

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเชื้อดื้อยาซีอาร์อี (CRE) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษ ในหอผู้ป่วยวิกฤติ โรงพยาบาลเพชรบูรณ์

ณัฐวิภา โลเทศเสถียร, พ.บ., วว.อายุรศาสตร์

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเพชรบูรณ์

บทคัดย่อ

การเกิดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะเป็นปัญหาที่สำคัญที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องและแพร่กระจายอย่างกว้างขวางทั่วโลก การศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบศึกษาข้อมูลย้อนหลังเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษในหอผู้ป่วยวิกฤติ โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเจาะจงเป็นผู้ป่วยที่เกิดเชื้อดื้อยา CRE แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม ICU 42 ราย และกลุ่ม Non-ICU 84 ราย รวมกลุ่มตัวอย่าง 126 ราย เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยเป็นแบบบันทึกข้อมูลจากการทบทวนจากเวชระเบียนของผู้ป่วยในเดือน ตุลาคม 2560 ถึง ธันวาคม 2562 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, Crude Odds Ratio และการวิเคราะห์ถดถอยพหุโลจิสติก ผลการวิจัยพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วย ICU มีเพียง 3 ปัจจัย ได้แก่ การทำหัตถการ On ET Tube เป็นปัจจัยทำให้เกิดการติดเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วยกลุ่ม ICU สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม Non-ICU 4.114 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($1.205 < 95\% \text{ CI} > 14.049$, $p=0.024$) สำหรับปัจจัยการเป็นโรคมะเร็ง และเชื้อก่อโรคสายพันธุ์ bla-NDM include LAT-1 to LAT4, CMY-2 to CMY-7, BIL-1 เป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อดื้อยา CRE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยกลุ่ม Non-ICU สูงถึงร้อยละ 77.9 ($p=0.011$) และ 82.8 9 ($p=0.026$) ตามลำดับ โดยสรุปการป้องกันการปนเปื้อนเชื้อในการทำหัตถการที่ invasive และการค้นหามาตรการการป้องกันและลด colonization ของเชื้อดื้อยา CRE โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงเช่นผู้ป่วยโรคมะเร็ง จะช่วยป้องกันและลดโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยา CRE

คำสำคัญ: ปัจจัย, การเกิดเชื้อดื้อยาซีอาร์อี (CRE), หอผู้ป่วยวิกฤติ

Factors affecting the occurrence of CRE pathogen in Intensive Care Unit patients at Phetchabun hospital

Nutwipa Lokessathien, MD, Dip., Thai Board of Internal Medicine

Medical department, Phetchabun hospital

Abstract

The occurrence of antibiotic resistance is a growing and widespread problem worldwide. This study was an analytical research with retrospective case control study design that aimed to study the factors affecting CRE-resistant pathogenesis in intensive care unit patients at Phetchabun hospital. The subjects were purposive selected for CRE-resistant patients that consisted of two groups: 42 ICU and 84 non-ICU, that overall, 126 subjects were included. The instruments used for the study were recorded form for medical record review during October 2017 to December 2019. Data were analyzed by statistical percentage, mean and standard deviation, Crude odds ratio and Multiple logistic regression analysis. The results showed that there were only three factors involved in CRE-resistant infection in ICU patients including On ET Tube procedure was the cause of CRE-resistant infection in ICU higher than Non-ICU 4.114 times statistically significant ($1.205 < 95\% \text{ CI} < 14.049$, $p = 0.024$). Moreover, factors of cancer and bla-NDM pathogens, including LAT-1 to LAT4, CMY-2 to CMY-7, BIL-1 also were statistically significant risk factors for CRE infection in non-ICU patients up to 77.9% ($p = 0.011$) and 82.8 9 ($p = 0.026$), respectively. In summary, the prevention of contamination in invasive procedures and finding for prophylactic to prevent and reduce colonization of CRE-resistant strains, especially among those patients who at high risk groups such as cancer patients, that should be helpful for prevention and reduction the chance of CRE-resistant infection.

Keywords: Factors, CRE pathogen, Intensive Care Unit patients

บทนำ

โรคติดเชื้อเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย อัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อสูงเป็นอันดับต้นๆ และยังคงสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องในแต่ละปี การรักษาโรคติดเชื้อส่วนใหญ่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ และพบว่าการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียมีค่าใช้จ่ายสูงขึ้นมาก โดยเฉพาะค่าใช้จ่ายโดยตรงจากค่ายาปฏิชีวนะ และการรักษาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ จากการติดเชื้อ สาเหตุที่ค่ายาปฏิชีวนะสูงขึ้นเนื่องจากในปัจจุบันมีการดื้อยาปฏิชีวนะพื้นฐานที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อทั่วไปมากขึ้น ทั้งโรคที่เกิดในชุมชนและในโรงพยาบาล ทำให้ต้องใช้ยาปฏิชีวนะที่มีราคาสูงขึ้น การรักษาก็ยากลำบากขึ้น ทำให้การเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาทวีความรุนแรงและมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะ (antimicrobial resistance; AMR) จึงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญจากสถานการณ์รายงานการดื้อยาที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องและแพร่กระจายอย่างกว้างขวางทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย^(1,2)

จากการศึกษาในประเทศไทยในปัจจุบัน พบว่ามีการติดเชื้อดื้อยาประมาณปีละ 88,000 ราย เสียชีวิตปีละ 38,000 ราย หรือประมาณเกือบร้อยละ 50 คิดเป็นการสูญเสียทางเศรษฐกิจสูงถึง 4.2 หมื่นล้านบาทต่อปี⁽³⁾ เช่นเดียวกับอัตราการติดเชื้อดื้อยาของโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ได้พบว่า ปี 2559 – 2561 มีการติดเชื้อดื้อยาสูงขึ้นโดยปรากฏกลุ่ม CRE เพิ่มขึ้นด้วยจำนวน 8, 22 และ 53 รายตามลำดับ และยังคงมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องและค่าใช้จ่ายจากค่ายาปฏิชีวนะ 10 อันดับแรกที่ใช้เพิ่มสูงขึ้นจาก 24 ล้านบาท เพิ่มขึ้นเป็น 30 ล้านบาท ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเกิดเชื้อดื้อยา

CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาสูง เพื่อนำมาใช้ประโยชน์ในแง่ของการเฝ้าระวัง, การค้นหาแนวทางการป้องกันการติดเชื้อดื้อยา CRE และลดค่าใช้จ่ายในการใช้ยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอัตราการเกิดเชื้อดื้อยา CRE ในแผนกผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์

2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติโรงพยาบาลเพชรบูรณ์

นิยามศัพท์

การเกิดเชื้อดื้อยา หมายถึง การดื้อยาของเชื้อจุลินทรีย์ที่มีต่อยาปฏิชีวนะซึ่งเคยได้ผลดีในการรักษาโรคติดเชื้อชนิดนั้น ประเมินได้จากผลการเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการและรายงานผลความไว (S) และการดื้อยา (R)

การเกิดเชื้อดื้อยา Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) หมายถึง แบคทีเรียในกลุ่ม **Enterobacteriaceae** ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ ในกลุ่ม carbapenem ตัวใดตัวหนึ่ง เป็นสาเหตุให้เกิดการติดเชื้อหรือไม่ก่อโรครักได้ (colonization)

หอผู้ป่วยวิกฤติ หมายถึง หอผู้ป่วยที่รับผู้ป่วยที่มีภาวะการเจ็บป่วยที่ต้องให้การรักษาที่ใช้เครื่องมืออุปกรณ์ช่วยชีวิตที่ต้องการการดูแลอย่างใกล้ชิด เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจ การใช้เครื่องช่วยหายใจ เป็นต้น ในการศึกษาครั้งนี้หอผู้ป่วยวิกฤติจำนวน 3 แห่ง ได้แก่ หอผู้ป่วยวิกฤติอายุรกรรม (ICU-อายุรกรรม) ศัลยกรรม (ICU-ศัลยกรรม) และระบบทางเดินหายใจ (IRCU)

วิธีการ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytical Research) แบบศึกษาข้อมูลย้อนหลัง เปรียบเทียบ 2 กลุ่ม (Retrospective case control study)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในที่มีผลเพาะเชื้อเกิดการติดเชื้อดื้อยา ในเดือน ในช่วงเดือนตุลาคม 2561 ถึงเดือน กันยายน 2562 จำนวน 702 ราย

กลุ่มตัวอย่างถูกคัดเลือกแบบเจาะจง (Purposive sampling) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยในทุกแห่งที่มีผลเพาะเชื้อดื้อยา CRE และมีรายงานผล จากห้องปฏิบัติการที่มีการส่งตรวจสายพันธุ์กรรม (DNA) ยืนยันการเกิดเชื้อดื้อยา CRE จำนวน 171 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยาทั้งหมด 702 ราย คิดเป็นอัตราการติดเชื้อดื้อยา CRE ร้อยละ 24.4 เป็นการติดเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยในทุกแห่ง 136 คน และผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤติ 35 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

2. กลุ่ม control (Non-ICU) เป็นผู้ป่วยที่มีการเกิดเชื้อดื้อยา CRE ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย

1. กลุ่ม case (ICU) เป็นผู้ป่วยที่มีการเกิดเชื้อดื้อยา CRE ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ 3 แห่ง ได้แก่ ICU-อายุรกรรม, ICU-ศัลยกรรม และ ICU โรคระบบทางเดินหายใจ (IRC)

วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยเสนอโครงการวิจัยพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เมื่อผ่านการรับรอง ผู้วิจัยประสานงานกับเจ้าหน้าที่เวชระเบียนและนักเทคนิคการแพทย์เพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลการวิจัย ตรวจสอบผลรายงานการเพาะเชื้อและผลการตรวจสาย

ทั่วไป ได้แก่ หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิงและชาย หอผู้ป่วยศัลยกรรมหญิงและชาย หอผู้ป่วยระบบทางเดินปัสสาวะ หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกหญิงและชาย และหอผู้ป่วยสูติกรรมหลังคลอด

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างด้วยโปรแกรม G*Power กำหนด Power = 0.8, Alpha = 0.05, effect size = 0.3 และ df = 1 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 88 ราย กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยกลุ่ม ICU จำนวน 35 ราย คำนวณเพิ่มร้อยละ 20 ได้กลุ่ม ICU = 42 ราย และกลุ่มควบคุม Non-ICU 1:2 ของกลุ่ม ICU = 84 ราย รวมกลุ่มตัวอย่าง 126 ราย

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) ได้แก่ 1) อายุ 18 ปีขึ้นไป และ 2) ผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อและผลการตรวจสายพันธุ์กรรมยืนยันว่าเป็นการเกิดเชื้อดื้อยา CRE ผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อซ้ำหลายครั้งในรอบการนอนโรงพยาบาลครั้งเดียวกันจะถูกลบเป็น 1 ราย โดยจะไม่นำมานับซ้ำ

เกณฑ์การคัดออก ((Exclusion criteria) ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่า 6 ชั่วโมง และ 2) ผู้ป่วยที่ผลการตรวจส่งตรวจพบการติดเชื้อดื้อยา CRE แต่ผลการตรวจสายพันธุ์กรรมพบว่าไม่ใช่การติดเชื้อดื้อยาชนิด CRE

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือวิจัยเป็นแบบบันทึกที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นในการบันทึกข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยมีผลเพาะเชื้อยืนยันว่าเป็น CRE ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2562

พันธุกรรมการเกิดเชื้อดื้อยา CRE ในรายงานผลการเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการ ทบทวนข้อมูลจากเวชระเบียน และบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นจนครบตามจำนวนของกลุ่มตัวอย่าง

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS โดยใช้สถิติจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ Chi-square test เปรียบเทียบปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเชื้อดื้อยา CRE แบบตัวแปรเดียว ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤติ (ICU) กับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยในทั่วไป (Non-ICU) ด้วยสถิติ Crude Odds Ratio และวิเคราะห์ตัวแปรร่วม ด้วยการวิเคราะห์ถดถอยพหุโลจิสติก (Multiple binary logistic) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยา CRE เป็นเพศชายมากกว่าหญิง ร้อยละ 54 และ 46 ตามลำดับ ส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ขึ้นไปถึงร้อยละ 60.3 อายุเฉลี่ย 64.4 ปี อายุน้อยที่สุด 12 ปี และอายุมากที่สุด 94 ปี ผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อดื้อยาชนิด CRE เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤติ ร้อยละ 33.3 แขนกอายุรกรรมมีการติดเชื้อ CRE สูงที่สุด รองลงมาเป็นแผนกศัลยกรรม ร้อยละ 50.8 และ 11.9 ตามลำดับ และพบในแผนกศัลยกรรมกระดูก และ สูติกรรม ร้อยละ 3.2 และ 0.8 ร้อยละ 87.3 มีโรคประจำตัว เป็นโรคความดันโลหิตสูงมากที่สุด รองลงมาคือ โรคไตวายเรื้อรัง และโรคเบาหวาน ร้อยละ 46, 33.3 และ 30.2 ตามลำดับ นอกจากนี้พบโรคมะเร็งร้อยละ 10.2

2. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยา CRE ไม่มีประวัติการติดเชื้อดื้อยา CRE มาก่อน แต่มีการติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน MDR ร้อยละ 4.0 มีประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะในช่วงเวลา 30 วันก่อนการเข้ารับการรักษาส่งถึงร้อยละ 46 โดยยาปฏิชีวนะที่มีการใช้มากที่สุด 3 อันดับแรก คือ Ceftriaxone, Ceftazidime และ Clindamycin ร้อยละ 24.6, 14.3 และ 7.9 ตามลำดับ ส่วนที่เหลือมีการใช้เป็นส่วนน้อยเพียงไม่ถึงร้อยละ 5

3. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยา CRE ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะก่อนการส่งเพาะเชื้อก่อโรคร้อยละ 65.9 เป็นยาในกลุ่ม Cephalosporin (3rd Generation) มากที่สุด ร้อยละ 69.0, ร้อยละ 50 เป็นยาปฏิชีวนะ Ceftriaxone รองลงมา เป็น กลุ่ม Carbapenem (Meropenem) และ กลุ่ม Antipseudomonas Penicillin (Tazocin) ร้อยละ 22.0 และ 16.7 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มอื่นๆ ใช้เป็นส่วนน้อย ได้แก่ กลุ่ม Penicillin, Macrolide, Aminoglycoside, Cephalosporin (1st Generation), Quinolone และ Clindamycin สำหรับจำนวนยาปฏิชีวนะที่ให้การรักษาร่วมกันพบว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะเพียง 1 ชนิด รองลงมา เป็น 2 และ 3 ชนิด ร้อยละ 38.9, 15.9 และ 7.9 ตามลำดับ และพบผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะ 4 ชนิดร้อยละ 3.2 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะก่อนการ
ส่งเพาะเชื้อก่อโรคของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ
ดื้อยา CRE ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์
(n=126)

ข้อมูลการใช้ยาปฏิชีวนะ	จำนวน (n=126)	ร้อยละ
การให้ยาปฏิชีวนะก่อนการส่งเพาะเชื้อก่อโรค		
ไม่ได้ให้ยาปฏิชีวนะ	43	34.1
ให้ยาปฏิชีวนะ	83	65.9
1. กลุ่ม Penicillin		
Penicillin	7	5.6
Ampicillin	4	3.2
Cloxacillin	1	0.8
2. กลุ่ม Anti-pseudomonas		
Penicillin		
Tazocin	21	16.7
3. Macrolide		
Azithromycin	15	11.9
4. Aminoglycoside	4	3.2
5. Cephalosporin (1 st Generation)	3	2.4
6. Cephalosporin (3 rd Generation)	87	69.0
Ceftriaxone	63	50.0
Ceftazidime	13	10.3
Cefazolin	6	4.8
Fortum	3	2.4
7. Quinolone	10	7.9
8. Carbapenem		
Meropenem	28	22.2
9. Clindamycin	9	7.1
10. อื่น ๆ	49	38.9
จำนวนยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้รับ		
ไม่ได้ให้	43	34.1
1 ชนิด	49	38.9
2 ชนิด	20	15.9
3 ชนิด	10	7.9
4 ชนิด	4	3.2

หมายเหตุ: ผู้ป่วย 1 รายมีการใช้ยาปฏิชีวนะมากกว่า 1
ชนิด

ตารางที่ 2 ลักษณะการเกิดการติดเชื้อดื้อยา CRE
ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยา CRE ใน
โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ (n=126)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (n=126)	ร้อยละ
ลักษณะการเกิดการติดเชื้อดื้อยา CRE		
Colonization	98	77.8
Infection	28	22.2
จำนวนวันนอนโรงพยาบาลที่พบการติดเชื้อดื้อยา CRE		
≤ 3 วัน	58	45.3
4 – 7 วัน	20	15.6
8 – 14 วัน	8	6.3
15 – 21 วัน	8	6.3
22- 29 วัน	6	4.4
30 วันขึ้นไป	26	20.3
Mean = 14.89 วัน, SD = 22.99, Min = 0, Max = 129 วัน		
ระบบหรือตำแหน่งที่เกิดการติดเชื้อ CRE		
ระบบทางเดินปัสสาวะ	68	54.0
แผลผ่าตัด	18	14.3
ระบบกระแสโลหิต	13	10.3
ระบบทางเดินหายใจ	27	21.4
จำนวนระบบหรือตำแหน่งที่เกิดการติดเชื้อ CRE		
1 ระบบหรือตำแหน่ง	121	96.0
2 ระบบหรือตำแหน่ง	5	4.0

4. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยา CRE ได้รับการ
การทำหัตถการก่อนการพบการติดเชื้อดื้อยา CRE สูง
ถึงร้อยละ 88.1 ได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะ:
Foley' cath มากที่สุดร้อยละ 61.0 รองลงมาเป็น
หัตถการใส่ท่อช่วยหายใจ: ET-tube และ การผ่าตัด
ร้อยละ 53.2 และ 24.6 ตามลำดับ หัตถการอื่น ๆ พบ
เป็นส่วนน้อยไม่ถึงร้อยละ 10 ได้แก่ การทำ Double

Lumen, การใส่สาย C-Line, การทำ ICD และการใส่ท่อระบาย Drain ร้อยละ 9.5, 6.3, 3.2 และ 1.6 ตามลำดับ และมีเพียงร้อยละ 11.9 ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยา CRE ที่ไม่มีการทำหัตถการก่อนการพบการติดเชื้อดื้อยา CRE

5. ลักษณะการเกิดการติดเชื้อดื้อยา CRE ส่วนใหญ่เป็น Colonization คือพบเชื้อแต่ไม่ก่อโรคร้อยละ 77.8 และร้อยละ 22.2 เป็น Infection โดยพบว่าระยะเวลาที่ตรวจพบการติดเชื้อดื้อยาภายหลังการนอนโรงพยาบาลนั้นส่วนใหญ่ระยะเวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 วัน สูงถึงร้อยละ 45.5 รองลงมา คือระยะเวลา 30 วันขึ้นไป ร้อยละ 20.3 โดยเฉลี่ย 14.89 วัน ระบบที่เกิดการติดเชื้อดื้อยา CRE เรียงจากมากที่สุ่ดไปหาน้อย คือ ระบบทางเดินปัสสาวะ, ระบบทางเดินหายใจ, แผลผ่าตัด และ ระบบกระแสโลหิต ร้อยละ 54.0, 21.4, 14.3 และ 10.3 ตามลำดับ โดยพบว่าร้อยละ 4.0 เกิดการติดเชื้อดื้อยา CRE 2 ระบบ (ตารางที่ 2)

6. เชื้อดื้อ CRE ที่เกิดจากเชื้อก่อโรค เป็นแบคทีเรียชนิด *Klebsiella pneumoniae* มากที่สุด รองลงมาคือ เชื้อ *Escherichia coli* ร้อยละ 55.6 และ 31.5 ตามลำดับ ที่พบเป็นส่วนน้อยไม่ถึงร้อยละ 5 คือ เชื้อ *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* และ *Citrobacter freundii* ผลการตรวจ DNA ยืนยันการติดเชื้อดื้อยา CRE พบมากที่สุดในสัดส่วนใกล้เคียงกัน ได้แก่ 1) bla NDM, 2) bla OXA48-like, 3) blaNDM, ampC include LAT-1 to LAT-4, CMY-2 to CMY-7, BIL-1 และ 4) blaNDM, ESBL include blaSHV,

ตารางที่ 3 เชื้อก่อโรคการติดเชื้อดื้อยา CRE และผล

การตรวจสายพันธุ์กรรม (DNA) ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยา CRE ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ (n=126)		
ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
เชื้อก่อโรคการติดเชื้อดื้อยา CRE		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	70	55.6
<i>Escherichia coli</i>	46	31.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	4.8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	1.6
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1.6
ผลการตรวจสายพันธุ์กรรม (DNA)		
bla NDM	96	76.2
bla OXA48-like	34	27.0
blaNDM, ampC include LAT-1 to LAT-4, CMY-2 to CMY-7, BIL-1	31	24.6
bla IMP	6	4.8
bla-KPC	6	4.8
bla-VIM	6	4.8
blaNDM, ESBL include blaSHV, blaCTX-M, blaTEM	27	21.4
จำนวน DNA ที่ตรวจพบของการติดเชื้อดื้อยา CRE		
1 ชนิด	66	52.4
2 ชนิด	46	36.5
3 ชนิด	8	6.3
5 ชนิด	4	3.2
6 ชนิด	2	1.6

blaCTX-M, blaTEM ร้อยละ 76.2, 27.0, 24.6 และ 21.4 ตามลำดับ และ ร้อยละ 4.8 เท่ากันอีก 3 ชนิด ได้แก่ bla IMP, bla-KPC และ bla-VIM นอกจากนี้ยังพบว่ามีการตรวจพบ DNA 1 และ 2 ชนิด ร้อยละ 52.4 และ 36.5 และตรวจพบ DNA ในสิ่งส่งตรวจเดียวกันมากถึง 3, 5 และ 6 ชนิด ร้อยละ 6.3, 3.2 และ 1.6 ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

7. การรักษาและผลการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยา CRE ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะโดยยาปฏิชีวนะที่มีการเลือกใช้มากที่สุด ได้แก่ Fosfomycin และ Meropenem ร้อยละ 14.3 และ 12.7 ส่วนที่เหลือพบเป็นส่วนน้อย ระยะเวลาวันนอนโรงพยาบาลส่วนใหญ่ผู้ป่วยต้องนอนรักษานานมากกว่า 30 วันขึ้นไป ร้อยละ 38.9 รองลงมา คือ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 วัน และ 16 – 30 วัน ร้อยละ 34.1 และ 27.0 ตามลำดับ สำหรับผลการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยา CRE เสียชีวิตร้อยละ 32.5 ร้อยละ 61.1 มีอาการดีขึ้น (ตารางที่ 4)

8. ปัจจัยข้อมูลทั่วไปที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อดื้อยา CRE พบว่า ผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยา CRE ในหอผู้ป่วย Non-ICU เป็นโรคมะเร็งสูงกว่าใน ICU อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (75%, 45%, $p=0.001$) สำหรับปัจจัยด้านเพศ ผู้สูงอายุ การมีโรคประจำตัว และการติดเชื้อดื้อยา MDR มาก่อนเข้ารับการรักษา ระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยา CRE ในหอผู้ป่วย Non-ICU กับ ICU ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) โดยผู้ป่วยทั้ง Non-ICU และ ICU ไม่มีประวัติการติดเชื้อดื้อยา CRE มาก่อนเข้ารับการรักษาครั้งนี้ทั้ง 2 กลุ่ม (ไม่ได้แสดงข้อมูล)

ตารางที่ 4 การรักษาและผลการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยา CRE ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ (n=126)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ		
Amikacin	6	4.8
Imipenem	2	1.6
Tigecycline	5	4.0
Tazocin	1	0.8
Gentamycin	1	0.8
Meropenem	16	12.7
Fosfomycin	18	14.3
Colistin	3	2.4
Levofloxacin	2	1.6
Ampicillin	1	0.8
ระยะเวลาวันนอนโรงพยาบาล: LOS		
≤ 15 วัน	43	34.1
16 – 30 วัน	34	27.0
30 วันขึ้นไป	49	38.9
Mean = 38.5 วัน, SD= 47.09, Min = 1 วัน, Max = 368 วัน		
ผลการรักษา		
เสียชีวิต	41	32.5
อาการดีขึ้น	77	61.1
ญาติขอกลับบ้าน	6	4.8
ส่งต่อกลับโรงพยาบาล	2	1.6
กลับบ้าน		

หมายเหตุ: ผู้ป่วย 1 รายได้รับยาปฏิชีวนะมากกว่า 1 ชนิด

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ (ICU) โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ด้วยการวิเคราะห์ถดถอยพหุโลจิสติก (n=126)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ ดื้อยา CRE	Crude OR	p-value	Adjusted OR	95% CI		p-value
				Lower	Upper	
โรคมะเร็ง	.275	.001**	.221	.069	.709	.011*
การติดเชื้อดื้อยา MDR มาก่อน	3.154	.218	.977	.070	13.687	.986
การได้รับยาปฏิชีวนะก่อนมา โรงพยาบาล 30 วัน	.455	.045*	.633	.206	1.938	.423
การได้รับยา Tazocin	3.154	.218	3.034	.309	29.757	.341
การได้รับยา Azithomycin	4.150	.250	4.136	.185	92.342	.370
การให้ยาปฏิชีวนะก่อนพบเชื้อ การติดเชื้อดื้อยา CRE						
การได้รับยา Penicillin	2.842	.185	1.443	.208	10.003	.711
การได้รับยา Ceftazidime	3.718	.030*	1.759	.220	14.040	.594
การได้รับยา Fortum	4.150	.250	8.898	.447	177.142	.152
การได้รับยา Meropenem	2.062	.099	.890	.279	2.835	.843
การได้รับยา Clindamycin	19.529	.006*	5.279	.401	69.511	.206
การได้รับยา Ceftriaxone	.484	.061	.619	.198	1.935	.409
การทำหัตถการ On ET Tube	3.176	.004**	4.114	1.205	14.049	.024*
เชื้อก่อโรค Klebsiella pneumoniae	2.750	.013*	1.842	.330	10.277	.486
เชื้อก่อโรค Escherichia coli	.397	.029*	1.099	.163	7.390	.923
เชื้อดื้อยาสายพันธุ์ bla NDM	.391	.029*	1.215	.350	4.219	.760
เชื้อดื้อยาสายพันธุ์ bla NDM include LAT-1 to LAT4, CMY-2 to CMY-7, BIL-1	.222	.009*	.172	.036	.811	.026*

หมายเหตุ: * = p<0.05, **=p<0.01

9. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรเดียวพบว่าปัจจัยการเป็นโรคมะเร็ง, การได้รับยาปฏิชีวนะก่อนมา โรงพยาบาล 30 วัน,

การได้รับยา Ceftazidime, การได้รับยา Clindamycin, การทำหัตถการ On ET Tube, เชื้อก่อโรค **Klebsiella pneumoniae**, เชื้อก่อโรค **Escherichia coli**, เชื้อดื้อยาสายพันธุ์ bla NDM และ เชื้อดื้อยาสายพันธุ์ bla NDM

include LAT-1 to LAT4, CMY-2 to CMY-7, BIL-1 เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ คีดอยา CRE ในผู้ป่วย ICU เมื่อวิเคราะห์ถดถอยพหุโลจิสติก พบว่ามีเพียง 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อคีดอยาในผู้ป่วยวิกฤติ ได้แก่ การทำหัตถการ On ET Tube เป็นปัจจัยทำให้เกิดการติดเชื้อคีดอยา CRE ในผู้ป่วยกลุ่ม ICU สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม Non-ICU 4.114 เท่า อย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ ($1.205 < 95\% \text{ CI} < 14.049$, $p=0.024$) สำหรับปัจจัยการเป็นโรคมะเร็ง และเชื้อก่อโรคสายพันธุ์ bla NDM include LAT-1 to LAT4, CMY-2 to CMY-7, BIL-1 เป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อคีดอยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยกลุ่ม Non-ICU สูงถึงร้อยละ 77.9 ($p=0.011$) และ 82.8 9 ($p=0.026$) ตามลำดับ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบระยะเวลาการพบเชื้อและผลการรักษาการติดเชื้อคีดอยา CRE ระหว่างผู้ป่วยในกลุ่ม Non-ICU กับ ICU โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ (n=126)

ผลการรักษา	Non-ICU (n=84)		ICU (n=42)		Chi-square test	p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ		
ระยะเวลาวันนอนโรงพยาบาลที่ตรวจพบการติดเชื้อคีดอยา CRE						
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 วัน	45	53.6	13	31.0	26.895	.000***
4 - 7 วัน	16	19.0	4	9.5		
8 - 14 วัน	7	8.3	1	2.4		
15 - 21 วัน	1	1.2	7	16.7		
22 - 28 วัน	5	6.0	1	2.4		
29 วันขึ้นไป	10	11.9	16	38.1		
ลักษณะการติดเชื้อคีดอยา						
Colonization	64	76.2	34	81.0	.367	.544
Infection	20	23.8	8	19.0		
ผลการรักษา						
อาการดีขึ้น	55	65.5	30	71.4	.452	.501
เสียชีวิต	29	34.5	12	28.6		

หมายเหตุ: Non-ICU = ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไป, ICU = ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤติ, ***= $p<0.001$

10. เปรียบเทียบระยะเวลาการพบเชื้อและผลการรักษาการติดเชื้อคีดอยา CRE ระหว่างผู้ป่วยในกลุ่ม Non-ICU พบว่าระยะเวลาวันนอนโรงพยาบาลที่ตรวจพบการติดเชื้อคีดอยา CRE ระหว่างผู้ป่วยในกลุ่ม Non-ICU กับ ICU แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.000$) โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม ICU ส่วนใหญ่เกิดการติดเชื้อคีดอยา CRE ภายหลังเข้ารับการรักษา 29 วันขึ้นไปวัน (38.1 %) และ น้อยกว่าหรือ

เท่ากับ 3 วัน (31.0 %) ในขณะที่ผู้ป่วย non-ICU เกิดการติดเชื้อคีดอยา CRE ภายหลังเข้ารับการรักษาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 วัน (53.6 %) และ 4-7 วัน (19.0 %) ลักษณะการติดเชื้อคีดอยาไม่แตกต่างกันโดยทั้ง 2 กลุ่มเป็นการเกิดเชื้อคีดอยาแบบ Colonization คือตรวจพบเชื้อคีดอยา CRE แต่ไม่ก่อโรค ($p>0.05$) สำหรับการเสียชีวิตพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม Non-ICU มีการเสียชีวิตสูง

กว่าผู้ป่วยกลุ่ม ICU อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (34.5 %, 28.6 %, $p=0.501$) (ตารางที่ 6)

วิจารณ์

การเกิดเชื้อดื้อยา CRE เป็นปัญหาสำคัญในโรงพยาบาลที่เร่งรัดดำเนินการแก้ไขปัญหาเนื่องจากเมื่อแบคทีเรียคือต่อ Carbapenem การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ จะใช้ยา colistin ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้เป็นทางเลือกในการรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในโรงพยาบาลมากขึ้น และรายงานที่พบว่าหลังจากมีการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม colistin จะเริ่มพบการคือต่อยา colistin ซึ่งอาจส่งผลให้ไม่มียาปฏิชีวนะที่จะใช้ในการรักษาและควบคุมการติดเชื้อได้⁽⁴⁾ จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า การติดเชื้อดื้อยา CRE ส่วนมากเป็นแบบ Colonization คือตรวจพบเชื้อแต่ไม่ทำให้เกิดโรคสูงถึง 78% โดยเชื้อดื้อยา CRE ที่พบมากที่สุดคือในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ คือ **Klebsiella pneumonia (CRE)** รองลงมาคือ *Escherichia coli (CRE)* ซึ่งเป็นเช่นเดียวกับหลายๆโรงพยาบาลในประเทศไทย อาทิเช่น โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช, โรงพยาบาลมุกดาหาร, โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี เป็นต้น⁽⁵⁻⁷⁾ เมื่อศึกษาถึงระดับพันธุกรรมพบว่าเชื้อดื้อยา CRE ที่พบในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ จะมี gene ที่พบมากที่สุดคือ blaNDM และ blaNDM include LAT-1 to LAT-4, CMY-2 to CMY-7, BIL-1 ซึ่งเป็น gene ที่สร้าง carbapenems เพื่อมาทำลายยาปฏิชีวนะ นับเป็นเป็นกลไกของการเกิดเชื้อดื้อยา CRE⁽⁸⁻¹¹⁾

ปัจจัยที่ถือเป็นความเสี่ยงของการพบเชื้อดื้อยา CRE คือกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็ง เนื่องมาจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภูมิคุ้มกันต่ำทั้งจากตัวโรคเองและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อีกทั้งต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลบ่อยครั้ง และอาจต้องใช้ยาปฏิชีวนะหลายขนาน ทำให้มีโอกาสตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE

มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ฉะนั้นหากผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับการรักษาที่โรงพยาบาล อาจจะต้องเฝ้าระวังมากขึ้นเพราะผู้ป่วยอาจมีการ colonization ของเชื้อโดยที่ไม่มีอาการ โดยแพทย์หรือพยาบาลผู้ดูแลอาจไม่ทราบ ซึ่งจะเป็นจุดกำเนิดของการแพร่กระจายเชื้อได้ หากไม่มีมาตรการ contact precaution ที่ดีพอ⁽¹²⁻¹³⁾

ในส่วนของการทำหัตถการ พบว่าการใส่ท่อช่วยหายใจสัมพันธ์กับการเกิดเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยกลุ่ม ICU และเกิดเชื้อดื้อยาหลังจากนอนโรงพยาบาล > 29 วันขึ้นไปซึ่งเชื้อที่มักพบในทางเดินหายใจจะเป็น **Klebsiella pneumonia (CRE)** ในขณะที่หัตถการอื่นๆ ไม่ว่าจะเป็นการใส่สายสวนปัสสาวะ (Foley's catheter) ซึ่งเป็นหัตถการที่ทำมากที่สุด, Central line, Double lumen หรือ ICD นั้นแตกต่างกันออกไปไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้หากทำการศึกษาที่มีขนาดตัวอย่างเพิ่มขึ้นมากขึ้นอาจเห็นความแตกต่างของแต่ละปัจจัยมากขึ้นก็เป็นได้ ส่วนกลุ่ม Non-ICU ตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE มากที่สุดคือ ภายใน 3 วันหลังจากนอนโรงพยาบาล และมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 30 วัน มาก่อนพบเชื้อดื้อยา CRE โดยไม่ขึ้นกับชนิดของยาปฏิชีวนะ ซึ่งก็ตรงกันกับที่พบว่าเชื้อส่วนใหญ่เป็นกลุ่ม Colonization จึงทำให้สามารถตรวจพบเชื้อได้ตั้งแต่วันแรกๆของการได้รับการรักษาที่โรงพยาบาล⁽¹²⁾ แต่อย่างไรก็ตามการที่มีเชื้อ colonization อยู่ในร่างกายผู้ป่วยโดยขณะที่ผู้ป่วยยังคงต้องอยู่ในโรงพยาบาล ยังต้องให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ต้องทำหัตถการต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นการใส่ท่อช่วยหายใจ สายสวนเส้นเลือด สายสวนปัสสาวะ ฯลฯ เชื้อที่ colonization ก็สามารถกลายเป็น pathogen ในอนาคตได้ หากลดการ colonization ได้น่าจะลดการเกิดโรคติดเชื้อจากเชื้อดื้อยาได้⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า การใส่ท่อช่วยหายใจเป็นความ

เสี่ยงที่จะทำให้ตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE ในกลุ่มผู้ป่วย ICU ฉะนั้นการลดการใส่ท่อช่วยหายใจ หรือลดระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจให้สั้นที่สุด ก็น่าจะลดการเกิดเชื้อดื้อยา CRE ในกลุ่มผู้ป่วย ICU ได้

เนื่องจากเชื้อดื้อยา CRE ที่โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ พบ ส่วนใหญ่เป็นลักษณะของ Colonization ทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 61.1% ในขณะที่เสียชีวิต 32.5% ซึ่งเป็นอัตราการเสียชีวิตที่ไม่แตกต่างจากอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วย community-acquired sepsis ของโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ แต่มูลค่าของการให้การรักษาและแยกเชื้อนั้นแตกต่างกันอย่างมาก เนื่องจากในกลุ่ม CRE ต้องแยกบุคลากร สถานที่ อุปกรณ์ และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเพื่อ surveillance จุดชี้พจนกว่าจะไม่พบเชื้อ ซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายที่สูงกว่า community-acquired sepsis มาก หากมีวิธีการป้องกันและลดการเกิด colonization ได้ ก็จะทำให้ค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลลดลงได้ ซึ่งวิธีที่จะป้องกันและลดการ colonization ของเชื้อนั้นจะมีปัจจัยใดเพิ่มเติมและจะป้องกันโดยวิธีใด น่าจะต้องได้ทำการศึกษาวิจัยต่อไป

สรุป

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วย ICU มีเพียง 3 ปัจจัย ได้แก่ การทำหัตถการ On ET Tube เป็นปัจจัยทำให้เกิดการติดเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วยกลุ่ม ICU สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม Non-ICU 4.114 เท่า ปัจจัยการเป็นโรคมะเร็ง และเชื้อก่อโรคสายพันธุ์ bla-NDM include LAT-1 to LAT4, CMY-2 to CMY-7, BIL-1 เป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วยกลุ่ม Non-ICU สูงถึงร้อยละ 77.9 และ 82.8 9 ตามลำดับ โดยสรุปการป้องกันการปนเปื้อนเชื้อในการทำหัตถการที่ invasive และการคัดกรองการป้องกันและลด colonization ของ

เชื้อดื้อยา CRE โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงเช่นผู้ป่วยโรคมะเร็ง จะช่วยป้องกันและลดโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยา CRE

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ และอาจารย์แพทย์ทุกท่าน และขอขอบคุณ ดร.กฤตน์ บริรักษ์วานิชย์ หัวหน้าศูนย์วิจัย ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาในการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณพยาบาลควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการที่ให้การสนับสนุนด้านข้อมูลการติดเชื้อดื้อยาทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenem are producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011; 17(10): 1791-1798.
2. World Health Organization. Antibiotic resistance. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>. Accessed June 26, 2018.
3. Panumart Phumart, Tuangrat Phodha, Visanu Thamlikitkul, Arthorn Riewpaiboon†, Phusit Prakongsai, Supon Limwattananon. Health and Economic Impacts of Antimicrobial Resistant Infections in Thailand: A Preliminary Study. Journal of Health Systems Research. 2012; 6(3): 352-360.

4. Ngamprasertchai T, Boonyasiri A, Charoenpong L, Nimitvilai S, Lorchi-rachoonkul N, Wattanamongkonsil L. Effectiveness and safety of polymyxin B for the treatment of infections caused by extensively drug-resistant gram-negative bacteria in Thailand. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 1219-24.
5. กณันท์ สาคี วท.บ. ความชุกของเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก. *Journal of Bamrasnaradura Infectious Disease Institute*. 2019; 13 (2): 78-86.
6. อรพรรณ โอษฐ์วิเศษ. ความชุกของเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลมุกดาหาร. *Department of Health Service Support Journal*. 2020; 16 (2): 20-31.
7. ชลดา ผิงพ่อง พย.ม. อุบัติการณ์ติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา Carbapenems โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี. *วารสารวิชาการแพทย์ เขต 11*. 2559; 30(2): 1-12.
8. นพ.พฤตพงษ์ หนูเพชร, ศ.ดร.นพ.ชัชมา สวนกระต่าย. การดื้อยาของแบคทีเรียแกรมลบ: กลไกและการนำไปใช้ทางคลินิก. *combat the resistance*. ครั้งที่ 1. สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, มกราคม 2561
9. Kiratisin P, Apisarnthanarak A, Laesripa C, Saifon P. Molecular characterization and epidemiology of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* isolates causing health care-associated infection in Thailand, where the CTX-M family is endemic. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;5(8):2818-24.
10. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, Bell JM, Jones RN, Mendes RE. Early dissemination of NDM-1- and OXA-181- producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrobe Agents Chemother*. 2011; 55(3): 1274-8.
11. Shibi A, Al-Agamy M, Memish Z, Senok A, Khader SA, Assiri A. The emergence of OXA-48 and NDM-1 positive *Klebsiella pneumonia* in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2013; 17(12): e1130-3.
12. สุกัญญา บัวชุม. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา Carbapenem : CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลพิจิตร. *วารสารวิจัยและวิชาการสาธารณสุขจังหวัดพิจิตร*. 2563; 1 (1): 1-13.

13. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Khawcharoenporn T, Warren DK. Using an intensified infection prevention intervention to control carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a Thai center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(9): 960-1.
14. Smith HZ, Kendell B. Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae. [Updated 2020 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 January.
15. Ann A Elshamy and Khaled M Aboshanab. A Review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Science OA.* 2020 March; 6(3): FSO438. Published online 2020 Jan 27. doi: 10.2144/fsoa-2019-0098.