บทคัดย่อ

P. aeruginosa จัดเป็นหนึ่งในสาเหตุอันดับต้นๆ ของการติดเชื้อจากโรงพยาบาลที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง เชื้อนี้ยังจัดว่าเป็นเชื้อที่รักษาได้ยาก เนื่องจากความสามารถในการดื้อยาทั้งที่มีมาแต่กำเนิดและได้รับจากสิ่งแวดล้อมภายนอก ปัญหาการดื้อยาหลายขนานของ *P. aeruginosa* จึงจัดเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลก นอกจากนี้การระบาดของ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาหลายขนานรวมทั้งยากลุ่มคาร์บาพีเนมส์ยังทำให้การรักษาด้วยยามีจำกัด ในการศึกษานี้ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาหลายขนานได้ถูกเก็บรวบรวมจากโรงพยาบาลระดับตติยภูมิทั่วประเทศไทย 9 แห่งตั้งแต่ปีค.ศ. 2007-2009 โดยจากทั้งหมด 329 สายพันธุ์พบเป็น *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาหลายขนานรวมทั้งยากลุ่มคาร์บาพีเนมส์ร้อยละ 72.95 ผลการทดลองพบการดื้อต่อยา ceftazidime ในอัตราที่สูงที่สุด เมื่อเปรียบเทียบยาในกลุ่มคาร์บาพีเนมส์พบการดื้อยา meropenem มากที่สุดกว่าร้อยละ 50 ในทุกโรงพยาบาลยกเว้นเพียงหนึ่งโรงพยาบาล ผลจากวิธี PFGE พบว่ามี 130 สายพันธุ์ที่มีความใกล้เคียงกันถึงร้อยละ 95 สำหรับกลไกการดื้อยาที่พบในเชื้อเหล่านี้ในอัตราที่สูงที่สุด คือ การลดการสร้าง *oprD* mRNA (ร้อยละ 92.86) ตามมาด้วยการเพิ่มการสร้าง *mexAB-oprM* mRNA (ร้อยละ 92.06) และ *mexXY* mRNA (ร้อยละ 63.49) กลไกการดื้อยาที่พบน้อยที่สุด คือ การสร้าง AmpC β-lactamase ซึ่งเป็นเอนไซม์กลุ่ม serine β-lactamases พบเพียงร้อยละ 3.97 จากนั้น *P. aeruginosa* ได้ถูกคัดเลือกมา 20 สายพันธุ์เพื่อทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อของน้ำมันหอมระเหย ผลการทดลองพบว่า น้ำมันเปลือกอบเชย น้ำมันตะไคร้ น้ำมันกานพลูมีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อ *P. aeruginosa* ได้ดีโดยมีค่า MIC ที่ร้อยละ 0.225, 1.8 and 1.8 โดยปริมาตร ตามลำดับ และมีค่า MBC ของน้ำมันเปลือกอบเชยร้อยละ 0.225 โดยปริมาตร ในขณะที่น้ำมันอีกสองชนิดมีค่า MBC มากกว่าร้อยละ 1.8 โดยปริมาตร จากงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของน้ำมันเปลือกอบเชยที่มีฤทธิ์ต้าน *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาหลายขนานได้ดีโดยมีค่า MIC อยู่ในช่วงร้อยละ 0.0562-0.225 และค่า MBC ในช่วงร้อยละ 0.1125-1.8 ส่วนน้ำมันตะไคร้ซึ่งมีประสิทธิภาพรองลงมามีค่า MIC อยู่ในช่วงร้อยละ 0.45-1.8 และค่า MBC ในช่วงร้อยละ 0.9 ถึงมากกว่า 1.8 นอกจากนี้ ผลจากวิธี bioautograpgy พบว่า สารออกฤทธิ์ที่สำคัญของน้ำมันเปลือกอบเชย คือ ซินนามาลดีไฮด์ และยูจีนอล ในการทดลองให้ยาร่วมกันระหว่างน้ำมันเปลือกอบเชยหรือ ซินนามาลดีไฮด์กับยาต้านจุลชีพทั้ง 7 ชนิดที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *P. aeruginosa* พบการเสริมฤทธิ์กันของ colistin กับน้ำมันเปลือกอบเชยหรือซินนามาลดีไฮด์ ดังนั้น น้ำมันเปลือกอบเชยหรือซินนามาลดีไฮด์น่าจะเป็นสารจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อ *P. aeruginosa* ได้ดีและอาจนำไปใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพในการรักษาการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาหลายขนานด้วย

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is one of the leading causes of nosocomial infections with a high mortality rate. *P. aeruginosa* has always been considered as a difficult target for antimicrobial chemotherapy because of many intrinsic resistance mechanisms and remarkable capability to develop new resistance mechanisms. Increased infection caused by multidrug resistant (MDR) *P. aeruginosa* has raised awareness of the resistance situation worldwide. Carbapenems resistance among MDR (CR-MDR) *P. aeruginosa* became a serious life-threatening problem due to the limited therapeutic options. In this study, MDR *P. aeruginosa* from nine tertiary hospitals across Thailand were collected from 2007-2009. The total of 329 isolates were identified as MDR *P. aeruginosa* and approximately 72.95% were CR-MDR *P. aeruginosa.* The result showed that an antibiotic, which was found to give the highest resistance rate, was ceftazidime. Among carbapenems, meropenem showed the highest resistance rate, reaching more than 50% in every hospital, except one. The fingerprinting map by PFGE identified 130 CR-MDR *P. aeruginosa* clones with at least 95% similarity. The major mechanism in CR-MDR *P. aeruginosa* was downregulation of *oprD* mRNA (92.86%), followed by overproduction of *mexAB-oprM* mRNA (92.06%) and overproduction of *mexXY* mRNA (63.49%). The lowest prevalence rate of resistance mechanism was hyperproduction of AmpC β-lactamase, which were serine β-lactamases, was found at 3.97%. The total of 20 isolates with various resistance mechanisms were tested with 17 essential oils for antimicrobial activity. The results showed that cinnamon bark oil, lemongrass oil, and clove oil were highly effective against *P. aeruginosa* with MIC of 0.225, 1.8 and 1.8%v/v. The MBC of cinnamon bark oil was 0.225%v/v while the others two oils were more than1.8%v/v. Cinnamon bark oil showed the strongest antimicrobial activity against all drug resistant *P. aeruginosa* strains with MIC of 0.0562-0.225%v/v and MBC of 0.1125-1.8%v/v. Lemongrass oil was ranked in the second with MIC of 0.45-1.8%v/v and MBC varied from 0.9 upto higher than1.8%v/v. The bioautographic results demonstrated that the active compounds of cinnamon bark oil could be cinnamaldehyde and eugenol. Combination between cinnamon oil or cinnamaldehyde with 7 antibiotics currently used to treat *P. aeruginosa* infection exhibited synergistic interaction of colistin with cinnamon bark oil and cinnamaldehyde. Therefore, these results indicated that cinnamon bark oil and cinnamaldehyde may be interesting compounds which have the potential to be applied in combination treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infected diseases.