

แบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ติดยา Carbapenems ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

มยุรี ยอดอินทร์¹

กฤติกา บุญมาก²

นันทนา มีศิริพันธุ์³

บทคัดย่อ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุก แนวโน้ม และแบบแผนความไวต่อยา carbapenem ของเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ในผู้ป่วยมะเร็งที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2558-2562 พบเป็นเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ทั้งหมดจำนวน 1919 isolate และเป็นเชื้อ CRE จำนวน 169 isolate เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาความชุก ชนิดของเชื้อ แผนกที่ส่งตรวจเพาะเชื้อ ประเภทของสิ่งส่งตรวจ และแบบแผนความไวต่อยาของเชื้อ CRE ทั้งหมด พบว่ามีความชุก ร้อยละ 3.0, 9.4, 10.8, 16.6 และ 4.3 ตามลำดับ และพบว่าในปี พ.ศ. 2561 มีอัตราการพบเชื้อ CRE สูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็น 6.52 เท่า (OR = 6.51, 95% CI = 3.50-12.12, $P < 0.001$) และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการพบเชื้อ CRE ระหว่าง ปี พ.ศ. 2561-2562 พบว่าปี พ.ศ. 2562 มีอัตราการพบเชื้อ CRE ลดลงเป็น 0.22 เท่า (OR = 0.22, 95% CI = 0.11-0.43, $P < 0.001$) และพบเป็น *Klebsiella pneumoniae* มากที่สุดร้อยละ 53.8 รองลงมา คือ *Escherichia coli* ร้อยละ 30.2 ประเภทของสิ่งส่งตรวจพบในปัสสาวะมากที่สุดร้อยละ 63.3 รองลงมาเป็นเสมหะร้อยละ 13.6 และพบในหอผู้ป่วยทั่วไปมากที่สุดร้อยละ 60.4 หอผู้ป่วยหนักร้อยละ 27.8 แบบแผนความไวต่อยาของเชื้อ CRE พบว่า *Klebsiella pneumoniae* มีความไวต่อยา Amikacin (ร้อยละ 43) , Gentamicin (ร้อยละ 57) , Doripenem (ร้อยละ 12) , Imipenem (ร้อยละ 26) , Meropenem (ร้อยละ 13) และ *Escherichia coli* มีความไวต่อยา Amikacin (ร้อยละ 73) , Gentamicin (ร้อยละ 23) , Doripenem (ร้อยละ 57) , Imipenem (ร้อยละ 64) และ Meropenem (ร้อยละ 38) ตามลำดับ จากการศึกษาี้สะท้อนให้เห็นความสำคัญของปัญหาเชื้อดื้อยา CRE ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติที่พบอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากในการติดตามสถานการณ์การตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE อีกทั้งเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจของแพทย์ในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาโรคติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็ง (วารสารโรคมะเร็ง 2563;41:1-11)

คำสำคัญ: เชื้อดื้อยา CRE แบบแผนความไวต่อยา มะเร็ง

¹กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์, ²กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
วันที่รับบทความ 15/12/2563, วันที่แก้ไข 26/1/2564, วันที่ตอบรับบทความ 22/3/2564

Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Cancer Patients at National Cancer Institute, Thailand

by Mayuree Yodin¹, Krittika Boonmark², Nuntana Meesiripan³

¹Microbiology Section, ²Technology Assessment Section, ³Coordination and Support for Research Projects Section, National Cancer Institute, Thailand

Abstract

This study is retrospective research. The study's objective was to determine the prevalence, trends, and susceptibility patterns of CRE from cancer patients admitted to the National Cancer Institute between 2015 and 2019 by collecting the CRE data from all 1919 *Enterobacteriaceae* isolates, which are presented as CRE 169 isolates. Data were then analyzed using the prevalence, species, clinical departments, specimen types, and antimicrobial susceptibility patterns. The results showed the prevalence of CRE from 2015 to 2019 were 3.0%, 9.4%, 10.8%, 16.6% and 4.3% respectively. In 2018, the CRE rate was statistically significantly increased to 6.52 times (OR 6.52, 95% CI 3.50-12.12, $P<0.001$). Moreover, the CRE rate between 2018 and 2019 was statistically significantly decreased in 2019 to 0.22 times (OR 0.22, 95% CI 0.2-12.12, $P<0.001$). Most two *Enterobacteriaceae* species were *Klebsiella pneumoniae* 53.8% and *Escherichia coli* 30.2%. Most two specimen types were urine at 63.3%, followed by sputum at 13.6%. The highest CRE isolates were found in the medical ward 60.4%, followed by the intensive care unit (ICU), 27.8%. The susceptibility pattern of CRE showed that *Klebsiella pneumoniae* was susceptible to antimicrobial agents, which are Amikacin (43%), Gentamicin (57%), Doripenem (12%), Imipenem (26%), and Meropenem (13%). *Escherichia coli* was susceptible to antimicrobial agents, which are Amikacin (73%), Gentamicin (23%), Doripenem (57%), Imipenem (64%), and Meropenem (38%). This study revealed that CRE would be an important drug-resistant problem continuously in the National Cancer Institute. This study's results are useful in monitoring CRE resistance and supporting the doctor's decision to choose antibiotic treatment for infectious disease in cancer patients. (*Thai Cancer J* 2021;41:1-11)

Keyword: CRE, antimicrobial susceptibility patterns, Cancer

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของประเทศไทยและทั่วโลก ตามรายงานแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ (พ.ศ. 2561-2565) ของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ในสถานการณ์โรคมะเร็งโลก ระบุว่า โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของคนทั่วโลก และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี โรคมะเร็งจึงเป็นปัญหาสาธารณสุขของทุกประเทศ จากข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งขององค์การอนามัยโลกใน ปี พ.ศ. 2561 ทั่วโลกพบผู้ป่วยรายใหม่จำนวนกว่า 18.1 ล้านคน สถิติของ

โรคมะเร็งที่พบ 5 อันดับแรกในโลก ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร สำหรับข้อมูลสถิติโรคมะเร็งในประเทศไทย พบว่า โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ของประชากรไทยมาตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2542 อีกทั้งยังมีแนวโน้มการตายสูงขึ้นในทุกปี โรคมะเร็งที่เป็นปัญหาสำคัญ 5 อันดับแรกของประเทศ คือ มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก¹

แบคทีเรียคือยา เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก รวมทั้ง

ประเทศไทย การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาทำได้ยากขึ้นหรือมีทางเลือกจำกัด ในแต่ละปีประชากรหลายล้านคนทั่วโลกต้องเสียชีวิตจากการติดเชื้อซึ่งมีสาเหตุมาจากแบคทีเรียดื้อยาและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น ถึงแม้จะมีการพัฒนายาปฏิชีวนะใหม่ขึ้นมาเพื่อใช้ในการรักษา แต่ภายหลังการนำยามาใช้กลับพบว่าแบคทีเรียเหล่านี้มีการพัฒนาตัวเองสามารถสร้างกลไกต่าง ๆ เพื่อป้องกันไม่ให้ตัวเองถูกทำลายด้วยยาปฏิชีวนะและมีการควบคุมของยีนเฉพาะ ซึ่งยีนเหล่านี้สามารถถ่ายทอดระหว่างแบคทีเรียสายพันธุ์เดียวกันหรือข้ามสายพันธุ์ได้² นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อระบบสุขภาพเกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจของประเทศไทยมากกว่า 40,000 ล้านบาท³ และมีการศึกษาเบื้องต้นพบว่าผู้เสียชีวิตที่เกิดจากการติดเชื้อดื้อยาถึง 19,000 รายต่อปีโดยประมาณ⁴ จากสถานการณ์ดังกล่าวทำให้รัฐบาลไทยเห็นถึงความสำคัญของปัญหาและหาแนวทางในการควบคุมความรุนแรงของเชื้อดื้อยาจึงได้กำหนดแผนยุทธศาสตร์การจัดการเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในประเทศไทยปี พ.ศ. 2560-2564 โดยมีเป้าหมาย คือ ลดการป่วย การตาย และผลกระทบทางเศรษฐกิจที่เกิดจากเชื้อดื้อยา⁵ ซึ่งผลกระทบดังกล่าวถูกจัดให้มีความสำคัญในระดับต้น ๆ ของประเทศ ดังนั้นการดื้อยาด้านจุลชีพจึงเป็นปัญหาสำคัญเร่งด่วนที่ต้องมีการควบคุมและร่วมมือกันแก้ไขปัญหายาอย่างเคร่งครัด

Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) เป็นเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems เนื่องจากยากลุ่มนี้ถูกใช้เป็นหลักในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อก่อโรค extended spectrum β -lactamase (ESBL) ที่ดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporin ทั้งหมด จึงส่งผล

ให้เชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* เริ่มมีการดื้อ carbapenems มากขึ้น จัดเป็นเชื้อดื้อยาควบคุมพิเศษและยากต่อการรักษา *Enterobacteriaceae* เป็นเชื้อประจำถิ่นที่มีมากในลำไส้และเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับการสอดใส่อุปกรณ์เข้าสู่ร่างกาย ได้แก่ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การคาสายสวนปัสสาวะ การใส่สายสวนหลอดเลือดดำและได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน มีโรคประจำตัว กลุ่ม Immunocompromise host⁶ กลไกการดื้อยา carbapenems ของแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* คือการสร้าง enzymes carbapenemases เช่น β -lactamase หรือ extended-spectrum β -lactamases (ESBL) และ AmpC ร่วมกับการเปลี่ยนแปลง porin ซึ่งเป็น outer membrane protein ทำให้ยาปฏิชีวนะไม่สามารถผ่านเข้า cell membrane ของแบคทีเรียได้เชื้อจึงเกิดการดื้อยา⁷

โรคติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ผู้ป่วยมะเร็งจึงเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อและมักมีความรุนแรง ส่งผลกระทบให้ต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น และหากไม่ได้รับการรักษาที่รวดเร็วทันเวลา อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อดื้อยา CRE ในโรงพยาบาล คือ ระยะเวลานอนโรงพยาบาล การสอดใส่อุปกรณ์เข้าสู่ร่างกาย และผลจากการรักษา⁸ ผู้ป่วยมะเร็งมีความเสี่ยงของการตรวจพบเชื้อ CRE มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ เนื่องจากผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำทั้งจากตัวของโรคมะเร็งเองและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อีกทั้งต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบ่อยครั้ง และอาจต้องใช้ยาปฏิชีวนะหลายขนาน

ทำให้มีโอกาสดูพบเชื้อตัวยา CRE มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อตัวยาในผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ที่เป็นระบบที่พบการติดเชื้อ โรคประจำตัว แหล่งที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อ ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาล การสูบบุหรี่และดื่มสุรา⁹ จากปัจจัยดังกล่าวส่งผลอย่างมากต่อสุขภาพและการดูแลรักษาผู้ป่วย การเฝ้าระวังและการวางแผนการรักษา การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลเป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยลดการเกิดโรคติดเชื้อตัวยา CRE ในผู้ป่วยมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ

งานจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบการติดเชื้อ CRE ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2558 เป็นเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ในปัสสาวะของผู้ป่วย และมีอุบัติการณ์เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน (ข้อมูลรายงานการประชุมประจำเดือนของคณะกรรมการทีมป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ) แต่ยังไม่มีการนำข้อมูลมาวิเคราะห์ติดตามความชุกและแนวโน้มการตรวจพบเชื้อตัวยาชนิดนี้ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาหาความชุกของเชื้อตัวยา CRE และแบบแผนความไวต่อยาของผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ และมีผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ในช่วง ปี พ.ศ. 2558-2562 เพื่อเป็นข้อมูลติดตามแนวโน้มการตรวจพบเชื้อตัวยา CRE ซึ่งจะประโยชน์ต่อแพทย์ในการเลือกจ่ายยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อตัวยาชนิดนี้ และสามารถใช้เป็นข้อมูลเพื่อเป็นแนวทางกำหนดมาตรการควบคุมและเฝ้าระวังการติดเชื้อและการ

แพร่กระจายของเชื้อในสถาบันมะเร็งแห่งชาติต่อไป

วัสดุและวิธีการ

สิ่งส่งตรวจ

เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* แยกได้จากสิ่งส่งตรวจผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ ปัสสาวะ เสมหะ เลือด น้ำดี และอื่น ๆ และมีผลการทดสอบความไวต่อยาจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่เดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2558 ถึงเดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2562 งานวิจัยฉบับนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการทบทวนวิจัยจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ เลขที่ 003/2564 (วันที่ 4 มกราคม 2564) เรียบร้อยแล้ว การเพาะเลี้ยงเชื้อและจำแนกชนิดของเชื้อแบคทีเรีย

ผู้วิจัยเพาะแยกเชื้อด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อที่จำเพาะ (selective agar) และทำการจำแนกเชื้อตามลักษณะของโคโลนี การดัดสีแกรม และทดสอบคุณสมบัติทางชีวเคมี¹⁰

การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ

ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพด้วยเครื่องอัตโนมัติ Thermo Scientific Sensititre ผลิตโดย Thermo Scientific ประเทศสหรัฐอเมริกา ประกอบด้วยเครื่อง AIM Automated Inoculation Delivery System สำหรับหยอดเชื้อที่ปรับความขุ่น 0.5 McFarland standard (มีปริมาณเชื้อเท่ากับ 1.5×10^8 CFU/mL) เรียบร้อยแล้วลงบน MIC plate (Sensititre) เพื่อให้เชื้อผสมกับสารต้านจุลชีพความเข้มข้นต่าง ๆ ที่เคลือบอยู่ในหลุมของ MIC plate ในปริมาตรที่เท่ากัน (50 µl) โดยใช้

หลักการ broth micro dilution test จากนั้นนำไป
 ออบเพาะเชื้อที่ 35-37 องศาเซลเซียส เวลา 16-24
 ชั่วโมง อ่านผลด้วยเครื่อง Ther OptiRead
 Automated Fluorometric Plate Reading System
 ใช้หลักการวัดการเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์หรือ
 วัดความขุ่นที่เกิดขึ้นภายในหลุมบน MIC plate
 ประมวลผลด้วยโปรแกรม SWIN™ Software
 System ในคอมพิวเตอร์¹¹ รายงานค่าเป็นปริมาณ
 น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้หรือ minimum
 inhibitory concentration (MIC) ควบคุมคุณภาพ
 โดยเชื้อมาตรฐาน *Escherichia coli* ATCC
 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853,
Staphylococcus aureus ATCC 29213, *Klebsiella*
pneumoniae ATCC 700603, *Klebsiella pneumoniae*
 BAA 1705¹²

ตารางที่ 1 ความชุกของ CRE ในผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2558-2562

ปี	Enterobacteriaceae (isolate)	จำนวน CRE (isolate)	จำนวน CRE (ร้อยละ)
2558	438	13	3.0
2559	508	48	9.4
2560	372	40	10.8
2561	343	57	16.6
2562	258	11	4.3
รวม	1,919	169	8.8

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติของ
 การพบเชื้อ CRE ในแต่ละปี พบว่าอัตราการพบ
 เชื้อ CRE เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย
 ปี พ.ศ. 2561 มีอัตราการพบเชื้อ CRE สูงที่สุด
 รองลงมาเป็น ปี พ.ศ. 2560 และ ปี พ.ศ. 2559 ซึ่ง
 มีอัตราการพบเชื้อ CRE เป็น 6.52 เท่า (OR =
 6.52, 95% CI = 3.50-12.12, $P < 0.001$), 3.94 เท่า
 (OR = 3.94, 95% CI = 2.07-7.48, $P < 0.001$),

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิง
 พรรณนาแสดงค่าความถี่ ค่าเฉลี่ย ร้อยละ และ
 วิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาขนาดความสัมพันธ์ของ
 อัตราการตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE โดยใช้ Binary
 logistic regression ด้วยโปรแกรม SPSS เวอร์ชัน
 18

ผลการศึกษา

การศึกษาความชุกของเชื้อดื้อยา CRE
 ของผู้ป่วยมะเร็งในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี
 พ.ศ. 2558-2562 พบว่ามีความชุกของเชื้อดื้อยา
 CRE ร้อยละ 3.0, 9.4, 10.8, 16.6 และ 4.3
 ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

และ 3.41 เท่า (OR = 3.41, 95% CI = 1.82-6.38,
 $P < 0.001$) ตามลำดับ สำหรับในปี 2562 พบว่า
 อัตราการพบเชื้อดื้อยา CRE ลดลง 1.46 เท่าแต่
 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR
 = 1.46, 95% CI = 0.64-3.29, $P < 0.368$) และเมื่อ
 เปรียบเทียบอัตราการพบเชื้อดื้อยา CRE ระหว่าง
 ปี พ.ศ. 2561-2562 พบว่าปี 2562 มีอัตราการพบ
 เชื้อดื้อยา CRE ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เป็น 0.22 เท่า (OR = 0.22, 95% CI = 0.11-0.43, $P < 0.001$)

เมื่อนำข้อมูลเชื้อดื้อยา CRE มาวิเคราะห์แยกตามชนิดของเชื้อในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* spp. พบเป็นเชื้อ *K.*

ตารางที่ 2 เชื้อ CRE แยกตามสปีชีส์ที่พบในผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2558-2562

ชื่อเชื้อ	ปี พ.ศ.					รวม	ร้อยละ
	2558	2559	2560	2561	2562		
	(isolate)	(isolate)	(isolate)	(isolate)	(isolate)	(isolate)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	30	17	33	9	91	53.8
<i>E. coli</i>	2	8	20	20	1	51	30.2
<i>E. cloacae</i>	9	10	3	3	0	25	14.8
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	0	1	1	0.6
<i>C. freundii</i>	0	0	0	1	0	1	0.6
รวม	13	48	40	57	11	169	

นำข้อมูลมาวิเคราะห์แยกตามแผนกต่างๆ ที่ส่งตรวจเพาะเชื้อ พบว่าหอผู้ป่วยทั่วไปพบมากที่สุดร้อยละ 60.4 รองลงมาคือ

หอผู้ป่วยหนัก ตามด้วยผู้ป่วยนอก คิดเป็นร้อยละ 27.8 และ 11.8 ตามลำดับ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ร้อยละของเชื้อดื้อยา CRE แยกตามแผนกที่พบในผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สำหรับประเภทสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อ CRE มากที่สุด คือ ปัสสาวะ ร้อยละ 63.3 รองลงมาเป็นเสมหะพบ ร้อยละ 13.6 ส่วนใหญ่พบเป็น *K. pneumoniae* ร้อยละ 53.3 (ตารางที่ 3)

เมื่อนำข้อมูลมาศึกษาแบบแผนความไวต่อยาของเชื้อ CRE พบว่า *K. pneumoniae*, *E. coli* และ *E. cloacae* มีความไวต่อยา TZP, AN, CN, DOR, IPM, MEM, CIP, LEV, SXT (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 เชื้อ CRE 169 isolate แยกตามสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2558-2562

แบคทีเรีย	ประเภทของสิ่งส่งตรวจ										รวม
	ปัสสาวะ		เสมหะ		เลือด		น้ำดี		อื่น ๆ		
	ร้อยละ		ร้อยละ		ร้อยละ		ร้อยละ		ร้อยละ		
	Isolate	ละ	Isolate	ละ	Isolate	ละ	Isolate	ละ	Isolate	ละ	
<i>K. pneumoniae</i>	57	53.3	12	52.2	7	41.1	9	69.2	6	66.7	91
<i>E. coli</i>	29	27.1	7	30.4	10	58.8	3	23.1	2	22.2	51
<i>E. cloacae</i>	20	18.7	4	17.4	0	0	1	7.7	0	0	25
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	11.1	1
<i>C. freundii</i>	1	10.9	0	0	0	0	0	0	0	0	1
รวม	107	63.3	23	13.6	17	10.1	13	7.7	9	5.3	169

ตารางที่ 4 ความไวต่อยาของเชื้อจุลชีพ (antimicrobial susceptibility หรือ %S) ของเชื้อดื้อยา CRE ปี พ.ศ. 2558-2562

แบคทีเรีย		AMP	AMC	TZP	AN	CN	CAZ	CTX	CRO	FOX	FEP	DOR	ETP	IPM	MEM	CIP	LEV	SXT
<i>K. pneumoniae</i>	%S	0	0	11	43	57	0	0	0	0	0	12	0	26	13	5	5	13
	(n)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(57)	(57)	(91)
<i>E. coli</i>	%S	0	0	34	73	23	0	0	0	0	0	57	0	64	38	2	4	23
	(n)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(29)	(29)	(51)
<i>E. cloacae</i>	%S	0	0	7	33	30	0	0	0	0	0	37	0	59	44	11	15	15
	(n)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(20)	(20)	(25)
<i>C. freundii</i>	%S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(n)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
<i>P. mirabilis</i>	%S	0	0	0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	100
	(n)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)

หมายเหตุ: Ampicilin (AMP), Ceftazidime (CAZ), Cefotaxime (CTX), Cefoxitin (FOX), Ceftriaxone (CRO), Cefipime (FEP) Amoxycillin/Clavu (AMC), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Doripenem (DOR), Ertapenem (ETP), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Amikacin (AN), Gentamycin (GM), Ciprofloxacin (CIP), Levofloxacin (LEV), Trimetroprime-sulfamethoxazole (SXT)

ผลการศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่าความชุกของเชื้อดื้อยา CRE เพิ่มขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558-2561 จากร้อยละ 3.0 เป็นร้อยละ 16.6 และพบว่าในปี พ.ศ. 2561 มีอัตราการตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE เป็น 6.52 เท่า (OR = 6.51, 95% CI = 3.50-12.12, $P < 0.001$) และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE ระหว่าง ปี พ.ศ. 2561-2562 พบว่า ปี 2562 มีอัตราการเกิดเชื้อดื้อ

ยา CRE ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเป็น 0.22 เท่า (OR = 0.22, 95% CI = 0.11-0.43, $P < 0.001$) พบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุดร้อยละ 53.8 รองลงมาเป็นเชื้อ *E. coli*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* และ *C. freundii* ร้อยละ 30.2, 14.8, 0.6 และ 0.6 ตามลำดับ และพบในหอผู้ป่วยทั่วไปมากที่สุดร้อยละ 60.4 รองลงมาคือหอผู้ป่วยหนัก ตามด้วยผู้ป่วยนอกคิดเป็นร้อยละ

27.8 และ 11.8 ตามลำดับ แบบแผนความไวต่อยาของเชื้อ CRE พบว่า *K. pneumoniae*, *E. coli* และ *E. cloacae* มีความไวต่อยา TZP, AN, CN, DOR, IPM, MEM, CIP, LEV, SXT

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา มีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการวินิจฉัยแยกชนิดของเชื้อดื้อยา ดังนั้น นักเทคนิคการแพทย์จะต้องพัฒนาตนเองอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ได้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ถูกต้องแม่นยำ น่าเชื่อถือ มีคุณภาพตามมาตรฐานวิชาชีพเทคนิคการแพทย์แพทย์สามารถนำผลการตรวจวิเคราะห์ไปใช้ในการวางแผนการรักษาโรคติดเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยมะเร็งได้อย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพ

วิจารณ์และสรุป

การศึกษาความชุกของเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วยมะเร็งสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ. 2558-2561 มีความชุกสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 3.0 เป็นร้อยละ 16.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องมาจากระบบการจัดการเกี่ยวกับเชื้อดื้อยาขาดการสื่อสาร การประสานงาน เชื่อมโยงข้อมูลด้านการจัดการเชื้อดื้อยาไม่ดีเท่าที่ควร อีกทั้งยังไม่มี การนำเสนอข้อมูลแบบแผนความไวต่อยาของเชื้อก่อโรคที่ตรวจพบจากสิ่งส่งตรวจผู้ป่วยจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาไปยังองค์กรแพทย์ ส่งผลให้การเฝ้าระวังการเกิดเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยไม่สม่ำเสมอ อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบเชื้อ CRE เพิ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2562 พบว่ามีความชุกลดลงจากปี พ.ศ. 2561 ร้อยละ 16.6 เหลือเพียงร้อยละ 4.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นผลมาจากการขอความร่วมมือแพทย์ผ่านทีมป้องกันและควบคุมโรคติดเชื้อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลในการรักษาผู้ป่วย

โรคติดเชื้อ โดยใช้แบบแผนความไวต่อยาที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาได้จัดทำขึ้น เป็นแนวทางประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้ออย่างเหมาะสม รวมไปถึงการเฝ้าระวังการเกิดเชื้อดื้อยา นอกจากนี้ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยามีการแจ้งรายงานผลการพบเชื้อดื้อยาแก่หอผู้ป่วยหรือแผนกที่ส่งตรวจให้ทราบทันทีที่ตรวจพบ ส่งผลให้มีการแยกผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาออกจากผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเป็นการลดการแพร่กระจายหรือการระบาดของเชื้อดื้อยาไปยังผู้ป่วยรายอื่น ๆ อีกทั้งมีการปรับเปลี่ยนหลักการและวิธีการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อเป็นเชิงปริมาณ ทำให้ทราบถึงปริมาณยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ โดยรายงานได้ทั้งแบบเชิงคุณภาพ susceptible (S), intermediate (I) และ resistant (R) และเชิงปริมาณหน่วยเป็น $\mu\text{g/mL}$ ซึ่งถือได้ว่าเป็นวิธีการทดสอบที่มีความแม่นยำมากขึ้น ทราบปริมาณยาที่แท้จริงซึ่งเป็นผลดีต่อการตัดสินใจของแพทย์ในการเลือกใช้ยาได้ถูกต้อง จากการศึกษาพบว่าชนิดของเชื้อในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems มากที่สุดคือ *K. pneumoniae* ร้อยละ 53.8 รองลงมาได้แก่ *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. mirabilis* ร้อยละ 30.2, 14.8, 0.6 และ 0.6 ตามลำดับ การเพิ่มขึ้นของความชุก ชนิดของเชื้อ ประเภทสิ่งส่งตรวจ และแผนกที่ส่งตรวจมีความสอดคล้องกับการศึกษาของประกายทิพย์ ทองคุ้มและคณะ ซึ่งพบความชุกของเชื้อ CRE สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็นร้อยละ 5.8 ส่วนใหญ่พบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* ประเภทสิ่งส่งตรวจที่พบมากที่สุดคือ ปัสสาวะ และพบในหอผู้ป่วยในมากที่สุด¹³ การศึกษาของ ธารทิพย์ มุกดาเพชรรัตน์ พบว่าเชื้อ CRE มีความชุกสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อย

ละ 0.11 ไปถึงร้อยละ 3.45 และพบเป็น *Klebsiella spp.* มากที่สุด ประเภทสิ่งส่งตรวจที่พบมากที่สุด คือ ปัสสาวะ และพบในหอผู้ป่วยอายุรกรรมมากที่สุด¹⁴ การศึกษาของยวดี แดงเพ็งและคณะ พบว่ามีความชุกสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 1.6 ไปถึงร้อยละ 5.4 และพบเป็น *K. pneumoniae* มากที่สุด ประเภทสิ่งส่งตรวจที่พบมากที่สุดคือ ปัสสาวะ และพบในหอผู้ป่วยอายุรกรรมมากที่สุด รองลงมาเป็นหอผู้ป่วยหนัก¹⁵ การศึกษาของ ภคนันท์ สาดสี พบความชุกสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 0.3 ไปถึงร้อยละ 5.7 และพบเป็น *K. pneumoniae* มากที่สุด¹⁶ การศึกษาของ สุกัญญา บัวชุม พบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุด ดิดเชื้อจากตำแหน่งทางเดินปัสสาวะจากการคาสายสวนมากที่สุดร้อยละ 56.8 และพบในหอผู้ป่วยอายุรกรรมมากที่สุด ร้อยละ 48.6⁸ เมื่อศึกษาข้อมูลในภาพรวมของประเทศไทยจะเห็นได้ว่าแนวโน้มการพบเชื้อ CRE สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (NARST) ในปี พ.ศ. 2562 พบเชื้อดื้อยา CRE เป็น *K. pneumoniae* มากที่สุดร้อยละ 12.5 รองลงมาเป็นเชื้อ *E. coli* ร้อยละ 3.0¹⁷ และเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งด้วยกันพบที่มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ เช่น การศึกษาของ ทรรศนีย์ นครชัย พบว่าเชื้อดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยมะเร็งพบเป็นเชื้อ *E. coli* มากที่สุดร้อยละ 48.7 รองลงมา คือ *K. pneumoniae* ร้อยละ 27.2 ตามลำดับ⁹ การศึกษาของ S. biswas พบ CRE จำนวน 23 isolates ใน *Enterobacteriaceae*

ทั้งหมด 429 isolates (คิดเป็นร้อยละ 5.4) พบเป็น *E. coli* มากที่สุด รองลงมา คือ *K. pneumoniae* ร้อยละ 61 และ 39 ตามลำดับ¹⁸ การศึกษาของ Hadir A. ELMahallawy และคณะ พบเชื้อ CRE ในผู้ป่วยมะเร็ง เป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุด ประเภทสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อมากที่สุดคือ เลือด และ central line และพบในผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเคมีบำบัด¹⁹ การศึกษาของ Rima Christophy และคณะ พบว่ามีความชุกของเชื้อ CRE ในผู้ป่วยมะเร็งร้อยละ 24.4 พบเป็นเชื้อ *E. coli* มากที่สุด และพบว่าความชุกที่สูงขึ้นนี้อยู่ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด²⁰ จากการศึกษาดังกล่าวจะเห็นว่าในกลุ่มของผู้ป่วยมะเร็งจะตรวจพบเชื้อ CRE มากในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัด มีผลทำให้ผู้ป่วยมะเร็งมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ CRE ได้ง่าย เนื่องจากยาเคมีบำบัดมีผลกระทบโดยตรงต่อการสร้างภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย รวมไปถึงการพักรักษาตัวนอนในโรงพยาบาล และการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน หรือได้รับยาหลายขนาน การใส่สายสวนต่าง ๆ เมื่อนำผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ CRE พบว่ามีความไวต่อยากลุ่ม aminoglycosides ได้แก่ amikacin และ gentamycin และในกลุ่ม carbapenems ด้วยกัน ได้แก่ doripenem , imipenem และ meropenem สอดคล้องกับการศึกษาของ ทรรศนีย์ นครชัย พบว่าเชื้อดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยมะเร็งมีความไวต่อยา amikacin, imipenem และ gentamycin⁹

การศึกษาของ Badiker Saad Almugadam กล่าวถึงยาที่ออกฤทธิ์ได้คือเชื้อ CRE คือยา amikacin และ gentamycin และ การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems รวมกับยาชนิดอื่น ได้แก่ meropenem triple combinations กับ ยา polymyxin และ rifampin ในการรักษาเชื้อคือ ยาชนิดนี้ พบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการ ยับยั้งเชื้อ²¹ การศึกษาในครั้งนี้สะท้อนให้เห็น ปัญหาการติดเชื้อคือยา CRE ในสถาบันมะเร็ง แห่งชาติ ซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญและพบอย่าง ต่อเนื่อง การร่วมมือกันจัดการกับปัญหาเชื้อ คือยาของทุกฝ่าย ไม่ว่าจะเป็น แพทย์ พยาบาล เภสัชกร นักเทคนิคการแพทย์ ล้วนแล้วแต่มี ความสำคัญ รวมไปถึงนโยบายต่าง ๆ ของ ผู้บริหารที่สนับสนุนการจัดการเชื้อคือยาได้ อย่างเป็นระบบและมีประสิทธิภาพจะช่วยให้ เชื้อคือยาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติลดลงได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณอารีย์ ประสิทธิ์พงค์ และคุณณานิณี จรัสวิศรุตพร ที่ให้คำปรึกษา ด้านวิชาการ คุณอัคราพรรณ สิมะพัฒนสาร ช่วยรวบรวมข้อมูล และกลุ่มงานพยาธิวิทยา คลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็ง แห่งชาติ

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและ ควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข.แผนการป้องกัน และควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ National Cancer Control Programme(พ.ศ. 2561 - 2565. กรุงเทพมหานคร:กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2562.เข้าถึงได้จาก: http://www.nci.go.th/th/New_web/officer/

- of3.html.สืบค้นเมื่อวันที่ 31 มกราคม 2564
2. Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN, Jones RN. Trends in Carbapenemase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Europe and the Americas Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme (2007 –09). The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2011;66(6):1409-11.
3. ภาณุมาศ ภูมาศ, วิญญู ธรรมลิขิตกุล, ภูมิด ประครองสาย, ดวงรัตน์ โพธิ์, อาทร รวีไพบุลย์, สุพล ลิ้มวัฒนานนท์. ผลกระทบด้านสุขภาพและ เศรษฐศาสตร์จากการติดเชื้อคือยาด้านจุลชีพใน ประเทศไทย. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข 2555;6:352-60.
4. Lim C, Takahashi E, Hongsuwan M, Wuthiekanun V, Thamlikitkul V, Hinjoy S. Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. eLife 2016;5:e18082
5. กระทรวงสาธารณสุข.แผนยุทธศาสตร์การ จัดการเชื้อคือยาด้านจุลชีพในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560-2564 . เข้าถึงได้จาก: <http://dmsc.moph.go.th>. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 ตุลาคม 2563
6. Centers for Disease Control and Prevention. Clinicians play a critical role in helping to identify patients colonized or infected with CRE and preventing its spread. เข้าถึงได้จาก : <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-clinicianFAQ.html>. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 ตุลาคม 2563
7. Ye Y, Xu L, Han Y, Chen Z, Liu C, Ming L. Mechanism for carbapenem resistance of clinical *Enterobacteriaceae* isolates. Experimental and therapeutic medicine 2018;15:1143-9.
8. สุกัญญา บัวชุม, ไพโรจน์ โจวตระกูล, สุชาดา วง พระจันทร์. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่คือตัวยา Carbapenem CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษ

- ในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลพิจิตร. วารสารวิจัยและวิชาการสาธารณสุขจังหวัดพิจิตร. 2563;1:1-9
9. ทรรศนีย์ นครชัย. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยมะเร็ง โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี. วารสารการพยาบาลสุขภาพและการศึกษา. 2561;23-30.
 10. สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือการปฏิบัติงานแบคทีเรียและรา สำหรับโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป. พิมพ์ครั้งที่ 3 กรุงเทพมหานคร: บริษัทพรีเมียร์มาร์เก็ตติ้งโซลูชั่น จำกัด; 2561
 11. Thermo Scientific. Thermo Scientific Sensititre Susceptibility and Identification System. เข้าถึงได้จาก: http://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/Sensititre%20Brochure_EN.pdf. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 ตุลาคม 2563
 12. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing twenty fifth Information supplement (M02-A12, M07-A10), and M11-A8; 2015.
 13. Thongkoom P, Kanchanahareutai S, Chantarakoon-tungkul 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;100:212-21.
 14. ชารทิพย์ มุกดาเพชรรัตน์. ความชุกของเชื้อ Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) และมาตรการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลตราด Prevalence of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) and Control Measures to Prevent The Spread of Infections in Patients across Trat Hospital. วารสารวิชาการ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ 2562;15:51-61.
 15. ยุวดี แดงเพ็ง, คอปือเสาะ เจริญกุล. ความชุกของการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม Carbapenem ในผู้ป่วยที่เข้ารับ การรักษาใน โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ จังหวัดชายแดนภาคใต้ของประเทศไทย Prevalence of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infection Among Patients Attending in Tertiary Care Hospital, Bordering Province of Southern Thailand. วารสารวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยทักษิณ 2562;1:20-5.
 16. ภคนันท์ สาดสี. ความชุกของเชื้อ Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก. วารสารสถาบันบำราศนราดูร 2562;13:79-86
 17. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center. Antimicrobial Resistance 2000- 2020. 2563. เข้าถึงได้จาก: <http://narst.dmsc.moph.go.th>. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 ตุลาคม 2563
 18. Biwas S. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in a tertiary care cancer hospital. International journal of infectious diseases 2010;14: 216-7.
 19. ELMahallawy HA, Zafer MM, Amin MA, Ragab MM, AL-Agamy HM. Spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* at tertiary care cancer hospital in Egypt. Society for Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2018;50:560-4
 20. Christophy R, Osman M, Mallat H, Achkar M, Ziedeh A, Moukaddem W, et al. Prevalence, antibiotic susceptibility and characterization of antibiotic resistant genes among carbapenem-resistant Gram-negative bacilli and yeast in intestinal flora of cancer patients in North Lebanon. Journal of Infection and Public Health 2017;10:716-20.
 21. Almugadam BS. Prevalence and antibiotics susceptibility patterns of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*. J Bacteriol Mycol Open Access 2018;6:187-9.

