



ความชุกของเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลมุกดาหาร

THE PREVALENCE OF CARBAPENEM RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE IN MUKDAHAN HOSPITAL

อรวรรณ โอษฐ์วิเศษ

โรงพยาบาลมุกดาหาร จังหวัดมุกดาหาร

Orawan Ottiwet

Mukdahan hospital

บทคัดย่อ

การติดเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นและพบกระจายไปทั่วโลก ซึ่งการติดเชื้อ CRE ทำให้มีข้อจำกัดในการรักษาเพราะเชื้อนี้ดื้อต่อยาหลายกลุ่ม ส่งผลให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อน และมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกและแนวโน้มของเชื้อ CRE ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมุกดาหาร ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559-2561 เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรณรงค์ ควบคุม ป้องกันการดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลมุกดาหารให้มีคุณภาพมากขึ้น จากการศึกษาพบเชื้อ Enterobacteriaceae จำนวน 3,663 ราย พบว่า 1,289 ราย ดื้อต่อ 3rd cephalosporins และเป็นเชื้อ CRE จำนวน 54 ราย (ร้อยละ 1.5) จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าเชื้อ CRE มีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปีโดยพบร้อยละ 1.1, 1.5 และ 1.8 ตามลำดับ โดยพบเชื้อ CRE มากที่สุดในหอผู้ป่วยอายุรกรรม (ร้อยละ 2.4) และส่วนใหญ่พบในเพศชาย (ร้อยละ 55) สิ่งส่งตรวจที่ตรวจพบเชื้อ CRE มากที่สุดคือปัสสาวะ ร้อยละ 2.3 รองลงมาคือเสมหะ หนองจากแผล และเลือด ร้อยละ 1.8, 1.2 และ 1.0 ตามลำดับ เชื้อ *K. pneumoniae* เป็น CRE มากที่สุด ร้อยละ 2.5 รองลงมาคือ *Enterobacter* spp. และ *E.coli* ร้อยละ 1.8 และ 1.2 ตามลำดับ การศึกษาในครั้งนี้พบเชื้อ CRE มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี จึงจำเป็นต้องหาวิธีที่คณะทำงานเฝ้าระวังการดื้อยาของโรงพยาบาลควรร่วมกันทำการประเมิน ทบทวนและฟื้นฟูความรู้ในการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อ การแพร่กระจายเชื้อในโรงพยาบาลให้แก่เจ้าหน้าที่ทุกระดับ เพื่อแก้ปัญหาเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลให้มีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ : การติดเชื้อ การดื้อยาต้านจุลชีพ เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยากลุ่มคาร์บาพีเนม

Abstract

The carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) prevalence is increasing around the world. The CRE infection causes limitations in the treatment because it is resistant to many groups of drugs. Resulting in patients being at risk of complications and higher mortality. This study is a retrospective study. The objective of this study was to study the prevalence and trend of CRE isolated from patients who were admitted in Mukdahan Hospital during 2016-2018 as a guideline for a campaign to control anti-microbial resistance for better quality. Enterobacteriaceae of 3,663 cases, found that 1,289 cases were resistant to 3rd cephalosporins and all CRE were 54 (1.5%). Studies show that CRE is increasing every year with 1.1, 1.5 and 1.8% respectively. The most CRE was found in the medical ward (2.4%) and most of the male (55%). They were most isolated from urine (2.3 %) and following isolated rate was from sputum (1.8 %), pus (1.2 %) and blood (1.0 %), respectively. *K. pneumoniae* infection were most CRE 2.5%, followed by *Enterobacter spp.*, and *E.coli* 1.8% and 1.2% respectively. The CRE infection rate was increasing every years, therefore, it is very important that the hospital AMR surveillance working group should work together to assess review and restore knowledge of infection prevention and control to staff at all levels have common awareness. To solve the problem of drug resistance in hospitals to be effective.

Keywords : Infection, Antimicrobial resistance, Carbapenem Resistant

บทนำ

ปัจจุบันปัญหาแบคทีเรียดื้อยาเป็นหนึ่งในภัยคุกคามทางสุขภาพที่สำคัญมากของประเทศต่างๆ ทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เพราะผู้ติดเชื้อดื้อยาบางชนิดไม่มียาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย ทำให้มีค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยต้องนอนอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนและเสียชีวิตสูง รายงานผลกระทบด้านสุขภาพและเศรษฐศาสตร์จากการดื้อยาด้านจุลชีพในประเทศไทย โดยใช้ข้อมูลการติดเชื้อในโรงพยาบาล 1,021 แห่ง พบการติดเชื้อประมาณ 268,628 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 3.98 ของจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งหมดเป็นผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ 87,751 ครั้ง ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้นประมาณ 3.24 ล้านวัน และในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเสียชีวิต 38,451 คน (กานุมาศ ภูมาศ และคณะ, 2555)

Enterobacteriaceae เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง เจริญได้ทั้งในภาวะที่มีออกซิเจนและไม่มีออกซิเจน ไม่สร้างสปอร์ ไม่ทนร้อน สามารถเคลื่อนที่ด้วยแฟลเจลลารอบเซลล์ (peritrichous flagella) หรืออาจไม่เคลื่อนที่ เชื้อในกลุ่มนี้เกือบทั้งหมดให้ผลลบต่อการทดสอบ oxidase ยกเว้น *Plesiomonas shigelloides* แบคทีเรียกลุ่มนี้พบได้ทั่วไปในธรรมชาติ เช่น ในดิน น้ำและพืช นอกจากนี้ยังพบเป็นแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้ของคนและสัตว์ จึงเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในอวัยวะต่างๆ ได้ เช่น การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินหายใจ และการแพร่กระจายเข้าในกระแสเลือด (ภัทรชัย กิรติสิน, 2559) ยาด้านจุลชีพกลุ่มคาร์บาเพนิมส์ (carbapenems) เป็นยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบและเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic bacteria) นอกจากนี้ยังทนต่อเอนไซม์ β -lactamase เกือบทุกชนิด ยกเว้น carbapenemases จึงทำให้ยาในกลุ่มนี้เป็นยาทางเลือกอันดับแรก (drug of choice) ในการรักษาโรคติดเชื้อที่รุนแรง เช่น โรคติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) โรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia) โรคติดเชื้อในช่องท้องชนิดซับซ้อน (complicated intra-abdominal infection) โรคติดเชื้อของผิวหนังชนิดซับซ้อน (complicated skin infection) โรคติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน

(complicated urinary tract infection) รวมทั้งการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาหลายชนิด (multidrug-resistant, MDR) เช่น เชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สร้าง extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs), *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa* รวมทั้ง *Acinetobacter baumannii* (Edwards, Emma, & Campbell, 2005)

Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) คือเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อยาด้านจุลชีพในกลุ่ม carbapenems ได้แก่ Ertapenem, Imipenem, Meropenem หรือ Doripenem ตัวใดตัวหนึ่ง ซึ่งกลไกหลักในการดื้อยากลุ่ม carbapenems ของแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงหรือขาดหายไปของโปรตีน porin ของแบคทีเรียซึ่งเป็นทางผ่านของยาเข้าไปในเซลล์ทำให้ยาเข้าไปในเซลล์ได้น้อยลงร่วมกับการผลิตเอนไซม์ chromosomal AmpC ในปริมาณที่สูงขึ้น, การขับยาออกนอกเซลล์ (efflux pump) มากขึ้น หรือการผลิตเอนไซม์ β -lactamase ซึ่งสามารถสลายวงแหวน β -lactam เมื่อโครงสร้างนี้ของยาเสียไป ยาจึงออกฤทธิ์ไม่ได้ทำให้เกิดการดื้อยา การผลิตเอนไซม์ β -lactamase เป็นกลไกสำคัญที่ทำให้แบคทีเรียแกรมลบโดยเฉพาะเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporins และ carbapenems เนื่องจากยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ β -lactamase มักอยู่บนพลาสมิดจึงมีโอกาสถ่ายทอดยีนดื้อยาไปสู่เชื้อสายพันธุ์อื่นทำให้เกิดการระบาดของเชื้อดื้อยาที่ยากต่อการควบคุม (Codjoe and Donkor, 2018) ดังนั้นการทราบความชุกและแนวโน้มของการดื้อยาด้านจุลชีพของแบคทีเรียจึงมีประโยชน์มากในการนำไปใช้เป็นแนวทางรณรงค์การควบคุมและป้องกันการดื้อยาด้านจุลชีพ และยังเป็นข้อมูลติดตามประเมินประสิทธิผลของการควบคุมและป้องกันการดื้อยาด้านจุลชีพด้วย

จากปัญหาการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาได้ทวีความรุนแรงมากขึ้นและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ประเทศไทยจึงได้มีการกำหนดแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาด้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 โดยมีการกำหนดวิสัยทัศน์คือ การป่วย การตาย และผลกระทบทางเศรษฐกิจที่เกิดจากเชื้อดื้อยาลดลง (Sumpradit N and Teamwork, 2017) สถานการณ์การพบเชื้อ CRE ในประเทศไทย ข้อมูลจาก

The Center For Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP) ปี ค.ศ. 2017 พบเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.* ตื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems ร้อยละ 1, 13 และ 7 ตามลำดับ (CDDEP, 2017)

โรงพยาบาลมุกดาหาร เป็นโรงพยาบาลทุติยภูมิ จากการทบทวนผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ พบปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี โดยเฉพาะ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae แต่ยังไม่มียุทธศาสตร์การศึกษาเกี่ยวกับสถานการณ์การติดเชื้อดังกล่าว ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาความชุกและแนวโน้มของเชื้อ CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมุกดาหาร ที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาในระหว่าง

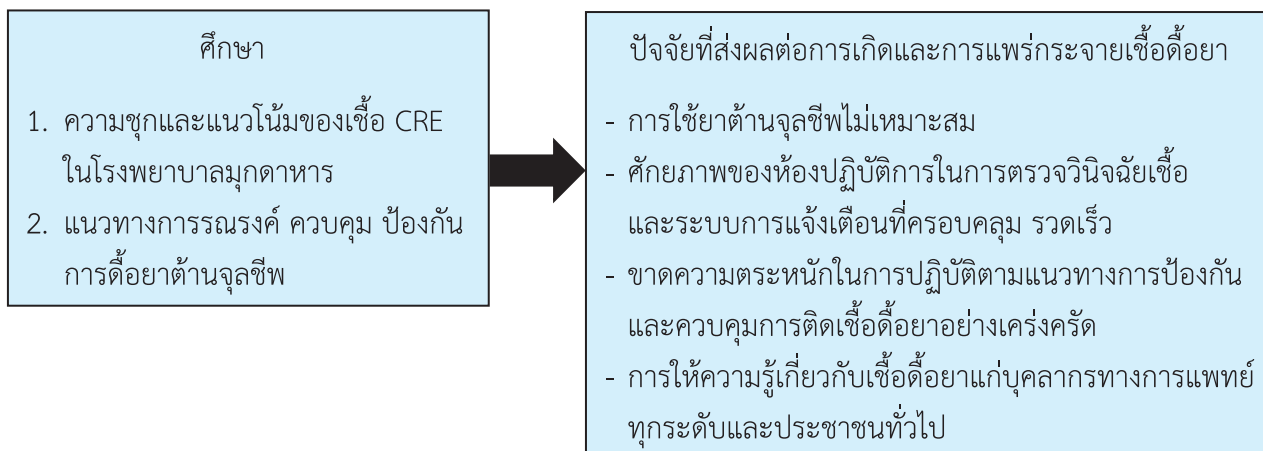
ปี พ.ศ. 2559-2561 เพื่อใช้เป็นแนวทางการรณรงค์การควบคุม ป้องกันการดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความชุกและแนวโน้มของการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมุกดาหาร ในปี พ.ศ. 2559-2561

2. เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรณรงค์ ควบคุม ป้องกันการดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลมุกดาหาร ให้มีคุณภาพมากขึ้น

กรอบแนวคิด



ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบสถานการณ์ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา CRE ในโรงพยาบาลมุกดาหาร
2. นำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาใช้เป็นข้อมูลวางแผนกิจกรรม เพื่อการพัฒนากระบวนการป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายเชื้อในโรงพยาบาลและชุมชน

วิธีการศึกษา

1. รูปแบบงานวิจัยและประชากรที่ศึกษา

การศึกษครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective study) เพื่อศึกษาความชุกของเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ดื้อ

(resistant) ต่อยากลุ่ม carbapenems ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมุกดาหาร ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2561 ที่ผลตรวจเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจพบเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae จำนวน 3,663 ราย และมีการรายงานพบเชื้อแบคทีเรีย CRE ครั้งแรกในปีนั้นๆ (First isolate) ทั้งหมด 54 ราย

2. การเก็บข้อมูล

2.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ หอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา และประเภทสิ่งส่งตรวจ

2.2 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ทั้งหมด และเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae ได้แก่

เชื้อที่ดื้อยา Ertapenem, Imipenem และ Meropenem แปลผลการทดสอบตามมาตรฐานของ CLSI 2016-2018 โดยเก็บข้อมูลจากโปรแกรมบันทึกข้อมูลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา (MLAB)

2.3 ข้อมูลการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมุกดาหาร ระหว่างปีพ.ศ. 2559-2561 จากกลุ่มงานเภสัชกรรม

3. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงสถิติ

ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูล ประมวลผลการวิเคราะห์เป็นค่าร้อยละ และนำเสนอในรูปแบบตารางและกราฟเพื่ออธิบายข้อมูล

ผลการศึกษา

จากการศึกษาความชุกของเชื้อแบคทีเรีย Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในโรงพยาบาลมุกดาหารครั้งนี้พบความชุกของ CRE มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปีคือ 1.1%, 1.5% และ 1.8% ในปี พ.ศ. 2559-2561 ตามลำดับ (ตารางที่ 1) โดยในปี พ.ศ. 2559 พบความชุกของ CRE 1.1% (12/1107) ในจำนวนนี้เป็นเชื้อ *K. pneumoniae* 1.3% (18/1196), *E. coli* 1% (5/482) และ *Enterobacter spp.* 2.2% (3/137) ปี พ.ศ. 2560 พบ CRE 1.5% (18/1196) ซึ่งเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* 2.3% (9/396),

E. coli 1.1% (5/469) และ *Enterobacter spp.* 2.8% (4/145) และปี พ.ศ. 2561 พบ CRE 1.8% (24/1360), เป็นเชื้อ *K. pneumoniae* 3.4% (15/442), *E. coli* 1.4% (8/553) และ *Enterobacter spp.* 0.6% (1/158) เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลการพบเชื้อ CRE แยกตามหอผู้ป่วย ในปี พ.ศ. 2559-2561 พบว่าหอผู้ป่วยหนักพบเชื้อ CRE 2.0%, 1.5% และ 1.6% หอผู้ป่วยอายุรกรรมพบเชื้อ CRE 1.3%, 1.9% และ 2.4% หอผู้ป่วยศัลยกรรมพบเชื้อ CRE 0.9%, 1.4% และ 1.6% ตามลำดับ หอผู้ป่วยสูติ-นรีเวชกรรม พบเชื้อ CRE 0.6% ในปี พ.ศ. 2560 การศึกษาครั้งนี้พบผู้ป่วยติดเชื้อ CRE เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ตารางที่ 2) พบเชื้อ CRE ในตัวอย่างเสมหะ ปัสสาวะ หนองจากแผล และเลือด เป็น 1.8% , 2.3%, 1.2% และ 1.0% ตามลำดับ เชื้อ *K. pneumoniae* พบมากที่สุดจากตัวอย่างเสมหะ และหนองจากแผล ส่วน *E. coli* พบมากที่สุดจากตัวอย่างปัสสาวะ และเลือด ดังแสดงในภาพที่ 1

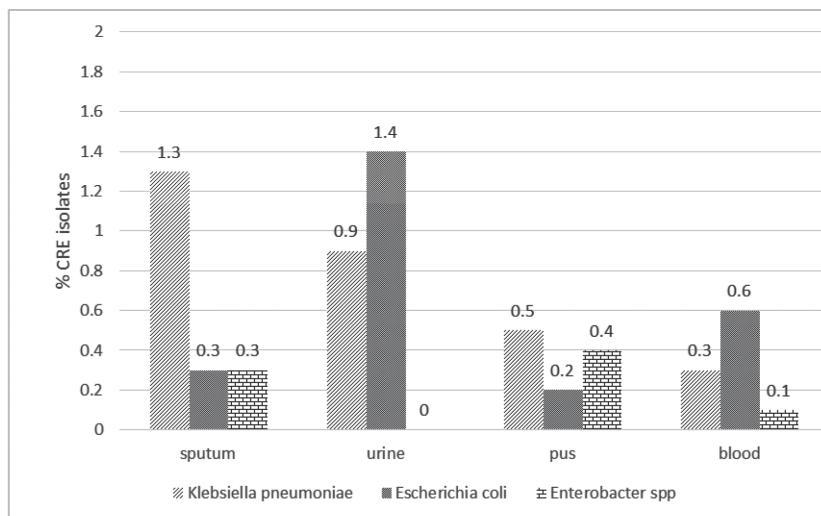
จากข้อมูลปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลมุกดาหารระหว่างปี พ.ศ. 2559-2561 พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม Aminoglycosides, 3rd Cephalosporins, Trimethoprim/Sulfamethoxazole และ Fluoroquinolones มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี ในขณะที่ Amoxicillin/Clavulanic acid มีปริมาณการใช้ลดลงในปี พ.ศ. 2560 และปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม Carbapenems สูงในปี พ.ศ. 2560 เมื่อเทียบกับปี พ.ศ. 2559 และ 2561 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 อัตราการพบเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในโรงพยาบาลมุกดาหาร ปี พ.ศ. 2559-2561

ชนิดของเชื้อ	อัตราการพบเชื้อดื้อยาในกลุ่ม Carbapenem (n/จำนวนเชื้อทั้งหมด)		
	ปี 2559	ปี 2560	ปี 2561
Enterobacteriaceae	1.1 (12/1107)	1.5 (18/1196)	1.8 (24/1360)
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.3 (4/297)	2.3 (9/396)	3.4 (15/442)
- <i>Escherichia coli</i>	1.0 (5/482)	1.1 (5/469)	1.4 (8/553)
- <i>Enterobacter spp.</i>	2.2 (3/137)	2.8 (4/145)	0.6 (1/158)

ตารางที่ 2 อัตราการพบเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามหอผู้ป่วยและเพศ ในโรงพยาบาลมุกดาหาร ปี พ.ศ. 2559-2561

หอผู้ป่วย	อัตราการพบเชื้อดื้อยากลุ่ม Carbapenem		
	ปี 2559	ปี 2560	ปี 2561
ผู้ป่วยหนัก	2.0 (3/153)	1.5 (3/201)	1.6 (243)
อายุรกรรม	1.3 (6/467)	1.9 (9/464)	2.4 (534)
ศัลยกรรม	0.9 (3/322)	1.4 (5/360)	1.6 (434)
สูติ-นรีเวช	0 (0/165)	0.6 (1/171)	0 (0/149)
เพศ			
ชาย	66.7 (8/12)	66.7 (12/18)	62.5 (15/24)
หญิง	33.3 (4/12)	33.3 (6/18)	37.5 (9/24)



ภาพที่ 1 กราฟแสดงอัตราการพบเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามประเภทสิ่งส่งตรวจ ในโรงพยาบาลมุกดาหาร ปี พ.ศ. 2559-2561

ตารางที่ 3 ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะเป็น defined daily dose ต่อ 100 ประชากร-วัน ปี พ.ศ. 2559-2561

Antimicrobial group	DDD/100 bed-days		
	2559	2560	2561
Aminoglycosides	1.19	1.21	1.37
Amoxicillin/Clavulanic acid	1.62	1.17	1.34
3 rd Cephalosporins	43.29	45.64	47.32
Carbapenems	8.85	12.25	8.76
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	0.48	0.64	0.72
Fluoroquinolones	1.12	1.83	2.20

จากการศึกษาครั้งนี้เชื้อ Enterobacteriaceae ที่แยกได้จากตัวอย่างสิ่งส่งตรวจผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาลมุกดาหาร ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2561 พบความชุกของเชื้อแบคทีเรียต่อยากลุ่ม Extended-Spectrum Cephalosporins (ESCR) ในปี พ.ศ. 2559-2561 เป็น 31.9% (353/1107), 37.6% (450/1196) และ 35.7% (486/1360) ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

อภิปรายผล

จากการศึกษาข้อมูลการดื้อยาของเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลมุกดาหาร ปี พ.ศ. 2561 พบเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ดื้อต่อ Extended-Spectrum Cephalosporins ร้อยละ 43.1 และ 41.2 ตามลำดับ ซึ่งเป็นอัตราที่ต่ำกว่าภาพรวมสถานการณ์เชื้อดื้อยาในประเทศไทย ที่รายงานโดยศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในปี พ.ศ. 2561 (ม.ค.-มิ.ย.) ซึ่งพบ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ดื้อต่อ Extended-Spectrum Cephalosporins ร้อยละ 49 และ 48 ตามลำดับ (ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ, 2562) ภาวะติดเชื้อ ESCR ที่สูงขึ้นมีส่วนทำให้แพทย์จำเป็นต้องนำยาในกลุ่ม carbapenems

มาใช้ในการรักษาคนไข้มากขึ้น ดังเช่นการศึกษาครั้งนี้ ในปี พ.ศ. 2560 พบข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ที่เพิ่มสูงกว่าในปี พ.ศ. 2559 และ ปี พ.ศ. 2561 เนื่องจากการมีพบการติดเชื้อ ESCR สูงขึ้น (ตารางที่ 4) เพราะยาในกลุ่ม carbapenems เป็นยาต้านแบคทีเรียกึ่งสังเคราะห์กลุ่ม β -lactams ที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียทั้งแกรมลบ และแกรมบวกทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน

นอกจากนี้ยังให้ผลการรักษาที่ดีต่อเชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยา β -lactams ชนิดอื่นๆ และยังทนต่อเอนไซม์ beta-lactamases ได้หลายชนิด รวมทั้งเอนไซม์ ESBL และ AmpC จึงทำให้มีการใช้ยาในกลุ่มนี้ในโรคติดเชื้อที่รุนแรง เช่น การรักษามภาวะ sepsis และ ventilator-associated pneumonia ที่เกิดจากเชื้อที่ดื้อยาสูง (Hawkey & Livermore, 2012) การใช้ยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้นเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยา เนื่องจากปกติยาต้านจุลชีพมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อหรือยับยั้งการเจริญแบ่งตัวของจุลชีพ ทำให้จุลชีพตายโดยตรงจากยาหรือถูกทำลายจากกลไกของร่างกาย แต่ถ้าจุลชีพนั้นไม่ถูกฆ่าหรือไม่ถูกยับยั้งการเจริญแบ่งตัวแล้ว จุลชีพจะสร้างกลไกของการดื้อยาโดยมียีนดื้อยาขึ้นเพื่อไปทำให้ผนังเซลล์ของจุลชีพเปลี่ยนแปลงไปทำให้ยาเข้าเซลล์ไม่ได้หรือสร้างเอนไซม์ย่อยยาต้านจุลชีพก่อนที่จะเข้าเซลล์ ทำให้ยาหมดฤทธิ์ เช่น เชื้อแบคทีเรียสร้าง β -lactamase

ตารางที่ 4 อัตราการพบเชื้อ Extended-Spectrum Cephalosporins (ESCR) ในโรงพยาบาลมุกดาหาร ปี พ.ศ. 2559-2561

Organisms	Percentage of <i>Extended-Spectrum Cephalosporins</i> (Total Enterobacteriaceae=No. of isolates)		
	ปี 2559	ปี 2560	ปี 2561
Enterobacteriaceae	31.9 (353/1107)	37.6 (450/1196)	35.7 (486/1360)
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	28.6 (85/297)	39.1 (155/396)	43.7 (193/442)
- <i>Escherichia coli</i>	39.8 (192/483)	46.1 (216/469)	41.2 (228/553)
- <i>Enterobacter spp.</i>	24.8 (34/137)	33.8 (49/145)	19.0 (30/158)
- Other Enterobacteriaceae	22.1 (42/190)	16.1 (30/186)	16.9 (35/207)

เป็นต้น ปัจจุบันมีรายงานการพบเชื้อ CRE เพิ่มขึ้นและพบกระจายไปทั่วโลก สิ่งที่น่าวิตกกังวลคือการรักษาโรคติดเชื้อ CRE มีข้อจำกัดเนื่องจากเชื้อนี้ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายกลุ่ม และมีการศึกษาที่ระบุว่า การติดเชื้อ CRE มีความสัมพันธ์กับอัตราการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น (Falagas M and Teamwork, 2014)

ในปี พ.ศ. 2561 โรงพยาบาลมุกดาหารพบ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems 3.4% และ 1.4% ตามลำดับ ซึ่งเป็นอัตราการติดเชื้อที่ค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานการพบเชื้อจากโรงพยาบาลต่างๆ ในประเทศไทย ซึ่งพบ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ร้อยละ 11.2 และ 2 ตามลำดับ หรือเมื่อเปรียบเทียบกับโรงพยาบาลในเขตสุขภาพที่ 10 ซึ่งเป็นเขตสุขภาพที่มีจังหวัดมุกดาหารรวมอยู่ด้วย ที่มีรายการการดื้อยา กลุ่ม Carbapenems ใน *E. coli* มากถึง 6.1% (ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ, 2562) ซึ่งการพบ CRE ที่ต่ำกว่าค่าอ้างอิงของเขตสุขภาพ อาจเนื่องจากในเขตสุขภาพที่ 10 ประกอบไปด้วยโรงพยาบาลศูนย์ ขนาด 689 เตียง และโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ 1218 เตียง ซึ่งเป็นโรงพยาบาลที่ต้องรับการส่งต่อผู้ป่วยที่มีการเจ็บป่วยที่รุนแรงและซับซ้อน รวมทั้งต้องทำการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่รุนแรง ทำให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนาน และจำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างในการรักษา เช่น ยา กลุ่ม carbapenems ซึ่งทั้งการนอนรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลานานและการใช้ยาต้านจุลชีพมาก่อนถือเป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น (วีรวรรณ ลูวีระ, 2006) ถึงแม้ว่าการศึกษารุ่นนี้จะพบ CRE ต่ำกว่าค่าอ้างอิงของประเทศ และเขตสุขภาพที่ 10 ก็ตาม แต่การศึกษานี้ก็สะท้อนให้เห็นว่า ปัญหาการติดเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลมุกดาหารมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องเช่นเดียวกับการศึกษาอื่นๆ เช่น การศึกษา Enterobacteriaceae ดื้อต่อยา carbapenem ในโรงพยาบาลราชวิถี (ประกายทิพย์ ทองคุ้ม และคณะ, 2017) พบว่าการติดเชื้อ CRE มีแนวโน้มสูงขึ้นจาก 3.2% (พ.ศ. 2552) เป็น 30.3% (พ.ศ. 2558) และการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กในโรงพยาบาลศิริราช (พุทธชาติ ขันดี และ กุลกาญญา โชคไพบูลย์กิจ, 2019) พบว่าการติดเชื้อ CRE ที่เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล มีแนวโน้มสูงขึ้นจาก 0.5% (ค.ศ. 2011) เป็น 2.5% (ค.ศ. 2015) โดยพบเชื้อ

K. pneumoniae เป็น CRE มากที่สุดรองลงมาคือ *E. coli* และ *Enterobacter spp.*

ปัจจุบันเชื้อแบคทีเรียในวงศ์ Enterobacteriaceae ดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม β -Lactam เป็นปัญหาสำคัญที่มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นและยังพบแพร่กระจายทั่วโลก การดื้อยาต้านจุลชีพส่วนหนึ่งเกิดจากปัญหาการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลมุกดาหาร ปี พ.ศ. 2559-2561 พบว่ายาในกลุ่ม Aminoglycosides, 3rd Cephalosporins, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Fluoroquinolones มีแนวโน้มการใช้เพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ชี้ให้เห็นว่าปัจจัยส่งเสริมให้เกิดการติดเชื้อดื้อยา ESBL คือ การได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่ม quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, aminoglycosides และ metronidazole (Wiener และคณะ, 1999) นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการติดเชื้อหรือ colonization ด้วยเชื้อ CRE คือการได้รับยาต้านจุลชีพ เช่น fluoroquinolones, cephalosporins หรือ carbapenem มาก่อน (Lesho W and Teamwork, 2015) โดยกลไกการดื้อยาข้ามกลุ่มระหว่าง fluoroquinolones กับ carbapenems ได้มีผู้ทำการศึกษาในเชื้อ *P. aeruginosa* พบว่าสาเหตุที่ทำให้เกิดการดื้อยาข้ามกลุ่มระหว่างกลไกการทำให้มีการลดลงของ OprD ซึ่งเป็น transmembrane channels ที่เป็นทางผ่านเข้าเซลล์ของยาในกลุ่ม carbapenems ทำให้การผ่านลดลง นอกจากนี้การลดลงของ OprD ยังมีผลต่อ MexEF-OprN ซึ่งเป็น efflux pumps ของยาในกลุ่ม fluoroquinolones ทำให้ MexEF-OprN มีเพิ่มขึ้นทำให้การขับยาในกลุ่ม fluoroquinolones มากขึ้น ทำให้เกิดการดื้อยาข้ามกลุ่มเกิดขึ้น (Livermore, 2002) แต่อย่างไรก็ตามแบคทีเรียสามารถเกิดการดื้อต่อยา carbapenems ได้ แม้ว่าจะไม่มีประวัติการได้ยาในกลุ่มนี้มาก่อน นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ CRE ได้แก่ การเจ็บป่วยที่รุนแรง ผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกหรือปลูกถ่ายอวัยวะ ดังนั้นในการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพควรคำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้รับจากการป้องกันการติดเชื้อและผลข้างเคียงจากการเพิ่มขึ้นของเชื้อดื้อยา และต้องทราบระดับวิทยาของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคในพื้นที่ รวมถึงรูปแบบของการดื้อยาด้วย (ทรงภูมิ อธิภูณก และ อรศรี วิทยสมงคล, 2020) นอกจากนี้ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ

การติดเชื้อ CRE เช่น การใช้เครื่องช่วยหายใจ การนอนรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลานานและผู้ป่วยที่ใส่สายสวน หลอดเลือดดำส่วนกลางหรือสายสวนปัสสาวะ บุคลากรทางการแพทย์ต้องมีความรู้และปฏิบัติตามหลัก Standard precautions และ Contact precaution อย่างเคร่งครัด

สรุปผล

การศึกษาในครั้งนี้สะท้อนให้เห็นปัญหาการติดเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลมุกดาหารมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี ดังนั้นเพื่อลดการเกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล คณะทำงานด้าน AMR ของโรงพยาบาลจำเป็นต้องทำการทบทวนและฟื้นฟูความรู้โดยการให้ความรู้และฝึกอบรมบุคลากรในโรงพยาบาลเรื่องเชื้อดื้อยา อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง โดยมีเนื้อหาเกี่ยวกับสถานการณ์การติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพของโรงพยาบาล ระดับวิทยาของเชื้อดื้อยาและวิธีแพร่กระจายเชื้อดื้อยา ตลอดจนแนวทางการป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายเชื้อดื้อยา เพื่อให้บุคลากรทุกระดับได้รับรู้ปัญหาการติดเชื้อดื้อยา และมีความตระหนักในการปฏิบัติร่วมกันอย่างเคร่งครัดเพื่อป้องกันการเกิดการติดเชื้อดื้อยาหลายขนานอื่นๆ และเชื้อ CRE ตลอดจนมีมาตรการปฏิบัติเพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อไปสู่ผู้ป่วยรายอื่น สิ่งแวดล้อมและชุมชน

ข้อเสนอแนะ

ในการศึกษานี้ไม่มีข้อมูลที่จะระบุได้ว่าผู้ป่วยที่พบเชื้อ CRE เป็นการติดเชื้อจากชุมชน หรือการติดเชื้อในโรงพยาบาล อีกทั้งไม่ได้ระบุว่าเป็น infection หรือ colonize รวมถึงไม่มีการตรวจในระดับยีนดื้อยาว่า CRE ที่พบมียีนดื้อยาชนิดใด หรือเป็นการดื้อยาด้วยกลไกอื่นๆ เพื่อช่วยในการแยกผู้ป่วยหรือควบคุมการระบาด ซึ่งการศึกษาครั้งนี้สามารถใช้เป็นข้อมูลสำหรับการศึกษาในเชิงลึกต่อไปในอนาคตได้ เช่น การทบทวนการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยา CRE แบบสหสาขาวิชาชีพ หรือ การพัฒนาระบบสื่อสารส่งต่อข้อมูลผู้ป่วยสู่ผู้ปฏิบัติภายในโรงพยาบาลและต่อเนื่องสู่ชุมชนผ่านระบบศูนย์ดูแลต่อเนื่อง (COC) เพื่อติดตามการเฝ้าระวังสู่ชุมชนต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณนายแพทย์บัญชา ผลานวงษ์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมุกดาหาร ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ นายแพทย์ราชนันท์ จันทร์อ่อน หัวหน้ากลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก ที่สนับสนุนการทำวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บรวบรวมข้อมูลผลเพาะเชื้อ ขอขอบคุณกลุ่มงานเภสัชกรรมที่ให้ข้อมูลและให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล และสุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณาจารย์ประจำหลักสูตรอบรมเทคนิคการแพทย์เฉพาะทาง 16 หน่วยกิต สาขาจุลชีววิทยาแขนงวิชาแบคทีเรียดื้อยา มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้คำปรึกษาด้านการวิเคราะห์ข้อมูลและรูปแบบการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Atipookanok, S., Wittawatmongkol, O. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Retrieved February 10, 2020, from <http://pidst.or.th/A786.html> (in Thai)
- Codjoe, F., & Donkor, E. (2018). *Carbapenem resistance: A review*. Medical Sciences. 6(1): 1-28.
- Edwards, S. J., Emmas, C. E., & Campbell, H. E. (2005). Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections Current medical research and opinion. 21(5): 785-794.
- Falagas, M. E., Tansarli, G. S., Karageorgopoulos, D. E., & Vardakas, K. Z. (2014). Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerging infectious diseases. 20(7): 1170-1175.

- Hawkey, P. M., & Livermore, D. M. (2012). Carbapenem antibiotics for serious infections. *Bmj*. 344: 43-47.
- Khantee, P., Chokephaibulkit, K. Update of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Retrieved March 20, 2019, from <http://www.pidst.or.th/A464.html> (in Thai)
- Kiratisin, P. (2016). Textbook of Medical Bacteriology. 3rd ed. Bangkok: V.J.Printing Press. (in Thai).
- Lesho, E. P., Clifford, R. J., Chukwuma, U., Kwak, Y. I., Maneval, M., Neumann, C., McGann, P. (2015). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and the correlation between carbapenem and fluoroquinolone usage and resistance in the US military health system. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 81(2): 119-125.
- Livermore, D. M. (2002). Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clinical infectious diseases*. 34(5): 634-640.
- Luvira, V. (2006). Overveiw of antibiotic resistance. *Songklanagarind Medical Journal*. 24(5): 453-459. (in Thai)
- NARST : National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, THAILAND. Retrieved March 20, 2019, from <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/map2561.pdf> (in Thai)
- Phumart P, Phodha T, Thamlikitkul V, Riewpaiboon A, Prakongsai P, Limwattananon S. (2012). Health and Economic Impacts of Antimicrobial Resistant Infections in Thailand : A Preliminary Study. *Jornal of Health Systems Research*. 6(3):352-360. (in Thai)
- Sumpradit, N., Wongkongkathep, S., Poonpolsup, S., Janejai, N., Paveenkittiporn. W., Boonyarit, P., Jaroenpoj, S., Kiatying-Angsulee, N., Kalpravidh, W., Sommanustweechai, A., & Tangcharoensathien, V. (2017). New chapter in tackling antimicrobial resistance in Thailand. *BMJ*. 358:j3415.
- Thongkoom, P., Kanchanahareutai, S., Chantrakooptungkul, S., Rahule, S., Pupan, M., Tuntrakul, P., Masan, N., & Teammongkolrat, L.. (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)
- Wiener, J., Quinn, J. P., Bradford, P. A., Goering, R. V., Nathan, C., Bush, K., & Weinstein, R. A. (1999). Multiple antibiotic-resistant Klebsiella and Escherichia coli in nursing homes. *JAMA*. 281(6): 517-523.