



# ความชุกของเชื้อ Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) และ มาตรการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อในผู้ป่วยในโรงพยาบาลตราด Prevalence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) And Control Measures to Prevent The Spread of Infections in Patients across Trat Hospital

ธารทิพย์ มุกดาเพชรรัตน์  
โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด

## บทคัดย่อ

ปัจจุบันมีรายงานการเพิ่มขึ้นของเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ซึ่งกำลังเป็นปัญหาในหลายประเทศทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย การวิจัยในครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาความชุกของเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจในหอผู้ป่วยต่างๆ ภายในโรงพยาบาลตราด ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยเชื้อ Enterobacteriaceae จำนวน 5,311 สายพันธุ์ ถูกนำมาศึกษาความไวต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี Kirby-Bauer disc diffusion กับยาในกลุ่ม Carbapenems (Imipenem or Meropenem) ผลการศึกษาพบว่า ความชุกของเชื้อ CRE ในปี พ.ศ. 2557-2560 มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง คือ 0.11 %, 1.27 %, 2.50 % และ 3.45 % ตามลำดับ และเป็นที่น่าสนใจที่พบว่ามี Carbapenem-resistant *Escherichia coli* สูงขึ้นอย่างมาก จาก 1.99 % ในปี พ.ศ. 2559 เป็น 4.82 % ในปี พ.ศ. 2560 ซึ่งพบว่าเกิดจากการระบาดภายในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยหนัก ซึ่งพบมีรูปแบบของการดื้อยาที่เหมือนกัน โดยการแพร่กระจายของเชื้อนี้อาจเกิดขึ้นภายในสถานพยาบาล จากบุคลากรหรืออุปกรณ์ ภายหลังทางโรงพยาบาลได้มีการทบทวนข้อกำหนด และทำความเข้าใจที่ถูกต้องต่อแนวทางการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล โดยการแยกผู้ป่วยและแยกอุปกรณ์เครื่องใช้ มีการปฏิบัติ Contact precautions อย่างเคร่งครัด ทั้งก่อนและหลังสัมผัสผู้ป่วย รณรงค์ให้แพทย์มีการใช้ยาอย่างเหมาะสม รวมทั้งห้องปฏิบัติการมีระบบการแจ้งเตือนทางคอมพิวเตอร์ทุกรายเมื่อพบเชื้อดื้อยา ซึ่งคาดว่ามาตรการดังกล่าวนี้เป็นปัจจัยที่ทำให้ความชุกของเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลตราดลดลงเป็น 2.30 % ในปี พ.ศ. 2561 การศึกษานี้ให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการเลือกใช้ยาในการรักษาผู้ป่วย รวมทั้งในงานป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล เพื่อการเฝ้าระวังและควบคุมการติดเชื้อดื้อยาได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

**คำสำคัญ :** Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE), แบบแผนความไวต่อยา, ความชุก



## Abstract

At present, the increasing prevalence of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) has become a serious problem in many countries around the world including Thailand. The objectives of this study is to investigate the prevalence of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) isolated from patients in Trat Hospital during 1<sup>st</sup> January 2014 to 31<sup>st</sup> December 2018. A total of 5,311 isolates of Enterobacteriaceae were determined the antimicrobial susceptibility by Kirby-Bauer disc diffusion using Carbapenems (Imipenem or Meropenem). The frequency of CRE in 2014 to 2018 were constantly increasing with 0.11 %, 1.27 %, 2.50 % and 3.45 %, respectively. Interestingly, the frequency of Carbapenem-resistant *Escherichia coli* was dramatically increased from 1.99 % in 2016 to 4.82 % in 2017. The small epidemic of Carbapenem-resistant *E. coli* was found in MED and ICU which these isolates had the same antimicrobial resistance pattern. Accordingly, the spread of CRE might be caused by a medical facility, medical staff or medical equipment. Later, Trat hospital has reviewed the control measures and improved the understanding of the guidelines to prevent and control the spread of CRE in the hospital including isolation of patients, separation of equipments, strictly contact precautions, campaign for rational drug use and CRE notification system of laboratory. These actions could lead to the decreasing in the frequency of CRE in Trat hospital to be 2.30 % of isolates in 2018. This study provided useful information to consider an appropriate antimicrobial treatment in infectious diseases and to improve the effective control measures to prevent the spread of antimicrobial resistance in the hospital.

**Keyword :** Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE), Antimicrobial susceptibility, Prevalence



## บทนำ

สถานการณ์เชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในปัจจุบันกำลังเป็นที่น่ากังวลอย่างยิ่ง จากการพบอัตราการดื้อยาสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีสาเหตุจากการใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผล ขาดการควบคุมที่ดี นำไปสู่การรักษาที่ไม่ได้ผล และมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูง ซึ่งคาดการณ์ว่าจำนวนผู้เสียชีวิตที่เกิดจากการดื้อยาทั่วโลกในปี พ.ศ. 2597 (ค.ศ.2050) จะสูงขึ้นเป็น 10,000,000 รายต่อปี โดยประมาณ (O'Neill J. 2016) หากไม่มีมาตรการใดๆ และในปี พ.ศ. 2560 องค์การอนามัยโลกมีการประกาศเชื้อดื้อยา 12 ตัวที่เป็นปัญหาสำคัญซึ่งควรได้รับการวิจัยหาวิธีใหม่อย่างเร่งด่วน โดยมีเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems รวมอยู่ด้วย ทั้งนี้ในประเทศไทยมีการศึกษาเบื้องต้นพบว่ามีผู้เสียชีวิตที่เกิดจากการดื้อยาถึง 19,000 รายต่อปีโดยประมาณ (Lim C and Teamwork. 2016) จากสถานการณ์ดังกล่าวทำให้รัฐบาลเห็นถึงความสำคัญของปัญหาและหาแนวทางในการควบคุมความรุนแรงของเชื้อดื้อยา จึงได้กำหนดแผนยุทธศาสตร์การจัดการเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2560-2564 โดยมีเป้าหมาย คือ ลดการป่วย การตาย และผลกระทบทางเศรษฐกิจที่เกิดจากเชื้อดื้อยา

เมื่อศึกษาข้อมูลในภาพรวมของประเทศไทยจะเห็นได้ว่าแนวโน้มการพบเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) สูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง จากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (NARST) ในปี พ.ศ. 2560 พบการดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems ในเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* คิดเป็น 1 % และ 13 % ตามลำดับ และในปี พ.ศ. 2561 มีรายงานการดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems มากที่สุดใน *E. coli* จากเขตสุขภาพที่ 10 คือ 6.10 % และ *K. pneumoniae* จากเขตสุขภาพที่ 6 คือ 22.86 % (ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ. 2562)

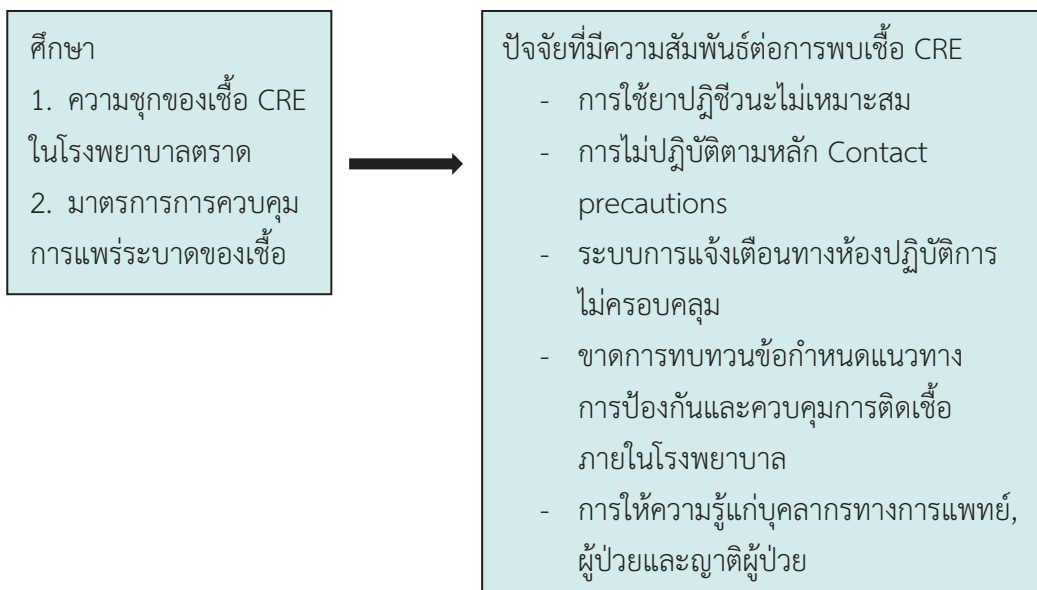
Enterobacteriaceae เป็นเชื้อประจำถิ่นที่มีมากในลำไส้ จึงเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ผู้สูงอายุ, ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ, ผู้ป่วยเรื้อรังที่มีอาการรุนแรงและรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ซึ่งยาปฏิชีวนะที่นิยมนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยหนักที่มีภาวะติดเชื้อส่วนใหญ่คือ ยากลุ่ม carbapenems ทำให้เชื้อกลุ่มนี้มีพัฒนาการดื้อยาจากการแลกเปลี่ยน genetic element ที่กำกับการดื้อยากับแบคทีเรียที่อยู่ร่วมกัน ทำให้เชื้อดื้อยาได้ในที่สุด ถึงแม้ว่ายากลุ่ม carbapenems จะมีประสิทธิภาพสูงต่อเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลและเป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้างในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย มีความคงตัวสูง ไม่ถูกสลายด้วยเอนไซม์ Beta-Lactamases ชนิด ESBLs และ AmpC cephalosporinases (Xia Y and Teamwork. 2012) การดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems ในแบคทีเรียแกรมลบยังคงเป็นปัญหาในประเทศต่างๆ ทั่วโลก จากกลไกการดื้อยา ได้แก่ 1. การเปลี่ยนแปลงหรือการขาดหายไปของโปรตีน porin ของเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งเป็นทางที่ยาจะผ่านเข้าไปในเซลล์ทำให้ยาเข้าไปในเซลล์ได้น้อยลงหรือผ่านเข้าไม่ได้ 2. การดัดแปลง Penicillin Binding Protein (PBPs) ทำให้ยาจับกับ PBP ได้น้อยลงหรือไม่ได้ ยาจึงออกฤทธิ์ไม่ได้ 3. กลไกการขับยาออกนอกเซลล์ (efflux pump) 4. กลไกที่เชื้อสร้างเอนไซม์ carbapenemases มาทำลายยาซึ่งเป็นกลไกที่ถูกพบมากที่สุด โดยกลไกนี้การดื้อยาของเชื้อจะถูกควบคุมโดยยีนหลายชนิด เช่น  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$  และ  $bla_{OXA48}$  เป็นต้น ในปี ค.ศ. 1996 พบการดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ในเชื้อ *K. pneumoniae* โดยการสร้างเอนไซม์ carbapenemases มาทำลายยา (Castanheira M and Teamwork. 2011) และพบการระบาดของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ KPC ในหลายประเทศทั่วยุโรป (Livermore DM. 2012) นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2008 พบเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ที่ผลิตเอนไซม์ New Delhi metallo-beta-lactamase 1 (NDM-1) ซึ่งแยกได้จากผู้ป่วยชาวสวีเดน



ที่ถูกย้ายการรักษามาจากโรงพยาบาลกรุงนิวเดลี ในประเทศอินเดีย (Yong D and Teamwork. 2009) ทำให้ปัจจุบันเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ NDM-1 เป็นปัญหาระบาดไปทั่วโลก และพบในแบคทีเรียหลายชนิด ได้แก่ *Klebsiella oxytoca*, *Citobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.* และ *Providencia spp.* (Kumarasamy KK and Teamwork. 2010) จึงเป็นที่น่าวิตกกังวลว่าในอนาคตอันใกล้อาจจะถึงจุดที่ไม่มียาจะรักษาโรคติดเชื้อรุนแรงได้อีกต่อไป อาจกล่าวได้ว่าเชื้อ CRE เป็นภาวะวิกฤตของการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในขณะนี้

จากข้อมูลการรายงานพบเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems ที่สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องและเป็นปัญหาที่ควบคุมได้ยาก ทำให้ผู้วิจัยทำการศึกษาค้นคว้าของเชื้อ CRE ในผู้ป่วยที่มารับบริการการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลตราด เพื่อนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการกำหนดมาตรการควบคุมเชื้อดื้อยา ซึ่งรวมถึงการเฝ้าระวังการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลต่อไป

## กรอบแนวคิด



## วัตถุประสงค์

การศึกษาค้นคว้านี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาค้นคว้าของเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจทุกประเภทในแผนกผู้ป่วยต่างๆ ที่ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลตราด ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เพื่อนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษามาใช้ประโยชน์ในการกำหนดมาตรการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อและเฝ้าระวังการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

## วิธีการศึกษา

### 1. รูปแบบงานวิจัยและกลุ่มประชากรที่ศึกษา

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ระยะเวลาการศึกษาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 กลุ่มเป้าหมายที่ทำการศึกษา คือ กลุ่มผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลตราด และส่งตรวจเพาะเชื้อ





พบเป็นเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจทุกประเภท ได้แก่ Sputum, Blood, Fluid, Pus, Tissue และ Urine ทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ ด้วยวิธี Kirby-Bauer disc diffusion ต่อยาในกลุ่ม Carbapenems (Imipenem และ Meropenem ความเข้มข้น 10 ไมโครกรัม, OXOIDTM) และแปลผลการทดสอบตามมาตรฐานของ CLSI 2014-2018 ควบคุมคุณภาพโดยเชื้อมาตรฐานซึ่งประกอบด้วย *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 และวิเคราะห์ข้อมูลโดยคำนึงถึง ข้อมูลผู้ป่วยไม่ซ้ำราย (First isolate), แยกเป็นปีที่พบเชื้อ, แยกตามชนิดของเชื้อ, แยกตามชนิดของสิ่งส่งตรวจและ Hospital number โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลจากสารสนเทศทางห้องปฏิบัติการ (laboratory information system) ของระบบ Rax Lab Server จัดทำโดย Rax interdiagnostic Co.,Ltd. และการเก็บรวบรวมข้อมูลจากระบบสารสนเทศของโรงพยาบาลตราด (Hospital Information System)

## 2. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงสถิติ

การศึกษานี้ได้มีการนำข้อมูลในส่วนที่มีความถูกต้องและสมบูรณ์มาวิเคราะห์และประมวลผลข้อมูลทางสถิติเป็น % (percent) ใช้การพรรณานำเสนอข้อมูลรูปแบบตารางและกราฟ เพื่ออธิบายข้อมูลและตอบวัตถุประสงค์ของการศึกษา

## ผลการศึกษา

จากการศึกษาความชุกของเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในผู้ป่วยที่มารับบริการการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลตราด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 ถึง พ.ศ. 2561 พบเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ทั้งหมด 5,311 สายพันธุ์ เป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม Carbapenems จำนวน 106 สายพันธุ์ โดยพบความชุกของเชื้อ CRE มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง คือ 0.11 %, 1.27 %,

2.50 % และ 3.45 % ในปี พ.ศ. 2557-2560 ตามลำดับ (ดังภาพที่ 1) โดยในปี พ.ศ. 2557 พบความชุกโดยรวมของเชื้อ CRE เป็น 0.11 % (1/948) ซึ่งพบเป็นเชื้อ *Enterobacter spp.* ในปี พ.ศ. 2558 พบความชุกโดยรวมของเชื้อ CRE เป็น 1.27 % (13/1,022) โดยพบในเชื้อ *E. coli* (0.82 %, 4/486), *Klebsiella spp.* (1.79 %, 7/391) และ *Enterobacter spp.* (1.38 %, 2/145) ในปี พ.ศ. 2559 พบความชุกโดยรวมของเชื้อ CRE เป็น 2.50 % (29/1,160) โดยพบในเชื้อ *E. coli* (1.99 %, 12/603), *Klebsiella spp.* (3.05 %, 12/394) และ *Enterobacter spp.* (3.07 %, 5/163) และในปี พ.ศ. 2560 พบความชุกโดยรวมของเชื้อ CRE เป็น 3.45 % (38/1,103) โดยพบในเชื้อ *E. coli* (4.82 %, 26/539), *Klebsiella spp.* (2.57 %, 10/389) และ *Enterobacter spp.* (1.14 %, 2/175) (ดังตารางที่ 1) จากผลการศึกษาเป็นที่น่าสังเกตว่า ความชุกของเชื้อที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม Carbapenems พบสูงขึ้นอย่างชัดเจนจาก 2.50 % ในปี พ.ศ. 2559 เป็น 3.45 % ในปี พ.ศ. 2560 สอดคล้องกับความชุกที่สูงขึ้นอย่างมากของเชื้อ Carbapenem-resistant *E. coli* จาก 1.99 % ในปี พ.ศ. 2559 เป็น 4.82 % ในปี พ.ศ. 2560 (ดังภาพที่ 1) ซึ่งต่อมารตรวจสอบพบว่ามีการระบาดของเชื้อ *E. coli* ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมจำนวน 7 สายพันธุ์ ได้แก่ อายุรกรรมชายจำนวน 3 สายพันธุ์, อายุรกรรมหญิงจำนวน 4 สายพันธุ์ และหอผู้ป่วยหนักจำนวน 2 สายพันธุ์ จากการศึกษาข้อมูลผลการทดสอบความไวต่อยาพบว่าเชื้อกลุ่มนี้มีรูปแบบของการดื้อยาที่เหมือนกันทุกกลุ่มยา และจากการส่งตรวจยืนยันชนิดของเอนไซม์ Carbapenemases ของเชื้อที่เก็บได้ในระหว่างเดือน มกราคม - พฤษภาคม พ.ศ. 2560 ที่สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จำนวน 10 ราย พบมากที่สุดเกิดจากการสร้างเอนไซม์ NDM-1 (90 %, 9/10) จากเหตุการณ์ดังกล่าว ทางโรงพยาบาลตราดจึงได้มีการทบทวนข้อกำหนดและแนวทางการป้องกันควบคุมการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล ดำเนินการตั้งแต่วางปี พ.ศ. 2560 ทำให้พบความชุกของเชื้อ CRE ที่ลดลง



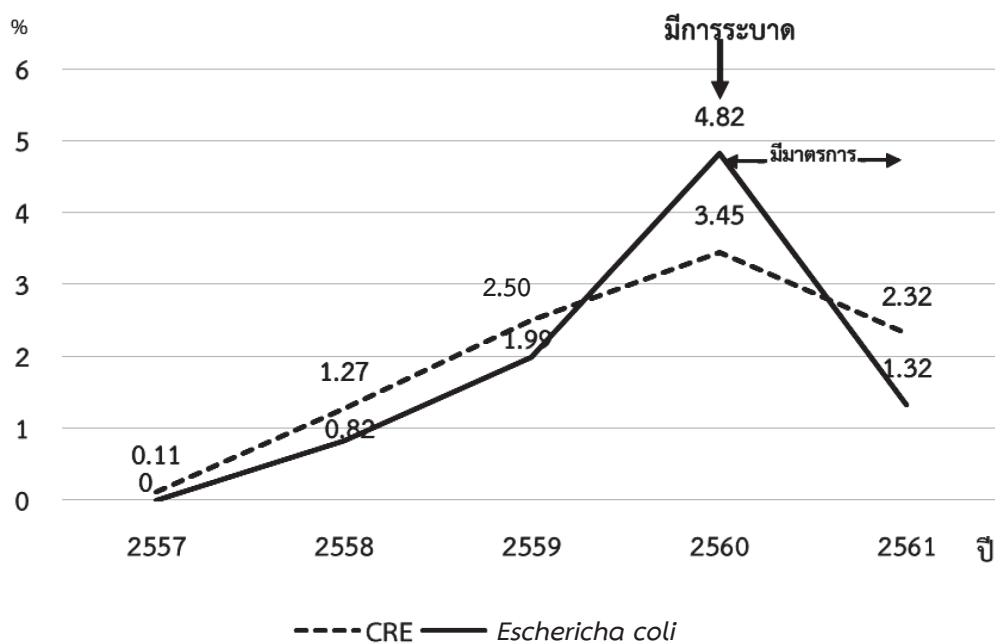
โดยพบเป็น 2.32 % (25/1,078) ในปี พ.ศ. 2561 และ  
 อย่างสอดคล้องกันพบในเชื้อ Carbapenem-resistant *E. coli* ลดลงอย่างชัดเจนจาก 4.82 % (26/539) ในปี พ.ศ. 2560 เป็น 1.32 % (7/530) ในปี พ.ศ. 2561 (ดังภาพที่ 1)  
 เมื่อศึกษาการพบเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลตราด พบว่า กลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายและเป็นกลุ่ม

ผู้สูงอายุซึ่งมีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป (ดังตารางที่ 2) และเมื่อศึกษาการกระจายของเชื้อ CRE จากประเภท สิ่งส่งตรวจทั้งหมดพบว่า ปัสสาวะพบการติดเชื้อ CRE มากที่สุด และพบเชื้อ CRE มากที่สุดในผู้ป่วยที่รับการรักษา ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม (ดังภาพที่ 2 และ 3) ตามลำดับ

**ตารางที่ 1** อัตราการพบเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2557–2561

ชนิดของเชื้อ	อัตราการพบเชื้อดื้อยาในกลุ่ม Carbapenems (n/จำนวนเชื้อทั้งหมด)				
	2557	2558	2559	2560	2561
Enterobacteriaceae	0.11 (1/948)	1.27 (13/1,022)	2.50 (29/1,160)	3.45 (38/1,103)	2.32 (25/1,078)
<i>Escherichia coli</i>	0 (0/481)	0.82 (4/486)	1.99 (12/603)	4.82 (26/539)	1.32 (7/530)
<i>Klebsiella spp.*</i>	0 (0/348)	1.79 (7/391)	3.05 (12/394)	2.57 (10/389)	4.69 (18/384)
<i>Enterobacter spp.</i>	0.84 (1/119)	1.38 (2/145)	3.07 (5/163)	1.14 (2/175)	0 (0/164)

\* *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.*

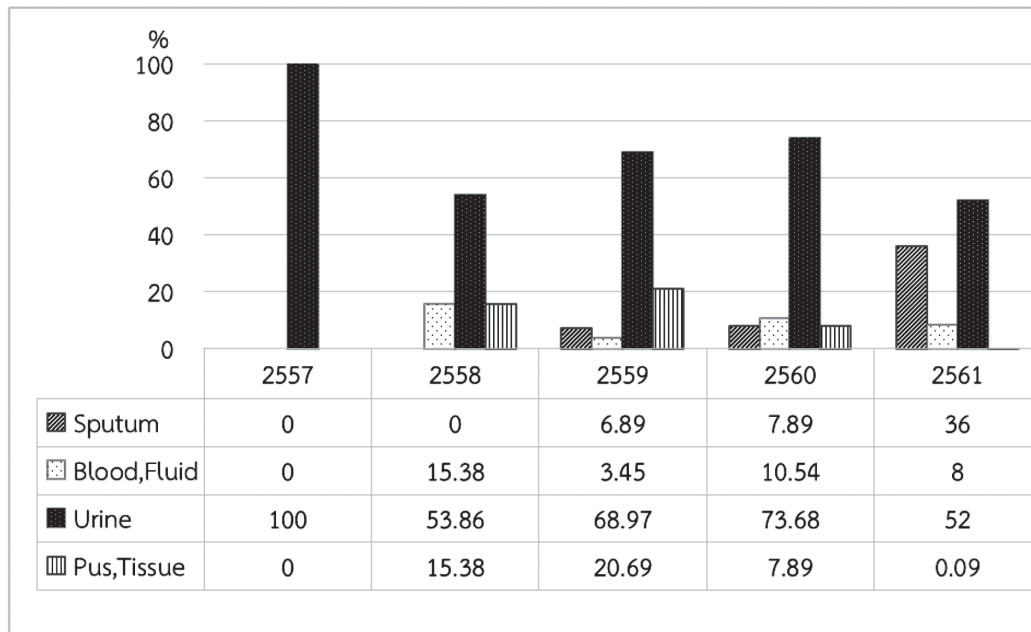


**ภาพที่ 1** กราฟแสดงอัตราความชุกของเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) และ *Escherichia coli* ปี พ.ศ. 2557–2561

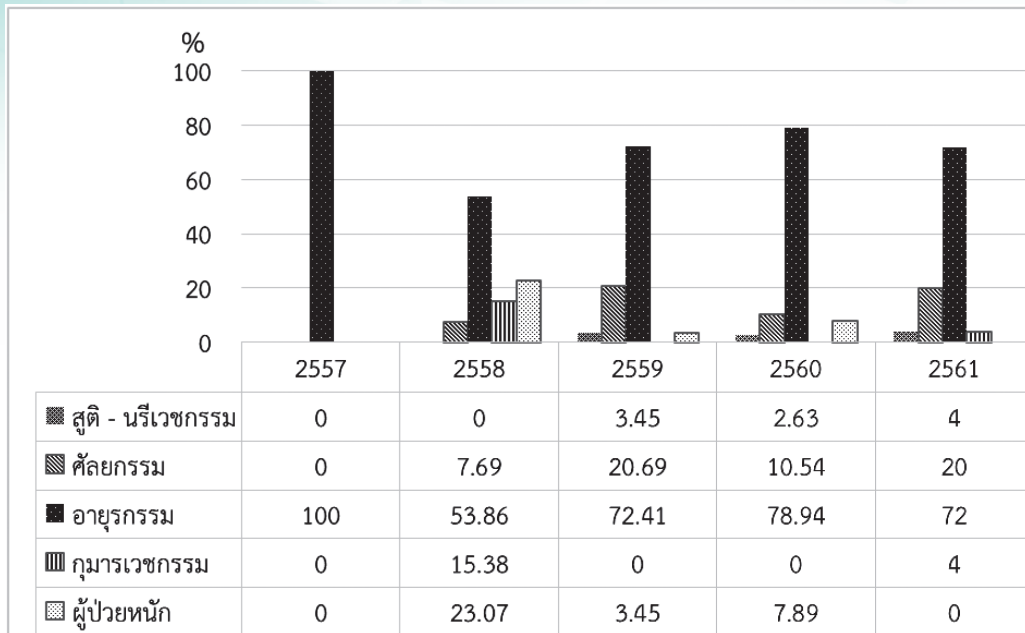


**ตารางที่ 2** อัตราการพบเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามเพศและอายุ ในโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2557-2561

	จำนวนเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems (%)					Total n = 106
	2557 n = 1	2558 n = 13	2559 n = 29	2560 n = 38	2561 n = 25	
<b>เพศ</b>						
ชาย	0	9 (69.23)	16 (55.17)	20 (52.63)	19 (76)	64 (60.38)
หญิง	1 (100)	4 (30.77)	13 (44.83)	18 (47.37)	6 (24)	42 (39.62)
<b>ช่วงอายุ (ปี)</b>						
0 - 14	0	2 (15.38)	0	0	0	2 (1.89)
15 - 29	0	1 (7.69)	1 (3.45)	1 (2.63)	1 (4)	4 (3.77)
30 - 59	1 (100)	0	8 (27.58)	6 (15.79)	5 (20)	20 (18.87)
≥ 60	0	10 (76.93)	20 (68.97)	31 (81.58)	19 (76)	80 (75.47)



**ภาพที่ 2** กราฟแสดงอัตราการพบเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามประเภทสิ่งส่งตรวจ ในโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2557-2561



ภาพที่ 3 กราฟแสดงอัตราการพบเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามหอผู้ป่วย ในโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2557–2561

## อภิปรายผล

จากการศึกษาความชุกของเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในโรงพยาบาลตราด โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 พบว่า อัตราการพบเชื้อ CRE มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องในปี พ.ศ. 2557 ถึงปี พ.ศ. 2560 คิดเป็น 0.11 %, 1.27 %, 2.50 % และ 3.45 % ตามลำดับ และพบลดลงในปี พ.ศ. 2561 คิดเป็น 2.32 % จากผลการศึกษาพบว่า ปัสสาวะเป็นสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อ CRE มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของโรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี พ.ศ. 2552-2554 ที่พบความชุกของเชื้อ CRE จากสิ่งส่งตรวจประเภทปัสสาวะมากที่สุด 79 % (Netikul T and Teamwork. 2016) และผลการศึกษาของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ก็พบว่าเชื้อส่วนใหญ่แยกได้จากปัสสาวะถึง 42.70 % (เบญจมาศ ริมราง และคณะ. 2555) เมื่อจำแนกตามหอผู้ป่วยภายในโรงพยาบาลตราดพบเชื้อดื้อยาสูงที่สุดในหอผู้ป่วยอายุรกรรมโดยเฉลี่ย 75 % ซึ่งมีผลการศึกษาของโรงพยาบาลพระปกเกล้าระหว่างปี พ.ศ. 2555-2556

ที่พบการติดเชื้อในหอผู้ป่วยกลุ่มอายุรกรรม 70 % (วีวรรณ อาชีวะ. 2559)

เป็นที่น่าสังเกต ผู้วิจัยพบความชุกของเชื้อ CRE สูงขึ้นอย่างชัดเจน ในปี พ.ศ. 2560 คิดเป็น 3.45 % โดยพบในเชื้อ *E. coli* สูงกว่า *Klebsiella spp.* ซึ่งต่างจากงานวิจัยอื่นๆ ที่จะพบเชื้อ CRE ใน *Klebsiella spp.* สูงกว่าเชื้อชนิดอื่นๆ ได้แก่ รายงานของโรงพยาบาลราชวิถี ในปี พ.ศ. 2558 พบเชื้อ CRE ทั้งหมด 411 สายพันธุ์ และพบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุดเป็นจำนวนกว่า 290 สายพันธุ์ (ประภายทิพย์ ทองคุ้ม และคณะ. 2560) และมีการศึกษาการระบาดวิทยาของการติดเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อ Carbapenems จากเครือข่าย CRE ประเทศจีน พบการติดเชื้อ CRE ทั้งหมด 664 สายพันธุ์ และพบมากที่สุดเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* (73.90 %), *E. coli* (16.60 %) และ *E. cloacae* (7.10 %) ตามลำดับ (Zhang Y and Teamwork. 2018) การพบเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อยา Carbapenems สูงมากกว่าปกติในปี พ.ศ. 2560 ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีสาเหตุจากการระบาดของเชื้อดื้อยาภายในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยหนัก





ต่อมาโรงพยาบาลตราดเริ่มมีความตระหนักเกี่ยวกับการพบเชื้อ CRE เนื่องจากมีข้อมูลการรายงานพบเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ติดต่อยากลุ่ม Carbapenems ที่สูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง จึงได้ส่งตรวจยืนยันชนิดของเชื้อและชนิดของเอนไซม์ Carbapenemases จำนวน 10 ราย ซึ่งพบเป็นเอนไซม์ NDM-1 มากที่สุด สอดคล้องกับผลการศึกษาของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ในปี พ.ศ. 2555 ที่พบผู้ป่วยติดเชื้อ CRE 15 สายพันธุ์และพบว่าเกิดจากการสร้างเอนไซม์ชนิด NDM-1 ทั้งหมด (ภาวินี วงศ์ประสิทธิ์ และคณะ. 2555) การส่งตรวจยืนยันชนิดของเชื้อและตรวจชนิดของเอนไซม์ Carbapenemases ถึงแม้ว่าจะเป็นตัวแทนของตัวอย่างที่มีจำนวนน้อยแต่ก็ทำให้ทราบว่าในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตราดและพบเป็นเชื้อ CRE มีความเป็นไปได้ว่าจะเกิดจากการสร้างเอนไซม์ชนิด NDM-1 แต่เนื่องจากการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง จึงไม่ได้มีการส่งตรวจทาง molecular เพื่อยืนยันการระบาด อย่างไรก็ตามจากการศึกษาข้อมูลผลการทดสอบความไวต่อยาพบว่า เชื้อกลุ่มนี้มีรูปแบบของการดื้อยาที่เหมือนกันทุกกลุ่มยา ซึ่งอาจจะพอสืบค้นได้ว่าน่าจะมีการระบาดเกิดขึ้นจริงในช่วงเวลาดังกล่าว ซึ่งชี้ให้เห็นว่าโรงพยาบาลตราดมีมาตรการควบคุมและป้องกันเชื้อดื้อยาในปี พ.ศ. 2560 และก่อนหน้านี้นี้ยังไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ส่งผลให้พบการระบาดและพบเชื้อดื้อยาดังกล่าวสูงขึ้น โดยปัจจัยที่ทำให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาคาดว่าเกิดจากการแพร่กระจายเชื้อผ่านทางบุคลากรโดยการปนเปื้อนเชื้อจากการสัมผัสผู้ป่วย สิ่งของเครื่องใช้หรือพื้นผิวสิ่งแวดล้อมที่มีการปนเปื้อนสิ่งคัดหลั่งจากผู้ป่วยที่มีเชื้อดื้อยา สิ่งแวดล้อมที่อยู่ใกล้ตัวผู้ป่วยเอง ที่สามารถถ่ายทอดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพมาสู่ผู้ป่วยทางอ้อมได้ (อะเค็้อ อุณหเลขกะ. 2556) นอกจากนี้ยังมีปัจจัยจากการที่ห้องปฏิบัติการในบางครั้งมีการแจ้งผลการพบเชื้อดื้อยาที่ช้าหรือขาดการแจ้งเตือนอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการแพร่กระจายเชื้อดื้อยาที่ลุกลาม

## สรุปผล

จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี พบความชุกของเชื้อ CRE มีแนวโน้มสูงขึ้นใน 4 ปีคือ ปี พ.ศ. 2557-2560 และลดลงในปีที่ 5 พบว่าในช่วงปี พ.ศ. 2560 ได้มีการทบทวนข้อกำหนดทำความเข้าใจที่ถูกต้องต่อแนวทางการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อภายในโรงพยาบาลอย่างเคร่งครัด ให้มีระบบการเฝ้าระวัง ควบคุม และติดตามการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีประสิทธิภาพ รวมทั้งเผยแพร่ข้อมูลการดื้อยาของเชื้อ CRE ให้แก่บุคลากรภายในโรงพยาบาลและผู้ที่เกี่ยวข้อง ให้ตระหนักถึงความรุนแรงของเชื้อดื้อยา มีมาตรการการควบคุมการระบาดอย่างเข้มงวดโดยให้มีการแยกผู้ป่วย มีการปฏิบัติอย่างเคร่งครัดทั้งก่อนและหลังสัมผัสผู้ป่วย รณรงค์แพทย์ให้มีการเลือกจ่ายยาอย่างเหมาะสม โดยมีเภสัชกรประจำหอผู้ป่วยเป็นที่ปรึกษาในการจ่ายยาส่งผลให้การจ่ายยาในกลุ่ม Carbapenems ลดลง รวมทั้งทางห้องปฏิบัติการมีระบบการแจ้งเตือนทางคอมพิวเตอร์ในทันทีที่พบในทุกรายที่มีการประเมินแล้วคิดเป็น 100 % ทำให้อัตราการพบเชื้อ CRE ลดลงอย่างมาก และพบอยู่ที่ 2.32 % ในปี พ.ศ. 2561 ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการควบคุมและเฝ้าระวังการแพร่กระจายของเชื้อ CRE อย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อลดปัญหาเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลตราดและเป็นแนวทางให้โรงพยาบาลอื่นๆ ที่กำลังประสบปัญหาจากเชื้อดื้อยา กลุ่มนี้ได้ต่อไป

## ข้อเสนอแนะ

อย่างไรก็ตามด้วยข้อจำกัดของการจ่ายยาในการทดสอบ ผู้วิจัยมีความคิดเห็นว่าควรเพิ่มยา Ertapenem ในการทดสอบหาเชื้อ CRE ซึ่งห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลตราด จากเดิมที่เป็นการทดสอบกับยา Imipenem หรือ Meropenem เท่านั้นที่ทำให้การพบเชื้อ CRE น้อยกว่าความเป็นจริง

จากข้อมูลสถานการณ์เชื้อดื้อยาในการศึกษาครั้งนี้ ทำให้ได้สะท้อนถึงปัญหาเชื้อดื้อยาของประเทศไทยที่นับวัน



ยิ่งทวีความรุนแรงขึ้น จนในที่สุดการพัฒนาาใหม่เพื่อ การรักษาที่ได้ผลอาจไม่ทันต่อการควบคุมเชื้อดื้อยา ที่แพร่กระจายอย่างรวดเร็ว การควบคุมการใช้ยาอย่าง สมเหตุสมผลและการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อ ดื้อยาโดยเฉพาะในโรงพยาบาล เป็นมาตรการสำคัญ ในการชะลอปัญหาเชื้อดื้อยาที่ผู้วิจัยเห็นว่า ควรมีมาตรการ อย่างเคร่งครัด อาทิเช่น มีการแยกผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยา อย่างชัดเจน ด้วยการทำม่านแก้ว แยกของใช้ผู้ป่วย และ เครื่องครัดในการล้างมือทั้งก่อนและหลังสัมผัสผู้ป่วย นอกจากนี้ควรมีการพัฒนามาตรฐานห้องปฏิบัติการ จุลชีววิทยาในการตรวจหาเชื้อและทดสอบความไว ของเชื้อดื้อยา เป็นปัจจัยที่จะทำให้สามารถเลือกใช้ยา อย่างเหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อ และนำไปสู่ การไม่ใช้ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้าง (broad spectrum antibiotics) โดยไม่จำเป็น รวมทั้งการจัดทำแบบแผน ความไวของเชื้อก่อโรคต่อยาต้านจุลชีพ (antibiogram) ที่มีคุณภาพจะช่วยให้แพทย์ในสถานพยาบาลนั้นๆ มั่นใจ ที่จะใช้เป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสม ในการรักษาผู้ป่วยเป็นการเบื้องต้นก่อนทราบผล การเพาะหาเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคได้ต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลตราด ที่ให้โอกาสและสนับสนุนส่งเสริมความรู้ด้านวิชาการ ขอคุณทพ. สมพร จารีกกลาง หัวหน้ากลุ่มงานพยาธิวิทยา คลินิก และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บรวบรวมข้อมูล เจ้าหน้าที่ งานสารสนเทศ และเจ้าหน้าที่งานป้องกันและควบคุม การติดเชื้อในโรงพยาบาลตราด ที่ได้สนับสนุนข้อมูล ในการศึกษาวิจัย และสุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คณาจารย์ประจำหลักสูตรอบรมเทคนิคการแพทย์ เฉพาะทาง 16 หน่วยกิต สาขาจุลชีววิทยาแขนงวิชา แบคทีเรียดื้อยา มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้คำปรึกษา แนะนำ ที่มีประโยชน์ตลอดการศึกษาทำให้การศึกษา วิจัยในครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

- Arsheewa, Weewan. (2016). Prevalence of Carbapenemase Enzyme in Clinical Isolates of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae from Prapokklao Hospital in 2012 – 2013. The Journal of Prapokklao Hospital Clinical Medical Education Center. 33(4): 314-325. (in Thai).
- Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN, Jones RN. (2011). Trends in Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* from Europe and the Americas: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme (2007–09). J Antimicrob Chemother. 66(6): 1409–1411.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R. (2010). Emergence of a New Antibiotic Resistance Mechanism in India, Pakistan, and the UK: a Molecular, Biological, and Epidemiological Study. Lancet Infect Dis. 10(9): 597–602.
- Lim C, Takahashi E, Hongsuwan M, Wuthiekanun V, Thamlikitkul V, Hinjoy S. (2016). Epidemiology and Burden of Multidrug-Resistant Bacterial Infection in a Developing Country. Elife. 5: e18082.
- Livermore DM. (2012). Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens. Korean J Intern Med. 27(2): 128.
- NARST: National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand. Retrieved March 29, 2019, from <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/map2561.pdf> (in Thai).
- Netikul, Thidarat and Kiratisin, Pattarachai. (2015). Genetic Characterization of



- Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and the Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST340 at a University Hospital in Thailand. PloS One. 10(9): e0139116. (inThai).
- O'Neill J. (2016). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations: The Review on Antimicrobial Resistance Chaired By Jim O'Neill. Wellcome Trust HM Gov Lond.
- Rimrang, Benchamas and Teamwork. (2012). Emergence of NDM-1- and IMP-14a-producing Enterobacteriaceae in Thailand. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 67(11): 2626–2630. (in Thai).
- Thongkoom, Prakaithip and Teamwork. (2017). Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae at Rajavithi Hospital: Results of a Microbiology Laboratory Program (2009-2015). Journal of Medical Association of Thailand. 100(1): 212-220. (in Thai).
- Unahalekhaka, Akeau. (2013). Epidemiology and Evidence-Based Practice Guideline in Prevention of Hospital-Associated Infection. Chiang Mai: Mingmuangnavarat Company LTD. (in Thai).
- Wongprasit, Pawinee and Teamwork. (2012). Epidemiology and Clinical Review of Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae New Delhi Metallo Betalactamase (NDM-1) in Burirum. Khon Kaen Medical Journal. 36(3): 46–51. (in Thai).
- Xia Y, Liang Z, Su X, Xiong Y. (2012). Characterization of Carbapenemase Genes in Enterobacteriaceae Species Exhibiting Decreased Susceptibility to Carbapenems in a University Hospital in Chongqing, China. Ann Lab Med. 32(4): 270–275.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K. (2009). Characterization of a New Metallo-Beta-Lactamase Gene, bla(NDM-1), and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. 53(12): 5046–5054.
- Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B. (2018). Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. Antimicrob Agents Chemother. 62(2).