

ระบาดวิทยาและปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ต้องยากุ่มคาร์บาพีแนม ในสถาบันบำราศนราดูร

อัญชญา ถาวรวัน, วท.ม.*

ปฐมา สุทธา, พบ.

พรนภา พูลลาภผล, วท.บ.

สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

ความสำคัญและวัตถุประสงค์ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) เป็นแบคทีเรียในวงศ์ Enterobacteriaceae ต้องต่อยากุ่ม carbapenem การติดเชื้อ CRE พบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) ครั้งแรกปี 2549 จากนั้นมีการรายงานแพร่กระจายไปทั่วโลก การศึกษาครั้งนี้เพื่อศึกษาระบาดวิทยา CRE ที่พบในผู้ป่วยในสถาบันฯ ระหว่างปี 2557-2561 วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยยืนยันติดเชื้อ CRE 68 ราย จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Enterobacteriaceae ที่มารักษาที่สถาบันบำราศนราดูร รวม 5,917 ราย ระหว่างปี 2557-2561 โดยศึกษาเชื้อ CRE ที่มียีนดื้อยา ชนิด *bla*NDM-1, *bla*OXA, *bla*IMP, *bla*KPC และ *bla*VIM ที่สัมพันธ์กับอายุ เพศ ปัจจัยร่วมการเสียชีวิตของผู้ป่วย ผลการศึกษา จากปี 2557-2561 พบผู้ป่วย 68 ราย ติดเชื้อ CRE เป็นเชื้อที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีแนมที่มียีนลักษณะหลากหลาย เช่น *bla*NDM-1, *bla*OXA หรือ *bla*IMP เพียงอย่างเดียว, หรือพบ *bla*NDM-1 ร่วมกับ *mcr*-1 หรือ *bla*NDM-1 ร่วมกับ *bla*IMP หรือไม่พบ ยีนทั้ง 5 ยีนเลย พบเป็นผู้ป่วยเพศชาย 41 รายมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 60.3) พบในผู้ป่วยสูงอายุ 49 ราย ที่อายุ 60 ปีหรือมากกว่า (ร้อยละ 72.1) พบผู้ป่วย 10 รายเสียชีวิตจากการติดเชื้อ CRE (ร้อยละ 0.2) สรุปและวิจารณ์ สถานการณ์ของเชื้อแบคทีเรียดื้อยา Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในสถาบันบำราศนราดูร ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2561 จากการศึกษาพบว่ามีความชุกของอัตราการติดเชื้อ CRE พบเพิ่มจากร้อยละ 0.4 เป็นร้อยละ 1.2 พบเป็น *bla*NDM-1 ร่วมกับ *bla*OXA มากสุด (ร้อยละ 27.9) เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่พบเป็น CRE มากที่สุดคือ เชื้อ *K. pneumoniae* แต่ยังไม่พบ *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) ผู้ป่วยสูงอายุเพศชายเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ CRE มากที่สุด โดยข้อมูลที่พบนี้เป็นประโยชน์กับการนำไปประยุกต์ใช้ในการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้ต่อไป

คำสำคัญ: Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), ผู้ป่วยสูงอายุเพศชาย, สถาบันบำราศนราดูร

Received: 10/10/2565

Revised: 10/12/2565

Accepted: 27/12/2565

*อัญชญา ถาวรวัน ผู้รับผิดชอบบทความ

Epidemiology and Risk Factors for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infection: a Study in Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute

Unchana Thawornwan MSc.*

Patama Suttha MD.

Ponnapa Poonlabphol BSc.

Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Department of Disease Control, Thailand

ABSTRACT

Background and Objectives: Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) are strains of enterobacteriaceae resist to carbapenem. Nowadays, CRE has been spreading worldwide and become the leading cause of mortality and outbreaks in healthcare setting. Hence, active surveillance of CRE in hospital could contribute to effective infection management and control. The aims of this study are to elucidate epidemiological data of CRE infection and to analyze risk factors related to the infection from medical records of patients admitted to the Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute during 2014 - 2018. **Method:** The data of confirmed CRE infection were collected from medical records of 5,917 Enterobacteriaceae-infected patients that admitted to the Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute during 2014 - 2018. The data of resistance-associated gene profile of CRE including *bla*NDM-1, *bla*OXA, *bla*IMP, *bla*KPC, and *bla*VIM were also collected and analyzed the association with age, gender and mortality rate in the patients. **Result:** There were 68 CRE-infected patients were identified during 2014 - 2018. The identified CRE that were carbapenemase producing-CRE (CP-CRE) had a variety pattern of resistance-associated gene profile i.e., carrying individual *bla*NDM-1, *bla*OXA and *bla*IMP, carrying *bla*NDM-1, *mcr*-1 and *bla*NDM-1 and *bla*IMP combinatorial genes, and carrying none of the five genes. Among the CRE-infected patients, most of them were male (60.3%) and elderly, 60 years of age or older, (72.1%). The fatality rate found in the CRE-infected patients was 0.2%. Association between resistance-associated gene profile and the above-mentioned parameters warrants further study. **Conclusion and Discussion:** The prevalence of CRE infection in Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute had increased from 0.4 % to 1.2 % since the year 2014 to 2018, of those, most of them were *bla*NDM-1 combined with *bla*OXA (27.9%). The most common species isolated from the patients's samples were *K. pneumoniae*. Among them, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing bacteria were not found. Male elderly were vulnerable for CRE infection. The gained data will be beneficial to implementation of policy for infection control and management in the healthcare setting.

Key words: Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE), *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC), Male elderly, Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute

*Corresponding Author: Unchana Thawornwan

บทนำ

Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) เป็นแบคทีเรียในแฟมิลี Enterobacteriaceae ที่ต่อต่อยากลุ่ม carbapenem ตัวใดตัวหนึ่ง การติดเชื้อ CRE มีความสัมพันธ์กับอัตราการเจ็บป่วย (morbidity rate) และอัตราการตาย (mortality rate) ที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาผู้ป่วยก่อนทราบผลการเพาะเชื้อไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ กลไกการดื้อยาส่วนใหญ่เกิดจากการสร้างเอนไซม์ carbapenem ซึ่งมีหลายชนิด และมีการแบ่งเป็น class ต่าง ๆ เช่น Class A เช่น *blaKPC* (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) Class B เช่น *blaNDM-1* (New Delhi metallo-beta-lactamase 1) *blaIMP* (Imipenemase metallo-beta-lactamase) *blaVIM* (Verona integrin-encoded metallo-beta-lactamase) และ Class D เช่น *blaOXA* (Oxacillinase) หลังจากพบเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2549 หลังจากนั้นมีการรายงานการพบเชื้อ CRE แพร่กระจายไปทั่วโลก ในประเทศไทยจากข้อมูลในปี พ.ศ. 2558 พบว่ามีเชื้อ *Escherichia coli* และ *K. pneumoniae* ดื้อ carbapenem ร้อยละ 0.9 และ 4.9 ตามลำดับ เพิ่มขึ้นจากเดิมในปี 2553 ซึ่งพบ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ดื้อ carbapenem เพียงร้อยละ 0.8 และ 0.3 ตามลำดับ สำหรับในสถาบันบำราศนราดูร ได้มีการทดสอบในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาหาเชื้อ CRE มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 โดยการศึกษาอุบัติการณ์ของเชื้อ CRE ครั้งนั้นพบ *E. coli* ดื้อ carbapenem ร้อยละ 0.5 และไม่พบ *K. pneumoniae* ดื้อ carbapenem ซึ่งได้ใช้การทดสอบการหาการสร้างเอนไซม์ carbapenemase ด้วยวิธี Modified Hodge Test (MHT) เพื่อคัดกรองทาง phenotype ทำนายระบาดวิทยาของเชื้อ CRE ในการสร้างเอนไซม์คาร์บาพีแนมด้วยยีน *blaKPC* และการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพต่อยา กลุ่ม carbapenem ด้วย วิธี disk diffusion และ วิธี Minimum Inhibitory Concentration (MIC) จากการเฝ้าระวังโดยการดูผลความไวต่อสารต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem ไม่พบเชื้อ CRE อีก จนกระทั่งปี พ.ศ. 2557 ได้พบเชื้อ CRE ในสถาบันฯ อีกครั้ง และเพื่อเพิ่ม

ความถูกต้องครอบคลุมในการตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase ได้ทุกกลุ่ม ในปี พ.ศ. 2560 ได้เพิ่มวิธีการตรวจหาการสร้างเอนไซม์นี้ด้วยวิธี Modified Carbapenem Inactivation Method (mCIM) เพื่อคัดกรองทาง phenotype ทำนายระบาดวิทยาของเชื้อ CRE ในการสร้างเอนไซม์คาร์บาพีแนมด้วยยีน *blaNDM-1* ซึ่งการทดสอบการสร้างเอนไซม์ carbapenemase ทั้งสองวิธี จะทดสอบควบคู่กันไปทุกครั้ง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 เป็นต้นมา และสายพันธุ์เชื้อจุลชีพที่เป็น CRE จะส่งยืนยันเพื่อหาชนิดยีน จากโครงการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ ของสถาบันวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 จนถึงปัจจุบัน โดยตรวจยีนดื้อยาของเชื้อ CRE 5 ยีนที่พบบ่อย ได้แก่ *blaNDM-1*, *blaOXA*, *blaIMP*, *blaKPC* และ *blaVIM*

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาทางระบาดวิทยา ชนิดของเชื้อ CRE ที่พบในผู้ป่วยในสถาบันบำราศนราดูรระหว่างปี พ.ศ. 2557- 2561
2. เพื่อศึกษาลักษณะของผู้ป่วยในสถาบันบำราศนราดูรที่ติดเชื้อ CRE

วิธีการศึกษา

โครงการวิจัยนี้ดำเนินการหลังผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในการวิจัยในคน รหัสโครงการ: S007h/62_ExpD ในการศึกษาครั้งนี้จะมีการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) คำนวณเป็นค่าร้อยละและใช้การพรรณนา (descriptive) โดยประชากรที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อดื้อยา carbapenem จากสิ่งส่งตรวจทุกชนิด เช่น เลือด น้ำจากช่องต่าง ๆ ของร่างกาย ปัสสาวะ เสมหะ หนองแผล ต่าง ๆ ที่ส่งมาตรวจวิเคราะห์ในสถาบันบำราศนราดูร ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 - 31 ธันวาคม 2561 เพื่อศึกษาเกี่ยวกับระบาดวิทยาของเชื้อ CRE ในสถาบันบำราศนราดูร รวมทั้งลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ CRE โดยการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ โดยวิธี

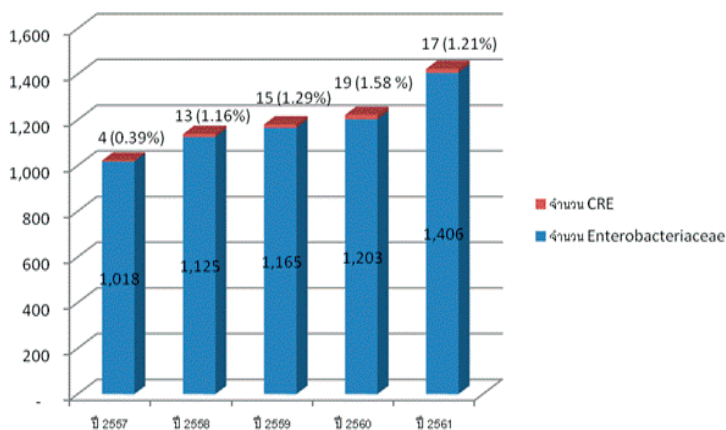
Kirby-Bauer disk Diffusion Test ด้วยยากลุ่มคาร์บาพีเนมที่ใช้ในสถาบันบำราศนราดูร ได้แก่ertapenem, meropenem และ imipenem และหากพบว่า ผลของการทดสอบด้วย disk ให้การแปลผลความไวต่อยาต้านจุลชีพอยู่ในช่วง intermediate (I) หรือ resistant (R) ต่อยาชนิดใด ๆ จะทดสอบยืนยันต่อ ด้วยการทดสอบหาความเข้มข้นของยาน้อยที่สุดที่สามารถฆ่าเชื้อได้ (Minimal Inhibitory Concentration; MIC) ด้วยวิธี Agar Gradient Diffusion Test ต่อยาชนิดนั้น ๆ โดยการทดสอบและการแปลผลความไวต่อยาต้านจุลชีพ เพื่อหาเอนไซม์ carbapenemase ในแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ทำตามคำแนะนำของ Clinical Standard Institute ปี พ.ศ. 2557 (ค.ศ. 2014) ถึงปี พ.ศ. 2561 (ค.ศ. 2018) หรือ CLSI M100-S24 January 2014 ถึง CLSI M100-S28 January 2018 ตามลำดับ โดยจะมีการปรับปรุงเนื้อหาทุกปี แต่สำหรับยากลุ่มคาร์บาพีเนมสำหรับการทดสอบกับเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา เมื่อผ่านการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ และการทดสอบหาการสร้างเอนไซม์ carbapenemase ด้วย 2 วิธีข้างต้นแล้ว งานจุลชีววิทยาคลินิก สถาบันบำราศนราดูรจะส่งสายพันธุ์เชื้อจุลชีพที่สงสัยเป็น CRE ส่งไปตรวจยืนยันเชื้อต่อยาที่โครงการเฝ้าระวังเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ สถาบันวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยสถาบันวิทยาศาสตร์สาธารณสุข จะทำการทดสอบให้ ตั้งแต่การวินิจฉัยสายพันธุ์ ด้วยการทดสอบปฏิกิริยาชีวเคมี การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ ทั้ง Kirby- Bauer Disk Diffusion Test และหาความเข้มข้นของยาน้อยที่สุดที่สามารถฆ่าเชื้อได้ (Minimal Inhibitory Concentration; MIC) ด้วยวิธี Agar Gradient Diffusion Test และตรวจหาชนิดของเชื้อ CRE 5 ชนิด ได้แก่ blaNDM-1, blaOXA, blaIMP, blaKPC และ blaVIM และเพิ่ม mcr-1 รวมเป็น 6 ยีน เพื่อดูแนวโน้มการดื้อต่อยา colistin ที่ใช้เป็นยาทางเลือกต่อไป จากนั้นเมื่อได้รับผลการตรวจยืนยันจากสถาบันวิทยาศาสตร์สาธารณสุข ทีมผู้วิจัยจะรวบรวมเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae

ที่มีผลตรวจเพาะเชื้อที่เป็นเชื้อดื้อยาคาร์บาพีเนม Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) จากการทดสอบที่ให้ผลการทดสอบต่าง ๆ ที่เข้าเกณฑ์สงสัยเป็นเชื้อ CRE ได้แก่ เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่มีผลการทดสอบความไวต่อยากลุ่มคาร์บาพีเนม เป็น intermediate หรือ resistant ทั้งวิธี Kirby-Bauer Disk Diffusion Test และผลความเข้มข้นของยาน้อยที่สุดที่สามารถฆ่าเชื้อได้ (Minimal Inhibitory Concentration; MIC) ด้วยวิธี Agar Gradient Diffusion Test จากห้องปฏิบัติการ งานจุลชีววิทยาคลินิกสถาบันบำราศนราดูร ไปประกอบประวัติผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วย นำข้อมูลมาวิเคราะห์และประมวลผลคำนวณค่าร้อยละ เขียนกราฟ และสร้างตารางด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2007 และแปลผล

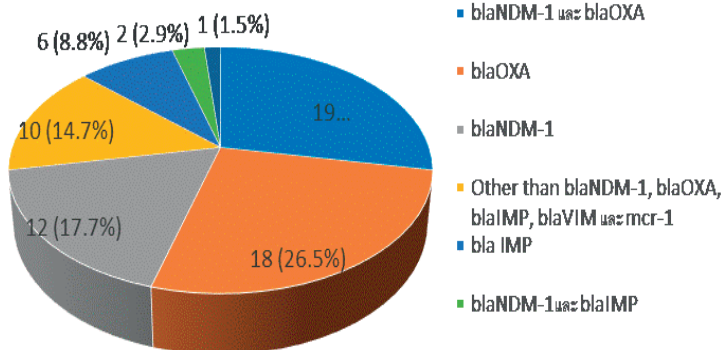
ผลการศึกษา

จากการศึกษาย้อนหลังในสิ่งส่งตรวจทุกชนิด เช่น เลือด น้ำจากช่องต่าง ๆ ของร่างกาย ปัสสาวะ เสมหะ หนองแผลต่าง ๆ จากผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ CRE ในผู้ป่วยที่ส่งมาตรวจวิเคราะห์ในสถาบันบำราศนราดูร ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 - 31 ธันวาคม 2561 ทั้งหมด 68 ราย ดังแสดงในภาพที่ 1

ความชุกของยีนดื้อยาของเชื้อ CRE ได้แก่ blaNDM-1, blaOXA, blaIMP, blaKPC, blaVIM และ mcr-1 เป็นดังนี้ พบผู้ป่วยที่มีเชื้อ CRE พบยีน blaNDM-1 ร่วมกับ blaOXA จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 27.9) ยีน blaOXA จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 26.5) ยีน blaNDM-1 จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 17.7) ยีนอื่น ๆ นอกเหนือจาก blaNDM-1, blaOXA, blaIMP, blaKPC, blaVIM และ mcr-1 จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 14.7) ยีน blaIMP จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 8.8) พบยีน blaNDM-1 ร่วมกับ mcr-1 จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2.9) พบยีน blaNDM-1 ร่วมกับ blaIMP จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.5) ดังภาพที่ 2

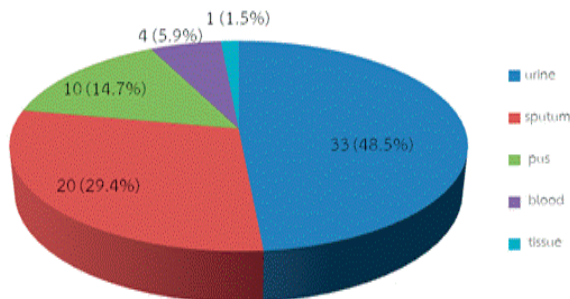


ภาพที่ 1 แสดงจำนวนเชื้อ CRE ที่พบในปี 2557-2561

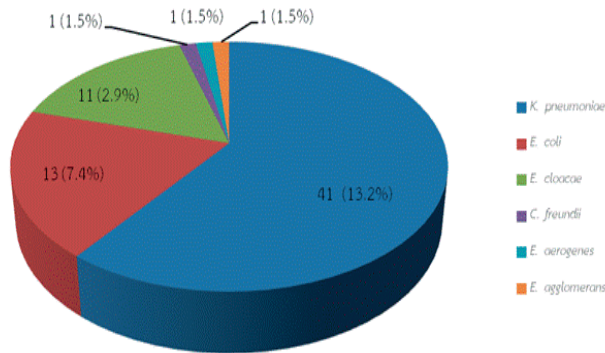


ภาพที่ 2 แสดงจำนวนและร้อยละของยีนที่พบใน CRE

เมื่อพิจารณาจากชนิดสิ่งส่งตรวจ และการติดเชื้อ (pus) จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 14.7) พบจากเลือด CRE ของผู้ป่วย พบการติดเชื้อในปัสสาวะ (urine) มาก (blood) จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 5.9) และพบจากชิ้น ที่สุด จำนวน 33 ราย (ร้อยละ 48.5) พบจากเสมหะ เนื้อ (tissue) 1 ราย (ร้อยละ 1.5) ดังภาพที่ 3 (sputum) จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 29.4) พบจากหนองแผล



ภาพที่ 3 แสดงชนิดสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่พบ CRE



ภาพที่ 4 จำแนกชนิดของเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ของผู้ป่วยที่พบ CRE

เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่พบเป็น CRE มากที่สุด ได้แก่ *K. pneumoniae* จำนวน 41 ราย (ร้อยละ 13.2) ถัดไปพบเป็น *E. coli* จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 7.4) พบ *Enterobacter cloacae* จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 2.9) และพบ *Citrobacter freundii*, *E. aerogenes* และ *E. agglomerans* จำนวนเชื้อละ 1 ราย (ร้อยละ 1.5) ดังภาพที่ 4

ผู้ป่วย 68 ราย เชื้อดื้อยา CRE ที่พบ พบในเพศชาย 41 ราย (ร้อยละ 60.3) เพศหญิง 27 ราย (ร้อยละ 39.7) อายุของผู้ป่วยติดเชื้อ CRE 49 ราย พบในผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 72.1) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CRE ยังมีชีวิตอยู่ จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 1.0) เสียชีวิต จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 0.2)

เมื่อแยกตามเพศ ผู้ป่วยเพศชาย ตรวจพบเชื้อ CRE ที่มียีน *bla*NDM-1 ร่วมกับยีน *bla*OXA ร่วมกัน สูงที่สุดจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 19.1) ผู้ป่วยเพศหญิง ตรวจพบเชื้อ CRE ที่มียีน *bla*OXA เพียงชนิดเดียว สูงที่สุดจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 11.8)

เมื่อแยกตามชนิดสิ่งส่งตรวจ สิ่งส่งตรวจชนิดปัสสาวะ (urine) พบ CRE ที่มียีน มากที่สุดเท่ากับ 3 ชนิด ได้แก่ *bla*NDM-1 ร่วมกับยีน *bla*OXA พบยีนชนิดเดียวคือ *bla*NDM-1 และพบยีนชนิดเดียวคือ *bla*OXA เป็นจำนวนเท่ากันคือ 7 ราย (ร้อยละ 10.3) สิ่งส่งตรวจชนิดเสมหะ (sputum) พบ CRE ที่มียีน *bla*NDM-1 และ *bla*OXA มากที่สุด จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 11.8)

สิ่งส่งตรวจชนิดหนองแผล (pus) ก็พบ CRE ที่มียีน *bla*NDM-1 และ *bla*OXA มากที่สุด จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 5.9) สิ่งส่งตรวจชนิดเลือด (blood) พบ CRE ที่มียีน *bla*OXA มากที่สุด จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2.9)

เมื่อแยกตามชนิดของเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae เชื้อที่พบจำนวนสูงสุด ได้แก่ *K. pneumoniae* จำนวน 41 ราย พบมียีน *bla*NDM-1 ร่วมกับ *bla*OXA สูงที่สุดจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 25.0) รองไปได้แก่ ยีน *bla*OXA ชนิดเดียว พบจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 19.1) เชื้อ *E. coli* จำนวน 13 ราย พบมียีนอื่นนอกเหนือจาก 6 ยีน คือ Other than *bla*NDM-1, *bla*OXA, *bla*IMP, *bla*KPC, *bla*VIM และ *mcr*-1 จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 5.9) รองลงมา ได้แก่ ยีน *bla*OXA ชนิดเดียว พบจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.4) เชื้อ *E. cloacae* จำนวน 11 ราย พบมียีน *bla*IMP สูงที่สุดจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 7.4) รองลงมา ได้แก่ ยีนอื่นนอกเหนือจาก 6 ยีน คือ Other than *bla*NDM-1, *bla*OXA, *bla*IMP, *bla*KPC, *bla*VIM และ *mcr*-1 จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.4) เชื้อ *C. freundii* เชื้อ *E. aerogenes* และเชื้อ *E. agglomerans* พบจำนวนอย่างละ 1 ราย และพบมียีน *bla*NDM-1 ยีน *bla*OXA และยีนอื่นนอกเหนือจาก 6 ยีน คือ ยีน Other than *bla*NDM-1, *bla*OXA, *bla*IMP, *bla*KPC, *bla*VIM and *mcr*-1 ตามลำดับ

อภิปรายผล

การศึกษาในสถาบันบำราศนราดูรครั้งนี้มีความแตกต่างจากสหรัฐอเมริกา อิตาลี กรีซ จีนและโคลัมเบีย กล่าวคือ ไม่พบ CRE ที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase จากยีน *blaKPC* โดยพบครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ 2539 ที่สหรัฐอเมริกาในเชื้อ *K. pneumoniae* จึงได้รับชื่อว่า *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) หลังจากนั้นพบมีการแพร่ระบาดไปหลายประเทศทั่วโลก เช่น อิตาลี กรีซ จีน โคลัมเบีย¹⁻²

เชื้อ CRE ที่พบในสถาบันบำราศนราดูร มีความชุกของเชื้อที่สามารถสร้างเอนไซม์ carbapenemase จากยีน *blaNDM-1* เพียงชนิดเดียว ร้อยละ 17.7 คล้ายคลึงกับที่เชื้อ CRE ที่พบในประเทศอินเดีย โดยพบครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ 2551 ในชื่อ New Delhi Metallo- β -lactamase (*blaNDM-1*) ในเชื้อ *K. pneumoniae* จากผู้ป่วยชาวสวีเดนที่เคยรับการรักษาในประเทศอินเดีย และพบมีการแพร่กระจายของเชื้อที่สร้าง *blaNDM-1* อย่างรวดเร็ว³ ซึ่งต่อจากนั้นได้มีการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียที่เป็น *blaNDM-1* ไปทั่วโลก ปัจจุบันพบความชุกของเชื้อ Enterobacteriaceae ที่สร้าง *blaNDM-1* ในประเทศอินเดียและปากีสถานอยู่ระหว่างร้อยละ 5-18.5⁴ นอกจากเอนไซม์ Metallo- β -lactamase สร้างจากยีน *blaNDM-1* แล้วยังพบเอนไซม์ Metallo- β -lactamase ที่สร้างจาก *blaVIM* ซึ่งข้อมูลการศึกษาจากสถาบันบำราศนราดูร ไม่พบเชื้อ CRE ที่มีการสร้างเอนไซม์ carbapenemase จากยีนนี้ นอกจากยีนทั้ง 2 ชนิดในกลุ่มนี้แล้ว ยังพบเชื้อกลุ่มนี้สามารถสร้างเอนไซม์ carbapenemase จากยีน *blaIMP* ได้ ซึ่งเชื้อ CRE ที่พบในสถาบันบำราศนราดูรพบ *blaIMP* ร้อยละ 8.8 และยังพบเชื้อที่สามารถสร้างเอนไซม์จากยีน 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ *blaNDM-1* และ *blaIMP* ร้อยละ 1.5

ยังพบเชื้อ CRE ที่จัดอยู่ในกลุ่ม Class D carbapenemase ซึ่งเอนไซม์สำคัญในกลุ่มนี้คือ OXA โดยมียีนที่ควบคุมการสร้าง คือ *blaOXA* ซึ่งพบครั้งแรกในเชื้อ *Acinetobacter* สำหรับเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ OXA พบได้มากขึ้นโดยเฉพาะ OXA-48

ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบได้มากที่สุด มีรายงานพบครั้งแรกใน *K. pneumoniae* จากประเทศตุรกีในปีพ.ศ. 2544⁵ ในสถาบันบำราศนราดูรพบยีน *blaOXA* เพียงชนิดเดียว ร้อยละ 26.5

เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย จากรายงานของระบบเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา ระดับชาติหรือ National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand (NARST) ข้อมูลในปี พ.ศ 2558 พบว่ามีเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ดื้อ carbapenem ร้อยละ 0.9 และ 4.9 ตามลำดับ⁶ ซึ่งเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับข้อมูลปี พ.ศ 2553 ซึ่งพบว่ามี *E. coli* และ *K. pneumoniae* ดื้อ carbapenem ร้อยละ 0.8 และ 0.3 ตามลำดับ ซึ่งข้อมูลของสถาบันบำราศนราดูร ปีพ.ศ.2560 ที่พบ CRE สูงสุด ร้อยละ 1.58 พบเป็นเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ดื้อ carbapenem ร้อยละ 0.17 และ 1.16 ตามลำดับ คล้ายกับข้อมูลจากรายงานของระบบเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา ระดับชาติ ส่วนปี พ.ศ. 2553 สถาบันบำราศนราดูรยังไม่พบผู้ป่วยติดเชื้อ CRE

ข้อมูลจากการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ 2559-2560 พบว่า เชื้อ *K. pneumoniae* จำนวน 301 สายพันธุ์มี 83 สายพันธุ์ที่สร้าง carbapenemase คิดเป็นร้อยละ 27.6 ในการศึกษานี้ชนิดของ carbapenemase ที่พบมากที่สุด ได้แก่ *blaNDM-1* ร่วมกับ *blaOXA-48* ร้อยละ 63.9 รองลงมาคือ *blaOXA-48*, *blaNDM-1* และ *blaIMP* พบร้อยละ 21.7, 10.8 และ 3.6 ตามลำดับ⁷ ซึ่งคล้ายกับข้อมูลการศึกษาของสถาบันบำราศนราดูรครั้งนี้ กล่าวคือ พบ *blaNDM-1* ร่วมกับ *blaOXA-48* ร้อยละ 27.9 รองลงมาคือ *blaOXA-48*, *blaNDM-1* และ *blaIMP* พบร้อยละ 26.5, 17.7, และ 8.8 ตามลำดับ การศึกษานี้มีความแตกต่างที่พบ Other than *blaNDM-1*, *blaOXA*, *blaIMP*, *blaKPC*, *blaVIM* and *mcr-1*, *blaNDM-1* ร่วมกับ *mcr-1* และ *blaNDM-1* ร่วมกับ *blaIMP* พบร้อยละ 14.7, 2.9 และ 1.5 ตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา

สถานการณ์ของเชื้อแบคทีเรียดื้อยา Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในสถาบัน บำราศนราดรุรตั้งตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2561 จากการศึกษา พบว่ามีความชุกของอัตราการติดเชื้อ CRE พบเพิ่มจากร้อยละ 0.4 เป็นร้อยละ 1.2 โดยมี *bla*NDM-1 ร่วมกับ *bla*OXA มากสุด (ร้อยละ 27.9) เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่พบเป็น CRE มากที่สุดได้แก่ เชื้อ *K.pneumoniae* แต่ยังไม่พบ *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) ผู้ป่วยสูงอายุเพศชายเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ CRE มากที่สุด โดยข้อมูลที่พบนี้เป็นประโยชน์กับการนำไปประยุกต์ใช้ในการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, Rahal JJ, Brooks S, Cebular S, Quale J. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 1; 39(1): 55-60. doi: 10.1086/421495.
2. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, Quale J. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27; 165(12): 1430-5. doi: 10.1001/archinte.165.12.1430.
3. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, Bell JM, Jones RN, Mandes RE. Early dissemination of NDM-1 and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrobial Agents Chemother* 2011; 55: 1274-8.
4. Bharadwaj R, Joshi S, Dohe V, Gaikwad V, Kulkarni G, Shouche Y. Prevalence of New Delhi

- metallo- β -lactamase (NDM-1)-positive bacteria in a tertiary care centre in Pune, India. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Mar;39(3):265-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.027. Epub 2011 Dec 3.
5. Evans BA, Amyes SG. OXA β -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Apr; 27(2): 241-63. doi: 10.1128/CMR.00117-13.
6. National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Thailand. Antibigrams [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 20]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms.html>
7. Nutch S., Tanitha C. and Chusana S. Accuracy of rapid diagnostic test for detect carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* in King Chulalongkorn Hospital, unpublished data, 2017. (in Thai).