ์กันระหว่าง rifampicin กับ imipenem ในเชื้อที่มียีนดื้อยาชนิด OXA-24 และมี MIC เมื่อทดสอบกับ imipenem เท่ากับ 8 µg/mL⁽³²⁾ นอกจากนี้ มีการศึกษาของ Wareham และคณะ และ Yoon และคณะ ที่ทำการศึกษาดื้อยาของ *A. baumannii* ที่มี MIC เมื่อทดสอบกับ imipenem เท่ากับ 32 µg/mL โดยพบว่าการใช้ polymyxin B ร่วมกับ imipenem หรือ rifampicin เสริมฤทธิ์ยับยั้งเชื้อเฉพาะในการศึกษาของ Yoon และคณะเท่านั้น^(33, 34) จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการดื้อยาที่มี phenotypic resistance ในระดับใกล้เคียงกัน อาจมีรูปแบบการเสริมฤทธิ์ที่แตกต่างกัน ทั้งนี้คำอธิบายดังกล่าวอาจเนื่องมาจากเชื้อที่ใช้ทดสอบมียีนดื้อยา (genotypic resistance) ที่แตกต่างกัน ซึ่งในอนาคตหากมีข้อมูลการวิจัยที่ศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างยีนดื้อยาและผลการทดสอบฤทธิ์ยาต้านจุลชีพรูปแบบต่างๆ ในหลอดทดลองมากขึ้น อาจเป็นแนวทางในการเลือกยาต้านจุลชีพเพื่อมาใช้ร่วมกันให้เหมาะสมกับกลไกการดื้อยาของเชื้อได้

การดื้อยาด้วยกลไกบางชนิดอาจส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยาชนิดอื่นๆ ด้วยได้ เช่น tigecycline ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม glycylcycline ที่ออกฤทธิ์กว้างด้านทั้งแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ และมีฤทธิ์ต่อ MDR- *A. baumannii* ด้วย ในต่างประเทศเริ่มมีการใช้ยานี้รักษา MDR- *A. baumannii* ในผู้ป่วยปอดอักเสบ ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพที่ดี แต่ในประเทศไทยการใช้ยาชนิดนี้ยังไม่เป็นที่แพร่หลาย ในขณะที่เดียวกันเริ่มมีรายงานการดื้อยา tigecycline ของเชื้อ *A. baumannii* ผ่านทาง efflux pump ชนิด RND⁽³⁵⁾ ดังนั้นหากมีการศึกษาในประเทศไทยว่าเชื้อ *A. baumannii* มีการดื้อยาผ่านกลไกนี้ จำเป็นต้องมีการศึกษาฤทธิ์ของยานี้ต่อเชื้อดังกล่าวต่อไปด้วย เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนสำหรับบทบาทการใช้ tigecycline ในการรักษา MDR- *A. baumannii*

6. บทสรุป

ในปัจจุบันมีอัตราการการติดเชื้อ *A. baumannii* เพิ่มสูงขึ้น *A. baumannii* เป็นเชื้อสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้ในหลายอวัยวะ เชื้อนี้ก่อโรคได้บ่อยเนื่องจากมีความสามารถในการจับเซลล์และสร้างสารทำลายเนื้อเยื่อทำให้เชื้อเข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้น และสามารถคงทนอยู่ในสภาพแวดล้อมได้เป็นระยะเวลาอันยาวนานด้วย ปัญหารุนแรงเกิดจากการที่เชื้อมีกลไกการดื้อยาหลายชนิด และยังมีข้อสรุปที่ชัดเจนในการเลือกยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยา ดังนั้นเภสัชกรควรทำความเข้าใจเกี่ยวกับการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* เพื่อใช้ในการอธิบายเหตุผลการดื้อยา รวมถึงข้อมูลทางคลินิกในอนาคตที่อาจต้องใช้ข้อมูลเรื่องกลไกการดื้อยาในการตัดสินใจเพื่อการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39(3): 309-17.
2. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, et al. [National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005]. *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias*. 2007; 31(1): 6-17.
3. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005; 26(6): 463-72.
4. NARST. Result of antimicrobial resistance surveillance [database on the Internet]. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Thailand. 2007 [cited October, 31 2007]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/>.
5. Lee NY, Lee HC, Ko NY, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2007; 28(6): 713-9.
6. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clinical Microbiology and Infection*. 2007 Feb;13(2):196-8.
7. Tseng YC, Wang JT, Wu FL, et al. Prognosis of adult patients with bacteremia caused by extensively resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2007; 59(2): 181-90.
8. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical Microbiology Reviews*. 1996; 9(2): 148-65.
9. Rosenthal SL. Sources of pseudomonas and acinetobacter species found in human culture materials. *American journal of clinical pathology*. 1974 ; 62(6): 807-11.
10. Crombach WH, Dijkshoorn L, van Noort-Klaassen M, et al. Control of an epidemic spread of a multi-resistant strain of *Acinetobacter calcoaceticus* in a hospital. *Intensive care medicine*. 1989; 15(3): 166-70.

11. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medical Microbiology*. 2006; 55(Pt 12): 1619-29.
12. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006; 12(9): 826-36.
13. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. OXA-type carbapenemases. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006; 57(3): 373-83.
14. Valenzuela JK, Thomas L, Partridge SR, et al. Horizontal gene transfer in a polyclonal outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007; 45(2): 453-60.
15. Zarrilli R, Casillo R, Di Popolo A, et al. Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Italy. *Clinical Microbiology and Infection*. 2007; 13(5): 481-9.
16. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, et al. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006; 50(9): 2941-5.
17. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clinical Microbiology Reviews*. 2005; 18(2): 306-25.
18. Boonkerd N, Kamklon P, Ritvirool P. Detection of β -lactamase genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal [serial on the Internet]*. 2006.
19. Duangseesai S, Fungwitthaya S, Pongpech P. In vitro antibacterial activity of imipenem in combination with amikacin or with ciprofloxacin against imipenem resistant-*Acinetobacter baumannii*. Bangkok: Chulalongkorn University; 2005.
20. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 1;43 Suppl 2: S49-56.
21. Quale J, Bratu S, Landman D, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 37(2): 214-20.

22. Clark RB. Imipenem resistance among *Acinetobacter baumannii*: association with reduced expression of a 33-36 kDa outer membrane protein. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1996; 38(2): 245-51.
23. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, et al. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. Journal of Clinical Microbiology. 2000; 38(9): 3299-305.
24. Limansky AS, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. Journal of Clinical Microbiology. 2002; 40(12): 4776-8.
25. Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. Drugs. 2004; 64(2): 159-204.
26. Poole K. Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. Clinical Microbiology and Infection. 2004; 10(1): 12-26.
27. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001; 45(12): 3375-80.
28. Damier-Piolle L, Magnet S, Bremont S, et al. AdelJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008; 52(2): 557-62.
29. Gehrlein M, Leying H, Cullmann W, et al. Imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is due to altered penicillin-binding proteins. Chemotherapy. 1991; 37(6): 405-12.
30. Fernandez-Cuenca F, Martinez-Martinez L, Conejo MC, et al. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003; 51(3): 565-74.
31. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, et al. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases. International Journal of Antimicrobial Agents. 2007; 30(6): 537-40.

32. Montero A, Ariza J, Corbella X, Domenech A, et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 54(6): 1085-91.
33. Wareham DW, Bean DC. In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2006; 5:10.
34. Yoon J, Urban C, Terzian C, et al. In vitro double and triple synergistic activities of Polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48(3): 753-7.
35. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007; 51(6): 2065-9.

คำถาม

1. ข้อใดต่อไปนี้เป็น ไม่ใช่ คุณสมบัติของเชื้อ *A. baumannii*
 - ก. แบคทีเรียแกรมลบ
 - ข. มีรูปร่างแบบ coccobacilli
 - ค. ให้ผลทดสอบเป็นลบกับ oxidase test
 - ง. ให้ผลทดสอบเป็นบวกกับ motility test
 - จ. *Acinetobacter* อยู่ใน family *Moraxellaceae*
2. ข้อใดต่อไปนี้เป็นเชื้อกลุ่ม *Acinetobacter* ที่ก่อโรคในมนุษย์มากที่สุด
 - ก. *A. baumannii*
 - ข. *A. calcoaceticus*
 - ค. *A. junii*
 - ง. *Acinetobacter* กลุ่ม 3
 - จ. *Acinetobacter* กลุ่ม 13TU
3. *A. baumannii* เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในอวัยวะหรือระบบใดบ้าง
 - ก. Pneumonia
 - ข. Bacteremia
 - ค. Urinary tract infection
 - ง. Meningitis
 - จ. ถูกทุกข้อ
4. ข้อใดต่อไปนี้เป็นกลไกการดื้อยาที่พบใน *A. baumannii*
 - ก. การสูญเสีย porins
 - ข. การสร้างระบบการขับยา
 - ค. การมี outer membrane ทำให้ยากกลุ่ม carbapenem เข้าเซลล์แบคทีเรียไม่ได้
 - ง. เฉพาะ ข้อ ก. และ ข.
 - จ. ถูกทุกข้อ
5. ข้อใดต่อไปนี้เป็นกลไกดื้อยาที่พบใน *A. baumannii*
 - ก. Amp-C β -lactamase
 - ข. Quinolone-destroying-enzyme
 - ค. Aminoglycoside-modifying enzymes
 - ง. เฉพาะ ข้อ ก. และ ค.
 - จ. ถูกทุกข้อ
6. ข้อใดต่อไปนี้เป็น ไม่ใช่ carbapenemase ชนิด MBL
 - ก. Oxacillinase-23 (OXA)
 - ข. IMP-like (imipenemase)

- ค. Verona-imipenemase (VIM)
 - ง. Seoul-imipenemase (SIM)
 - จ. ข้อ ค. และ ง.
7. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับเชื้อ *A. baumannii*
- ก. มีการสร้าง lipopolysaccharide และ lipid A ที่มีพิษต่อเซลล์สำหรับการก่อโรค
 - ข. *A. baumannii* มักเป็นเชื้อที่ไม่ปนเปื้อนอยู่ในสิ่งแวดล้อม
 - ค. *A. baumannii* เป็นเชื้อที่มีความคงทนต่ำในสิ่งแวดล้อม
 - ง. *A. baumannii* มี flagella ทำให้สามารถจับกับเซลล์เยื่อบุได้ดี
 - จ. ถูกทุกข้อ
8. ข้อใดกล่าว ไม่ ถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติ efflux pump ใน *A. baumannii* ที่ดื้อยา
- ก. เชื้อจะสร้างตัวขับออกที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์
 - ข. ตัวขับออกเป็นระบบ single-component transporters
 - ค. ตัวขับออกของเชื้อสามารถขับยาปฏิชีวนะได้หลายกลุ่ม
 - ง. ระบบการขับออกที่พบ คือ resistance-nodulation-cell division (RND) family
 - จ. ข้อ ค. และ ง.
9. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับ penicillin binding protein (PBP)
- ก. PBP เป็นเป้าหมายของการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม quinolone
 - ข. การเปลี่ยน PBP เป็นกลไกที่พบได้บ่อยในเชื้อแกรมลบ
 - ค. การเปลี่ยน PBP มี 2 ลักษณะ คือ การสร้าง PBP ชนิดใหม่ที่ยาจับไม่ได้ให้มากขึ้น หรือไปลดการสร้าง PBP ชนิดที่ยาจับได้
 - ง. มีรายงานการหายไปของ PBP ขนาด 29 kDa ในเชื้อ CR-*A. baumannii*
 - จ. ทำให้ดื้อต่อยาปฏิชีวนะได้หลายกลุ่ม
10. ข้อใดต่อไปนีกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับลักษณะดื้อยาในเชื้อ *A. baumannii*
- ก. การดื้อยามักมีเพียงกลไกใดกลไกหนึ่งเท่านั้น
 - ข. มักพบยีนดื้อยาชนิดเดียวกัน ในเชื้อที่มีการดื้อยาในระดับเดียวกันด้วย
 - ค. เชื้อที่มีการดื้อยาในระดับเดียวกัน มักใช้รูปแบบยาปฏิชีวนะที่เหมือนกันในการยับยั้ง
 - ง. การดื้อยา tigecycline เป็นการดื้อยาแบบขับยาออกนอกเซลล์
 - จ. หากเป็นการดื้อยากุ่ม aminoglycosides เพียงกลุ่มเดียว เชื่อดังกล่าวใช้กลไกดื้อยาแบบขับยาออกนอกเซลล์