การดื้อยาของ *Salmonella enterica* serovar 1,4,[5],12:i:- ที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทย

Antimicrobial Resistance Salmonella enterica serovar 1,4,[5],12:i:- isolated from patients in Thailand

การันต์ ชีพนุรัตน์ (Karun Cheepnurat)[1]
ศรีรัตน์ พรเรืองวงศ์ (Srirat Pornruengwong)[2]
ปิติมน พลวิชัย (Pitimon Polwichai)[2]
ปฐมาพร เอมะวิศิษฏ์ (Patamabhorn Amavisit)[3*]

บทคัดย่อ

เชื้อ *Salmonella enterica* serovar 1,4,[5],12:i:- จำนวน 79 เชื้อ ที่ตรวจแยกจากผู้ป่วยของโรงพยาบาลศูนย์กระทรวงสาธารณสุข ได้ถูกนำมาหาค่า minimum inhibitory concentration โดยวิธี micro dilution plate test เชื้อทุกตัวอย่างมีความไวต่อ ciprofloxacin และพบเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพมีสัดส่วนดังนี้ คือ ampicillin (75.95%), cefoperazone (74.68%), chloramphenical (41.77%), gentamicin (63.29%), nalidixic acid (54.43%) และ trimethoprim-sulfamethoxazole (81.01%) รูปแบบการดื้อยาที่พบมากที่สุด คือ AMP-CFP-GEN-NAL-SXT (15.2%) มีเชื้อเพียง 3 ตัวอย่าง (3.8%) ที่สามารถสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมแบบขยาย ซึ่งส่งผลต่อการดื้อยากลุ่ม cepharosporins

Abstract

Seventy-nine *Salmonella enterica* serovar 1,4,[5],12:i:- isolates from patients admitted at the Government Hospital of the Ministry of Public Health were tested for their minimum inhibitory concentration using micro dilution plate test. All isolates were sensitive to ciprofloxacin. The isolates were resistant to ampicillin (75.95%), cefoperazone (74.68%), chloramphenical (41.77%), gentamicin (63.29%), nalidixic acid (54.43%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (81.01%). The highest proportion of antimicrobial resistance profiles among the isolates was AMP-CFP-GEN-NAL-SXT (15.2%). Only 3 isolates (3.8%) produced extended-spectrum beta-lactamase enzyme that cause resistance to cepharosporins.

คำสำคัญ: Salmonella 1,4,[5],12:i:- การดื้อยาต้านจุลชีพ, เอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมแบบขยาย

Keywords: Salmonella 1,4,[5],12:i:- antimicrobial resistance, extended-spectrum beta-lactamase

[1]*นิสิตปริญญาโท ภาควิชาจุลชีววิทยาและวิทยาภูมิคุ้มกัน คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์*
[2]*สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์*
[3]*รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยาและวิทยาภูมิคุ้มกัน คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์*
**corresponding author, e-mail: fvetpaa@ku.ac.th*

วารสารวิจัย มข. 14 (10) : ตุลาคม 2552

บทนำ

Salmonella enterica หลายซีโรวาร์เป็นสาเหตุของโรค non-typhoidal salmonellosis ในคน และสัตว์ ซึ่งก่อการติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร โดยส่วนใหญ่ได้รับเชื้อจากการปนเปื้อนของอาหาร อุบัติการณ์ของซีโรวาร์ที่พบบ่อยในแต่ละประเทศอาจมีความแตกต่างกันบ้าง แต่บางซีโรวาร์ เช่น *Salmonella* Typhimurium มีรายงานการพบสูงมากในหลายประเทศ รวมทั้งประเทศไทยก็สามารถพบเชื้อนี้ได้มากเช่นกัน คนไทยมักติดเชื้อจากการรับประทานอาหารที่ปรุงไม่ถูกสุขลักษณะโดยเฉพาะอาหารที่เป็นผลิตภัณฑ์จากสัตว์ (อรษา, 2541) รายงานจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ได้ทำการแยกเชื้อจากผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ. 2536 ถึง 2545 พบว่าเชื้อ 5 ซีโรวาร์แรกที่พบมากคือ S. Weltevreden (12.5%), S. Enteritidis (11.4%), S. Anatum (7.4%), S. Derby (6.6%) และ Salmonella 1,4,[5],12:i:- (6.4%) (Bangtrakulnonth et al., 2004) รายงานต่อมาระหว่างปี พ.ศ. 2545 ถึง 2548 พบว่าเชื้อที่พบมากคือ S. Enteritidis (41.8%), S Choleraesuis (25.5%), *Salmonella* 1,4,[5],12:i:- (11.7%), S. Typhimurium (5.0%) และ S. Stanley (2.1%) (Pulsrikarn et al., 2006)

Salmonella enterica serovar 1,4,[5],12:i:- มีรูปแบบของซีโรไทป์ (serotypic profiles) ที่คล้ายกันกับ S. Typhimurium (1,4,[5],12:i:1,2) อย่างมาก จึงมีผู้ศึกษาความสัมพันธ์ของเชื้อสองซีโรวาร์นี้ และพบว่ามีความเกี่ยวข้องกันอย่างใกล้ชิด โดย *Salmonella* 1,4,[5],12:i:- อาจเกิดมาจากสายพันธุ์ของ S. Typhimurium ที่มีการเปลี่ยนแปลง flagella antigen อันส่งผลต่อการเปลี่ยนรูปแบบของซีโรไทป์ (Echeita et al., 1999) นอกจากนี้ผลการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่าเชื้อ *Salmonella* 1,4,[5],12:i:- มีรูปแบบการดื้อยาและยีนบางตัวที่เกี่ยวข้องกับเชื้อสายพันธุ์อันตรายที่เกิดการระบาด คือ S. Typhimurium phage type DT104 ซึ่งทำให้ผู้ติดเชื้อเกิดอันตรายถึงชีวิตได้ (Amavisit et al., 2005)

ในประเทศไทย Salmonella 1,4,[5],12:i:- ควรจัดเป็นสายพันธุ์อุบัติใหม่ และมีแนวโน้มตรวจพบเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ (Pulsrikarn et al., 2006) ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมุ่งศึกษารูปแบบการดื้อยาต้านจุลชีพของ Salmonella 1,4,[5],12:i:- ที่แยกในประเทศไทย และสำรวจเชื้อที่สามารถสร้าง เอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมแบบขยาย (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) ซึ่งทำให้เกิดการดื้อยากลุ่ม cephalosporins ที่ปัจจุบันนิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ ทั้งนี้ข้อมูลที่ได้จะเกิดประโยชน์ต่อการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพและการควบคุมโรค

วิธีการวิจัย

การตรวจหาซีโรวาร์ด้วยวิธี Gard technique

Salmonella 1,4,[5],12:i:- จำนวน 79 เชื้อ (isolates) จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลศูนย์สังกัดกระทรวงสาธารณสุข ตามจังหวัดต่างๆ ของประเทศไทย ช่วงเดือน มกราคม ถึง กันยายน ปี พ.ศ. 2549 โดยเก็บตัวอย่างเลือด (26 ตัวอย่าง) หนอง (5 ตัวอย่าง) สำลีพันปลายไม้ป้ายทวาร (13 ตัวอย่าง) อุจจาระ (32 ตัวอย่าง) และปัสสาวะ (3 ตัวอย่าง) ตัวอย่างที่ได้จะถูกนำมาเพาะเชื้อ และตรวจแยกด้วยการทดสอบชีวเคมี Salmonella ที่ผ่านการคัดแยกจะถูกนำมาตรวจหาซีโรวาร์ด้วยการตกตะกอนซีรั่มโดยใช้แอนติซีรั่มมาตรฐานที่มีความจำเพาะต่อ O และ H แอนติเจน (S&A Laboratory Ltd., Thailand) ตามวิธี Gard technique (Gard, 1938) ผลที่ได้จะถูกนำมาเปรียบเทียบชนิดของซีโรวาร์ตามหลักการ Kauffmann-White scheme (Popoff, 2001) ณ. ห้องปฏิบัติการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

การหาค่า MICs

Salmonella 1,4,[5],12:i:- ได้ถูกนำมาทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ (Minimum inhibitory concentration; MIC) ด้วยวิธี micro dilution plate test

(NCCLS, 2003) โดยใช้ยาต้านจุลชีพ 7 ชนิด คือ ampicillin (Bio Basig Inc., Canada), cefoperazone, chloramphenicol, ciprofloxacin, gentamicin, nalidixic acid และ trimetroprim-sulfamethoxazole (Sigma, England) เชื้อควบคุมคุณภาพการทดลอง คือ *Escherichia coli* สายพันธุ์ ATCC 25922 และวิเคราะห์ค่า breakpoint อ้างอิงจาก Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2007) ดังนี้ breakpoint ของยา ciprofloxacin, ampicillin, cefoperazone, chloramphenical, gentamicine, nalidixic acid และ trimethoprim-sulfamethoxazole คือ 4 μg/mL, 32 μg/mL, 64 μg/mL, μ32 μg/mL, 8 μg/mL), 32 μg/mL และ 8/152 μg/mL ตามลำดับ สำหรับเชื้อที่ดื้อต่อยาที่ใช้ทดสอบตั้งแต่ 3 ชนิดขึ้นไป จะเรียกว่า multi-drug resistance (MDR)

การตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBLs

การตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBLs ด้วยวิธี double disc test (Jarlier et al., 1988) โดยใช้แผ่นยาต้านจุลชีพ 5 ชนิด คือ amoxicillin-clavulanic acid (20/10 μg), ceftazidime (30 μg), cefotaxime (30 μg), ceftriaxone (30 μg) และ aztreonam (30 μg) (Oxoid, England) เพาะเชื้อบริสุทธิ์ลงในหลอด Mueller-Hinton broth (Merck, German) บ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส แล้วปรับความขุ่นเทียบกับ McFarland No.0.5 นำเชื้อมาป้ายกวาดบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Mueller-Hinton agar (Merck, USA) ให้ทั่วแล้ววางแผ่นยา amoxicillin-clavulanic acid ลงตรงกลางอาหารเลี้ยงเชื้อ จากนั้นวางแผ่นยา ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone และ aztreonam ในลักษณะ 4 มุม โดยมีระยะห่างจากจุดศูนย์กลางของแผ่นยา 4 ชนิดกับแผ่นยา amoxicillin-clavulanic acid ออกไปด้านละ 21 มิลลิเมตร บ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 18-24 ชั่วโมง ควบคุมคุณภาพการทดสอบโดยใช้ *Escherichia coli* ATCC 25922 เป็นเชื้อควบคุมลบ และ *Klebsiella pneumoniae* ATCC700603 เป็นเชื้อควบคุมบวก

ผลและวิจารณ์ผลการวิจัย

ผลการศึกษาความไวต่อยาต้านจุลชีพของ *Salmonella* 1,4,[5],12:i:- จำนวน 79 เชื้อ โดยการหาค่า MIC พบว่าเชื้อทุกสายพันธุ์ที่นำมาทดลองไวต่อ ciprofloxacin และร้อยละของเชื้อที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพมีดังนี้ ampicillin (75.95%), cefoperazone (74.68%), chloramphenical (41.77%), gentamicin (63.29%), nalidixic acid (54.43%) และ trimethoprim-sulfamethoxazole (81.01%) (ตารางที่ 1) โดยมีข้อสังเกตว่า *Salmonella* 1,4,[5],12:i:- มีแนวโน้มการดื้อยา ampicillin, chloramphenical และ trimethoprim-sulfamethoxazole สูงกว่า *Salmonella* spp. ทั่วไปที่แยกในระหว่างปี พ.ศ. 2546 ถึง 2548 (Pulsrikarn et al., 2006)

Salmonella 1,4,[5],12:i:- ชุดนี้ส่วนใหญ่ (84.81%) มีการดื้อยาแบบ multi-drug resistance (ตารางที่ 1) รูปแบบการดื้อยาที่พบมากที่สุดได้แก่ AMP-CFP-GEN-NAL-SXT (15.2%) ผลจากการทดสอบการดื้อยาครั้งนี้พบว่า *Salmonella* จะดื้อต่อยา nalidixic acid แต่จะไวต่อยา ciprofloxacin ซึ่งมีความสอดคล้องกับรายงานส่วนใหญ่ (Padungtod and Kaneene, 2006; Giraud et al., 2003) เพราะ nalidixic acid เป็นยาในกลุ่ม quinolone ดั้งเดิมและได้ถูกใช้อย่างแพร่หลายมานาน ส่วน ciprofloxacin และยากลุ่ม quinolone ตัวใหม่ๆ จะไม่ค่อยพบอัตรา *Salmonella* ดื้อยาสูงนัก จึงมีสมมุติฐานว่าเนื่องจากกลไกการดื้อยากลุ่มquinolone ของ Salmonella เกิดจากการผ่าเหล่าของยีนควบคุมการสร้างดีเอ็นเอ เช่น *gyrA*, *gyrB* และ *parC* หรืออาจเกิดจากการผ่าเหล่าของยีนที่ควบคุมกลไก AcrAB-TolC efflux ทำให้เชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่มนี้เป็นเชื้อผ่าเหล่าอยู่ในสภาพที่ไม่เสถียรสามารถเปลี่ยนกลับได้ง่ายหากไม่อยู่ในสิ่งแวดล้อมที่กดดัน (selection pressure) เช่นสภาวะที่มีการใช้ยาต้านจุลชีพนี้อย่างพร่ำเพรื่อเป็นต้น (Giraud et al., 2003) จากผลนี้ทำให้ยากลุ่ม quiniolone ยังคงนิยมเพื่อใช้รักษาการติดเชื้อ *Salmonella* แต่สิ่งหนึ่งซึ่งควรระวังคือ การผ่าเหล่าของ gryA สามารถเกิดได้ในเวลาสั้นๆ ดังที่ Kristiansen et al.

(2003) พบการเปลี่ยนแปลงของ *Salmonella* ดื้อยา ciprofloxacin ในเวลาสั้นๆ โดยเชื้อเกิดการผ่าเหล่าที่เปลี่ยนแปลงเบสคู่สมเพียง 1 คู่ (point mutation) ในผู้ป่วยรายเดียวกัน ก่อนและหลังการใช้ยากลุ่ม quinolone นี้

ผลการตรวจหาเอ็นซัยม์ ESBLs ซึ่งมีฤทธิ์ในการย่อยสลายยากลุ่ม penicillins, first-, second-, third-generation cephalosporins พบเชื้อที่ให้ผลบวกต่อการสร้างเอ็นซัยม์ ESBLs จำนวน 3 ตัวอย่าง (3.8%) (ตารางที่ 1) แต่หากพิจารณาเฉพาะค่า MIC ของยา cefoperazone เพียงชนิดเดียวพบว่าเชื้อที่ทดลองดื้อต่อยานี้สูงถึง 74.68% นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ทำการทดลองเพิ่มเติมด้วยการตรวจหาการดื้อยา cefotaxime ด้วยวิธี disc diffusion method (NCCLS, 2003) พบว่าเชื้อในกลุ่มนี้มีการดื้อต่อยา cefotaxime เพียง 4 ตัวอย่าง (ไม่ได้แสดงข้อมูล) จากการทดลองของ Rice et al. (1991) พบว่าเชื้อที่ให้ผล MIC ที่ไวต่อยา ceftriaxone และ cefotaxime แต่เมื่อใช้ยาดังกล่าวในรักษาหนูทดลอง กลับไม่ให้ผลในการรักษาเท่ากับการใช้ยาที่ประกอบด้วย cefoperazone รวมกับ sulbactam เพราะเชื้อที่สามารถสร้างเอ็นซัยม์ ESBLs จะส่งผลให้ยากลุ่ม cepharosporins รักษาไม่ได้ผล จึงทำให้ CLSI (2007) ต้องแจ้งการเตือนการใช้ยา first-, second-generation ในเชื้อที่ให้ผลไวต่อยาเมื่อทดสอบในห้องปฏิบัติการ แต่อาจไม่สามารถให้ผลการรักษาได้จริง ทำให้ควรเฝ้าระวังเป็นพิเศษ อย่างไรก็ตามการศึกษาการสร้างเอ็นซัยม์ ESBLs เกี่ยวข้องกับยีนได้หลากหลายชนิด เพื่อให้เป็นประโยชน์ต่อการเฝ้าระวังของเชื้อดื้อยากลุ่มนี้จึงควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงยีนดื้อยา ESBLs ของเชื้อชุดนี้ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณสถาบันวิจัยและพัฒนาแห่ง ม. เกษตรศาสตร์ ผู้สนับสนุนทุนวิจัย และบัณฑิตวิยาลัย ม. เกษตรศาสตร์ ผู้ให้ทุนสนับสนุนคุณภาพงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา ประจำปีการศึกษา 2551 ขอบคุณ น.สพ. ชัยวัฒน์ พูลศรีกาญจน์ และคุณศรีสมัย วิริยารัมภะสำหรับความกรุณาให้คำแนะนำและความช่วยเหลือในงานวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

อรษา สุตเธียรกุล. 2541. โรคติดเชื้อที่เกิดจากอาหารและน้ำ (Foodborn and waterborn disease). ใน: **โรคติดเชื้อ (Infectious disease).** กนกรัตน์ ศิริพานิชกร (บรรณาธิการ), น.246-295. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก พับลิชชิ่ง.

Amavisit, P., Boonyawiwat, W. and Bangtrakulnont, A. 2005. Characterization of *Salmonella* enterica serovar Typhimurium and monophasic *Salmonella* serovar 1,4,[5],12:i:- isolates in Thailand. **J. Clin. Microbiol.** 43: 2736-2740.

Bangtrakulnonth, A., Pornreongwong, S., Pulsrikarn, C., Sawanpanyalert, P., Hendriksen,RS., Lo Fo Wong, DM. A. and Aarestrup, FM. 2004. *Salmonella* serovars from humans and other sources in Thailand, 1993-2002. **Emerg. Infect. Dis.** 10:131-136.

Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests; Seventeenth Informational Supplement. M100 -S17.** Wayne, U.S.A.: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Echeita, MA., Aladuena, A., Cruchaga, S. and Usera, MA. 1999. Emergence and spread of an atypical *Salmonella enterica* subsp. enterica serotype 4,5,12:i:- strain in Spain. **J. Clin. Microbiol.** 37: 3425.

Gard, A. 1938. *Zeitschr Hyg.* **Infektionskr.** 120: 615-619.

Giraud E., Cloeckaert, A., Baucheron, S., Mouline, C. and Chaslus-Dancla, E. 2003. Fitness cost of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. **J. Med. Microbiol.** 52, 697-703

Jarlier, V., Nicolas, MH., Fournier, G. and Philippon, A. 1988. Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. **Rev. Infect. Dis.** 10:867-878.

Kristiansen, MA, Sandvang, D. and Rasmussen, TB. 2003. In vivo development of quinolone resistance in *Salmonella* enterica serotype typhimurium DT104. **J Clin Microbiol.** 41: 4462-4464.

National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003. **Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically.** Approved standard, 6 thed. M7-A6. Wayne, U.S.A.

Padungtod P. and Kaneene JB. 2006. *Salmonella* in food animals and humans in northern Thailand. **Int. J. Food. Microbiol.** 108:346-54.

Popoff, MY. 2001. **Antigenic Formulas of the *Salmonella* Serovars.** 8th ed. Paris, France:Institute Pasteur.

Pulsrikarn, C., Bangtrakulnonth, A., Pornruangwong, S., Sriyapai, T. and Sawanpanyalert, P. 2006. **Prevalence of Non - typhoidal *Salmonella* Isolated from Human Blood and Antimicrobial Resistance in Thailand, 2003-2005.** [online] [Cite 10 December 2007]. Available from: http:// webdb.dmsc. moph.go.th/ifc_nih/a_nih_5_001c.asp? info_id=1106.

Rice, LB., Yao, JD., Klimm, K., Eliopoulos, GM., and Moellering, RC. Jr. 1991. Efficacy of different beta-lactams against an extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae strain in the rat intra-abdominal abscess model. **Antimicrob Agents Chemother.** 35:1243-1244.

ตารางที่ 1. รูปแบบการดื้อยาต้านจุลชีพและการสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมแบบขยายของ *Salmonella*. 1,4,[5],12:i:-

รูปแบบการดื้อยาต้านจุลชีพ[a]	จำนวนตัวอย่างแยกตามแหล่งที่มา					จำนวนเชื้อดื้อยา (%)
	blood	pus	rectal swab	stool	urine	
AMP-CFP-GEN-NAL-SXT	5	1	1	5		12 (15.2)
AMP-CFP-CHL-GEN-NAL-SXT				11 (1)[b]		11 (13.9)
AMP-CFP-CHL-GEN-SXT	3	2		2	1	8 (10.1)
AMP-CFP-NAL-SXT	2			4		6 (7.6)
AMP-CFP-SXT	2		1	2	1	6 (7.6)
AMP-CFP-GEN-SXT	4		1			5 (6.3)
AMP-CFP-CHL-GEN				3 (2)[b]		3 (3.8)
AMP-CFP-CHL-NAL	2					2 (2.5)
AMP-GEN-NAL-SXT			1	1		2 (2.5)
CFP-CHL-GEN-NAL-SXT			2			2 (2.5)
CHL-GEN-NAL-SXT			1		1	2 (2.5)
AMP-CFP-CHL-GEN-NAL	1					1 (1.3)
AMP-CFP-CHL				1		1 (1.3)
AMP-CHL-SXT				1		1 (1.3)
AMP-NAL-SXT				1		1 (1.3)
AMP-SXT			1			1 (1.3)
CFP-GEN-NAL-SXT			1			1 (1.3)
CFP-CHL-SXT				1		1 (1.3)
CHL-GEN-SXT	1					1 (1.3)
GEN-NAL-SXT	1					1 (1.3)
GEN-SXT	1					1 (1.3)
NAL-SXT			1			1 (1.3)
NAL			1			1 (1.3)
SXT	1					1 (1.3)
เชื้อที่ไม่ดื้อยาทุกชนิดที่ทดสอบ	3	2	2			7 (8.9)
จำนวนรวม	**26**	**5**	**13**	**32**	**3**	**79**

[a] AMP, ampicillin; CFP, cefoperazone; CIP, ciprofloxacin; CHL, chloramphenical; GEN, gentamicine; NAL, nalidixic acid; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole.

[b] จำนวนตัวอย่างที่ให้ผลบวกต่อการสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมแบบขยาย