รายงานการวิจัย

อุบัติการณ์ของเชื้อ Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในช่วงการแพร่ระบาดของ COVID-19 ในโรงพยาบาลตราด

ธารทิพย์ มุกดาเพชรรัตน์,วท.บ. (สาขาเทคนิคการแพทย์)
กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิค โรงพยาบาลตราด

E–mail: thantipm@gmail.com

บทคัดย่อ

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) เป็นเชื้อแบคทีเรียดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ซึ่งกำลังเป็นปัญหาในหลายประเทศทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย การวิจัยในครั้งนี้เป็นการวิจัยแบบย้อนหลัง (Retrospective study) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) และแนวโน้มของเชื้อดื้อยาที่พบซึ่งแยกได้จากสิ่งส่งตรวจทุกประเภทในแผนกผู้ป่วยต่างๆ ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตราด ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณากำหนดแนวทางการส่งเสริมหรือการรณรงค์ ควบคุม ป้องกันภาวะการดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลตราดเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยเชื้อ Enterobacteriaceae จำนวน 5,282 สายพันธุ์ ถูกนำมาศึกษาความไวต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี Kirby-Bauer disc diffusion กับยากลุ่ม Carbapenems (Imipenem or Meropenem or Ertrapenem) และแปลผลการทดสอบตามมาตรฐานของ CLSI 2017-2021 ผู้วิจัยใช้สถิติเชิงพรรณาในการวิเคราะห์ข้อมูล ประมวลผลข้อมูลการวิเคราะห์เป็นร้อยละ

ผลการศึกษาพบว่า อุบัติการณ์ของเชื้อ CRE ในปี พ.ศ. 2560-2564 พบร้อยละ 3.45, 2.32, 2.81, 3.43 และ 5.57 ตามลำดับ พบเป็นเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* มากที่สุดร้อยละ 7.31 รองลงมา คือ *Escherichia coli* ร้อยละ 4.81 โดยพบเชื้อ CRE มากที่สุดในหอผู้ป่วยอายุรกรรม สิ่งส่งตรวจทั้งหมดพบว่าปัสสาวะมีการติดเชื้อ CRE มากที่สุด รองลงมาคือ เสมหะ เมื่อแยกตามเพศและอายุพบการติดเชื้อส่วนใหญ่ในเพศชายร้อยละ 67.21 และมีช่วงอายุมากกว่า 60 ปีมากถึงร้อยละ 72.68 อัตราการพบเชื้อ CRE ที่สูงมากกว่าปกติในปี พ.ศ. 2564 ถึงร้อยละ 5.57 ซึ่งเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 2.14 เมื่อเทียบกับปี พ.ศ . 2563 และเพิ่มมากที่สุดถึงร้อยละ 3.25 เมื่อเทียบกับปีที่พบเชื้อน้อยที่สุดคือปี พ.ศ. 2561

จากข้อมูลสถานการณ์เชื้อดื้อยาในการศึกษาครั้งนี้ สะท้อนให้เห็นปัญหาเชื้อดื้อยา CRE ซึ่งสามารถใช้เป็นแนวทางให้คณะทำงานการจัดการเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล (AMR) ทบทวนกระบวนการที่ใช้ในการดำเนินการวางแผน วางมาตรการป้องกันควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อ รวมทั้งการพัฒนามาตรฐานห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาในการตรวจหาเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยารายงานค่าเป็นปริมาณน้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (MIC) เป็นปัจจัยที่จะทำให้แพทย์สามารถเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อต่อไป

คำสำคัญ Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) เชื้อดื้อยา อุบัติการณ์ของเชื้อ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันแบคทีเรียดื้อยาเป็นหนึ่งในภัยคุกคามทางสุขภาพถือเป็นปัญหาสำคัญทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก องค์การอนามัยโลกถือว่าปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็น 1 ใน 10 อันดับของปัญหาสุขภาพที่เป็นภัยคุกคามต่อมนุษย์ โดยสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพคือ การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุสมผล โดยเฉพาะการใช้อย่างฟุ่มเฟือยเกินจำเป็น สาเหตุอื่นๆในการเกิดเชื้อดื้อต่อยาต้านจุลชีพ ได้แก่ การใช้ยาต้านจุลชีพในระบบปศุสัตว์หรือในการเกษตร เมื่อมนุษย์มีการรับประทานเนื้อสัตว์หรือผักเข้าไป จึงมีโอกาสได้รับเชื้อดื้อยา นอกจากนี้กระบวนการควบคุมเชื้อ (Infection control) ที่ไม่เหมาะสม สุขอนามัยที่ไม่ดี และการไม่ตระหนักว่าปัญหาเชื้อดื้อยาเป็นปัญหาสำคัญ และไม่มีระบบการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งในชุมชนและโรงพยาบาลที่เหมาะสม ซึ่งสาเหตุต่างๆ เหล่านี้จะส่งผลให้อัตราเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มสูงขึ้น ผลกระทบจากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพได้แก่ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาจะมีอัตราการเสียชีวิตสูง ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อดื้อยาจะสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อดื้อยา เนื่องจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาจะมีระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลที่นานกว่า ระดับความรุนแรงในการติดเชื้อที่สูงกว่า ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับยาต้านจุลชีพหลายชนิด ขนาดยาที่สูงและระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่นาน อาจเสี่ยงต่อการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสูง ผู้ป่วยอาจต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจหรือได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต เป็นต้น (Antimicrobial resistance [อินเตอร์เน็ต]. 2564) นอกจากนี้ยังคาดการณ์ว่าจำนวนผู้เสียชีวิตที่เกิดจากการติดเชื้อดื้อยาทั้งโลกในปี พ.ศ. 2597 (ค.ศ.2050) จะสูงขึ้นเป็น 10,000,000 รายต่อปีโดยประมาณ (O'Neill J, 2016) หากไม่มีมาตรการใดๆ ในประเทศไทยมีการศึกษาเบื้องต้นพบว่า มีผู้เสียชีวิตที่เกิดจากการติดเชื้อดื้อยาถึง 19,000 รายต่อปีโดยประมาณ (Lim C et al., 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. 2564 พบการดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems ในเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* คิดเป็นร้อยละ 5.9 และ 18.1 ตามลำดับ และในช่วงเดือนม.ค.-มิ.ย. พ.ศ. 2563 มีรายงานการดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems มากที่สุดใน *E. coli* และ *K. pneumoniae* จากเขตสุขภาพที่ 7 คือร้อยละ 8.7 และ 29.4 (ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ. 2563)

Enterobacteriaceae เป็นเชื้อประจำถิ่นที่มีมากในลำไส้ จึงเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ผู้สูงอายุ, ผู้ป่วยที่มีภูมิต้านทานต่ำ, ผู้ป่วยเรื้อรังที่มีอาการรุนแรงและรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ซึ่งยาปฏิชีวนะที่นิยมนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยหนักที่มีภาวะติดเชื้อส่วนใหญ่ คือ ยากลุ่ม carbapenems ทำให้เชื้อกลุ่มนี้มีพัฒนาการดื้อยาจากการแลกเปลี่ยน genetic element ที่กำกับการดื้อยากับแบคทีเรียที่อยู่ร่วมกัน ทำให้เชื้อดื้อต่อยาได้ในที่สุด ถึงแม้ว่ายากลุ่ม carbapenems จะมีประสิทธิภาพสูงต่อเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลและเป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้างในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย มีความคงตัวสูง ไม่ถูกสลายด้วยเอนไซม์ Bata-Lactamases ชนิด ESBLs และ AmpC cephalosporinases (Xia Y, Liang Z, Su X, & Xiong Y, 2012) การดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems ในแบคทีเรียแกรมลบยังคงเป็นปัญหาในประเทศต่างๆ ทั่วโลกจากกลไกการดื้อยา ได้แก่ 1. การเปลี่ยนแปลงหรือการขาดหายไปของโปรตีน porin ของเชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นทางที่ยาจะผ่านเข้าไปในเซลล์ทำให้ยาเข้าไปในเซลล์ได้น้อยลงหรือ

ผ่านเข้าไม่ได้ 2. การดัดแปลง Penicillin Binding Protein (PBPs) ทำให้ยาจับกับ PBP ได้น้อยลงหรือไม่ได้ ยาจึงออกฤทธิ์ไม่ได้ 3. กลไกการขับยาออกนอกเซลล์ (efflux pump) 4. กลไกที่เชื้อสร้างเอมไซม์ carbapenemases มาทำลายยาซึ่งเป็นกลไกที่ถูกพบมากที่สุดในปี ค.ศ. 1996 พบการดื้อยากลุ่ม carbapenems ในเชื้อ *K. pneumoniae* โดยการสร้างเอมไซม์ carbapenemases มาทำลายยา (Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN, & Jones RN, 2011) และพบการระบาดของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอมไซม์ KPC ในหลายประเทศทั่วยุโรป (Livermore DM, 2012) ทำให้ปัจจุบันเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอมไซม์ NDM-1 เป็นปัญหาระบาดไปทั่วโลก และพบในแบคทีเรียหลายชนิด ได้แก่ *Klebsiella oxytoca, Citobacter freundii, Enterobacter cloacae, Morganella morganii, Proteus spp.* และ *Providencia spp*. (Kumarasamy KK et al., 2010) จึงเป็นที่น่าวิตกกังวลว่า ในอนาคตอันใกล้อาจจะถึงจุดที่ไม่มียาจะรักษาโรคติดเชื้อรุนแรงได้อีกต่อไป อาจกล่าวได้ว่าเชื้อ CRE เป็นภาวะวิกฤตของการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในขณะนี้

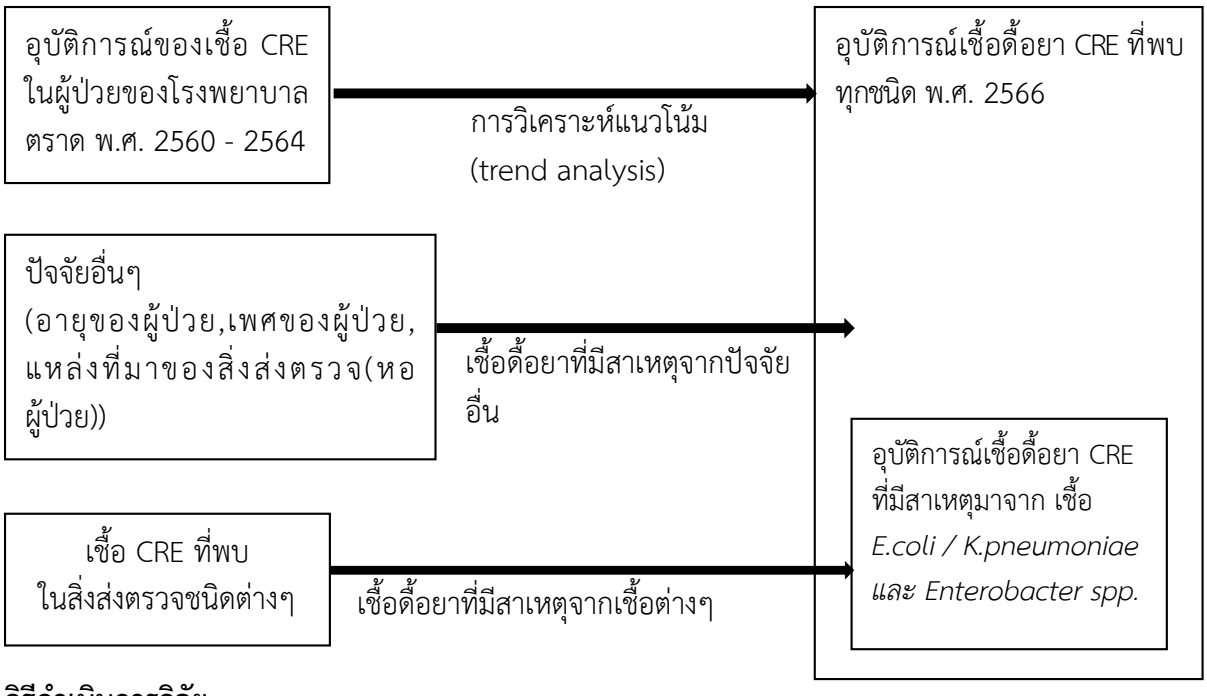
โรคไวรัสโคโรนา 2019 (Coronavirus Disease 2019; COVID-19) คือ โรคที่เกิดจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบ โดยมีอาการตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงอาการรุนแรง สามารถแพร่กระจายจากคนสู่คนผ่านทางการสัมผัส ไอ จาม น้ำมูก น้ำลาย พบผู้ป่วยรายแรกที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน COVID-19 ถือเป็นโรคติดต่อร้ายแรงตามพระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558 เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เกิดการทำลายเยื่อบุต่างๆของระบบทางเดินหายใจ ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียได้ง่ายขึ้น มีข้อมูลการศึกษาการติดเชื้อแบคทีเรียภายหลังจากการติดเชื้อไวรัส พบผู้ป่วย COVID-19 มีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วยจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ และผู้ป่วย COVID-19 ที่ติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย (Shafran N et al., 2021) ข้อมูลจาก National Antimicrobial Resistant Surveillance Center, Thailand (NARST) พบอัตราการติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems เพิ่มขึ้นซึ่งตรงกับช่วงที่มีการระบาดของการติดเชื้อ COVID-19 สำหรับอุบัติการณ์การติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพนั้นข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพจะพบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งการศึกษาในประเทศฝรั่งเศสพบข้อมูลใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศจีนเชื้อแบคทีเรียที่พบดื้อยาส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบผู้ป่วย COVID-19 ที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาจะมีอัตราการเสียชีวิตสูง (Lai CC et al., 2021)

จากข้อมูลการรายงานพบเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriacae ที่ดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems ที่สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องและเป็นปัญหาที่ควบคุมได้ยาก ทำให้ผู้วิจัยสนใจทำการศึกษาอุบัติการณ์ของเชื้อ CRE ช่วงการระบาดของ COVID 19 ในผู้ป่วยที่มารับบริการการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลตราด เพื่อนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการกำหนดมาตรการควบคุมเชื้อดื้อยา ซึ่งรวมไปถึงการเฝ้าระวังการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของ เชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) และแนวโน้มของเชื้อดื้อยาที่พบซึ่งแยกได้จากสิ่งส่งตรวจทุกประเภทในแผนกผู้ป่วยต่างๆ ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตราด ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณากำหนดแนวทางการส่งเสริมหรือการรณรงค์ ควบคุม ป้องกันภาวะการดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลตราดเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

กรอบแนวคิดในการวิจัย



วิธีดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบงานวิจัยและกลุ่มประชาการที่ศึกษา

การศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ระยะเวลาการศึกษาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 กลุ่มเป้าหมายที่ทำการศึกษา คือ กลุ่มผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลตราด และส่งตรวจเพาะเชื้อพบเป็นเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจทุกประเภท ได้แก่ Sputum, Blood, Fluid, Pus, Tissue และ Urine ทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ ด้วยวิธี Kirby-Bauer disc diffusion ต่อยากลุ่ม Carbapenems (Imipenem Meropenem และ Ertapenem ความเข้มข้น 10 ไมโครกรัม, OXOIDTM) และแปลผลการทดสอบตามมาตรฐานของ CLSI 2017-2021 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) รวมทั้งรวบรวมข้อมูลของกลุ่มงานเภสัชกรรม ได้แก่ ปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม Cephalosporins และ Carbapenems

2. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงสถิติ

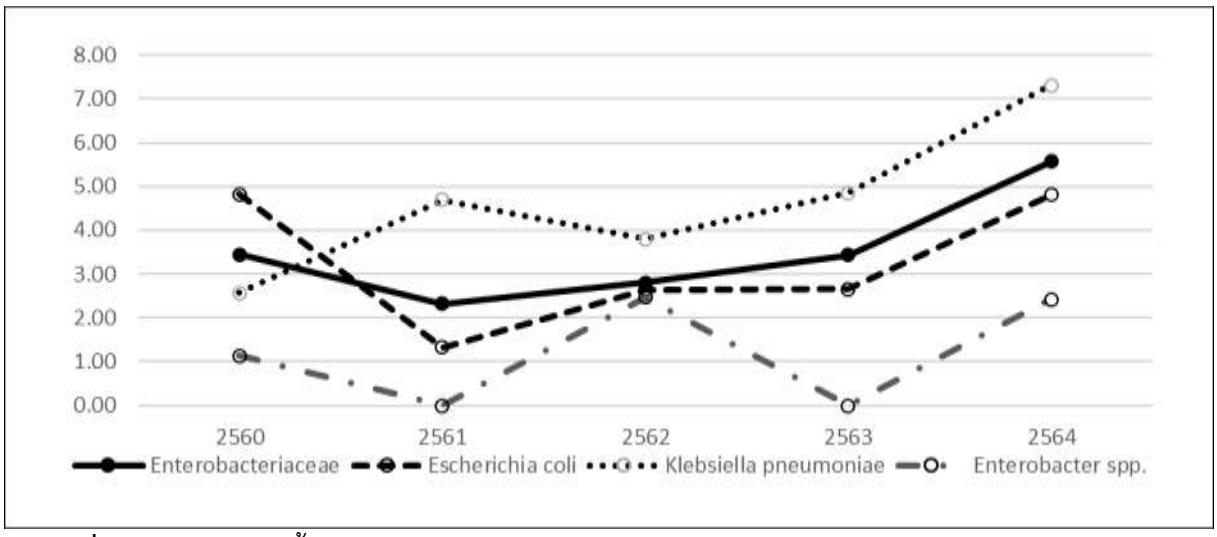
การศึกษานี้ได้มีการนำข้อมูลในส่วนที่มีความถูกต้องและสมบูรณ์มาวิเคราะห์และประมวลผลข้อมูลทางสถิติเป็นค่าร้อยละ ใช้การพรรณา นำเสนอข้อมูลรูปแบบตารางและกราฟ เพื่ออธิบายข้อมูลและตอบวัตถุประสงค์ของการศึกษา

ผลการวิจัย

จากการศึกษาเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในผู้ป่วยที่มารับบริการการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลตราด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 ถึง พ.ศ. 2564 พบเชื้อในกลุ่ม

Enterobacteriacae ทั้งหมด 5,282 สายพันธุ์ เป็นเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems จำนวน 183 สายพันธุ์ โดยพบเชื้อ CRE ร้อยละ 3.45, 2.32, 2.81, 3.43 และ 5.57 ตามลำดับ (ดังภาพที่ 1) ในปี พ.ศ. 2560-2564 พบเชื้อ CRE เป็นเชื้อ *E. coli* ร้อยละ 4.82 (26/539), 1.32 (7/530), 2.64 (14/531), 2.66 (15/563) และ 4.81 (24/499) เป็นเชื้อ *Klebsiella pneumoniae.* ร้อยละ 2.57 (10/389), 4.69 (18/384), 3.08 (13/422) 4.85 (21/433) และ 7.31 (29/407) และเป็นเชื้อ *Enterobacter spp.* ร้อยละ 1.14 (2/175), 0 (0/164), 2.47 (2/81),0 (0/83) และ 2.43 (2/82) (ดังภาพที่ 1และตารางที่ 1)

ภาพที่ 1 กราฟแสดงอัตราการพบเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามชนิดของเชื้อ ในโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2560–2564

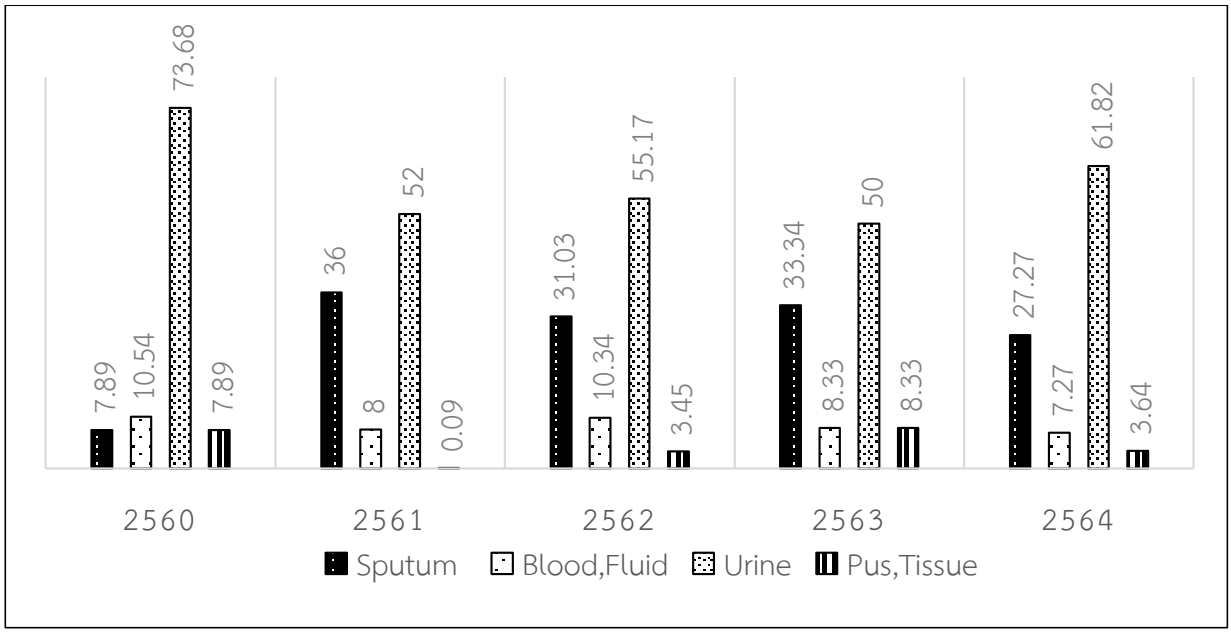


ตารางที่ 1 อัตราการพบเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2560–2564

ชนิดของเชื้อ	อัตราการพบเชื้อดื้อยากลุ่ม Carbapenems (n/จำนวนเชื้อทั้งหมด)				
	2560	2561	2562	2563	2564
Enterobacteriaceae	3.45 (38/1103)	2.32 (25/1078)	2.81 (29/1034)	3.43 (36/1079)	5.57 (55/988)
Escherichia coli	4.82 (26/539)	1.32 (7/530)	2.64 (14/531)	2.66 (15/563)	4.81 (24/499)
Klebsiella pneumoniae	2.57 (10/389)	4.69 (18/384)	3.8 (3/422)	4.85 (21/433)	7.31 (29/407)
Enterobacter spp.	1.14 (2/175)	0 (0/164)	2.47 (2/81)	0 (0/83)	2.43 (2/82)

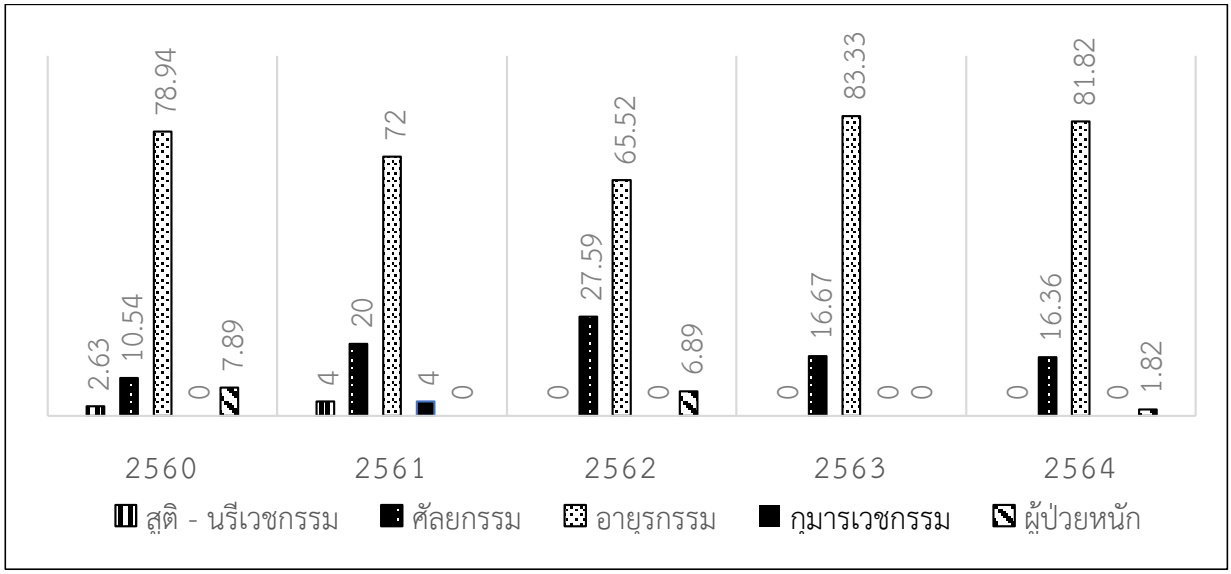
เมื่อจำแนกตามประเภทสิ่งส่งตรวจทั้งหมดพบว่า ปัสสาวะพบการติดเชื้อ CRE มากที่สุด รองลงมาคือ เสมหะ เลือด/น้ำจากส่วนต่างๆของร่างกาย และหนองจากแผล ตามลำดับ (ดังภาพที่ 2)

ภาพที่ 2 กราฟแสดงอัตราการพบเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามประเภทสิ่งส่งตรวจ ในโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2560–2564



เมื่อแยกตามหอผู้ป่วยพบเชื้อ CRE มากที่สุดในผู้ป่วยที่รับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม รองลงมาคือ หอผู้ป่วยศัลยกรรมและหอผู้ป่วยหนัก ตามลำดับ (ดังภาพที่ 3)

ภาพที่ 3 กราฟแสดงอัตราการพบเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามหอผู้ป่วย ในโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2560–2564



พบเชื้อ CRE แยกตามเพศและอายุพบว่ากลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายร้อยละ 67.21 โดยพบเป็นกลุ่มผู้สูงอายุซึ่งมีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปร้อยละ 72.68 และไม่พบ CRE ในช่วงอายุ 0-14 ปี (ดังตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อัตราการพบเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามเพศและอายุ ในโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2560–2564

	จำนวนเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม Carbapenems (ร้อยละ)					
	2560 n=38	2561 n=25	2562 n = 29	2563 n = 36	2564 n = 55	Total n=183
เพศ						
ชาย	20(52.63)	19(76)	20 (68.96)	21 (58.33)	43 (78.18)	123(67.21)
หญิง	18(47.37)	6(24)	9 (31.04)	15 (41.67)	12 (21.82)	60(32.79)
ช่วงอายุ(ปี)						
0 - 14	0	0	0	0	0	0
15 - 29	1(2.63)	1(4)	3 (10.35)	1 (2.78)	2 (3,64)	4(4.37)
30 - 59	6(15.79)	5(20)	6 (20.69)	12 (33.33)	13 (23.64)	42(22.95)
≥60	31(81.58)	19(76)	20 (68.96)	23 (63.89)	40 (72.72)	133(72.68)

เมื่อศึกษาปริมาณการใช้ยากลุ่ม Cephalosporins และ Carbapenems พบว่ามีการเลือกใช้ยา Meropenem เพิ่มขึ้น ใน ปี พ.ศ. 2560–2564 ปริมาณการใช้ยาเท่ากับ 12,033, 8,605, 10,051, 11,789 และ 21,297 ตามลำดับ (ดังตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ปริมาณการใช้ยากลุ่ม Cephalosporins และ Carbapenems ในโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2560–2564

ปี พ.ศ.	ปริมาณการใช้ยา				
	Meropenem 1 g(vial)	Ertrapenem 1 g(vial)	Ceftriaxone 2g(vial)	Cefazidime 1 g(vial)	Cefotaxime 1 g(vial)
2560	12,033	399	19,189	21,902	505
2561	8,605	410	22,651	24,972	445
2562	10,051	453	24,246	19,796	570
2563	11,789	454	23,523	23,396	557
2564	21,297	316	22,182	29,205	917

อภิปรายผล

จากการศึกษาแบคทีเรียดื้อยาของเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในโรงพยาบาลตราด โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 พบว่าเชื้อ CRE สูงขึ้นอย่างชัดเจน ในปี พ.ศ. 2560 คิดเป็นร้อยละ 3.45 เป็นที่น่าสนใจ ที่พบว่ามี Carbapenem-resistant *Escherichia coli* สูงขึ้นถึงร้อยละ 4.82 ซึ่งเกิดจากการระบาดภายในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยหนัก โดยพบในหอผู้ป่วยอายุรกรรมจำนวน 7 สายพันธุ์ ได้แก่ อายุรกรรมชายจำนวน 3 สายพันธุ์, อายุรกรรมหญิงจำนวน 4 สายพันธุ์ และหอผู้ป่วยหนักจำนวน 2 สายพันธุ์ จากการศึกษาข้อมูลผลการทดสอบความไวต่อยา

พบว่าเชื้อกลุ่มนี้มีรูปแบบของการดื้อยาที่เหมือนกันทุกกลุ่มยา ต่อมาในปี พ.ศ. 2562-2564 อัตราการพบเชื้อ CRE เริ่มมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องคิดเป็นร้อยละ 2.81, 3.43 และ 5.57 ตามลำดับ จากผลการศึกษาพบว่า ปัสสาวะเป็นสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อ CRE มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของโรงพยาบาลศิริราช ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2554 ที่พบความชุกของเชื้อ CRE จากสิ่งส่งตรวจประเภทปัสสาวะมากที่สุดร้อยละ 79 (ธิดารัตน์ เนติกุล และภัทรชัย กีรติสิน, 2558) มีผลการศึกษาของโรงพยาบาลมุกดาหารพบ CRE เชื้อส่วนใหญ่แยกได้จากปัสสาวะถึงร้อยละ 2.3 (อรวรรณ โอษฐิเวช, 2563) นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาของสถาบันมะเร็งแห่งชาติพบ CRE ในผู้ป่วยมะเร็งที่แยกได้จากปัสสาวะมากที่สุดคือร้อยละ 63.30 (มยุรี ยอดอินทร์, กฤติกา บุญมาก,และนันทนา มีศิริพันธุ์, 2564) เมื่อจำแนกตามหอผู้ป่วยภายในโรงพยาบาลตราดพบเชื้อดื้อยาสูงที่สุดในหอผู้ป่วยอายุรกรรมโดยเฉลี่ยร้อยละ 76.32 ซึ่งมีผลการศึกษาของโรงพยาบาลพระปกเกล้าระหว่างปี พ.ศ. 2555-2556 ที่พบการติดเชื้อในหอผู้ป่วยกลุ่มอายุรกรรมร้อยละ 70 (วีวรรณ อาชีวะ, 2559) และสอดคล้องกับผลการศึกษาของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่างปี พ.ศ. 2556-2561 ที่พบเชื้อ CRE มากที่สุดในหอผู้ป่วยอายุรกรรมร้อยละ 38.60 (สุทธิพร คงเพ็ง, 2564)

เป็นที่น่าสังเกต ผู้วิจัยพบเชื้อ CRE สูงขึ้นอย่างชัดเจน ในปี พ.ศ. 2564 คิดเป็นร้อยละ 5.57 ซึ่งเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 2.14 เมื่อเทียบกับปี พ.ศ. 2563 และเพิ่มสูงมากที่สุดร้อยละ 3.25 เมื่อเทียบกับปีที่พบเชื้อน้อยที่สุดคือปี พ.ศ. 2561 โดยพบในเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยอื่นๆ ที่จะพบเชื้อ CRE ใน *Klebsiella pneumoniae* สูงกว่าเชื้อชนิดอื่นๆ ได้แก่ รายงานของโรงพยาบาลราชวิถี ในปี พ.ศ. 2558 พบเชื้อ CRE ทั้งหมด 411 สายพันธุ์ และพบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุดเป็นจำนวนกว่า 290 สายพันธุ์ (ประกายทิพย์ ทองคุ้ม และคณะ, 2560) มีการศึกษาการระบาดวิทยาของการติดเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อ Carbapenems จากเครือข่าย CRE ประเทศจีน พบการติดเชื้อ CRE ทั้งหมด 664 สายพันธุ์ และพบมากที่สุดเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* ร้อยละ 73.90, *E. coli* ร้อยละ 16.60 และ *E. cloacae* ร้อยละ 7.10 ตามลำดับ (Zhang Y et al., 2018) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยความชุกของเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลมุกดาหารพบ *K. pneumoniae* มากที่สุดร้อยละ 2.5 (อรวรรณ โอษฐิเวช, 2563) เช่นเดียวกับการศึกษาความชุกของเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตากที่มีเชื้อสำคัญพบบ่อยที่สุดคือ *K. pneumoniae* ร้อยละ 74.3 (ภคนันท์ สาดสี, 2562) และมีรายงานสถานการณ์เชื้อดื้อยาในประเทศไทย ที่รายงานโดยศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ในปี พ.ศ. 2564 ที่พบ *K. pneumoniae* สูงถึงร้อยละ 18.1 (ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ, 2564) ด้วยสถานการณ์การระบาดของ COVID-19 ทำให้มีการเพิ่มปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่สมเหตุสมผล เนื่องจากมีความกลัวในการติดเชื้อ COVID-19 จึงมีการซื้อยาต้านจุลชีพมารับประทานเพื่อป้องกันการติดเชื้อ และสาเหตุที่ผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 มีโอกาสติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพได้สูง ได้แก่ 1. ผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 มีโอกาสได้รับการรักษาในโรงพยาบาลนาน ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการติดเชื้อดื้อยา (COVID-19 & Antibiotic Resistance, 2564) 2. การวินิจฉัยสาเหตุการติดเชื้อว่าเป็นจากเชื้อไวรัสหรือเชื้อแบคทีเรียกระทำได้ยาก ข้อมูลการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาและในทวีปยุโรปแสดงให้เห็นว่ามีการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ในช่วงแรกของการติดเชื้อ COVID-19 ในปริมาณสูง แม้ภายหลังจะพบอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วยเพียงร้อยละ 1.2 – 3.5 ผู้ป่วย COVID-19 ที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วยมักจะมีอาการที่รุนแรงแต่มีการตอบสนองต่อการรักษาช้า ส่งผลให้การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพจากยาออกฤทธิ์แคบไปเป็นยาออกฤทธิ์กว้างเป็นไปอย่างล่าช้า อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงปริมาณ การใช้ยาต้านจุลชีพแบบออกฤทธิ์กว้างเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ COVID-19 (โชติรัตน์ นครานุรักษ์, 2564) 3. การหาซื้อยาต้านจุลชีพในร้านขายยาทั่วไปมารับประทานเพื่อป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 ทำให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่

สมเหตุผล 4. ข้อมูลประสิทธิภาพของยารักษาการติดเชื้อ COVID-19 ยังมีจำกัด อาจทำให้บุคลากรทางการแพทย์มีความกังวลเมื่อผู้ป่วย COVID-19 ตอบสนองต่อการรักษาช้าหรืออาการของผู้ป่วยแย่ลง ส่งผลให้มีการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพมากขึ้น ข้อมูลจาก National Antimicrobial Resistant Surveillance Center, Thailand (NARST) พบอัตราการติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อ ต่อยากลุ่ม Carbapenems เพิ่มขึ้น ซึ่งตรงกับช่วงที่มีการระบาดของการติดเชื้อ COVID-19 เชื้อแบคทีเรียที่พบดื้อยาส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบ ทำให้ผู้ป่วย COVID-19 ที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาจะมีอัตราการเสียชีวิตสูง (Lai CC, Chenb SY , Ko WC, & Hsueh PR, 2021)

การศึกษาในครั้งนี้สะท้อนให้เห็นปัญหาการติดเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลตราด ผู้วิจัยพบเชื้อ CRE สูงขึ้นอย่างชัดเจน ในปี พ.ศ. 2564 คิดเป็นร้อยละ 5.57 ซึ่งพอจะทำนายหรือคาดการณ์ได้ว่าจะมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในปี พ.ศ. 2566 ถ้ายังไม่มีมาตรการใดๆ ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการพบเชื้อ CRE ที่สูงมากกว่าปกติในปี พ.ศ. 2564 ซึ่งอยู่ในช่วงการระบาดของ COVID-19 นั้นเนื่องมาจากเจ้าหน้าที่มีภาระงานที่หนักและทำงานหนักต่อเนื่องเป็นเวลายาวนานในการดูแลผู้ป่วยที่ติดเชื้อ COVID-19 และมีผู้ป่วยอื่นๆที่มารักษาในโรงพยาบาลตราดจำนวนมากท่ามกลางสถานที่หรือหอผู้ป่วย เครื่องมืออุปกรณ์ทางการแพทย์ที่มีอยู่อย่างจำกัดประกอบกับอัตรากำลังคนที่มีไม่เพียงพอในการดูแลผู้ป่วยเนื่องจากจำนวนผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยอาการหนักเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในสถานการณ์ในขณะนั้นทำให้ขาดการเฝ้าระวัง ควบคุมและติดตามการติดเชื้อในโรงพยาบาลให้มีประสิทธิภาพได้ ดังนั้นเพื่อลดการเกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพภายในโรงพยาบาล คณะทำงาน AMR ของโรงพยาบาลจำเป็นต้องทำการทบทวนและฟื้นฟูความรู้โดยการให้ความรู้และฝึกอบรมบุคลากรเรื่องเชื้อดื้อยาอย่างน้อยปีละ 1 ครั้งอย่างสม่ำเสมอไม่ว่าจะมีสถานการณ์ใดๆเกิดขึ้นก็ตาม โดยมีเนื้อหาเกี่ยวกับสถานการณ์การติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพของโรงพยาบาล ระบาดวิทยาของเชื้อดื้อยาและวิธีแพร่กระจายเชื้อดื้อยา เพื่อให้บุคลากรทุกระดับรับรู้ปัญหาการติดเชื้อดื้อยาและมีความตระหนักในการปฏิบัติร่วมกันอย่างเคร่งครัด เพื่อป้องกันการเกิดการติดเชื้อดื้อยาหลายขนานอื่นๆและเชื้อ CRE ตลอดจนมีมาตรการปฏิบัติเพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อไปสู่ผู้ป่วยรายอื่น สิ่งแวดล้อมและชุมชน

ข้อเสนอแนะ

จากข้อมูลสถานการณ์เชื้อดื้อยาในการศึกษาครั้งนี้ ไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะระบุได้ว่าผู้ป่วยที่พบเชื้อ CRE เป็นการติดเชื้อจากชุมชนหรือการติดเชื้อในโรงพยาบาลอีกทั้งไม่มีการตรวจในระดับยีนดื้อยาว่าเชื้อ CRE ที่พบมียีนดื้อยาชนิดใด หรือเป็นการดื้อยาด้วยกลไกอื่นๆ เพื่อช่วยในการรักษาผู้ป่วยหรือควบคุมการระบาด นอกจากนี้ควรมีการพัฒนามาตรฐานห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาในการตรวจหาเชื้อโดยการปรับเปลี่ยนหลักการและวิธีการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาเป็นเชิงปริมาณ ทำให้ทราบถึงปริมาณยาน้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ โดยรายงานได้ทั้งแบบเชิงคุณภาพ susceptibal(S), intermediale (I) และ resistant (R) และเชิงปริมาณหน่วยเป็น ug/ml ซึ่งถือได้ว่าเป็นวิธีการทดสอบที่มีความแม่นยำมากขึ้น ทำให้ทราบถึงปริมาณยาที่แท้จริงซึ่งเป็นผลดีต่อการตัดสินใจของแพทย์สามารถเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อ และนำไปสู่การไม่ใช้ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้าง (broad spectrum antibiotics) โดยไม่จำเป็น รวมทั้งการจัดทำแบบแผนความไวของเชื้อก่อโรคต่อยาต้านจุลชีพ (antibiogram) ที่มีคุณภาพจะช่วยให้แพทย์ในสถานพยาบาลนั้นๆ มั่นใจที่จะใช้เป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยเป็นการเบื้องต้นก่อนทราบผลการเพาะหาเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

โชติรัตน์ นครานุรักษ์. (2564). ปัญหาเชื้อดื้อยาในช่วงการระบาดของ COVID 19. ยาวิพากษ์ จดหมายข่าวศูนย์ข้อมูลเฝ้าระวังระบบยา, 12(49), 9-12.

ธิดารัตน์ เนติกุล, และภัทรชัย กีรติสิน. (2558). ลักษณะทางพันธุกรรมของ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae และการระบาดของ Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST340 ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยในประเทศไทย. วารสาร PloS One, 10(9), e0139116.

ประกายทิพย์ ทองคุ้ม, สุวัฒนา กาญจนหฤทัย, สุริวรรณ จันทรคุปตังกูร, สมศักดิ์ ราหูล, มารินา ปูปาน, พิชญา ต้นตระกูล, นิตยา มะสันต์, และเลิศทิพย์ เทียนมงคลรัตน์. (2560). เชื้อดื้อต่อยา ในโรงพยาบาลราชวิถี: ผลของโปรแกรมห้องปฏิบัติการ (พ.ศ. 2552 ถึง 2558). วารสารจดหมายเหตุทางแพทย์ แพทยสมาคมแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์, 100(1), 212-220.

ภคนันท์ สาดสี. (2562). ความชุกของเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก. วารสารสถาบันบำราศนราดูร, 13(2), 79-86.

มยุรี ยอดอินทร์, กฤติกา บุญมาก, และนันทนา มีศิริพันธุ์. (2564). แบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ดื้อต่อยา Carbapenems ในผู้ป่วยมะเร็งแห่งชาติ. วารสารโรคมะเร็ง, 41(1), 1-10.

วีรวรรณ อาชีวะ. (2559). ความชุกของเอนไซม์ดื้อยากลุ่ม Carbapenems ที่แยกได้จากเชื้อดื้อยา Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า ปี พ.ศ. 2555-2556. วารสารศูนย์การศึกษาแพทย์ศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า, 33(4), 314-325

ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ. (NARST). สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. สถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ 2020. [อินเตอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงวันที่ 15 พฤศจิกายน 2564]; จาก: htt:// narst.dmsc.moph.go.th

สุทธิพร คงเพ็ง. (2564). การตรวจหาเชื้อในวงศ์ Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา Carbapenem ที่แยกจากผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาราชมหาราชนครศรีธรรมราช. วารสารการแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ, 1(3), 56-67.

อรวรรณ โอษฐิเวช. (2563). ความชุกของเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลมุกดาหาร. วารสารวิชาการกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ, 16(2), 47-56.

Antimicrobial resistance [อินเตอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงวันที่ 15 พฤศจิกายน 2564]; จาก: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial – resistance

Castanheira, M. Mendes, RE. Woosley, LN., & Jones, RN. (2011). Trends in carbapenemase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae from Europe and the Americas. report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2007–09). J Antimicrob Chemother, 66(6), 409–1411.

COVID-19 & Antibiotic Resistance [อินเตอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงวันที่ 15 พฤศจิกายน 2564]; จาก: https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.2015, 10(9), e0139116.

Kumarasamy, KK. Tolema, MA. Walsh, TR. Bagaria, J. Butt, F. Balakrishnan, R. and Team. (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.

Lai, CC. Chenb, SY . Ko, WC., & Hsueh, PR. (2021). Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. International Journal of Antimicrobial Agents, 57.

Lim, C. Takahashi, E. Hongsuwan, M. Wuthiekanun, V. Thamlikitkul, V. Hinjoy, S. and Team. (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.

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.

Shafran, N. Shafran, I. Zvi, HB. Sofer, S. Sheena, L. Krause, L. and Team. (2021). Secondary bacterial infection in COVID-19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients. Scientific Reports, 11.

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.

Zhang, Y. Wang, Q. Yin, Y. Chen, H. Jin, L. Gu, B. and Team. (2018). Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. Antimicrob Agents Chemother, 62(2).