

อุบัติการณ์ของการพบแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนานในสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือดในโรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

จินดา นุช ผลโยน¹, รัชฎาภรณ์ อึ้งเจริญ²

¹นิสิตปริญญาโท คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตเฉลิมพระเกียรติ จังหวัดสกลนคร

²คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตเฉลิมพระเกียรติ จังหวัดสกลนคร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการพบแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant gram negative bacteria: MDR-GNB) ในสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือด และศึกษารูปแบบความไวต่อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา โดยใช้ข้อมูลเฉพาะเชื้อแบคทีเรียในสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือดและผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะย้อนหลัง 5 ปีจาก มกราคม 2559 - ธันวาคม 2563 **ผลการวิจัย:** อุบัติการณ์ของการพบ MDR-GNB คือ ร้อยละ 28.47 ระหว่าง พ.ศ. 2559 – 2563 อุบัติการณ์รายปี คือ ร้อยละ 24.83, 21.64, 22.07, 38.08 และ 30.86 ของไอโซเลทที่พบ GNB ตามลำดับ เชื้อที่พบมากที่สุดคือ *Escherichia coli* (*E. coli*) (ร้อยละ 34.85 ของไอโซเลทที่พบ GNB) รองลงมาเป็น *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 14.19 ของไอโซเลทที่พบ GNB) และ *Burkholderia pseudomallei* (ร้อยละ 3.19 ของไอโซเลทที่พบ GNB)ตามลำดับ อุบัติการณ์ของการพบเชื้อ MDR-GNB ส่วนใหญ่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่พบเชื้อมีค่าเป็นเพศชายร้อยละ 52.54 มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 57.97) และพบมากที่สุดในหอผู้ป่วยหญิง (ร้อยละ 41.02) ยา ceftriaxone เป็นยาต้านจุลชีพที่มีปริมาณการใช้มากที่สุดในโรงพยาบาล เมื่อจำแนกเชื้อตามการดื้อต่อยาปฏิชีวนะพบว่า เชื้อ *E. coli* ดื้อต่อยากลุ่ม penicillin มากที่สุด คือ ร้อยละ 98.97 **สรุป:** อุบัติการณ์ของการพบเชื้อ MDR-GNB มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น มีการใช้ยาปฏิชีวนะเพิ่มมากขึ้น และมีอัตราการดื้อยาที่สูงขึ้นในสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือด ดังนั้นโรงพยาบาลซึ่งเป็นสถานที่วิจัยควรมีการจัดการข้อมูลเชื้อดื้อยาอย่างเป็นระบบ โดยควรมีการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาอย่างต่อเนื่อง และควรส่งเสริมให้มีการดำเนินงานระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพสมเหตุผล (antimicrobial stewardship program)

คำสำคัญ: เชื้อดื้อยาหลายขนาน แบคทีเรียแกรมลบ การใช้ยาปฏิชีวนะ โรงพยาบาลชุมชน

รับต้นฉบับ: 9 ก.พ. 2565, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 15 มี.ค. 2565, รับลงตีพิมพ์: 25 มี.ค. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: รัชฎาภรณ์ อึ้งเจริญ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตเฉลิมพระเกียรติ จังหวัดสกลนคร 47000

E-mail: ratchadaporn.un@ku.th

Incidence of Multidrug-resistant Gram-Negative Bacteria in Blood Specimens in a Community Hospital in Northeast

Jindanoot Ponyon¹, Ratchadaporn Ungcharoen^{2*}

¹Master Student, Faculty of Public Health, Kasetsart University at Chalermphrakiat Sakonnakhon Campus

²Faculty of Public Health, Kasetsart University at Chalermphrakiat Sakonnakhon Campus

Abstract

Objective: To study the incidence of multidrug resistant gram negative bacteria (MDR-GNB) in blood specimens and to identify patterns of antibiotic susceptibility in a community hospital in the Northeast. **Methods:** This research was a descriptive retrospective study using bacterial culture data on blood specimens and the results from antibiotic susceptibility test for the past 5 years from Jan 2016 to Dec 2020. **Results:** The incidence of MDR-GNB was 28.47% between 2016 and 2020. Annual incidences were 24.83, 21.64, 22.07, 38.08 and 30.86% of isolates with GNB, respectively. The most common strain was *Escherichia coli* (*E. coli*) (34.85% of isolates with GNB), followed by *Klebsiella pneumoniae* (14.19% of isolates with GNB) and *Burkholderia pseudomallei* (3.19% of isolates with GNB), respectively. The incidence of the majority of MDR-GNB increased. Patients with MDR-GNB were male (52.54%), being aged 60 years and over (57.97%). and hospitalized in female wards (41.02%). Ceftriaxone was the most common used antimicrobial drug in the hospital. Classification of bacteria based on antibiotic resistance revealed *E. coli* was resistant to penicillins more than any other (98.97%). **Conclusion:** The incidence of MDR-GNB was likely to increase. Antibiotics use increased, and a higher rate of bacteria with drug resistance in blood specimens was identified. Therefore, the hospital which was the research setting should have a systematic management of information on drug-resistance. There should be a continuous surveillance of drug resistant bacteria and should promote the implementation of antimicrobial stewardship program.

Keywords: multidrug resistant bacteria, gram-negative bacteria, antibiotic use, community hospital

บทนำ

ปัญหาการดื้อยาของเชื้อจุลชีพเป็นปัญหาระดับโลกที่มีมานานและยังเป็นปัญหาอยู่ในปัจจุบัน โดยเชื้อแบคทีเรียเป็นเชื้อจุลชีพที่มีการดื้อยามากที่สุด เนื่องจากมียาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาจำนวนมากและมีการใช้ยาปฏิชีวนะที่หลากหลาย องค์การอนามัยโลกระบุว่า มีผู้เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพสูงถึงปีละ 700,000 คน และอาจเพิ่มสูงถึงระดับ 10 ล้านคนต่อปีในปี ค.ศ.2050 โดยคาดการณ์ว่าประเทศในแถบเอเชียจะมีคนเสียชีวิตมากที่สุดคือ 4.7 ล้านคน (1) ในสหรัฐอเมริกา มีผู้ติดเชื้อจุลชีพดื้อยา 2.8 ล้านคนต่อปี และมีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยานี้ถึง 35,000 คน ในแต่ละปี (2)

ในแต่ละปีประเทศไทย มีผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ 111,295 คน เสียชีวิต 48,258 คน และต้องนอนรักษาในโรงพยาบาลนานขึ้น 123,000 วัน หากสามารถป้องกันผู้ป่วยจำนวนนี้จากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพได้ จะสามารถลดภาระต้นทุนค่ารักษาพยาบาลลงได้ประมาณ 72,000 ล้านบาท ซึ่งเป็นค่ายาต้านจุลชีพถึง 8,300 ล้านบาท เมื่อรวมต้นทุนที่เกิดกับผู้ป่วยและญาติ เป็นต้นทุนรวมของสังคมประมาณ 134,500 ล้านบาท (3)

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative bacteria: GNB) ที่ดื้อยาเป็นเชื้อแบคทีเรียที่พบมากและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทุกปี (4, 5) GNB มีการดื้อยาคiprofloxacin ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาทางเดินปัสสาวะเพิ่มขึ้นโดย *Escherichia coli* (*E. coli*) ดื้อยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8.40 เป็นร้อยละ 92.90 และ *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ดื้อเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 4.10 เป็นร้อยละ 79.40 (6) ในทวีปเอเชียพบการดื้อมากกว่าทวีปแอฟริกา จากการรายงานของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) พบว่า การดื้อยาปฏิชีวนะของ GNB มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในประเทศสหรัฐอเมริกา (2) และอีกหลายประเทศทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทยที่เพิ่มสูงขึ้นในหลายปีที่ผ่านมา (7, 8) นอกจากนั้น GNB ที่พบและเป็นปัญหาสำคัญในชุมชนคือ *E. coli*, *K. pneumoniae* (9) GNB ที่ดื้อยาที่พบในกระแสเลือดเป็นสาเหตุของการเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด และภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งสัมพันธ์กับการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล การเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา การเพิ่มระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต (10)

GNB ที่ดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant gram negative bacteria: MDR-GNB) เริ่มเป็นปัญหาสำคัญตั้งแต่ปี 2005 (11) ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติประเทศไทยระบุว่า แนวโน้มการดื้อยาเพิ่มขึ้นภายในเวลาไม่ถึง 10 ปี และแนวโน้มการดื้อยา imipenem ของ GNB คือ *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องด้วยเช่นกัน และ GNB ที่ดื้อยายังเป็นสาเหตุการตายร้อยละ 15 – 30 การติดเชื้อในกระแสเลือดโดยเชื้อที่พบมาก คือ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *Salmonella* species. (12) เชื้อ MDR-GNB เป็นปัญหาสำคัญที่สุดของการติดเชื้อจุลชีพดื้อยา และเป็นปัญหามานานทั้งในทวีปเอเชีย (11) แอฟริกา (13) และทวีปอเมริกา

เชื้อดื้อยานั้นเกิดขึ้นได้จากการดื้อยาตามธรรมชาติ (intrinsic resistance) หรือเกิดจากการพัฒนากลไกของเชื้อเพื่อปรับตัวให้อยู่รอด (acquired resistance) (14) นอกจากนี้พฤติกรรมการใช้ยา การบริโภคยาต้านจุลชีพ ความร่วมมือในการรักษา และการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นการเพิ่มปริมาณหรือแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา เช่น การใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม การขาดความรู้ความเข้าใจ พฤติกรรมการใช้ยาที่ไม่ดี (15) รวมทั้งการใช้ยาผิดวัตถุประสงค์ในภาคเกษตรกรรมทำให้เกิดการดื้อยาในสัตว์จนมีการปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม และสามารถส่งต่อมายังมนุษย์ที่เป็นผู้บริโภค ดังเห็นได้จากการศึกษาเรื่องการกระจายของเชื้อ *Salmonella* ในคน สัตว์ และสิ่งแวดล้อมในพื้นที่จังหวัดชายแดนไทย (16)

การบริโภคยาต้านจุลชีพในประเทศไทยมีปริมาณ 74.22 Defined Daily Dose (DDD)/1,000 ประชากร/วัน กลุ่มยาที่มีการบริโภคมากที่สุด คือ ยาต้านแบคทีเรีย รองลงมาคือยาต้านไวรัสและยาต้านเชื้อรา ยาต้านจุลชีพที่มีปริมาณการบริโภคสูงสุด 3 อันดับแรกได้แก่ amoxicillin, ceftriaxone และ tetracycline นอกจากนี้ ยาที่จัดอยู่ในบัญชีกลุ่มยาต้านแบคทีเรียที่มีความสำคัญสูงสุด (critically important antimicrobials) ขององค์การอนามัยโลก มีสัดส่วนการบริโภคสูงถึงร้อยละ 58.00 ของปริมาณยาต้านจุลชีพทั้งหมด (17) จากสถานการณ์ดังกล่าวทำให้รัฐบาลกำหนดแผนยุทธศาสตร์การจัดการเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2560 – 2564 โดยมีเป้าหมาย คือ ลดอัตราการป่วย อัตราการตาย และผลกระทบทางเศรษฐกิจที่เกิดจากเชื้อดื้อยา มีการดำเนินงานในการเฝ้า

ระวังเชื้อดื้อยาจุลชีพแบบบูรณาการร่วมทำงานโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ แพทย์ เภสัชกร พยาบาล นักวิทยาศาสตร์ การแพทย์ นักวิชาการสาธารณสุข มีการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล มีห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐานเพื่อให้สามารถวินิจฉัยเชื้อก่อโรค และส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม การควบคุมการแพร่กระจายเชื้ออย่างมีประสิทธิภาพจะต้องทราบความถี่ของการติดเชื้อ กลุ่มผู้ป่วย และที่มาของเชื้อดื้อยา จึงจะสามารถป้องกันการแพร่กระจายเชื้อดื้อยาได้ (18)

การศึกษาในอดีตที่รายงานอุบัติการณ์ ความชุก และสัดส่วนการดื้อยาด้านจุลชีพ ส่วนใหญ่เป็นศึกษาในโรงพยาบาลตติยภูมิ (19-21) และโรงพยาบาลทั่วไป (22, 23) การรายงานผลความไวของเชื้อหรือความชุกของเชื้อดื้อยาเป็นไปในภาพรวมของจังหวัด โรงพยาบาลที่เป็นสถานที่วิจัยเป็นโรงพยาบาลชุมชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือระดับ M2 ที่เฝ้าระวังการติดเชื้อดื้อยาโดยทีมสหวิชาชีพ ได้แก่ คณะกรรมการควบคุมป้องกันโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด และทีมนำด้านอื่น ๆ ที่ต้องบูรณาการข้อมูลและนำผลการเฝ้าระวังการดื้อยามาใช้ทั้งในโรงพยาบาลและชุมชน ปัจจุบันโรงพยาบาลที่เป็นสถานที่วิจัยได้รับข้อมูลเฉพาะเชื้อและผลความไวต่อยาปฏิชีวนะจากการส่งสิ่งส่งตรวจไปยังโรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่ในจังหวัด การรายงานผ่านระบบออนไลน์เป็นรูปภาพ ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลเป็นภาพรวมของโรงพยาบาลได้ การรายงานเชื้อดื้อยาหลายขนานเป็นการสุ่มความชุกตามแผนการดำเนินงานควบคุมโรคติดเชื้อเท่านั้น ทำให้ไม่ทราบแนวโน้มของการติดเชื้อดื้อยา รวมถึงรายงานการติดเชื้อดื้อยามีปริมาณน้อยซึ่งไม่สอดคล้องกับการส่งใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่มีการจำกัดการใช้และต้องประเมินการใช้ยา การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อ MDR-GNB ในสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือดในโรงพยาบาลที่วิจัยปี พ.ศ.2559 – 2563 และศึกษาความไวต่อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลดังกล่าวในช่วงเวลาเดียวกัน ข้อมูลดังกล่าวสามารถนำมากำหนดระบบการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล รวมถึงการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมของแพทย์ในการรักษา

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนาที่ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยเกี่ยวกับ

มนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครพนม หมายเลขการรับรอง เลขที่ REC 014/64 ลงวันที่ 30 กรกฎาคม 2564

สถานที่วิจัยและตัวอย่าง

สถานที่วิจัยเป็นโรงพยาบาลชุมชน สังกัดกระทรวงสาธารณสุขระดับ M2 (โรงพยาบาลชุมชนระดับแม่ข่าย) ตั้งอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ขนาด 120 เตียง ให้บริการผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน มีแพทย์เฉพาะทางอายุรกรรม กุมารเวชกรรม สูติรีเวชกรรม ออร์โธปิดิก และศัลยกรรมทั่วไป ตลอดจนรับส่งต่อผู้ป่วยจากโรงพยาบาลโซนตอนใต้จำนวน 3 โรงพยาบาลในเขตจังหวัดสำหรับผู้ป่วยโรคติดเชื้อในกระแสเลือด โรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน สูติรีเวชวิทยา ผู้ป่วยเด็ก โรคกระดูกและข้อ และศัลยกรรมทั่วไป จำนวนผู้มารับบริการเฉลี่ยต่อปีที่เป็นผู้ป่วยนอก คือ 163,000 ราย ที่เป็นผู้ป่วยใน คือ 7,100 ราย จำนวนวันนอนต่อปี คือ 31,000 วันนอน โรงพยาบาลมีการส่งสิ่งส่งตรวจเพื่อหาจุลชีพก่อโรคและทดสอบความไวยาที่โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่ในจังหวัด

ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับบริการในแผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกในปี พ.ศ. 2559 – 2563 ที่มีการส่งตรวจเพื่อหาเชื้อก่อโรค 2,244 ราย รวมทั้งสิ้น 4,480 ไอโซเลท โดยเป็นผู้ป่วยที่มีรายงานผลเพาะเชื้อว่าพบเชื้อก่อโรครวม 1,455 ราย เกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่มารับบริการที่โรงพยาบาลระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2559 – 31 มกราคม พ.ศ. 2563 ที่มีข้อมูลครบถ้วนในเรื่องผลเพาะเชื้อจุลชีพจากสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือดและผลทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycosides, penicillins, sulfonamides, macrolides, cephalosporins, quinolones, carbapenem, และกลุ่มอื่น ๆ ได้แก่ vancomycin, colistin

เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์หรือมีข้อมูลซ้ำหรือมีผลรายงานเป็นเชื้อเดิมซ้ำภายใน 1 เดือน โดยผลจากการเพาะเชื้อจุลชีพในครั้งที่ 2 จะถูกคัดออกจากการศึกษา

วิธีการเก็บสิ่งส่งตรวจ

การเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยทำโดยพยาบาลวิชาชีพหรือนักเทคนิคการแพทย์ที่ผ่านการอบรมและประเมินความสามารถในการเก็บตัวอย่าง การเก็บตัวอย่างดำเนินการก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาปฏิชีวนะหรือ 24 ชั่วโมงก่อนให้ยาปฏิชีวนะชนิดต่อไปในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการ

รุนแรง การเก็บสิ่งส่งตรวจดำเนินการตามคู่มือการเก็บและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลที่เป็นสถานที่วิจัย (25) โดยอ้างอิงแนวปฏิบัติการเจาะเลือดเพื่อเพาะเชื้อและการเพาะเชื้อก่อโรคจากเลือด (26) และตามมาตรฐานห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทางการแพทย์และสาธารณสุข (27) ตัวอย่างเลือดถูกนำส่งไปยังโรงพยาบาลทั่วไปในจังหวัดภายใน 24 ชั่วโมงเพื่อเพาะเชื้อแบคทีเรียจากเลือดตามมาตรฐานห้องปฏิบัติการ และทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพที่มีการแปลผลการทดสอบความไวเชื้อตามมาตรฐานของ Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI)

การรวบรวมข้อมูล

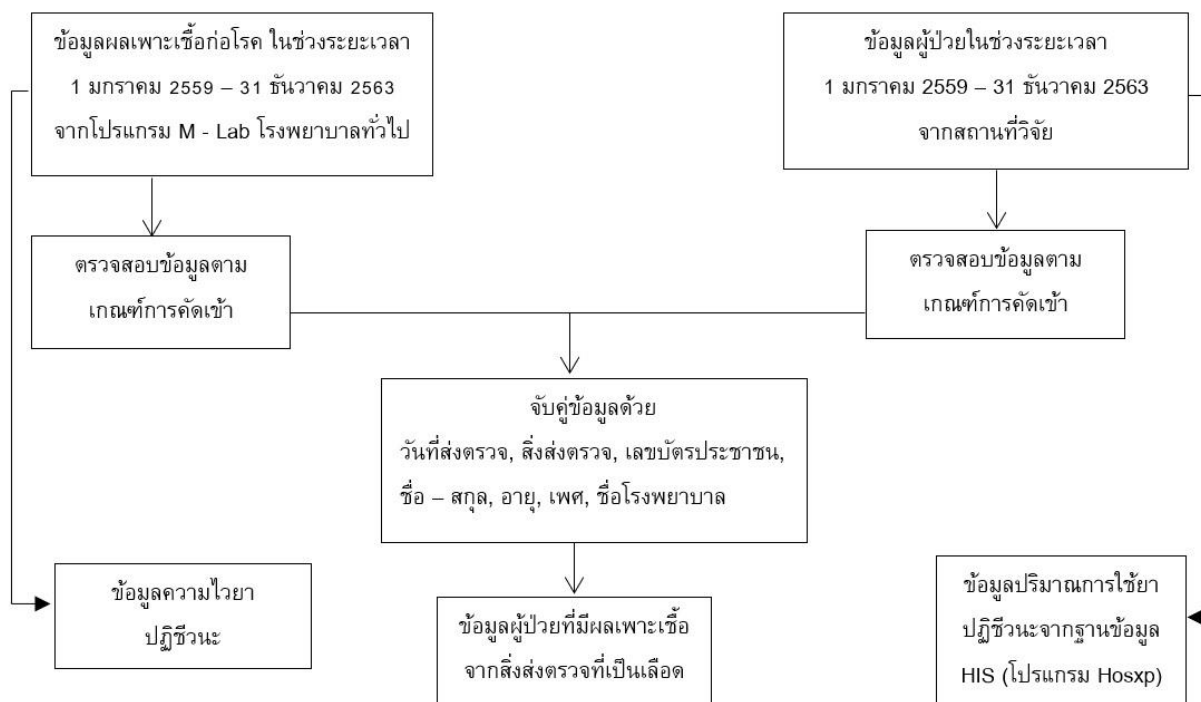
ข้อมูลผลเพาะเชื้อของทุกสิ่งส่งตรวจและข้อมูลของผู้ป่วยอยู่ในฐานข้อมูล MLAB (version 5.58.22.02.28) ที่มีการตรวจสอบระบบเป็นประจำทุกปี ข้อมูลผลเพาะเชื้อประกอบด้วย วันที่ส่งตรวจ หมายเลขตรวจวิเคราะห์ หมายเลขประจำตัวผู้ป่วย ชื่อ-นามสกุล อายุ เพศ ชื่อโรงพยาบาลที่ส่งตรวจ ประเภทสิ่งส่งตรวจ เชื้อก่อโรคที่ตรวจพบ ผลทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะที่มีการแปลผลตาม CLSI ที่รายงานผลเป็น susceptible, intermediate และ resistance ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ได้รับจะถูกตรวจสอบกับข้อมูลสิ่งส่งตรวจที่ได้ลงทะเบียนไว้ในระบบ

Hospital Information System (HIS) ในโปรแกรม Hosxp โดยตรวจสอบในประเด็นวันที่ส่งตรวจ หมายเลขประจำตัวผู้ป่วย ชื่อ - สกุล อายุ เพศ สิ่งส่งตรวจ และชื่อโรงพยาบาล เพื่อให้มั่นใจว่าเป็นข้อมูลของผู้ป่วยจากโรงพยาบาลที่เป็นสถานที่วิจัยจริง

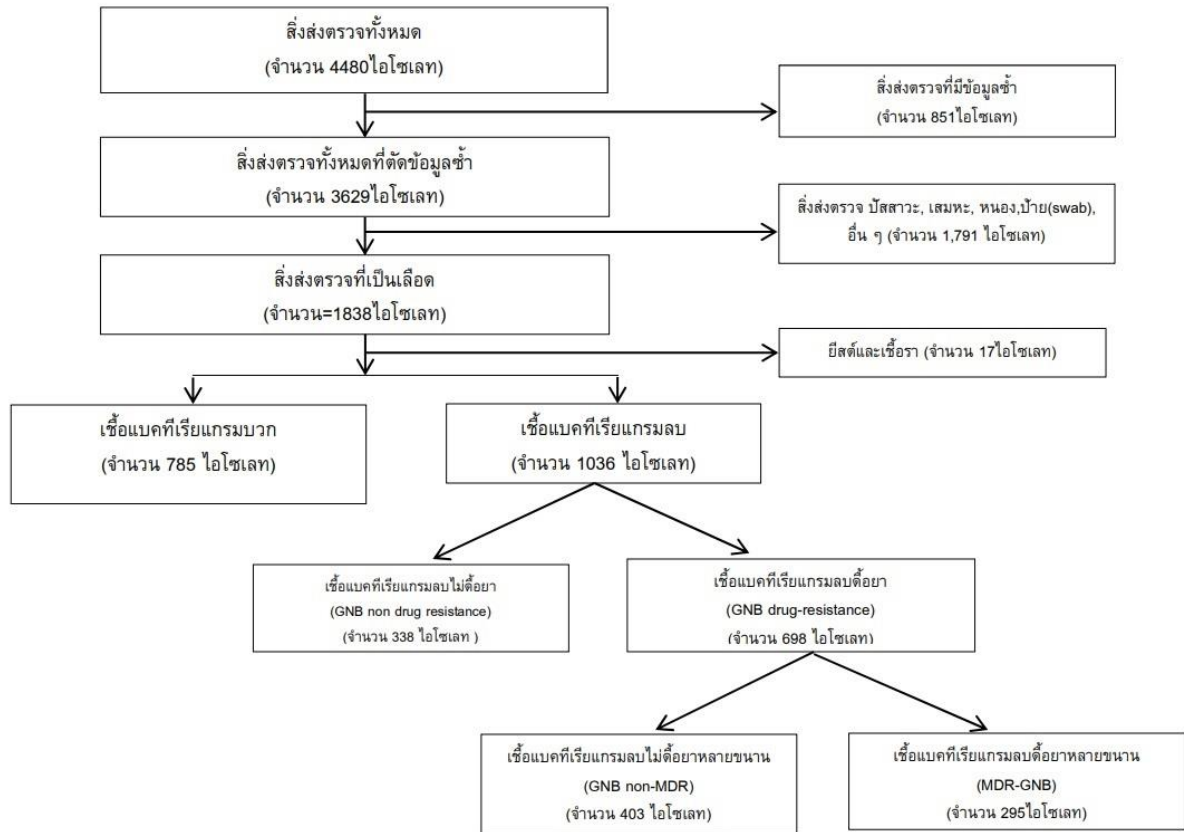
ข้อมูลปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในการวิจัยเป็นยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2559 – 31 มกราคม พ.ศ.2563 ที่ได้จากโปรแกรม Hosxp โดยเรียกข้อมูลจากระบบ และตรวจสอบโดยเภสัชกรผู้ดูแลระบบบริหารเวชภัณฑ์ (รูปที่ 1) ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในหน่วย DDD ต่อ 1000 วันนอนคำนวณจาก คือ = ปริมาณยาใน 1 ปี (mg) x 1000 / DDD x วันนอนใน 1 ปี (28, 29)

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลลักษณะส่วนบุคคลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range, IQR) รูปแบบความไวต่อยาปฏิชีวนะนำเสนอในรูปแบบร้อยละ ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในหน่วย DDD/1000 วันนอนถูกนำเสนอแยกตามรายปี ส่วนอุบัติการณ์ของ MDR-GNB ถูกนำเสนอแยกตามกลุ่มและชนิดของเชื้อ



รูปที่ 1. แผนผังการรวบรวมข้อมูล



รูปที่ 2. จำนวนไอโซเลตของสิ่งส่งตรวจ

ผลการวิจัย

ลักษณะของผู้ป่วยที่พบ MDR-GNB

ตั้งแต่ปี พ.ศ.2559 – 2563 มีรายงานผลเพาะเชื้อจุลชีพ 4,480 ไอโซเลตในผู้ป่วยของโรงพยาบาลซึ่งเป็นสถานที่วิจัย เมื่อตัดไอโซเลตที่มีข้อมูลซ้ำและพบเป็นเชื้อเดิมภายใน 1 เดือน เหลือ 3,629 ไอโซเลต โดยเป็นผลการเพาะตัวอย่างที่เป็นเลือด 1,838 ไอโซเลต หนอง 291 ไอโซเลต เสมหะ 861 ไอโซเลต ปัสสาวะ 504 ไอโซเลต การป้าย 40 ไอโซเลต และอื่น ๆ 95 ไอโซเลต (รูปที่ 2) การศึกษานี้วิเคราะห์เฉพาะข้อมูลผลการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือดและเป็นเชื้อ GNB โดยตัวอย่างสุดท้ายมีจำนวนทั้งสิ้น 1036 ไอโซเลตที่นำมาวิเคราะห์เพื่อหาอุบัติการณ์ MDR-GNB และรูปแบบความไวต่อยาปฏิชีวนะ ทั้งนี้เพราะเลือดเป็นสิ่งส่งตรวจที่แสดงการติดเชื้อทุกระบบในร่างกายและการติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นสาเหตุการตายลำดับที่ 3 ของโรงพยาบาลซึ่งเป็นสถานที่วิจัย

ผลเพาะเชื้อที่พบ GNB จำนวน 1036 ไอโซเลต พบว่าเป็น GNB ที่ไม่ดื้อยาร้อยละ 32.63 (n=338) และ GNB ที่ดื้อยาร้อยละ 67.37 (n=698) โดยมีอุบัติการณ์ non-

MDR GNB ร้อยละ 38.89 (n=403) และ MDR-GNB ร้อยละ 28.47 (n=295) ดังรูปที่ 2

ผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อพบ MDR-GNB เป็นเพศชายร้อยละ 52.54 เป็นกลุ่มผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปร้อยละ 57.97 รองลงมาคืออายุ 22-59 ปี (ร้อยละ 38.31) มีค่ามัธยฐานของค่าอายุเท่ากับ 65 ปี (IQR $\pm$ 21 ปี) รักษาตัวในหอผู้ป่วยหญิงร้อยละ 41.02 รองลงมาคือหอผู้ป่วยชายร้อยละ 33.90 ส่วนหอผู้ป่วยหนักพบร้อยละ 3.72 ดังตารางที่ 1

อุบัติการณ์ของ MDR-GNB และเชื้อที่พบ

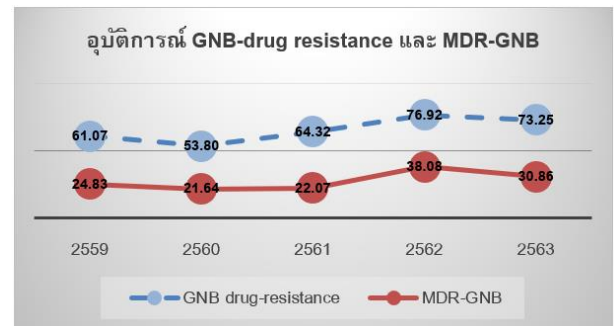
อุบัติการณ์ของ GNB ที่ดื้อยาและ MDR-GNB แสดงอยู่ในรูปที่ 3 อุตการณ์ของ MDR-GNB รายปีใน พ.ศ. 2559 – 2563 คือ ร้อยละ 24.83, 21.64, 22.07, 38.08 และ 30.86 ของไอโซเลตที่พบ GNB ตามลำดับ (รูปที่ 2) ในปี พ.ศ.2563 มีอุบัติการณ์การดื้อยาเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ.2559 ทั้ง GNB ที่ดื้อยาและ MDR-GNB

เมื่อจำแนกตามชนิดของเชื้อ อุตการณ์ของ GNB ที่ดื้อยาที่พบมากที่สุดคือ *E. coli* (ร้อยละ 34.85 ของไอโซ

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อพบแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนานในเลือด (n=295)

ลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ(%)
เพศ		
ชาย	155	52.54
หญิง	140	47.46
อายุ (ปี) มัธยฐาน±IQR: 65±21		
< 5	4	1.36
5 - 14	4	1.36
15 - 21	3	1.02
22 - 59	113	38.31
≥ 60	171	57.97
หอผู้ป่วย		
หอผู้ป่วยหญิง	121	41.02
หอผู้ป่วยชาย	100	33.90
หอผู้ป่วยพิเศษ	37	12.54
ผู้ป่วยนอก	22	7.46
หอผู้ป่วยหนัก	11	3.72
หอผู้ป่วยเด็ก	4	1.36

เลขที่พบ GNB) รองลงมาคือ *K. pneumoniae* (ร้อยละ 14.19 ของไอโซเลทที่พบ GNB) และ nonfermentative GNB (ร้อยละ 3.19 ของไอโซเลทที่พบ GNB) อุบัติการณ์ของ MDR-GNB ที่พบมากที่สุด คือ *E. coli* (ร้อยละ 18.73 ของไอโซเลทที่พบ GNB) รองลงมาคือ *K. pneumoniae* (ร้อยละ 3.38 ของไอโซเลทที่พบ GNB) และ *Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*) (ร้อยละ 1.25 ของไอโซเลทที่พบ GNB) (ตารางที่ 2)



รูปที่ 3. อุบัติการณ์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาและเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน (MDR-GNB) พ.ศ.2559-2563

ตารางที่ 2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (GNB) ในเลือดปี พ.ศ.2559–2563 จำแนกเป็นเชื้อดื้อยาและเชื้อดื้อยาหลายขนาน (MDR)

เชื้อแบคทีเรียก่อโรค	จำนวน (ร้อยละของไอโซเลทที่พบ GNB)		
	GNB (n=1036)	GNB ที่ดื้อยา (n= 698)	MDR-GNB (n= 295)
<i>Escherichia coli</i>	422 (40.73)	361 (34.85)	194 (18.73)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	157 (15.15)	147 (14.19)	35 (3.38)
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	149 (14.38)	20 (1.93)	13 (1.25)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	34 (3.28)	20 (1.93)	10 (0.97)
<i>Proteus mirabilis</i>	14 (1.35)	9 (0.87)	3 (0.29)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (1.06)	5 (0.48)	1 (0.10)
<i>Enterobacter species</i>	9 (0.87)	9 (0.87)	3 (0.29)
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (0.77)	8 (0.77)	2 (0.19)
<i>Pseudomonas species</i>	8 (0.77)	5 (0.48)	2 (0.19)
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (0.68)	4 (0.39)	0 (0.00)
<i>Klebsiella species</i>	6 (0.58)	5 (0.48)	2 (0.19)
<i>Aeromonas species</i>	6 (0.58)	3 (0.29)	2 (0.19)
<i>Burkholderia cepacia</i>	5 (0.48)	3 (0.29)	0 (0.00)
nonfermentative GNBa	71 (6.85)	33 (3.19)	11 (1.06)
enterobacteriaceae อื่น ๆ	64 (6.18)	45 (4.34)	11 (1.06)
non-enterobacteriaceae อื่น ๆ	21 (2.03)	13 (1.25)	3 (0.29)
GNB อื่น ๆ	44 (4.25)	8 (0.77)	3 (0.29)

ตารางที่ 3. อุบัติการณ์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน (MDR-GNB) แยกตามกลุ่มและชนิดของเชื้อจำแนกตามปี พ.ศ.2559 – 2563 (n=295)

	จำนวน (ร้อยละของของไอโซเลทที่พบ GNB)				
	ปี 2559	ปี 2560	ปี 2561	ปี 2562	ปี 2563
จำนวนไอโซเลทที่พบ GNB	149	171	213	260	243
จำนวนไอโซเลทที่พบ MDR-GNB	37	37	47	99	75
GN bacilli aerobes enterobacteriaceae	33 (22.15)	35 (20.47)	44 (20.66)	71 (27.31)	67 (27.57)
<i>Escherichia coli</i>	25 (16.78)	30 (17.54)	32 (15.02)	60 (23.08)	47 (19.34)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (4.03)	2 (1.17)	7 (3.29)	7 (2.69)	13 (5.35)
GN bacilli enterobacteriaceae อื่น ๆ	2 (1.34)	3 (1.75)	5 (2.35)	4 (1.54)	7 (2.88)
GN bacilli aerobes non enterobacteriaceae	4 (2.68)	2 (1.17)	3 (1.47)	19 (7.31)	3 (1.23)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (2.68)	2 (1.17)	1 (0.47)	2 (0.77)	1 (0.41)
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	-	-	-	13 (5.00)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	1 (0.38)	-
GN bacilli non enterobacteriaceae อื่น ๆ	-	-	2 (0.94)	3 (1.15)	2 (0.82)
GNB อื่น ๆ	-	-	-	9 (3.46)	5 (2.06)

GN: gram negative; GNB: gram negative bacteria

เมื่อจำแนกไอโซเลทที่พบ MDR-GNB เป็นรายปี ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่า มีการตรวจพบเชื้อ gram negative bacilli aerobes enterobacteriaceae มากที่สุด (ร้อยละ 20.47-24.13 ของจำนวนไอโซเลทที่พบ GNB ในแต่ละปี) ส่วน *E. coli* และ *K. pneumoniae* มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 3)

ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ

จากข้อมูลปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในหน่วย DDD/1000 วันนอน พบว่า ceftriaxone มีปริมาณการใช้มากที่สุด (ตารางที่ 4) รองลงมาคือ ceftazidime และ meropenem โดยมีปริมาณเท่ากับ 796.08, 106.42 และ 48.54 DDDs/1000 วันนอน ตามลำดับ ปริมาณการใช้ยา

ตารางที่ 4. ปริมาณยาปฏิชีวนะในหน่วย DDD/1000 วันนอนในปี 2559 – 2563

ยาปฏิชีวนะ	ปริมาณ (mg)	DDDs (mg)	DDDs/1000 วันนอน					รวม
			2559	2560	2561	2562	2563	
ceftriaxone	1000	2000	132.30	145.15	163.19	176.39	179.05	796.08
ceftazidime	1000	4000	16.11	19.88	20.12	22.95	27.36	106.42
meropenem	1000	3000	5.97	11.70	9.95	8.63	12.29	48.54
amoxicillin/clavulanic acid	1200	3000	5.43	7.57	5.20	4.62	3.16	25.98
ciprofloxacin	200	800	3.87	5.93	2.72	3.12	3.01	18.65
piperacillin/tazobactam	4500	14000	2.65	2.02	1.46	1.46	2.38	9.97
vancomycin	500	2000	0.92	0.79	0.52	0.60	0.39	3.22
colistin	150	900	0.22	0.28	0.00	0.16	0.23	0.89

ตารางที่ 5. จำนวนและร้อยละของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน (MDR-GNB) ในสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือดจำแนกตามกลุ่มยาปฏิชีวนะโดยรวมข้อมูลในปี 2559 – 2563

เชื้อแบคทีเรียก่อโรค	MDR-GNB จำนวน (ร้อยละ) ¹	กลุ่มยาปฏิชีวนะที่ทดสอบ: จำนวน (ร้อยละของจำนวนไอโซเลตที่พบเชื้อชนิดนั้น ๆ ที่เป็น MDR-GNB)						
		penicillin	fluoroquinolone	1 st cephalosporins	2 nd cephalosporins	3 rd cephalosporins	carbapenem	colistin
gram negative bacilli aerobes enterobacteriaceae	250 (24.13)	248 (99.20)	184 (73.60)	94 (37.60)	104 (41.60)	159 (63.60)	20 (8.00)	10 (4.00)
<i>Escherichia coli</i>	194 (18.73)	192 (98.97)	148 (76.29)	69 (35.57)	73 (37.63)	115 (59.28)	3 (1.55)	3 (1.55)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35 (3.38)	35 (100.00)	26 (74.29)	16 (45.71)	19 (54.29)	30 (85.71)	7 (20.00)	1 (2.68)
gram negative bacilli aerobes non enterobacteriaceae	31 (2.99)	27 (87.10)	22 (70.97)	3 (9.68)	17 (54.84)	27 (87.10)	26 (83.87)	14 (45.16)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (0.97)	7 (70.00)	7 (70.00)	N/A	2 (20.00)	9 (90.00)	10 (100.00)	0 (0.00)
gram negative bacilli anaerobes	2 (0.19)	2 (100.00)	1 (50.00)	1 (50.00)	1 (50.00)	1 (50.00)	1 (50.00)	1 (50.00)
gram negative bacilli nonfermentative	11 (1.06)	7 (63.64)	4 (36.36)	N/A	5 (45.45)	8 (72.73)	6 (54.55)	2 (18.18)
gram negative bacilli อื่น ๆ	1 (0.10)	1 (100.00)	1 (100.00)	N/A	1 (100.00)	1 (100.00)	1 (100.00)	N/A

1: ร้อยละของ 1036 ไอโซเลตที่พบ GNB

ceftriaxone, ceftazidime และ meropenem มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ยา amoxicillin/clavulanic acid, ciprofloxacin, piperacillin/tazobactam มีแนวโน้มการใช้ยาในปริมาณที่ลดลง ในขณะที่ vancomycin และ colistin มีปริมาณการใช้คงที่

MDR-GNB และยาปฏิชีวนะที่ดื้อ

ตารางที่ 5. แสดงจำนวนและร้อยละของ MDR-GNB ในสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือดจำแนกตามกลุ่มยาปฏิชีวนะ พบว่า gram negative bacilli aerobes enterobacteriaceae เป็นกลุ่มที่ดื้อยามากที่สุด โดยพบการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillin ร้อยละ 99.20 fluoroquinolone ร้อยละ 73.60, และ cephalosporin รุ่นที่ 3 ร้อยละ 63.60 เชื้อในกลุ่มนี้ที่พบมาก คือ *E. coli* และ *K. pneumoniae* โดย *E. coli* ดื้อต่อยากลุ่ม penicillin มากที่สุด คือ ร้อยละ 98.97, fluoroquinolone ร้อยละ 76.29, cephalosporin รุ่นที่ 3 ร้อยละ 59.28 ส่วนเชื้อ *K. pneumoniae* ดื้อต่อยากลุ่ม penicillin ร้อยละ 100.00, fluoroquinolone ร้อยละ 74.29, และ cephalosporin รุ่นที่ 3 ร้อยละ 85.71

MDR-GNB ในกลุ่ม gram negative bacilli aerobes non enterobacteriaceae ที่พบ มาก ได้แก่ *A. baumannii* ซึ่งดื้อต่อยากลุ่ม penicillin ร้อยละ 87.10, fluoroquinolone ร้อยละ 70.97, cephalosporin รุ่นที่ 3 ร้อยละ 87.10 ส่วน gram negative bacilli aerobes enterobacteriaceae ดื้อต่อยา carbapenem ร้อยละ 8.00 (20 ใน 250 ไอโซเลตที่พบ MDR-GNB ที่เป็น gram negative bacilli aerobes Enterobacteriaceae) และเชื้อ *E. coli* ดื้อต่อ carbapenem ร้อยละ เชื้อ 1.55 (3 จาก 194 ไอโซเลตที่พบ *E. coli* ที่เป็น MDR-GNB) เชื้อ *K. pneumoniae* ดื้อต่อ carbapenem ร้อยละ 20.99 (7 จาก 35 ไอโซเลตที่พบ *K. pneumoniae* ที่เป็น MDR-GNB) เชื้อกลุ่ม gram negative bacilli aerobes non-enterobacteriaceae ดื้อต่อยา carbapenem ร้อยละ 83.87 (26 จาก 31 ไอโซเลตที่พบเชื้อนี้เป็น MDR-GNB) เชื้อ *A. baumannii* ดื้อต่อยา carbapenem ร้อยละ 100.00 (10 จาก 10 ไอโซเลตที่พบเชื้อนี้เป็น MDR-GNB) (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 6. ร้อยละของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน (MDR-GNB) ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะในสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือด จำแนกตามกลุ่มยาปฏิชีวนะในปี พ.ศ.2559 – พ.ศ. 2563

เชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาหลายขนาน/ กลุ่มยาปฏิชีวนะ	ปี พ.ศ.				
	2559	2560	2561	2562	2563
<i>Escherichia coli</i>					
fluoroquinolone	76.00	83.33	71.88	75.00	76.60
3 rd cephalosporins	60.00	60.00	56.25	51.67	70.21
carbapenem	0.00	0.00	0.00	1.67	4.26
colistin	0.00	0.00	0.00	0.00	6.67
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
fluoroquinolone	100.00	50.00	28.57	71.43	92.31
3 rd cephalosporins	50.00	0.00	100.00	100.00	100.00
Carbapenem	16.67	50.00	42.86	28.57	53.85
Colistin	0.00	N/A	N/A	0.00	8.33
<i>Acinetobacter baumannii</i>					
fluoroquinolone	75.00	100.00	100.00	50.00	100.00
3 rd cephalosporins	100.00	100.00	100.00	50.00	100.00
Carbapenem	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Colistin	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

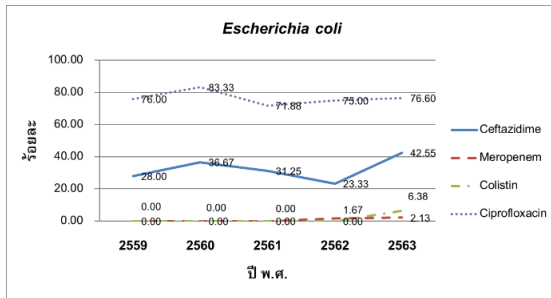
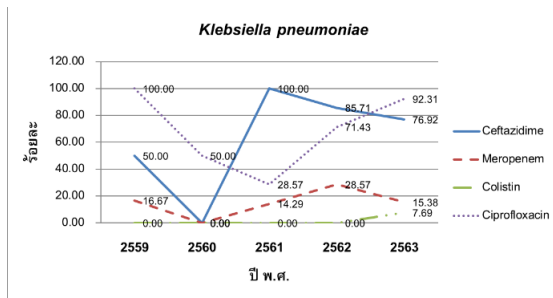
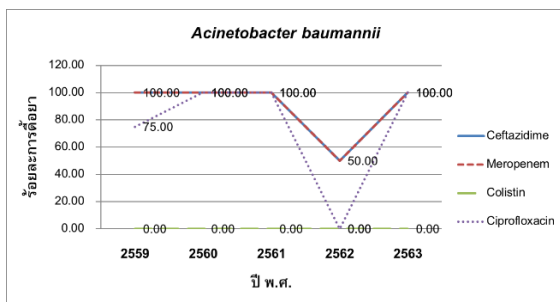
เมื่อพิจารณาแนวโน้มของ MDR-GNB จำแนกตามรายปีพบว่า *E. coli* ดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolone, ยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ carbapenem เพิ่มขึ้น เชื้อ *K. pneumoniae* ดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolone และ carbapenem เพิ่มขึ้น เชื้อ *A. baumannii* ดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolone และยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 เพิ่มขึ้น เชื้อ *K. pneumoniae* มีการดื้อต่อยา cephalosporin รุ่นที่ 3 ร้อยละ 100 ส่วน *A. baumannii* ดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ carbapenem ร้อยละ 100 แต่ยังไม่พบการดื้อยาของ GNB ในยากลุ่ม colistin (ตารางที่ 6)

แนวโน้มอุบัติการณ์ MDR-GNB โดยแยกตามชนิดเชื้อแบคทีเรียพบว่า เชื้อ *E. coli* มีการดื้อต่อยา ceftazidime, meropenem, colistin และ ciprofloxacin เพิ่มขึ้น เชื้อ *K. pneumoniae* มีการดื้อต่อยา ceftazidime, colistin และ ciprofloxacin เพิ่มขึ้นและดื้อต่อยา meropenem ลดลง เชื้อ *A. baumannii* มีการดื้อต่อยา ceftazidime, meropenem และ ciprofloxacin เพิ่มขึ้น (รูปที่ 4)

การอภิปรายผล

ในโรงพยาบาลชุมชนระดับ M2 ขนาด 120 เตียง ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบนที่ทำการวิจัยครั้งนี้ พบอุบัติการณ์ของเชื้อ MDR-GNB มากในผู้ป่วยที่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 52.54 ของผู้ป่วยที่พบ MDR-GNB) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานีที่พบ MDR-GNB มากในผู้ป่วยชาย ร้อยละ 60.80 (30) และการศึกษาในประเทศเอธิโอเปียที่พบในเพศชายร้อยละ 54.2 (31) แตกต่างจากการศึกษาของ Almulhim และ Alamer (32) ที่พบ MDR-GNB ในเพศหญิงเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 69)

ผู้ป่วยที่พบเชื้อ MDR-GNB ในการศึกษาครั้งนี้ส่วนใหญ่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 57.97) สอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก (33) และการศึกษาของ Almulhim และ Alamer (32) การศึกษานี้พบว่า ห่อผู้ป่วยที่พบ MDR-GNB มากที่สุด คือ ห่อผู้ป่วยหญิง (ร้อยละ 41.02 ของผู้ป่วยที่พบ MDR-GNB) ซึ่งต่างกับการศึกษาในโรงพยาบาลสมเด็จพระ

A: เชื้อ *Escherichia coli*B: เชื้อ *Klebsiella pneumoniae*C: เชื้อ *Acinetobacter baumannii*

รูปที่ 4. แนวโน้มของอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน (MDR-GNB) ที่จำแนกรายปีตั้งแต่ พ.ศ. 2559 – 2663

เจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก (33) ที่พบ MDR-GNB มากที่หอภิบาลผู้ป่วยหนัก

ในการศึกษานี้พบว่า อุตการณ์การพบเชื้อ MDR-GNB ชนิดต่าง ๆ ส่วนใหญ่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในปี พ.ศ.2559 – 2563 อุตการณ์ในปี พ.ศ.2559 - 2563 เท่ากับ ร้อยละ 24.83, 21.64, 22.07, 38.08 และ 30.86 ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศของ Nagvekar, Sawant และ Amey (7) ที่พบอุบัติการณ์ของเชื้อ MDR-GNB ที่มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น คือ 26.16, 32.98 และ 33.33 ตามลำดับ

ในการศึกษานี้พบว่า MDR-GNB ที่พบมากที่สุด คือ *E. coli* รองลงมาเป็น *K. Pneumoniae* และ *B. pseudomallei* เท่ากับร้อยละ 18.73, 3.38 และ 1.25 ของไอ

โซเลที่พบ MDR-GNB ตามลำดับ อุตการณ์ของ MDR-GNB จากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นสอดคล้องกับการศึกษาของ Intahphuak, Apidechkul และ Kuipiaphum (15) ที่พบว่า เชื้อ MDR-GNB ที่พบมากที่สุดคือ *E. coli* และ *K. Pneumoniae* และ สอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศของ Nagvekar, Sawant และ Amey (7) ที่พบ MDR-GNB ที่พบมากที่สุดตามลำดับคือ *E. coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* และ *Enterobacter* แต่การศึกษาค้นคว้าพบ MDR-GNB ที่เป็นเชื้อ *B. pseudomallei* ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นเนื่องจากเชื้อนี้เป็นเชื้อที่พบมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย (34, 35)

การศึกษา ระหว่างปี พ.ศ.2559–2563 ในครั้งนี้พบว่า ยาต้านจุลชีพที่มีปริมาณการใช้มากที่สุดคือ ceftriaxone ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของชุดิมาภรณ์ ไชยสงค์ และคณะ (36) ในโรงพยาบาลในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือ แต่แตกต่างจากการศึกษาของ มัชฌิมา เวชกุลและสมฤดี ริมดูลิต (37) ที่พบว่า meropenem มีปริมาณการใช้มากที่สุด การศึกษาในครั้งนี้พบว่าในช่วงเวลาที่ศึกษา ยาต้านจุลชีพที่มีปริมาณการใช้ยา มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น คือ meropenem ซึ่งสอดคล้องกับทั้งสองการศึกษาดังกล่าวข้างต้น

เมื่อจำแนกเชื้อ MDR-GNB ตามการดื้อต่อยาปฏิชีวนะพบว่า เชื้อ *E. coli* ดื้อต่อยาปฏิชีวนะมากที่สุดคือ ดื้อต่อกลุ่ม penicillin ร้อยละ 98.97 สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศไทยของ Lim และคณะ (38) และการศึกษาของ Intahphuak, Apidechkul และ Kuipiaphum (15) ในชนกลุ่มน้อยทางภาคเหนือที่พบว่า เชื้อ *E. coli* ดื้อยาหลายขนานและดื้อต่อยา ampicillin มากที่สุด *E. coli* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นสอดคล้องกับการศึกษาของ Lim และคณะ (38) ที่พบแนวโน้มของ *E. coli* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporin เพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน นอกจากนี้ *E. coli* มีการดื้อต่อ ceftazidime และ ciprofloxacin แต่มีความไวต่อ meropenem ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ ประภาพร ถ้ำแก้ว, ชญาภรณ์ ศรีนพฤติ และวัลลภรัตน์ พบศิริ ในโรงพยาบาลปทุมธานีที่พบว่า *E. coli* มีการดื้อต่อ ceftazidime และ ciprofloxacin แต่ยังไม่ไวต่อ meropenem

การศึกษานี้พบว่า เชื้อ *K. pneumoniae* ดื้อต่อยาปฏิชีวนะในกลุ่ม penicillin ร้อยละ 100.00, fluoroquinolone ร้อยละ 74.29, และ cephalosporin รุ่นที่ 3 ร้อยละ 85.71 ซึ่ง

แตกต่างจากการศึกษาของ Lim และคณะ (38) ที่พบว่า *K. pneumoniae* ตี้อย่างกลุ่ม cephalosporin มากที่สุดรองลงมา คือ กลุ่ม folate pathway inhibitors และกลุ่มสุดท้ายคือ chloramphenicol ตามลำดับ แต่สอดคล้องกับการศึกษาของ ประภาพร ถ้ำแก้ว, ชญาภรณ์ ศรีนพฤติ และวัลลภรัตน์ พบศิริ (39) ที่พบว่าเชื้อยังมีความไวสูงต่อยาทุกกลุ่มยกเว้นยาในกลุ่ม penicillin

การศึกษานี้พบว่า เชื้อ *A. baumannii* ตี้อย่างปฏิชีวนะทุกกลุ่มยกเว้นยา colistin ที่ยังมีการตียาน้อยกว่ากลุ่มอื่น สอดคล้องกับการศึกษาของ ประภาพร ถ้ำแก้ว, ชญาภรณ์ ศรีนพฤติ และวัลลภรัตน์ พบศิริ (39)

ข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้ คือ เป็นการศึกษาเฉพาะสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือด และยังไม่ได้แยกเป็นการติดเชื้อจากชุมชนหรือติดเชื้อในโรงพยาบาล จึงควรมีการศึกษาให้ครอบคลุมสิ่งส่งตรวจทุกชนิดและวิเคราะห์สาเหตุและปัจจัยของการติดเชื้อ เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปสร้างเครื่องมือเพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MDR-GNB ได้ และนำข้อมูลที่ได้ไปวางแผนมาตรการในการป้องกันการเกิด MDR-GNB และจัดทำรูปแบบความไวยารายปี เพื่อเห็นสถานการณ์ความไวต่อยาปฏิชีวนะที่เป็นปัจจุบัน และแพทย์สามารถสั่งใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลต่อไป การศึกษาครั้งต่อไปควรมีการศึกษาการจัดเก็บข้อมูลเชื้อดื้อยาและการเชื่อมโยงข้อมูลจากหน่วยงานภายนอกอย่างเป็นระบบ เพื่อให้สามารถนำมาวิเคราะห์ข้อมูลได้เป็นปัจจุบัน

สรุป

การศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่า ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ พ.ศ.2559 - พ.ศ.2563 โรงพยาบาลชุมชนที่เป็นสถานที่วิจัยมีอุบัติการณ์การติดเชื้อจากเชื้อ MDR-GNB ที่มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น โรงพยาบาลมีการใช้ยาปฏิชีวนะเพิ่มมากขึ้น และมีอัตราการดื้อยาที่สูงขึ้นในสิ่งส่งตรวจที่เป็นเลือด ดังนั้นโรงพยาบาลควรจัดการข้อมูลเชื้อดื้อยาอย่างเป็นระบบ และมีการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาในหน่วยงานอย่างต่อเนื่อง อีกทั้งควรมีการส่งเสริมให้มีการดำเนินงานระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพสมเหตุสมผล (antimicrobial stewardship program) อย่างต่อเนื่อง

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือจากผู้ให้ข้อมูลทุกท่าน ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องที่ผู้วิจัยขอข้อมูล

เพิ่มเติม ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชธาตุพนม กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค กลุ่มงานชันสูตร กลุ่มงานเทคโนโลยีและสารสนเทศ และคณะกรรมการควบคุมป้องกันโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล งานจุลชีววิทยา กลุ่มงานชันสูตร โรงพยาบาลนครพนม ที่อนุเคราะห์ข้อมูลเฉพาะชื่อ และผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางในการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance Geneva: World Health Organization [online]. 2014 [cited Dec 20, 2021]. Available from: apps.who.int/iris/handle/10665/112642.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. [online] 2019. [cited Dec 20, 2021]. Available from: www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf
3. Phodha T, Riewpaiboon A, Malathum K, Coyte PC. Excess annual economic burdens from nosocomial infections caused by multi-drug resistant bacteria in Thailand. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019; 19: 305-12.
4. Rhodes J, Jorakate P, Makprasert S, Sangwichian O, Kaewpan A, Akarachotpong T, et al. Population-based bloodstream infection surveillance in rural Thailand, 2007-2014. BMC Public Health. 2019; 19 (Suppl 3): 521.
5. Mhondoro M, Ndlovu N, Bangure D, Juru T, Gombe NT, Shambira G, et al. Trends in antimicrobial resistance of bacterial pathogens in Harare, Zimbabwe, 2012-2017: a secondary dataset analysis. BMC Infect Dis. 2019; 19: 746.
6. World Health Organization. Antimicrobial resistance [online]. 2021 [cited Dec 20, 2021]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance.
7. Nagvekar V, Sawant S, Amey S. Prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria cases at

- admission in a multispeciality hospital. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22:457-61.
8. Schöneweck F, Schmitz RPH, Reißner F, Scherag A, Löffler B, Pletz MW, et al. The epidemiology of bloodstream infections and antimicrobial susceptibility patterns in Thuringia, Germany: a five-year prospective, state-wide surveillance study (Alerts Net). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021; 10:132.
 9. Sumpradit N, Wongkongkathep S, Malathum K, Janejai N, Paveenkittiporn W, Yingyong T, et al. Thailand's national strategic plan on antimicrobial resistance: progress and challenges. *Bull World Health Organ* 2021; 99:661.
 10. Morris S, Cerceo EJA. Trends, epidemiology, and management of multi-drug resistant gram-negative bacterial infections in the hospitalized setting. *Antibiotics* 2020; 9:196.
 11. Suwantararat N, Carroll KCJAR, Control I. Epidemiology and molecular characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Southeast Asia. *Antimicrob Resist Infect Control*; 2016; 5:1-8.
 12. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: [online]. 2021[cited Dec 20, 2021]. Available from: www.who.int/publications/i/item/9789240027336
 13. Droz N, Hsia Y, Ellis S, Dramowski A, Sharland M, Basmaci RJAR, et al. Bacterial pathogens and resistance causing community acquired paediatric bloodstream infections in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8:1-12.
 14. Plongla R. Pediatrics: Diagnosis and treatment: Mechanisms of antimicrobial resistance [online]. 2019 [cited Nov 1, 2021]. Available from: pedid.md.chula.ac.th/.
 15. Intaphuak S, Apidechkul T, Kuipiaphum P. Antibiotic resistance among the Lahu hill tribe people, northern Thailand: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21:385.
 16. Sinwat N, Angkittitrakul S, Coulson KF, Pilapil F, Meunsene D, Chuanchuen R. High prevalence and molecular characteristics of multidrug-resistant *Salmonella* in pigs, pork and humans in Thailand and Laos provinces. *J Med Microbiol*. 2016; 65:1182-93.
 17. Food and drug administration. Thailand surveillance of antimicrobial consumption: Thailand-SAC [online]. 2017 [cited Dec 20, 2021]. Available from: amrthailand.net/Home/Thailand.
 18. Health Systems Research Institute and Integrative Committee on Antimicrobial Resistance. Thailand national strategic plan on antimicrobial resistance 2017-2021 [online]. 2017 [cited Dec 20, 2021]. Available from: kb.hsri.or.th/dspace/bitstream/handle/11228/4807/he0143.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
 19. Phodha T, Riewpaiboon A, Malathum K, Coyte PJE, Infection. Annual relative increased in inpatient mortality from antimicrobial resistant nosocomial infections in Thailand. *Epidemiol Infect* 2019; 147: e133.
 20. Tunyong W, Arsheewa W, Santajit S, Kong-Ngoen T, Pumirat P, Sookrung N, et al. Antibiotic resistance genes among carbapenem-resistant enterobacteriales (CRE) isolates of Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province, Thailand. *Infect Drug Resist*. 2021; 14: 3485.
 21. Santimaleeworagun W, Thunyaharn S, Juntanawatt P, Thongnoy N, Harindhanavudhi S, Nakeesathit S, et al. The prevalence of colistin-resistant Gram-negative bacteria isolated from hospitalized patients with bacteremia. *J Appl Pharm Sci* 2020; 10: 056-059.
 22. Rhodes J, Jorakate P, Makprasert S, Sangwichian O, Kaewpan A, Akarachotpong T, et al. Population-based bloodstream infection surveillance in rural Thailand, 2007–2014. *BMC Public Health*. 2019; 19:1-12.
 23. Yungyuen T, Chatsuwat T, Plongla R, Kanthawong S, Yordpratum U, Voravuthikunchai SP, et al.

- Nationwide surveillance and molecular characterization of critically drug-resistant gram-negative Bacteria: results of the research university network Thailand study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65: e00675-21.
24. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.
 25. Laboratory Department. Guideline for collecting specimens. Nakhon Phanom: Thatphanom Crown Prince Hospital; 2021.
 26. National Antimicrobial Resistance Surveillance of Thailand. Blood specimen collection: Blood cultures [online]. 2011 [cited Nov 1, 2021]. Available from: narst.dmsc.moph.go.th/manuals/Bloodbook.pdf?fbclid=IwAR1_PhkMgPi2L6mHMzuOZtahnYP_6yPoLggQ6tGGVTFPtE6xecdMBoZrfhl.
 27. National Institute of Health, Department of Medical Sciences. Antibigram 2020 [online]. 2021 [cited Nov 1, 2021]. Available from: narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2020/12/Jan-Dec2020-Blood.pdf.
 28. Hollingworth SK. Measuring medicine use: Applying ATC/DDD methodology to real-world data. *Pharmacy.* 2021; 9: 60.
 29. World Health Organization. Collaborating Center for Drug Statistics Methodology: Updates included in the ATC/DDD Index [online] 2015. [cited Dec 20, 2021]. Available from: www.whooc.no/atc_ddd_index/.
 30. Nakonchai T. Factors associated with multi-drug resistant infections among patients of Udonthani Cancer Hospital. *Nursing, Health, and Education Journal.* 2018; 1: 23-30.
 31. Mirzaei B, Bazgir ZN, Goli HR, Iranpour F, Mohamadi F, Babaei R. Prevalence of multi-drug resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated in clinical samples from Northeast of Iran. *BMC Res Notes.* 2020; 13: 380.
 32. Almulhim AS, Alamer A. The prevalence of resistant Gram-negative bacteraemia among hospitalized patients in Tucson, Arizona over a 12-month period; A retrospective single center study. *J Int Med Res.* 2020;48: 300060519829987.
 33. Sadsee P. Prevalence of carbapenem resistant enterobacteriaceae at Somdejphrachaoataksinmaharaj hospital, Tak. *Journal of Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute.* 2019;13: 78-86.
 34. Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, Currie BJ, Peacock SJ, Dance DAB, et al. Melioidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4:17107.
 35. Hinjoy S, Hantrakun V, Kongyu S, Kaewrakmuk J, Wangrangsimakul T, Jitsuronk S, et al. Melioidosis in Thailand: Present and future. *Trop Med Infect Dis.* 2018; 3: 38.
 36. Chaiyasong C, Tiypak P, Pinake S, Chaiyasong S. Associations between antibiotic use and resistance in Mahasarakham Hospital. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2019; 15: 98-105.
 37. Wechakul M, Rimdusit S. Correlation between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Krabi hospital. *Health Science Journal of Thailand.* 2021; 3: 48-59.
 38. Lim C, Takahashi E, Hongsuwan M, Wuthiekanun V, Thamlikitkul V, Hinjoy S, et al. Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. *eLife.* 2016; 5.
 39. Thumkaew P, Saranpuetti C, Pobkeeree V. Bacteraemia and antimicrobial susceptibility of clinical isolates from patients in Pathumthani Hospital: 2013-2018. *Journal of Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute.* 2021; 15: 139-49.