

## นิพนธ์ต้นฉบับ

## Original article

# ความชุกของเชื้อ Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย ระหว่าง ปี พ.ศ. 2559-2563

นิจิตยา สุวรรณสม Dr.rer.medic. (Medical Science)\* เอลิมชัย บุญเลา วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)\*\*

ยุพา ศรีวิราช วท.ม. (เคมี)\*\*\*

กิตติทัต ทานท่า วท.ม. (เคมี)\*\*\*

เอกชัย เครือแก่นแก้ว วท.บ. (วิทยาศาสตร์การแพทย์)\*\*\*

จุฑามาศ เทพมาลี Ph.D. (Immunology)\*

กฤษณะ คู่เทียม Ph.D. (Immunology)\*

\* คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยพะเยา

\*\* กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

\*\*\* คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

วันรับ:	7 ก.ย. 2564
วันแก้ไข:	1 ก.พ. 2565
วันตอบรับ:	11 ก.พ. 2565

**บทคัดย่อ** การเพิ่มขึ้นของกลุ่มเชื้อ Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) จัดเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุขทั่วโลก ซึ่งการดื้อยาของเชื้อ CRE เกิดจากการสร้างเอนไซม์ Carbapenemase ที่กำหนดโดยยีนที่อยู่บนโครโมโซมหรือส่วนพันธุกรรมของแบคทีเรียที่สามารถเคลื่อน เช่น พลาสมิด ทำให้การถ่ายทอดยีนดื้อยาระหว่างเชื้อเกิดขึ้นอย่างแพร่หลายและเป็นวงกว้าง การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาความชุกและรูปแบบยีนดื้อยาของเชื้อ CRE ที่แยกจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 ถึง 2563 ผลการศึกษาพบเชื้อ *Enterobacteriaceae* จำนวนทั้งหมด 14,410 ไอโซเลต โดยพบเป็นเชื้อ CRE จำนวน 859 ไอโซเลต พบว่า ความชุกของเชื้อ CRE ในปี พ.ศ. 2559 ถึง 2563 มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง คือร้อยละ 4.01 4.22 6.36 6.64 และ 8.86 ตามลำดับ พบการติดเชื้อ CRE มากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยชายและสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อ CRE มากที่สุดคือปัสสาวะ รองลงมาคือ เสมหะ เลือดและหนอง ตามลำดับ จากผลการศึกษาพบการติดเชื้อ CRE มากที่สุดในแผนกอายุรกรรม เชื้อ *K. pneumoniae* เป็น CRE มากที่สุด รองลงมาคือ *E. coli* และ *E. cloacae* ตามลำดับ จากผลการตรวจหาชนิดของยีนการสร้างเอนไซม์ Carbapenemase ในเชื้อ CRE จำนวน 130 ไอโซเลต พบยีน *bla*NDM-1 *bla*OXA และ *bla*IMP ร้อยละ 73.08, 2.31 และ 1.54 ตามลำดับ ในขณะที่ตรวจพบยีนดื้อยา 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ยีน *bla*NDM-1 และ *bla*OXA ร้อยละ 19.23 เป็นที่น่าสังเกตว่า ตรวจพบยีน *bla*NDM-1, *bla*OXA, *bla*IMP, *bla*KPC และ *bla*VIM ร่วมกันในเชื้อ CRE จำนวน 3 ไอโซเลต คิดเป็นร้อยละ 3.85 จากการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่า ปัญหาการติดเชื้อดื้อยาที่พบในโรงพยาบาลนับเป็นปัญหาสำคัญที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ดังนั้น จึงจำเป็นต้องมีมาตรการป้องกันควบคุมเพื่อลดปัญหาการติดเชื้อและลดการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลได้อย่างมีประสิทธิภาพ

**คำสำคัญ:** เชื้อ carbapenem-resistant enterobacteriaceae; ยา carbapenems; ยีนดื้อยา

## บทนำ

*Enterobacteriaceae* เป็นแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้ของคน และพบได้ทั่วไปในธรรมชาติ เช่น ในดิน น้ำ และพืช จึงเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในอวัยวะต่างๆ ได้ เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินหายใจ และการติดเชื้อในกระแสเลือด การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกลุ่มนี้เป็นยากกลุ่ม carbapenems แต่ปัจจุบันเชื้อกลุ่มนี้มีพัฒนาการดื้อยากกลุ่ม carbapenems ทำให้การรักษาไม่ได้ผล<sup>(1)</sup> โดยเชื้อ carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) สามารถผลิตเอนไซม์ meta-lo-beta-lactamase และ carbapenemase ซึ่งเชื้อจะถูกควบคุมโดยยีนที่มีอยู่บนพลาสมิด เช่น  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$  และ  $bla_{OXA-48}$  เป็นต้น จึงทำให้มีโอกาสถ่ายทอดยีนดื้อยาไปสู่เชื้อสายพันธุ์อื่นทำให้เกิดการระบาดของเชื้อดื้อยาที่ยากต่อการควบคุม<sup>(2)</sup> เชื้อ CRE เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดปัญหาการดื้อยาและมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ ในแต่ละปี ส่งผลให้แพทย์มีข้อจำกัดในการเลือกจ่ายยาปฏิชีวนะรักษาผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตสูงขึ้น จากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข ในปี พ.ศ. 2553 พบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ดื้อต่อยา ertapenem, imipenem และ meropenem ร้อยละ 1.1, 0.6 และ 0.5 ตามลำดับ ในขณะที่ปี พ.ศ. 2563 มีรายงานการดื้อยา ertapenem, imipenem และ meropenem เพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 13.2, 11.5 และ 10.5 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบเชื้อ *Escherichia coli* ดื้อต่อยา ertapenem, imipenem และ meropenem เพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องเช่นเดียวกัน<sup>(3)</sup> จากปัญหาการ ติดเชื้อ CRE ที่ทวีความรุนแรงและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จึงทำให้ผู้วิจัยสนใจศึกษาความชุกและรูปแบบยีนดื้อยาของเชื้อ CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ ในระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 เพื่อนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการควบคุมและการเฝ้าระวังการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลต่อไป

## วิธีการศึกษา

### รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) เพื่อหาความชุกและศึกษารูปแบบยีนดื้อยาของเชื้อ CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย ที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาพบเชื้อในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ระหว่างปี พ.ศ. 2559 ถึง พ.ศ. 2563

### การเก็บข้อมูล

(1) รวบรวมข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วย เพศ แผนก รับการรักษา และชนิดของสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ เสมหะ เลือด หนอง ปัสสาวะ และน้ำเจาะจากส่วนต่างๆ (body fluid)

(2) รวบรวมผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ของโรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย ได้แก่ เชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่แยกได้ทั้งหมด การเพาะเชื้อ การทดสอบทางชีวเคมี การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ ด้วยวิธี Kirby-Bauer disc diffusion ต่อยากลุ่ม carbapenems (ertapenem, imipenem และ meropenem) ทำการแปลผลการทดสอบตามมาตรฐานของ Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) 2015-2019 จากนั้นนำผลการทดสอบบันทึกในระบบโปรแกรม WHONET software ซึ่งถูกพัฒนาโดยองค์การอนามัยโลก<sup>(4)</sup>

(3) รวบรวมผลการตรวจยืนยันสปีชีส์และการตรวจหายีนดื้อยาของเชื้อ CRE โดยทำการสุ่มตัวอย่างเชื้อ CRE ที่ถูกตรวจพบในตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ ตามขั้นตอนของห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ ซึ่งเชื้อ CRE ที่ถูกสุ่มเลือก เป็นตัวแทนสปีชีส์ที่พบเป็นจำนวนมากในตัวอย่างสิ่งส่งตรวจแต่ละชนิด จากนั้นกลุ่มตัวอย่างเชื้อ CRE ดังกล่าว จะถูกส่งไปตรวจยืนยันสปีชีส์และตรวจหายีนดื้อยาที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จะทำการตรวจวิเคราะห์สารพันธุกรรมของเชื้อ

ด้วยวิธี PCR จากนั้นรายงานผลของสปีชีส์และรูปแบบยีนดื้อยาของเชื้อ CRE

**การวิเคราะห์ข้อมูล**

รวบรวมผลการวิเคราะห์เชื้อในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems จากโปรแกรม WHONET software โดยคำนึงถึงข้อมูลผู้ป่วยไม่ซ้ำราย (first isolate) แยกเป็นปีที่พบเชื้อ แยกตามชนิดของเชื้อ แยกตามชนิดของสิ่งส่งตรวจและหมายเลขเวชระเบียนผู้ป่วยนอก (hospital number) การศึกษาครั้งนี้ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูล ประมวลผลการวิเคราะห์เป็นค่าร้อยละ นำเสนอในรูปแบบกราฟ และตารางเพื่ออธิบายข้อมูล

**จริยธรรมการวิจัย**

การศึกษานี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยพะเยา เมื่อวันที่ 20 มกราคม พ.ศ.2564 เลขที่โครงการวิจัย 1.1/037/63

**ผลการศึกษา**

จากการศึกษาทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 ถึง พ.ศ. 2563 พบเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* จากสิ่ง

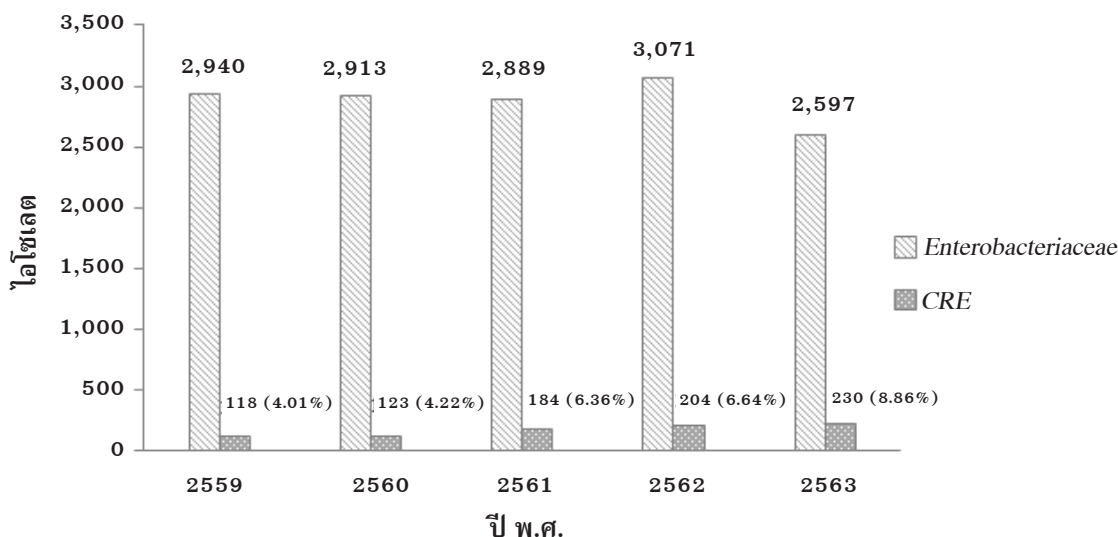
ส่งตรวจเป็นจำนวนทั้งหมด 14,410 ไอโซเลต โดยพบเป็นเชื้อ CRE จำนวน 859 ไอโซเลต เป็นที่น่าสังเกตว่าความชุกของเชื้อ CRE มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 4.01 ในปี พ.ศ.2559 เป็นร้อยละ 8.86 ในปี พ.ศ. 2563 ดังแสดงในภาพที่ 1

ในแต่ละปีการติดเชื้อ CRE ส่วนใหญ่ พบในกลุ่มผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิง และเมื่อจำแนกตามชนิดสิ่งส่งตรวจในแต่ละปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 ถึง พ.ศ. 2563 พบว่า ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจปัสสาวะพบเชื้อ CRE มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 57.63, 65.04, 46.20, 60.78 และ 43.48 ตามลำดับ รองลงมาคือเสมหะ เลือด และหนองตามลำดับ ในขณะที่น้ำเจาะส่วนต่างๆ ตรวจพบเชื้อ CRE น้อยที่สุด แสดงในตารางที่ 1

เมื่อศึกษาแนวโน้มอัตราการติดเชื้อ CRE ในแผนกบริการรักษาต่างๆ พบว่าแผนกอายุรกรรมมีการติดเชื้อ CRE สูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 54.24, 42.86, 51.96, 49.02 และ 51.30 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบว่าทุกแผนกมีแนวโน้มของอัตราการพบเชื้อ CRE สูงขึ้น โดยเฉพาะแผนกหอผู้ป่วยหนักที่มีอัตราการเพิ่มขึ้นทุกปีจากร้อยละ 12.71 ในปี 2559 เป็นร้อยละ 20.00 ในปี 2563 แสดงในตารางที่ 1

จากศึกษาความชุกและการจัดจำแนกสปีชีส์ของเชื้อ

ภาพที่ 1 ความชุกของเชื้อ CRE เทียบจาก *Enterobacteriaceae* จำแนกรายปี ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างปี พ.ศ. 2559 ถึง 2563 (N<sub>CRE</sub> = 859 ไอโซเลต, N<sub>Enterobacteriaceae</sub> = 14,410 ไอโซเลต)



ความชุกของเชื้อ Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่พบเชื้อ CRE จำแนกตามเพศ สิ่งส่งตรวจ และแผนการรักษา ในโรงพยาบาลเชียงราย-ประชานุเคราะห์ ปี พ.ศ. 2559–2563 (N = 859 ไอโซเลต)

ข้อมูล	Carbapenem-Resistant <i>Enterobacteriaceae</i>									
	ปี 2559 (n=118)		ปี 2560 (n=123)		ปี 2561 (n=184)		ปี 2562 (n=204)		ปี 2563 (n=230)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
<b>เพศ</b>										
ชาย	75	63.56	77	62.60	100	54.35	116	56.86	134	58.26
หญิง	43	36.44	46	37.40	84	45.65	88	43.14	96	41.74
<b>สิ่งส่งตรวจ</b>										
ปัสสาวะ	68	57.63	80	65.04	85	46.20	124	60.78	100	43.48
เสมหะ	15	12.71	20	16.26	45	24.46	44	21.57	88	38.26
เลือด	14	11.86	21	17.07	32	17.39	19	9.31	30	13.04
หนอง	20	16.95	2	1.63	21	11.41	17	8.33	12	5.22
น้ำเจาะส่วนต่างๆ	1	0.85	0	0.0	1	0.54	0	0.0	0	0.0
<b>แผนการรักษา</b>										
ท่อผู้ป่วยหนัก	15	12.71	23	18.70	28	15.22	39	19.12	46	20.00
อายุรกรรม	64	54.24	69	42.86	94	51.96	100	49.02	118	51.30
ศัลยกรรม	26	22.03	14	8.70	22	11.96	30	14.71	33	14.35
กุมารเวชกรรม	0	0.0	3	1.86	2	1.09	0	0.0	2	0.87
สูติ-นรีเวชกรรม	0	0.0	0	0.0	1	0.54	0	0.0	1	0.43
อื่นๆ	12	10.17	14	8.70	38	20.65	35	17.16	30	13.04

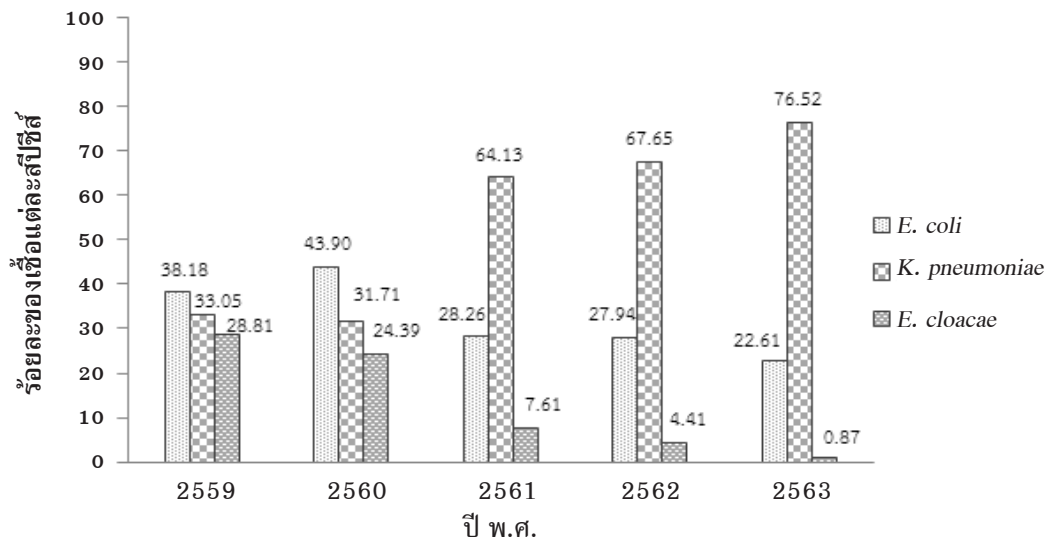
CRE ในระยะเวลา 5 ปี พบว่าในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2559 และ 2560 พบความชุกของเชื้อ CRE คิดเป็นร้อยละ 4.01 และ 4.22 ตามลำดับ (ภาพที่ 1) ซึ่งเมื่อทำการจัดจำแนกสปีชีส์แล้วพบเป็นเชื้อ *E. coli* มากที่สุด (ร้อยละ 38.14 และ 43.90) รองลงมาคือเชื้อ *K. pneumoniae* (ร้อยละ 33.05 และ 31.71) และ *Enterobacter cloacae* (ร้อยละ 28.81 และ 24.39) ตามลำดับ แสดงในภาพที่ 2 ในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2561, 2562 และ 2563 พบความชุกของเชื้อ CRE คิดเป็นร้อยละ 6.36, 6.64 และ 8.86 ตามลำดับ (ภาพที่ 1)

เมื่อทำการจัดจำแนกสปีชีส์พบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุด (ร้อยละ 61.13, 67.65 และ 76.52) รองลงมาคือเชื้อ *E. coli* (ร้อยละ 28.26, 27.94 และ 22.61) และ *E. cloacae* (ร้อยละ 7.61, 4.41 และ 0.87)

ตามลำดับ แสดงในภาพที่ 2

จากการสุ่มตัวอย่างเชื้อ CRE จำนวน 130 ไอโซเลต เพื่อตรวจยืนยันสปีชีส์และตรวจหายีนดื้อยา ซึ่งทำการวิเคราะห์ผลโดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พบว่าเชื้อ CRE ที่ส่งตรวจยืนยันทั้งหมดให้ผลสปีชีส์สอดคล้องกับผลการวิเคราะห์เชื้อจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ นอกจากนี้ตัวอย่างเชื้อ CRE ที่ส่งตรวจยืนยันตรวจพบยีนดื้อยาที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ Carbapenemase ทุกไอโซเลต จากการตรวจสอบยีนดื้อยาพบว่า ยีน *bla*NDM-1 ตรวจพบในเชื้อ CRE เป็นจำนวนมากถึง 102 ไอโซเลต (ร้อยละ 73.08) ซึ่งพบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุด (ร้อยละ) 31.54 (41 ไอโซเลต) รองลงมาคือเชื้อ *E. coli* และ *E. cloacae* ที่มีจำนวน 27

ภาพที่ 2 เชื้อ CRE จำแนกตามสปีชีส์ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ปี พ.ศ. 2559 ถึง 2563



ไอโซเลตเท่ากัน (ร้อยละ 20.77) ในส่วนของยีน *blaOXA* และ *blaIMP* ตรวจพบมากที่สุดในเชื้อ *E. coli* (ร้อยละ 1.54 (2 ไอโซเลต) และ *E. cloacae* (ร้อยละ 0.77) (2 ไอโซเลต) ตามลำดับ แสดงในตารางที่ 2

ผลการตรวจหายีน *blaNDM-1* ร่วมกับ *blaOXA* พบมากที่สุดในเชื้อ *E. coli* คิดเป็นร้อยละ 16.92 (22 ไอโซเลต) รองลงมาคือเชื้อ *K. pneumoniae* คิดเป็นร้อยละ 2.31 (3 ไอโซเลต)

นอกจากนี้ตรวจพบความหลากหลายของยีนดื้อยา ได้แก่ *blaNDM-1* *blaOXA* *blaIMP* *blaKPC* และ

*blaVIM* ซึ่งพบมากที่สุดในเชื้อ *K. pneumoniae* คิดเป็นร้อยละ 2.31 (3 ไอโซเลต) รองลงมาคือเชื้อ *E. coli* คิดเป็นร้อยละ 1.54 (2 ไอโซเลต) ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

### วิจารณ์

จากการศึกษาความชุกของเชื้อ carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) จากสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559-2563 พบว่าอัตราความชุกของเชื้อ CRE มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง คิดเป็นร้อยละ 4.01

ตารางที่ 2 รูปแบบของยีนดื้อยาของเชื้อ CRE จำนวน 130 ไอโซเลต

รูปแบบยีนดื้อยา	Carbapenem-Resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (%)							
	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. cloacae</i>		รวม	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
<i>blaNDM-1</i>	27	20.77	41	31.54	27	20.77	102	73.08
<i>blaOXA</i>	2	1.54	1	0.77	0	0.00	3	2.31
<i>blaIMP</i>	0	0.00	0	0.00	2	1.54	2	1.54
<i>blaNDM-1</i> และ <i>blaOXA</i>	22	16.92	3	2.31	0	0.00	25	19.23
<i>blaNDM-1</i> , <i>blaOXA</i> , <i>blaIMP</i> , <i>blaKPC</i> และ <i>blaVIM</i>	2	1.54	3	2.31	0	0.00	5	3.85
Total	53	40.77	48	36.92	29	22.31	130	100.00



4.22 6.36 6.64 และ 8.86 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาความชุกของเชื้อ CRE ของโรงพยาบาลตราด<sup>(5)</sup> โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช<sup>(6)</sup> โรงพยาบาลราชวิถี<sup>(7)</sup> และโรงพยาบาลมุกดาหาร<sup>(8)</sup> ที่ความชุกของเชื้อ CRE มีอัตราเพิ่มสูงขึ้นทุกปี

สาเหตุของการติดเชื้อขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนั้น มีหลากหลายรูปแบบ เช่น การติดเชื้อปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจากการใช้สายสวนปัสสาวะ หรือการติดเชื้อในกระแสเลือดจากการใช้สายสวนหลอดเลือด เป็นต้นจากการศึกษาการติดเชื้อ CRE ในครั้งนี้ พบว่าในแต่ละปี ปัสสาวะเป็นสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อ CRE มากที่สุด รองลงมาได้แก่ เสมหะ เลือด และหนอง ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของโรงพยาบาลตราด ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2561 ที่ตรวจพบเชื้อ CRE จากตัวอย่างปัสสาวะสูงที่สุด<sup>(5)</sup> และการศึกษาของโรงพยาบาลศิริราช ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2554 พบความชุกของเชื้อ CRE ที่แยกจากสิ่งส่งตรวจปัสสาวะมากที่สุด<sup>(9)</sup>

ในระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 แผนกรับรักษาที่พบเชื้อ CRE สูงสุด ได้แก่แผนกอายุรกรรม (ร้อยละ 54.24, 42.86, 51.96, 49.04 และ 51.30 ตามลำดับ) รองลงมาคือแผนกหออภิบาลผู้ป่วยหนัก และแผนกศัลยกรรม ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับผลการรายงานของโรงพยาบาลพระปกเกล้า ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2556 ที่พบเชื้อ CRE ในแผนกอายุรกรรมมากที่สุด ซึ่งพบสูงถึงร้อยละ 70.00<sup>(10)</sup> เมื่อพิจารณาจากข้อมูลความชุกของเชื้อ CRE ในแผนกรับรักษาต่างๆ นั้น หากไม่มีมาตรการควบคุมอย่างเคร่งครัด อาจส่งผลทำให้การติดเชื้อ CRE ในทุกแผนกรับรักษามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

เป็นที่น่าสังเกต ผู้วิจัยพบความชุกของเชื้อ CRE สูงขึ้นอย่างชัดเจน ในปี พ.ศ. 2561-2563 คิดเป็นร้อยละ 6.36, 6.64 และ 8.86 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อทำการจัดจำแนกสปีชีส์เชื้อแล้ว พบเป็น *K. pneumoniae* สูงกว่า *E. coli* ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ที่พบเชื้อ CRE ทั้งหมด 273 ไอโซเลต และเมื่อจัดจำแนก

เชื้อแล้วพบ *K. pneumoniae* มากที่สุด เป็นจำนวนกว่า 183 ไอโซเลต<sup>(11)</sup> และจากการศึกษาย้อนหลังในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชในปี พ.ศ. 2557-2561 พบเชื้อ *K. pneumoniae* ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าติดเชื้อ CRE มากที่สุด รองลงมาคือ *E. coli* และ *Enterobacter* spp.<sup>(6)</sup> นอกจากนี้การศึกษาคความชุกของเชื้อ CRE ในทวีปเอเชีย ระหว่างปี ค.ศ. 2000-2012 พบว่า เชื้อ CRE ที่พบบ่อยที่สุด 4 อันดับแรก คือ *Klebsiella* spp. (ร้อยละ 39.30) *E. coli* (ร้อยละ 21.90) ตามด้วย *Serratia* และ *Enterobacter* spp.<sup>(12)</sup>

จากการสุ่มเชื้อ CRE ที่แยกจากสิ่งส่งตรวจ จำนวน 130 ไอโซเลต เพื่อตรวจหาชนิดยีนกลุ่ม carbapenems ซึ่งได้รับการยืนยันด้วยวิธี PCR จากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พบว่าเชื้อ CRE มีการแสดงออกของยีน *bla*NDM-1 สูงถึงร้อยละ 73.08 (102 ไอโซเลต) และพบการแสดงออกร่วมกันของยีน *bla*NDM-1 และ *bla*OXA ประมาณร้อยละ 19.23 (25 ไอโซเลต) สอดคล้องกับผลการศึกษาของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ในปี พ.ศ. 2555 พบเชื้อ CRE จากผู้ป่วย จำนวน 15 ไอโซเลต ที่ตรวจพบการแสดงออกของยีน *bla*NDM-1 ในเชื้อไอโซเลตทั้งหมด<sup>(13)</sup> และสอดคล้องกับผลการศึกษาของโรงพยาบาลพระปกเกล้า ระหว่างปี พ.ศ. 2555 - 2556 ที่ทำการแยกเชื้อ CRE จากตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ ได้จำนวน 53 ไอโซเลต พบเป็นเชื้อ CRE ที่มีการแสดงออกของยีน *bla*NDM-1 สูงกว่าร้อยละ 43.40 (23 ไอโซเลต) และพบการแสดงออกร่วมกันของยีน *bla*NDM-1 และ *bla*OXA ประมาณร้อยละ 5.70 (3 ไอโซเลต)<sup>(10)</sup> ในการศึกษาครั้งนี้ตรวจพบความหลากหลายของยีนดื้อยา carbapenems ในเชื้อ CRE ที่ได้ทำการสุ่มตรวจสอบ โดยพบว่า เชื้อมีการแสดงออกของยีนร่วมกันมากกว่า 2 ชนิด คือ *bla*NDM-1 *bla*OXA *bla*IMP *bla*KPC และ *bla*VIM คิดเป็นร้อยละ 3.85 (5 ไอโซเลต) จากผลดังกล่าว สามารถบ่งชี้ถึงการถ่ายทอดยีนดื้อยา ระหว่างเชื้อซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการดื้อยาไปในวงกว้าง เนื่องจากยีนที่

ควบคุมการสร้างเอนไซม์ carbapenemases จะถูกส่งผ่านส่วนพันธุกรรมของแบคทีเรียที่สามารถเคลื่อน (mobile genetic elements) ได้แก่ พลาสมิด (plasmids) และอินทิกรอน (integrons) ทำให้การถ่ายทอดยีนดื้อยาเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว<sup>(14)</sup>

จากการศึกษาความชุกของเชื้อ CRE ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559-2563 พบว่า ความชุกของเชื้อ CRE มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง จากการจำแนกสปีชีส์ของเชื้อ CRE พบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุด ตัวอย่างปัสสาวะและแผนกอายุรกรรม เป็นสิ่งส่งตรวจและแผนกการรักษาที่พบการติดเชื้อ CRE มากที่สุด พบว่าเชื้อ CRE มีการแสดงออกของยีน *bla*NDM-1 สูงถึงร้อยละ 73.08 อีกทั้งพบความหลากหลายของชนิดยีนดื้อยา ข้อมูลดังกล่าวสะท้อนถึงปัญหาเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ซึ่งเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญ ดังนั้นโรงพยาบาล หน่วยงาน และบุคลากรทางแพทย์ จึงต้องให้ความสำคัญที่ดำเนินการป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล เพื่อลดปัญหาการติดเชื้อดื้อยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

#### ข้อเสนอแนะ

จากข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นถึงความชุกของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ที่อาจก่อให้เกิดปัญหาในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อดังกล่าว ดังนั้น ควรมีมาตรการการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล รวมไปถึงการปฏิบัติตามข้อกำหนดอย่างเคร่งครัด เพื่อป้องกันและเฝ้าระวังการแพร่กระจายของเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลต่อไป

#### กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัยพะเยา โครงการจัดตั้งหน่วยวิจัยเพื่อความเป็นเลิศ (Unit of Excellence) ด้านการวิจัยและพัฒนาเพื่อการรักษาโรคมะเร็ง (UoE62015) และกองทุนส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัย และนวัตกรรม (กสว.)

#### เอกสารอ้างอิง

1. นิตยา อินทราวัฒนา, มุทิตา วนาภรณ์. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและสถานการณ์การดื้อยา. วารสารการแพทย์และ-วิทยาศาสตร์สุขภาพ 2558;22(1):81-92.
2. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. Med Sci 2018;6(1):1-28.
3. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand NARST). ความชุกของเชื้อ carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* ตั้งแต่ปี 2559-2563 [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 29 มี.ค.2563]. แหล่งข้อมูล: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/map2564.pdf>.
4. World Health Organization. WHONET 5.4 update notes, June 2006 [Internet]. [cited 2021 Feb 28]. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware>.
5. ธารทิพย์ มุกดาเพชรรัตน์. ความชุกของเชื้อ carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) และมาตรการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อในผู้ป่วยในโรงพยาบาลตราด. วารสารวิชาการกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ 2562;15(3): 51-61.
6. ภคินันท์ สาดสี. ความชุกของเชื้อ carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก. วารสารสถาบันบำราศนราดูร 2562; 13(2):78-86.
7. Thongkoom P, Kanchanahareutai S, Chantrakooptungkul S, Rahule S, Pupan M, Tuntrakul P, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* at Rajavithi Hospital: results of a microbiology laboratory program (2009-2015). J Med Assoc Thai 2017; 100(1):212-20.
8. อรวรรณ โอษฐ์เวช. ความชุกของเชื้อ carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* ในโรงพยาบาลมุกดาหาร. วารสารวิชาการกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ 2563;16(2):47-56.
9. Netikul T, Kiratisin P. Genetic characterization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and the spread of

- carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST340 at a university hospital in Thailand. PloS One 2015; 10(9):e0139116.
10. วีรวรรณ อาชีวะ. ความชุกของเอนไซม์ตัวยากลุ่ม carbapenems ที่แยกได้จากเชื้อดื้อยา carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า ปี พ.ศ. 2555 - 2556. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2559;33(4):315-25.
  11. Aryal PU, Thamjarungwong B, Singkhamanan, Thongsuksai P, Ingviya N, Laohaprerthisan V, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a tertiary care hospital in southern Thailand. Walailak J Sci Technol 2020;17(10):1139-48.
  12. Xu Y, Gu B, Huang M, Liu H, Xu T, Xia W, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) during 2000-2012 in Asia. J Thorac Dis 2015;7(3):376-85.
  13. Wongprasit, P. Epidemiology and clinical review of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* New Delhi Metallo Betalactamase (NDM-1) in Buriram. Khon Kaen Medical Journal 2012;36(3):46-51.
  14. Mathers AJ, Stoesser N, Chai W, Carroll J, Barry K, Cherunvanky A, et al. Chromosomal integration of the *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase gene, *bla*<sub>KPC</sub>, in *Klebsiella* species is elusive but not rare. Antimicrob Agents Chemother 2017;61(3):e01823-16.



**Abstract: Prevalence of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Chiangrai Prachanukroh Hospital, Chiangrai Province, 2016-2020**

Nittiya Suwannasom, Dr.rer.medic. (Medical Science)\*; Chalermchai Boonlao, B.Sc. (Medical Technology)\*\*; Kittitat Tanta, M.Sc. (Chemistry)\*\*\*; Yupa Sriwirat, M.Sc. (Chemistry)\*\*\*; Akachai Khuekankeaw, B.Sc. (Medical Science)\*\*\*; Chutamas Thepmalee, Ph.D. (Immunology)\*; Krissana Khoonthiam, Ph.D. (Immunology)\*

\* School of Medical Sciences, University of Phayao; \*\* Department Medical Technology, Chiangrai Prachanukroh Hospital, Chiang Rai; \*\*\* Faculty of Oriental Medicine, Chiang Rai College, Thailand  
*Journal of Health Science* 2022;31(3):522-30.

The increasing prevalence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) has become a worldwide public health problem. Drug resistance in CRE is caused by the production of carbapenemase enzyme from a gene located on a chromosome or mobile genetic elements like plasmids. It leads to the spread of antimicrobial resistance genes among *Enterobacteriaceae* strains worldwide. This retrospective descriptive study aimed to determine the prevalence of CRE and its drug resistance patterns at Chiangrai Prachanukroh hospital between 2016 and 2020. This study collected data from *Enterobacteriaceae* isolate, and then analysed the CRE prevalence, including the gender of patients, hospital department, specimen types, *Enterobacteriaceae* species and the patterns of antimicrobial resistance genes. As a result, 14,410 isolates were identified, and 859 of them represented CRE. The prevalence of CRE from 2016 to 2020 constantly increased with the percentage of 4.01%, 4.22%, 6.36%, 6.64% and 8.86%, respectively. According to the host, most CRE was reported in males. Interestingly, CRE was primarily found in urine, followed by sputum, blood and pus, respectively. The highest CRE was found in Medicine wards. *K. pneumoniae*, *E. coli* and *E. cloacae* infection were top-three of CRE. One hundred and thirty isolates of CRE were further designed to detect carbapenemase-encoding genes. The result showed that 73.08%, 2.31% and 1.54% of these CRE harboured *bla*NDM-1, *bla*OXA and *bla*IMP, respectively. In contrast, 19.23% of these CRE carried both *bla*NDM-1 and *bla*OXA. Notably, the coexistence of five resistance genes, *bla*NDM-1, *bla*OXA, *bla*IMP, *bla*KPC and *bla*VIM, was found in 5 CRE isolates (3.85%). This study indicated that CRE infection could be a severe drug-resistant problem in hospitals due to the increasing CRE infection rate every year. Therefore, a practical guideline of infection prevention and control is required to reduce the problem and limit the spread of drug resistance in hospitals.

**Keywords:** carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; carbapenems; drug-resistant gene