

สถานการณ์เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem ในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ระหว่างปี พ.ศ. 2558-2560

วิภา น้อยท่าช้าง วท.บ.¹

วีระพงศ์ ปรัชชญาสิทธิกุล ปร.ด²

รติภา ลาวัณ ปร.ด²

¹โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ จังหวัดอุตรดิตถ์

²คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ต่อยากลุ่ม Carbapenem สาเหตุสำคัญของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง เพื่อต้องการศึกษาสถานการณ์เชื้อ *K. pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem ของโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ระหว่างปี พ.ศ. 2558 - 2560 พบเชื้อ *K. pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem จำนวน 114 ไอโซเลต (ร้อยละ 8.2) จากเชื้อ *K. pneumoniae* จำนวน 1,393 ไอโซเลต เชื้อส่วนใหญ่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจปัสสาวะร้อยละ 41.2 และจากหนองผิวหนังร้อยละ 58.8 โดยเชื้อส่วนใหญ่ดื้อยาทั้ง 4 ชนิดของยาในกลุ่ม Carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem, and doripenem) ร้อยละ 95.6 พบว่า มีค่า Minimum Inhibitory Concentration (MIC) levels สูง โดยมีค่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ ต่อยา ertapenem, doripenem เท่ากันคือ ≥ 8 mg/L และยา imipenem, meropenem เท่ากันคือ ≥ 16 mg/L ตามลำดับ โดยเชื้อ *K. pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem ให้ผลไวต่อยากลุ่ม fluoroquinolones ประมาณร้อยละ 20 มีค่า MIC₉₀ สูงต่อยา ciprofloxacin และ levofloxacin คือ ≥ 4 mg/L และ ≥ 8 mg/L ตามลำดับ มีเพียงยา amikacin ที่ยังออกฤทธิ์ได้ดีในเชื้อ *K. pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem พบเชื้อไวต่อยาร้อยละ 87.8 โดยมีค่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ คือ ≤ 2 mg/L และ ≥ 64 mg/L ตามลำดับ

ในการสุ่มเชื้อ *K. pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem จำนวน 41 ไอโซเลต พบเชื้อมีเอนไซม์การสร้างเอนไซม์ Carbapenemase จำนวน 39 ไอโซเลต (ร้อยละ 95.1) และเชื้อทุกตัวพบยีนชนิด New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM) นอกจากนี้ยังพบเอนไซม์ชนิด OXA-48 like และยีนดื้อยาโคลิสติน เอ็มซีอาร์-วัน รวมด้วยจำนวน 2 และ 1 ไอโซเลต ตามลำดับ จากผลการวิจัยนี้พบเชื้อสร้างเอนไซม์ดื้อยาชนิด NDM เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งเชื้อสามารถส่งต่อยีนดื้อยาไปยังเชื้ออื่นได้ง่าย ดังนั้นการตรวจติดตามตรวจหายีนเอนไซม์ Carbapenemase และยีนดื้อยาโคลิสติน เอ็มซีอาร์-วัน ในเชื้อ *K. pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem ที่แยกได้จึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อนำไปสู่การวางแผนนโยบายมาตรการในการใช้ยาอย่างสมเหตุผล และการควบคุมป้องกันการแพร่กระจายการติดเชื้อในโรงพยาบาลต่อไป

คำสำคัญ : *Klebsiella pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem, เอนไซม์ Carbapenemase, ยีนดื้อยาโคลิสติน เอ็มซีอาร์-วัน

Situation Analysis of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Uttaradit Hospital Between 2015 and 2017

Wipha Noitachang B.Sc.¹

Virapong Prachayasittikul Ph.D.²

Ratana Lawung Ph.D.²

¹*Uttaradit Hospital, Uttaradit Province*

²*Faculty of Medical Technology, Mahidol University*

ABSTRACT

Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) is one of major global health problems of hospital acquired infection. There was a retrospective study of the CR-KP isolates collected from Uttaradit Hospital between 2015 and 2017. The CR-KP isolates were presented at 8.2% (114 out of 1,393 *K. pneumoniae* isolates) and most isolates were found in urine sample (41.2%) of patient at the medicine ward (58.8%). Most isolates (95.6%) resisted to all 4 carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem and doripenem) with high Minimum Inhibitory Concentration (MIC) levels. Levels of MIC₅₀ and MIC₉₀ were similar at ≥ 8 mg/L for ertapenem and doripenem and at ≥ 16 mg/L for imipenem and meropenem, respectively. Approximately 20% CR-KP isolates were susceptible to fluoroquinolones with the high MIC₉₀ levels at ≥ 4 mg/L and ≥ 8 mg/L for ciprofloxacin and levofloxacin, respectively. Amikacin was the most active drug against CR-KP isolates (87.8%) with the MIC₅₀ and MIC₉₀ levels at ≤ 2 mg/L and ≥ 64 mg/L, respectively.

Thirty-nine out of 41 random sampling CR-KP isolates (95.1%) harboured Carbapenemase genes and all isolates carried the New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM) gene. Furthermore, the OXA-48 like Carbapenemase gene and the mobile colistin resistant gene (*mcr-1*) were also presented in 2 isolates and 1 isolate, respectively. These target genes are mainly mediated via plasmid that make them easily to transfer to other strains and species. Thus, it is necessary to monitor and identify the Carbapenemase and *mcr-1* genes in CR-KP isolates for setting up the policy of rational drug use, prevention control and surveillance program in the hospital.

Key words: Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, Carbapenemases,

Mobile Colistin resistant gene (mcr-1)

บทนำ

เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) แบคทีเรียแกรมลบอยู่ในตระกูล Enterobacteriaceae เป็นเชื้อก่อโรคสำคัญในมนุษย์ เชื้ออาศัยอยู่ในสิ่งแวดล้อมของโรงพยาบาล สิ่งแวดล้อมที่เปื้อกขึ้นอาศัยอยู่ในลำไส้มนุษย์ กระเพาะปัสสาวะ ระบบทางเดินหายใจส่วนบน และผิวหนัง^{1,2} แพร่เชื้อโดยการสัมผัสระหว่างบุคคล การติดเชื้อเกิดขึ้นโดยการใช้อุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ปนเปื้อนเชื้อ และพบได้บ่อยที่เป็นสาเหตุสำคัญของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยเชื้อดื้อยาที่สำคัญเกิดจากการสร้างเอนไซม์ beta-lactamases ที่สามารถทำลายยาในกลุ่ม beta-lactams ที่ออกฤทธิ์กว้าง เช่น extended spectrum cephalosporins (ESCs) และยาในกลุ่ม Carbapenem เป็นต้น ในปี พ.ศ. 2533 รายงานพบเชื้อ *Klebsiella* spp. สร้างเอนไซม์ extended-spectrum-β-lactamases (ESBLs) ซึ่งเอนไซม์นี้สามารถย่อยสลายยาในกลุ่ม cephalosporins, monobactams และ penicillins³ ดังนั้นยาในกลุ่ม Carbapenem ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่มีการใช้ยาอย่างกว้างขวางในการรักษาโรคติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน (multidrug-resistant) ทั้งแกรมบวกและแกรมลบ จึงถูกนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs เมื่อมีการใช้อย่างกว้างขวางมากจึงทำให้เชื้อดื้อยานี้ได้ รวมถึงการดื้อต่อยาในกลุ่ม Carbapenem ในเชื้อ *K. pneumoniae* (Carbapenem-Resistant *K. pneumoniae*: CR-KP) โดยกลไกการดื้อต่อยาในกลุ่ม Carbapenem ในเชื้อ *K. pneumoniae* ส่วนใหญ่เกิดจากการที่เชื้อสร้างเอนไซม์ Carbapenemase⁴ เช่น *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi metallo-β-lactamase (NDM), oxacillinase-48 like β-lactamase เป็นต้นมีการรายงานพบเชื้อ CR-KP ครั้งแรกจากนอร์ธแคโรไลนาประเทศสหรัฐอเมริกา⁵ ในปีพ.ศ. 2539 จากนั้นมีรายงานการระบาดของเชื้อ CR-KP ในประเทศสหรัฐอเมริกา และแพร่ระบาดในหลายประเทศทั่วโลก⁶⁻⁹ สำหรับประเทศไทยพบความชุกของเชื้อ CR-KP เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจากร้อยละ 1 ในปี พ.ศ. 2543 เป็นร้อยละ 11.2 ในปี พ.ศ. 2561^{10,11} และพบมีความชุกที่แตกต่างกันตามพื้นที่ที่มีความชุกต่ำสุดอยู่ในภาคใต้และ

ความชุกสูงสุดอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ¹² ของเขตบริการสุขภาพ

จากการศึกษาผลกระทบจากการติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในประเทศไทย โดยสถาบันวิจัยสาธารณสุข ได้ศึกษาข้อมูลผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลทุกระดับและข้อมูลการติดเชื้อในโรงพยาบาลทั่วประเทศจำนวน 1,023 แห่ง ในปี พ.ศ. 2553 พบเชื้อ *K. pneumoniae* เป็นหนึ่งในห้าของเชื้อจุลชีพที่พบในโรงพยาบาลและดื้อยาปฏิชีวนะหลายขนาน¹³ ซึ่งผู้ป่วยติดเชื้อ CR-KP จะมีพยากรณ์ของโรคไม่ดีและพบอัตราการตายค่อนข้างสูง (ร้อยละ 40–50)^{14,15} โดยเฉพาะอย่างยิ่งติดเชื้อในกระแสเลือดจะเพิ่มความเสี่ยงของการรักษาล้มเหลวและเสียชีวิต¹⁶ และมีข้อจำกัดในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่จะใช้รักษาโรคติดเชื้อชนิดนี้¹⁷

เนื่องจากโรงพยาบาลอุดรดิตถ์เป็นโรงพยาบาลศูนย์ เขตบริการสุขภาพภาคเหนือตอนล่าง การรักษาโรคติดเชื้อมีความซับซ้อนมีการใช้ยาปฏิชีวนะที่หลากหลายและออกฤทธิ์กว้างในการใช้ยาในกลุ่ม Carbapenem รักษาโรคติดเชื้อกันอย่างกว้างขวางทำให้เกิดอุบัติการณ์การดื้อยาเพิ่มมากขึ้น จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องตรวจหาการดื้อยา เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับเฝ้าระวังและป้องกันการระบาด เนื่องจากเป็นเชื้อก่อให้เกิดโรคได้หลายระบบนอกจากนี้ยังเป็นเชื้อที่พบได้ในระบบทางเดินอาหารของคนทั่วไป จึงสามารถแพร่กระจายเกิดการระบาดได้ง่าย ดังนั้นหากเชื้อได้รับการถ่ายทอดยีนดื้อยาแล้วจะทำให้การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อชนิดนี้ทำได้ยาก เนื่องจากเชื้อจะดื้อยาหลายกลุ่ม อีกทั้งยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ดังกล่าวสามารถแพร่กระจายออกไปได้ง่าย เนื่องจากพบได้บนหน่วยพันธุกรรมเคลื่อนที่ จึงจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังและควบคุมการระบาดของเชื้อดื้อยาในกลุ่มนี้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาสถานการณ์เชื้อ *K. pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem รวมถึงแบบแผนความไวของเชื้อและชนิดของยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ Carbapenemase ซึ่งจะมีประโยชน์ต่อแพทย์ในการเลือกใช้ยาด้านจุลชีพที่เหมาะสมในการรักษาโรคติดเชื้อชนิดนี้ และสามารถใช้เป็นข้อมูลเพื่อหาแนวทางกำหนดมาตรการควบคุมและ

แผนการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพใน
โรงพยาบาลต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาสถานการณ์เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ดื้อยากลุ่ม Carbapenem (CR-KP) ของ
โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2558-2560

2. ทดสอบความไวของสารต้านจุลชีพของเชื้อ
CR-KP

วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษานินัยย้อนหลัง (Retro-
spective study) ในเชื้อ CR-KP แยกได้จากห้องปฏิบัติการ
จุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยา
คลินิก โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา

เชื้อ *K. pneumoniae* แยกได้จากสิ่งส่งตรวจทุก
ชนิดที่ส่งมาตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา
กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาล
อุดรดิตถ์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 – ธันวาคม
พ.ศ. 2560 โดยเชื้อทุกไอโซเลตที่แยกได้เก็บรักษาใน
วันเลี้ยงเชื้อ เพื่อส่งตรวจยืนยันหาชนิดยีนควบคุมการ
สร้างเอนไซม์ Carbapenemase ที่สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์
สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
จำนวน 1,393 ไอโซเลต

การทดสอบความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพ

ทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพจากไอโซเลต
ที่พบเชื้อ CR-KP โดยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ Vitek
2 compact (bioMérieux Inc., Durham, NC) ซึ่งเป็นวิธี
การเจือจางยาให้มีความเข้มข้นลดลงทุก 2 เท่า ในอาหาร
เหลวในชุดทดสอบขนาดเล็ก (microbroth dilution: two-
fold dilution) สำหรับยาจำนวน 12 ชนิดดังนี้ ertapenem
(≤ 0.5 – ≥ 8 mg/L), doripenem (≤ 0.12 – ≥ 8 mg/L),
imipenem (≤ 0.25 – ≥ 16 mg/L), meropenem (≤ 0.25 –

≥ 16 mg/L), ceftriaxone (≤ 1 – ≥ 64 mg/L), ceftazidime
(≤ 1 – ≥ 64 mg/L), cefepime (≤ 1 – ≥ 64 mg/L),
amikacin (≤ 2 – ≥ 64 mg/L), ciprofloxacin (≤ 0.25 – ≥ 4
mg/L), levofloxacin (≤ 0.12 – ≥ 8 mg/L), amoxicillin/
clavulanic acid ($\leq 2/1$ – $\geq 32/16$ mg/L), และ
piperacillin/tazobactam ($\leq 4/4$ – $\geq 128/4$ mg/L) โดย
แปลผลตามเกณฑ์มาตรฐาน Clinical and Laboratory
Standards Institute (CLSI)¹⁸ และควบคุมคุณภาพโดย
เชื้อควบคุม คือ *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli*
ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35813, *K. pneumoniae*
ATCC 700603

การตรวจยืนยันหาชนิดยีนควบคุมการสร้าง เอนไซม์ Carbapenemase

ศึกษาเชื้อ CR-KP จำนวน 41 ไอโซเลตที่ได้
จากการส่งจากเชื้อจำนวน 114 ไอโซเลต ส่งตรวจที่
ห้องปฏิบัติการสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
กรุงเทพมหานคร เพื่อตรวจหาชนิดยีนควบคุมการสร้าง
เอนไซม์ Carbapenemase ใช้วิธี multiplex PCR ของจุรีรัตน์
หาตรงจิตต์ และคณะ¹⁹ ที่ตรวจหาชนิดยีนควบคุมการสร้าง
เอนไซม์ Carbapenemase ชนิด KPC, NDM, IMP
(Imipenem hydrolyzing β -lactamase), OXA-48 like
และยีนควบคุมการดื้อยา colistin (*mcr-1*)

ผลการศึกษา

การวินิจฉัยแยกชนิดของเชื้อ

จากผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ
ในเชื้อที่ให้การวินิจฉัยเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* จำนวน
1,393 ไอโซเลต พบเชื้อดื้อยากลุ่ม Carbapenem จำนวน
114 ไอโซเลต (ร้อยละ 8.2) ซึ่งแยกได้จากผู้ป่วยอายุเฉลี่ย
71.3 ปี (32–98 ปี) เป็นเพศชายอายุเฉลี่ย 72.0 ปี
(41–98 ปี) และเพศหญิงอายุเฉลี่ย 70.3 ปี (32–93 ปี)
พบในเพศชายจำนวน 63 ไอโซเลต (ร้อยละ 55.3) โดย
เชื้อส่วนใหญ่แยกได้จากตัวอย่างสิ่งส่งตรวจปัสสาวะ
จำนวน 47 ไอโซเลต (ร้อยละ 41.2) รองลงมาจากเสมหะ

จำนวน 31 ไอโซเลต (ร้อยละ 27.2) เลือดจำนวน 20 ไอโซเลต (ร้อยละ 17.6)หนองจำนวน 13 ไอโซเลต (ร้อยละ 11.4) และสิ่งส่งตรวจอื่นๆจำนวน 3 ไอโซเลต (ร้อยละ 2.6) ขณะที่เชื้อส่วนใหญ่แยกได้จากหอผู้ป่วยอายุรกรรมจำนวน 67 ไอโซเลต (ร้อยละ 58.8) รองลงมามีพบเชื้อจากหอผู้ป่วยกุมาร ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการจำแนกในแต่ละชนิดสิ่งส่งตรวจและแผนกรับการรักษาของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem (CR-KP) จำนวน 114 ไอโซเลต

เชื้อ	ชนิดสิ่งส่งตรวจ					แผนกรับการรักษา					
	ปัสสาวะ	เสมหะ	เลือด	หนอง	อื่นๆ	อายุรกรรม	ผู้ป่วยหนัก	ศัลยกรรม	ผู้ป่วยนอก	เด็ก	อื่นๆ
CR-KP จำนวนไอโซเลต (ร้อยละ)	47 (41.2)	31 (27.2)	20 (17.6)	13 (11.4)	3 (2.6)	67 (58.8)	25 (21.9)	9 (7.9)	3 (2.6)	0 (0)	10 (8.8)

การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อจากผลการทดสอบความต่อสารต้านจุลชีพพบว่าเชื้อ CR-KP ทุกตัวต่อยา ertapenem ในขณะที่พบเชื้อร้อยละ 4.4 ที่ยังให้ผลไวต่อยากลุ่ม Carbapenem อื่น คือ doripenem, imipenem และ meropenem โดยค่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของยากลุ่ม Carbapenem มีความแตกต่างกันได้ตามชนิดของสารต้านจุลชีพซึ่ง MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของยา ertapenem และ doripenem มีค่าเท่ากันคือ ≥ 8 mg/L ในขณะที่ MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของยา imipenem และ meropenem มีค่าเท่ากันคือ ≥ 16 mg/L สำหรับยากลุ่มอื่นพบว่ายากลุ่ม aminoglycosides เป็นกลุ่มยาให้ผลความไวต่อยาสูงสุด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง amikacin ที่พบเชื้อไวต่อถึงร้อยละ 87.8 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลของความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ: Minimal inhibitory concentration (MIC) levels: MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀ (mg/L) และร้อยละความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *K. pneumoniae* ต่อยากลุ่ม Carbapenem (CR-KP) จำนวน 114 ไอโซเลต

สารต้านจุลชีพ	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	% Susceptible
Ertapenem	2 - ≥ 8	≥ 8	≥ 8	0
Doripenem	≤ 0.12 - ≥ 8	≥ 8	≥ 8	4.4
Imipenem	≤ 0.25 - ≥ 16	≥ 16	≥ 16	4.4
Meropenem	≤ 0.25 - ≥ 16	≥ 16	≥ 16	4.4
Ceftriaxone	16 - ≥ 64	≥ 64	≥ 64	0
Ceftazidime	16 - ≥ 64	≥ 64	≥ 64	0
Cefepime	4 - ≥ 64	≥ 64	≥ 64	0
Amikacin	≤ 2 - ≥ 64	≥ 2	≥ 64	87.8
Ciprofloxacin	≤ 0.25 - ≥ 4	≥ 4	≥ 4	20.2
Levofloxacin	≤ 0.12 - ≥ 8	4	≥ 8	23.2
Amoxycillin/clavulanic acid	16 - ≥ 32	≥ 32	≥ 32	0
Piperacillin/tazobactam	32 - ≥ 128	≥ 128	≥ 128	0

MIC₅₀, MIC₉₀ = เปอร์เซ็นไทล์ของ MIC ที่ 50 และ 90

การตรวจยืนยันหาชนิดยีนควบคุมการสร้าง เอนไซม์ Carbapenemase

จากผลการตรวจหาชนิดยีนควบคุมการสร้าง
เอนไซม์ Carbapenemase โดยวิธีมัลติเพล็กซ์พีซีอาร์ของเชื้อ
CR-KP จำนวน 41 ไอโซเลต พบเชื้อที่มียีนควบคุมการ
สร้างเอนไซม์ Carbapenemase ทั้งสิ้นจำนวน 39 ไอโซเลต
(ร้อยละ 95.1) โดยพบยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ NDM
มีความชุกมากที่สุดจำนวน 37 ไอโซเลต (ร้อยละ 90.2)
และตรวจพบชนิดเอนไซม์ NDM ร่วมกับเอนไซม์ OXA-
48 like จำนวน 2 ไอโซเลต (ร้อยละ 4.9) นอกจากนี้
พบเชื้อจำนวน 1 ไอโซเลต ที่มียีนดื้อยา colistin (*mcr-1*)

อภิปรายผล

จากการศึกษาสถานการณ์เชื้อ *K. pneumoniae*
ดื้อยาในกลุ่ม Carbapenem (CR-KP) ของโรงพยาบาล
อุตรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2558 – 2560 จากตัวอย่าง
ลิ้งส่งตรวจที่ส่งมาตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา
กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ และพยาธิวิทยาคลินิกครั้งนี้
พบเชื้อรวมร้อยละ 8.2 และอัตราพบเชื้อในแต่ละปีร้อยละ
8.8, 8.4 และ 7.2 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่ามีการแพร่
ระบาดของเชื้อนี้ในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์อยู่แล้ว โดย
อุบัติการณ์การพบเชื้อมีค่าต่ำกว่าสถิติการรายงานจาก
ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National
Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand:
NARST) ในประเทศไทย สำหรับเชื้อที่แยกได้ในปี พ.ศ.
2560 ของเขต (เขตบริการสุขภาพที่ 2) พบร้อยละ 16.3
และของประเทศไทย (ร้อยละ 11.1) และการศึกษาของ
ธิดารัตน์ เนติกุล และคณะ²⁰ ที่ศึกษาในโรงพยาบาล
มหาวิทยาลัยในประเทศไทยปี พ.ศ. 2558 พบร้อยละ 19.9
รวมถึงการรายงานในหลายประเทศ เช่น ฟิลิปปินส์ (ร้อยละ
17) เวียดนาม (ร้อยละ 24) จีน (ร้อยละ 36) อินเดีย (ร้อยละ
59) อย่างไรก็ตาม สถิติที่พบยังมีค่าสูงกว่าบางประเทศ
ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น มาเลเซีย (ร้อยละ 5)²¹

เมื่อพิจารณาจากอายุของผู้ป่วยติดเชื้อมีอายุ
มากกว่า 70 ปี และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อย
1.2 เท่า (63 ราย : 51 ราย) โดยเชื้อที่แยกได้มาจาก

ผู้ป่วยต่าง ๆ มีการกระจายทั่วไปไม่จำเพาะแห่ง และ
ส่วนใหญ่พบติดเชื้อมากกว่าร้อยละ 50 มาจากผู้ป่วย
อายุรกรรมซึ่งปัจจัยเสี่ยงน่าจะมาจากการใช้สารต้านจุลชีพ
ที่ออกฤทธิ์กว้างในปริมาณที่สูง ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้ป่วย
สูงอายุและมีจำนวนผู้ป่วยและตัวอย่างส่งตรวจจำนวนมาก
โดยข้อมูลที่ได้มีผลใกล้เคียงกับผลการศึกษาของวีรวรรณ
อาชีวะ²² ที่ศึกษาเชื้อที่แยกได้จากโรงพยาบาลพระปกเกล้า
ในปี พ.ศ. 2557 – 2558 ซึ่งพบการติดเชื้อจากผู้ป่วย
อายุรกรรมถึงร้อยละ 70 และผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุมากกว่า
60 ปี แต่พบการติดเชื้อในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย

จากผลการทดสอบความไวของเชื้อ CR-KP ต่อ
สารต้านจุลชีพจำนวน 12 ชนิด พบว่าเชื้อให้ผลดีต่อสาร
ต้านจุลชีพไม่เฉพาะต่อยากลุ่ม β -lactams เท่านั้น และ
เชื้อยังดื้อต่อยาเกือบทุกชนิดที่ใช้ทดสอบยกเว้นยาในกลุ่ม
aminoglycosides (amikacin) ที่ยังพบเชื้อที่ไวแต่พบได้
น้อยกว่าร้อยละ 90 โดยข้อมูลที่ได้สูงกว่าการศึกษาของนิตยา
สิงห์พลทัน²³ ที่ศึกษาเชื้อที่แยกได้จากโรงพยาบาลมหาราช
นครราชสีมาในปี พ.ศ. 2555 พบเชื้อไวร้อยละ 48 และการ
ศึกษาของธิดารัตน์ เนติกุล และคณะ²¹ พบเชื้อไวร้อยละ 46.8

จากการตรวจหาชนิดยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์
Carbapenemase ในตัวอย่างเชื้อ CR-KP จำนวน 41
ไอโซเลต พบถึงร้อยละ 95.1 ที่มียีนควบคุมการสร้างเอนไซม์
Carbapenemase แสดงถึงกลไกหลักเกิดจากการการสร้าง
เอนไซม์ ซึ่งเป็นชนิดเอนไซม์ NDM มากที่สุดร้อยละ 90.2
โดยส่วนใหญ่พบเพียงชนิดเดียว และหลากหลายในชนิด
ตัวอย่างตรวจ โดยตรวจพบจากเชื้อในตัวอย่างปัสสาวะ
ร้อยละ 41 รองลงมาพบในเสมหะร้อยละ 30.7 และเลือด
ร้อยละ 15.4 ตามลำดับ ซึ่งแสดงถึงการระบาดเฉพาะยีน
*bla*_{NDM} ในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลที่ได้
จากโรงพยาบาลเครือข่าย 25 แห่ง ของโครงการพัฒนา
ระบบเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพระดับชาติสู่ระดับโลก
(Enhancing Incorporation of Global and National
Antimicrobial Resistance Surveillance: EIGNA)²⁴ พบ
เอนไซม์ชนิด NDM เพียงร้อยละ 43.2 (จำนวน 473 จาก
1,096 ไอโซเลต) นอกจากนี้ยังพบเชื้อ 1 ไอโซเลต ที่แยก
ได้ในปี พ.ศ. 2560 ตรวจพบทั้งยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์

Carbapenemase และยีนดื้อยา colistin (*mcr-1*) ในตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยหนักศัลยกรรม ซึ่งเป็นผู้ป่วยรายแรกที่มีการตรวจพบการติดเชื้อดื้อยาชนิดนี้ในโรงพยาบาลแห่งนี้ โดยการพบยีนดื้อยา Carbapenem และ *mcr-1* นั้นได้มีรายงานการพบในหลายพื้นที่ของประเทศไทย เช่น รายงานการศึกษาของอภิชัย ศรีจันทร์ และคณะ²⁵ ที่พบ *mcr-1* และ *bla*_{NDM-1} and *bla*_{OXA-232} ในเชื้อ *K. pneumoniae* ที่แยกได้จากโรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ จังหวัดชลบุรี ในปี พ.ศ. 2560

จะเห็นได้ว่าเชื้อ CR-KP สายพันธุ์ที่มีการสร้างเอนไซม์ Carbapenemase เชื้อให้ผลต่อสารต้านจุลชีพเกือบทุกชนิดที่ใช้ในการทดสอบ จึงเป็นข้อจำกัดในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อชนิดนี้ ดังนั้นห้องปฏิบัติการจึงควรรายงานค่า MIC ของยาในกลุ่ม Carbapenem หรือทดสอบชนิดยาเพิ่มเติมเพื่อเป็นแนวทางให้แพทย์ใช้สำหรับการรักษาในผู้ป่วยโรคติดเชื้อชนิดนี้ จากข้อมูลที่พบในการศึกษาเชื้อ CR-KP ครั้งนี้พบว่ากลไกหลักของการดื้อยาในกลุ่ม Carbapenem คือ เชื้อสร้างเอนไซม์ Carbapenemase และเป็นชนิดยีน *bla*_{NDM} และยังมี การตรวจพบยีนดื้อยา colistin (*mcr-1*) ร่วมด้วย และจากการเฝ้าระวังการแพร่กระจายเชื้อของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ปัจจุบันยังไม่พบการติดเชื้อดื้อยา colistin (*mcr-1*) อย่างไรก็ตามการพบเชื้อในหลายพื้นที่จึงมีโอกาสให้เกิดการระบาดได้ง่าย เช่นเดียวกับการศึกษาของภคพันธ์ สาดสี² พบว่า ปัญหาการติดเชื้อดื้อยาที่พบในโรงพยาบาลเป็นปัญหาที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการระบาดและแพร่เชื้อของยีนดื้อยาชนิดนี้ในโรงพยาบาล ต้องอาศัยความร่วมมือของทุกภาคส่วนเข้ามามีบทบาท และช่วยแก้ปัญหาอย่างบูรณาการเพื่อช่วยการลดการเกิดเชื้อดื้อยา และควบคุมการแพร่กระจายเชื้อที่จะเกิดขึ้นในอนาคตต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณาจารย์หลักสูตรอบรมเทคนิคการแพทย์เฉพาะทาง 16 หน่วยกิต สาขาจุลชีววิทยาคลินิกแขนงวิชาแบคทีเรียดื้อยา คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และเจ้าหน้าที่ผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการรวบรวมข้อมูล และจัดทำรายงานวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, Kaiser AM, Hoffman PN, et al. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure. J Hosp Infect 2001 Nov; 49(3): 183–92. doi: 10.1053/jhin.2001.1066. PMID: 11716635.
2. Sadsee P. The prevalence of carbapenem resistant Enterobacteriaceae at Somdejphrachaoatsinmaharaj Hospital, Tak. Bamras J 2019; 13(2): 78–86. (in Thai)
3. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Med 2006 Jun; 119(6 Suppl 1): S20–8. doi: 10.1016/j.amjmed. 2006. 03.013. PMID: 16735147.
4. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant beta-lactamases. Ann N Y Acad Sci 2013 Jan; 1277: 84–90. doi: 10.1111/nyas.12023. PMID: 23346859.
5. MacKenzie FM, Forbes KJ, Dorai-John T, Amyes SG, Gould IM. Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Lancet 1997 Sep 13; 350 (9080): 783. doi: 10.1016/s0140-6736(05) 62567-6. PMID: 9298003.
6. Meybeck A, Laurans C, Broucqsaule-Dedrie C, Vanbaelinghem C, Verheyde I, Ledez R, et al. Rapid containment of coincident outbreaks with 2 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an intensive care unit. Am J Infect Control 2014 Aug; 42(8): 929–31. doi: 10.1016/j.ajic. 2014.04.015. PMID: 24950921.

7. Zweigner J, Gastmeier P, Kola A, Klefisch FR, Schweizer C, Hummel M. A carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak following bronchoscopy. *Am J Infect Control* 2014 Aug; 42(8): 936–7. doi: 10.1016/j.ajic.2014.04.022. PMID: 24939515.
8. Matsumura Y, Tanaka M, Yamamoto M, Nagao M, Machida K, Ito Y, et al. High prevalence of carbapenem resistance among plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during outbreaks in liver transplantation units. *Int J Antimicrob Agents* 2015 Jan; 45(1): 33–40. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.015. PMID: 25455850.
9. Stillwell T, Green M, Barbadora K, Ferrelli JG, Roberts TL, Weissman SJ, et al. Outbreak of KPC-3 producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a US pediatric hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015 Dec; 4(4): 330–8. doi: 10.1093/jpids/piu080. PMID: 26582872.
10. National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand. Situation of antimicrobial resistance 2000 – 2018 [internet]. 2019 [cited 2019 May 10]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000–2018–12M.pdf>. (in Thai)
11. National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand. Antibigrams by health service area [internet]. 2019 [cited 2019 May 10]. Available from: http://narst.dmsc.moph.go.th/rmscantibiograms/2017/12/02_12M2017_All.pdf. (in Thai)
12. National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand. Antibigrams [internet]. 2019 [cited 2019 May 10]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2017/12/Jan-Dec2017-All.pdf>. (in Thai)
13. National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand. Antibigrams [internet]. 2019 [cited 2019 May 10]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/news001.html>. (in Thai)
14. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 Oct; 30(10): 972–6. doi: 10.1086/605922.
15. Hoxha A, Karki T, Giambi C, Montano C, Sisto A, Bella A, et al. Attributable mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a prospective matched cohort study in Italy, 2012–2013. *J Hosp Infect* 2016 Jan; 92(1): 61–6. doi: 10.1016/j.jhin.2015.06.018. PMID: 26319590.
16. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012 Oct; 55(7): 943–50. doi: 10.1093/cid/cis588. PMID: 22752516.
17. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(1): E23–30.
18. Melvin P, Jean B, Shelley Campeau, George M, Marcelo F, Romney M, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fort Wayne: Clinical and laboratory standards institute; 2018.

19. Hatrongjit R, Kerdsin A, Akedac Y, Hamadad S. Detection of plasmid-mediated colistin-resistant and carbapenem-resistant genes by multiplex PCR. *MethodsX* 2018 may 25; 5: 532-6. doi: 10.1016/j.mex.2018.05.016. PMID: 30023315.
20. Netikul T, Kiratisin P. Genetic characterization of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and the spread of carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumonia* ST340 at a University Hospital in Thailand. *PLoS One* 2015 sep 25; 10(9): e0139116. doi: 10.1371/journal.pone.0139116. PMID: 26407326.
21. The Center for Disease. Dynamics Economics & Policy. ResistanceMap: Antibiotic resistance [Internet]. [cited 2019 may 10]. Available from: <https://resistance-map.cddep.org/AntibioticResistance.php>.
22. Arsheewa W. Prevalence of carbapenemase enzyme in clinical isolates of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from Prapokklao Hospital in 2012-2013. *J Prapokklao Hosp Clin Med Educate Center* 2016; 33(4): 213-25. (in Thai)
23. Singpoltan N. Carbapenems Resistant Enterobacteriaceae surveillance in Maharat Nakhonratchasima Hospital. *J Med Technol Assoc Thai* 2014; 42(2): 4931-9. (in Thai)
24. Sangkitphon S, Paweenakittipon W, Untharikaka E, Bunsang K, Phaopang P, et al. Enhancing incorporation of global and national antimicrobial resistance surveillance. Nonthaburi: US Embassy in Bangkok; 2018. (in Thai)
25. Srijan A, Margulieux KR, Ruekit S, Snesrud E, Maybank R, Serichantalergs O, et al. Genomic characterization of nonclonal mcr-1-positive multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* from clinical samples in thailand. *Microb Drug Resist* 2018 May; 24(4): 403-10. doi: 10.1089/mdr.2017.0400. PMID: 29688801.