

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยากลุ่ม Carbapenem (CRE) ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

Factors Associated with Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infection in Somdejphrajaotaksinmaharaj Hospital

ปอแก้ว เพ็ชรคำ (Porkaew Petkhaum)^{1*} วีรวัฒน์ สวัสดิ์ประดิษฐ์ (Veerawat Sawatpradit)**

ศิริลักษณ์ อริยะ (Siriluk Ariya)** เกียรติคุณ โพทวิ (Kiattikun Potavee)**

(Received: September 22, 2020; Revised: October 20, 2020; Accepted: October 22, 2020)

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยากลุ่ม Carbapenem (CRE) เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ภาคตัดขวาง เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ประกอบด้วย ข้อมูลลักษณะทั่วไป โรคประจำตัว และประวัติการรักษาในปัจจุบัน นำเสนอข้อมูลด้วยจำนวน ร้อยละ และทดสอบความสัมพันธ์ด้วย Chi-square test ผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยพบเชื้อ CRE ในสิ่งส่งตรวจมีจำนวนทั้งหมด 45 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม Hospital-acquired infection (HAI) 36 ราย และกลุ่ม Colonization จำนวน 9 ราย ผู้ป่วยพบเชื้อ CRE ทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่อายุมากกว่า 60 ปี มีโรคประจำตัว ผู้ป่วยส่วนมากได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม ระยะเวลาตั้งแต่แรกรับจนพบเชื้อ CRE คือ 14 วันขึ้นไป นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่พบส่วนมากใส่ท่อช่วยหายใจ ใส่สายสวนปัสสาวะและใส่สายให้อาหารมากกว่า 7 วัน มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะมากกว่า 2 ชนิด และชนิดของยาปฏิชีวนะที่ได้รับ คือ Cephalosporins, Third and Fourth generation cephalosporins (3rd/4th generations) และเมื่อทดสอบความสัมพันธ์ พบว่าปัจจัยด้านระยะเวลาตั้งแต่แรกรับจนพบเชื้อ CRE มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยากลุ่ม Carbapenem (CRE) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ABSTRACT

This objective of this research was to examine the factors associated with Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection. This research was a Cross-sectional analytical study. Data were collected from patient's medical records in Somdejphrajaotaksinmaharaj Hospital, including patient profile, underlying disease, and present illness. The study was a descriptive research. Data were analyzed using amount of patient, percentage and Chi-square test. The results showed that there were 45 CRE colonized patients found in specimens, divided into Hospital-acquired infection (HAI) group and Colonization group, which are 36 patients and 9 patients respectively. Most of CRE colonized patients are over 60 years old in both groups. In addition, the most of patients were admitted to the internal medicine department. There were 14 days or more of CRE colonized of present on admission. Besides, most of patients were intubated with an endotracheal tube, used urinary catheter and used nasogastric tube more than 7 days. They used to take antibiotic more than two types and the antibiotic types were Cephalosporins, Third and Fourth generation cephalosporins (3rd/4th generations). The result by chi-square showed that the length of stay since admission was statistically significant associated with the carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection.

คำสำคัญ: เชื้อ *Enterobacteriaceae* ยากลุ่ม Carbapenem

Keywords: *Enterobacteriaceae*, Carbapenem

¹Corresponding author: Research.taksin@hotmail.com

*นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

**นิสิต หลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

บทนำ

เชื้อ *Enterobacteriaceae* เป็นเชื้อกลุ่มโพรแคริโอต (Prokaryote) ที่ประกอบด้วยเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากมาย ปัจจุบันพบว่ามีส่วนประกอบของเชื้อมากกว่า 50 genus spp. หรือมากกว่า 210 species โดยพบอยู่ตามสภาวะแวดล้อมทั่วไป ทั้งในดิน น้ำ พืชผักและสัตว์บางสายพันธุ์ รวมทั้งมนุษย์ เป็นต้น โดยเชื้อโรคเหล่านี้มีความสำคัญต่อพืชผลทางการเกษตร ในขณะที่บางสายพันธุ์เป็นเชื้อประจำถิ่น (Normal flora) อย่างไรก็ตาม การก่อโรคของเชื้อกลุ่มนี้แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ โรคที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร (Intestinal disease) และโรคที่นอกเหนือจากระบบทางเดินอาหาร (Extra-intestinal disease) ในขณะเดียวกัน เชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ยังมีเชื้ออีกหลายชนิด อาทิ เชื้อ *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Enterobacter*, *Klebsiella* และ *Proteus* เป็นต้น [1]

นอกจากนี้ ตั้งแต่มีการค้นพบและเริ่มใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อกำจัดเชื้อแบคทีเรียอย่างแพร่หลาย เมื่อเวลาผ่านไปพบว่าประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อของยาปฏิชีวนะเริ่มลดลง กระทั่งไม่มีผลในการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่รุนแรงในปัจจุบัน [1-2] โดยศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคและองค์การอนามัยโลก ได้ประกาศว่าเชื้อ *Carbapenems-resistant Enterobacteriaceae* (CRE) เป็นปัญหาที่ต้องเร่งแก้ไขอย่างเร่งด่วน เนื่องจากมีความสัมพันธ์ต่อสัดส่วนโดยตรงกับอัตราการเสียชีวิต โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศด้อยพัฒนาและกำลังพัฒนา เช่น ประเทศไทย ที่มีอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะจำนวนมากขึ้น ประมาณ 2 – 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับประเทศสหรัฐอเมริกาและทวีปยุโรป [2] นอกจากนี้ เอนไซม์ Carbapenemases ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ไปแยกสลายยา Carbapenems ยังเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการดื้อยาปฏิชีวนะชนิด Broad spectrum beta-lactam substrates รวมทั้งยา Carbapenems โดยเชื้อ *Klebsiella pneumoniae carbapenemases* (KPC) พบครั้งแรกเมื่อปลาย พ.ศ.2533 ที่รัฐแคลิฟอร์เนียเหนือ แต่ใน พ.ศ.2558 เชื้อดังกล่าวกลับพบได้เกือบทุกรัฐในสหรัฐอเมริกา ในขณะเดียวกัน พ.ศ.2554 การระบาดของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อยา Carbapenems ได้เริ่มต้นขึ้นที่สถาบันสุขภาพแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา จนมีผู้ป่วยติดเชื้อทั้งสิ้น 18 ราย ในบรรดาผู้ป่วยดังกล่าวมีผู้เสียชีวิต 11 ราย และในปัจจุบันยังพบว่าเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อยา Carbapenems มีแนวโน้มพบมากขึ้นเรื่อย ๆ ทั่วโลก รวมทั้งประเทศในแถบยุโรป เอเชีย ออสเตรเลียและอเมริกาใต้ [3] ในปัจจุบัน เชื้อแบคทีเรียที่พบในผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* มักจะสร้างเอนไซม์ Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) และ class C beta-lactamases (AmpC) ทำให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม Beta-lactams และ Cephaosporins ไม่ได้ผล จึงนำไปสู่การใช้ยา Carbapenems เพิ่มมากขึ้น แต่ทว่า ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์กว้างและครอบคลุมเชื้อดื้อยาหลายชนิด จนนำไปสู่เกิดการดื้อยา Carbapenems เพิ่มมากขึ้น [4]

สำหรับประเทศไทย พบว่าแต่ละปีมีผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 100,000 ราย เสียชีวิตอย่างน้อย 30,000 ราย อยู่โรงพยาบาลนานขึ้นอย่างน้อย 3 ล้านวัน มูลค่ายาปฏิชีวนะรักษาการติดเชื้ออย่างน้อย 6,000 ล้านบาท [5] นอกจากนี้ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช พ.ศ. 2557 – 2561 ยังพบเชื้อในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ทั้งหมด 3,826 ราย พบเป็นเชื้อที่ดื้อยา Carbapenems 117 ราย จำนวน 135 isolate พบความชุกของเชื้อ CRE ใน พ.ศ.2557 – 2561 คิดเป็น 0.3%, 1.1%, 3.3%, 4.5% และ 5.7% ตามลำดับ โดยมีอัตราการพบเชื้อ CRE สูงขึ้นทุกปี ผู้ป่วยที่พบเชื้อ CRE เกือบ 60% พบในช่วงอายุมากกว่า 60 ปี และเชื้อที่พบมากที่สุด ได้แก่ *K. pneumoniae* (74.3%) รองลงมา คือ *E. coli* (16.2%) *Enterobacter* spp. (8.5%) และ *Citrobacter diversus* (0.8%) การกระจายของเชื้อ CRE ตามประเภทสิ่งส่งตรวจ ได้แก่ เสมหะ ปัสสาวะ เลือดและหนอง อีกทั้ง พบว่าแผนก ICU พบเชื้อ CRE มากที่สุด รองมา คือ แผนกอายุรกรรม ศัลยกรรมและผู้ป่วยนอกตามลำดับ [6] จาก

ผลกระทบของการติดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลที่กล่าวมาข้างต้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยากลุ่ม Carbapenem (CRE) หากไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยที่อาจส่งผลต่อภาวะเสี่ยงดื้อยาที่แท้จริง ความชุกของเชื้อ CRE อาจเพิ่มขึ้นมากในอนาคตจนเป็นปัญหาระดับชาติได้ ซึ่งจากการศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องสามารถสรุปได้ดังนี้

สุกัญญา และคณะ [9] ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลพิจิตรและนำเสนอว่า หอผู้ป่วยอายุรกรรมจะมีผู้ป่วยติดเชื้อ CRE มากที่สุด และผู้ป่วยส่วนมากมีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป สาเหตุเนื่องจากผู้สูงอายุในหอผู้ป่วยอายุรกรรมมีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อได้ง่ายกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ ส่วนประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน ผู้ป่วยส่วนมากมีจำนวนวันนอนมากกว่า 14 วัน

Andrew J Stewardson และคณะ [10] นำเสนอ PANORAMA study โดยพบว่า การติดเชื้อ CRE มีความสัมพันธ์กับปริมาณวันนอนที่มากขึ้นจากเดิม (Length of stay) 3.7 วัน และการศึกษาของ Norihisa Yamamoto และคณะ [11] พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้โรงพยาบาลที่ให้บริการดูแลระยะยาว (Long-care hospital) มีความชุกของการติดเชื้อ CRE มากกว่าโรงพยาบาลที่ให้บริการดูแลระยะเฉียบพลัน (Acute care hospital) ได้แก่ ปริมาณวันนอนที่ยาวนานกว่า การให้อาหารทางสายยางและการได้รับยาปฏิชีวนะ

Marie-Helene Nicolas-Chanoine และคณะ [12] นำเสนอว่าการทำหัตถการของแพทย์ส่วนมากที่ผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ ใส่สายอาหารและใส่สายสวนปัสสาวะมากกว่า 7 วัน จะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ CRE รวมทั้งการติดเชื้อในกลุ่ม *Acinetobacter* spp. เพิ่มขึ้น ทั้งนี้ ผู้ป่วยติดเชื้อ CRE ส่วนใหญ่ยังได้รับยาปฏิชีวนะมากกว่า 2 ชนิด

Oryan Henig และคณะ [13] นำเสนอว่าเชื้อแบคทีเรีย *Enterobacteriaceae* มักจะดื้อยาต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มยา Carbapenems (Carbapenem-resistant *A. baumannii*; CRAB) ซึ่งส่งผลให้เกิดผลกระทบต่อการรักษาผู้ป่วยที่มีความซับซ้อนมากขึ้น

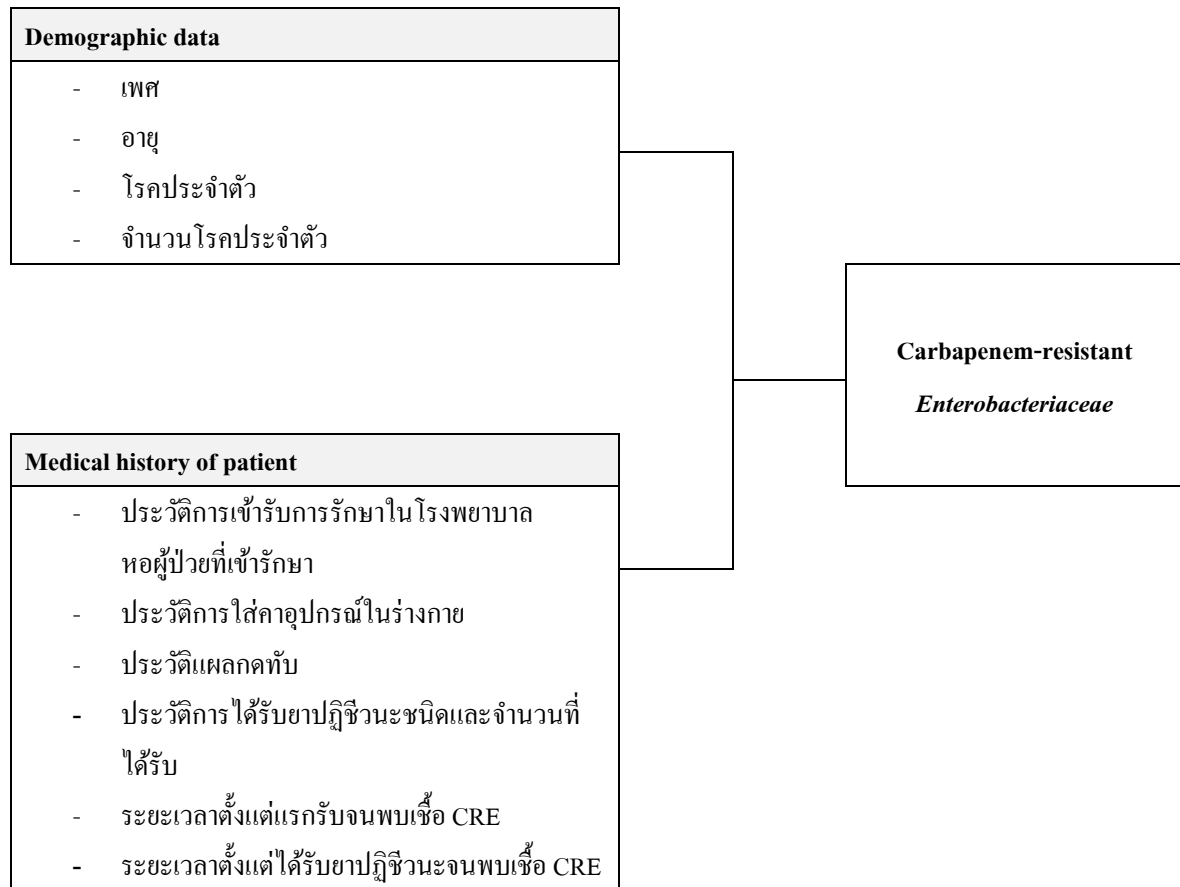
Yang Jiao และคณะ [14] อธิบายว่าการรักษาตัวใน ICU ที่ยาวนานจะเพิ่มโอกาสในการรับเชื้อดื้อยา CRE ไม่ว่าจะเป็น การติดต่อผ่านทางอากาศ (Airborne transmission) หรือการติดต่อผ่านการสัมผัส (Contact transmission) รวมถึงผู้ป่วยที่พักรักษาตัวอยู่ในห้อง ICU เป็นระยะเวลานาน มักได้รับหัตถการที่รุกรานร่างกายหรือได้รับยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลานานร่วมด้วย

ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยา กลุ่ม Carbapenem (CRE) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการนำข้อมูลไปใช้ดำเนินการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อดื้อยา CRE ตามกลุ่มเป้าหมายต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยา กลุ่ม Carbapenem (CRE) ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



นิยามศัพท์

ยากลุ่ม Carbapenems หมายถึง ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Beta-lactams ได้แก่ doripenem, ertapenem, imipenem และ meropenem ในงานวิจัยนี้จะพูดถึงเฉพาะยา ertapenem, imipenem และ meropenem ซึ่งเป็นยากลุ่ม Carbapenems ที่ใช้ในการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อในกลุ่ม *Enterobacteriaceae*

เชื้อ Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) หมายถึง เชื้อ *Enterobacteriaceae* คือตัวยาปฏิชีวนะ ertapenem, imipenem และ meropenem อย่างน้อย 1 ใน 3 ตัวขึ้นไป สำหรับงานวิจัยนี้จะพูดถึงเฉพาะเชื้อ CRE ที่พบในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชเท่านั้น ได้แก่ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.

Hospital-acquired infection (HAI) หมายถึง การติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการแสดงหรือมีผลตรวจวินิจฉัยเป็นองค์ประกอบของการติดเชื้อ และมีผลการตรวจพบเชื้อ CRE จากสิ่งส่งตรวจ ที่เก็บหลังจากวันที่ 3 ของการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล

การ Colonization ของเชื้อ หมายถึง การตรวจพบเชื้อ CRE จากสิ่งส่งตรวจ ที่เก็บหลังจากวันที่ 3 ของการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล แต่ไม่มีอาการแสดงใด ๆ หรือก่อโรค

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-sectional analytical study) เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช และได้ทำการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ โดยผลของการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจที่เก็บหลังจากวันที่ 3 ของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบเชื้อ *Enterobacteriaceae* ครั้งแรกในปีนั้น ๆ (First isolate in year) ที่คือยา Ertapenem, Imipenem หรือ Meropenem อย่างน้อยตัวใดตัวหนึ่ง ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2560 – 30 กันยายน 2562 (รวมระยะเวลาทั้งหมด 2 ปี) มีเกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 15 ปี ที่ตรวจพบเชื้อในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ในวันที่ 3 หลังจากรับไว้ในโรงพยาบาลและพบผลการทดสอบความไวของเชื้อคือยา กลุ่ม Carbapenems อย่างน้อยตัวใดตัวหนึ่ง หรือผู้ป่วยไม่มีอาการของการติดเชื้อแต่พบเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ ส่วนเกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 15 ปี และผู้ป่วยที่ทดสอบความไวไม่เข้าเกณฑ์ CRE

สำหรับเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย CRE ประกอบด้วย ลักษณะทั่วไป โรคประจำตัว ประวัติการปลูกถ่ายอวัยวะ และประวัติการรักษาในปัจจุบัน ส่วนการวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) โดยนำข้อมูลทั่วไปและปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วยมาแจกแจงเป็นความถี่ และร้อยละ ทดสอบความสัมพันธ์ด้วย Chi-square test

ผลการวิจัย

1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ CRE ทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไป	HAI (n=36)		Colonization (n=9)		p-value ^a
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
1. เพศ					.370
ชาย	18	50.0	6	66.7	
หญิง	18	50.0	3	33.3	
2. อายุ					.219
15 - 60 ปี	12	33.3	5	55.6	
มากกว่า 60 ปี	24	66.7	4	44.4	
3. โรคประจำตัว					.537
มีโรคประจำตัว	31	86.1	7	77.8	
4. จำนวนโรคประจำตัว					.158
น้อยกว่า 3 ระบบ	18	58.1	2	28.6	
ตั้งแต่ 3 ระบบขึ้นไป	13	41.9	5	71.4	

a หมายถึง ค่า p-value ที่มาจาก Chi-Square

จากตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม HAI มีจำนวน 36 ราย เป็นเพศชายและเพศหญิงในสัดส่วนที่เท่ากัน ส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 24 ราย (66.7%) มีโรคประจำตัว จำนวน 31 ราย (86.1%) มีจำนวนโรคประจำตัวน้อยกว่า 3 ระบบ จำนวน 18 ราย (58.1%) ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม Colonization มีจำนวน 9 ราย เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง ส่วนใหญ่มี

อายุ 15 – 16 ปี จำนวน 5 ราย (55.6%) มีโรคประจำตัว จำนวน 7 ราย (77.8%) และจำนวนโรคประจำตัวตั้งแต่ 3 ระบบขึ้นไป จำนวน 5 ราย (71.4%)

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ พบว่า ไม่มีปัจจัยใดมีความสัมพันธ์ในเชิงสถิติกับการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่คือยาในกลุ่ม Carbapenem (CRE)

2. ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

ตารางที่ 2 ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

ประวัติการเจ็บป่วย ในปัจจุบัน	HAI (n=36)		Colonization (n=9)		p-value ^a
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
1. หอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษ					.862
หอผู้ป่วยอายุรกรรม	27	75.0	7	77.8	
หอผู้ป่วยอื่น	9	25.0	2	22.2	
2. ระยะเวลาตั้งแต่แรกรับจนพบเชื้อ CRE					.048*
< 14 วัน	17	47.2	1	11.1	
14 วันขึ้นไป	19	52.8	8	88.9	
3. การใส่ท่อช่วยหายใจ					.238
ใส่	25	69.4	8	88.9	
- ใส่ ≤ 7 วัน	4	11.1	2	22.2	
- ใส่ > 7 วัน	21	58.3	6	66.7	
4. การใส่สายสวนปัสสาวะ					.094
ใส่	27	75.0	9	100.0	
- ใส่ ≤ 7 วัน	6	16.7	2	22.2	
- ใส่ > 7 วัน	21	58.3	7	77.8	
5. การใส่สายให้อาหาร					.852
ใส่	29	80.6	7	77.8	
- ใส่ ≤ 7 วัน	7	19.4	0	0	
- ใส่ > 7 วัน	22	61.1	7	100.0	
6. การใส่สายสวนหลอดเลือดดำ					.793
ใส่	3	8.3	1	11.1	
7. ประวัติแผลกดทับ					.622
ไม่มี	25	69.4	7	77.8	
8. ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ					.655
ได้รับยาปฏิชีวนะ	35	97.2	9	100.0	
9. จำนวนยาปฏิชีวนะที่ได้รับ					.057
≤ 2 ชนิด	16	45.7	1	11.1	
มากกว่า 2 ชนิด	19	54.3	8	88.9	

^a หมายถึง ค่า p-value ที่มาจาก Chi-Square

* หมายถึง มีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ตารางที่ 2 ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน (ต่อ)

ประวัติการเจ็บป่วย ในปัจจุบัน	HAI (n=36)		Colonization (n=9)		<i>p-value</i> ^a
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
10. ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาปฏิชีวนะวันแรกจนพบเชื้อ CRE					.174
≤ 7 วัน	12	33.3	1	11.1	
> 7 วัน	23	63.9	8	88.9	
11. ชนิดของยาปฏิชีวนะที่ได้รับ					
Penicillins	8	22.9	0	0	.160
Penicillins + B-lactamase inhibitors	7	20.0	2	28.6	.614
Cephalosporins, 1 st /2 nd generations	1	2.9	0	0	.651
Cephalosporins, 3 rd /4 th generations	28	80.0	7	77.9	.195
Carbapenems	13	37.1	3	42.9	.776
Glycopeptides	3	8.6	1	14.3	.638
Quinolones	19	54.3	3	42.9	.580
Macrolides	2	5.7	1	14.3	.421
Lincosamide	7	20.0	2	28.6	.614
Aminoglycosides	2	5.7	0	0	.517
Antianaerobe drugs	4	11.4	1	11.9	.832
Colistin	1	2.9	0	0	.651
Fosfomycin	2	5.7	1	14.3	.421
Sulfonamide	1	2.9	0	0	.652

^a หมายถึง ค่า *p-value* ที่มาจาก Chi-Square

จากตารางที่ 2 พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม HAI เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมมากที่สุด จำนวน 27 ราย (75.0%) ระยะเวลาตั้งแต่แรกพบเชื้อ CRE จำนวน 14 วันขึ้นไป จำนวน 19 ราย (52.8%) มีการใส่ท่อช่วยหายใจ จำนวน 25 ราย (69.4%) โดยใส่มากกว่า 7 วัน จำนวน 21 ราย (58.3%) มีการใส่สายสวนปัสสาวะ จำนวน 27 ราย (75.0%) โดยใส่มากกว่า 7 วัน จำนวน 21 ราย (58.3%) มีการใส่สายให้อาหาร จำนวน 29 ราย (80.6%) โดยใส่มากกว่า 7 วัน จำนวน 22 ราย (61.1%) ทั้งนี้ ผู้ป่วยกลุ่ม HAI ส่วนมากไม่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำ จำนวน 33 ราย (91.7%) อีกทั้งผู้ป่วยส่วนมากไม่มีประวัติแผลกดทับ จำนวน 25 ราย (69.4%) มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ จำนวน 35 ราย (97.2%) โดยจำนวนยาปฏิชีวนะที่ได้รับมีมากกว่า 2 ชนิด จำนวน 19 ราย (54.3%) รวมทั้ง ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาปฏิชีวนะวันแรกจนพบเชื้อ CRE คือ มากกว่า 23 วัน จำนวน 23 ราย (63.9%) และชนิดของยาปฏิชีวนะที่ได้รับมากที่สุด คือ Cephalosporins, 3rd/4th generations จำนวน 28 ราย (80.0%)

ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม Colonization เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมมากที่สุด จำนวน 7 ราย (77.8%) ระยะเวลาตั้งแต่แรกพบเชื้อ CRE จำนวน 14 วันขึ้นไป จำนวน 8 ราย (88.9%) มีการใส่ท่อช่วยหายใจ จำนวน 8 ราย (88.9%) โดยใส่มากกว่า 7 วัน จำนวน 6 ราย (66.7%) มีการใส่สายสวนปัสสาวะ จำนวน 9 ราย (100.0%) โดยใส่มากกว่า 7 วัน จำนวน 7 ราย (77.8%) มีการใส่สายให้อาหาร จำนวน 7 ราย (77.9%) โดยใส่มากกว่า 7 วัน จำนวน 7 ราย (100.0%) ทั้งนี้ ผู้ป่วยกลุ่ม HAI ส่วนมากไม่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำ จำนวน 8 ราย (88.9%) อีกทั้ง ผู้ป่วยส่วนมากไม่มีประวัติแผลกดทับ จำนวน 7 ราย (77.8%) มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ จำนวน 7 ราย (77.8%) โดยจำนวนยาปฏิชีวนะที่ได้รับมีมากกว่า 2 ชนิด จำนวน 8 ราย (88.9%) รวมทั้ง ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาปฏิชีวนะวันแรกจนพบเชื้อ CRE คือ จำนวน 8 ราย (88.9%) และชนิดของยาปฏิชีวนะที่ได้รับมากที่สุด คือ Cephalosporins, 3rd/4th generations จำนวน 7 ราย (77.9%)

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ พบว่าปัจจัยระยะเวลาตั้งแต่แรกพบเชื้อ CRE มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่คือยากลุ่ม Carbapenem (CRE) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่คือยากลุ่ม Carbapenem (CRE) โดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่พบเชื้อ CRE จากสิ่งส่งตรวจหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตั้งแต่วันที่ 3 เป็นต้นไป และผลการทดสอบความไวของเชื้อต้องพบคือยากลุ่ม Carbapenems อย่างน้อยตัวใดตัวหนึ่ง ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย พบว่า กลุ่ม HAI มีจำนวน 36 ราย เป็นเพศชายและเพศหญิงในสัดส่วนที่เท่ากัน ส่วนใหญ่อายุมากกว่า 60 ปี และมีโรคประจำตัวเป็นโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดมากที่สุด ส่วนกลุ่ม Colonization มีจำนวน 9 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีอายุ 15 - 60 ปี และมีโรคประจำตัวเป็นโรคระบบหัวใจ ระบบทางเดินอาหารและหลอดเลือดมากที่สุด อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์การติดเชื้อ CRE ที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช อำเภอเมือง จังหวัดตาก ตลอดระยะเวลา 2 ปี (วันที่ 1 ตุลาคม 2560 – 30 กันยายน 2562) มีจำนวนทั้งหมด 45 ราย ซึ่งมากกว่าพื้นที่อื่นๆ ในประเทศไทยที่พบอุบัติการณ์การติดเชื้อ CRE ในระยะเวลา 3 ปี จำนวน 55 ราย [7] สำหรับอุบัติการณ์การติดเชื้อ CRE พบมากในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 60 ปีขึ้นไป) และส่วนใหญ่มิโรคประจำตัวนั้น มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ ชารทิพย์ มุกดาเพชรรัตน์ [8] ที่อธิบายว่า จากระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายของผู้สูงอายุจะเสื่อมสภาพลง ทำให้ผู้ป่วยมีการติดเชื้อได้ง่าย รวมทั้งระบบทางเดินหายใจยังเป็นหนึ่งในระบบที่มีโอกาสติดเชื้อได้มากที่สุด

สำหรับหอผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ CRE มากที่สุด คือ หอผู้ป่วยอายุรกรรม สอดคล้องกับการศึกษา ของสุกัญญา บัวชุม และคณะ [9] ที่ทำการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลพิจิตรและนำเสนอว่า หอผู้ป่วยอายุรกรรม จะมีผู้ป่วยติดเชื้อ CRE มากที่สุด และผู้ป่วยส่วนมากมีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป สาเหตุเนื่องจาก ผู้สูงอายุในหอผู้ป่วยอายุรกรรมมีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ ได้ง่ายกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ ส่วนประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน ผู้ป่วยส่วนมากมีจำนวนวันนอนมากกว่า 14 วัน

เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ศึกษา พบว่าปัจจัยด้านระยะเวลาตั้งแต่แรกพบเชื้อ CRE มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่คือยากลุ่ม Carbapenem (CRE) โดยการติดเชื้อ CRE ในลักษณะ HAI เกือบครึ่งหนึ่งใช้เวลาไม่เกิน 14 วัน แต่หากมีการนอนโรงพยาบาลมากกว่า 14 วันขึ้นไป จะเพิ่มความเสี่ยงในการพบเชื้อ CRE ในลักษณะ Colonization มากขึ้น สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Andrew J Stewardson และคณะ [10] นำเสนอ PANORAMA study โดยพบว่า การติดเชื้อ CRE มีความสัมพันธ์กับปริมาณวันนอนที่มากขึ้นจากเดิม (Length of stay) 3.7 วัน และการศึกษาของ Norihisa Yamamoto และคณะ [11] พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้โรงพยาบาลที่ให้บริการดูแลระยะยาว (Long-care hospital) มีความชุกของการติดเชื้อ CRE มากกว่าโรงพยาบาลที่

ให้บริการดูแลระยะเฉียบพลัน (Acute care hospital) ได้แก่ ปริมาณวันนอนที่ยาวนานกว่า การให้อาหารทางสายยางและการได้รับยาปฏิชีวนะ ทั้งนี้ สำหรับสาเหตุด้านจำนวนระยะเวลาการนอนที่โรงพยาบาลในระยะเวลายาวนานนั้น มีโอกาสติดเชื้อ CRE ได้มากขึ้นกว่าเดิม นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ CRE ส่วนมากยังใส่ท่อช่วยหายใจ ใส่สายอาหารและใส่สายสวนปัสสาวะมากกว่า 7 วัน ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Marie-Helene Nicolas-Chanoine และคณะ [12] ที่นำเสนอว่าการทำหัตถการของแพทย์ส่วนมากที่ผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ ใส่สายอาหารและใส่สายสวนปัสสาวะมากกว่า 7 วัน จะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ CRE รวมทั้งการติดเชื้อในกลุ่ม *Acinetobacter* spp. เพิ่มขึ้นได้อีกด้วย ทั้งนี้ ผู้ป่วยติดเชื้อ CRE ส่วนใหญ่ยังได้รับยาปฏิชีวนะมากกว่า 2 ชนิด พบว่าสอดคล้องกับการศึกษาของ Oryan Henig และคณะ [13] ที่นำเสนอว่าเชื้อแบคทีเรีย *Enterobacteriaceae* มักจะดื้อยาต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มยา Carbapenems (Carbapenem-resistant *A. baumannii*; CRAB) ซึ่งส่งผลให้เกิดผลกระทบต่อการรักษาผู้ป่วยที่มีความซับซ้อนมากขึ้น

ทั้งนี้ ในการศึกษาที่ยังไม่มีคำตอบที่เป็นที่แน่ชัด ว่าการติดเชื้อ CRE เกิดขึ้นจากพยาธิสภาพการวิวัฒนาการหรือปัจจัย แต่จากการศึกษาของ Yang Jiao และคณะ [14] ได้อธิบายว่าการรักษาตัวใน ICU ที่ยาวนานจะเพิ่มโอกาสในการรับเชื้อดื้อยา CRE ไม่ว่าจะเป็นการติดต่อผ่านทางอากาศ (Airborne transmission) หรือการติดต่อผ่านการสัมผัส (Contact transmission) รวมถึงผู้ป่วยที่พักรักษาตัวอยู่ในห้อง ICU เป็นระยะเวลานาน มักได้รับหัตถการที่รุกรานร่างกายหรือได้รับยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลานานร่วมด้วย จากปัจจัยหลาย ๆ อย่างที่กล่าวมาข้างต้น เป็นการส่งเสริมที่จะนำไปสู่การติดเชื้อ CRE นอกจากนี้ ในการศึกษาอื่น ๆ นอกจากปัจจัยทางด้านระยะเวลาดังแต่แรกพบเจอ CRE ที่ยาวนานกว่า ยังพบว่ามีปัจจัยอื่นที่ส่งเสริมให้เกิดการติดเชื้อ CRE ได้แก่ การได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างมาก่อนหน้า (รวมถึงกลุ่มยา Carbapenem) [12] การได้รับหัตถการรุกรานร่างกาย (ได้แก่ การใส่ท่อช่วยหายใจ การใส่สายสวนปัสสาวะ การใส่สายสวนหลอดเลือดดำและการใส่สายให้อาหาร เป็นต้น) การมีประวัติการปลูกถ่ายอวัยวะ รวมทั้งประวัติการเป็นโรคมะเร็งมาก่อนอีกด้วย [15]

อุบัติการณ์การติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยาในกลุ่ม Carbapenem (CRE) ที่พบในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ แสดงให้เห็นความสำคัญในการเฝ้าระวังกลุ่มผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตั้งแต่ 14 วันขึ้นไป ซึ่งการนอนโรงพยาบาลเป็นเวลานานจะทำให้ความชุกในการพบเชื้อ CRE มากเพิ่มขึ้น รวมทั้ง กลุ่มผู้ป่วยที่ใส่คาอุปกรณ์ในร่างกาย เช่น ใส่ท่อช่วยหายใจ ใส่สายอาหาร ใส่สายสวนปัสสาวะมากกว่า 7 วัน เป็นต้น ส่งเสริมให้พบเชื้อ CRE มากขึ้น แม้ว่าจำนวนตัวอย่างของกลุ่มผู้ป่วย Colonization มีขนาดเล็กจนทำให้ไม่เห็นความแตกต่างในการศึกษาก็ตาม ทั้งนี้ การส่งเสริมความรู้เกี่ยวกับการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อให้แก่บุคลากรที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ แพทย์ นักเทคนิคการแพทย์ พยาบาลวิชาชีพและเภสัชกร เป็นต้น จะช่วยให้การควบคุมเชื้อ CRE ประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย รวมถึงช่วยลดการสูญเสียค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลได้

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ สำเร็จลุล่วงด้วยดีเพราะความกรุณาของ ดร.กิตติพัทธ์ เอี่ยมรอด นักวิชาการสาธารณสุขชำนาญการ คุณนิศยา ปริญาปรีวัฒน์ คุณกรุณา ศรีปวนใจ และ คุณขวัญจิตร สังข์ทอง พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ ตลอดจนตรวจสอบปรับปรุงแก้ไขอันเป็นประโยชน์ต่อการทำวิจัยนี้ ขอขอบพระคุณผู้เชี่ยวชาญที่กรุณาเสียสละเวลาในการตรวจสอบความถูกต้อง ทั้งด้านภาษา และเนื้อหา ซึ่งช่วยแนะนำแก้ไขให้สมบูรณ์ และสำเร็จได้ด้วยดี ขอขอบพระคุณวารสารวิจัย มข. ที่มอบพื้นที่ในการเผยแพร่บทความวิจัยไปสู่สาธารณะ

เอกสารอ้างอิง

1. Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors. Infectious diseases. 4th ed. Atlanta: Elsevier; 2017.
2. Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
3. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clinical Microbiology Reviews. 2007; 20(3): 440-458.
4. Phumisantiphong U. Incidence of Carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*. Vajira Medical Journal. 2011; 55(3): 265-272. Thai.
5. Thamlikitkul V. Guideline to control and prevention of antimicrobial resistant bacteria in hospitals. Bangkok: Health Systems Research Institute; 2015.
6. Sadsee P. The prevalence of Carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* at Somdejphra-choataksinmaharaj Hospital, Tak. Journal of Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute. 2019; 13(2): 78-86. Thai.
7. Piwpong C. Incidence of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Suratthani Hospital. Region 11 Medical Journal. 2016; 30(2): 1-12. Thai.
8. Prevalence of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) and control measures to prevent the spread of infections in patients across Trat Hospital. Journal of Health Service Support Department. 2019; 15(3): 51-61. Thai.
9. Buachum S, Jowtragoon P, Wongphachan S. Factors associated with Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection among inpatient department of Phichit Hospital. Phichit Public Health Research and Academic Journal. 2020; 1(1): 1-9. Thai.
10. Stewardson AJ, Marimuthu K, Sengupta S, Allignol A, El-Bouseary M, Carvalho MJ, et al. Effect of Carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by *Enterobacteriaceae* in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study. The Lancet Infectious Diseases. 2019; 19(6): 601-610.
11. Yamamoto N, Asada R, Kawahara R, Hagiya H, Akeda Y, Shanmugakani RK, et al. Prevalence of, and risk factors for, carriage of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* among hospitalized patients in Japan. Journal of Hospital Infection. 2017; 97(3): 212-217.
12. Nicolas-Chanoine MH, Chanoine N, Vigan M, Laouenan C, Robert J. Risk factors for Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a French case-control study. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019; 38 383-393.
13. Henig O, Weber G, Hoshen MB, Paul M, German L, Neuberger A, et al. Risk factors for impact of Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: matched case-control study. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2015; 34: 2063-2068.
14. Jiao Y, Qin Y, Liu J, Li Q, Dong Y, Shang Y. Risk factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study. Pathogens and Global Health. 2015; 109(2): 68-74.



15. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, Leal-Vega F, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, et al. Factors associated to prevalence and incidence of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* fecal carriage: a cohort study in a Mexican tertiary care hospital. PLoS One. 2015; 10(10): 1-13.