

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบ เชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ดื้อต่อยาแวนโคมัยซิน ในผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี

หัตถยา ตันติพงศ์ ว.ว. อนุสาขากายวิภาคศาสตร์โรคติดเชื้อ*

บทคัดย่อ

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (Matched case-control study) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะทางระบาดวิทยาของการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ Vancomycin-resistant enterococci (VRE) และศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE ในผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE จำนวน 75 คน และกลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ Vancomycin-sensitive enterococci (VSE) จำนวน 150 คน ซึ่งผู้วิจัยจับคู่กันระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่เป็นเพศเดียวกัน อายุห่างกันไม่น้อยไม่เกิน 5 ปี และตรวจพบเชื้อ VSE จากสิ่งส่งตรวจประเภทเดียวกัน ในช่วงเดือนเดียวกันกับผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มศึกษา วิเคราะห์ข้อมูลหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE โดยใช้สถิติ conditional logistic regression นำเสนอค่า Adjusted odds ratio (OR_{adj}) และ 95% Confidence interval

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่ได้รับการใส่คาอูปรณ์ทางการแพทย์ (เช่น ใส่สายยางเข้าไปในกระเพาะอาหาร, ใส่ท่อช่วยหายใจ) ทั้งสองกลุ่มมีประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพภายใน 1 เดือน (ร้อยละ 94.7 ในกลุ่มศึกษา และร้อยละ 74.0 ในกลุ่มควบคุม) และพบว่าเชื้อ *E. faecium* เป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาแวนโคมัยซิน (ร้อยละ 96) มากกว่าเชื้อ *E. faecalis* (ร้อยละ 4) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประวัติการใช้ยา Vancomycin (OR_{adj} = 14.36; 95% CI, 3.81-54.03), ประวัติการใช้ยา Cephalosporins (OR_{adj} = 3.49; 95% CI, 1.49-8.14) และประวัติการใช้ยา Colistin (OR_{adj} = 7.84; 95% CI, 2.23-27.69) มาก่อนภายใน 1 เดือน ผลการวิจัยชี้ให้เห็นความจำเป็นในการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล ร่วมกับการปฏิบัติตามมาตรการป้องกันและควบคุมการติดเชื้ออื่นๆ เพื่อป้องกันการแพร่ระบาดของ VRE ในโรงพยาบาล

คำสำคัญ : การติดเชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ดื้อต่อยาแวนโคมัยซิน, ปัจจัย, ผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาล

Factors associated with Infection or Colonization of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) among Hospitalized Patients in Chonburi Hospital

Hutsaya Tantipong Dip., Thai Subspecialty Board of Infectious disease*

Abstract

This matched case-control study aims were to describe the epidemiology of vancomycin-resistant enterococci (VRE), including both infections and colonization, and to identify factors associated with infection or colonization of VRE among hospitalized patients. The study was conducted at Chonburi Hospital between January 1, 2011

* อายูรศาสตร์โรคติดเชื้อ โรงพยาบาลชลบุรี

* Subspecialty Board of Infectious disease, Chonburi Hospital

and December 31, 2018. The cases were 75 patients colonized or infected with VRE, and the controls were 150 patients with vancomycin-sensitive enterococci isolates. Both groups were matched by sex, age ± 5 years, and same type of specimens in the same month. Data were collected retrospectively from the hospital's electronic medical record database and culture test results. Conditional logistic regression was used to identify risk factors for VRE infection or colonization. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated. A p -value of less than 0.05 (<0.05) was considered to indicate statistical significance.

The results revealed that patients with indwelling medical devices (e.g. endotracheal tube, NG tube) were found in both groups. Patients in both case and control groups had been prescribed antibiotics within one month (94.7% and 74%, respectively). *E. faecium* isolates were more resistant to vancomycin than *E. faecalis* (96% and 4% respectively). Factors associated with VRE infection or colonization included previous administration of vancomycin ($OR_{adj} = 14.36$; 95% CI, 3.81-54.03), cephalosporins ($OR_{adj} = 3.49$; 95% CI, 1.49-8.14) and colistin ($OR_{adj} = 7.84$; 95% CI, 2.23-27.69) within one month during the period of hospitalization. The findings highlight the need for promoting the rational use of antibiotics and strengthening of infection control procedures and practices to prevent the spread of VRE in the hospital.

Keywords : Vancomycin-resistant enterococci (VRE), factors, hospitalized patients

บทนำ

เชื้อเอนเทอโรคอคคัส (*Enterococcus spp.*) เป็นเชื้อแบคทีเรียพบได้ทั้ง คน สัตว์ และ พืช รวมทั้งยังสามารถพบได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ ด้วย เชื้อเอนเทอโรคอคคัส มีการเปลี่ยนแปลง (mutation) ที่ทำให้เชื้อเอนเทอโรคอคคัสมีระดับ minimum inhibitory concentration (MIC) ต่อยา Vancomycin สูงขึ้นจนไม่สามารถที่จะใช้เป็นยารักษาได้ (Vancomycin-resistant enterococci; VRE) เชื้อเอนเทอโรคอคคัสเป็นเชื้อแบคทีเรียที่พบเป็นเชื้อประจำถิ่นในระบบทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ และ ระบบสืบพันธุ์ของคน และ สัตว์ เชื้อชนิดนี้ไม่ค่อยมีความรุนแรงและเป็นเชื้อที่มักไม่ก่อโรค (colonization)¹ ผู้ป่วยที่เกิดโรคจากเชื้อเอนเทอโรคอคคัสนี้มักเป็นผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ มีภาวะการเจ็บป่วยรุนแรง และส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาล อาการแสดงของการติดเชื้อเอนเทอโรคอคคัส คือทำให้เกิดการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ ติดเชื้อในช่องท้องได้ VRE มีการรายงานครั้งแรกที่ประเทศฝรั่งเศสปี ค.ศ. 1986 โดย Leclercq และคณะ² ต่อมาเริ่มมีรายงานการระบาดของเชื้อ VRE ในโรงพยาบาลในประเทศอังกฤษ ปี ค.ศ. 1988 หลังจากนั้นก็มีหลักฐานการตรวจพบเชื้อ VRE เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นปัญหาที่สำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection)³ ข้อมูลจาก National Nosocomial Infections Surveillance ประเทศสหรัฐอเมริกาในผู้ป่วยที่อยู่นอก ICU ตรวจพบเชื้อ VRE เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0.3 เป็นร้อยละ 7.9 ในปี ค.ศ. 1989 และปี ค.ศ. 1993 ตามลำดับ และผู้ป่วยใน ICU ตรวจพบ VRE เพิ่มจากร้อยละ 0.4 ร้อยละ 13.6 ในปี ค.ศ. 1989 และ

ปี ค.ศ. 1993 ตามลำดับ⁴ ในประเทศไทยข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข โดยจากการศึกษาวิจัยและเฝ้าระวังปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพร่วมกับเครือข่ายโรงพยาบาลต่าง ๆ ทั่วประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2556 พบว่า *E. faecium* มีอัตราการดื้อต่อยา Vancomycin เฉลี่ยในรอบ 10 ปี (พ.ศ. 2545-2555) ร้อยละ 0.3 เพิ่มเป็นร้อยละ 3.2 ในปี พ.ศ. 2556⁵ ผลกระทบที่เกิดขึ้นจากเชื้อ VRE ทำให้การรักษาโรคยุ่งยากมากขึ้น เสียค่าใช้จ่ายในการรักษามากขึ้น และมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้เชื้อ VRE ดำรงชีวิตอยู่ในสิ่งแวดล้อม ปนเปื้อนภายในโรงพยาบาล (contamination) ทำให้มีโอกาสมั่วแพร่กระจายเชื้อไปสู่ผู้ป่วยอื่น ๆ ได้ง่าย และเกิดการระบาดในโรงพยาบาลตามมา นอกจากนี้พบว่าเชื้อ VRE สามารถอยู่ในร่างกายมนุษย์ (colonization) ได้ยาวนานโดยมีรายงานที่สามารถพบเชื้อ VRE นานถึง 2 ปีในทางเดินอาหารของผู้ที่ติดเชื้อ VRE⁶

ในโรงพยาบาลชลบุรีพบเชื้อ VRE ครั้งแรกประมาณปี พ.ศ. 2554-2555 หลังจากนั้นได้มีมาตรการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อ VRE เกิดขึ้นโดยคณะกรรมการควบคุมและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล เนื่องจากโรงพยาบาลชลบุรีไม่มีนโยบายในการค้นหาผู้ป่วย (screening) ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ VRE หรือค้นหาผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ VRE แต่ไม่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ เพื่อให้ยารักษาและลดการแพร่กระจายเชื้อ (de-colonization) ดังนั้นการศึกษาระบาดวิทยาผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ VRE และ

ปัจจัยเสี่ยงของการตรวจพบ VRE ในโรงพยาบาลชลบุรีจึงมีความจำเป็น โดยจะช่วยให้ได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยและควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อ VRE ให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาลักษณะทางระบาดวิทยาของการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ดื้อต่อยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาลชลบุรี
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ดื้อต่อยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาลชลบุรี

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังในรูปแบบ Matched case-control study โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน และข้อมูลผลการเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาโรงพยาบาลชลบุรี ประชากรที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปทุกรายที่รับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรีที่ตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคคัสจากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุม กลุ่มศึกษา (case) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีผลตรวจความไวของเชื้อจากสิ่งส่งตรวจทุกประเภทที่บ่งบอกว่าเป็นเชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ดื้อต่อยาแวนโคมัยซิน (Vancomycin-resistant enterococci, VRE) และกลุ่มควบคุม (control) ได้แก่ผู้ป่วยที่มีผลตรวจความไวของเชื้อจากสิ่งส่งตรวจทุกประเภท ที่บ่งบอกว่าเป็นเชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ไวต่อยาแวนโคมัยซิน (Vancomycin-sensitive enterococci, VSE) โดยใช้อัตราส่วนระหว่างกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุม 1:2 ซึ่งผู้วิจัยจับคู่กันระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่เป็นเพศเดียวกัน อายุห่างกันมากน้อยไม่เกิน 5 ปี และตรวจพบเชื้อ VSE จากสิ่งส่งตรวจประเภทเดียวกัน ในช่วงเดือนเดียวกันกับผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มศึกษา กลุ่มศึกษาจะใช้ตัวอย่างทั้งหมดที่เป็นผู้ป่วยติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา จำนวน 75 คน ส่วนกลุ่มควบคุมใช้วิธีสุ่มตัวอย่างอย่างง่าย (Simple random sampling) จากข้อมูลบันทึกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของผู้ป่วยโรงพยาบาลชลบุรีที่ตรวจพบเชื้อ VSE จำนวน 150 คน การศึกษาครั้งนี้ได้รับการพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลชลบุรี (เลขที่ 72/60/S/h3) ก่อนดำเนินการ

ขนาดตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการศึกษาในรูปแบบ Matched case control study โดยใช้สูตรในการคำนวณขนาดตัวอย่างดังนี้⁷

$$m = \frac{[Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}\sqrt{p(1-p)}]^2}{(p - \frac{1}{2})^2}$$

กำหนดให้ $Z_{\alpha/2} = 1.96$ เมื่อ $\alpha = 0.05$; $Z_{\beta} = 1.28$ เมื่อ $\beta = 0.1$; $m =$ จำนวนตัวอย่างต่อกลุ่ม; $p = \frac{\Psi}{1+\Psi}$ เมื่อ $\Psi =$ ค่า Odds ratio หรือ OR; กำหนดค่า OR= 5.86 (จากการศึกษาที่ผ่านมา)⁸ จะได้ค่า $p = 0.85$ เมื่อแทนค่าในสูตรจะได้ $m = 49$ คน จากนั้นทำการปรับค่าขนาดตัวอย่างตามการวิเคราะห์ด้วย Multiple conditional logistic regression โดยใช้สูตรคำนวณ ดังนี้

$$n_p = \frac{n_1}{1 - p^2 \cdot 1.23 \dots p}$$

โดย n_p คือ จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ปรับด้วยค่า p ; n_1 คือ จำนวนกลุ่มตัวอย่างขั้นต้นที่ยังไม่คำนึงถึงค่า p ; p คือ ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เชิงพหุ (multiple correlation) โดยเลือกใช้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เชิงพหุ เท่ากับ 0.50 เพื่อลดปัญหาการมีความสัมพันธ์กันระหว่างตัวแปรอิสระที่สนใจศึกษา (multicollinearity) ดังนั้นจะได้ขนาดตัวอย่างที่เป็นกลุ่มศึกษา (case) จำนวน 65 คน แต่เนื่องด้วยในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 มีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE ที่ตรงกับเกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ จำนวน 75 คน ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษาทั้งหมด ทำให้ในการศึกษาครั้งนี้มีขนาดตัวอย่างในกลุ่มศึกษาจำนวน 75 คน กลุ่มควบคุมจำนวน 150 คน (อัตราส่วนระหว่างกลุ่มศึกษา และ กลุ่มควบคุม 1: 2) รวมกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 225 คน

การตรวจเพาะเชื้อและหาความไวต่อยาของเชื้อ Enterococci

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ตรวจพบจากการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจชนิดต่าง ๆ ด้วยวิธีมาตรฐานที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลชลบุรี รวมทั้งตรวจด้วยการย้อมสีแกรม, การตรวจด้วยวิธีทางเคมี (biochemical test) เพื่อแยก *E. faecium* และ *E. faecalis* แล้วทดสอบความไวของเชื้อเอนเทอโรคอคคัสต่อยาแวนโคมัยซิน ด้วยวิธี Disc diffusion หรือ E-test ตามที่ The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) กำหนดเป็นมาตรฐานในการระบุ VRE หรือ VSE⁹

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย

Inclusion criteria ผู้ป่วยที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไปที่ได้รับการตรวจรักษาภายในโรงพยาบาลชลบุรี และมีผลเพาะเชื้อยืนยันการพบเชื้อ *Enterococci spp.* จากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ และมีผลตรวจความไวของเชื้อเพื่อบ่งบอกว่าเป็น Vancomycin-sensitive enterococci หรือ Vancomycin-resistant enterococci

Exclusion criteria ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 15 ปี หรือไม่มีข้อมูลยืนยันถึงการตรวจพบเชื้อ *Enterococci spp.* จากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ จากฐานข้อมูลเวชระเบียน

คำจำกัดความ (Operational definition)

ประวัติการนอนรับการรักษาในโรงพยาบาล (previous hospitalization) หมายถึง ประวัติการรับการรักษาเป็นผู้ป่วยในภายในโรงพยาบาลชลบุรีในช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคคัส

ประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพ (previous antibiotic use) หมายถึง ประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพในรูปแบบฉีดทางหลอดเลือดที่มีพบในโรงพยาบาลชลบุรี ในช่วง 1 เดือนก่อนตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคคัส

เป็นผู้ป่วยที่ส่งตัวมารับการรักษาต่อ (transferred patient) หมายถึง เป็นผู้ป่วยที่ส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น ๆ เพื่อมารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลชลบุรีขณะที่ตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคคัส

ผลการรักษา หมายถึง ผลการรักษาที่เกิดขึ้นจากการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลขณะที่ตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคคัส โดยประเมินเป็นรอดชีวิต หรือ เสียชีวิต

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

1. ศึกษาข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์และผลการตรวจเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ ของโรงพยาบาลชลบุรี โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยได้จัดทำขึ้น

2. รวบรวมข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาลงในแบบบันทึกข้อมูลโดยการรวบรวมข้อมูลแบ่งเป็น

2.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ และ อายุ และ โรคประจำตัว (underlying diseases)

2.2 ข้อมูลปัจจัยเกี่ยวกับการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (hospital-related factors) ได้แก่ แผนกที่เข้ารับการรักษา ประวัติการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อน (ภายใน 3 เดือน) ระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาลก่อนตรวจพบเชื้อ (hospitalization days before detection) ระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาลหลังตรวจพบเชื้อ (hospitalization days after detection) การได้รับการสอดใส่อุปกรณ์เข้าไปในร่างกาย

(presence of medical devices) การได้รับการผ่าตัด และ ข้อมูลสถานะการจำหน่ายผู้ป่วย (discharge status)

2.3 ข้อมูลปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (medication-related factor) ได้แก่ การใช้ยาต้านจุลชีพทางหลอดเลือดมาก่อน (ภายใน 1 เดือนในโรงพยาบาลชลบุรี) ชนิดของยาต้านจุลชีพที่ใช้ โดยที่ไม่คำนึงถึงระยะเวลาที่ใช้ และข้อมูล species ของเชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ตรวจพบ

3. ตรวจสอบความถูกต้องและครบถ้วนของข้อมูลภายหลังเสร็จสิ้นการบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลทุกครั้ง จากนั้นนำข้อมูลจากแบบบันทึกมาจัดทำเป็นฐานข้อมูล Microsoft Excel และใช้โปรแกรม SPSS for Windows เพื่อตรวจสอบข้อมูลอีกครั้งก่อนนำมาวิเคราะห์ต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS for Windows version 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) โดยลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือการตรวจพบเชื้อ VRE โดยการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์แบบทีละตัวแปร (univariate analysis) จากนั้นเลือกตัวแปรที่มีค่า p -value น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 ($p \leq 0.05$) ไปวิเคราะห์หาความสัมพันธ์แบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้สถิติ Conditional logistic regression ด้วยเทคนิค backward-elimination procedure และนำเสนอค่า Adjusted odds ratio (OR_{adj}) ที่ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% CI) กำหนดค่า p -value ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป ลักษณะทางคลินิก และระบาดวิทยา
จากการศึกษาผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็น VRE จำนวน 75 ราย (กลุ่มศึกษา) และเป็นผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็น VSE (กลุ่มควบคุม) จำนวน 150 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษา มีระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลเฉลี่ยก่อนการตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคคัส นานกว่ากลุ่มควบคุม (median = 23 วัน และ 6 วัน ตามลำดับ) ทั้งกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว คิดเป็นร้อยละ 90.7 และ ร้อยละ 84.7 ตามลำดับ ขณะรับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ได้รับการใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ ได้แก่ ใส่สายยางเข้าไปในกระเพาะอาหาร, ใส่ท่อช่วยหายใจ และใส่สายสวนปัสสาวะ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็น VRE มีอัตราการตาย (ร้อยละ 54.7) สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็น VSE

(ร้อยละ 36.7) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ส่วนใหญ่ มีประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพภายใน 1 เดือน โดยมีประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพในกลุ่ม Cephalosporins สูงที่สุด (ร้อยละ 82.7 ในกลุ่มศึกษา และ ร้อยละ 63.3 ในกลุ่มควบคุม) รวมทั้งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็น VRE มีการใช้ยา Vancomycin,

ยาในกลุ่ม Carbapenem, Colistin, Aminoglycoside และ Beta lactamase/Beta lactamase inhibitor มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็น VSE นอกจากนี้พบว่า เชื้อ *E. faecium* เป็นเชื้อที่ติดต่อยา Vancomycin มากกว่าเชื้อ *E. faecalis* (ร้อยละ 96 และ ร้อยละ 4 ตามลำดับ) (ตารางที่ 1-2)

ตารางที่ 1 General characteristics and outcomes in patients with Vancomycin Sensitive Enterococcus (VSE) and Vancomycin Resistant Enterococcus (VRE)

Characteristics	VSE (n=150)	VRE (n=75)
Sex		
Male	70 (46.7%)	35 (46.7%)
Female	80 (53.3%)	40 (53.3%)
Age, years (mean, [SD])	61.59 (16.43)	61.72 (16.14)
Age group		
15 - 30	5 (3.3%)	2 (2.7%)
30 - 45	26 (17.3%)	14 (18.7%)
45 - 60	23 (15.3%)	12 (16%)
60 - 75	56 (37.3%)	28 (37.3%)
≥ 75	40 (26.7%)	19 (25.3%)
Presence of underlying diseases	127 (84.7%)	68 (90.7%)
Underlying diseases		
Diabetes	44 (29.3%)	26 (34.7%)
Hypertension	60 (40%)	29 (38.7%)
Dyslipidemia	13 (8.9%)	14 (18.7%)
Kidney diseases	37 (24.7%)	17 (22.7%)
Cardiac diseases	25 (16.7%)	16 (21.3%)
HIV or TB	19 (12.7%)	9 (12%)
Neurological diseases	21 (14%)	10 (13.3%)
Hepatobiliary diseases	10 (6.7%)	4 (5.3%)
Cancer	20 (13.3%)	11 (14.7%)
Chronic lung diseases	7 (4.7%)	2 (2.7%)
Autoimmune diseases	2 (1.3%)	3 (4%)
Transferred patients	77 (51.3%)	46 (61.3%)
Department		
Surgery	28 (18.7%)	23 (30.7%)
Medicine	107 (71.3%)	47 (62.7%)
ICU	9 (6%)	3 (4%)
Ob-Gyn	6 (4%)	2 (2.7%)
Previous hospitalization within 3 months	38 (25.3%)	22 (29.3%)
Hospitalization days before detection (median, [IQR])	6 (3-12)	23 (7-30)
Hospitalization days after detection (median, [IQR])	5 (0-15)	14 (0-14)
Length of stay (median, [IQR])	14 (7-27)	27 (10-47)
Hospital discharge status		
Died	55 (36.7%)	41 (54.7%)
Survived	95 (63.3%)	34 (45.3%)

ตารางที่ 2 Clinical features in patients with Vancomycin Sensitive Enterococcus (VSE) and Vancomycin Resistant Enterococcus (VRE)

Characteristics	VSE (n=150)	VRE (n=75)
Presence of Foley catheter	75 (50%)	47 (62.75%)
Presence of NG tube	81 (54%)	52 (69.3%)
Presence of ETT	77 (51.3%)	45 (60%)
Presence of Central venous catheter	24 (16%)	22 (29.3%)
Underwent Operation	34 (22.7%)	22 (29.3%)
Specimen		
Blood	6 (6%)	2 (2.7%)
Urine	132 (88%)	66 (88%)
Pus / fluid / tissue	12 (8%)	7 (9.3%)
Lab (median, [range])		
WBC	12,717 (1,470 – 87,559)	14,599 (160 - 38,820)
Hemoglobin	10.31 (5-17.3)	10.17 (6.7-18)
Creatinine clearance	73.96 (2.8 - 322.4)	68.1 (3.6 – 268.3)
Serum albumin	2.86 (0.9 - 4.6)	2.63 (1.5 – 4.1)
Previous use of antibiotic within 1 month	111 (74.0%)	71 (94.7%)
Previous antibiotic		
Cephalosporins	95 (63.3%)	62 (82.7%)
Carbapenem	29 (19.3%)	35 (46.7%)
Fluoroquinolone	12 (8.0%)	11 (14.7%)
Vancomycin	4 (2.7%)	20 (26.7%)
Clindamycin	29 (19.3%)	11 (14.7%)
Colistin	7 (4.7%)	17 (22.7%)
Metronidazole	23 (15.3%)	8 (10.7%)
Aminoglycoside	3 (2.0%)	7 (6.7%)
Fosfomycin	3 (2.0%)	5 (6.7%)
Beta lactamase/Beta lactamase inhibitor	17 (11.3%)	24 (32%)
Enterococci species		
<i>Enterococcus faecium</i>	65 (43.3%)	72 (96%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	85 (56.7%)	3 (4%)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคซัยที่ต่อยาแวนโคมัยซิน

การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE ครั้งละปัจจัย (univariate analysis) พบว่าผู้ป่วยโรคไตในเลือดสูง (OR = 2.32; 95% CI=1.04-5.16) ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่สายยางเข้าไปในกระเพาะอาหาร (OR = 1.92; 95%CI = 1.06-3.49) และผู้ป่วยที่คาสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (OR = 2.14; 95%CI = 1.13-4.16) มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

($p < 0.05$) รวมทั้งพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยา Vancomycin (OR = 12.85; 95%CI = 3.81-43.34) ยาต้านจุลชีพในกลุ่ม Cephalosporins (OR= 3.03; 95%CI = 1.46-6.39), Carbapenem (OR= 3.39; 95%CI = 1.84-6.23), Colistin (OR = 7.44; 95%CI=2.48-22.34), Aminoglycoside (OR = 4.66; 95%CI=1.20-18.04), และ Beta lactamase/Beta lactamase inhibitor (OR = 4.91; 95%CI=2.07-11.64) มาก่อนภายใน 1 เดือนในขณะที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE อย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น การมีโรคประจำตัว แผนกที่เข้ารับการรักษ และประวัติการเข้ารับการรักษในโรงพยาบาลในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE (ตารางที่ 3) อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วยการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate conditional logistic regression

analysis) พบว่าประวัติการใช้ยา Vancomycin ($OR_{adj} = 14.36$; 95% CI, 3.81-54.03), Cephalosporins ($OR_{adj} = 3.49$; 95% CI, 1.49 – 8.14) และ Colistin ($OR_{adj} = 7.86$; 95% CI, 2.23-27.69) มาก่อนภายใน 1 เดือน มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 Univariate analysis of factors associated with infection or colonization of VRE

Characteristics	Univariate analysis	p-value
	OR (95% CI)	
Presence of underlying diseases	1.69 (0.71 – 4.05)	0.23
Underlying diseases		
Diabetes	1.32 (0.70 – 2.50)	0.38
Hypertension	0.93 (0.48 -1.77)	0.82
Dyslipidemia	2.32 (1.04-5.16)	0.03*
Kidney diseases	0.88 (0.43-1.77)	0.72
Cardiac diseases	1.39 (0.67-2.89)	0.37
HIV or TB	0.93 (0.37-2.32)	0.87
Neurological diseases	0.94 (0.41-2.14)	0.89
Hepatobiliary diseases	0.78 (0.23-2.61)	0.69
Cancer	1.13 (0.48 - 2.61)	0.77
Chronic lung diseases	0.57 (0.11-2.75)	0.48
Autoimmune diseases	3.00 (0.50-17.95)	0.22
Transferred patients	0.66 (0.37- 1.17)	0.15
Previous hospitalization within 3 months	1.22 (0.65-2.29)	0.51
Presence of Foley catheter	1.72 (0.95 – 3.11)	0.07
Presence of NG tube	1.92 (1.06 - 3.49)	0.03*
Presence of ETT	1.43 (0.81 - 2.54)	0.21
Presence of Central venous catheter	2.14 (1.13 - 4.16)	0.02*
Underwent Operation	1.48 (0.75-2.91)	0.24
Previous use of antibiotic within 1 month	7.78 (2.31 - 26.17)	0.001*
Previous antibiotic		
Cephalosporins	3.03 (1.46 -6.39)	0.003*
Carbapenem	3.39 (1.84-6.23)	0.001*
Fluoroquinolone	2.14 (0.83-5.47)	0.11
Vancomycin	12.85 (3.81 – 43.34)	0.001*
Clindamycin	0.71 (0.33-1.52)	0.38
Colistin	7.44 (2.48-22.34)	0.001*
Metronidazole	0.66 (0.28-1.55)	0.34
Aminoglycoside	4.66 (1.20 – 18.04)	0.02*
Fosfomycin	4.32 (0.82 – 22.81)	0.08
Beta lactamase/Beta lactamase inhibitor	4.91 (2.07 – 11.64)	0.001*

Note: * $p < 0.05$

ตารางที่ 4 Multivariate analysis of factors associated with infection or colonization of VRE

Characteristics	multivariate analysis	
	OR adj (95% CI)	p-value
Underlying diseases		
Dyslipidemia	2.53 (0.84 – 7.61)	0.09
Presence of NG tube	1.16 (0.50 – 2.68)	0.72
Presence of Central venous catheter	1.05 (0.35 – 3.07)	0.92
Previous use of antibiotic within 1 month	7.78 (2.31 - 26.17)	0.001*
Previous antibiotic		
Cephalosporins	3.49 (1.49 – 8.14)	0.004*
Carbapenem	1.90 (0.90 – 4.01)	0.09
Vancomycin	14.36 (3.81 – 54.03)	0.001*
Colistin	7.86 (2.23 – 27.69)	0.001*
Aminoglycoside	3.91 (0.70 – 21.73)	0.11
Beta lactamase/Beta lactamase inhibitor	2.94 (0.97 – 8.93)	0.056

Note: * $p < 0.05$

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็น VRE มีระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลเฉลี่ยก่อนการตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคคัส นานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็น VSE ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว และได้รับการใส่คาอูปรกฏทางการแพทย์ รวมทั้งมีประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพมาก่อนภายใน 1 เดือนโดยเฉพาะอย่างยิ่งยา Vancomycin ยาในกลุ่ม Cephalosporins, Carbapenem และ Colistin (ตาราง 1-2) และการศึกษาครั้งนี้พบว่าเชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ดื้อต่อยา Vancomycin เป็นเชื้อ *E. faecium* มากกว่าเชื้อ *E. faecalis* ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลการเฝ้าระวังการติดเชื้อในโรงพยาบาลของศูนย์ควบคุมโรคสหรัฐอเมริกาพบว่า ร้อยละ 30 ของเชื้อ *Enterococcus species* ที่แยกได้ในโรงพยาบาลในสหรัฐอเมริกาเป็น VRE และ VRE ที่พบส่วนใหญ่เป็น *E. faecium* (ร้อยละ 77) มากกว่า *E. faecalis* (ร้อยละ 9) ที่เหลืออีก ร้อยละ 14 พบได้น้อย ได้แก่ *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. avium*, และ *E. raffinosus*¹⁰ ปัจจุบันในหลายๆ ประเทศทั่วโลกก็พบเช่นเดียวกันว่าเชื้อ *E. faecium* มีการดื้อต่อยา Vancomycin ในอัตราที่สูงกว่า *E. faecalis*^{8,11-15} ในการศึกษาครั้งนี้พบเชื้อ *E. faecalis* ที่ดื้อต่อยาแวนโคมายซิน(VRE) เพียง 3 ราย (ร้อยละ 4) ในขณะที่เชื้อ *E. faecium* ตรวจพบว่าเป็น VRE จำนวน 72 ราย (ร้อยละ 96) สอดคล้องกับผลการศึกษาอัตราชุกของ VRE ในประเทศไทยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จากสิ่งส่งตรวจจำนวน 1,854 ตัวอย่าง (ในช่วงปี พ.ศ. 2538-2542) พบว่าเป็น VRE 15 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 0.81

จากสิ่งส่งตรวจทั้งหมด ในจำนวนนี้ 14 ตัวอย่างเป็น VRE ที่เป็นเชื้อ *E. faecium* และมีเพียง 1 ตัวอย่าง ที่เป็นเชื้อ *E. faecalis*⁶ ดังนั้นการตรวจพบเชื้อ *E. faecium* ในโรงพยาบาลชลบุรีจึงจำเป็นต้องเฝ้าระวังการเกิด VRE อย่างใกล้ชิด ซึ่งข้อมูลสปีชีส์และการดื้อยาของเชื้อเอนเทอโรคอคคัส เป็นข้อมูลที่ที่มีประโยชน์ต่อการบริหารแนวทางการรักษา ควบคุม และป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อให้มีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ VRE มีอัตราการเสียชีวิต (crude mortality) มากกว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็น VSE (ร้อยละ 54.7 และร้อยละ 36.7ตามลำดับ) โดยผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม และหอผู้ป่วยวิกฤต อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบ VRE (ร้อยละ 54.7) จากการศึกษาครั้งนี้สูงกว่าที่พบจากการศึกษาของ Torniepoorth และคณะ⁸ ซึ่งพบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 37 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE และร้อยละ 19 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบ VSE และอัตราการตายในผู้ป่วยที่ตรวจพบ VRE จากการศึกษาครั้งนี้ สูงกว่าอัตราการตายโดยรวมของผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ VRE ในโรงพยาบาลในรัฐนิวยอร์กซึ่งพบอัตราการตายร้อยละ 42¹⁷ ส่วนการศึกษาอื่น ๆ เป็นการศึกษาอัตราการตายในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดจาก VRE ซึ่งพบอัตราการตายอยู่ในช่วงร้อยละ 37-76^{11,18-20} อย่างไรก็ตามรายงานการวิจัยที่ผ่านมายังไม่สามารถสรุปได้ว่าการติดเชื้อ หรือตรวจพบเชื้อ *E. faecium* ที่ดื้อต่อยา Vancomycin ทำให้เพิ่มอัตราการตาย⁸ แม้ในการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ VRE ในกระแสเลือด

ก็ยังไม่สามารถสรุปได้ว่า VRE เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต¹¹ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาต่อไปเพื่อให้ได้ข้อมูลในการจัดทำแนวทางปฏิบัติในการรักษาการติดเชื้อ VRE ด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในโรงพยาบาลชลบุรี เช่น การใช้ยา Linezolid ในการรักษา เนื่องจากเป็นยาที่ควบคุมการส่งจ่ายและไม่สามารถเข้าถึงได้โดยแพทย์ทั่วไป

การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการพบเชื้อ VRE มีความสำคัญต่อการป้องกันและควบคุมการแพร่ระบาดของ VRE ในโรงพยาบาล ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยา Vancomycin (OR_{adj} = 14.36; 95% CI, 3.81-54.03), Cephalosporins (OR_{adj} = 3.49; 95% CI, 1.49 – 8.14), และยา Colistin (OR_{adj} = 7.86; 95% CI, 2.23 – 27.69) มาก่อนภายใน 1 เดือน มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE ในผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4) อย่างไรก็ตามจากการทบทวนรายงานการวิจัยที่ผ่านมาพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อาต้านจุลชีพ และการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE ให้ผลไม่สอดคล้องกัน²¹ โดยหลายการศึกษาพบว่าประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE^{8,22} โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การใช้ Vancomycin^{17,23} ยาในกลุ่ม Cephalosporins^{8,18,23,24} และยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ anaerobes^{17,23,25-28} ในขณะที่บางรายงานการศึกษาพบว่าประวัติการใช้ยา Vancomycin ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด VRE^{21,29,30}

สำหรับกลไกการดื้อต่อยา Vancomycin ของเชื้อเอนเทอโรคอคคัสนั้น จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า *van A* เป็นยีนที่ทำให้เชื้อเอนเทอโรคอคคัสดื้อต่อยาในกลุ่ม glycopeptides สูง และเป็นยีนดื้อยาที่พบบ่อยของเชื้อ *E. faecium* และ *E. faecalis* ที่พบในการระบาดทั่วโลก^{1,12} ปัจจุบันพบยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อต่อยา Vancomycin ได้แก่ *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* และ *vanN* ยีนเหล่านี้แตกต่างกันที่ระดับการลดความไวต่อยาในกลุ่ม glycopeptides (degree of reduced susceptibility) เช่น *van A* จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกับองค์ประกอบสำคัญในการสร้างผนังเซลล์โดยเปลี่ยน D-Alanine-D-Alanine (Vancomycin-susceptible) เป็น D-Alanine-D-lactate (D-Ala-D-Lac) หรือ D-Alanine-D-Serine (D-Ala-D-Ser) การเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนนี้ทำให้การจับกับยา Vancomycin ลดลง (decrease in affinity for Vancomycin) โดยลดลงประมาณ 1000 เท่าสำหรับ D-Ala-D-Lac และประมาณ 7 เท่าสำหรับ D-Ala-D-Ser^{12,31,32} ดังนั้นจึงเป็นการขจัดเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา (susceptible target)³³ ยีนดื้อยาเหล่านี้ถ่ายทอดในแนวนอน (horizontal gene transfer)

ซึ่งการถ่ายทอดในแนวนอนทำให้ยีนดื้อยาแพร่กระจายไปในประชากรของเชื้อได้อย่างรวดเร็ว^{1,32}

การใช้ Vancomycin อาจเป็นปัจจัยเริ่มต้นที่สำคัญของการเกิด VRE³⁴ เมื่อใช้ยา Vancomycin มากขึ้น รวมทั้งการใช้อาต้านจุลชีพในกลุ่ม Cephalosporins และ ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง รวมถึงยา Colistin ส่งผลให้เกิด selective pressure และการ colonization ของ VRE ในลำไส้ เสี่ยงต่อการติดเชื้อและเป็นแหล่งการแพร่กระจายของเชื้อ VRE ตามมา^{1,35} ดังนั้นผลการศึกษาครั้งนี้ได้ยืนยันถึงความจำเป็นของการใช้อาต้านจุลชีพที่ให้ทางหลอดเลือดอย่างสมเหตุสมผล รวมทั้งควรมีการควบคุมกำกับติดตามการใช้ยา โดยเฉพาะยา Vancomycin เพื่อป้องกันการเกิด VRE ในโรงพยาบาล

สรุป

งานวิจัยครั้งนี้พบว่าประวัติการใช้ยา Vancomycin, Cephalosporins และ Colistin มาก่อนภายใน 1 เดือน มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ หรือตรวจพบเชื้อ VRE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือไม่สามารถระบุว่าการตรวจพบ เชื้อ VRE ในสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ที่นอกเหนือจากการเพาะเชื้อจากเลือด เช่น การตรวจพบเชื้อ VRE ในปัสสาวะ หรือ จากสารคัดหลั่งอื่น ๆ นั้นเป็นการติดเชื้อก่อโรค (infection) หรือเป็นเพียงการตรวจพบเชื้อแต่ไม่ก่อโรค (colonization) รวมทั้งไม่สามารถตรวจสอบทางอณูพันธุศาสตร์เพื่อระบุว่าเชื้อ VRE ในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสายพันธุ์เดียวกันหรือไม่ เพื่อยืนยันการระบาดของ VRE ในโรงพยาบาลชลบุรี อย่างไรก็ตามผลการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นถึงความจำเป็นในการส่งเสริมการใช้อาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล ร่วมกับการปฏิบัติตามมาตรการป้องกันและควบคุมการติดเชื้ออื่น ๆ เช่น การปฏิบัติตามหลักการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อแบบมาตรฐาน โดยการแยกผู้ป่วยที่ติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ VRE การใช้อุปกรณ์ป้องกันอย่างเหมาะสม และการทำความสะอาดมือก่อนและหลังการให้การดูแลผู้ป่วยทุกครั้ง เพื่อควบคุมการแพร่กระจายเชื้อ และลดอัตราการป่วย การเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ ได้ตามเป้าหมายที่กำหนดไว้ ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ผู้วิจัยได้รับการสนับสนุนข้อมูลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลชลบุรี คุณวัชร จรกา และเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงานทุกท่าน ทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Bonten MJM, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis* 2001;1(5):314–25.
2. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;319(3):157–61.
3. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(1):1–14.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin—United States, 1989–1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42(30):597.
5. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. “60 ร.พ. เครือข่ายร่วมเฝ้าระวังแบคทีเรียดื้อยา ด้วยโปรแกรมฮูเน็ต (WHONET).” *จดหมายข่าว* 2557;28(Suppl6):4.
6. Sohn KM, Peck KR, Joo E-J, Ha YE, Kang C-I, Chung DR, et al. Duration of colonization and risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant enterococci after discharge from the hospital. *Int J Infect Dis* 2013;17(4):e240–6.
7. Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press; 1982.
8. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A, Riley LW. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis* 1996;23(4):767–72.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 29th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
10. Centers for Disease Control and Prevention. *Antibiotic resistance threats in the United States, 2013* [Internet]. Georgia: Centres for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2013 [cited 2019 Jul 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
11. Garbutt JM, Ventrapragada M, Littenberg B, Mundy LM. Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30(3):466–72.
12. Faron ML, Ledebor NA, Buchan BW. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant enterococcus in the health care setting. *J Clin Microbiol* 2016;54(10):2436–47.
13. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001;135(3):175–83.
14. Willems R, Van Schaik W. Transition of *Enterococcus faecium* from commensal organism to nosocomial pathogen. *Future Microbiol* 2009;4(9):1125–35.
15. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(11):996–1011.

16. Chongthaleong A. Vancomycin-resistant enterococci in King Chulalongkorn Memorial Hospital: a 5-year study. *J Med Assoc Thai* 2003;86(2):S224–9.
17. Frieden TR, Munsiff SS, Williams G, Faur Y, Kreiswirth B, Low DE, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet* 1993;342(8863):76–9.
18. Jiang H-L, Zhou Z, Wang L-S, Fang Y, Li Y-H, Chu C-I. The risk factors, costs, and survival analysis of invasive VRE infections at a medical center in eastern Taiwan. *Int J Infect Dis* 2017;54:18–24.
19. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, Kramer DJ, Fung JJ, Pinna AD, et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1996;22(4):663–70.
20. Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(5):318–23.
21. Padiglione AA, Wolfe R, Grabsch EA, Olden D, Pearson S, Franklin C, et al. Risk factors for new detection of vancomycin-resistant enterococci in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(8):2492–8.
22. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, Shay DK, Petrullo C, Rodney K, et al. Infection-control measures reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Ann Intern Med* 1999;131(4):269–72.
23. Shorman M, Al-Tawfiq JA. Risk factors associated with vancomycin-resistant enterococcus in intensive care unit settings in Saudi Arabia. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jul 10];2013:1–4. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ipid/2013/369674/>
24. Baden LR, Thiemke W, Skolnik A, Chambers R, Strymish J, Gold HS, et al. Prolonged colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in long-term care patients and the significance of “clearance.” *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1654–60.
25. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA, MH W, GA B, SA Y. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: a systematic review. Wilkinson KA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2019 Jul 11];12(4):e0175925. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0175925>
26. Sakka V, Tsiodras S, Galani L, Antoniadou A, Souli M, Galani I, et al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Jul 11];14(1):14–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14606406>
27. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, Fontana RJ, Magee JC, Punch JD, et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):195–203.
28. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2002 Aug [cited 2019 Jul 10];8(8):802–7. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/8/8/01-0418_article.htm
29. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(6):1619–28.

30. Karki S, Houston L, Land G, Bass P, Kehoe R, Borrell S, et al. Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1(1):31.
 31. Fisher K, Phillips C. The mechanism of action of a citrus oil blend against *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *J Appl Microbiol* 2009;106(4):1343–9.
 32. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-resistant enterococci: a review of antimicrobial resistance mechanisms and perspectives of human and animal health. *Microb Drug Resist* 2018;24(5):590–606.
 33. Shankar N, Baghdayan AS, Gilmore MS. Modulation of virulence within a pathogenicity island in vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Nature* [internet]. 2002 Jun [cited 2019 Jul 14];417(6890):746–50. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature00802>
 34. Bonten MJM, Hayden MK, Nathan C, van Voorhis J, Matushek M, Slaughter S, et al. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1996;348(9042):1615–9.
 35. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000;343(26):1925–32.
-