Carbapenemase-producing Enterobacterales in Prapokklao Hospital: Retrospective study in 2016-2018

Sasithorn Thaichareon* and Weewan Arsheewa

Department of Medical Technology, Prapokklao Hospital, Ministry of public health, Chanthaburi Province, Thailand

Abstract

Currently, the problem of antimicrobial resistance in hospitalized patients is a worrying problem, specially in the case of Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE). The present work was a retrospective study of 191 unique strains of CRE which were found to be *K. pneumoniae, E. coli* and *E. cloacae* in 135 (70.7%), 44 (23.0%), 12 (6.3%) isolates, respectively. Of these, bla_{NDM}, $bla_{OXA-48-like}$, bla_{IMP}, bla_{NDM} with $bla_{OXA-48-like}$, bla_{NDM} with *ampC* and other genes were found in 86 (45.0%), 42 (22.0%), 30 (15.7%), 8 (4.2%), 7 (3.7%), 18 (9.4%) isolates, respectively. MIC_{50} and MIC_{90} of ertapenem and meropenem were 64 and 64 µg/mL for $bla_{OXA-48-like}$-carrying isolates, 32, 64 and 8, 64 µg/mL for bla_{NDM} -carrying isolates, and 4, 64 and 2, 64 µg/mL for bla_{IMP}-carrying isolates respectively. The CRE strains were found in 123 (64.4%) males and 68 (35.6%) females, at over 60 years of age 112 (53.6%) and under 60 years of age 78 (40.8%), in inpatient wards, intensive care unit and in outpatients at 156 (81.7%), 34 (17.8%) and 1 (0.5%) patients, respectively. The most common specimens were from the respiratory tract, urinary tract, pus, blood and other specimens, in 73 (38.22%), 80 (41.9%), 16 (8.4%), 15 (7.9%), 7 (3.7%) isolates, respectively. In conclusion, the most common CRE were *K. pneumoniae*, bla_{NDM}, $bla_{OXA-48-like}$ bla_{IMP}, respectively. The sensitivity of both ertapenem and meropenem at MIC_{50} และ MIC_{90} in $bla_{OXA-48-like}$ was 64 µg/mL It is more common in inpatients and elderly patients.

Keywords: Carbapenem-resistant Enterobacterales, Carbapenemase, New Delhi metallo-beta-lactamase

***Corresponding author E-mail address:** sasi.atom@gmail.com

Received: 21 April 2022 Revised: 20 August 2022 Accepted: 1 November 2022

Carbapenemase-producing Enterobacterales ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า: การศึกษาย้อนหลังปี พ.ศ. 2559-2561

ศศิธร ไทยเจริญ* และ วีวรรณ อาชีวะ

กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดจันทบุรี

บทคัดย่อ

ปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลเป็นปัญหาที่น่าวิตกสำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยเฉพาะเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) โดยผู้วิจัยได้ศึกษาย้อนหลัง เชื้อ CRE จำนวน 191 ไอโซเลต ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2561 แบบไม่ซ้ำราย พบเป็นเชื้อชนิด *K. pneumoniae, E. coli* และ *E. cloacae* จำนวน 135 (ร้อยละ 70.7), 44 (ร้อยละ 23.0) และ 12 (ร้อยละ 6.3) ไอโซเลต ตามลำดับ พบยีนดื้อยาชนิด bla_{NDM}, $bla_{OXA-48-like}$, bla_{IMP}, bla_{NDM} ร่วมกับ $bla_{OXA-48-like}$, bla_{NDM} ร่วมกับ *ampC* และยีนชนิดอื่น ๆ จำนวน 86 (ร้อยละ 45.0), 42 (ร้อยละ 22.0), 30 (ร้อยละ 15.7), 8 (ร้อยละ 4.2), 7 (ร้อยละ 3.7) และ 18 (ร้อยละ 9.4) ไอโซเลต ตามลำดับ การศึกษาเปรียบเทียบค่าผลความไวของยาทั้ง ertapenem และ meropenem ที่ค่า MIC_{50} และ MIC_{90} ใน $bla_{OXA-48-like}$ 64 และ 64, bla_{NDM} 32, 64 และ 8, 64 และ bla_{IMP} 4, 64 และ 2, 64 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ โดยพบในเพศชาย 123 (ร้อยละ 64.4) และ เพศหญิง 68 (ร้อยละ 35.6) ไอโซเลต อายุมากกว่า 60 ปี 112 (ร้อยละ 53.6) และอายุน้อยกว่า 60 ปี 78 (ร้อยละ 40.8) ไอโซเลต หอผู้ป่วยที่พบ ได้แก่ หอผู้ป่วยใน หอผู้ป่วยวิกฤต และผู้ป่วยนอก จำนวน 156 (ร้อยละ 81.7), 34 (ร้อยละ 17.8) และ 1 (ร้อยละ 0.5) ไอโซเลต ตามลำดับ สิ่งส่งตรวจที่พบมากคือ จากระบบทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ แผล เลือด และสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ จำนวน 73 (ร้อยละ 38.2), 80 (ร้อยละ 41.9), 16 (ร้อยละ 8.4), 15 (ร้อยละ 7.8) และ 7 (ร้อยละ 3.7) ไอโซเลต ตามลำดับ สรุป CRE ที่พบมากที่สุดเป็น *K. pneumoniae* เป็นยีนดื้อยาชนิด bla_{NDM}, $bla_{OXA-48-like}$, bla_{IMP} ตามลำดับ ผลความไวของยาทั้ง ertapenem และ meropenem ที่ค่า MIC_{50} และ MIC_{90} ใน $bla_{OXA-48-like}$ มีค่าสูง 64 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พบบ่อยในผู้ป่วยในและผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี

คำสำคัญ: Carbapenem-resistant Enterobacterales, Carbapenemase, New Delhi metallo-beta-lactamase

---

***ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address:** sasi.atom@gmail.com

รับบทความ: 21 เมษายน 2565 แก้ไขบทความ: 20 สิงหาคม 2565 รับตีพิมพ์บทความ: 1 พฤศจิกายน 2565

บทนำ

ในสถานการณ์ปัจจุบันปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลเป็นปัญหาน่าวิตกที่เกิดขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งกับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งสามารถพบได้ในโรงพยาบาลทุกระดับทั่วโลก โดยเชื้อจุลชีพก่อโรคดังกล่าวหมายรวมถึง แบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา และปรสิต แต่ที่พบรายงานเป็นปัญหามากที่สุดคือเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งพบว่ามีอัตราการดื้อยามากขึ้นตลอดเวลา เนื่องด้วยสาเหตุหลักของการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อจุลชีพ คือ การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุสมผล ซึ่งอาจเกิดจากการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะของแพทย์อย่างผิดวัตถุประสงค์ หรือใช้ยาที่เป็นชนิดมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้าง (broad spectrum) รวมถึงการที่ประชาชนสามารถซื้อยาปฏิชีวนะได้อย่างง่ายดายจากร้านขายยาทั่วไปซึ่งขาดการควบคุมการจ่ายยา และการรับประทานยาไม่ครบตามคำแนะนำของเภสัชกรหรือแพทย์ทำให้เชื้อมีการปรับตัวและพัฒนากลยุทธ์ในการอยู่รอด อีกทั้งยังสามารถถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมดื้อยาไปสู่เชื้อไอโซเลตอื่น ทำให้ปัญหาการดื้อยาทวีความรุนแรงยิ่งขึ้น[1]

สารต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems เป็นสารต้านจุลชีพที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง สามารถครอบคลุมได้ทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ[2] นอกจากนี้ยังใช้เป็นสารต้านจุลชีพตัวเลือกสุดท้ายในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้สารต้านจุลชีพกลุ่มนี้น้อยกว่าสารต้านจุลชีพกลุ่ม polymyxins ที่เป็นสารต้านจุลชีพตัวเลือกสุดท้ายเช่นกัน จึงทำให้มีการใช้สารต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ในปัจจุบันมีเชื้อแบคทีเรียดื้อต่อสารต้านจุลชีพกลุ่มนี้มากขึ้นเช่นกัน[3] carbapenem hydrolyzing enzymes (หรือที่เรียกกันว่า carbapenemases) เป็นเอนไซม์ที่สามารถออกฤทธิ์ทำลายยากลุ่ม carbapenems ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาเชื้อในกลุ่ม Extended Spectrum Beta- Lactamase (ESBL) -producing strains ดังกล่าวข้างต้น โดยทั่วไปยา carbapenems มีกลไกการออกฤทธิ์ซึ่งเกิดจากการที่ยาเข้าไปจับและยับยั้ง penicillin binding protein (PBP) ทำให้มีผลยับยั้งการสร้างเพปทิโดไกลแคนในชั้นผนังเซลล์แบคทีเรีย และทำให้เซลล์ตายในที่สุด โดย CRE ที่พบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2539 ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา คือเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase จึงเรียกเอนไซม์นี้ว่า *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC)[4] จากนั้นได้มีการระบาดไปยังพื้นที่ต่าง ๆ อีกหลายแห่ง โดยในปี พ.ศ. 2552 ได้เกิดการระบาดของเชื้อ CRE ในประเทศอินเดียที่สร้างเอนไซม์ New-Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1)[5]

เอนไซม์ carbapenemase แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ตามโครงสร้างโมเลกุลและลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนที่สร้างเอนไซม์ Beta-lactamases[6] คือ Class A หรือแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ พบเอนไซม์ที่สำคัญ 2 กลุ่ม คือ ESBLs (ได้แก่ เอนไซม์ชนิด TEM, SHV และ CTX-M และ KPCs *(Klebsiella pneumoniae carbapenemase)* ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มียีนควบคุมการสร้างอยู่บนพลาสมิด จึงแพร่กระจายได้มากกว่าเอนไซม์ชนิดอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ เอนไซม์นี้ทำให้เกิดการดื้อยากลุ่ม penicillins, cephalosporins และ carbapenems โดยพบครั้งแรกที่ รัฐนอร์ทแคโรไลนา ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2539 และได้แพร่กระจายไปทั่วโลก โดยเฉพาะในสหรัฐอเมริกา[7] Class B หรือแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ จัดอยู่ในกลุ่ม 3 โดยในกลุ่มนี้พบเป็นเอนไซม์ กลุ่ม zinc-based carbapenemases หรือ metallo-beta-lactamases ที่ต้องใช้อิออนโลหะของสังกะสี (zinc ion) เป็นโคแฟกเตอร์ซึ่งส่วนใหญ่มียีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ในพลาสมิด เอนไซม์

ที่สำคัญในกลุ่มนี้ ได้แก่ IMP (imipenem hydrolyzing β-lactamase), ที่มียีน bla_{IMP} ควบคุมการสร้างเอนไซม์นี้ โดยพบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2537 ที่ประเทศญี่ปุ่นจากเชื้อ *P. aeruginosa* และต่อมายังพบในเชื้อ *A. baumannii, S. marcescens* และเชื้อในกลุ่ม Enterobacterales[9, 10], VIM (Verona integron encoded metallo-beta-lactamase) ที่มียีน bla_{VIM} ควบคุมการสร้างเอนไซม์นี้ ซึ่งพบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2540 ที่ประเทศอิตาลี จากเชื้อ *P. aeruginosa*[11], NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase-1) ที่มียีน bla_{NDM-1} ควบคุมการสร้างเอนไซม์นี้ซึ่งมีรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ. 2552 ที่ประเทศอินเดีย จากเชื้อ *K. pneumonia* นอกจากนี้ยังพบได้ในเชื้อ *E. coli* และ *Citrobacter freundii*[5] และสุดท้ายคือ Class D หรือแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม serine-based carbapenemases ซึ่งเอนไซม์ที่สำคัญในกลุ่มนี้ คือ OXA (oxacillin hydrolyzing enzymes) ที่มียีน bla_{OXA} ควบคุมการสร้างเอนไซม์นี้ในพลาสมิด และแยกได้ครั้งแรกจากเชื้อ *A. baumannii* ในปี พ.ศ. 2528 ที่ประเทศสกอตแลนด์ นอกจากนี้ยังพบบ่อยในเชื้อกลุ่ม Enterobacterales เช่น *K. pneumoniae* และ *P. aeruginosa*[12] ซึ่งกลุ่มนี้มียีนที่สำคัญคือยีน bla_{OXA-48}[7]

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม Enterobacterales มีการแพร่กระจายของเชื้อดื้อต่อสารต้านจุลชีพอย่างรวดเร็ว ผ่านทางส่วนประกอบต่าง ๆ ของสารพันธุกรรม เช่น พลาสมิด รวมถึงการปรับตัวของเชื้อแบคทีเรียเพื่อไม่ให้ถูกทำลายจากสารต้านจุลชีพ เช่น การสร้างเอนไซม์ทำลายสารต้านจุลชีพ การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งที่สารต้านจุลชีพออกฤทธิ์ และการเพิ่มการขับสารต้านจุลชีพออกจากเซลล์ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกลุ่ม Enterobacterales เช่น *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* และ *Enterobacter* spp. ถือเป็นเชื้อดื้อยากลุ่มใหญ่ที่ก่อให้เกิดปัญหาโรคติดเชื้อสำคัญในโรงพยาบาล ซึ่งพบบ่อยที่สุดในปัจจุบันและยังคงพบมีความชุกเพิ่มสูงขึ้นในทุก ๆ ปี[13] ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ รายงานเชื้อ *K. pneumoniae* ทุกไอโซเลตที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems (imipenem, ertapenem, และ meropenem) และพบว่ามีแนวโน้มที่ความไวต่อยาปฏิชีวนะจะลดลงในอนาคต[14] สอดคล้องกับสถานการณ์การดื้อยาของโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ (tertiary hospital) พบรายงานเชื้อกลุ่ม CRE เป็นครั้งแรก ในปี พ.ศ. 2554 จากเชื้อ *Escherichia coli* ที่สร้างเอนไซม์ carbapenemases ซึ่งแยกได้จากสิ่งส่งตรวจปัสสาวะของผู้ป่วยในแผนกศัลยกรรม[9] โดยความชุกสูงสุดของเอนไซม์ carbapenemase คือ NDM-1[15]

ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลการดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem ของเชื้อกลุ่ม Enterobacterales ในส่วนของยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ที่ทำให้เกิดการดื้อยา ค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ระบาดวิทยาของเชื้อในโรงพยาบาล ลักษณะการแพร่กระจายของเชื้อ ความสัมพันธ์ของการติดเชื้อในโรงพยาบาลกับตัวแปรต่าง ๆ และแนวโน้มการติดเชื้อในอนาคต โดยศึกษาย้อนหลังจากข้อมูลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิกในตัวอย่างเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากตัวอย่างผู้ป่วยในโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ในระหว่างปี พ.ศ. 2559 ถึงปี พ.ศ. 2561 เพื่อเป็นประโยชน์ในการควบคุมและป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อต่อไป

วัสดุและวิธีการ

1. ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบ retrospective and descriptive study ซึ่งได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์จังหวัดจันทบุรี ตามหนังสืออนุมัติเลขที่ COA no.041/64 โดยได้ศึกษาจากข้อมูลเชื้อ CRE ทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิกในตัวอย่างเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากตัวอย่างผู้ป่วยในโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ระหว่างปี พ.ศ. 2559 ถึงปี พ.ศ. 2561 โดยมีเชื้อกลุ่ม Enterobacterales ทั้งสิ้นจำนวน 9,619 ไอโซเลต จากตัวอย่างผู้ป่วยไม่ซ้ำรายกัน เป็นเชื้อที่ดื้อต่อยา carbapenems จำนวน 414 ไอโซเลต ซึ่งได้สุ่มเลือกเชื้อจำนวน 191 ไอโซเลต โดยไม่ได้ผ่านการตรวจเอนไซม์ carbapenemase ด้วยวิธีทางฟีโนไทป์ก่อนส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข นนทบุรี เพื่อตรวจหาชนิดยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ carbapenemases ซึ่งได้แก่ bla_{NDM}, $bla_{\text{OXA-48-like}}$, bla_{IMP}, bla_{KPC}, bla_{VIM} และยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ ampC beta-lactamase ได้แก่ *ampC* (รวมถึง LAT-1 ถึง LAT-4, CMY-2 ถึง CMY-7 และ BIL-1)

2. วิธีการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ

ทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ โดยวิธี Kirby-Bauer disc diffusion และวิธี gradient diffusion (E-test) เพื่อหาค่า minimum inhibitory concentration (MIC) ด้วยยา ertapenem และ meropenem เช่นกันโดยเกณฑ์การทดสอบหาเอนไซม์ carbapenemase ในแบคทีเรียวงศ์ Enterobacterales ทำตามวิธีของ Clinical Standard Institute หรือ CLSI M100, 30th ed. January 2020[8] ใช้สารต้านจุลชีพแผ่นยาต้านจุลชีพ (BD BBLTM USA) ได้แก่ ertapenem (10 ไมโครกรัม) meropenem (10 ไมโครกรัม) แผ่นยาสตริปที่มียาเคลือบตามลำดับความเข้มข้น (BioMe'rieux France) ได้แก่ ertapenem (0.002-32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) meropenem (0.002-32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) โดยควบคุมคุณภาพด้วยเชื้อมาตรฐานประกอบด้วย *E. coli* ATCC25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212 และ *S. aureus* ATCC 25923

3. วิธีการบันทึกข้อมูล

การบันทึกข้อมูลใช้โปรแกรม WHONET software ซึ่งพัฒนาโดยองค์การอนามัยโลก แล้วจึงส่งเชื้อบริสุทธิ์ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจต่อไปยังกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เพื่อตรวจยืนยัน และทดสอบหาชนิดยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ carbapenemase ชนิด KPC, NDM, IMP (imipenem hydrolyzing β-lactamase), VIM และ OXA-48-like โดยวิธี multiplex PCR เมื่อได้ผลตรวจยืนยันจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จึงรวบรวมข้อมูลผลตรวจเพาะเชื้อที่เป็นเชื้อดื้อยา CRE บันทึกข้อมูลในโปรแกรม WHONET software วิเคราะห์ข้อมูล ประมวลผล และแปลผล

ผลการศึกษา

จากการศึกษาย้อนหลังของเชื้อดื้อยา carbapenem ในเชื้อดื้อยากลุ่ม Enterobacterales ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี แบบไม่ซ้ำรายในระหว่างปี พ.ศ. 2559 ถึงปี พ.ศ. 2564 พบเชื้อ CRE จำนวน 108, 155, 151, 156, 182 และ 298 ไอโซเลตตามลำดับ ทั้งนี้ในระหว่างปี พ.ศ. 2559 ถึงปี พ.ศ. 2561 ได้เลือกศึกษาเชื้อ CRE

จำนวน 191 ไอโซเลต แบบไม่ซ้ำราย พบว่าเป็นเชื้อชนิด *K. pneumoniae* 135 (ร้อยละ 70.7) ไอโซเลต, *E. coli* 44 (ร้อยละ 23.0) ไอโซเลตและ *E. cloacae* 12 (ร้อยละ 6.3) ไอโซเลต ในจำนวนนี้พบยีนดื้อยาชนิด bla_{NDM} 86 (ร้อยละ 45.0) ไอโซเลต, bla_{NDM} ร่วมกับยีนอื่น 18 (ร้อยละ 9.4) ไอโซเลต ได้แก่ bla_{NDM} ร่วมกับ $bla_{OXA-48-like}$ 8 (ร้อยละ 4.2) ไอโซเลต, bla_{NDM} ร่วมกับ *ampC* 7 (ร้อยละ 3.7) ไอโซเลต, bla_{NDM} ร่วมกับ $bla_{OXA-48-like}$ และ *ampC* 1 (ร้อยละ 0.52) ไอโซเลต, $bla_{OXA-48-like}$ 42 (ร้อยละ 22.0) ไอโซเลต, $bla_{OXA-48-like}$ ร่วมกับยีนอื่น ได้แก่ $bla_{OXA-48-like}$ ร่วมกับ *ampC* 1 (ร้อยละ 0.52) ไอโซเลต, $bla_{OXA-48-like}$ ร่วมกับ bla_{IMP} 1 (ร้อยละ 0.52) ไอโซเลต, bla_{IMP} 30 (ร้อยละ 15.71) ไอโซเลต, *ampC* 1 (ร้อยละ 0.52) ไอโซเลต และการดื้อยาชนิดอื่น ๆ 14 (ร้อยละ 15.71) ไอโซเลต (Table 1)

เมื่อศึกษาผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ พบว่า bla_{NDM} ไวต่อยา ertapenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 32, MIC_{90} = 64), meropenem ร้อยละ 1.2 (MIC_{50} = 8, MIC_{90} = 64), bla_{NDM} ร่วมกับ *ampC* และ bla_{NDM} ร่วมกับ $bla_{OXA-48-like}$ ไวต่อยา ertapenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 64, MIC_{90} = 64), meropenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 8, MIC_{90} = 64), $bla_{OXA-48-like}$ ไวต่อยา ertapenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 64, MIC_{90} = 64), meropenem ร้อยละ 16.2 (MIC_{50} = 64, MIC_{90} = 64), bla_{IMP} ไวต่อยา ertapenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 4, MIC_{90} = 64), meropenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 2, MIC_{90} = 64), bla_{IMP} ไวต่อยา ertapenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 4, MIC_{90} = 64), meropenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 2, MIC_{90} = 64), bla_{IMP} ร่วมกับ $bla_{OXA-48-like}$ ไวต่อยา ertapenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 2, MIC_{90} = 2), meropenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 2, MIC_{90} = 2), bla_{NDM} ร่วมกับ $bla_{OXA-48-like}$ และร่วมกับ *ampC* ไวต่อยา ertapenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 64, MIC_{90} = 64), meropenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 3, MIC_{90} = 3), *ampC* ไวต่อยา ertapenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 64, MIC_{90} = 64), meropenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 4, MIC_{90} = 4) และการดื้อยาชนิดอื่น ๆ ไวต่อยา ertapenem ร้อยละ 0 (MIC_{50} = 6, MIC_{90} = 64), meropenem ร้อยละ 35.7 (MIC_{50} = 4, MIC_{90} = 64) (Table 2)

เมื่อศึกษาด้านระบาดวิทยาพบในเพศชาย 123 ไอโซเลต (*E. cloacae* 8 (ร้อยละ 4.2), *E. coli* 31 (ร้อยละ 16.2) และ *K. pneumoniae* 84 (ร้อยละ 42.4)) เพศหญิง 68 ไอโซเลต (*E. cloacae* 4 (ร้อยละ 35.6), *E. coli* 13 (ร้อยละ 6.8) และ *K. pneumoniae* 51 (ร้อยละ 26.7))

พบในอายุมากกว่า 60 ปี 113 (ร้อยละ 59.2) ไอโซเลต อายุ < 60 ปี 78 (ร้อยละ 40.8) ไอโซเลต

หอผู้ป่วยที่พบ หอผู้ป่วยหนัก 34 (ร้อยละ 17.8) ไอโซเลต, หอผู้ป่วยใน 156 ไอโซเลต (อายุรกรรม 115 (ร้อยละ 60.2), ศัลยกรรม 38 (ร้อยละ 19.9), สูติกรรม 3 (ร้อยละ 1.6)) และผู้ป่วยนอก 1 (ร้อยละ 0.5) ไอโซเลต

สิ่งส่งตรวจจากทางเดินปัสสาวะ 80 (ร้อยละ 41.9) ไอโซเลต (ปัสสาวะจากสายสวน 14 (ร้อยละ 7.3) ไอโซเลต, ปัสสาวะ 66 (ร้อยละ 34.6) ไอโซเลต), ระบบทางเดินหายใจ 73 (ร้อยละ 38.2) ไอโซเลต (เสมหะ 72 (ร้อยละ 37.7) ไอโซเลต, น้ำล้างถุงลม 1 (ร้อยละ 0.5) ไอโซเลต), หนอง 16 (ร้อยละ 8.4) ไอโซเลต, เลือด 15 (ร้อยละ 7.9) ไอโซเลต, น้ำในช่องท้อง 5 (ร้อยละ 2.6) ไอโซเลต และ ระบบสืบพันธุ์ 2 (ร้อยละ 1.1) ไอโซเลต

Table 1 Gene type in 191 unique strains of Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE).

Gene Type	Number (%)			Total (%)
	K. pneumoniae	*E. coli*	*E. cloacae*	
bla_{NDM}	55 (28.8)	22 (11.5)	9 (4.7)	86 (45.0)
bla_{NDM} and *ampC*	-	7 (3.7)	-	7 (3.7)
bla_{NDM} and $bla_{OXA-48-like}$	7 (3.7)	1 (0.5)	-	8 (4.2)
bla_{NDM}, $bla_{OXA-48-like}$ and *ampC*	-	2 (1.1)	-	2 (1.1)
$bla_{OXA-48-like}$	35 (18.3)	6 (3.1)	1 (0.5)	42 (22.0)
$bla_{OXA-48-like}$ and bla_{IMP}	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)
bla_{IMP}	23 (12.0)	5 (2.6)	2 (1.1)	30 (15.7)
ampC	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)
Other resistance mechanism (Other than bla_{NDM}, $bla_{OXA-48-like}$, bla_{IMP}, bla_{KPC}, bla_{VIM} and *ampC*)	14 (7.3)	-	-	14 (7.3)
Total	**135 (70.7)**	**44 (23.0)**	**12 (6.3)**	**191 (100.0)**

วิจารณ์

จากการศึกษาข้อมูลเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ระหว่างปี พ.ศ. 2559 ถึงปี พ.ศ. 2561 จำนวน 191 ตัวอย่าง พบว่าเป็นเชื้อชนิด *K. pneumoniae* 135 (ร้อยละ 70.7) ไอโซเลต, *E. coli* 44 (ร้อยละ 23.0) ไอโซเลต และ *E. cloacae* 12 (ร้อยละ 6.3) ไอโซเลต ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกับหลาย ๆ แห่งที่พบสัดส่วนเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุดเช่นเดียวกับการศึกษาของ นิตยา สิงห์พลทัน[16] และ ยุวดี แดงเพ็ง[17] ในจำนวนนี้พบยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ carbapenemase ซึ่งแสดงถึงกลไกหลักเกิดจากการสร้างเอนไซม์ ชนิด New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM) โดยยีนดื้อยาชนิด bla_{NDM}, oxacillinase (OXA) ซึ่งควบคุมการสร้างเอนไซม์ชนิด β-lactamase OXA-48 โดยยีนดื้อยาชนิด $bla_{OXA-48-like}$, *ampC* ซึ่งควบคุมการสร้างเอนไซม์ชนิด ampC β-lactamase โดยยีนดื้อยาชนิด *ampC* และยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ metallo-beta-lactamases โดยยีนดื้อยาชนิด bla_{IMP} พบอัตรายีนดื้อยาชนิด bla_{NDM} มากที่สุด รองลงมาคือยีน $bla_{OXA-48-like}$ และ bla_{IMP} ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ โดยพบจากการศึกษาของ

Table 2 Minimal inhibitory concentration (MIC) levels and percentage of resistance and susceptible in 191 unique strains of Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE).

Gene Type	Ertapenem					Meropenem				
	MIC_{50}	MIC_{90}	% resistance (95% CI)	MIC Range	% Susceptible (No.)	MIC_{50}	MIC_{90}	% resistance (95% CI)	MIC Range	% Susceptible (No.)
bla$_{NDM}$	32	64	93.8-100	1.5-64	0 (73)	8	64	79.3-94.4	1-64	1.2 (80)
bla$_{NDM}$ and *ampC*	64	64	56.1-100	4-64	0 (7)	8	64	24.1-94.0	2-64	0 (6)
bla$_{NDM}$ and *bla*$_{OXA-48-like}$	64	64	59.8-100	12-64	0 (8)	8	64	59.8-100	4-64	0 (8)
bla$_{NDM}$, *bla*$_{OXA-48-like}$ and *ampC*	64	64	19.8-100	64-64	0 (2)	3	3	5.5-100	3-3	0 (1)
bla$_{OXA-48-like}$	64	64	77.5-97.9	0.75-64	0 (38)	64	64	61.4-89.6	0.19-64	16.2 (37)
bla$_{OXA-48-like}$ and *bla*$_{IMP}$	2	2	5.5-100	2-2	0 (1)	2	2	0-94.5	2-2	0 (1)
bla$_{IMP}$	4	64	78.5-99.5	1-64	0 (26)	2	64	26.9-64.0	1.5-64	0 (29)
ampC	64	64	5.5-100	64-64	0 (1)	4	4	5.5-100	4-4	0 (1)
Other resistance mechanism (Other than *bla*$_{NDM}$, *bla*$_{OXA-48-like}$, *bla*$_{IMP}$, *bla*$_{KPC}$, *bla*$_{VIM}$ and *ampC*)	6	64	69.9-100	3-64	0 (12)	4	64	35.6-86.0	0.75-64	35.7 (14)

สุทธิพร คงเพ็ง[18] ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา พบ *bla*$_{NDM}$ มากที่สุดถึงร้อยละ 77 แต่ *bla*$_{NDM}$ ร่วมกับ *bla*$_{OXA-48-like}$ พบมากถึงร้อยละ 15 ขณะที่การศึกษาของ ศิริลักษณ์ ธีระภูธร[19] โรงพยาบาลพุทธชินราช พบ *bla*$_{OXA-48-like}$ มากถึงร้อยละ 80.62

เมื่อศึกษาผลการทดสอบการดื้อยาโดยเปรียบเทียบค่า MIC_{50} และ MIC_{90} พบว่าผลความไวของยาทั้ง ertapenem และ meropenem ในยีน *bla*$_{OXA-48-like}$ มี MIC_{50} และ MIC_{90} สูงถึง 64 ขณะที่ ยีนชนิด *bla*$_{NDM}$ มีค่า MIC_{50} และ MIC_{90} ของยา ertapenem ที่ 32, 64 และ meropenem 8, 64 ตามลำดับ ต่างกับยีนชนิด *bla*$_{IMP}$ ที่พบ ค่า MIC_{50} และ MIC_{90} ของยา ertapenem ที่ 4, 64 และ meropenem 2, 64 ตามลำดับซึ่งพบ MIC_{50} ต่ำที่สุดในกลุ่ม ทั้งๆ ที่เอนไซม์ OXA-48-like มี weak carbapenemase activity แต่เนื่องจากการ

แสดงออกของยีนดื้อยาอาจจะไม่สมบูรณ์ ทำให้ค่า MIC_{50} และ MIC_{90} ไม่ไปกับผลการพบยีนดังกล่าว

ผลการศึกษาด้านระบาดวิทยาพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 68 ราย โดยพบในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี สูงกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี แตกต่างจากที่เคยมีการศึกษาของ วีวรรณ อาชีวะ[15] ซึ่งทำการศึกษาในพื้นที่เดียวกันในปี พ.ศ. 2559 ถึง ปี พ.ศ. 2561 ที่พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย แต่พบในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีบ่อยที่สุด

พบในสิ่งส่งตรวจแทบทุกระบบ แต่พบจากระบบทางเดินปัสสาวะมากที่สุด และพบมากรองลงมาในระบบทางเดินหายใจ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ วิภา น้อยท่าช้าง[20] ระหว่าง พ.ศ. 2559 ถึง พ.ศ. 2561 ที่พบในปัสสาวะร้อยละ 41.2, เสมหะ ร้อยละ 27.2 และเลือด ร้อยละ 17.6

สรุป

เนื่องจากการแพร่กระจายของเชื้อ CRE ในแต่ละพื้นที่มีความแตกต่างกัน ดังนั้นข้อมูลระบาดวิทยาที่จะนำไปใช้ประโยชน์หรือเปรียบเทียบ หรือวางแผนควบคุม ควรศึกษาให้เหมาะกับบริบทพื้นที่นั้น ๆ อย่างไรก็ตามข้อมูลเหล่านี้ยังคงเป็นประโยชน์ในด้านระบาดวิทยาของเชื้อ สามารถนำไปสอบสวนโรคเพื่อหาสาเหตุที่แท้จริง ซึ่งการติดเชื้อดังกล่าวอาจเป็นการติดเชื้อแบบ colonization หรือเป็นเชื้อก่อโรคจริง ๆ หากเป็นเพียงการ colonization ก็ต้องมีมาตรการป้องกันการแพร่กระจายของยีนข้ามกลุ่มกันได้ และต้องมีการเผยแพร่ข้อมูลการดื้อยาของเชื้อ CRE ให้แก่บุคลากรในโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งรณรงค์แพทย์ให้ใช้ยาอย่างถูกต้องเหมาะสม และควรจัดให้มีแนวทางการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อ ซึ่งถือเป็นปัญหาเร่งด่วนที่ทุกคนควรร่วมมือกันปฏิบัติ

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากกองทุนสนับสนุนงานวิจัย โรงพยาบาลพระปกเกล้า

เอกสารอ้างอิง

1. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. J Infect Dis 2008; 197: 1079-81.
2. Infection Disease Association of Thailand. Essential Antimicrobial Agents1 2015; 203-244.
3. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. Ther Adv Infect Dis 2016; 3: 15-21.
4. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Johnson JK, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing bacteria. South Med J 2011; 104: 40.
5. Yong D, Toleman MA, Giske CG, *et al*. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*$_{NDM}$-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Ch 2009; 53: 5046-54.
6. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Biomed Res Int 2016; 2-3.

7. Yohei D, Paterson DL. Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae.* Semin Respir Crit Care Med 2015; 36: 074-084.
8. CLSI. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
9. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, *et al.* Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. Antimicrob Agents Ch 1994; 38: 71-8.
10. Hayakawa K, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, *et al.* Molecular and epidemiological characterization of IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in a large tertiary care hospital in Japan. Antimicrob Agents Ch 2014; 58: 3441-50.
11. Sardelic S, Pallecchi L, Punda-Polic V, Rossolini GM. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*-carrying VIM-2 metallo-beta-lactamase determinants, Croatia. Emerg Infect Dis 2003; 9: 1022-3.
12. Pfeifer Y, Schlatterer K, Engelmann E, *et al.* Emergence of OXA-48-type carbapenemase-producing Enterobacterales in German hospitals. Antimicrob Agent Ch 2012; 56: 2125-8.
13. Paterson DL, Bonomon RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-86.
14. Antibiograms. NARST: National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand. (http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms.html. Accessed 8 March 2021.)
15. Arsheewa W. Prevalence of Carbapenemase Enzyme in Clinical Isolates of Carbapenem-Resistant Enterobacterales from Prapokklao Hospital in 2012-2013. J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2559; 33: 314-25.
16. Singpoltan N. Emergence of Colistin Resistance in Carbapenems Resistant Enterobacterales strains. J Med Tech Assoc Thailand 2020; 48: 7394-406.
17. Dangpheng Y, Jareonkul K. Prevalence of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infection Among Patients Attending in Tertiary Care Hospital, Bordering Province of Southern Thailand. J Health Sci TSU 2019; 1: 20-5.
18. Kongpheng S. Detection of Carbapenem-Resistant Enterobacterales among Patients Admitted in Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital. JHS 2021; 1: 56-67.

19. Teeraputon S, Wimonjariyaboon J, Pengkong P, Talan P. Prevalence of Carbapenemase Genes in Carbapenem non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical specimens in Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital. J Med Tech Assoc Thailand 2020; 49: 7614-24.

20. Noitachang W, Prachayasittikul V, Lawung R. Situation Analysis of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Uttaradit Hospital Between 2015 and 2017. bamras J 2021; 14: 1-9.