สัญญาเลขที่ R2560B139

# รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

## ปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อวงศ์เอนเทอโรแบคทีเรียซีอีดื้อยาหลายขนานและผลทางคลินิคในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีดื้อยาหลายขนาน


| คณะผู้วิจัย | สังกัด |
|---|---|
| 1. รศ.ดร. พรรณนิกา ฤตวิรุฬห์ | ภาควิชาจุลชีววิทยาและปรสิตวิทยา คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร |
| 2. พญ. พรพิศ ตรีบุพชาติสกุล | โรงพยาบาลพุทธชินราช |
| 3. นพ. อภิรัตน์ หวังธีระประเสริฐ | ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร |


1020013
QR
82
.E6
พ๒๖๑ร
2561

สนับสนุนโดย

งบประมาณแผ่นดิน มหาวิทยาลัยนเรศวร
ปีงบประมาณ พ.ศ. 2561

# กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากงบประมาณแผ่นดิน มหาวิทยาลัยนเรศวร พ.ศ. 2558 สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์ ผู้วิจัยขอขอบคุณ นางสาวอนงค์ คิดดี และนายคณิต อัศวเทพทวี นิสิตบัณฑิตศึกษา สาขาวิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ในการทำวิจัย โรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลและตัวอย่าง และห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้ความอนุเคราะห์สถานที่ในวิจัย ทำให้โครงการวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี บรรลุวัตถุประสงค์ตามการวิจัย

(รศ.ดร. พรรณนิกา ฤตวิรุฬห์)
หัวหน้าโครงการวิจัย

# สารบัญ


| เรื่อง | หน้า |
|---|---|
| กิตติกรรมประกาศ | i |
| Executive summary | iii |
| บทคัดย่อ | vi |
| บทนำ | 1 |
| การทบทวนวรรณกรรม | 2 |
| วัตถุประสงค์การวิจัย | 7 |
| วิธีการดำเนินการวิจัย | 7 |
| ผลและอภิปรายผลการวิจัย | 12 |
| สรุปผลการวิจัย | 86 |
| เอกสารอ้างอิง | 87 |
| ภาคผนวก | 96 |

## Executive summary

การศึกษาการดื้อยาหลายขนานในแบคทีเรียแกรมลบ (Multidrug-resistant Gram-negative bacteria; MDR-GNB) ในผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (intensive care unit; ICU) ของโรงพยาบาล 2 แห่งในจังหวัดพิษณุโลก ในช่วงเดือนธันวาคม ปีค.ศ. 2014 ถึงเดือนธันวาคม ปีค.ศ. 2015 จากผู้ป่วยทั้งหมด 275 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยของโรงพยาบาลพุทธชินราชจำนวน 213 คน และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรจำนวน 62 คน โดยเก็บตัวอย่าง rectal swab ของผู้ป่วยทั้งแรกรับเข้า (admission) และจนถึงจำหน่าย (discharge) ออกจาก ICU ของโรงพยาบาลพุทธชินราชจำนวน 213 และ 145 คน และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรจำนวน 62 และ 61 คน ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้ป่วยใหม่ที่เข้ารับการรักษาใน ICU ในโรงพยาบาล หรือ ผู้ป่วยที่ย้ายมาจากหอผู้ป่วยอื่นหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลไม่เกิน 48 ชั่วโมง ซึ่งเป็นเพศชายหรือหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป

จากข้อมูลผู้ป่วยและประวัติการรักษาตัวของผู้ป่วยทั้งหมด 275 คน พบว่าผู้ป่วยมีอายุอยู่ในช่วง 20-97 ปี (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 63 ปี) และเป็นเพศชายถึง 149 คน (ร้อยละ 54.2) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการศึกษาอยู่ในระดับมัธยมศึกษาหรือว่าสูงกว่านั้นและมีรายได้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10000 บาท คิดเป็นร้อยละ 69.1 และ 61.1 ตามลำดับ โดยมีผู้ป่วยที่มาจากบ้านเพื่อเข้ารักษาตัวใน ICU โดยตรงถึงร้อยละ 36.0 ผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวใน ICU ส่วนใหญ่มาด้วยอาการของโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ (ร้อยละ 25.1) รองลงมาคือโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 12.7) โดยระยะเวลาที่ผู้ป่วยรักษาตัวใน ICU อยู่ในช่วง 2-43 วัน (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 6 วัน) และโดยทั่วไปผู้ป่วยมักมีโรคประจำตัวเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 47.3) อีกด้วย

สำหรับการศึกษาความชุกของเชื้อ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) หรือ ESBL-PE และแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem (carbapenam-resistant Gram-negative bacteria; CR-GNB) จากตัวอย่าง rectal swab ของผู้ป่วยกลุ่ม admission และ discharge พบว่าผู้ป่วยบางรายได้รับเชื้อมาในภายหลัง (acquisition) ซึ่งข้อจำกัดความของ acquisition คือ 1) ไม่มีเชื้อในช่วงเวลา admission แต่ตรวจพบเชื้อในช่วง discharge 2) พบเชื้อทั้งในช่วง admission และ discharge แต่เป็นเชื้อต่างสปีชีส์หรือต่างจีนัสกัน ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้พบเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ทนต่อยา cefotaxime ในผู้ป่วย admission จำนวน 206 ไอโซเลท (รพ.พุทธชินราช=163 ไอโซเลท; รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร=43 ไอโซเลท) และในผู้ป่วย acquisition จำนวน 101 ไอโซเลท (รพ.พุทธชินราช=72 ไอโซเลท; รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร=29 ไอโซเลท) เมื่อทำการทดสอบคุณสมบัติการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ Enterobacteriaceae พบว่า ผู้ป่วยเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง ร้อยละ 61.1 (168/275) และ 37.4 (77/206) ตามลำดับ โดยมีเชื้อ ESBL-PE ในผู้ป่วย admission จำนวน 208 ไอโซเลท (รพ.พุทธชินราช=160 ไอโซเลท; รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร=48 ไอโซเลท) และเชื้อ ESBL-PE ในผู้ป่วย acquisition 88 ไอโซเลท (รพ.พุทธชินราช=62 ไอโซเลท; รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร=26 ไอโซเลท)

เชื้อ ESBL-PE มีอัตราการดื้อยาหลายขนาน (Multidrug-resistant; MDR) ร้อยละ 89.9 (187/208) และ 95.5 (84/88) ที่พบในผู้ป่วย admission และ acquisition ตามลำดับ ซึ่งการศึกษาครั้งนี้พบว่าเชื้อเหล่านี้มีการดื้อต่อยาอื่นร่วมด้วยในอัตราที่สูงเช่น cephalosporins รุ่นที่

3-4 (cefotaxime, ceftazidime, cefepime), aztreonem และ trimethoprim/sulfamethoxazole เป็นต้น และมีการดื้อยากลุ่ม carbapenem ในอัตราที่ต่ำ สำหรับการศึกษาการสร้างเอนไซม์ CTX-M พบว่า เชื้อ ESBL-PE ที่แยกได้จากผู้ป่วย admission มียีนกลุ่ม $bla_{CTX-M}$ คิดเป็นร้อยละ 81.3 (169/208) (รพ.พุทธชินราช=80.0 (128/160); รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร=85.4 (41/48)) และเชื้อ ESBL-PE ที่ผู้ป่วยได้รับในภายหลัง พบยีนกลุ่ม $bla_{CTX-M}$ ร้อยละ 73.9 (65/88) (รพ.พุทธชินราช=69.4 (43/62); รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร=84.6 (22/26)) ซึ่งมีการพบยีน $bla_{CTX-M-group\ 1}$ มากที่สุด ทั้งในผู้ป่วย admission และ acquisition ของทั้ง 2 โรงพยาบาล โดยรองลงมาเป็นเชื้อที่มียีน $bla_{CTX-M-group\ 1}$ ร่วมกับ $bla_{CTX-M-group\ 9}$ และสิ่งที่น่าสนใจคือมีการตรวจพบยีน $bla_{CTX-M-group\ 8}$ ในเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* (ร้อยละ 2.4, 7/296) ที่แยกได้จากกลุ่มผู้ป่วย admission (4 ไอโซเลท) และ acquisition (3 ไอโซเลท) ของโรงพยาบาลพุทธชินราช ซึ่งมีรายงานการพบยีนนี้น้อยมากในประเทศไทย (ร้อยละ 0.7, 2/289)

สำหรับการตรวจหาแบคทีเรียแกรมลบ (Gram-negative bacteria; GNB) ที่ทนต่อยา meropenem ในการศึกษาครั้งนี้พบเชื้อที่ทนต่อยา meropenem ในผู้ป่วย admission จำนวน 44 ไอโซเลท (รพ.พุทธชินราช=31 ไอโซเลท; รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร=13 ไอโซเลท) และในผู้ป่วย acquisition จำนวน 68 ไอโซเลท (รพ.พุทธชินราช=48 ไอโซเลท; รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร=20 ไอโซเลท) เมื่อทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ พบเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem (carbapenam-resistant Gram-negative bacteria; CR-GNB) ในกลุ่มผู้ป่วย admission และ acquisition จำนวน 37 (รพ.พุทธชินราช=25 ไอโซเลท; รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร=12 ไอโซเลท) และ 59 ไอโซเลท (รพ.พุทธชินราช=41 ไอโซเลท; รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร=18 ไอโซเลท) ตามลำดับ โดยพบการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB ในกลุ่มผู้ป่วย admission และ acquisition ร้อยละ 11.6 (32/275) และ 25.2 (52/206) ตามลำดับ

เชื้อ CR-GNB ส่วนใหญ่ที่พบในผู้ป่วย admission และ acquisition มีการดื้อยาหลายขนานร่วมกัน (MDR) โดยพบร้อยละ 86.5 (32/37) และ 94.9 (56/59) ตามลำดับ ซึ่งการศึกษาครั้งนี้พบว่าเชื้อเหล่านี้มีการดื้อต่อยาอื่นร่วมด้วยในอัตราที่สูงเช่น ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin เป็นต้น เมื่อทำการศึกษาความชุกของเชื้อ CR-GNB พบเชื้อ *Acinetobacter* spp. มากที่สุด (admission=ร้อยละ 54.1; acquisition=ร้อยละ 59.3) รองลงมาคือ *K. pneumoniae* (admission=ร้อยละ 24.3; acquisition=ร้อยละ 20.0) สำหรับการศึกษากลไกการดื้อยา carbapenem โดยการสร้างเอนไซม์ carbapenemase มาทำลายยา พบว่าแบคทีเรียแกรมลบที่สามารถสร้างเอนไซม์ carbapenemase ได้ (carbapenemase-producing Gram-negative bacteria; CP-GNB) จำนวน 10 ไอโซเลท (ร้อยละ 27; 10/37) และ 17 ไอโซเลท (ร้อยละ 28.8; 17/59) ถูกพบในผู้ป่วย admission และ acquisition ตามลำดับ ซึ่งเชื้อ CP-GNB ส่วนใหญ่มียีน $bla_{NDM-1}$ รองลงมาคือยีน $bla_{IMP}$ นอกจากนั้นยังพบ co-resistance gene ระหว่าง $bla_{NDM-1}$ และ $bla_{CTX-M-1}$ อีกด้วย โดยยีน $bla_{NDM-1}$ พบมากในเชื้อ *K. pneumoniae* (admission=6 ไอโซเลท; acquisition=9 ไอโซเลท) ในขณะที่ $bla_{IMP}$ ถูกพบในเชื้อ *P. aeruginosa* (acquisition=3 ไอโซเลท) มากที่สุด

สำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL ในระดับ univariate analysis พบว่า ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวข้องกับระบบไต เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P$=0.049) สำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อ

การได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลังในระดับ multivariate logistic regression analysis พบปัจจัยเสี่ยงได้แก่ การได้รับยาปฏิชีวนะระหว่างเข้ารับการรักษาในอภิบาลผู้ป่วยหนักมากกว่า 1 ชนิด การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ระหว่างอยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก และการเข้ารับการรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนักนานกว่า 5 วัน ซึ่งมีผลต่อการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว 2.998 เท่า ($P$=0.002), 2.766 เท่า ($P$=0.004) และ 2.786 เท่า ($P$=0.003) ตามลำดับ

สำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB ในระดับ univariate analysis และ multivariate logistic regression analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลภายในระยะเวลา 6 เดือน มีผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล 3.818 เท่า ($P$=0.002) ในขณะที่ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลัง ได้แก่ การให้อาหารทางสายอาหาร (Enteral feeding tube) การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ carbapenem ระหว่างอยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก ซึ่งมีผลต่อการได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลัง มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว 5.386 เท่า ($P$=0.008), 2.293 เท่า ($P$=0.032) และ 2.199 เท่า ($P$=0.045) ตามลำดับ

ดังนั้นจากผลการศึกษาครั้งนี้จึงแสดงให้เห็นถึงความจำเป็นที่เร่งด่วนของโรงพยาบาลที่ต้องตระหนักถึงความสำคัญของมาตรการควบคุมและป้องกันโรค เพื่อยับยั้งการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลโดยเฉพาะปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการเป็นพาหะและได้รับเชื้อดื้อยาเหล่านี้ อาทิเช่น ควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย นอกจากนั้นเครื่องมือและบุคลากรทางการแพทย์ก็อาจจะเป็นสาเหตุหนึ่งของการแพร่กระจายของเชื้อจากผู้ป่วยคนหนึ่งไปยังผู้ป่วยอีกคนหนึ่งได้ เป็นต้น

## บทคัดย่อ

การดื้อยาหลายขนานในแบคทีเรียแกรมลบ (Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria; MDR-GNB) โดยรวมถึงเชื้อ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamase ( extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae; ESBL) และแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem (carbapenam-resistant Gram-negative bacteria; CR-GNB) จัดเป็นเชื้อก่อโรคที่รุนแรงที่พบในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (Intensive Care Unit; ICU) ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ทำการหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB ในผู้ป่วยแรกรับเข้ารักษาตัวใน ICU (admission) และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลัง (acquisition) ระหว่างที่รักษาตัวใน ICU ของ 2 โรงพยาบาลในจังหวัดพิษณุโลก สำหรับผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครในการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนทั้งหมด 275 คน โดยเป็นผู้ป่วยจากโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จำนวน 213 และ 62 คน ตามลำดับ ซึ่งทำการคัดแยกเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB จากตัวอย่าง rectal swab ของผู้ป่วยแรกรับเข้ารักษาตัวใน ICU ไม่เกิน 48 ชั่วโมง และผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงจำหน่าย (discharge) ออกจาก ICU โดยเชื้อที่คัดแยกได้จะถูกนำมาศึกษาลักษณะทางฟีโนไทด์และจีโนไทด์ การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB ใช้วิธีการศึกษาแบบ univariate และ multivariate logistic regression จากการศึกษาพบการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB ในผู้ป่วย admission คิดเป็นร้อยละ 61.1 (168/275) และ 11.6 (32/275) ตามลำดับ โดยระหว่างที่ผู้ป่วยรักษาตัวใน ICU พบอัตราการได้รับเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB มาในภายหลัง ถึงร้อยละ 37.4 (77/206) และ 25.2 (52/206) ตามลำดับ ซึ่งเชื้อที่คัดแยกได้จากผู้ป่วยทั้งกลุ่ม admission และ acquisition พบว่าเชื้อ ESBL-PE ส่วนใหญ่คือเชื้อ *Escherichia coli* รองลงมาคือ *Klebsiella pneumoniae* ในขณะที่เชื้อ CR-GNB พบได้มากในเชื้อ *Acinetobacter* spp. และ *K. pneumoniae* นอกจากนั้นการศึกษาครั้งนี้ยังพบยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเอนไซม์ ESBL มากที่สุดคือ $bla_{\text{CTX-M-group 1}}$ (42.9%, 127/296) ซึ่งสิ่งที่น่าสนใจคือพบยีน $bla_{\text{CTX-M-group 8}}$ ในเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* (ร้อยละ 2.4, 7/296) ที่แยกได้จากกลุ่มผู้ป่วย admission (4 ไอโซเลท) และ acquisition (3 ไอโซเลท) ของโรงพยาบาลพุทธชินราช ซึ่งในประเทศไทยมีรายงานการตรวจพบยีนนี้ที่น้อยมาก (ร้อยละ 0.7, 2/289) นอกจากนั้นเชื้อ CR-GNB บางไอโซเลทสามารถที่จะสร้างเอนไซม์ carbapenemase ได้ โดยพบเชื้อ *K. pneumoniae* ที่มียีน $bla_{\text{NDM-1}}$ มากที่สุด รองลงมาคือเชื้อ *Pseudomonas. aeruginosa* และ *Acinetobacter* ที่มียีน $bla_{\text{IMP}}$ สำหรับปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE ในผู้ป่วย admission คือผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่เกี่ยวข้องกับระบบไต และมีปัจจัยเสี่ยงอยู่ 3 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการได้รับเชื้อ ESBL-PE มาในภายหลังคือการได้รับยาปฏิชีวนะระหว่างเข้ารับการรักษาใน ICU มากกว่า 1 ชนิด ($P$=0.002) การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ระหว่างอยู่ใน ICU ($P$=0.004) และการเข้ารับการรักษาตัวใน ICU นานกว่า 5 วัน ($P$=0.003) นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลภายในระยะเวลา 6 เดือน ($P$=0.002) มีผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB ในขณะที่ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลัง ได้แก่ การให้อาหารทางสายอาหาร ($P$=0.008) การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ($P$=0.032) และ carbapenem ($P$=0.045) ระหว่างรักษาตัวใน ICU ซึ่งจากผลการศึกษานี้ทำให้เป็นที่น่ากังวล

เนื่องจากเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB อาจมาจากการติดเชื้อจากตัวผู้ป่วยเองและทำให้เกิดการแพร่กระจายภายในโรงพยาบาล นอกจากนั้นการศึกษาครั้งนี้ยังชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของมาตรการควบคุมโรคเพื่อจำกัดการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลอีกด้วย

## Abstract

Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria (MDR-GNB), including extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CR-GNB) are important causes of serious infections in Intensive Care Unit (ICU). This study was conducted to investigate the prevalence and risk factors for ESBL-PE and CR-GNB colonization and acquisition among patients admitted to ICUs in two tertiary care hospitals in Phitsanulok province. A total of 275 ICU patients agreed to participated in this study, 213 and 62 patients from Buddhachinaraj hospital (BUH) and Naresuan University hospital (NUH), respectively. Rectal swabs were collected within 48 hours of ICU admission and at the time of discharged for ESBL-PE and CR-GNB isolation. Phenotypic and genotypic characteristic of these isolates were investigated. Identification of risk factors associated with ESBL-PE and CR-GNB were performed by univariate and multivariate logistic regression analyses. The intestinal carriage rates for ESBL-PE and CR-GNB at ICU admission were 61.1% (168/275) and 11.6% (32/275), respectively. During ICU stay, the acquisition rates for ESBL-PE and CR-GNB were 37.4% (77/206) and 25.2% (52/206), respectively. The predominant species of ESBL-PE was *Escherichia coli* followed by *Klebsiella pneumoniae* whereas *Acinetobacter* spp., and to the lesser extend, *K. pneumoniae* were among the frequent species among CR-GNB isolates, for both carriage and acquisition groups. The most common ESBL-encoding gene was $bla_{\text{CTX-M-1}}$ (42.9%, 127/296) Interestingly, the $bla_{\text{CTX-M-8}}$ (2.4%, 7/296), the rare ESBL-gene in Thailand (0.7%, 2/289), was found in *K. pneumoniae* from patient at BUH both admission (n=4) and acquisition (n=3). Additionally, some CR-GNB were carbapenemase-producers. The most common carbapenemase-producing Gram-negative bacteria (CP-GNB) isolates were $bla_{\text{NDM-1}}$-positive *K. pneumoniae* followed by $bla_{\text{IMP}}$-positive *Pseudomonas. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Chronic renal disease was identified as the independent risk factor for ESBL-PE carriage ($P$=0.049). In addition, there are 3 risk factors associated with ESBL-PE acquisition including the use of antibiotic more than one group ($P$= 0 .0 02) and administration of third generation cephalosporins ($P$=0.004) during ICU stay and length of ICU stay more than 5 days ($P$=0.003). Moreover, the risk factor for CR-GNB colonization was

hospitalization within the previous 6 months ($P$=0.002). Risk factors associated with CR-GNB acquisition were the use of enteral feeding tube ($P$=0.008) and administration of third generation cephalosporins ($P$=0.032) and carbapenems ($P$=0.045). These results are disconcerting since ESBL-PE and CR-GNB isolates may be a prerequisite for endogenous infections and potentially disseminate within hospital. Our results suggested that effective infection control measures are required to limit the spread of antibiotic-resistant CR-GNB within the hospitals.

## 1. บทนำ

การดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจัดเป็นปัญหาที่สำคัญมากในทางการแพทย์และสาธารณสุข ผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยามีค่าใช้จ่ายในการรักษาและอัตราการตายสูง องค์การอนามัยโลกได้ให้ความสำคัญกับเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเป็นอย่างมาก โดยได้กำหนดหัวข้อวันอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2554 ว่า "Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow"

ปัจจุบัน สำหรับประเทศไทยนั้น เชื้อแบคทีเรียในวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยาหลายขนาน(Multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*, MDRE) จัดเป็นปัญหาที่สำคัญและได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะการดื้อยาในกลุ่ม beta-lactam ซึ่งถือว่าเป็นยากลุ่มใหญ่ที่สุด และมีการใช้ในการรักษามากที่สุด เชื้อ MDRE มักจะดื้อยา cephalosporins ที่มีขอบข่ายการออกฤทธิ์กว้าง รวมทั้ง carbapenem ด้วย เชื้อ MDRE เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาลและในชุมชนหลายชนิด มีรายงานการตรวจพบ MDRE เพิ่มขึ้นทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เชื้อ MDRE สามารถแพร่จากคนสู่คนได้โดยการสัมผัสกับบุคลากรทางการแพทย์โดยตรง หรือเชื้ออาจปนเปื้อนมากับอาหารหรืออุปกรณ์ทางการแพทย์ นอกจากนี้คนปกติอาจเป็นพาหะของเชื้อ MDRE ได้ ดังนั้น จึงนับว่าบุคคลที่เป็นพาหะจึงมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการติดเชื้อดื้อยาที่มีอยู่ในตัวเอง หรือแพร่กระจายเชื้อดังกล่าวให้ผู้อื่น ปัจจัยอื่นๆที่มีความสำคัญเป็นอย่างมากต่อการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล คือสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล เช่น จำนวนผู้ป่วยในหอผู้ป่วย ระยะห่างระหว่างเตียงผู้ป่วย เป็นต้น และมาตรการควบคุมโรคติดเชื้อที่กำหนดไว้ในแต่ละโรงพยาบาล

เนื่องจากปัญหาการดื้อยาหลายขนานโดยเฉพาะอย่างยิ่งยา carbapenem ในเชื้อวงศ์ *Enterobacteriaceae* นั้น จัดเป็นปัญหาอุบัติใหม่ในประเทศไทย ถึงแม้ว่าปัจจุบันมีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับความชุกของ MDRE อยู่พอสมควร แต่อย่างก็ตาม ข้อมูลการวิจัยในด้านอื่นๆ ยังมีจำกัด ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MDRE นั้นรักษายากและมีอัตราการตายสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (Intensive Care Unit, ICU) ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงได้เสนอโครงการวิจัยนี้ขึ้นมาเพื่อศึกษาถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE และผลที่เกิดขึ้นในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อ MDRE จากโรงพยาบาล โดยจะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบใน ICU ของโรงพยาบาล 2 แห่ง ใน จ. พิษณุโลก คือ โรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ซึ่งมีความแตกต่างกันในหลายๆด้าน ตัวอย่างเช่น ขนาดของโรงพยาบาล จำนวนผู้ป่วย อัตราส่วนของพยาบาลต่อผู้ป่วย เป็นต้น ซึ่งผลที่ได้จากโครงการวิจัยนี้จะเป็นข้อมูลที่สำคัญสำหรับแนวทางในการวางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม และกำหนดมาตรการในการควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลอย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

## 2. การทบทวนวรรณกรรม

ปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจัดเป็นปัญหาที่สำคัญมากในทางการแพทย์ที่พบในหลายประเทศทั่วโลก สมาคมโรคติดเชื้อของประเทศสหรัฐอเมริกาได้จัดว่าการดื้อยาปฏิชีวนะนั้นเป็น "one of the greatest threats to human health worldwide" (IDSA et al., 2011) ในปัจจุบันเชื้อดื้อยาที่ได้รับความสนใจมากในประเทศไทย ได้แก่เชื้อแบคทีเรียในวงศ์ *Enterobacteriaceae* ซึ่งเป็นแบคทีเรียแกรมลบ รูปท่อน เป็นเชื้อประจำถิ่นที่บริเวณลำไส้ของคนและสัตว์ และเป็นเชื้อก่อโรคในคนที่ได้บ่อย สามารถก่อโรคได้ในหลายระบบของร่างกาย เช่น ระบบทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ ทางเดินหายใจ รวมไปถึงการติดเชื้อในช่องท้อง กระแสเลือด และระบบประสาท โดยเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในคนที่พบบ่อยได้แก่ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae*

ปัจจุบันมีรายงานการพบเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยาหลายขนาน รวมทั้ง carbapenem (Multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*, MDRE) ในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย และมีรายงานพบว่า MDRE เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล และในชุมชนอีกด้วย (CDC, 2013) เชื้อ MDRE สามารถแพร่กระจายจากคนหนึ่งไปยังอีกคนหนึ่งได้ง่าย โดยการสัมผัสมือคนที่มีเชื้ออยู่ มีรายงานว่าบุคลากรทางการแพทย์นั้นสามารถเป็นแหล่งของเชื้อดื้อยาได้ (Agostinho et al., 2013) หรือเชื้ออาจปนเปื้อนมากับอุปกรณ์ทางการแพทย์ได้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากมีการเครื่องมือกลับมาใช้ซ้ำ ในกรณีที่โรงพยาบาลมีทรัพยากรจำกัด นอกจากนี้เชื้ออาจปนเปื้อนมากับน้ำและอาหารได้เช่นกัน

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 เป็นต้นมามีรายงานการแพร่กระจายของ เชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่สร้าง extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) มากมาย ซึ่ง ESBL นี้มีความสามารถในการทำลายยา beta-lactams เกือบทุกชนิดรวมทั้งยา cephalosporins ที่มีฤทธิ์กว้าง (ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone) และ monobactam (aztreonam) ปัจจุบัน ESBL มีหลายร้อยชนิด(www.lahey.org/Studies) ได้แก่ TEM, SHV, CTX-M, GES, VEB, PER ฯลฯ โดยเอนไซม์ในกลุ่ม CTX-M (CTX-M family, cefotaximase) เป็นเอนไซม์ ESBL ที่ได้รับความสนใจมากเนื่องจาก CTX-M หลายชนิดสามารถทำลายยา ceftazidime ได้ ปัจจุบันเชื่อว่า CTX-M เป็น ESBL ที่มีความชุกมากที่สุด และแพร่กระจายรวดเร็วกว่า ESBL อื่นๆ สำหรับประเทศไทยนั้นก็มีรายงานว่า CTX-M เป็นเอนไซม์ ESBL ที่พบมากที่สุดเช่นเดียวกัน (Kiratisin et al., 2008) ปัจจุบัน ESBL มีมากกว่า 300 ชนิด สำหรับในประเทศไทยนั้นยังมีรายงานพบว่าเชื้อที่สร้าง ESBL ได้นั้นเป็นเชื้อที่มีจีโนไทป์เดียวกัน (clonal spread) (Kiratisin et al., 2008; Niumsup et al., 2008) แสดงให้เห็นว่าการเฝ้าระวังและการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในประเทศไทยยังมีประสิทธิภาพไม่ดี เนื่องจาก ESBL นั้นไม่สามารถทำลายยา carbapenem ได้ จึงส่งผลให้มีการใช้ carbapenem เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด selective pressure และเชื้อแบคทีเรียก็ได้มีการพัฒนาตัวเองให้ดื้อต่อยา carbapenem ได้อย่างรวดเร็ว การดื้อยา carbapenem ในเชื้อ MDRE อาจเกิดจากหลายกลไก เช่น

(1) การขับยาออกนอกเซลล์โดยกลไก efflux pump (2) การลดการนำยาเข้าสู่เซลล์ (เกิดจากการกลายพันธุ์ของโปรตีน porin protein ที่ผนังชั้นนอก) และ (3) การสร้างเอนไซม์ carbapenemase ออกมาทำลายยา ซึ่งกลไกการดื้อยา carbapenems ในเชื้อ MDRE อาจจะเกิดจากกลไกหนึ่งหรือหลายกลไกร่วมกัน สำหรับการสร้างเอนไซม์ carbapenemase นั้นยีนที่กำหนดการสร้าง carbapenemase ส่วนใหญ่จะพบอยู่บน mobile genetic element ที่มียีนดื้อยาอื่นๆอยู่ด้วย ทำให้เชื้อมีคุณสมบัติการดื้อยาหลายขนาน และการแพร่กระจายของเชื้อที่สร้าง carbapenemase ก็เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว เอนไซม์ carbapenemase สามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มตามโครงสร้างทางโมเลกุล ได้แก่ Ambler class A, B และ D beta-lactamases (Nordmann et al., 2012) โดย class A และ carbapenemase นั้นจัดเป็น serine-active site beta-lactamase โดยเอนไซม์ใน class A ที่มีความสำคัญมากที่สุด คือ KPC (*K. pneumoniae* carbapenemase) พบมากในเชื้อ *K. pneumoniae* แต่ก็พบในเชื้ออื่นๆในวงศ์ Enterobacteriaceae เช่นกัน เอนไซม์ KPC นี้จะถูกยับยั้งโดย beta-lactamase inhibitor (clavulanic acid และ tazobactam) ส่วน class D นั้น ได้แก่ เอนไซม์ในกลุ่ม OXA เรียกว่า OXA-type carbapenemase มีความสามารถในการย่อยสลาย carbapenem ค่อนข้างต่ำ ไม่ถูกยับยั้งโดย clavulanic acid แต่จะถูกยับยั้งโดยเกลือ NaCl ปัจจุบัน OXA-type carbapenemase ส่วนใหญ่พบใน *Acinetobacter* spp. แต่ก็มีรายงานในเชื้อ *Enterobacteriaceae* เช่นเดียวกัน เช่น OXA-48 (Carrër et al., 2008; Cuzon et al., 2011) สำหรับ class B metallo beta-lactamases (MBL) เป็นเอนไซม์ที่ต้องการ metal ion เช่น $Zn^{2+}$ ในการทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ของเอนไซม์ (active site) และถูกยับยั้งโดย EDTA ตัวอย่างของเอนไซม์ในกลุ่มนี้ที่สำคัญได้แก่ เอนไซม์ IMP (imipenemase) และ VIM (Verona integron-encoded MBL) ซึ่งพบมากใน *Pseudomonas aeruginosa* แต่ก็เริ่มมีรายงานในเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และ *Enterobacteriaceae* เช่นเดียวกัน สำหรับ MBL ในเชื้อ *Enterobacteriaceae* นั้น เอนไซม์ที่ได้รับความสนใจมากที่สุดได้แก่ NDM-1 (New Delhi MBL) ซึ่งพบได้จากเชื้อในวงศ์ *Enterobacteriaceae* หลายจีนัส โดยเฉพาะ *E. coli* และ *K. pneumoniae* พบได้ในหลายประเทศทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย (Walsh and Toleman, 2011; Rimrang et al., 2012) แต่พบมากใน Indian subcontinent เช่น ประเทศอินเดีย ปากีสถาน และบังคลาเทศ เนื่องจากเอนไซม์ MBL ไม่ถูกยับยั้งโดย beta-lactamase inhibitor เช่น clavulannic acid จึงเป็นอุปสรรคที่สำคัญในการรักษาหากผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้าง MBL

ปัญหาเรื่องการแพร่กระจายของเชื้อ MDRE โดยเฉพาะสายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และ carbapenemase นั้นจัดเป็นปัญหาที่สำคัญมาก วิธีการหนึ่งในการแก้ไขปัญหานี้คือการพัฒนา broad spectrum inhibitor ที่สามารถยับยั้งการทำงานของ carbapenemase หรือการพัฒนายาชนิดใหม่ที่สามารถทำลายเชื้อ MDRE ได้ แต่ทั้งสองวิธีนี้จะใช้เวลานาน ในขณะที่เชื้อ MDRE แพร่กระจายได้ง่ายทั้งในโรงพยาบาลและในชุมชน ดังนั้นวิธีที่ดี สะดวก รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพที่สุดในการการป้องกันไม่ให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อ MDRE คือการใช้มาตรการควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลอย่างเคร่งครัด (Bush, 2010) นอกจากนี้มีรายงานว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญปัจจัยหนึ่ง

สำหรับการติดเชื้อในโรงพยาบาลคือการเป็นพาหะของเชื้อ (Bonten and Weinstein, 1996) มีคณะผู้วิจัยจากหลายประเทศ ได้เสนอว่าการเฝ้าระวังโดยการตรวจสอบภาวะการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE ในผู้ป่วยที่เริ่มเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (admission) เป็นกระบวนการที่สำคัญในการควบคุมและป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อ (Andriatahina et al., 2010; Geffen et al., 2010, Schnell et al., 2010; Vandana et al., 2010; Schechner et al., 2013) โดยการศึกษาในหลายๆ ประเทศพบว่าความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE ในผู้ป่วย (โดยการทำ rectal swab) ขณะที่มีการ admission ในโรงพยาบาลค่อนข้างสูงไม่ว่าจะเป็นเด็กหรือผู้ใหญ่ โดยเฉพาะประเทศกำลังพัฒนา เช่น จีน (ร้อยละ 37.7) อินเดีย (ร้อยละ 49) และ คาเมรูน (ร้อยละ 67) (Lo et al., 2010; Azim et al., 2010; Magoué et al, 2013) รวมทั้งประเทศในทวีปยุโรป เช่น ฝรั่งเศส กรีซ ซึ่งจัดว่าเป็นประเทศที่มีมาตรฐานทางการแพทย์และสาธารณสุขสูง อีกทั้งมีการจำกัดการใช้ยาปฏิชีวนะ ก็มีความชุกในการเป็นพาหะของ MDRE ที่สูง เช่นเดียวกัน (Papadimitriou-Olivgeris et al., 2012; Razazi et al., 2012; Rivard-Yazigi et al., 2013) นอกจากนี้มีงานวิจัยหลายฉบับที่พบว่า ความชุกของการเป็นพาหะสูงขึ้นในขณะที่ผู้ป่วยรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลเช่น การศึกษาผู้ป่วยจำนวน 167 คนในประเทศอิสราเอลที่พบว่าความชุกของเชื้อ MDRE ขณะ admission คิดเป็นร้อยละ 8 แต่เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 21 ในขณะที่รักษาตัวในโรงพยาบาล (Friedmann et al., 2009) หรือการศึกษาในมาดากัสการ์ซึ่งเป็นการศึกษา ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี จำนวน 244 คน โดยการทำ rectal swab ในวันแรกที่เข้าโรงพยาบาลและวันที่ออกจากโรงพยาบาล (admission and discharge) พบว่าในวันแรกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีความชุกของการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE ร้อยละ 22.1 ในขณะที่ออกจากโรงพยาบาลมีความชุกของการเป็นพาหะเพิ่มขึ้น คือร้อยละ 57.1 ซึ่งความชุกของการเป็นพาหะของเชื้อดื้อยานี้มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะในขณะที่ผู้ป่วยยังอยู่ในโรงพยาบาล (Andriatahina et al., 2010) อีกรายงานหนึ่งในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 200 คนในเมืองกาบอน ใน Central Africa พบว่าความชุกของการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE ในวันแรกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลคือ ร้อยละ 33.6 แต่กลับสูงขึ้นถึงร้อยละ 94.1 ในขณะที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาล (Schaumburg et al., 2013) อีกการศึกษาหนึ่งที่คล้ายกันในประเทศฝรั่งเศสคือความชุกในการเป็นพาหะของแบคทีเรียแกรมลบดื้อยารวมทั้ง MDRE นั้น ในสัปดาห์แรกมีค่าความชุกอยู่ที่ร้อยละ 5.6 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 58.6 ภายใน 6 สัปดาห์ (Armand-Lefevre et al., 2013) รายงานการวิจัยเหล่านี้แสดงให้เห็นว่ามาตรการคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลมีประสิทธิภาพต่ำ ส่งผลให้มีการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา ถึงแม้คณะผู้วิจัยจากรายงานเหล่านี้ทำการศึกษาความชุกในการเป็นพาหะเท่านั้น ไม่ได้ศึกษาว่าเกิดการติดเชื้อ MDRE ในผู้ป่วยในขณะที่อยู่โรงพยาบาลหรือไม่ แต่ความชุกในการเป็นพาหะที่สูงนี้ก็อาจเป็นปัญหาในการรักษาได้ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อ

การศึกษาที่ประเทศอินเดียในปีค.ศ. 2008 จากตัวอย่างอุจจาระของผู้ป่วยขณะที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (admission) จำนวน 113 ตัวอย่าง พบว่ามีความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE คิดเป็นร้อยละ 18.58 แต่ก็ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดการติดเชื้อจากเชื้อที่อยู่ในร่างกาย ในระหว่างการรักษาตัวในโรงพยาบาล (Vandana et al., 2010) เช่นเดียวกับการศึกษาในประเทศฝรั่งเศสโดย

การทำ rectal swab จากผู้ป่วย 500 คน ในขณะที่ admission พบว่าความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE คิดเป็นร้อยละ 6.6 แต่ก็ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดการติดเชื้อจากเชื้อที่อยู่ในร่างกาย ในระหว่างการรักษาตัวในโรงพยาบาล (Ruppé et al., 2012) ในขณะที่การศึกษาในผู้ป่วยที่จะต้องทำการผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะ 710 คน ในประเทศฝรั่งเศสพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 29 คน (ร้อยละ 4.1) เป็นพาหะของเชื้อ MDRE และผู้ป่วย 39 คน มีการติดเชื้อ MDRE โดยการติดเชื้อนั้นจะเกิดภายใน 4 เดือนหลังจากที่มีการผ่าตัด (Bert et al., 2012) นอกจากนี้การศึกษาจากประเทศอิสราเอลและสเปนก็พบว่าผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อดื้อยา MDRE มีการติดเชื้อนี้ระหว่างรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลเช่นเดียวกัน (Gijón et al., 2012; Schechner et al., 2013)

ประเทสอิสราเอลเป็นประเทศหนึ่งที่มีปัญหาเรื่องการแพร่กระจายของ MDRE ในโรงพยาบาลเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อที่ดื้อยา carbapenem ผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลจำนวนมากเป็นพาหะของเชื้อนี้และจัดว่าเป็นสาเหตุสำคัญสำหรับการแพร่กระจายของเชื้อ MDRE ในโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังพบว่ามีเชื้อหลายจีนัสที่ดื้อยา carbapenem อยู่ในผู้ป่วย แสดงให้เห็นว่ามีการถ่ายทอดยีนที่กำหนดการสร้าง carbapenemase ระหว่างแบคทีเรียชนิดต่างๆ ในระบบทางเดินอาหาร (Geffen et al., 2010; Wiener-Well et al., 2010) ดังนั้นเพื่อเป็นการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยานี้ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 เป็นต้นมา จึงได้มีการเฝ้าระวังโดยการตรวจหาความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* ของผู้ป่วยขณะที่เข้ามารักษาในโรงพยาบาล (admission) ด้วยการทำ rectal swab พบว่าในปีค.ศ. 2008 ศึกษาในผู้ป่วย 1,967 ราย พบความชุกในการเป็นพาหะร้อยละ 11.6 ต่อมาในปี ค.ศ. 2009 ศึกษาในผู้ป่วย 1944 ราย พบความชุกในการเป็นพาหะลดลงคือ ร้อยละ 7.4 (Geffen et al., 2010) การศึกษาเชื้อ MDRE (ESBL-producing *E. coli*) ที่ Brooklyn medical center รัฐนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า การใช้มาตรการการควบคุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลอย่างเคร่งครัดควบคู่ไปกับการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาโดยการเพาะเชื้อจาก rectal swab เป็นประจำ (routine rectal surveillance cultures) สามารถลดอัตราการเกิด carbapenem-resistant *K. pneumoniae* ได้ถึงร้อยละ 62 ภายในเวลา 2 ปี (Kochar et al., 2009) การศึกษาในประเทศฝรั่งเศสในผู้ป่วย 531 คน ใน ICU โดยการทำ rectal swab ตอน admission พบว่าผู้ป่วย 82 คน (ร้อยละ 15) เป็นพาหะของเชื้อ MDRE และมีการติดเชื้อในขณะที่อยู่โรงพยาบาลค่อนข้างต่ำคือร้อยละ 3 ซึ่งทำให้คณะผู้วิจัยแนะนำว่าควรจำกัดการใช้ยา carbapenem เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยา และที่น่าสนใจคือพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 13 ที่ไม่ได้เป็นพาหะนั้น ได้รับเชื้อ MDRE ในขณะที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลและเป็นพาหะของ MDRE ต่อไปได้ (Razazi et al., 2012) การแพร่กระจายของเชื้อ MDRE จากผู้ที่เป็นพาหะไปยังผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นพาหะนี้พบได้จากการศึกษาที่ประเทศสวิสเซอร์แลนด์เช่นกัน (Tschudin-Sutter et al., 2012)

นอกจากตรวจหาความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจะมีบทบาทสำคัญในการควบคุมและป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาแล้ว การศึกษาปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อดื้อยา และปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อดื้อยา MDRE ขณะที่

เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลก็มีความสำคัญไม่น้อยไปกว่ากัน ซึ่งจากรายการการศึกษาหลายๆ ฉบับพบว่าปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อดื้อยา ได้แก่ โรคประจำตัว (เช่น โรคทางสมอง) มีประวัติการผ่าตัดและการเข้ารับการรักษาใน ICU มาก่อน การเดินทางไปยังประเทศที่ความชุกของเชื้อดื้อยาสูง และ การได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือนก่อนที่จะเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล (Schnell et al., 2010; Razazi et al., 2012; Rivard-Yazigi et al., 2013) สำหรับปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อดื้อยา MDRE ขณะที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีรายงาน ได้แก่ การเข้ารักษาใน ICU โรคเบาหวาน การใส่สายสวนทางหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheter) การได้รับยาปฏิชีวนะ และที่สำคัญคือ การที่ผู้ป่วยคนนั้นเป็นพาหะของเชื้อ MDRE (ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ MDRE มีแนวโน้มที่จะเกิดการติดเชื้อมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นพาหะ) (Bert et al., 2012) ซึ่งการทราบปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้จะมีประโยชน์ต่อแพทย์ที่จะได้วางแผนการรักษาและใช้ยาปฏิชีวนะได้ถูกต้อง (Schechner et al., 2013)

สำหรับการศึกษาในประเทศไทยพบว่า การระบาดของ MDRE ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยเฉพาะสายพันธุ์ที่สร้าง ESBL หรือ carbapenemase ได้นั้น เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง เชื้อที่เป็นปัญหาสำคัญคือ *E. coli* และ *K. pneumoniae* เนื่องจากมีอัตราการดื้อยาสูง โดยการสร้าง ESBL โดยเฉพาะเชื้อ *E. coli* ที่มีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นอย่างสม่ำเสมอและพบบ่อยจากการติดเชื้อในกระแสเลือด ทางเดินหายใจและทางเดินปัสสาวะ (Polwichai et al., 2009) นอกจากเชื้อทั้ง 2 จีนัสนี้แล้วยังมีเชื้ออีก 1 ชนิดที่คือ *Enterobacter* spp. ที่ยังไม่มีข้อมูลในเรื่องของความไวต่อยามากนัก แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานพบการสร้าง ESBL (TEM, SHV, CTX-M, VEB) เช่นเดียวกัน (Tansawai et al., 2009; Kiratisin and Henprasert, 2011) อย่างไรก็ตามการศึกษาเรื่องภาวะการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE นั้นมีรายงานการศึกษาในประชากรที่มีสุขภาพแข็งแรงในเขต จ. น่าน และ จ. นครศรีธรรมราช พบว่าความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE ค่อนข้างสูงคือ ร้อยละ 29.3 และ 29.9 ตามลำดับ ในขณะที่รายงานจาก จ. กาญจนบุรี พบว่าความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE สูงถึงร้อยละ 58.2-65.7 (Sasaki et al., 2010, Luvsansharav et al., 2011, Luvsansharav et al., 2012) อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ป่วยรวมทั้งผลทางคลินิคนั้นยังมีจำกัดมาก ในปี ค.ศ. 2007 มีรายงานจากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 46 คนที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ พบว่าการเป็นพาหะของเชื้อดื้อยาจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของผู้ป่วยในการติดเชื้อ ESBL producing *E. coli* จากชุมชน (community-onset ESBL-producing) (Apisarnthanarak et al., 2007) สำหรับการศึกษาใน ICU นั้นมีรายงานการศึกษาจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ เช่นเดียวกัน แต่เป็นเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ดื้อยาทุกชนิด (pandrug-resistant *A. baumannii*) ซึ่งคณะผู้วิจัยพบว่าหลังจากมีการใช้มาตรการควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล (เช่น contact isolation การล้างมือ การเฝ้าระวัง ฯลฯ ) อย่างเคร่งครัดนั้น สามารถลดอัตราการเป็นพาหะและการติดเชื้อ (colonization and infection) *A. baumannii* ดื้อยาได้ถึงร้อยละ 66 รวมถึงลดค่าใช้จ่ายในการรักษาได้ร้อยละ 25-42 (Apisarnthanarak et al., 2008)

การเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาโดยการศึกษาภาวะพาหะของเชื้อดื้อยาของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นเรื่องสำคัญ เนื่องจากผู้ที่เป็นพาหะของเชื้อ MDRE นั้นมักจะมีเชื้ออยู่ในทางเดินอาหารมาก่อนแล้วระยะหนึ่ง จากนั้นจึงพัฒนาเป็นการติดเชื้อขึ้นได้ในเวลาต่อมา นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นพาหะของเชื้อ MDRE แต่ได้รับเชื้อนี้ไปในระหว่างที่อยู่โรงพยาบาล ก็อาจแพร่เชื้อ MDRE ไปยังผู้อื่นได้มีรายงานหลายฉบับที่พบว่าเชื้อ MDRE สามารถอยู่ในร่างกายของทั้งเด็กและผู้ใหญ่ได้เป็นเวลานานตั้งแต่ 6 เดือนจนถึงเกือบ 5 ปี (Poirel et al., 2011; Alsterlund et al., 2012; Birgand et al., 2013; Strenger et al., 2013) ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการติดเชื้อทั้งจากโรงพยาบาลและชุมชนมากขึ้น การศึกษาภาวะพาหะของเชื้อ MDRE ที่อาศัยอยู่ในผู้ป่วย รวมทั้งศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ จึงจัดเป็นส่วนหนึ่งของการเตรียมการเพื่อป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในอนาคต

## 3. คำสำคัญ (Keywords)

| | |
|---|---|
| ภาษาไทย | ปัจจัยเสี่ยง, การดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน, เอนเทอโรแบคทีเรียซีอี, พาหะ |
| ภาษาอังกฤษ | risk factor, multidrug resistance, *Enterobacteriaceae*, carriage |

## 4. วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE ในผู้ป่วยใน ICU
2. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเป็นพาหะของเชื้อ MDRE
3. เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางฟีโนไทป์และจีโนไทป์ของเชื้อ MDRE ที่แยกได้จากผู้ป่วย

## 5. วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษาครั้งนี้เป็นรูปแบบการศึกษาแบบ prospective cohort study design โดยทำการศึกษาติดตามผู้ป่วยตั้งแต่แรกรับเข้าจนจำหน่ายออกจากหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (ICU)

5.1 กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ใช้ศึกษา (Study population)

ในการศึกษาครั้งนี้กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาใน ICU ในโรงพยาบาล โดยทำการคัดเลือกโรงพยาบาลตามวัตถุประสงค์ของการศึกษา (Purposive sampling) ในการศึกษาครั้งนี้เลือกหน่วยการศึกษา (Unit of analysis) 2 หน่วยคือ โรงพยาบาลพุทธชินราชซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ให้บริการกับประชาชนในเขตภาคเหนือตอนล่างและเป็นโรงพยาบาลที่รับการรักษาที่ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลประจำจังหวัดใกล้เคียงในการรักษาที่ต้องใช้ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้านและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรซึ่งเป็นโรงพยาบาลในมหาวิทยาลัยเน้นการรักษาเฉพาะทางและเปิดให้บริการในแก่ประชาชนทั่วไปด้วย โดยทั้งสองโรงพยาบาลเป็นโรงพยาบาลของรัฐและมีจำนวนตัวอย่างที่เพียงพอต่อการศึกษา

โดยเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria) มีดังนี้

1) ผู้ป่วยใหม่ที่เข้ารับการรักษาใน ICU ในโรงพยาบาล หรือ ผู้ป่วยที่ย้ายมาจากหอผู้ป่วยอื่นหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลไม่เกิน 48 ชั่วโมง

2) เพศชายหรือหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป

3) ให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการโดยการลงนามในเอกสารขอความยินยอมจากผู้ป่วยก่อนเริ่มกระบวนการวิจัย

ผู้ป่วยที่เป็นไปตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ ไม่เลือกเข้าโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1) ผู้ป่วยคนเดิมที่กลับเข้ารับการรักษาใน ICU ในโรงพยาบาล (readmission) ในระหว่างที่ทำการวิจัย

2) ผู้ป่วยที่เป็นโรคติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร

3) เพศชายหรือหญิงที่มีอายุต่ำกว่า 20 ปี

5.2 การเก็บข้อมูลผู้ป่วย (Data collection)

เก็บข้อมูลพื้นฐานของประชากร เช่น เพศ อายุ ระดับการศึกษา อาชีพ รายได้เฉลี่ย ประวัติการเดินทางไปต่างประเทศ ประวัติการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล การได้รับยาปฏิชีวนะ ฯลฯ โดยการเก็บข้อมูลเหล่านี้จะใช้แบบสอบถาม โดยความช่วยเหลือจากพยาบาลวิชาชีพ

เก็บข้อมูลด้านประวัติการรักษาของผู้ป่วยเช่น โรคประจำตัว (underlying disease), การวินิจฉัยร่วม (comorbidity), ยาปฏิชีวนะที่ได้รับ การใส่สายสวนในหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheter) ระยะเวลาที่อยู่ใน ICU เป็นต้น จากเวชระเบียนของผู้ป่วย

5.3 การเก็บตัวอย่าง (Specimen collection)

5.3.1 ตัวอย่างที่จะเก็บคือ rectal swab โดยเก็บในวันที่เข้า ICU (admission) และวันที่ออกจาก ICU (discharge) สำหรับตอน ICU admission นั้น

-ผู้ป่วยใหม่จะเก็บตัวอย่างภายใน 48 ชั่วโมงนับจากวันที่เข้ารับการรักษาใน ICU

-ผู้ป่วยที่ย้ายมาจากหอผู้ป่วยอื่นจะเก็บตัวอย่างในวันที่ย้ายเข้ามาใน ICU หรือเมื่อรวมเวลาทั้งหมดที่อยู่ในโรงพยาบาลจนถึงเวลาที่เก็บตัวอย่าง ไม่เกิน 48 ชั่วโมง

ซึ่ง rectal swab นี้เป็นวิธีที่เก็บง่ายและสะดวก โดยจะใช้ Amies Single Swab ซึ่งจะมีทั้ง swab และ transport medium ในการเก็บตัวอย่าง การทำ rectal swab ในโครงการวิจัยนี้ จะทำโดยพยาบาลวิชาชีพ วิธีทำมีดังนี้

5.3.1.1 แจ้งและอธิบายให้ผู้ป่วยทราบ และให้ผู้ป่วยเซ็นชื่อใน consent form

5.3.1.2 จัดท่าให้นอนตะแคงซ้าย งอเข่า (ขาล่างเหยียด ขาบนงอ)

5.3.1.3 สอดไม้ swab เข้าไปในทวารหนัก โดยสอดให้ลึกเข้าไปประมาณ 2-4 ซม. หมุนเบา ๆ ให้ swab ได้สัมผัสกับผนังของเยื่อบุทวารหนักให้มากที่สุด

5.3.1.4 จุ่มไม้ swab ลงในหลอดซึ่งมี transport medium อยู่ แล้วหมุนปิดฝาให้แน่น

ตัวอย่าง rectal swab จะถูกนำส่งไปที่ภาควิชาจุลชีววิทยาและปรสิตวิทยา คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร และทำการแยกเชื้อ (ตามวิธีการในข้อ 5.4) ภายในวันที่เก็บตัวอย่าง

5.3.2 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อ MDRE ขณะที่รักษาตัวใน ICU จะเก็บเชื้อจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของโรงพยาบาลนั้นๆ (คณะผู้วิจัยไม่ได้ทำการแยกเชื้อเอง)

5.4 การแยกเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและการพิสูจน์เอกลักษณ์ (Isolation and identification of MDR-GNB)

การแยกเชื้อจะทำตามวิธีการที่แนะนำโดย Public Health Wales Microbiology Services โดยนำตัวอย่าง rectal swab มาทำการ streak บน UTI media (Oxoid Ltd.) ซึ่งเป็น chromogenic medium ในอาหารจะมีการเติมยา vancomycin (25 mg/L) และ cefotaxime (1 mg/L) หรือ meropenem (0.5 mg/L) บ่มที่ 37 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดย *E. coli* จะให้โคโลนีสีชมพู เชื้อ *Proteus* จะให้โคโลนีสีน้ำตาล ส่วน coliforms จะให้โคโลนีม่วง นำโคโลนีที่พบมา streak บนอาหาร UTI media อีกครั้งแล้วทำการพิสูจน์เอกลักษณ์โดยใช้ชุดสำเร็จรูป RapID™ ONE System (Remel Products, Themo Fisher Scientific, KS, USA) ตามคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิต

5.5 การศึกษาการได้รับแบคทีเรียดื้อยาในภายหลัง (Antibiotic-resistant bacteria acquisition)

ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในระหว่างการเข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก โดยทำศึกษาแบคทีเรียดื้อยาได้แก่ เชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB ที่แยกได้จากผู้ป่วยในวันแรกเข้าเปรียบเทียบกับวันจำหน่ายออก ซึ่งเกณฑ์ที่ถือว่าเป็นการได้รับเชื้อดื้อยาในภายหลังได้แก่

กรณีที่ 1 ผู้ป่วยไม่ได้เป็นพาหะของแบคทีเรียดื้อยาในวันแรกเข้ามาก่อน และมีการพบเชื้อ ESBL-PE หรือ CR-GNB ในวันจำหน่ายออก

กรณีที่ 2 ผู้ป่วยเป็นพาหะของแบคทีเรียดื้อยาในวันแรกเข้า และมีการพบเชื้อ ESBL-PE หรือ CR-GNB จีนัสหรือสปีชีส์อื่นที่แตกต่างไปจากเดิมในวันจำหน่ายออก

สำหรับผลการทดลองจะทำการรายงานเป็นอัตราการได้รับเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB ในภายหลัง ในรูปแบบร้อยละ (acquisition rate)

5.6 การตรวจหาความไวต่อยาปฏิชีวนะ (Antimicrobial susceptibility testing)

ศึกษาความไวต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ โดยวิธี Disk diffusion test โดยเตรียมความเข้มข้นของเชื้อเท่ากับ McFarland standard No. 0.5 ($1.5 \times 10^8$ cfu/ml) จากนั้นทำการ swab เชื้อที่ต้องการทดสอบบน Mueller-Hinton agar แล้วทำการวาง antibiotic disk ลงบนผิวหน้าอาหาร นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง อ่านผลการทดสอบโดยการวัดขนาดของ clear zone จากนั้นนำไปเปรียบเทียบกับมาตรฐานที่กำหนดไว้โดย Clinical and Laboratory Standards institute (CLSI) โดยที่เชื้อมีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 1 ชนิดในกลุ่มยาปฏิชีวนะตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป ตามนิยามของ Falagas, & Karageorgopoulos (2008)

5.7 การตรวจหาเชื้อที่สร้าง ESBL (Detection of ESBL production)

การตรวจหาการผลิต ESBLs ในปัจจุบันมีหลายวิธีซึ่งจะมีความไวและความจำเพาะต่างกันไป โครงการวิจัยนี้จะใช้วิธี combination disk method ตามวิธีการของ CLSI ซึ่งเป็นวิธีการ screening ESBLs ที่ใช้กันมากในปัจจุบันและมีความแม่นยำสูง โดยอาศัยหลักการที่ว่า ESBL จะถูกยับยั้งโดย

clavulanic acid วิธีการคือ การทำ disk diffusion test แต่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ inhibition zone ของแผ่นยาที่มี extended spectrum cephalosporin เพียงอย่างเดียวกับแผ่นยาที่มี extended spectrum cephalosporin ร่วมกับ clavulanic acid โดย ใช้แผ่นยา cefotaxime(30 g)/ cefotaxime+ clavulanate (30+10 µg) และ ceftazidime (30 µg) /ceftazidime +clavulanate (30 +10 µg) (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA) วิธีการอ่านผลคือถ้า inhibition zone ของแผ่นยาที่มี clavulanic acid กว้างกว่าแผ่นยาที่ไม่มี clavulanic acid มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตร อ่านว่าผลบวก แสดงว่าเชื้อมีการสร้าง ESBL

5.8 การตรวจหายีนดื้อยา ด้วยวิธี PCR (Antibiotic resistant genes)

ทำการตรวจหายีน $bla_{CTX-M}$ ทั้ง 5 กลุ่ม ได้แก่ CTX-M-1, 2, 8, 9 และ 25 ในเชื้อ ESBL-PE โดยใช้เทคนิค multiplex-PCR ในปฏิกิริยา PCR ปริมาตรสุทธิ 20 ไมโครลิตร ประกอบด้วย 1X buffer, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.2 mM dNTPs, 1 µM primer ที่จำเพาะ 9 เส้น, DNA template 1 ไมโครลิตร และ 1.25 U *Taq* polymerase (Vivantis Technologies, Malaysia) ในสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการทำ PCR คือ pre-denaturation 94 องศาเซลเซียส 5 นาที, 94 องศาเซลเซียส 25 วินาที, 52 องศาเซลเซียส 40 วินาที, 72 องศาเซลเซียส 50 วินาที 30 รอบ, final extension 72 องศาเซลเซียส 6 นาที และตรวจสอบผลด้วย 1.2% (w/v) agarose gel electrophoresis (Woodford et al., 2006) ทำการคัดเลือกตัวอย่างยีน $bla_{CTX-M}$ มายืนยันผลด้วยการหาลำดับเบส

ทำการคัดเลือกเชื้อ CR-GNB มาทำการตรวจหายีน $bla_{IMP}$, $bla_{KPC}$, $bla_{NDM}$, $bla_{OXA-48}$ และ $bla_{VIM}$ โดยวิธี PCR ในปฏิกิริยา PCR ปริมาตรสุทธิ 20 ไมโครลิตร ประกอบด้วย 1X buffer, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.2 mM dNTPs, 1 µM specific primer, DNA template 1 ไมโครลิตร และ 0.5 U *Taq* polymerase (Vivantis Technologies, Malaysia) ในสภาวะที่เหมาะสมสำหรับทำ PCR ซึ่งแตกต่างออกไปตามชนิดของยีนที่ต้องการตรวจสอบ และตรวจสอบผลด้วย 1% (w/v) agarose gel electrophoresis ทำการคัดเลือกตัวอย่างยีน $bla_{carbapenemase}$ ในแต่ละกลุ่มมายืนยันผลด้วยการหาลำดับเบส

5.9 ปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะและการได้รับเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB ในภายหลัง (Risk factors for ESBL-PE and CR-GNB carriage and acquisition)

ปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะและการได้รับแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในภายหลัง ทำการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม SPSS statistics version 17.0 (IBM Corporation, New York, USA) โดยใช้ข้อมูลจากแบบสอบถาม ได้แก่ เพศ อายุ ระดับการศึกษา อาชีพ จำนวนสมาชิกในครอบครัว รายได้เฉลี่ยของครอบครัวต่อเดือน ชนิดของน้ำดื่มที่บริโภค ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะภายในระยะเวลา 3 เดือน ก่อนวันให้ข้อมูล และประวัติการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลภายในระยะเวลา 6 เดือน ก่อนวันให้ข้อมูล และข้อมูลผู้ป่วยที่ได้จากงานเวชระเบียนของโรงพยาบาล ได้แก่ การวินิจฉัยหลักของแพทย์โรคประจำตัว การเป็นผู้ป่วยที่ย้ายมาจากแผนกอื่นโรงพยาบาลเดียวกันหรือย้ายมาจากโรงพยาบาลอื่น การใช้เครื่องมือทางการแพทย์ในการรักษา การติดเชื้อชนิดต่างๆ ชนิดและระยะเวลาที่ใช้ยา

ปฏิชีวนะในการรักษา ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา และสถานะหลังออกจากหออภิบาลผู้ป่วยหนัก

ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative variables) เช่น อายุ จะทำการรายงานในรูปแบบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean + SD) สำหรับข้อมูลอื่นๆ ที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical variables) ทำการรายงานในรูปแบบร้อยละต่อจำนวนผู้ป่วย และนำข้อมูลไปทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในระดับตัวแปรเดียว (univariate analysis) โดยใช้ Chi-square test ($X^2$) และ Fisher's exact test ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $P<0.05$ จากนั้นนำปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในระดับพหุตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้ logistic regression analysis ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $P<0.05$ วิธี Backward และทำการรายงานค่า Odds ratio (OR) และค่าร้อยละความเชื่อมั่นที่ 95 (95% confidence interval, 95% CI)

## 6. ผลและอภิปรายผลการวิจัย

### 6.1 กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ใช้ศึกษา (Study population)

การศึกษาครั้งนี้กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาใน ICU ในโรงพยาบาล โดยทำการคัดเลือกโรงพยาบาลตามวัตถุประสงค์ของการศึกษา (Purposive sampling) ในการศึกษาครั้งนี้เลือกหน่วยการศึกษา (Unit of analysis) 2 หน่วยคือ โรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร โดยงานวิจัยนี้จะทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานของประชากร โดยใช้การตอบแบบสอบถาม และเก็บข้อมูลด้านประวัติการรักษาของผู้ป่วยจากเวชระเบียน โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 275 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยจากโรงพยาบาลพุทธชินราชจำนวน 213 คนและผู้ป่วยจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรจำนวน 62 คน โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้ป่วยใหม่ที่เข้ารับการรักษาใน ICU ในโรงพยาบาล หรือ ผู้ป่วยที่ย้ายมาจากหอผู้ป่วยอื่นหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลไม่เกิน 48 ชั่วโมง ซึ่งเป็นเพศชายหรือหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป และให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการโดยการลงนามในเอกสารขอความยินยอมจากผู้ป่วยก่อนเริ่มกระบวนการวิจัย โดยผู้ป่วยจะต้องตอบแบบสอบถาม จำนวน 1 ฉบับ และทำการเก็บอุจจาระ 2 ครั้งตั้งแต่แรกรับเข้า (admission) และก่อนจำหน่ายออกจาก ICU (discharge) เพื่อเปรียบเทียบถึงการได้รับเชื้อดื้อยาในภายหลัง (acquisition) ซึ่งทำการเก็บตัวอย่างในช่วงเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2014 ถึงเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2015 เพื่อศึกษาความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อดื้อยา ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาต่อไป

#### 6.1.1 การเก็บข้อมูลผู้ป่วย (Data collection)

จากการเก็บข้อมูลพื้นฐานจากแบบสอบถามของผู้ป่วยจากโรงพยาบาลพุทธชินราช จำนวน 213 คน แสดงดังตาราง 1 พบผู้ป่วยเพศชาย 112 คน เพศหญิง 101 คน คิดเป็นร้อยละ 52.6 และ 47.4 ตามลำดับ ซึ่งอายุของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 20-97 ปีและมีค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ประมาณ 62 ปี โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการศึกษาอยู่ในระดับมัธยมศึกษาหรือสูงกว่านั้นถึง 149 คน (ร้อยละ 70) และประกอบอาชีพเกษตรกรถึง 70 คน (ร้อยละ 32.9) สำหรับรายได้เฉลี่ยส่วนใหญ่ของครอบครัวอยู่ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10,000 บาทต่อเดือน คิดเป็นร้อยละ 64.3 ซึ่งจำนวนสมาชิกของครอบครัวผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่อยู่อาศัยกันไม่เกิน 5 คน (ร้อยละ 76.5) ข้อมูลเกี่ยวกับการบริโภคน้ำดื่มนั้นพบว่าผู้ป่วยมีการดื่มน้ำประปาถึง 104 คน (ร้อยละ 48.8) นอกจากนั้นยังมีการบริโภคน้ำชนิดอื่นๆ เช่น น้ำต้มสุก น้ำดื่มบรรจุขวดปิดสนิท เป็นต้น จากข้อมูลแบบสอบถามพบว่าผู้ป่วยมีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 3 เดือนก่อนให้ข้อมูลถึง 73 คน (ร้อยละ 34.3) นอกจากนั้นยังพบประวัติการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลภายใน 6 เดือนก่อนวันให้ข้อมูล อีกจำนวน 66 คน (ร้อยละ 31) (ตาราง 1)

สำหรับผู้ป่วยที่รับการรักษาตัวใน ICU ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จำนวน 62 คน พบว่าเป็นเพศชาย (ร้อยละ 59.7) มากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 38.7) โดยมีค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 66 ปี และการศึกษาส่วนใหญ่ของผู้ป่วยคืออยู่ในระดับมัธยมหรือสูงกว่านั้นถึง 41 คน (ร้อยละ 66.1) และมีอาชีพเกษตรกรรม 13 คน คิดเป็นร้อยละ 21 สำหรับรายได้เฉลี่ยส่วนใหญ่ของครอบครัวอยู่ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10,000 บาทต่อเดือน มีจำนวน 31คน คิดเป็นร้อยละ 50 และจำนวนสมาชิกของครอบครัวผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่ก็อยู่อาศัยกันไม่เกิน 5 คน (ร้อยละ 74.2) และพบข้อมูลเกี่ยวกับการบริโภคน้ำดื่มของผู้ป่วยว่ามีการดื่มน้ำประปาถึง 29 คน (ร้อยละ 46.8) นอกจากนั้นยังพบประวัติการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลภายใน 6 เดือน อีกจำนวน 23 คน (ร้อยละ 37.1) และได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 3 เดือนก่อนให้ข้อมูลถึง 20 คน (ร้อยละ 32.3) (ตาราง 1)

จากข้อมูลผู้ป่วยข้างต้นแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารักษาตัวใน ICU ของทั้ง 2 โรงพยาบาล เป็นผู้ป่วยที่มีอายุค่อนข้างสูง ส่วนใหญ่อาศัยอยู่ในครอบครัวขนาดเล็ก มีรายได้ค่อนข้างต่ำ และมีการบริโภคน้ำประปา โดยผู้ป่วยจากทั้ง 2 โรงพยาบาลมีประวัติการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในอัตราที่ใกล้เคียงกัน

**ตาราง 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรงพยาบาลพุทธชินราช และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร**

| ข้อมูลพื้นฐาน | รพ.พุทธชินราช (n=213) จำนวน (%) | รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร (n=62) จำนวน (%) |
|---|---|---|
| **เพศ** | | |
| ชาย | 112 (52.6) | 37 (59.7) |
| หญิง | 101 (47.4) | 24 (38.7) |
| ไม่มีข้อมูล | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| **อายุ** (ช่วงอายุ, median±SD) | 20-97 (62±16.93) | 21-95 (66±17.78) |
| **ระดับการศึกษา** | | |
| มัธยมศึกษาหรือสูงกว่านั้น | 149 (70.0) | 41 (66.1) |
| ต่ำกว่ามัธยมศึกษา | 43 (20.2) | 18 (29.0) |
| ไม่มีข้อมูล | 21 (9.9) | 3 (4.8) |
| **อาชีพ** | | |
| เกษตรกร | 70 (32.9) | 13 (21.0) |
| อื่นๆ | 142 (66.7) | 48 (77.4) |

ตาราง 1 (ต่อ)

| ข้อมูลพื้นฐาน | รพ.พุทธชินราช (n=213) จำนวน (%) | รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร (n=62) จำนวน (%) |
|---|---|---|
| ไม่มีข้อมูล | 1 (0.5) | 1 (1.6) |
| **จำนวนสมาชิกในครอบครัว** | | |
| ตั้งแต่ 6 คนเป็นต้นไป | 42 (19.7) | 10 (16.1) |
| น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 คน | 163 (76.5) | 46 (74.2) |
| ไม่มีข้อมูล | 8 (3.8) | 6 (9.7) |
| **รายได้เฉลี่ยของครอบครัวต่อเดือน (บาท)** | | |
| น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10,000 | 137 (64.3) | 31 (50.0) |
| มากกว่า 10,000 | 73 (34.3) | 26 (41.9) |
| ไม่มีข้อมูล | 3 (1.4) | 5 (8.1) |
| **ชนิดของน้ำดื่มที่บริโภค** | | |
| น้ำประปา | 104 (48.8) | 29 (46.8) |
| อื่นๆ | 109 (51.2) | 32 (51.6) |
| ไม่มีข้อมูล | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| **การกินยาปฏิชีวนะภายใน 3 เดือนก่อนให้ข้อมูล** | | |
| กิน | 73 (34.3) | 20 (32.3) |
| ไม่กิน | 117 (54.9) | 32 (51.6) |
| ไม่มีข้อมูล | 23 (10.8) | 10 (16.1) |
| **การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลภายใน 6 เดือนก่อนวันให้ข้อมูล** | | |
| ใช่ | 66 (31.0) | 23 (37.1) |
| ไม่ใช่ | 135 (63.4) | 35 (56.5) |
| ไม่มีข้อมูล | 12 (5.6) | 4 (6.5) |

สำหรับการเก็บข้อมูลด้านประวัติการรักษาของผู้ป่วยจากโรงพยาบาลพุทธชินราช แสดงดังตาราง 2 โดยพบว่าผู้ป่วยแรกรับเข้ารักษาตัวใน ICU นั้นมาจากหลายๆแห่ง ได้แก่ผู้ป่วยที่มาจากบ้าน จำนวน 49 คน รับมาจากโรงพยาบาลอื่นๆ จำนวน 68 คน และเป็นผู้ป่วยที่รักษาตัวอยู่ในหอผู้ป่วยอื่นในโรงพยาบาลพุทธชินราชก่อนจะเข้ารักษาตัวใน ICU จำนวน 87 คน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 23.0, 31.9 และ 40.8 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาตัวด้วยโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ (Respiratory disease) ภาวะช็อค (Sepsis and Septic shock) และโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease) ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 27.7, 15.0 และ 14.6 ตามลำดับ เมื่อทำการตรวจสอบถึงประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วยก็พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากถึง 107 คน (ร้อยละ 50.2) มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease) รองลงมาคือ โรคเบาหวาน (Diabetes) จำนวน 55 คน (ร้อยละ 25.8) เป็นโรคเกี่ยวกับระบบไต (Renal disease) และโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ ในอัตราที่เท่ากันคือ 29 คน (ร้อยละ13.6) นอกจากนั้นยังมีผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับความบกพร่องเกี่ยวกับระบบสมอง (Brain disorder), โรคเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน (Immunological disease), โรคตับ (Liver disease), โรคเกี่ยวกับระบบประสาท (Neurological disease) และโรคมะเร็ง (Tumor and cancer) ในอัตราที่ต่ำ

เมื่อผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาตัวใน ICU แล้วพบว่ามีการใช้สายสวนต่างๆ ได้แก่ การสวนปัสสาวะคาสายหรือสวนค้าง (Indwelling urinary catheter) การใช้เครื่องช่วยหายใจ (Mechanical ventilation) การให้อาหารทางสายยาง (Enteral feeding tube) การใส่ท่อเครื่องช่วยหายใจ (Endotracheal tube) ในอัตราที่สูงถึงร้อยละ 81.2-93.9 ส่วนการใช้สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (Central venous catheter) ในผู้ป่วยนั้นมีการใช้ในอัตราที่ต่ำเพียงร้อยละ 13.6 นอกจากนั้นพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 23 คน (ร้อยละ10.8) มีการติดเชื้อระหว่างที่รักษาตัวใน ICU โดยพบเชื้อสาเหตุหลักก็คือเชื้อกลุ่ม gram negative bacteria ในผู้ป่วยจำนวน 19 คน (ร้อยละ8.9) และพบการติดเชื้อ gram positive bacteria ในผู้ป่วยจำนวน 10 คน (ร้อยละ 4.7)

เมื่อพิจารณาถึงยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะที่รักษาตัวใน ICU พบว่าผู้ป่วยได้รับยาหลายกลุ่มในการรักษาโดยเฉพาะยาที่ใช้ในการรักษามากที่สุดคือยาในกลุ่ม beta-lactam พบการใช้ยา cephalosporin รุ่นที่ 3 มากที่สุด รองลงมาคือ carbapenems, cephalosporin รุ่นที่ 1 และ 2, beta-lactam/beta-lactamase inhibitor และ penicillins คิดเป็นร้อยละ 61.5, 26.8, 21.1, 15.5 และ 3.8 ตามลำดับ นอกจากนั้นยังมีร้อยละการใช้ยากลุ่มอื่นๆที่แตกต่างกันได้แก่ ยากลุ่ม macrolides, clindamycin, fluoroquinolones, colistin, methronidazole, vancomycin, fosfomycin, trimethoprim/sulfamethoxazole และ aminoglycosides ร้อยละ 18.8, 13.6, 11.7, 6.6, 5.6, 5.2, 1.9, 0.9 และ 0.5 ตามลำดับ (ตาราง 2)

สำหรับการเก็บข้อมูลด้านประวัติการรักษาของผู้ป่วยจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรนั้น ส่วนใหญ่ร้อยละ 80.6 เป็นผู้ป่วยที่มาจากบ้านแล้วเข้ารับการรักษาตัวใน ICU โดยส่วนใหญ่เข้ารักษาตัวด้วยโรคความบกพร่องเกี่ยวกับระบบเลือด (Blood disorder) โรคเกี่ยวกับระบบทางเดิน

หายใจ (Respiratory disease) ภาวะช็อค (Sepsis and Septic shock) คิดเป็นร้อยละ 21.0, 16.1 และ 14.5 ตามลำดับ ซึ่งจะแสดงให้เห็นว่าในช่วงเวลาเดียวกันของทั้ง 2 โรงพยาบาล พบผู้ป่วยด้วยโรคระบบทางเดินหายใจ (Respiratory disease) และมีภาวะช็อค (Sepsis and Septic shock) เป็นโรคอันดับต้นๆที่เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารักษาตัวใน ICU นอกจากนั้นผู้ป่วยที่รักษาตัวใน ICU ของโรคพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรยังมีประวัติของโรคประจำตัวส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease) รองลงมาคือ โรคเบาหวาน (Diabetes) โรคเกี่ยวกับระบบไต (Renal disease) คิดเป็นร้อยละ 37.1, 25.8 และ14.5 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วยโรงพยาบาลพุทธชินราชข้างต้น พบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในห้อง ICU มักมีโรคประจำตัวร่วมด้วย ซึ่งผู้ป่วยของทั้ง 2 โรงพยาบาล มีโรคประจำตัว 3 อันดับแรกที่เหมือนกันและร้อยละของโรคประจำตัวที่ใกล้เคียงกันอีกด้วย (ตาราง 2)

สำหรับการใช้สายสวนของผู้ป่วยที่รักษาตัวใน ICU ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรนั้น จากข้อมูลพบว่ามีการใช้สายสวนต่างๆ เช่น การใช้สวนปัสสาวะคาสายหรือสวนค้าง (Indwelling urinary catheter) การใช้เครื่องช่วยหายใจ (Mechanical ventilation) การให้อาหารทางสายยาง (Enteral feeding tube) การใส่ท่อเครื่องช่วยหายใจ (Endotracheal tube) ประมาณร้อยละ 53-56ซึ่งมีอัตราการใช้ที่ต่ำกว่าในผู้ป่วยโรงพยาบาลพุทธชินราชถึงประมาณร้อยละ 30-40 แต่มีการใช้สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (Central venous catheter) คิดเป็นร้อยละ 14.5 ซึ่งมีอัตราการใช้ที่ใกล้เคียงกันกับผู้ป่วยที่รักษาตัวใน ICU ของโรงพยาบาลพุทธชินราช แต่เมื่อพิจารณาถึงการติดเชื้อระหว่างที่รักษาตัวใน ICU ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร (ร้อยละ 40.3) พบว่ามีการติดเชื้อสูงกว่าโรงพยาบาลพุทธชินราช (ร้อยละ 10.8) ถึงประมาณ 3 เท่า โดยพบว่ามีการติดเชื้อทั้งกลุ่ม gram negative bacteria และ gram positive bacteria ในจำนวนที่เท่ากันคือ 16 คน (ร้อยละ 25.8)

สำหรับยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะที่รักษาตัวใน ICU ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรนั้นพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยากลุ่ม beta-lactam โดยเฉพาะมีการใช้ยา cephalosporin รุ่นที่ 3 มากที่สุด เช่นกัน รองลงมาคือ beta-lactam/beta-lactamase inhibitor, carbapenems และ cephalosporin รุ่นที่ 1 และ 2 คิดเป็นร้อยละ 54.8, 22.6, 17.7 และ 1.6 ตามลำดับ แต่ไม่พบการใช้ยา penicillins นอกจากนั้นยังพบการใช้ยากลุ่มอื่นๆในอัตราที่ต่ำได้แก่ ยากลุ่ม vancomycin, metronidazole, macrolides, fluoroquinolones, aminoglycosides, colistin, clindamycin และ trimethoprim/sulfamethoxazole ซึ่งพบการใช้ยาในผู้ป่วยเพียงร้อยละ 6.5, 6.5, 4.8, 3.2, 1.6, 1.6, 1.6 และ1.6 ตามลำดับ ซึ่งการใช้ยาในผู้ป่วยของทั้ง 2 โรงพยาบาลนั้นแสดงให้เห็นว่ายากลุ่ม beta-lactam จัดเป็นยาลำดับแรก (first-line drug) ที่เลือกใช้ในการรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3

สำหรับระยะเวลาการรักษาตัวใน ICU ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลพุทธชินราชนั้นพบว่ามีระยะเวลาอยู่ในช่วง 2-34 วัน โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 6 วัน แต่สำหรับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

นเรศวร ระยะเวลาที่ผู้ป่วยรักษาตัวใน ICU อยู่ในช่วง 2-43 วัน และมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 4 วัน โดยผู้ป่วยที่รักษาตัวใน ICU ของโรงพยาบาลพุทธชินราช มีอัตราการตาย (ร้อยละ 15.0) สูงกว่าโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร (ร้อยละ 4.8) (ตาราง 2)

**ตาราง 2 แสดงข้อมูลด้านประวัติการรักษาของผู้ป่วยโรงพยาบาลพุทธชินราช และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร**

| ข้อมูลด้านประวัติการรักษา | รพ.พุทธชินราช (n=213), จำนวน (%) | รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร (n=62), จำนวน (%) |
|---|---|---|
| **ผู้ป่วย**แรกรับเข้ารักษาตัวใน ICU | | |
| บ้าน | 49 (23.0) | 50 (80.6) |
| โรงพยาบาลอื่นๆ | 68 (31.9) | 5 (8.1) |
| หอผู้ป่วยอื่นในโรงพยาบาลเดียวกัน | 87 (40.8) | 5 (8.1) |
| ไม่มีข้อมูล | 9 (4.2) | 2 (3.2) |
| **วินิจฉัยโรคของผู้ป่วย** | | |
| Cardiovascular disease | 31 (14.6) | 4 (6.5) |
| Blood disorder | 5 (2.3) | 13 (21.0) |
| Renal disease | 16 (7.5) | 3 (4.8) |
| Respiratory disease | 59 (27.7) | 10 (16.1) |
| Neurological disease | 2 (0.9) | 6 (9.7) |
| Sepsis and Septic shock | 32 (15.0) | 9 (14.5) |
| Others | 32 (15.0) | 3 (4.8) |
| **โรคประจำตัว** | | |
| Cardiovascular disease | 107 (50.2) | 23 (37.1) |
| Brain disorders | 5 (2.3) | 2 (3.2) |
| Immunological disease | 5 (2.3) | 5 (8.1) |
| Liver disease | 11 (5.2) | 7 (11.3) |
| Renal disease | 29 (13.6) | 9 (14.5) |
| Diabetes | 55 (25.8) | 16 (25.8) |
| Respiratory disease | 29 (13.6) | 6 (9.7) |
| Neurological disease | 5 (2.3) | 4 (6.5) |

ตาราง 2 (ต่อ)

| ข้อมูลด้านประวัติการรักษา | รพ.พุทธชินราช (n=213), จำนวน (%) | รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร (n=62), จำนวน (%) |
|---|---|---|
| Tumor and cancer | 6 (2.8) | 8 (12.9) |
| Other | 38 (17.8) | 8 (12.9) |
| **การใช้ medical devices** | | |
| Central venous catheter | 29 (13.6) | 9 (14.5) |
| Indwelling urinary catheter | 200 (93.9) | 35 (56.5) |
| Mechanical ventilation | 182 (85.4) | 33 (53.2) |
| Enteral feeding tube | 173 (81.2) | 35 (56.5) |
| Endotracheal tube | 185 (86.9) | 33 (53.2) |
| **การติดเชื้อระหว่างที่รักษาตัวใน ICU** | | |
| ติดเชื้อ | 23 (10.8) | 25 (40.3) |
| Gram positive bacteria | 10 (4.7) | 16 (25.8) |
| Gram negative bacteria | 19 (8.9) | 16 (25.8) |
| ไม่ติดเชื้อ | 186 (87.3) | 37 (59.7) |
| ไม่มีข้อมูล | 4 (1.9) | 0 (0.0) |
| **ยาปฏิชีวนะที่ได้รับขณะอยู่ใน ICU** | | |
| cephalosporin รุ่นที่ 1, 2 | 45 (21.1) | 1 (1.6) |
| cephalosporin รุ่นที่ 3 | 131 (61.5) | 34 (54.8) |
| carbapenems | 57 (26.8) | 11 (17.7) |
| penicillins | 8 (3.8) | 0 (0.0) |
| beta-lactam/ beta-lactamase inhibitor | 33 (15.5) | 14 (22.6) |
| aminoglycosisde | 1 (0.5) | 1 (1.6) |
| fluorquinolones | 25 (11.7) | 2 (3.2) |
| macrolides | 40 (18.8) | 3 (4.8) |
| colistin | 14 (6.6) | 1 (1.6) |
| vancomycin | 11 (5.2) | 4 (6.5) |
| clindamycin | 29 (13.6) | 1 (1.6) |

ตาราง 2 (ต่อ)

| ข้อมูลด้านประวัติการรักษา | รพ.พุทธชินราช (n=213), จำนวน (%) | รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร (n=62), จำนวน (%) |
|---|---|---|
| metronidazole | 12 (5.6) | 4 (6.5) |
| fosfomycin | 4 (1.9) | 0 (0.0) |
| trimethoprim/ sulfamethoxazole | 2 (0.9) | 1 (1.6) |
| **จำนวนวันที่อยู่ใน ICU (ช่วงระยะเวลา, median±SD)** | 2-34 (6±6.59) | 2-43 (4±7.78) |
| **สถานะของผู้ป่วยขณะที่ออกจาก ICU** | | |
| มีชีวิต | 174 (81.7) | 51 (82.3) |
| เสียชีวิต | 32 (15.0) | 3 (4.8) |
| ไม่มีข้อมูล | 7 (3.3) | 8 (12.9) |

**6.2 การคัดแยกเชื้อและพิสูจน์เอกลักษณ์ของเชื้อ**

การสุ่มเก็บตัวอย่าง rectal swab ของผู้ป่วยใน ICU โรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จากผู้ป่วยแรกรับเข้า (admission) จำนวน 213 คน และ 62 คน ตามลำดับ และเป็นผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลัง (acquisition) จำนวน 145 คน และ discharge 61 คน ตามลำดับ โดยการคัดแยกเชื้อบนอาหาร Chromogenic UTI medium ที่ผสมยาต้านจุลชีพ vancomycin และ cefotaxime หรือ meropenem (ภาพ 1)

จากนั้นนำแบคทีเรียที่คัดแยกได้ไปทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ของเชื้อโดยใช้การทดสอบด้วยคุณสมบัติทางชีวเคมีด้วยชุดสำเร็จรูป RapID™ ONE System (Remel Products, Thermo Fisher Scientific, KS, USA) และจะนำผลไปวิเคราะห์ด้วยซอฟท์แวร์ ERIC™ Electronic Compendium version 1.0.771 ซึ่งผลการทดสอบยืนยันว่าเชื้อทุกไอโซเลทที่แยกได้จากตัวอย่าง rectal swab ของผู้ป่วยเป็นเชื้อในวงศ์ Enterobacteriaceae (ภาพ 2 และ 3) และทำการยืนยันเชื้อโดยเทคนิค 16S DNA sequencing

**6.2.1 การคัดแยกเชื้อและพิสูจน์เอกลักษณ์ของเชื้อที่ดื้อต่อยา cefotaxime**

การตรวจพบอัตราการเป็นพาหะของแบคทีเรียในวงศ์ Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา cefotaxime (CTX-R Enterobacteriaceae) ในโรงพยาบาลพุทธชินราช แบ่งเป็นผู้ป่วย admission และ acquisition คิดเป็นร้อยละ 76.5 (163/213) และ 49.7 (72/145) ตามลำดับ สำหรับ

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรพบอัตราการเป็นพาหะของเชื้อ CTX-R Enterobacteriaceae คิดเป็นร้อยละ 69.4 (43/62) และ 47.5 (29/61) ตามลำดับ (ตาราง 3) ซึ่งพบเชื้อ CTX-R Enterobacteriaceae ในผู้ป่วย admission ของโรงพยาบาลพุทธชินราช และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จำนวน 191 และ 64 ไอโซเลท ตามลำดับ สำหรับเชื้อที่แยกผู้ป่วย ได้รับในภายหลัง (acquisition) มีจำนวน 80 และ 35 ไอโซเลท ตามลำดับ โดยมีการพบเชื้อ *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Shigella, Salmonella, Serratia, Kluyvera, Proteus mirabilis, Pantoea agglomerans* และ *Hefnia alvei* เป็นต้น

เมื่อทำการเปรียบเทียบชนิดของเชื้อที่พบในผู้ป่วย admission และ discharge พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ CTX-R Enterobacteriaceae ในภายหลัง (acquisition) คิดเป็นร้อยละ 49.0 (101/206) โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ร้อยละ 49.7 (72/145) และ 47.5 (29/61) ตามลำดับ (ตาราง 3) เชื้อ CTX-R Enterobacteriaceae ที่คัดแยกได้ในวันแรกเข้าและภายหลังการเข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักของโรงพยาบาลทั้ง 2 แห่ง (รพ. พุทธชินราชและ รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร) พบเป็นเชื้อ *E. coli* มากที่สุด ลำดับถัดมาคือเชื้อ *K. pneumoniae* นอกจากนั้นพบเป็นเชื้ออื่นๆ ในวงศ์ Enterobacteriaceae ในอัตราที่ต่ำกว่าร้อยละ 10 ซึ่งการตรวจพบเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* เป็นจำนวนมาก เนื่องมาจากเชื้อดังกล่าวมักพบเป็นเชื้อประจำถิ่นในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์และสัตว์ รวมถึงอาศัยได้ในสิ่งแวดล้อมเช่น ดินและน้ำ จึงทำให้เชื้อมีโอกาสแพร่กระจายเข้าสู่ร่างกายได้ง่าย (Brenner and Farmer III, 2005)

(ก) (ข) (ค)

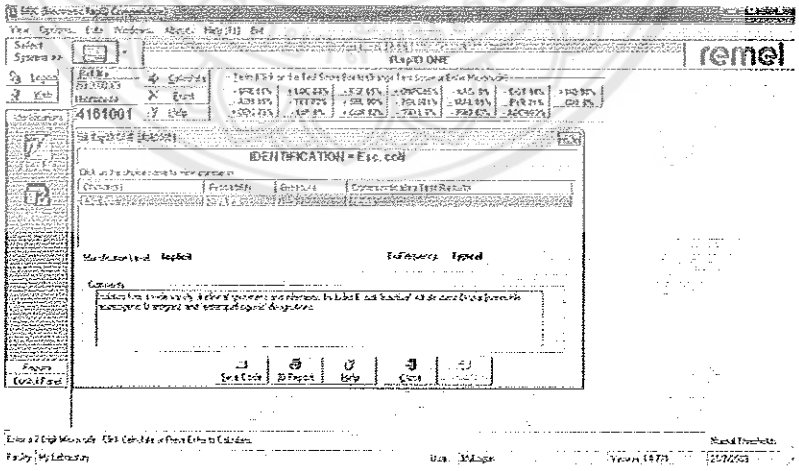
**ภาพ 1** การแยกเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ลดความไวต่อยา cefotaxime และ meropenem จากตัวอย่าง rectal swab ของผู้ป่วยบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Chromogenic UTI medium
(ก) คือ อาหารเลี้ยงเชื้อ Chromogenic UTI medium ที่เติมยา vancomycin ที่ความเข้มข้น 25 mg/L (ชุดควบคุม)
(ข) คือ อาหารเลี้ยงเชื้อ Chromogenic UTI medium เติมยา vancomycin และ cefotaxime ที่ความเข้มข้น 1 mg/L
(ค) คือ อาหารเลี้ยงเชื้อ Chromogenic UTI medium เติมยา vancomycin และ meropenem ที่ความเข้มข้น 0.5 mg/L

**ภาพ 2** ผลการพิสูจน์เอกลักษณ์ของเชื้อไอโซเลท C14 ด้วยชุดทดสอบสำเร็จรูป RapID™ system

Abbreviation ของการทดสอบคุณสมบัติทางชีวเคมี

1. URE คือ urea 2. ADH คือ arginine 3. ODC คือ ornithine 4. LDC คือ lysine
5. TET คือ aliphatic thiol 6. LIP คือ fatty acid ester 7. KSF คือ sugar aldehyde 8. SBL คือ sorbitol
9. GUR คือ p-nitrophenyl-beta-D-glucuronide 10. ONPG คือ p-nitrophenyl-beta-D-galctoside
11. Beta-GLU คือ p-nitrophenyl-beta-D-glucoside 12. Beta-XYL คือ p-nitrophenyl-beta-D-xyloside
13. NAG คือ p-nitrophenyl-n-acetly-beta-D-glucosiminide 14. MAL คือ malonate
15. PRO คือ proline-beta-naphthylamide 16. GGT คือ gamma-glutamyl-beta-naphthylamide
17. PYR คือ pyrrolidonyl-beta-naphthylamide 18. ADON คือ adonitol
19. IND คือ typtophane (indole)

หมายเหตุ ADON และ IND เป็นการทดสอบในหลุมเดียวกัน โดยอ่านผล ADON แล้ว เติม indole reagent ลงไปเพื่ออ่านผลทดสอบ IND




**ภาพ 3** ผลการพิสูจน์เอกลักษณ์ของเชื้อด้วยโปรแกรม ERIC™ ของไอโซเลท 006APCR โดยแปลผลเป็นเชื้อ *E. coli* โดยมีค่า probability มากกว่าร้อยละ 99.9

**ตาราง 3 ความชุกของผู้ป่วยที่เป็นพาหะและได้รับเชื้อ Enterobacteriaceae ในภายหลังจากที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร**

| Wards | Admission | | Acquisition | |
|---|---|---|---|---|
| | Patients | EB carriers (%) | Patients | EB carriers (%) |
| **โรงพยาบาลพุทธชินราช** | | | | |
| medical ICU-1 | 50 | 38 (76.0) | 34 | 21(61.8) |
| medical ICU-2 | 69 | 58 (84.1) | 52 | 21 (40.4) |
| medical ICU-3 | 31 | 25 (80.6) | 12 | 7 (58.3) |
| neurosurgery ICU | 55 | 36 (65.5) | 42 | 20 (47.6) |
| surgery ICU | 4 | 2 (50.0) | 2 | 2 (100.0) |
| unknown ICU | 4 | 4 (100.0) | 3 | 1 (33.3) |
| **รวม** | 213 | 163 (76.5) | 145 | **72 (49.7)** |
| **โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร** | | | | |
| medical ICU | 62 | 43 (69.4) | 61 | 29 (47.5) |
| **รวมทั้งหมด** | 275 | 206 (74.9) | 206 | **101 (49.0)** |

6.2.2 การคัดแยกเชื้อและพิสูจน์เอกลักษณ์ของเชื้อที่ดื้อต่อยา meropenem

การตรวจพบอัตราการเป็นพาหะของแบคทีเรียแกรมลบ (Gram negative bacteria; GNB) ที่ทนต่อยา meropenem (MEM-R GNB) ในโรงพยาบาลพุทธชินราช ในผู้ป่วย admission และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลัง (acquisition) คิดเป็นร้อยละ 13.6 (29/213) และ 28.3 (41/145) ตามลำดับ สำหรับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรพบอัตราการเป็นพาหะของเชื้อ MEM-R GNB ในผู้ป่วย admission และ acquisition คิดเป็นร้อยละ 16.1 (10/62) และ 26.23 (16/61) ตามลำดับ (ตาราง 4) ซึ่งร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลังจากทั้ง 2 โรงพยาบาลมีอัตราที่ใกล้เคียงกัน และในส่วนของโรงพยาบาลพุทธชินราชนั้นพบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักแผนกอายุรกรรม (medical ICU) มีอัตราการได้รับเชื้อสูงกว่าแผนกศัลยกรรม (surgery ICU) จากนั้นนำแบคทีเรียที่คัดแยกได้ไปทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ของเชื้อโดยใช้การทดสอบด้วยคุณสมบัติทางชีวเคมีด้วยชุดสำเร็จรูป RapID™ ONE System (Remel Products, Themo Fisher Scientific, KS, USA) และจะนำผลไปวิเคราะห์ด้วยซอฟท์แวร์ ERIC™ Electronic Compendium version 1.0.771 ซึ่งผลการทดสอบยืนยันว่าไอโซเลทที่แยกได้จากตัวอย่าง rectal swab ของผู้ป่วยเป็นเชื้อ Gram negative bacteria ซึ่งจัดอยู่ในวงศ์ Enterobacteriaceae และเชื้อกลุ่ม non-fermenter

และทำการยืนยันเชื้อโดยเทคนิค 16S DNA sequencing ซึ่งผลที่ได้คือ พบเชื้อ MEM-R GNB ในผู้ป่วย admission และ acquisition ของโรงพยาบาลพุทธชินราช จำนวน 31 และ 48 ไอโซเลท ตามลำดับ สำหรับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร พบเชื้อ MEM-R GNB ในผู้ป่วย admission และ acquisition จำนวน 13 และ 20 ไอโซเลท ตามลำดับ ดังนั้นจึงมีจำนวนเชื้อที่คัดแยกได้จากผู้ป่วย admission ทั้งหมด 44 ไอโซเลท และในผู้ป่วย acquisition ทั้งหมด 68 ไอโซเลท โดยส่วนใหญ่มีการพบเชื้อกลุ่ม non-fermenter โดยเฉพาะเชื้อ *Acinetobacter* spp. และ *Pseudomonas aeruginosa* นอกจากนั้นยังพบเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Serratia* spp., *Shigella* spp. และ *Leminorella richardii* เป็นต้น (ตาราง 5)

เชื้อ MEM-R GNB ที่ได้รับมาในภายหลังในผู้ป่วยของทั้ง 2 โรงพยาบาล ส่วนใหญ่แล้วจะเป็นเชื้อ *Acinetobacter* spp. มากที่สุด รองลงมาคือ *K. pneumoniae* คิดเป็นร้อยละ 58.8 (40/68) และ 20.6 (14/68) ตามลำดับ นอกจากนั้นยังพบเชื้ออื่นๆ ในวงศ์ Enterobacteriaceae อัตราที่ต่ำอาทิเช่น *E. coli*, *K. oxytoca*, *Serratia* spp. และ *Enterobacter* spp. เป็นต้น และยังมีการพบเชื้อ *P. aeruginosa* อีกด้วย (ตาราง 6)

ตาราง 4 ความชุกของผู้ป่วยที่เป็นพาหะและได้รับเชื้อ Gram-negative bacteria ในภายหลังจากที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| Wards | Admission | | Acquisition | |
|---|---|---|---|---|
| | Patients | GNB carriers (%) | Patients | GNB carriers (%) |
| โรงพยาบาลพุทธชินราช | | | | |
| medical ICU-1 | 50 | 8 (16.0) | 34 | 12 (35.3) |
| medical ICU-2 | 69 | 17 (24.6) | 52 | 16 (30.8) |
| medical ICU-3 | 31 | 2 (6.5) | 12 | 2 (16.7) |
| neurosurgery ICU | 55 | 0 (0.0) | 42 | 8 (19.1) |
| surgery ICU | 4 | 0 (0.0) | 2 | 1 (50.0) |
| unknown ICU | 4 | 2 (50.0) | 3 | 2 (66.7) |
| รวม | 213 | 29 (13.6) | 145 | 41 (28.3) |
| โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร | | | | |
| medical ICU | 62 | 10 (16.1) | 61 | 16 (26.23) |
| รวมทั้งหมด | 275 | 39 (14.2) | 206 | 57 (27.7) |

1020013

**ตาราง 5 ความชุกของเชื้อ CR-GNB ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เป็นพาหะที่เข้ารักษาตัวในแต่ละหอ อภิบาลผู้ป่วยหนักในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร**

| Gram-negative bacteria | GNB isolates | CR-GNB isolates (%) |
|---|---|---|
| **โรงพยาบาลพุทธชินราช** | | |
| medical ICU-1 | 8 | 6 (75.0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 (100.0) |
| *Acinetobacter* spp. | 6 | 5 (83.3) |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 1 | 0 (0.0) |
| medical ICU-2 | 18 | 16 (88.9) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 5 | 5 (100.0) |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 1 (100.0) |
| *Enterobacter* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Serratia marcescens* | 1 | 0 (0.0) |
| *Acinetobacter* spp. | 9 | 9 (100.0) |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 1 | 0 (0.0) |
| medical ICU-3 | 2 | 1 (50.0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 (100.0) |
| *Escherichia coli* | 1 | 0 (0.0) |
| unknown ICU | 3 | 2 (66.7) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 (100.0) |
| *Escherichia coli* | 1 | 1 (100.0) |
| *Acinetobacter* spp. | 1 | 0 (0.0) |
| **รวม** | **31** | **25 (80.6)** |

ตาราง 5 (ต่อ)

| Gram-negative bacteria | GNB isolates | CR-GNB isolates (%) |
|---|---|---|
| **โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร** | | |
| **medical ICU** | **13** | **12 (92.3)** |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 (100.0) |
| *Acinetobacter* spp. | 7 | 6 (85.7) |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 2 | 2 (100.0) |
| *Serratia marcescens* | 1 | 1 (100.0) |
| *Enterobacter* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Citrobacter freundii* | 1 | 1 (100.0) |
| **รวมทั้งหมด** | 44 | 37 **(84.1)** |

ตาราง 6 ความชุกของเชื้อ CR-GNB ที่ได้รับเชื้อในภายหลังจากที่ผู้ป่วยเข้ารักษาตัวในแต่ละหออภิบาลผู้ป่วยหนักในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| Gram-negative bacteria | GNB isolates | CR-GNB isolates (%) |
|---|---|---|
| **โรงพยาบาลพุทธชินราช** | | |
| medical ICU-1 | 17 | 15 (88.2) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 6 | 6 (100.0) |
| *Klebsiella* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Escherichia coli* | 1 | 0 (0.0) |
| *Serratia* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Acinetobacter* spp. | 8 | 7 (87.5) |
| medical ICU-2 | 17 | 16 (94.1) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 2 | 2 (100.0) |
| *Enterobacter* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Shigella* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Acinetobacter* spp. | 9 | 8 (88.9) |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 4 | 4 (100.0) |
| medical ICU-3 | 2 | 1 (50.0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 (100.0) |
| *Acinetobacter* spp. | 1 | 0 (0.0) |
| neurosurgery ICU | 8 | 6 (75.0) |
| *Acinetobacter* spp. | 7 | 6 (85.7) |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 1 | 0 (0.0) |
| surgery ICU | 1 | 0 (0.0) |
| *Leminorella richardii* | 1 | 0 (0.0) |

ตาราง 6 (ต่อ)

| Gram-negative bacteria | GNB isolates | CR-GNB isolates (%) |
|---|---|---|
| Unknow ICU | 3 | 3 (100.0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 (100.0) |
| *Acinetobacter* spp. | 2 | 2 (100.0) |
| **รวม** | **48** | **41 (85.4)** |
| **โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร** | | |
| medical ICU | 20 | 18 (90.0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 4 | 3 (75.0) |
| *Klebsiella oxytoca* | 2 | 2 (100.0) |
| *Acinetobacter* spp. | 13 | 12 (92.3) |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 1 | 1 (100.0) |
| **รวมทั้งหมด** | 68 | 59 (86.8) |

จากผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพโดยวิธี Disk diffusion ในเชื้อ MEM-R GNB ที่คัดแยกได้จากผู้ป่วยที่เป็นพาหะและได้รับเชื้อมาในภายหลังของทั้ง 2 โรงพยาบาล พบว่าเชื้อเกือบทุกไอโซเลทดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem (carbapenem-resistant GNB; CR-GNB) คิดเป็นร้อยละ 84.1 (37/44) และ 86.8 (59/68) ตามลำดับ ซึ่งพบในผู้ป่วย admission จำนวน 32 คน (ร้อยละ 11.6) และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลัง จำนวน 52 คน (ร้อยละ 25.2)

โดยผู้ป่วย admission ของโรงพยาบาลพุทธชินราชที่เป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB คิดเป็นร้อยละ 10.8 (23/213) พบในผู้ป่วยที่รักษาตัวใน medical ICU ทุกห้อง (medical ICU-1, -2, -3) และผู้ป่วยที่รักษาตัวใน ICU ที่ไม่ทราบข้อมูลว่ารักษาตัวในแผนกใด (unknown ICU) ซึ่ง medical ICU-2 พบผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB มากที่สุด ร้อยละ 21.7 (15/69) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ CR-GNB มาในภายหลัง (CR-GNB acquisition) จากที่เข้ารักษาตัวใน ICU พบว่าอัตราการได้รับเชื้อของผู้ป่วย (acquisition rate) นั้นคิดเป็นร้อยละ 24.8 (36/145) ซึ่งผู้ป่วยมีอัตราการเป็นพาหะจากการได้รับเชื้อมาในภายหลังที่สูงกว่าในผู้ป่วย admission โดยพบว่าผู้ป่วยที่รักษาตัวใน medical ICU มีอัตราการได้รับเชื้อที่สูงกว่า ICU แผนกอื่นๆ โดยเฉพาะ medical ICU-1 (ร้อยละ 32.4) และ medical ICU-2 (ร้อยละ 30.8) นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วย admission ก่อนเข้ารักษาตัวใน neurosurgery ICU ไม่มีผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB เลย แต่หลังจากเข้ารักษาตัวใน neurosurgery ICU แล้ว พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลังถึงร้อยละ 14.3 (6/42) แสดงให้เห็นว่าเชื้อ CR-GNB อาจมีการแพร่กระจายอยู่ในหอผู้ป่วยและผู้ป่วยอาจได้รับเชื้อผ่านทางสิ่งแวดล้อมใน

โรงพยาบาล เช่น อุปกรณ์ทางการแพทย์ หรือบุคลากรทางการแพทย์ เพราะว่าเชื้อ GNB สามารถอยู่รอดในสิ่งแวดล้อมได้ในระยะเวลานาน (Russotto et al., 2015)

สำหรับผู้ป่วย admission ที่รักษาตัวใน medical ICU ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร พบว่ามีอัตราการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB ร้อยละ 14.5 (9/62) ซึ่งมีอัตราการเป็นพาหะที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลัง (ร้อยละ 26.2) ถึง 2 เท่า ซึ่งอัตราการเป็นพาหะทั้งในผู้ป่วย admission และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลังของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรสูงกว่าโรงพยาบาลพุทธชินราช แต่ทั้ง 2 โรงพยาบาลมีแนวโน้มการเป็นพาหะของ CR-GNB ไปในทิศทางเดียวกันคืออัตราการเป็นพาหะจากการได้รับเชื้อมาในภายหลังสูงกว่าในผู้ป่วย admission (ตาราง 7)

เมื่อทำการเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนนี้ในปี ค.ศ. 2012 พบผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB ร้อยละ 2.4 (27/1,135) ในผู้ป่วย admission ที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลของประเทศฝรั่งเศส (Pantel et al., 2015) และในผู้ป่วย admission ใน ICU ของประเทศซาอุดีอาระเบียก็พบพาหะของเชื้อ CR-GNB ร้อยละ 7 (14/200) (Abdalhamid et al., 2016) ซึ่งอัตราการเป็นพาหะน้อยกว่าการศึกษาครั้งนี้ของทั้ง 2 โรงพยาบาล นอกจากนั้นจากผลการทดลองยังชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วย admission บางรายได้เป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB ก่อนที่จะเข้ารักษาตัวใน ICU แล้ว แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยอาจได้รับเชื้อมาก่อนหน้านี้จากชุมชน ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานของ Kim และคณะ ในปี ค.ศ. 2017 ที่พบเชื้อ GNB ที่ดื้อยา imipenem (IR-GNB) จำนวน 82 ไอโซเลท จากตัวอย่างอุจจาระของคนสุภาพดี (healthy person) จำนวน 79 คน คิดเป็นร้อยละ 26 (79/300) (Kim et al., 2017) ซึ่งชี้ให้เห็นว่าอาจมีเชื้อดื้อยาปนเปื้อนอยู่ในชุมชนและคนในชุมชนก็อาจเป็นแหล่งรังโรคของเชื้อดื้อยาเหล่านี้ และอาจนำพาเชื้อดื้อยาแพร่กระจายเข้าไปสู่โรงพยาบาลได้อีกด้วย

เมื่อพิจารณาถึงการเป็นพาหะเฉพาะเชื้อ carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ก็พบว่าผู้ป่วย admission และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลังจากการรักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราช มีอัตราการเป็นพาหะของเชื้อ CRE ร้อยละ 4.7 (10/213) และ 9.7 (14/145) ตามลำดับ สำหรับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรพบผู้ป่วย admission ที่เป็นพาหะของเชื้อ CRE ร้อยละ 6.5 (4/62) และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ CRE มาในภายหลัง ร้อยละ 8.2 (5/61)

ซึ่งการศึกษาครั้งนี้พบอัตราการเป็นพาหะของเชื้อ CRE ที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับที่เคยรายงานมาก่อนหน้านี้ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยของจีน (Chinese university hospital) ร้อยละ 6.6% (20/303) และประเทศซาอุดีอาระเบีย ร้อยละ 0.5 (1/200) (Zhao et al., 2014 & Abdalhamid et al., 2016) นอกจากนั้นยังพบว่าการศึกษาของ Kim และคณะในปี ค.ศ. 2014 ชี้ให้เห็นว่ามี CRE acquisition rate ร้อยละ 2.9 (4/140) สูงกว่าอัตราการเป็นพาหะ (fecal carriage) ในผู้ป่วย admission ร้อยละ 0.3 (1/347) ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าปัจจัยหนึ่งที่สำคัญของการเพิ่มขึ้นของการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB อาจเกี่ยวข้องกับมีการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับเชื้อและกลายเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB ต่อไป

**ตาราง 7 ความชุกของผู้ป่วยที่เป็นพาหะและได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลังจากที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร**

| Wards | Admission | | Acquisition | |
|---|---|---|---|---|
| | Patients | CR-GNB carriers (%) | Patients | CR-GNB carriers (%) |
| **โรงพยาบาลพุทธชินราช** | | | | |
| medical ICU-1 | 50 | 6 (12.0) | 34 | 11 (32.4) |
| medical ICU-2 | 69 | 15 (21.7) | 52 | 16 (30.8) |
| medical ICU-3 | 31 | 1 (3.2) | 12 | 1 (8.3) |
| neurosurgery ICU | 55 | 0 (0.0) | 42 | 6 (14.3) |
| surgery ICU | 4 | 0 (0.0) | 2 | 0 (0.0) |
| unknown ICU | 4 | 1 (25.0) | 3 | 2 (66.7) |
| **รวม** | 213 | 23 (10.8) | 145 | 36 (24.8) |
| **โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร** | | | | |
| medical ICU | 62 | 9 (14.5) | 61 | 16 (26.2) |
| **รวมทั้งหมด** | 275 | 32 (11.6) | 206 | 52 (25.2) |

เชื้อ CR-GNB ที่คัดแยกได้ในผู้ป่วย admission ของทั้ง 2 โรงพยาบาล พบเชื้อทั้งหมด 37 ไอโซเลท คิดเป็นร้อยละ 84.1 (37/44) โดยแยกได้จากผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราช จำนวน 25 ไอโซเลท (ร้อยละ 80.6, 25/31) และจากผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จำนวน 12 ไอโซเลท (ร้อยละ 92.3, 12/13) โดยทั้ง 2 โรงพยาบาล (รพ. พุทธชินราชและ รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร) พบเชื้อ *Acinetobacter* spp. มากที่สุด ร้อยละ 56.0 (14/25) และ 50 (6/12) ตามลำดับ รองลงมาคือเชื้อ *K. pneumoniae* ร้อยละ 32.0 (8/25) ในผู้ป่วยของโรงพยาบาลพุทธชินราช แต่เชื้อ CR-GNB ที่พบรองลงมาในผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรคือ *P. aeruginosa* ร้อยละ 16.7 (2/12) นอกจากนั้นยังพบเชื้ออื่นๆ ในวงศ์ Enterobacteriaceae ที่ดื้อยา carbapenem (CRE) ในอัตราที่ต่ำ ได้แก่ *Enterobacter* spp., *E. cloacae*, *E. coli*, *Serratia marcescens* เป็นต้น (ตาราง 5)

สำหรับเชื้อ CR-GNB ที่ผู้ป่วยได้รับมาในภายหลังระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาลทั้ง 2 แห่ง มีจำนวนทั้งหมด 59 ไอโซเลท คิดเป็นร้อยละ 86.8 (59/68) โดยแยกได้จากผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จำนวน 41 ไอโซเลท (ร้อยละ 85.4,

41/48) และ จำนวน 18 ไอโซเลท (ร้อยละ 90.0, 18/20) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยของทั้ง 2 โรงพยาบาล (รพ. พุทธชินราชและ รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร) ได้รับเชื้อ *Acinetobacter* spp. มาในภายหลังมากที่สุด ร้อยละ 56.1 (23/41) และ 66.7 (12/18) ตามลำดับ รองลงมาคือเชื้อ *K. pneumoniae* ร้อยละ 24.4 (10/41) และ 16.7 (3/18) ตามลำดับ นอกจากนั้นยังพบเชื้อ *P. aeruginosa* และ CRE เช่น *Enterobacter* spp., *E. cloacae*, *Klebsella* spp., *K. oxytoca*, *Serratia* spp. และ *Shigell* spp. เป็นต้น (ตาราง 6)

การศึกษาครั้งนี้พบว่าอัตราความชุกของเชื้อ CR-GNB ทั้งในผู้ป่วย admission และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อในภายหลังมีอัตราความชุกที่สูง ซึ่งเชื้อส่วนใหญ่ที่พบคือ *Acinetobacter* spp. อาจเนื่องมาจากว่าเชื้อนี้มักมียีนดื้อยากลุ่ม carbapenem โดยเฉพาะ OXA-type carbapenemases อยู่บนโครโมโซมอยู่แล้ว จัดเป็น intrinsic resistance ซึ่งเป็นการดื้อยาโดยธรรมชาติของแบคทีเรียเอง (Evans & Amyes et al., 2014) นอกจากนั้นยังมีหลายๆการวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงความชุกของเชื้อ CR-*Acinetobacter* spp.ในอัตราที่สูงที่พบได้ทั้งในผู้ป่วยและสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล อาทิเช่น การรายงานก่อนหน้านี้ถึงเชื้อ *A. baumannii* (ร้อยละ 63.63) เป็นเชื้อที่พบมากในกลุ่ม non-fermenter GNB ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่รักษาตัวใน ICU ด้วยโรคติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจ (Agarwal et al., 2017) และยังมีรายงานความชุกของเชื้อ extensively drug resistant (XDR)-*Acinetobacter* spp (ร้อยละ 86) ที่สูงกว่า *Pseudomonas* spp. (ร้อยละ 63) ในผู้ป่วยที่รักษาตัวใน surgical ICU ของประเทศอียิปต์ (Hasanin et al., 2014) ดังนั้นจากการศึกษาครั้งนี้ที่พบผู้ป่วยได้รับเชื้อ CR-*Acinetobacter* spp. มาในภายหลังถึงร้อยละ 59.3 (35/59) ซึ่งการได้รับเชื้อ CR-*Acinetobacter* spp. มาในภายหลังมากที่สุด อาจเนื่องมาจากใน ICU เป็นหอผู้ป่วยที่พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อ *Acinetobacter* spp. ในอัตราที่สูงและเชื้อนี้มีการแพร่กระจายอยู่มากในสิ่งแวดล้อมของโรงพยาบาล ดังที่เคยมีการรายงานในประเทศอิหร่านถึงการพบเชื้อ CR-*A. baumannii* ทั้งในอากาศและพื้นผิวเตียงของผู้ป่วยทั้งในหอผู้ป่วยอภิบาลผู้ป่วยหนัก (ICU), หอผู้ป่วยศัลยกรรม (Surgery ward) และหอผู้ป่วยอายุรกรรม (internal medicine ward) (Shamsizadeh et al., 2017) ซึ่งสิ่งแวดล้อมในห้อง ICU เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญในการสะสมเชื้อ CR-*A. baumannii* อีกทั้งยังเป็นแหล่งแพร่กระจายและถ่ายทอดเชื้อไปยังผู้ป่วยได้ ดังที่เคยมีรายงานในประเทศอียิปส์และบราซิล (Daef et al., 2013 & Raro et al., 2017)

### 6.3 การทดสอบการสร้างเอนไซม์ Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) ของเชื้อ Enterobacteriaceae

จากเชื้อ CTX-R Enterobacteriaceae ที่ดื้อยาหลายขนาน (MDR-Enterobacteriaceae) ส่วนใหญ่แล้วพบว่า มีการดื้อยากลุ่ม cephalosporins ที่มีฤทธิ์กว้าง (ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone) และ monobactam (aztreonam) จึงมีความเป็นไปได้ที่เชื้อดื้อยานี้จะเกิดจากกลไกที่เชื้อสร้างเอนไซม์ Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) ซึ่งจากการทดสอบการสร้าง

เอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี combination disk method ตามวิธีการของ CLSI 2014 ของเชื้อ Enterobacteriaceae โดยพบผู้ป่วยที่เป็นพาหะของแบคทีเรียในวงศ์ Enterobacteriaceae ที่มีการสร้างเอ็นไซม์ ESBL (ESBL-PE) ในอัตราที่สูง คิดเป็นร้อยละ 61.1 (168/275) โดยผู้ป่วยพาหะของโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร คิดเป็นร้อยละ 62.9 (134/213) และ 54.8 (34/62) ตามลำดับ (ตาราง 8) โดยพบว่าโรงพยาบาลพุทธชินราชมีผู้ป่วย admission ที่ตรวจพบเชื้อ ESBL-PE ร้อยละ 83.8 (160/191) สำหรับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ตรวจพบเชื้อ ESBL-PE ร้อยละ 75.0 (48/64) (ตาราง 9) แสดงให้เห็นว่าอัตราการตรวจพบ ESBL-PE ในผู้ป่วย admission ของโรงพยาบาลพุทธชินราชนั้นสูงกว่าโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบเชื้อ ESBL-PE ระหว่าง admission และ discharge พบผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง (ESBL-PE acqusition) มีอัตราการได้รับเชื้อ (acquisition rate) คิดเป็นร้อยละ 37.4 (77/206) โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยของโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรร้อยละ 38.6 (56/145) และ 34.4 (21/61) ตามลำดับ (ตาราง 8) ซึ่งตรวจพบเชื้อ ESBL-PE ที่ผู้ป่วยได้รับในภายหลังคิดเป็นร้อยละ 77.5 (62/80) และ 74.3 (26/35) ตามลำดับ (ตาราง 10)

เชื้อ ESBL-PE ที่คัดแยกได้ในผู้ป่วย admission ในโรงพยาบาลทั้ง 2 แห่ง (รพ. พุทธชินราช และ รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร) พบเป็นเชื้อ *E. coli* มากที่สุด ร้อยละ 67.5 (108/160) และ 60.4 (29/48) ตามลำดับ รองลงมาคือเชื้อ *K. pneumoniae* ร้อยละ 19.4 (31/160) และ 20.8 (10/48) ตามลำดับ และพบเชื้ออื่นๆ ในวงศ์ Enterobacteriaceae ซึ่งพบในอัตราที่ต่ำคือร้อยละ 13.1 (21/160) และ 18.8 (9/48) ตามลำดับ อาทิเช่นเชื้อ *Enterobacter, Citobacter, Serratia, Shigella, Pantoea agglomerans* และ *Kluyvera* เป็นต้น โดยสอดคล้องกับการรายงานในประเทศอิสราเอลที่พบเชื้อ ESBL-PE จำนวน 59 ไอโซเลท ในผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งพบเชื้อส่วนใหญ่คือ *E. coli* (ร้อยละ 42.37) รองลงมาคือ *K. pneumoniae* (ร้อยละ 33.90) และพบเชื้ออื่นๆอีกคือ *Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae* และ *Citrobacter* (Friedmann et al., 2009)

สำหรับเชื้อ ESBL-PE ที่ผู้ป่วยได้รับเข้าสู่ร่างกายระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาลทั้ง 2 แห่ง (รพ. พุทธชินราชและ รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร) พบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุด ร้อยละ 56.5 (35/62) และ 42.3 (11/26) ตามลำดับรองลงมาคือเชื้อ *E. coli* ร้อยละ 25.8 (16/62) และ 34.6 (9/26) ตามลำดับ และพบเชื้ออื่นๆ ในวงศ์ Enterobacteriaceae ซึ่งพบในอัตราที่ต่ำคือร้อยละ 17.7 (11/62) และ 23.1 (6/26) ตามลำดับ

การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นพาหะของเชื้อ *E. coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในทางกลับกันเมื่อผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลกลับพบว่า ผู้ป่วยมีการได้รับเชื้อ *K. pneumoniae* เข้าสู่ร่างกายได้มากที่สุด ซึ่งผลที่ได้นั้นเหมือนกันทั้ง 2 โรงพยาบาล โดยสาเหตุอาจเกิดจากการที่ภายในหออภิบาลผู้ป่วยหนักของโรงพยาบาลมีการแพร่กระจายของเชื้อ *K. pneumoniae* นอกจากนี้ผลการศึกษายังสอดคล้องกับการรายงานก่อนหน้านี้ของ Andriatahina

และคณะในปี ค.ศ. 2010 มีการตรวจพบเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* ในผู้ป่วย discharge มากกว่าเชื้ออื่นๆ

**ตาราง 8 ความชุกของผู้ป่วยที่เป็นพาหะและได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลังจากที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร**

| Wards | Admission | | Acquisition | |
|---|---|---|---|---|
| | Patients | ESBL-PE carriers (%) | Patients | ESBL-PE carriers (%) |
| **โรงพยาบาลพุทธชินราช** | | | | |
| medical ICU-1 | 50 | 32 (64.0) | 34 | 16 (47.1) |
| medical ICU-2 | 69 | 50 (72.5) | 52 | 15 (28.8) |
| medical ICU-3 | 31 | 21 (67.7) | 12 | 6 (50.0) |
| neurosurgery ICU | 55 | 26 (47.3) | 42 | 16 (38.1) |
| surgery ICU | 4 | 1 (25.0) | 2 | 2 (100.0) |
| unknown ICU | 4 | 4 (100.0) | 3 | 1 (33.3) |
| **รวม** | 213 | 134 (62.9) | 145 | 56 (38.6) |
| **โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร** | | | | |
| medical ICU | 62 | 34 (54.8) | 61 | 21 (34.4) |
| **รวมทั้งหมด** | 275 | 168 (61.1) | 206 | 77 (37.4) |

ตาราง 9 ความชุกของเชื้อ ESBL-PE ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เป็นพาหะที่เข้ารักษาตัวในแต่ละหออภิบาลผู้ป่วยหนักในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| Enterobacteriaceae | No. of EB isolates | No. of ESBL-PE isolates (%) |
|---|---|---|
| **โรงพยาบาลพุทธชินราช** | | |
| medical ICU-1 | 44 | 38 (86.4) |
| *Escherichia coli* | 29 | 26 (89.7) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 8 | 7 (87.5) |
| *Klebsiella oxytoca* | 2 | 2 (100.0) |
| *Citrobacter koseri* | 1 | 1 100.0 |
| *Enterobacter cloacae* | 2 | 0 (0.0) |
| *Serratia marcescens* | 1 | 1 (100.0) |
| *Shigella* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| medical ICU-2 | 70 | 61 (87.1) |
| *Escherichia coli* | 45 | 43 (95.6) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 15 | 12 (80.0) |
| *Klebsiella oxytoca* | 1 | 1 (100.0) |
| *Klebsiella* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Enterobacter cloacae* | 6 | 3 (50.0) |
| *Enterobacter aerogenes* | 1 | 1 (100.0) |
| *Shigella* spp. | 1 | 0 (0.0) |
| medical ICU-3 | 29 | 25 (86.2) |
| *Escherichia coli* | 16 | 14 (87.5) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 7 | 5 (71.4) |
| *Enterobacter cloacae* | 2 | 2 (100.0) |
| *Citrobacter freundii* | 2 | 2 (100.0) |
| *Serratia odorifera* | 1 | 1 (100.0) |

ตาราง 9 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | No. of EB isolates | No. of ESBL-PE isolates (%) |
|---|---|---|
| *Kluyvera* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| neurosurgery ICU | 41 | 30 (73.2) |
| *Escherichia coli* | 26 | 21 (80.8) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 6 | 5 (83.3) |
| *Enterobacter cloacae* | 4 | 1 (25.0) |
| *Enterobacter aerogenes* | 1 | 1 (100.0) |
| *Enterobacter* spp. | 2 | 0 (0.0) |
| *Salmonella* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Kluyvera* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| surgery ICU | 2 | 1 (50.0) |
| *Escherichia coli* | 1 | 1 (100.0) |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 0 (0.0) |
| unknown ICU | 5 | 5 (100.0) |
| *Escherichia coli* | 3 | 3 (100.0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 2 | 2 (100.0) |
| รวม | 191 | 160 (83.8) |
| โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร | | |
| medical ICU | 64 | 48 (75.0) |
| *Escherichia coli* | 36 | 29 (80.6) |
| *Enterobacter aerogenes* | 3 | 1 (33.3) |
| *Enterobacter cloacae* | 3 | 1 (33.3) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 10 | 10 (100.0) |
| *Klebsiella* spp. | 1 | 0 (0.0) |

ตาราง 9 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | No. of EB isolates | No. of ESBL-PE isolates (%) |
|---|---|---|
| *Citrobacter amalonaticus* | 1 | 1 (100.0) |
| *Citrobacter koseri* | 1 | 1 (100.0) |
| *Citrobacter freundii* | 2 | 0 (0.0) |
| *Citrobacter* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Shigella* spp. | 3 | 2 (66.7) |
| *Serratia* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Pantoea agglomerans* | 1 | 1 (100.0) |
| Hafnia alvei | 1 | 0 (0.0) |
| **รวมทั้งหมด** | 255 | 208 (81.6) |

**ตาราง 10 ความชุกของเชื้อ ESBL-PE ที่ได้รับเชื้อในภายหลังจากผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในแต่ละหออภิบาลผู้ป่วยหนักในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร**

| Enterobacteriaceae | No. of EB isolates | No. of ESBL-PE isolates (%) |
|---|---|---|
| **โรงพยาบาลพุทธชินราช** | | |
| medical ICU-1 | 26 | 20 (76.9) |
| *Escherichia coli* | 7 | 6 (85.7) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 14 | 11 (78.6) |
| *Klebsiella oxytoca* | 1 | 1 (100.0) |
| *Klebsiella* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 1 (100.0) |
| *Enterobacter aerogenes* | 1 | 0 (0.0) |

ตาราง 10 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | No. of EB isolates | No. of ESBL-PE isolates (%) |
|---|---|---|
| *Enterobacter* spp. | 1 | 0 (0.0) |
| medical ICU-2 | 23 | 16 (69.6) |
| *Escherichia coli* | 5 | 2 (40.0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 12 | 11 (91.7) |
| *Enterobacter* spp. | 2 | 1 (50.0) |
| *Serratia* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Kluyvera* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| *Shigella* spp. | 1 | 0 (0.0) |
| *Hafnia alvei* | 1 | 0 (0.0) |
| medical ICU-3 | 7 | 6 (85.7) |
| *Escherichia coli* | 2 | 2 (100.0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 3 | 3 (100.0) |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 1 (100.0) |
| *Kluyvera cryocrescens* | 1 | 0 (0.0) |
| neurosurgery ICU | 21 | 17 (81.0) |
| *Escherichia coli* | 5 | 5 (100.0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 8 | 6 (75.0) |
| *Klebsiella oxytoca* | 1 | 1 (100.0) |
| *Enterobacter cloacae* | 3 | 3 (100.0) |
| *Enterobacter aerogenes* | 2 | 0 (0.0) |
| *Citrobacter amalonaticus* | 1 | 1 (100.0) |
| *Shigella* spp. | 1 | 1 (100.0) |

ตาราง 10 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | No. of EB isolates | No. of ESBL-PE isolates (%) |
|---|---|---|
| surgery ICU | 2 | 2 (100.0) |
| *Escherichia coli* | 1 | 1 (100.0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 (100.0) |
| unknown ICU | 1 | 1 (100.0) |
| *Serratia* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| **รวม** | 80 | 62 (77.5) |
| **โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร** | | |
| medical ICU | 35 | 26 (74.3) |
| *Escherichia coli* | 11 | 9 (81.8) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 12 | 11 (91.7) |
| *Klebsiella oxytoca* | 1 | 1 (100.0) |
| *Enterobacter cloacae* | 4 | 1 (25.0) |
| *Enterobacter aerogenes* | 2 | 1 (50.0) |
| *Enterobacter* spp. | 3 | 1 (33.3) |
| *Citrobacter koseri* | 1 | 1 (100.0) |
| *Salmonella* spp. | 1 | 1 (100.0) |
| **รวมทั้งหมด** | 115 | 88 (76.5) |

อัตราการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า การเป็นพาหะของ ESBL-PE ของผู้ป่วย admission ใน ICU ของโรงพยาบาลพุทธชินราชและมหาวิทยาลัยนเรศวร (ร้อยละ 62.9 และ 54.8) มีอัตราที่สูงมาก ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในห้องอุบัติเหตุฉุกเฉิน (Emergency room) ของโรงพยาบาลรามาธิบดี ได้ตรวจพบพาหะของ ESBL-PE ในตัวอย่าง rectal swab ในปี ค.ศ. 2011 เพียงร้อยละ 17.92 เท่านั้น (Pomsinchai et al., 2015) จากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีแนวโน้มการพบการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-producing *E. coli* มากกว่าเชื้อ *K. pneumoniae* อย่างเห็นได้ชัด โดยสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศฝรั่งเศส มีการพบเชื้อส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *E. coli* ในปี ค.ศ. 2008 คิดเป็นร้อยละ 79 และต่อมาในปี ค.ศ. 2010-2011 ก็มีการพบเชื้อ *E. coli* ร้อยละ 62 เช่นเดียวกัน รองลงมาคือ *K. pneumoniae* ที่พบเพียงร้อยละ 18 เท่านั้น (Ruppé et al., 2012 และ Razazi et al., 2012) และเมื่อเปรียบเทียบกับประเทศแถบเอเชียพบว่า

อัตราการพบเชื้อ *E. coli* ในผู้ป่วย admission ที่รักษาตัวใน ICU สูงกว่าของประเทศอินเดียซึ่งพบพาหะของเชื้อ *E. coli* ร้อยละ 63 แต่กลับพบพาหะของเชื้อ *K. pneumoniae* ร้อยละ 59 ซึ่งสูงกว่าในการศึกษาครั้งนี้ถึง 2 เท่า (Azim et al., 2010) และพบว่าการศึกษานี้มีผู้ป่วย admission ใน ICU ที่เป็นพาหะของเชื้อ *E. coli* สูงกว่าของประเทศเกาหลีใต้ (ร้อยละ 55) ซึ่งในการศึกษาเดียวกันนี้ได้แสดงให้เห็นถึง อัตราการเป็นพาหะของเชื้อ *E. coli* พบมากในคนที่มีสุขภาพดี (ร้อยละ 96.9) ในทางกลับกันผู้ป่วยมักพบการเป็นพาหะของเชื้อ *K. pneumoniae* (ร้อยละ 45) (Ko et al., 2013)

ดังนั้นจึงชี้ให้เห็นว่าการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-producing *E. coli* ที่สูงในผู้ป่วย admission ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มาจากชุมชนนั้นอาจเกี่ยวข้องกับการมีเชื้อปนเปื้อนในชุมชนอยู่แล้ว ดังแสดงให้เห็นถึงการศึกษาก่อนหน้าในปี ค.ศ. 2008-2010 ใน 3 จังหวัดของประเทศไทย คือจังหวัดน่าน นครศรีธรรมราช ซึ่งพบพาหะของ ESBL-PE เท่ากับร้อยละ 32 และ 32.6 ตามลำดับ (Luvsansharav et al., 2011) และจังหวัดกาญจนบุรีพบร้อยละ 53.9-69.3 โดยเชื้อ Enterobacteriaceae ส่วนใหญ่ที่พบก็คือ *E. coli* ถึงประมาณร้อยละ 85 (Sasaki et al., 2010; Luvsansharav et al., 2011; Luvsansharav et al., 2012) และประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้อย่างเช่นประเทศลาว (ปี ค.ศ. 2012) และเวียดนาม (ปี ค.ศ. 2013) นั้น ก็พบความชุกของ ESBL-PE ในคนสุขภาพดีในชุมชนที่สูงเช่นกันคือร้อยละ 71.9 และ 51 ตามลำดับ (Nakayama et al., 2015) นอกจากนั้นยังมีการรายงานในประเทศไทยในปี ค.ศ. 2012-2013 ถึงการพบการปนเปื้อนของเชื้อ ESBL-PE รวมทั้งเชื้อ ESBL-producing *E. coli* , *K. pneumoniae* และ *Enterobacter* spp. จากตัวอย่าง rectal swab ทั้งในตัวอย่างคนที่ทำงานในฟาร์มและสัตว์ (หมูและไก่) ตัวอย่างเนื้อสดจากโรงฆ่าสัตว์ อาหารสดและอาหารปรุงสุกจากตลาด จากตัวอย่างน้ำคลอง น้ำจากบ่อเลี้ยงปลาและกุ้ง น้ำที่ใช้ในฟาร์มเลี้ยงสัตว์ (Boonyasiri et al., 2014) จึงแสดงให้เห็นว่า การพบพาหะของเชื้อ ESBL-PE ของผู้ป่วย admission ใน ICU อาจมีสาเหตุหนึ่งมาจากการปนเปื้อนเชื้อมาจากสิ่งแวดล้อม ได้แก่ คนงานที่สัมผัสกับสัตว์ สัตว์ อาหาร และน้ำ เป็นต้น ซึ่งสามารถปนเปื้อนเข้าสู่ห่วงโซ่อาหารและติดต่อไปยังคนในชุมชนได้ นอกจากนั้นอาจได้รับเชื้อปนเปื้อนมาจากสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล อาทิ เช่น เครื่องมือและบุคลากรทางการแพทย์ เป็นต้น

การศึกษาในครั้งนี้พบ อัตราการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลังของผู้ป่วยโรงพยาบาลพุทธชินราช (ร้อยละ 38.62) และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร (ร้อยละ 34.43) เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยในประเทศต่างๆ พบว่า มีความแตกต่างกัน เช่น การศึกษาในประเทศมาดากัสการ์พบ ESBL-PE acquisition rate ถึงร้อยละ 47.5 ซึ่งสูงกว่าในการศึกษานี้ โดยการได้รับเชื้อดื้อยาในภายหลังนั้นอาจเกิดจากปัญหาการแพร่กระจายของเชื้อในโรงพยาบาล การสัมผัสผู้ป่วยหรือบุคคลากรทางการแพทย์ในระหว่างรับการรักษาในโรงพยาบาล ดังนั้นจากผลการศึกษาครั้งนี้น่าจะส่งผลให้เกิดความตระหนักในเรื่องของวิธีการและแนวทางในการป้องกันเชื้อดื้อยาและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลและชุมชนต่อไป

ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของเชื้อทั้งในผู้ป่วย admission และมีการได้รับเชื้อระหว่างรักษาตัวใน ICU (ESBL-PE acquisition) ก็คือการได้รับยา cephalosporin รุ่นที่ 3 ภายใน 3 เดือนก่อนรักษาตัวใน ICU นอกจากนั้น ผู้ป่วยเพศชาย ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่า 75 ปี) ก็เสี่ยงได้รับเชื้อระหว่างรักษาตัวใน ICU เช่นเดียวกัน (Razazi et al., 2012) แต่การศึกษาครั้งนี้มีอัตราพาหะของเชื้อ ESBL-PE ในผู้ป่วย admission ที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับประเทศในแถบเอเชีย เช่น ประเทศอินเดียที่พบว่าการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE ในผู้ป่วย admission ใน ICU นั้นสูงมากถึงร้อยละ 92 ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเป็นพาหะในอัตราที่สูงนี้คือ การได้รับสายสวนต่างๆ (mechanical ventilation) มากกว่าหรือเท่ากับ 48 ชั่วโมงก่อนเข้า ICU, การได้รับยาปฏิชีวนะมากกว่าหรือเท่ากับ 3 กลุ่มยา, ผู้ป่วยมีอาการป่วยอื่นร่วมด้วย (co-morbidities) และมีระยะการรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่าหรือเท่ากับ 48 ชั่วโมงก่อนเข้า ICU (Azim et al., 2010)

**6.4 ผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ**

การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะโดยวิธี disk diffusion ซึ่งทดสอบกับยาทั้งหมด 15 ชนิด ได้แก่ยากลุ่ม cephalosporins, carbapenems, monobactam, beta-lactam/ beta-lactamase inhibitor, aminoglycosides, fluorquinolone, tetracycline และ folate pathways inhibitors โดยทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB ดังนี้

**6.4.1 ผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ ESBL-PE**

เชื้อส่วนใหญ่ดื้อต่อยาหลายขนาน (Multridrug resistant; MDR) สำหรับเชื้อ ESBL-PE ที่แยกได้จากผู้ป่วย admission ของทั้ง 2 โรงพยาบาล คือโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรนั้น พบเชื้อดื้อยาหลายขนาน (MDR) ทั้งหมดร้อยละ 88.82 (143/161) และ 91.67 (44/48) ตามลำดับ โดยเชื้อทั้งหมดที่แยกได้จากโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรพบว่ามีรูปแบบการดื้อยาที่คล้ายคลึงกันคือเชื้อมีการดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3-4 (cefotaxime, ceftazidime, cefepime), ยากลุ่ม monobactam (aztreonem) และ trimethoprim/sulfamethoxazole ในอัตราที่มากกว่าร้อยละ 60-100 และมีการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ได้แก่ ertapenem, imipenem และ meropenem ในอัตราที่ต่ำกว่าร้อยละ 1-4.2 สำหรับการดื้อยากลุ่ม aminoglycosides พบว่าเชื้อมีอัตราการดื้อยา gentamicin (ร้อยละ 49.4 และ 43.8) สูงกว่า amikacin (ร้อยละ 17.5 และ 18.8) และในส่วนของยากลุ่ม fluorquinolone พบว่าเชื้อดื้อต่อยา ciprofloxacin (ร้อยละ 45.6 และ 52.1) สูงกว่า levofloxacin (ร้อยละ 41.3 และ 41.7) (ตาราง 11)

สำหรับเชื้อ ESBL-PE ที่ผู้ป่วยของทั้ง 2 โรงพยาบาลได้รับเชื้อในภายหลัง พบเชื้อดื้อยาหลายขนาน (MDR) ทั้งหมดร้อยละ 93.55 (58/62) และ 100.00 (26/26) ตามลำดับ โดยเชื้อทั้งหมดที่แยกได้จากโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรพบว่า มีรูปแบบการดื้อยาที่คล้ายคลึงกันคือเชื้อมีการดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3-4 (cefotaxime, ceftazidime,

cefepime) และยากลุ่ม monobactam (aztreonem) ในอัตราที่มากกว่าร้อยละ 88-100 และมีการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ได้แก่ ertapenem และ meropenem ในอัตราที่ต่ำกว่าร้อยละ 3.8 และมีการดื้อต่อยา imipenem สูงกว่าในยากลุ่มเดียวกันคือ ร้อยละ 8.1 และ 7.7 สำหรับการดื้อยากลุ่ม aminoglycosides พบว่าเชื้อมีอัตราการดื้อยา gentamicin สูงกว่า amikacin ในทั้ง 2 โรงพยาบาล และในส่วนของยากลุ่ม fluorquinolone พบว่าเชื้อดื้อต่อยา ciprofloxacin (ร้อยละ 66.1 และ 61.5) สูงกว่า levofloxacin (ร้อยละ 46.8 และ 26.9) (ตาราง 12) ซึ่งจะเห็นว่า ร้อยละการดื้อยาปฏิชีวนะในกลุ่มต่างๆ ระหว่างเชื้อจาก admission และ acquisition เป็นไปในทางเดียวกัน

ตาราง 11 ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ ESBL-PE ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เป็นพาหะที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร โดยวิธี disk diffusion

| Antibiotics | รพ. พุทธชินราช | | | | | | | รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | medical ICU | | | neurosurgery ICU | surgery ICU | unknown ICU | Total | medical ICU |
| | Room 1 | Room 2 | Room 3 | | | | | |
| cefotaxime | 38 (100.0) | 60 (98.4) | 25 (100.0) | 29 (96.7) | 1 (100.0) | 5 (100.0) | 158 (98.8) | 48 (100.0) |
| ceftazidime | 28 (73.7) | 51 (83.6) | 22 (88.0) | 17 (56.7) | 1 (100.0) | 4 (80.0) | 123 (76.9) | 32 (66.7) |
| cefoxitin | 3 (7.9) | 12 (19.7) | 7 (28.0) | 3 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 25 (15.6) | 8 (16.7) |
| amoxicillin/ clavulanic acid | 4 (10.5) | 12 (19.7) | 6 (24.0) | 2 (6.7) | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 25 (15.6) | 14 (29.2) |
| cefepime | 34 (89.5) | 57 (93.4) | 23 (92.0) | 26 (86.7) | 1 (100.0) | 3 (60.0) | 144 (90.0) | 41 (85.4) |
| aztreonem | 29 (76.3) | 54 (88.5) | 22 (88.0) | 23 (76.7) | 1 (100.0) | 4 (80.0) | 133 (83.1) | 41 (85.4) |
| ertapenem | 2 (5.3) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.9) | 2 (4.2) |
| imipenem | 1 (2.6) | 2 (3.3) | 2 (8.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (3.8) | 2 (4.2) |
| meropenem | 1 (2.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.3) | 1 (2.1) |

ตาราง 11 (ต่อ)

| Antibiotics | รพ. พุทธชินราช | | | | | | | รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | medical ICU | | | neurosurgery ICU | surgery ICU | unknown ICU | Total | medical ICU |
| | Room 1 | Room 2 | Room 3 | | | | | |
| amikacin | 7 (18.4) | 10 (16.4) | 5 (20.0) | 6 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 28 (17.5) | 9 (18.8) |
| gentamicin | 21 (55.3) | 28 (45.9) | 13 (52.0) | 15 (50.0) | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 79 (49.4) | 21 (43.8) |
| trimethoprim/ sulfamethoxazole | 24 (63.2) | 39 (63.9) | 17 (68.0) | 17 (56.7) | 1 (100.0) | 1 (20.0) | 99 (61.9) | 38 (79.2) |
| ciprofloxacin | 17 (44.7) | 30 (49.2) | 10 (40.0) | 14 (46.7) | 1 (100.0) | 1 (20.0) | 73 (45.6) | 25 (52.1) |
| levofloxacin | 14 (36.8) | 28 (45.9) | 10 (40.0) | 12 (40.0) | 1 (100.0) | 1 (20.0) | 66 (41.3) | 20 (41.7) |
| doxycycline | 20 (52.6) | 28 (45.9) | 12 (48.0) | 14 (46.7) | 0 (0.0) | 3 (60.0) | 77 (48.1) | 24 (50.0) |

ตาราง 12 ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ ESBL-PE ที่ได้รับมาภายหลังจากผู้ป่วยที่เป็นพาหะที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรโดยวิธี disk diffusion

| Antibiotics | รพ. พุทธชินราช | | | | | | | รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | medical ICU | | | neurosurgery ICU | surgery ICU | unknown ICU | Total | medical ICU |
| | Room 1 | Room 2 | Room 3 | | | | | |
| cefotaxime | 20 (100.0) | 16 (100.0) | 6 (100.0) | 17 (100.0) | 2 (100.0) | 1 (100.0) | 62 (100.0) | 26 (100.0) |
| ceftazidime | 17 (85.0) | 15 (93.8) | 5 (83.3) | 15 (88.2) | 2 (100.0) | 1 (100.0) | 55 (88.7) | 23 (88.5) |
| cefoxitin | 3 (15.0) | 2 (12.5) | 2 (33.3) | 5 (29.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (19.4) | 8 (30.8) |
| amoxicillin/ clavulanic acid | 3 (15.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) | 6 (35.3) | 1 (50.0) | 1 (100.0) | 16 (25.8) | 9 (34.6) |
| cefepime | 19 (95.0) | 15 (93.8) | 6 (100.0) | 14 (82.4) | 2 (100.0) | 1 (100.0) | 57 (91.9) | 26 (100.0) |
| aztreonem | 18 (90.0) | 14 (87.5) | 6 (100.0) | 15 (88.2) | 1 (50.0) | 1 (100.0) | 55 (88.7) | 25 (96.2) |
| ertapenem | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 1 (3.8) |
| imipenem | 1 (5.0) | 1 (6.3) | 2 (33.3) | 1 (5.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (8.1) | 2 (7.7) |
| meropenem | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 1 (3.8) |

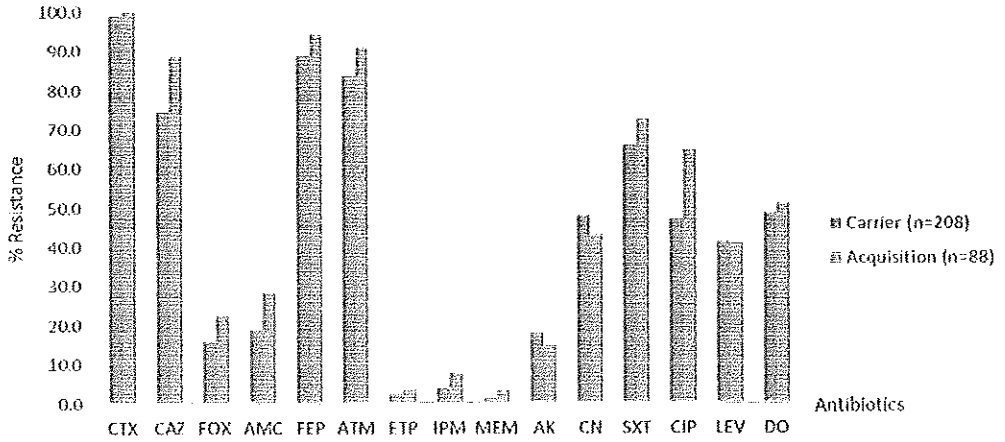
ตาราง 12 (ต่อ)

| Antibiotics | รพ. พุทธชินราช | | | | | | | รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | medical ICU | | | neurosurgery ICU | surgery ICU | unknown ICU | Total | medical ICU |
| | Room 1 | Room 2 | Room 3 | | | | | |
| amikacin | 2 (10.0) | 3 (18.8) | 1 (16.7) | 5 (29.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (17.7) | 2 (7.7) |
| gentamicin | 9 (45.0) | 5 (31.3) | 2 (33.3) | 6 (35.3) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 23 (37.1) | 15 (57.7) |
| trimethoprim/ sulfamethoxazole | 15 (75.0) | 13 (81.3) | 4 (66.7) | 9 (52.9) | 2 (100.0) | 1 (100.0) | 44 (71.0) | 20 (76.9) |
| ciprofloxacin | 13 (65.0) | 12 (75.0) | 5 (83.3) | 9 (52.9) | 1 (50.0) | 1 (100.0) | 41 (66.1) | 16 (61.5) |
| levofloxacin | 9 (45.0) | 8 (50.0) | 3 (50.0) | 7 (41.2) | 1 (50.0) | 1 (100.0) | 29 (46.8) | 7 (26.9) |
| doxycycline | 9 (45.0) | 7 (43.8)4 | (66.7) | 7 (41.2) | 1 (50.0) | 1 (100.0) | 29 (46.8) | 16 (61.5) |

อัตราการดื้อยาในแผนกต่างๆ ของโรงพยาบาลพุทธชินราชพบว่า มีอัตราการดื้อยาที่ใกล้เคียงกันรวมถึงมีความสอดคล้องไปในทางเดียวกันกับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ซึ่งทั้ง 2 โรงพยาบาลมีการพบเชื้อดื้อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 เป็นจำนวนมาก อาจมีสาเหตุมาจากการได้รับยาปฏิชีวนะก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อีกทั้งยา cephalosporin รุ่น 3 เป็นยาที่แพทย์นิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อเป็นอันดับแรก (first line drug) ทำให้เชื้อมีการปรับตัวเพื่อความอยู่รอดและดื้อต่อยาได้ (Dancer, 2001) ในปี ค.ศ. 2007 มหาวิทยาลัยมหิดลมีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเป็นพาหะของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่มีการสร้างเอนไซม์ ESBL พบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อดื้อยาคือ การให้ยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ในระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล (Saonuam et al., 2010)

สำหรับการดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems พบว่า เชื้อ ESBL-PE มีการดื้อต่อยา carbapenem ต่ำกว่าร้อยละ 4 อาจเนื่องมาจากยา carbapenem เป็นยาที่แพทย์เลือกใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียเป็นอันดับท้ายๆ (last resort) แบคทีเรียในร่างกายจึงมีโอกาสปรับตัวได้น้อย ส่งผลให้ความชุกของเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems มีปริมาณน้อย เช่นเดียวกับงานวิจัยอื่นๆ เช่น การศึกษาการเป็นพาหะของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยา carbapenem (carbapenemase-resistant *K. pneumoniae*; CRKP) ในปี ค.ศ. 2006 ที่มีการระบาดในเมืองเยรูซาเลม ประเทศอิสราเอลพบว่า อัตราการเป็นพาหะของเชื้อ CRKP มีเพียงร้อยละ 5.4 (Wiener-Well et al., 2010)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการดื้อของเชื้อที่แยกได้จาก admission และ acquisition พบว่าอัตราการดื้อต่อยาปฏิชีวนะในเชื้อ acquisition มีแนวโน้มการดื้อยาที่สูงกว่า admission ในยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มยกเว้น aminoglycosides (ภาพ 4) ซึ่งผลการศึกษามีความสอดคล้องกับการศึกษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก ในเมืองรอตเทอร์ดาม ประเทศเนเธอร์แลนด์ในปี ค.ศ. 2003 พบว่า อัตราการดื้อยาของเชื้อ *E. coli* เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยแรกเข้า โดยสาเหตุที่อัตราการดื้อยาของเชื้อเพิ่มสูงขึ้นอาจเนื่องมาจากการใช้ยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาล และการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน เป็นต้น (Filius et al., 2005; Sonmezer et al., 2016) ทำให้มีโอกาสได้รับเชื้อดื้อยาเข้าสู่ร่างกายได้ผ่านการติดต่อจากผู้ป่วยหนึ่งไปยังผู้ป่วยคนอื่นๆ หรือติดต่อจากบุคลากรทางการแพทย์ (medical staff) ไปยังผู้ป่วย (Andriatahina et al., 2010)




**ภาพ 4** ผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ ESBL-PE เปรียบเทียบระหว่าง admission และ acquisition ในผู้ป่วยทั้ง 2 โรงพยาบาล

ดังนั้นจากการศึกษาครั้งนี้และหลายๆงานวิจัยก่อนหน้านี้จึงชี้ให้เห็นว่าแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา ส่วนใหญ่มักเป็นเชื้อสายพันธุ์ที่สามารถสร้างเอนไซม์ ESBL ร่วมด้วย และรูปแบบการดื้อยาของเชื้อในแต่ละพื้นที่ก็พบการดื้อยาที่แตกต่างกัน และถึงแม้ว่าในหลายๆประเทศ ดังเช่นฝรั่งเศสที่มีมาตรการควบคุมเชื้อดื้อยาและจำกัดในเรื่องของการใช้ยาอย่างเคร่งครัดก็พบเชื้อดื้อยาที่สูงและมีอัตราการดื้อยาบางชนิดที่สูงกว่าการศึกษาในครั้งนี้อีกด้วย ดังนั้นการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาอาจจะไม่ได้จำกัดอยู่ที่การใช้ยาในการรักษาเพียงอย่างเดียว ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆร่วมด้วย เช่นการติดต่อจากคนในครอบครัวที่เคยมีประวัติการเป็นพาหะของเชื้อนี้ เป็นต้น (Rivard-Yazigi et al., 2013)

6.4.2 ผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ CR-GNB

จากการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะโดยวิธี disk diffusion ซึ่งทดสอบกับยาทั้งหมด 8 ชนิด ได้แก่ยากลุ่ม cephalosporins (ceftazidime, cefepime), carbapenems (imipenem, meropenem), aminoglycosides (amikacin, gentamicin) และ fluorquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin) พบว่าเชื้อส่วนใหญ่ดื้อต่อยาหลายขนาน (Multridrug resistant; MDR) โดยความชุกของเชื้อ CR-GNB ที่ดื้อยาหลายขนาน (MDR) พบในผู้ป่วย admission ของทั้ง 2 โรงพยาบาล คือโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรนั้น คิดเป็นร้อยละ 96.0 (24/25) และ 66.7 (8/12) ตามลำดับ และพบในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลัง คิดเป็นร้อยละ 97.6 (40/41) และ 88.9 (16/18) ตามลำดับ

สำหรับเชื้อ CR-GNB ที่แยกได้จากผู้ป่วย admission ของโรงพยาบาลพุทธชินราชมีอัตราการดื้อยาเกือบทุกชนิด (ยกเว้น amikacin) ที่สูงกว่าเชื้อ CR-GNB ที่แยกได้จากผู้ป่วย admission ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร โดยเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยของโรงพยาบาลพุทธชินราชมีการดื้อยาหลายชนิดในอัตราที่สูง ได้แก่ยา cefepime (ร้อยละ 100), ceftazidime และ imipenem (ร้อยละ 96.0), meropenem และ ciprofloxacin (ร้อยละ 92.0) เป็นต้น ส่วนยา gentamicin,

levofloxacin และ amikacin เชื้อมีอัตราการดื้อยาอยู่ที่ร้อยละ 76.0, 64.0 และ 44.0 ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วย admission ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรนั้น พบเชื้อ CR-GNB ดื้อต่อยา meropenem ในอัตราที่สูงเช่นกัน (ร้อยละ 91.7) แต่ยาชนิดอื่นๆ พบว่ามีอัตราการดื้อยาอยู่ที่ร้อยละ 50.0-75.0 เท่านั้น (ตาราง 13) ซึ่งแนวโน้มการดื้อยาของเชื้อ CR-GNB ที่แยกได้จากผู้ป่วย admission ของโรงพยาบาลพุทธชินราช มีความคล้ายคลึงกับเชื้อที่แยกได้จากตัวอย่าง rectal swab ของผู้ป่วย ICU admission ที่มีการศึกษาในประเทศซาอุดิอาระเบียที่พบว่าเชื้อ CR-GNB (*K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*) ก็มีการดื้อต่อยา imipenem, meropenem, cefepime และ ceftazidime .ในอัตราที่สูงเช่นกัน (ร้อยละ 93-100) และดื้อต่อยา amikacin, gentamicin และ ciprofloxacin เพียงแค่ร้อยละ 50-64 เท่านั้น (Abdalhamid et al., 2016) เช่นเดียวกับการศึกษาในประเทศเดียวกันนี้ถึงเชื้อ CR-*Acinetobacter baumannii* พบมีการดื้อยาอื่นนอกเหนือจากยากลุ่ม carbapenem ร่วมด้วยทั้ง amikacin, gentamicin, ciprofloxacin และ cefepime คิดเป็นร้อยละ 40, 62.9, 100 และ 100 ตามลำดับ (Aljindan et al., 2015) นอกจากนั้นเชื้อกลุ่ม CRE ที่แยกได้จาก rectal swab ของผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลในประเทศอิหร่าน ก็พบว่าเชื้อดื้อต่อยา imipenem, meropenem, cefepime และ ceftazidime ในอัตราที่สูง (ร้อยละ 88.9, 94.4, 98.1 และ 92.6 ตามลำดับ) และมีการดื้อยา amikacin และ gentamicin ในอัตราที่ต่ำ (ร้อยละ 24-35) (Solgi et al., 2017) ซึ่งจากการวิจัยครั้งนี้และหลายๆงานวิจัยก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่าเชื้อ CR-GNB มักมีการดื้อยาหลายขนานร่วมกันทั้งยากลุ่ม aminoglycosides และ fluorquinolone แต่โดยเฉพาะยากลุ่ม cephalosporins มักพบเชื้อมีการดื้อต่อยาในกลุ่มนี้ในอัตราที่สูงด้วย

สำหรับเชื้อ CR-GNB ที่ได้รับมาในภายหลังจากผู้ป่วยของทั้ง 2 โรงพยาบาล พบว่ามีการดื้อยากลุ่ม cephalosporins และ carbapenems ในอัตราที่สูง โดยเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยของโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร มีอัตราการดื้อยาเหล่านี้อยู่ในช่วงร้อยละ 90.2-97.6 และ 88.9-100 ตามลำดับ นอกจากนั้นเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยของทั้ง 2 โรงพยาบาลยังพบการดื้อยา gentamicin และ ciprofloxacin ในอัตราที่สูงเช่นกัน (ร้อยละ 80.5-88.9) ส่วนการดื้อยา levofloxacin และ amikacin พบว่ามีอัตราการดื้อยาประมาณร้อยละ 50.0-58.5 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการดื้อยาของเชื้อ CR-GNB acquisition จากผู้ป่วยของทั้ง 2 โรงพยาบาลมีอัตราการดื้อยาที่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน (ตาราง 14)

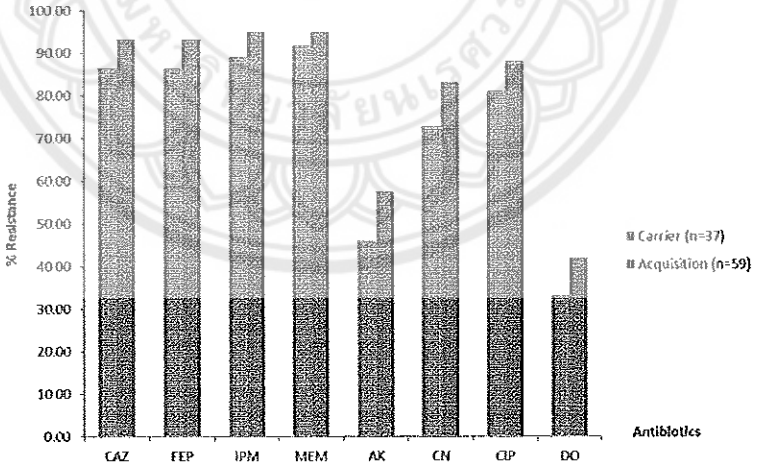
ตาราง 13 ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ CR-GNB ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เป็นพาหะที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร โดยวิธี disk diffusion

| Antibiotics | รพ. พุทธชินราช | | | | | รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | medical ICU | | | unknown ICU | Total | medical ICU |
| | Room 1 (n=6) | Room 2 (n=16) | Room 3 (n=1) | (n=2) | (n=25) | (n=12) |
| ceftazidime | 6 (100.0) | 15 (93.8) | 1 (100.0) | 2 (100.0) | 24 (96.0) | 8 (66.7) |
| cefepime | 6 (100.0) | 16 (100.0) | 1 (100.0) | 2 (100.0) | 25 (100.0) | 7 (58.3) |
| imipenem | 6 (100.0) | 16 (100.0) | 0 (0.0) | 2 (100.0) | 24 (96.0) | 9 (75.0) |
| meropenem | 6 (100.0) | 15 (93.8) | 0 (0.0) | 2 (100.0) | 23 (92.0) | 11 (91.7) |
| amikacin | 1 (16.7) | 10 (62.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (44.0) | 6 (50.0) |
| gentamicin | 3 (50.0) | 13 (81.3) | 1 (100.0) | 2 (100.0) | 19 (76.0) | 8 (66.7) |
| ciprofloxacin | 5 (83.3) | 16 (100.0) | 1 (100.0) | 1 (50.0) | 23 (92.0) | 7 (58.3) |
| levofloxacin | 3 (50.0) | 12 (75.0) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 16 (64.0) | 6 (50.0) |

ตาราง 14 ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ CR-GNB ที่ได้รับมาภายหลังจากผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรโดยวิธี disk diffusion

| Antibiotics | รพ. พุทธชินราช | | | | | | รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | medical ICU | | | neurosurgery ICU | unknown ICU | Total | medical ICU |
| | Room 1 (n=15) | Room 2 (n=16) | Room 3 (n=1) | (n=6) | (n=3) | (n=41) | (n=18) |
| ceftazidime | 13 (86.7) | 15 (93.8) | 1 (100.0) | 6 (100.0) | 2 (66.7) | 37 (90.2) | 18 (100.0) |
| cefepime | 14 (93.3) | 15 (93.8) | 1 (100.0) | 5 (83.3) | 2 (66.7) | 37 (90.2) | 18 (100.0) |
| imipenem | 15 (100.0) | 16 (100.0) | 1 (100.0) | 6 (100.0) | 2 (66.7) | 40 (97.6) | 16 (88.9) |
| meropenem | 15 (100.0) | 15 (93.8) | 1 (100.0) | 6 (100.0) | 2 (66.7) | 39 (95.1) | 17 (94.4) |
| amikacin | 9 (60.0) | 9 (56.3) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 2 (66.7) | 24 (58.5) | 10 (55.6) |
| gentamicin | 10 (66.7) | 14 (87.5) | 1 (100.0) | 6 (100.0) | 2 (66.7) | 33 (80.5) | 16 (88.9) |
| ciprofloxacin | 13 (86.7) | 14 (87.5) | 1 (100.0) | 6 (100.0) | 2 (66.7) | 36 (87.8) | 16 (88.9) |
| levofloxacin | 8 (53.3) | 9 (56.3) | 1 (100.0) | 2 (33.3) | 2 (66.7) | 22 (53.7) | 9 (50.0) |

เมื่อพิจารณาระหว่างการดื้อยาของเชื้อที่แยกได้จากกลุ่มผู้ป่วย admission และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลังของโรงพยาบาลพุทธชินราช พบว่าเชื้อ CR-GNB ของทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการดื้อยาที่เป็นไปในทิศทางเดียวกันและมีอัตราการดื้อยาที่ใกล้เคียงกัน แต่สำหรับผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรพบว่าเชื้อที่ได้รับมาภายหลังมีอัตราการดื้อยาที่สูงกว่าในผู้ป่วย admission ในทุกชนิดของยาที่ใช้ทดสอบ ยกเว้น levofloxacin ที่มีอัตราการดื้อยาที่เท่ากัน แต่แนวโน้มการดื้อยากลุ่ม aminoglycosides และ fluorquinolone ที่พบในเชื้อจากผู้ป่วย admission และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลังจากทั้ง 2 โรงพยาบาล มีแนวโน้มที่เหมือนกันคือมีอัตราการดื้อยา gentamicin สูงกว่า amikacin และเชื้อดื้อต่อยา ciprofloxacin สูงกว่า levofloxacin แต่เมื่อพิจารณาอัตราการดื้อยาของเชื้อ CR-GNB ทั้งหมด เปรียบเทียบระหว่าง admission และ acquisition ในผู้ป่วยรวมทั้ง 2 โรงพยาบาลพบว่า เชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วย acquisition มีการดื้อยาทุกชนิดที่ใช้ทดสอบในอัตราที่สูงกว่าเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วย admission (ภาพ 5) ซึ่งจากการวิจัยของ Bonten และ Mascini .ในปี ค.ศ. 2003 ได้ชี้ให้เห็นว่าการดื้อยาของเชื้ออาจเกิดขึ้นในระหว่างที่ใช้ยาในขณะที่รักษาตัวในโรงพยาบาล โดยเชื้ออาจเกิดการ mutation นอกจากนั้นการใช้ยาจะทำให้เกิดการสนับสนุนให้เชื้อประจำถิ่นดื้อยาที่มีอยู่ก่อนหน้านี้เกิดการเจริญในอัตราที่สูง (overgrowth) ที่เรียกว่า selection of resistant strains หรือเชื้อประจำถิ่นที่ไวต่อยา เกิดการปรับตัวให้ทนต่อยาเพื่อให้อยู่รอดได้ในสภาวะที่มียาปฏิชีวนะ (selective pressure) ดังนั้นจึงอาจส่งผลให้เชื้อ CR-GNB ที่ได้รับมาในภายหลังมีการดื้อยาสูงขึ้นได้ (Bonten & Mascini, 2003)




**ภาพ 5** การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ CR-GNB เปรียบเทียบระหว่าง admission และ acquisition ในผู้ป่วยทั้ง 2 โรงพยาบาล

**6.5 ผลการตรวจหายีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาปฏิชีวนะในเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB**

**6.5.1 ผลการตรวจหายีนที่สร้างเอนไซม์ Extended Spectrum beta-lactamase**

ในการตรวจหายีน $bla_{CTX-M}$ ทั้ง 5 กลุ่ม ได้แก่ $bla_{CTX-M-group\ 1, 2, 8, 9, 25}$ ที่มีหน้าที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี multiplex-PCR จะทำการตรวจหายีนดื้อยา โดยแปลผลจากแถบดีเอ็นเอที่มีขนาด 415 bp สำหรับยีน $bla_{CTX-M-group\ 1}$, 552 bp สำหรับยีน $bla_{CTX-M-group\ 2}$, 666 bp สำหรับยีน $bla_{CTX-M-group\ 8}$, 205 bp สำหรับยีน $bla_{CTX-M-group\ 9}$ และ 327 bp สำหรับยีน $bla_{CTX-M-\ group\ 25}$ ด้วย 1.2% (w/v) agarose gel electrophoresis

เชื้อ ESBL-PE ที่คัดแยกได้จากผู้ป่วย admission ทั้งหมด พบยีนกลุ่ม $bla_{CTX-M}$ ร้อยละ 81.3 (169/208) โดยแบ่งเป็นเชื้อจากโรงพยาบาลพุทธชินราช ร้อยละ 80.0 (128/160) และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรร้อยละ 85.4 (41/48) ซึ่งเชื้อ ESBL-PE ที่แยกได้จากผู้ป่วย admission ของทั้ง 2 โรงพยาบาล พบยีน $bla_{CTX-M-group\ 1}$ มากที่สุดเป็นจำนวน 84 ไอโซเลท รองลงมาคือยีน $bla_{CTX-M-group\ 9}$ 52 ไอโซลท และมียีน $bla_{CTX-M-group\ 1}$ ร่วมกับ $bla_{CTX-M-group\ 9}$ จำนวน 27 ไอโซเลท รวมถึงมีการตรวจพบยีน $bla_{CTX-M-group\ 8}$ จำนวน 5 ไอโซเลท ในเชื้อ *Klebsiella* (ตาราง 15)

สำหรับเชื้อ ESBL-PE ที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อในภายหลัง พบยีนกลุ่ม $bla_{CTX-M}$ ร้อยละ 73.9 (65/88) โดยแบ่งเป็นเชื้อจากโรงพยาบาลพุทธชินราช ร้อยละ 69.4 (43/62) และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรร้อยละ 84.6 (22/26) ซึ่งเชื้อ ESBL-PE acquisition ทั้ง 2 โรงพยาบาล พบยีน $bla_{CTX-M-group\ 1}$ มากที่สุดเป็นจำนวน 43 ไอโซเลท รองลงมาคือยีน $bla_{CTX-M-group\ 9}$ 12 ไอโซลท และมียีน $bla_{CTX-M-group\ 1}$ ร่วมกับ $bla_{CTX-M-group\ 9}$ จำนวน 6 ไอโซเลท รวมถึงมีการตรวจพบยีน $bla_{CTX-M-group\ 8}$ จำนวน 4 ไอโซเลท ในเฉพาะโรงพยาบาลพุทธชินราช (ตาราง 16)

ผลการศึกษาในครั้งนี้ตรวจพบ เชื้อ ESBL-PE ที่มียีน $bla_{CTX-M-group\ 1}$ มากที่สุด ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง ของทั้ง 2 โรงพยาบาล (84/169) และ (43/65) ตามลำดับ และพบว่ามีเชื้อที่มียีน $bla_{CTX-M-group\ 1}$ ร่วมกับ $bla_{CTX-M-group\ 9}$ ซึ่งการพบยีน $bla_{CTX-M-group\ 1}$ มากที่สุด ยังสอดคล้องกับงานวิจัยในปี ค.ศ. 2013 ที่มีการรายงานว่า $bla_{CTX-M-group\ 1}$ เป็นกลุ่มยีน $bla_{CTX-M-group}$ ที่มีการพบมากที่สุดทั่วโลก (Woerther et al., 2013) รวมไปถึงการพบยีนดังกล่าวในกลุ่มคนสุขภาพดี เช่น การศึกษาการเป็นพาหะของเชื้อ CTX-M-type ESBL-PE ที่แยกได้จากคนสุขภาพดี จังหวัดกาญจนบุรี ประเทศไทยในปี ค.ศ. 2010 พบ เชื้อ CTX-M-type ESBL-PE ร้อยละ 65.7 ซึ่งเป็นเชื้อที่มีการสร้างเอนไซม์ CTX-M group 1 ร้อยละ 38.7 (Luvsansharav et al., 2012) ซึ่งคนสุขภาพดีที่เป็นพาหะของเชื้อดื้อยาสามารถแพร่กระจายเชื้อไปให้ผู้อื่นและสิ่งแวดล้อมได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อคนที่เป็นพาหะต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จึงทำให้มีการแพร่กระจายเชื้อดื้อยาให้กับผู้ป่วยอื่นทั้งทางตรง (patient to patient transmission) และแพร่กระจายผ่านสิ่งแวดล้อมภายในโรงพยาบาล เช่น เตียง ที่จับประตู และพื้นที่บริเวณห้องน้ำผู้ป่วย เป็นต้น (Dziri et al., 2016) นอกจากนี้มีการพบเชื้อ ESBL-PE ที่สร้างยีน $bla_{CTX-M-group\ 9}$ เป็นอันดับ 2 ในทั้ง 2 โรงพยาบาล (52/169) และ (12/65) ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยในจังหวัด

กาญจนบุรี ประเทศไทย ที่มีการพบเชื้อที่สร้างเอนไซม์ CTX-M group 9 สูงที่สุดถึงร้อยละ 60.6 (Luvsansharav et al., 2012) และจากการเปรียบเทียบความชุกของยีนในงานวิจัยต่างๆ พบว่าความชุกของยีน $bla_{CTX-M}$ มีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ ซึ่งความแตกต่างของยีน $bla_{CTX-M}$ ชนิดต่างๆ อาจเกิดมาจากการระบาดข้ามกลุ่ม (shift of CTX-M genotypes) เช่น มีการเปลี่ยนแปลงความชุกของยีนกลุ่ม $bla_{CTX-M}$ จาก $bla_{CTX-M-group\ 1}$ เป็น $bla_{CTX-M-group\ 9}$ เป็นต้น (Helldal et al., 2013)

ตาราง 15 ความชุกของเชื้อ ESBL-PE ที่สร้างยีน $bla_{CTX-M}$ ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เป็นพาหะในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| Enterobacteriaceae | ESBL-PE isolates | CTX-M-producing-ESBL-PE isolates (%) | $bla_{CTX-M}$ gene | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | group 1 | group 8 | group 9 | group 1/9 |
| โรงพยาบาลพุทธชินราช | | | | | | |
| medical ICU-1 | 38 | 30 (78.9) | 18 | 2 | 7 | 3 |
| *Escherichia coli* | 26 | 23 | 13 | 0 | 7 | 3 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 7 | 5 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| *Klebsiella oxytoca* | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| *Citrobacter koseri* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Serratia marcescens* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Shigella* spp. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| medical ICU-2 | 61 | 53 (86.9) | 26 | 1 | 15 | 11 |
| *Escherichia coli* | 43 | 41 | 16 | 0 | 14 | 11 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 12 | 9 | 8 | 1 | 0 | 0 |

ตาราง 15 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | ESBL-PE isolates | CTX-M-producing-ESBL-PE isolates (%) | $bla_{CTX-M}$ gene | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | group 1 | group 8 | group 9 | group 1/9 |
| *Klebsiella oxytoca* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Klebsiella* spp. | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Enterobacter cloacae* | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| *Enterobacter aerogenes* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **medical ICU-3** | 25 | 19 (76.0) | 10 | 1 | 6 | 2 |
| *Escherichia coli* | 14 | 12 | 7 | 0 | 3 | 2 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| *Enterobacter cloacae* | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Citrobacter freundii* | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| *Serratia odorifera* | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Kluyvera* spp. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

ตาราง 15 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | ESBL-PE isolates | CTX-M-producing-ESBL-PE isolates (%) | *bla*$_{CTX-M}$ gene | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | group 1 | group 8 | group 9 | group 1/9 |
| neurosurgery ICU | 30 | 22 (73.3) | 5 | 1 | 14 | 2 |
| *Escherichia coli* | 21 | 17 | 4 | 0 | 11 | 2 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Enterobacter aerogenes* | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Salmonella* spp. | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Kluyvera* spp. | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| surgery ICU | 1 | 1 (100.0) | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Escherichia coli* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| unknown ICU | 5 | 3 (60.0) | 2 | 0 | 0 | 1 |
| *Escherichia coli* | 3 | 3 | 2 | 0 | 0 | 1 |

ตาราง 15 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | ESBL-PE isolates | CTX-M-producing-ESBL-PE isolates (%) | $bla_{CTX-M}$ gene | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | group 1 | group 8 | group 9 | group 1/9 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| รวม | 160 | 128 (80.0) | 62 | 5 | 42 | 19 |
| โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร | | | | | | |
| medical ICU | 48 | 41 (85.4) | 22 | 0 | 11 | 8 |
| *Escherichia coli* | 29 | 26 | 11 | 0 | 10 | 5 |
| *Enterobacter aerogenes* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 10 | 7 | 6 | 0 | 1 | 0 |
| *Citrobacter amalonaticus* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Citrobacter koseri* | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| *Citrobacter* spp. | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

ตาราง 15 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | ESBL-PE isolates | CTX-M-producing-ESBL-PE isolates (%) | *bla*$_{CTX-M}$ gene | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | group 1 | group 8 | group 9 | group 1/9 |
| *Shigella* sp. | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| *Serratia* spp. | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Pantoea agglomerans* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| **รวมทั้งหมด** | 208 | 169 (81.3) | 84 | 5 | 52 | 27 |

ตาราง 16 ความชุกของเชื้อ ESBL-PE ที่สร้างยีน $bla_{CTX-M}$ ที่ได้รับมาภายหลังจากผู้ป่วยที่โรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| Enterobacteriaceae | ESBL-PE isolates | CTX-M-producing-ESBL-PE isolates (%) | $bla_{CTX-M}$ gene | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | group 1 | group 8 | group 9 | group 1/9 |
| **โรงพยาบาลพุทธชินราช** | | | | | | |
| medical ICU-1 | 20 | 14 (70.0) | 11 | 2 | 1 | 0 |
| *Escherichia coli* | 6 | 4 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 11 | 7 | 5 | 2 | 0 | 0 |
| *Klebsiella oxytoca* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Klebsiella* spp. | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| medical ICU-2 | 16 | 11 (68.8) | 9 | 0 | 1 | 1 |
| *Escherichia coli* | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 11 | 8 | 7 | 0 | 1 | 0 |
| *Enterobacter* spp. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

ตาราง 16 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | ESBL-PE isolates | CTX-M-producing-ESBL-PE isolates (%) | $bla_{CTX-M}$ gene | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | group 1 | group 8 | group 9 | group 1/9 |
| *Serratia* spp. | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Kluyvera* spp. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| medical ICU-3 | 6 | 5 (83.3) | 3 | 0 | 1 | 1 |
| *Escherichia coli* | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| neurosurgery ICU | 17 | 11 (64.7) | 5 | 2 | 4 | 0 |
| *Escherichia coli* | 5 | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 6 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| *Klebsiella oxytoca* | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Enterobacter cloacae* | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

ตาราง 16 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | ESBL-PE isolates | CTX-M-producing-ESBL-PE isolates (%) | $bla_{CTX-M}$ gene | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | group 1 | group 8 | group 9 | group 1/9 |
| *Citrobacter amalonaticus* | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| *Shigella* spp. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| surgery ICU | 2 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Escherichia coli* | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Unknow ICU | 1 | 1 (100.0) | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Serratia* spp. | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| รวม | 62 | 43 (69.4) | 29 | 4 | 8 | 2 |
| โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร | | | | | | |
| medical ICU | 26 | 22 (84.6) | 14 | 0 | 4 | 4 |
| *Escherichia coli* | 9 | 9 | 3 | 0 | 3 | 3 |

ตาราง 16 (ต่อ)

| Enterobacteriaceae | ESBL-PE isolates | CTX-M-producing-ESBL-PE isolates (%) | $bla_{CTX-M}$ gene | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | group 1 | group 8 | group 9 | group 1/9 |
| *Enterobacter aerogenes* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Enterobacter* spp. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 11 | 9 | 7 | 0 | 1 | 1 |
| *Klebsiella oxytoca* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Citrobacter koseri* | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| *Citrobacter* spp. | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Salmonella* spp. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **รวมทั้งหมด** | 88 | 65 (73.9) | 43 | 4 | 12 | 6 |

**6.5.2 ผลการตรวจหายีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาปฏิชีวนะในเชื้อ CR-GNB**

การดื้อยา carbapenem อาจเกิดจากหลายกลไก เช่น การนำยาออกจากเซลล์ของแบคทีเรียผ่านทางระบบ efflux pump, การลดการผ่านของยาเข้าสู่เซลล์ และอีกกลไกหนึ่งที่สำคัญคือการสร้างเอนไซม์มาทำลายยา ซึ่งจะเรียกเอนไซม์ในกลุ่มนี้ว่า carbapenemase ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้ในจำนวนผู้ป่วยของทั้ง 2 โรงพยาบาลพบเชื้อ CR-GNB มีความสามารถในการสร้างเอนไซม์ carbapenemase (CP-GNB) ในผู้ป่วย admission จำนวน 10 คน (รพ. พุทธชินราช: 8 คน; รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร: 2 คน) คิดเป็นร้อยละ 3.6 (10/275) และพบในผู้ป่วย acquisition จำนวน 17 คน (รพ. พุทธชินราช: 15 คน; รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร: 2 คน) คิดเป็นร้อยละ 8.3 (17/206)

เชื้อ CP-GNB จำนวน 10 ไอโซเลท (ร้อยละ 27; 10/37) พบในผู้ป่วย admission 17 ไอโซเลท (ร้อยละ 28.8; 17/59) และพบในผู้ป่วย acquisition ซึ่งเชื้อ CP-GNB ส่วนใหญ่พบว่ามียีน $bla_{NDM-1}$ รองลงมาคือยีน $bla_{IMP}$ นอกจากนั้นยังพบ co-resistance gene ระหว่าง $bla_{NDM-1}$ และ $bla_{CTX-M-1}$ ($bla_{NDM-1}$+$bla_{CTX-M-1}$) อีกด้วย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการที่เชื้อ CR-GNB มีการดื้อยาในกลุ่ม cephalosporins ในอัตราที่สูงเนื่องมาจากเชื้อนี้มียีนดื้อยา $bla_{CTX-M}$ เช่น $bla_{CTX-M-1}$ และ $bla_{CTX-M-9}$

สำหรับ CP-GNB ในผู้ป่วย admission นั้นพบยีน $bla_{NDM-1}$+$bla_{CTX-M-1}$ มากที่สุดจำนวน 7 ไอโซเลท (*K. pneumoniae*=6; *Enterobacter* spp.=1) รองลงมาคือ $bla_{NDM-1}$ จำนวน 2 ไอโซเลท (*Enterobacter* spp.=1; *Acinetobacter* spp.=1) และ $bla_{IMP}$ จำนวน 1 ไอโซเลท (*Acinetobacter* spp.) ตามลำดับ (ตาราง 17) ในขณะที่เชื้อ CP-GNB acquisition พบ 11 ไอโซเลทมียีน $bla_{NDM-1}$ + $bla_{CTX-M-1}$ (*K. pneumoniae*=9; *Klebsiella* spp.=1; *Enterobacter* spp.=1) รองลงมา 4 ไอโซเลท พบยีน $bla_{IMP}$ (*P. aeruginosa*=3; *Acinetobacter* spp.=1) และอีก 2 ไอโซเลทของเชื้อ *Acinetobacter* spp. พบยีน $bla_{NDM-1}$ (ตาราง 18)

จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่า $bla_{NDM-1}$ ถูกพบมากที่สุดและส่วนใหญ่พบในเชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น สิงคโปร์ และมาเลเซีย ที่รายงานเกี่ยวกับเชื้อ CR-GNB ส่วนใหญ่พบว่าเป็นเชื้อ $bla_{NDM}$-positive *K. pneumoniae* (Ling et al., 2015 & Zaidah et al., 2017) นอกจากนั้นถึงแม้ว่า $bla_{IMP}$ จะถูกพบบ่อยในเชื้อ *P. aeruginosa* แต่การพบทั้ง $bla_{NDM}$ และ $bla_{IMP}$ ในเชื้อประจำถิ่นจากลำไส้ของผู้ป่วยจัดว่าเป็นประเด็นที่สำคัญ เนื่องจากว่ายีนดื้อยาเหล่านั้นมักอยู่บนพลาสมิด (plasmid) จึงทำให้สามารถที่จะถ่ายทอดยีนดื้อยาระหว่างสปีชีส์ (species) หรือจีนัส (genus) เดียวกันหรือต่างกันได้อย่างรวดเร็วไปยังเชื้อประจำถิ่นอื่นๆในลำไส้ได้ (Sidjabat et al., 2014 & Cavalié et al., 2016)

ตาราง 17 ความชุกของเชื้อ CR-GNB ที่สร้างยีน beta-lactamase ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เป็นพาหะในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| Gram-negative bacteria | CR-GNB isolates | Beta-lactamase-producing GNB (%) | Beta-lactamase genes | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $bla_{IMP}$ | $bla_{NDM-1}$ | $bla_{NDM-1}$ + $bla_{CTX-M-1}$ | $bla_{CTX-M-1}$ | $bla_{CTX-M-9}$ | $bla_{CTX-M-1/9}$ |
| medical ICU-1 | 6 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Acinetobacter* spp. | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| medical ICU-2 | 16 | 8 (50.0) | 1 | 1 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 5 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| *Enterobacter cloacae* | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| *Enterobacter* spp. | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Acinetobacter* spp. | 9 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| medical ICU-3 | 1 | 1 (100.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| unknown ICU | 2 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

ตาราง 17 (ต่อ)

| Gram-negative bacteria | CR-GNB isolates | Beta-lactamase-producing GNB (%) | Beta-lactamase genes | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $bla_{IMP}$ | $bla_{NDM-1}$ | $bla_{NDM-1}$ + $bla_{CTX-M-1}$ | $bla_{CTX-M-1}$ | $bla_{CTX-M-9}$ | $bla_{CTX-M-1/9}$ |
| *Escherichia coli* | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| รวม | 25 | 11 (44.0) | 1 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 |
| โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร | | | | | | | | |
| medical ICU | 12 | 2 (16.7) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Acinetobacter* spp. | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Serratia marcescens* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Enterobacter* spp. | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Citrobacter freundii* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| รวมทั้งหมด | 37 | 13 (35.1) | 1 | 2 | 7 | 1 | 1 | 1 |

ตาราง 18 ความชุกของเชื้อ CR-GNB ที่สร้างยีน beta-lactamase ที่ได้รับมาภายหลังจากผู้ป่วยในโรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| Gram-negative bacteria | CR-GNB isolates | Beta-lactamase-producing GNB (%) | Beta-lactamase genes | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $bla_{IMP}$ | $bla_{NDM-1}$ | $bla_{NDM-1}$+$bla_{CTX-M-1}$ | $bla_{CTX-M-1}$ |
| medical ICU-1 | 15 | 8 (53.3) | 0 | **1** | **7** | **0** |
| *Klebsiella pneumoniae* | 6 | 6 | 0 | 0 | 6 | 0 |
| *Klebsiella* spp. | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Serratia* spp. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Acinetobacter* spp. | 7 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| medical ICU-2 | 16 | 6 (37.5) | 3 | **0** | **3** | **0** |
| *Klebsiella pneumoniae* | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| *Enterobacter* spp. | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Shigella* spp. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Acinetobacter* spp. | 8 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |

ตาราง 18 (ต่อ)

| Gram-negative bacteria | CR-GNB isolates | Beta-lactamase-producing GNB (%) | Beta-lactamase genes | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $bla_{IMP}$ | $bla_{NDM-1}$ | $bla_{NDM-1}$+$bla_{CTX-M-1}$ | $bla_{CTX-M-1}$ |
| medical ICU-3 | 1 | 1 (100.0) | 0 | 0 | 1 | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| neurosurgery ICU | 6 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Acinetobacter* spp. | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| unknown ICU | 3 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Acinetobacter* spp. | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| รวม | 41 | 15 (36.6) | 3 | 1 | 11 | 0 |
| โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร | | | | | | |
| medical ICU | 18 | 7 (38.9) | 1 | 1 | 0 | 5 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |

ตาราง 18 (ต่อ)

| Gram-negative bacteria | CR-GNB isolates | Beta-lactamase-producing GNB (%) | Beta-lactamase genes | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $bla_{IMP}$ | $bla_{NDM-1}$ | $bla_{NDM-1}$+$bla_{CTX-M-1}$ | $bla_{CTX-M-1}$ |
| *Klebsiella oxytoca* | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| *Acinetobacter* spp. | 12 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| **รวมทั้งหมด** | 59 | 22 (37.3) | 4 | 2 | 11 | 5 |

**6.5 ปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะและการได้รับแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในภายหลัง**

การวิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยเสี่ยง (risk factors) ในการเป็นพาหะและการได้รับแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในภายหลัง ด้วยโปรแกรม SPSS statistics version 17.0 จะใช้ข้อมูลจากแบบสอบถาม ได้แก่ เพศ อายุ ระดับการศึกษา อาชีพ จำนวนสมาชิกในครอบครัว รายได้เฉลี่ยของครอบครัวต่อเดือน ชนิดของน้ำดื่มที่บริโภค ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะภายในระยะเวลา 3 เดือน และประวัติการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลภายในระยะเวลา 6 เดือน ก่อนวันให้ข้อมูล ซึ่งในการศึกษานี้จะทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของแบคทีเรียในวงศ์ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ ESBL (ESBL-PE) และแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem (CR-GNB) และการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการได้รับเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB ในภายหลัง ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก โรงพยาบาลพุทธชินราชและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จำนวน 275 คน และ 206 คน ตามลำดับ

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative variables) เช่น อายุ และระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก โดยรายงานในรูปแบบเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean + SD) และสำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical variables) เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติในระดับตัวแปรเดียว (univariate analysis) โดยใช้ Chi-square test ($X^2$) หรือ Fisher's Exact test ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $P<0.05$ จากนั้นนำปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ร่วมกันในระดับพหุตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้ logistic regression analysis ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $P<0.05$ ได้ผลดังนี้

**6.5.1 ปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะและการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง**

การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE ในระดับ univariate analysis ของผู้ป่วยทั้ง 2 โรงพยาบาลพบว่า การที่ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินปัสสาวะเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ส่งผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE ในผู้ป่วยก่อนเข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P=0.049$ (ตาราง 19) ซึ่งมีผู้ป่วยที่เป็นโรคประจำตัวเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินปัสสาวะ คิดเป็นร้อยละ 17.3

การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง ในระดับพหุตัวแปร (multivariate logistic regression analysis) ของผู้ป่วยทั้ง 2 โรงพยาบาลพบว่า มีปัจจัยเสี่ยงต่อการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง ทั้งหมด 3 ปัจจัย ได้แก่ การได้รับยาปฏิชีวนะระหว่างเข้ารับการรักษาในอภิบาลผู้ป่วยหนักมากกว่า 1 ชนิด ซึ่งมีผลต่อการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ชนิด 2.998 เท่า ($P=0.002$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะระหว่างเข้ารับการรักษาในอภิบาลผู้ป่วยหนักมากกว่า 1 ชนิด คิดเป็นร้อยละ 45.5 การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ระหว่างอยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก ซึ่งมีผลต่อการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่รับยาปฏิชีวนะ 2.766 เท่า ($P=0.004$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 68.8 และการเข้ารับการรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนักนานกว่า 5 วัน ซึ่งมีผลต่อการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง มากกว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 วัน 2.786 เท่า ($P=0.003$) คิดเป็นร้อยละ 62.3 (ตาราง 20)

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE ในระดับ univariate analysis พบว่า การมีโรคประจำตัวเกี่ยวข้องกับไตเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ

ESBL-PE ในผู้ป่วยก่อนเข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก อาจเนื่องมาจาผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับระบบไต ต้องมีการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นประจำ เช่น การฟอกไต เป็นต้น ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสในการได้รับเชื้อในขณะอยู่ในโรงพยาบาลมาก่อน รวมถึงมีโอกาสได้สัมผัสกับอุปกรณ์ทางการแพทย์และสิ่งแวดล้อมต่างๆ ในโรงพยาบาลที่ปนเปื้อนเชื้อ ESBL-PE ได้ ซึ่งสอดคล้องกับในงานวิจัยในปี ค.ศ. 2012 แม้ว่าโรคในระบบที่เกี่ยวข้องกับไตจะไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE ในการศึกษาดังกล่าว แต่พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นพาหะมีแนวโน้มเป็นโรคในระบบไตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นพาหะ (Razazi et al., 2012)

สำหรับการศึกษาปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง ในระดับ multivariate analysis ได้แก่ การได้รับยาปฏิชีวนะมากกว่า 1 กลุ่ม และการใช้ยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ระหว่างการรักษาตัวในห้อง ICU ซึ่งการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลมักพบการใช้ยากลุ่ม beta-lactam เช่น cephalosporin รุ่นที่ 3 เป็นหลัก ซึ่งการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาผู้ป่วยอาจเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้เชื้อมีการปรับตัวให้ดื้อต่อยา และทำให้ผู้ป่วยกลายเป็นพาหะและมีโอกาสที่จะได้รับเชื้อดื้อยาเหล่านั้นในภายหลังได้ เช่นเดียวกันกับ การวิจัยในประเทศไทย ในปี ค.ศ. 2007 มีการศึกษาของมหาวิทยาลัยมหิดลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยมีเชื้อ ESBL-EC และ ESBL-EK ในร่างกายพบว่า ปัจจัยเสี่ยงคือ การให้ยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ในระหว่างการรักษา ซึ่ง (Saonuam et al., 2010) รวมถึงการศึกษาในค.ศ. 2017 ประเทศอิหร่านพบว่า การใช้ยา cephalosporin รุ่นที่ 3 เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลังได้ (Ghasemian et al., 2018)

ตาราง 19 แสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติของปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE

| ปัจจัยเสี่ยง | Total of ESBL-PE, n (%), N=275 | ESBL-PE carrier, n (%), N=168 | non ESBL-PE carrier, n (%), N=107 | Univariate analysis *P*-value | Multivariate logistic regression analysis *P*-value | Odds ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Male gender | 149 (54.2) | 88 (52.4) | 61 (57.0) | 0.484a | | |
| Age>65 years | 119 (43.3) | 76 (45.2) | 43 (40.2) | 0.362a | | |
| Age Median±SD | 63±17.29 | 64±17.43 | 63±16.97 | | | |
| High education | 190 (69.1) | 117 (69.6) | 73 (68.2) | 0.721a | | |
| No. of family members >5 persons | 52 (18.9) | 29 (17.3) | 23 (21.5) | 0.360a | | |
| Family income <10000 Bath | 168 (61.1) | 102 (60.7) | 66 (61.7) | 0.884a | | |
| Drinking tap water | 133 (48.4) | 81 (48.2) | 52 (48.6) | 0.988a | | |
| Living in the big city | 85 (30.9) | 50 (29.8) | 35 (32.7) | 0.757a | | |
| Antibiotic usage within previous 3 months | 93 (33.8) | 58 (34.5) | 35 (32.7) | 0.609a | | |
| History of hospitalization within previous 6 months | 89 (32.4) | 57 (33.9) | 32 (29.9) | 0.468a | | |
| Origin of patients | | | | | | |
| Home | 99 (36.0) | 62 (36.9) | 37 (34.6) | 0.672a | | |

ตาราง 19 (ต่อ)

| ปัจจัยเสี่ยง | Total of ESBL-PE, n (%), N=275 | ESBL-PE carrier, n (%), N=168 | non ESBL-PE carrier, n (%), N=107 | Univariate analysis *P*-value | Multivariate logistic regression analysis *P*-value | Odds ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Another hospital | 73 (26.5) | 47 (28.0) | 26 (24.3) | 0.484a | | |
| Another ward within hospital | 92 (33.5) | 52 (31.0) | 40 (37.4) | 0.277a | | |
| Principle diagnosis | | | | | | |
| Cardiovascular disease | 35 (12.7) | 22 (13.1) | 13 (12.1) | 0.831a | | |
| Respiratory tract disease | 69 (25.1) | 45 (26.8) | 24 (22.4) | 0.427a | | |
| Renal disease | 19 (6.9) | 13 (7.7) | 6 (5.6) | 0.503a | | |
| Sepsis | 41 (14.9) | 27 (16.1) | 14 (13.1) | 0.507a | | |
| Underlying diseases | | | | | | |
| Cardiovascular disease | 130 (47.3) | 80 (47.6) | 50 (46.7) | 0.874a | | |
| Diabetes | 71 (25.8) | 45 (26.8) | 26 (24.3) | 0.781a | | |
| Renal disease | 38 (13.8) | 29 (17.3) | 9 (8.4) | 0.049a* | | |
| Liver disease | 18 (6.5) | 12 (7.1) | 6 (5.6) | 0.673a | | |

Univariate analysis was performed using Chi-square test (a) and Fisher's Exact test (b). * *P*-value <0.05 was considered statistically significant.

ตาราง 20 แสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติของปัจจัยเสี่ยงในการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง

| ปัจจัยเสี่ยง | Total of ESBL-PE, n (%), N=206 | Acquisition, n (%), N=77 | Non- acquisition, n (%), N=129 | Univariate analysis *P*-value | Multivariate logistic regression analysis *P*-value | Odds ratio (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Male gender | 113 (54.9) | 45 (58.4) | 68 (52.7) | 0.366a | | |
| Age, Median±SD | 63±16.85 | 62.5±16.66 | 63±16.91 | | | |
| Age >65 years | 84 (40.8) | 28 (36.4) | 56 (43.4) | 0.386a | | |
| Length of stay (day), Median±SD (LOS range) | 5±6.59 (2-43) | 7±7.72 (2-34) | 5±5.89 (2-43) | | | |
| Mechanical devices | | | | | | |
| Central venous catheter | 29 (14.1) | 10 (13.0) | 19 (14.7) | 0.722a | | |
| Indwelling urinary catheter | 168 (81.6) | 63 (81.8) | 105 (81.4) | 0.968a | | |
| Mechanical ventilation | 158 (76.7) | 62 (80.5) | 96 (74.4) | 0.320a | | |
| Enteral feeding tube | 153 (74.3) | 60 (77.9) | 93 (72.1) | 0.360a | | |
| Endotracheal tube | 159 (77.2) | 64 (83.1) | 95 (73.6) | 0.115a | | |
| Antibiotic usage during ICU | 175 (85.0) | 70 (90.9) | 105 (81.4) | 0.059a | | |
| >1 group | 75 (36.4) | 35 (45.5) | 40 (31.0) | 0.038a* | 0.002* | 2.998 (1.506-5.967) |
| >2 group | 58 (28.2) | 21 (27.3) | 37 (28.7) | 0.819a | | |

ตาราง 20 (ต่อ)

| ปัจจัยเสี่ยง | Total of ESBL-PE, n (%), N=206 | Acquisition, n (%), N=77 | Non- acquisition, n (%), N=129 | Univariate analysis *P*-value | Multivariate logistic regression analysis *P*-value | Odds ratio (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1, 2-generation cephalosporin | 35 (17.0) | 12 (15.6) | 23 (17.8) | 0.672a | | |
| 3-generation cephalosporin | 121 (58.7) | 53 (68.8) | 68 (52.7) | 0.023a* | 0.004* | 2.766 (1.389-5.509) |
| Carbapenems | 42 (20.4) | 1 (1.3) | 30 (23.3) | 0.182a | | |
| Penicillins | 4 (1.9) | 1 (1.3) | 3 (2.3) | 0.519b | | |
| beta-lactam/ beta-lactamase inhibitor | 36 (17.5) | 14 (18.2) | 22 (17.1) | 0.843a | | |
| Aminoglycosides | 2 (1.0) | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 0.390b | | |
| Fluoroquinolones | 18 (8.7) | 10 (13.0) | 8 (6.2) | 0.096a | | |
| Macrolines | 26 (12.6) | 10 (13.0) | 16 (12.4) | 0.908a | | |
| Colistin | 7 (3.4) | 4 (5.2) | 3 (2.3) | 0.238b | | |
| Vancomycin | 11 (5.3) | 5 (6.5) | 6 (4.7) | 0.395b | | |
| Clindamycin | 21 (10.2) | 5 (6.5) | 16 (12.4) | 0.173a | | |
| Metronidazole | 12 (5.8) | 6 (7.8) | 6 (4.7) | 0.264b | | |
| Fosfomycin | 2 (1.0) | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 0.390b | | |

ตาราง 20 (ต่อ)

| ปัจจัยเสี่ยง | Total of ESBL-PE, n (%), N=206 | Acquisition, n (%), N=77 | Non- acquisition, n (%), N=129 | Univariate analysis *P*-value | Multivariate logistic regression analysis *P*-value | Odds ratio (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sulfamethoxazole | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0.626b | | |
| Underlying diseases | | | | | | |
| Cardiovascular disease | 97 (47.1) | 32 (41.6) | 65 (50.4) | 0.330a | | |
| Respiratory disease | 25 (12.1) | 10 (13.0) | 15 (11.6) | 0.681a | | |
| Renal disease | 24 (11.7) | 6 (7.8) | 18 (14.0) | 0.217a | | |
| Diabetes | 52 (25.2) | 17 (22.1) | 35 (27.1) | 0.524a | | |
| Mortality | 16 (7.8) | 6 (7.8) | 10 (7.8) | 1.000a | | |

Univariate analysis was performed using Chi-square test (a) and Fisher's Exact test (b). * *P*-value <0.05 was considered statistically significant.

**6.5.2 ปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะและการได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลัง**

การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเป็นพาหะของแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem (CR-GNB) ในระดับ univariate analysis พบว่า มีปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB ทั้งหมด 3 ปัจจัย ได้แก่ การได้รับยาปฏิชีวนะภายในระยะเวลา 3 เดือน ประวัติการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลภายในระยะเวลา 6 เดือน และการเป็นโรคระบบทางเดินหายใจขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P$=0.017, $P$=0.001, และ $P$=0.034 ตามลำดับ (ตาราง 21) และเมื่อนำทั้ง 3 ปัจจัยไปวิเคราะห์ความสัมพันธ์ร่วมกันในระดับพหุตัวแปร (multivariate logistic regression analysis) เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลกระทบต่อการเป็นพาหะมากที่สุด พบว่า ปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB มี 1 ปัจจัย คือ ประวัติการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลภายในระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งมีผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล 3.818 เท่า ($P$=0.002) โดยผู้ป่วยที่มีประวัติการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลภายในระยะเวลา 6 เดือน คิดเป็นร้อยละ 59.4 (ตาราง 21) ซึ่งปัจจัยเสี่ยงนี้ถูกวิเคราะห์ว่าเกี่ยวข้องกับการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB ในผู้ป่วย admission ที่เคยรายงานมาก่อนหน้านี้ในประเทศจีนและกรีซเช่นกัน (Zhao et al., 2014 & Papadimitriou-Olivgeris et al., 2012) โดยการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลนั้นอาจทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้สัมผัสและรับเชื้อเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายผ่านทางสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล เช่นอากาศ พื้นผิวเตียงผู้ป่วย เป็นต้น (Shamsizadeh et al., 2017)

การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลัง ในระดับ multivariate logistic regression analysis พบว่า มีปัจจัยเสี่ยงต่อการได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลัง ทั้งหมด 3 ปัจจัย ได้แก่ การให้อาหารทางสายอาหาร (Enteral feeding tube) การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ carbapenem ระหว่างอยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก ซึ่งมีผลต่อการได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลัง มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว 5.386 เท่า ($P$=0.008) 2.293 เท่า ($P$=0.032) และ 2.199 เท่า ($P$=0.045) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่ใช้สายให้อาหาร ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ carbapenem ระหว่างอยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก คิดเป็นร้อยละ 88.5, 71.2 และ 30.8 ตามลำดับ (ตาราง 22)

ซึ่งการได้รับเชื้อ CR-GNB ระหว่างที่รักษาตัวในโรงพยาบาลนั้นอาจเกี่ยวข้องกับการได้รับเชื้อผ่านทางอุปกรณ์ทางการแพทย์และสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล โดยมีงานวิจัยของประเทศโมร็อคโคและประเทศไทยได้ชี้ให้เห็นถึงเชื้อ CR-GNB ที่แยกได้จากผู้ป่วยมีลักษณะทางจีโนไทด์ที่เหมือนกับเชื้อ CR-GNB ที่มาจากอุปกรณ์ทางการแพทย์และสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล (Uwingabiye et al., 2017 & Phumisantiphong et al., 2009) ซึ่งงานวิจัยในครั้งนี้ก็ยังพบว่าการให้อาหารทางสายอาหาร เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการได้รับเชื้อ CR-GNB และนอกจากนั้นการวิจัยในประเทศญี่ปุ่นของ Yamamoto และคณะในปี ค.ศ. 2017 ยังได้ชี้เห็นถึงการให้อาหารทางสายอาหารก็เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของ CRE ด้วยเช่นกัน (Yamamoto et al, 2017) เพราะการให้อาหารทางสายอาหารอาจเป็นช่องทางที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนของเชื้อและเข้าสู่ระบบลำไส้ได้โดยตรง จึงส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับเชื้อ CR-GNB ได้ง่าย

นอกจากนั้นการศึกษาในครั้งนี้ยังพบว่าการใช้ยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และยากลุ่ม carbapenem เป็นปัจจัยเสี่ยงในการได้รับเชื้อ CR-GNB มาในภายหลัง ซึ่งสอดคล้องกับที่เคยรายงานมาก่อนหน้านี้ในประเทศเกาหลีใต้และประเทศจีน (Ahn et al., 2014 & Wang et al., 2016) โดยในประเทศไทยเคยมีรายงานถึงการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม ซึ่งอาจเป็นสาเหตุก่อให้เกิดการปรับตัวของเชื้อประจำถิ่นในลำไส้เพื่อให้อยู่รอดได้ในสภาวะที่มียาปฏิชีวนะ (selective pressure) ทำให้เชื้อเกิดการพัฒนาเป็นเชื้อดื้อยาต่อไปได้ (Apisarnthanarak et al., 2006)

ตาราง 21 แสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติของปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB

| ปัจจัยเสี่ยง | Total of CR-GNB, n (%), N=275 | CR-GNB carrier, n (%), N=32 | non CR-GNB carrier, n (%), N=243 | Univariate analysis *P*-value | Multivariate logistic regression analysis *P*-value | Odds ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Male gender | 149 (54.2) | 14 (43.8) | 135 (55.6) | 0.199a | | |
| Age >65 | 119 (43.3) | 16 (50.0) | 103 (42.4) | 0.497a | | |
| Median±SD | 63±17.19 | 65.5±18.29 | 63±17.03 | | | |
| High education | 190 (69.1) | 19 (59.4) | 171 (70.4) | 0.174a | | |
| No. of family members >5 persons | 52 (18.9) | 4 (12.5) | 48 (19.8) | 0.381a | | |
| Family income <10000 Bath | 168 (61.1) | 18 (56.3) | 150 (61.7) | 0.405a | | |
| Drinking tap water | 133 (48.4) | 16 (50.0) | 117 (48.1) | 0.860a | | |
| Living in the big city | 85 (30.9) | 11 (34.4) | 74 (30.5) | 0.520a | | |
| Antibiotic usage within previous 3 months | 93 (33.8) | 17 (53.1) | 76 (31.3) | 0.017a | 0.278 | 1.614 (0.679-3.836) |
| History of hospitalization within previous 6 months | 89 (32.4) | 19 (59.4) | 70 (28.8) | 0.001a | 0.002* | 3.818 (1.642-8.878) |
| Origin of patients | | | | | | |
| Home | 99 (36.0) | 10 (31.3) | 89 (36.6) | 0.722a | | |

ตาราง 21 (ต่อ)

| ปัจจัยเสี่ยง | Total of CR-GNB, n (%), N=275 | CR-GNB carrier, n (%), N=32 | non CR-GNB carrier, n (%), N=243 | Univariate analysis *P*-value | Multivariate logistic regression analysis *P*-value | Odds ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Another hospital | 73 (26.5) | 7 (21.9) | 66 (27.2) | 0.654a | | |
| Another ward within hospital | 92 (33.5) | 12 (37.5) | 80 (32.9) | 0.434a | | |
| Principle diagnosis | | | | | | |
| Cardiovascular disease | 35 (12.7) | 6 (18.8) | 29 (11.9) | 0.271b | | |
| Respiratory tract disease | 69 (25.1) | 13 (40.6) | 56 (23.0) | 0.034a | 0.051 | 2.309 (0.996-5.353) |
| Renal disease | 19 (6.9) | 3 (9.4) | 16 (6.6) | 0.477b | | |
| Sepsis | 41 (14.9) | 4 (12.5) | 37 (15.2) | 0.797b | | |
| Underlying diseases | | | | | | |
| Cardiovascular disease | 130 (47.3) | 14 (43.8) | 116 (47.7) | 0.665a | | |
| Diabetes | 71 (25.8) | 11 (34.4) | 60 (24.7) | 0.233a | | |
| Respiratory tract disease | 35 (12.7) | 6 (18.8) | 29 (11.9) | 0.264b | | |
| Renal disease | 38 (13.8) | 5 (15.6) | 33 (13.6) | 0.784b | | |
| Liver disease | 18 (6.5) | 1 (3.1) | 17 (7.0) | 0.704b | | |

Univariate analysis was performed using Chi-square test (a) and Fisher's Exact test (b). * *P*-value <0.05 was considered statistically significant.

ตาราง 22 แสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติของปัจจัยเสี่ยงในการได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลัง

| ปัจจัยเสี่ยง | Total of CR-GNB, n (%), N=206 | Acquisition, n (%), N=52 | Non- acquisition, n (%), N=154 | Univariate analysis *P*-value | Multivariate logistic regression analysis *P*-value | Odds ratio (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Male gender | 113 (54.9) | 30 (57.7) | 83 (53.9) | 0.540a | | |
| Age, Median±SD | 63±16.85 | 62.5±16.66 | 63±16.91 | | | |
| Age >65 years | 84 (40.8) | 23 (44.2) | 61 (39.6) | 0.486a | | |
| Length of stay (day), | 5±6.59 (2-43) | 7±7.72 (2-34) | 5±5.89 (2-43) | | | |
| Mechanical devices | | | | | | |
| Central venous catheter | 29 (14.1) | 8 (15.4) | 21 (13.6) | 0.690a | | |
| Indwelling urinary catheter | 168 (81.6) | 43 (82.7) | 125 (81.2) | 0.485a | | |
| Enteral feeding tube | 153 (74.3) | 46 (88.5) | 107 (69.5) | 0.002a | 0.008* | 5.386 (1.563-18.564) |
| Endotracheal tube | 159 (77.2) | 46 (88.5) | 113 (73.4) | 0.007a | 0.729 | 0.763 (0.165-3.527) |
| Antibiotic usage during ICU | 175 (85.0) | 49 (94.2) | 126 (81.8) | 0.005a* | | |
| >1 group | 75 (36.4) | 18 (34.6) | 57 (37.0) | 0.873a | | |
| >2 groups | 58 (28.2) | 15 (27.9) | 43 (27.9) | 0.797a | | |
| 1, 2-generation cephalosporin | 35 (17.0) | 6 (11.5) | 29 (18.8) | 0.258a | | |
| 3-generation cephalosporin | 121 (58.7) | 37 (71.2) | 84 (54.5) | 0.017a | 0.032* | 2.293 (1.074-4.896) |

ตาราง 22 (ต่อ)

| ปัจจัยเสี่ยง | Total of CR-GNB, n (%), N=206 | Acquisition, n (%), N=52 | Non- acquisition, n (%), N=154 | Univariate analysis *P*-value | Multivariate logistic regression analysis *P*-value | Odds ratio (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Carbapenems | 42 (20.4) | 16 (30.8) | 26 (16.9) | 0.023a | 0.045* | 2.199 (1.019-4.743) |
| Penicillins | 4 (1.9) | 2 (3.8) | 2 (1.3) | 0.254b | | |
| beta-lactam/ beta-lactamase inhibitor | 36 (17.5) | 10 (19.2) | 26 (16.9) | 0.629a | | |
| Aminoglycosides | 2 (1.0) | 1 (1.9) | 1 (0.6) | 0.433b | | |
| Fluoroquinolones | 18 (8.7) | 7 (13.5) | 11 (7.1) | 0.156b | | |
| Macrolines | 26 (12.6) | 8 (15.4) | 18 (11.7) | 0.437a | | |
| Colistin | 7 (3.4) | 2 (3.8) | 5 (3.2) | 0.682b | | |
| Vancomycin | 11 (5.3) | 4 (7.7) | 7 (4.5) | 0.470b | | |
| Clindamycin | 21 (10.2) | 4 (7.7) | 17 (11.0) | 0.531a | | |
| Metronidazole | 12 (5.8) | 5 (9.6) | 7 (4.5) | 0.174b | | |
| Fosfomycin | 2 (1.0) | 1 (1.9) | 1 (0.6) | 0.433b | | |
| Sulfamethoxazole | 1 (0.5) | 1 (1.9) | 0 (0.0) | 0.246b | | |
| Underlying diseases | | | | | | |

ตาราง 22 (ต่อ)

| ปัจจัยเสี่ยง | Total of CR-GNB, n (%), N=206 | Acquisition, n (%), N=52 | Non- acquisition, n (%), N=154 | Univariate analysis *P*-value | Multivariate logistic regression analysis *P*-value | Odds ratio (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cardiovascular disease | 97 (47.1) | 23 (44.2) | 74 (48.1) | 0.870a | | |
| Respiratory disease | 25 (12.1) | 7 (13.5) | 18 (11.7) | 0.635a | | |
| Renal disease | 24 (11.7) | 8 (15.4) | 16 (10.4) | 0.264a | | |
| Diabetes | 52 (25.2) | 14 (26.9) | 38 (24.7) | 0.592a | | |
| Liver disease | 14 (6.8) | 2 (3.8) | 12 (7.8) | 0.524b | | |
| Mortality | 16 (7.8) | 5 (9.6) | 11 (7.1) | 0.553b | | |

Univariate analysis was performed using Chi-square test (a) and Fisher's Exact test (b). * *P*-value <0.05 was considered statistically significant.

**6.6 ผลทางคลินิคในผู้ป่วยที่เป็นพาหะและการได้รับแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในภายหลัง**

**6.6.1 ผลทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นพาหะและการได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลัง**

ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE เมื่อเข้ารักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของทั้ง 2 โรงพยาบาล มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 14.9 (25/168) ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นพาหะคือร้อยละ 9.3 (10/107) มีการติดเชื้อแบคทีเรียระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล (nosocomial infection) ในอัตราที่ใกล้เคียงกันที่ประมาณร้อยละ 17-18 ผู้ป่วยที่เป็นพาหะมีการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลนาน 2-43 วัน เฉลี่ย 8.1 วัน เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นพาหะมีระยะเวลาเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล 2-34 วัน เฉลี่ย 8.5 วัน และพบร้อยละของช่วงเวลาที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลใกล้เคียงกันทั้งในผู้ป่วยที่เป็นพาหะและไม่ได้เป็นพาหะ (ตาราง 23)

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลังพบว่า เมื่อเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 7.8 ซึ่งเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเชื้อในภายหลัง และมีอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่ใกล้เคียงกัน คิดเป็นร้อยละ 16-18 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลังมีช่วงการรักษาตัวในโรงพยาบาล 8-14 วัน (ร้อยละ 18.2) มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับเชื้อในภายหลัง (ร้อยละ 14.7) ในทางกลับกันผู้ที่ไม่ได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลังจะมีช่วงเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน (ตาราง 24)

**ตาราง 23** Outcome of ESBL-PE carriage

| Variables | ESBL-PE carriers (n=168) | Non ESBL-PE carriers (n=107) |
|---|---|---|
| Mortality | 25 (14.9%) | 10 (9.3%) |
| Nosocomial infection | 29 (17.3%) | 19 (17.8%) |
| Gram-positive bacteria | 16 (9.5%) | 7 (6.5%) |
| Gram-negative bacteria | 18 (10.7%) | 15 (14.0%) |
| Length of stay (day), (mean, median±SD) | 2-43 (8.1, 6±6.7) | 2-34 (8.5, 5.5±8.5) |
| ≤ 7 days | 103 (61.3%) | 63 (58.9%) |
| 8-14 days | 29 (17.3%) | 21 (19.6%) |
| 15-21 days | 15 (8.9%) | 14 (13.1%) |
| >21 days | 6 (3.6%) | 8 (7.5%) |

ตาราง 24 Outcome of ESBL-PE acquisition

| Variables | ESBL-PE acquisition (n=77) | Non ESBL-PE acquisition (n=129) |
|---|---|---|
| Mortality | 6 (7.8%) | 10 (7.8%) |
| Nosocomial infection | 13 (16.9%) | 23 (17.8%) |
| Gram-positive bacteria | 6 (7.8%) | 13 (10.1%) |
| Gram-negative bacteria | 8 (10.4%) | 16 (12.4%) |
| Length of stay (day), (mean, median±SD) | 2-43 (8.8, 5±7.68) | 2-34 (7.2, 5±6.08) |
| ≤ 7 days | 44 (57.1%) | 86 (66.7%) |
| 8-14 days | 14 (18.2%) | 19 (14.7%) |
| 15-21 days | 8 (10.4%) | 14 (10.9%) |
| >21 days | 4 (5.2%) | 4 (3.1%) |

6.6.2 ผลทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นพาหะและการได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลัง

ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB เมื่อเข้ารักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของทั้ง 2 โรงพยาบาล มีอัตราการเสียชีวิตเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นพาหะคิดเป็นประมาณร้อยละ 12 มีการติดเชื้อแบคทีเรียระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล ในอัตราที่ใกล้เคียงกันที่ประมาณร้อยละ 15-17 ผู้ป่วยที่เป็นพาหะมีการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลนาน 2-34 วัน เฉลี่ย 9.9 วัน ซึ่งจำนวนวันเฉลี่ยสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นพาหะมีระยะเวลาเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล 2-43 วัน เฉลี่ย 8.1 วัน และพบร้อยละของช่วงเวลาที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล 8-14 วัน 15-21 วัน และมากกว่า 21 วัน ในผู้ป่วยที่เป็นพาหะสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นพาหะ (ตาราง 25)

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลังพบว่า เมื่อเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลังของทั้ง 2 โรงพยาบาล มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 9.6 (5/52) ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเชื้อดื้อยาในภายหลังคือร้อยละ 7.1 (11/154) และพบอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลังสูงถึงร้อยละ 30.8 (16/52) ซึ่งมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับเชื้อดื้อยาในภายหลังคือร้อยละ 13.0 (20/154) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลังมีร้อยละของช่วงการรักษาตัวในโรงพยาบาล 8-14 วัน 15-21 วัน และมากกว่า 21 วัน มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับเชื้อในภายหลัง ในทางกลับกันผู้ที่ไม่ได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลังจะมีช่วงเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน เป็นจำนวนมาก (ร้อยละ 67.5) (ตาราง 26)

ตาราง 25 Outcome of patient CR-GNB carrier

| Variables | CR-GNB carrier (n=32) | Non-CR-GNB carrier (n=243) |
|---|---|---|
| Mortality | 4 (12.5%) | 31 (12.8%) |
| Nosocomial infection | 5 (15.6%) | 43 (17.7%) |
| Gram positive bacteria | 1 (3.1%) | 22 (9.1%) |
| Gram negative bacteria | 5 (15.6%) | 28 (11.5%) |
| Length of stay (day), (mean, median±SD) | 2-34 (9.9, 7±8.06) | 2-43 (8.1, 5±6.71) |
| ≤ 7 days | 17 (53.1%) | 148 (60.9%) |
| 8-14 days | 7 (21.9%) | 43 (17.7%) |
| 15-21 days | 5 (15.6%) | 25 (10.3%) |
| >21 days | 2 (6.3%) | 12 (4.9%) |

ตาราง 26 Outcome of patient CR-GNB acquisition

| Variables | CR-GNB acquisition (n=52) | Non-CR-GNB acquisition (n=154) |
|---|---|---|
| Mortality | 5 (9.6%) | 11 (7.1%) |
| Nosocomial infection | 16 (30.8%) | 20 (13.0%) |
| Gram positive bacteria | 8 (15.4%) | 11 (7.1%) |
| Gram negative bacteria | 10 (19.2%) | 14 (9.1%) |
| Length of stay (day), (mean, median±SD) | 2-34 (10.8, 7.5±7.74) | 2-43 (6.8, 5±5.96) |
| ≤ 7 days | 25 (48.1%) | 104 (67.5%) |
| 8-14 days | 10 (19.2%) | 23 (14.9%) |
| 15-21 days | 9 (17.3%) | 14 (9.1%) |
| >21 days | 4 (7.7%) | 4 (2.6%) |

ผลทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อดื้อยาและได้รับเชื้อดื้อยาในภายหลัง ไม่ว่าจะเป็นเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB ในการศึกษานี้พบว่า มีแนวโน้มที่อัตราการเสียชีวิต การติดเชื้อระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล และระยะเวลาที่เข้ารับการรักษา จะเพิ่มสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นพาหะหรือได้รับเชื้อดื้อยาในภายหลัง ซึ่งจากงานวิจัยก่อนหน้า ได้แสดงให้เห็นถึง การติดเชื้อระหว่างการเข้ารับการรักษาใน

โรงพยาบาล และระยะเวลาการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานานนั้น ส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับเชื้อดื้อยาในภายหลังได้ ไม่ว่าจะเป็นการได้รับเชื้อผ่านทางผู้ป่วยอื่นและบุคลากรทางการแพทย์โดยตรง หรือการได้รับเชื้อจากการสัมผัสอุปกรณ์ทางการแพทย์หรือสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล (Schwartz-Neiderman et al., 2016) และในการศึกษานี้พบว่า การติดเชื้อในระหว่างอยู่ในโรงพยาบาลเป็นแบคทีเรียแกรมลบมากกว่าแบคทีเรียแกรมบวก

การศึกษาผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในแผนกหออภิบาลผู้ป่วยหนัก โรงพยาบาลในกรุงปารีส ประเทศฝรั่งเศสอย่างน้อย 5 วัน ในปี ค.ศ. 1991 พบว่า การได้รับเชื้อ ESBL-PE ในภายหลังจะเพิ่มสูงขึ้นโดยแปรผันตรงกับระยะเวลาการรักษาตัวในแผนกหออภิบาลผู้ป่วยหนัก โดยมีอัตราการได้รับเชื้อ ESBL-PE เพิ่มขึ้นร้อยละ 4.2 ในสัปดาห์แรก และเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 24 ในระยะเวลาหนึ่งเดือน (Lucet et al., 1996) และจากงานวิจัยในประเทศอิสราเอลในปี ค.ศ. 2012 พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการได้รับเชื้อดื้อยาในภายหลังของผู้ป่วยคือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การติดเชื้ออื่นร่วมด้วย และการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลอย่างน้อย 3 วัน (Schwartz-Neiderman et al., 2016)

## 7. สรุปผลการวิจัย (Conclusion)

การศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวใน ICU (admission) และผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมาในภายหลัง (acquisition) ระหว่างที่รักษาตัวใน ICU ของ 2 โรงพยาบาลในจังหวัดพิษณุโลก พบการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวใน ICU ในอัตราที่สูง (ร้อยละ 61.1) และยังพบผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB คิดเป็นร้อยละ 11.6 อีกด้วย โดยระหว่างที่ผู้ป่วยรักษาตัวใน ICU พบอัตราการได้รับเชื้อ ESBL-PE และ CR-GNB มาในภายหลัง ถึงร้อยละ 37.4 และ 25.2 ตามลำดับ โดยเชื้อ ESBL-PE ส่วนใหญ่ที่พบคือเชื้อ *E. coli* รองลงมาคือเชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งเชื้อ ESBL-PE เหล่านี้มีความสามารถสร้างเอนไซม์ในกลุ่ม CTX-M ได้ จึงส่งผลทำให้เชื้อเหล่านี้ดื้อต่อยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4 ในอัตราที่สูง โดยสามารถตรวจพบยีน $bla_{\text{CTX-M-group 1}}$ มากที่สุด นอกจากนั้นยังพบยีน $bla_{\text{CTX-M-group 8}}$ ในเชื้อ *K. pneumoniae* อีกด้วย ซึ่งมีรายงานการพบยีนนี้น้อยมากในประเทศไทย นอกจากนั้นยังตรวจพบเชื้อ CR-GNB ส่วนใหญ่คือเชื้อ *Acinetobacter* spp. และ *K. pneumoniae* ซึ่งพบว่าการดื้อยา carbapenem ในเชื้อบางไอโซเลทเกิดจากกลไกที่เชื้อสร้างเอนไซม์ carbapenemase มาทำลายยา โดยตรวจพบยีน $bla_{\text{NDM-1}}$ มากที่สุดในเชื้อ *K. pneumoniae* รองลงมาคือยีน $bla_{\text{IMP}}$ ที่พบในเชื้อ *Pseudomonas. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. สำหรับปัจจัยเสี่ยงในการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE ในผู้ป่วย admission คือผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่เกี่ยวข้องกับระบบไต และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการได้รับเชื้อ ESBL-PE มาในภายหลังมีอยู่ 3 ปัจจัย คือการได้รับยาปฏิชีวนะระหว่างเข้ารับการรักษาใน ICU มากกว่า 1 ชนิด ($P$=0.002) การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ระหว่างอยู่ใน ICU ($P$=0.004) และการเข้ารับการรักษาตัวใน ICU นานกว่า 5 วัน ($P$=0.003) นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลภายในระยะเวลา 6 เดือน ($P$=0.002) มีผลต่อการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB ในขณะที่ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการได้รับเชื้อ CR-GNB ในภายหลัง ได้แก่ การให้อาหารทางสายอาหาร ($P$= 0.008) การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ($P$=0.032) และ carbapenem ($P$= 0.045) ระหว่างรักษาตัวใน ICU จากผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงอัตราการเป็นพาหะของเชื้อ

ESBL-PE ในอัตราที่สูง ซึ่งอาจทำให้เกิดการติดเชื้อนี้จากตัวผู้ป่วยเองและยังสามารถที่จะแพร่กระจายไปยังผู้ป่วยคนอื่นหรือสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาลได้ และการที่พบอัตราการได้รับเชื้อในอัตราที่สูงเช่นกัน โดยเฉพาะในเชื้อ CR-GNB แสดงให้เห็นถึงความจำเป็นที่โรงพยาบาลต้องตระหนักถึงความสำคัญของมาตรการควบคุมและป้องกันโรค โดยอาจเน้นเรื่องของการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการเป็นพาหะและได้รับเชื้อดื้อยาเหล่านี้ อาทิเช่น เครื่องมือและบุคลากรทางการแพทย์ รวมถึงควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย เพื่อยับยั้งการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลต่อไป

## 8. เอกสารอ้างอิง


1. Infectious Diseases Society of America (IDSA), Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, Gerding D, Lynfield R, Reller LB, Rex J, Schwartz D, Septimus E, Tenover FC, Gilbert DN. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. Clin Infect Dis. 2011 May;52 Suppl 5:S397-428.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013 Mar 8;62(9):165-70.
3. Agostinho A, Renzi G, Haustein T, Jourdan G, Bonfillon C, Rougemont M, Hoffmeyer P, Harbarth S, Uçkay I. Epidemiology and acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a septic orthopedic ward. Springerplus. 2013 Dec;2(1):91.
4. Kiratisin P, Apisarnthanarak A, Laesripa C, Saifon P. Molecular characterization and epidemiology of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates causing health care-associated infection in Thailand, where the CTX-M family is endemic. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Aug;52(8):2818-2
5. Niumsup PR, Tansawai U, Boonkerd N, Polwichai P, Dejsirilert S. Dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-*producing Klebsiella* pneumoniae and *Escherichia coli* in Thai hospitals. J Infect Chemother. 2008 Dec;14(6):404-8.
6. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm!. Trends Mol Med. 2012 May;18(5):263-72.
7. Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Aug;52(8):2950-4.
8. Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, Naas T, Nordmann P. Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. Antimicrob Agents Chemother. 2011 May;55(5):2420-3.

9. Walsh TR, Toleman MA. The new medical challenge: why NDM-1? Why Indian? Expert Rev Anti Infect Ther. 2011 Feb;9(2):137-41.
10. Rimrang B, Chanawong A, Lulitanond A, Wilailuckana C, Charoensri N, Sribenjalux P, Phumsrikaew W, Wonglakorn L, Kerdsin A, Chetchotisakd P. Emergence of NDM-1- and IMP-14a-producing *Enterobacteriaceae* in Thailand. J Antimicrob Chemother. 2012 Nov;67(11):2626-30.
11. Bush K. Alarming beta-lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Curr Opin Microbiol. 2010 Oct;13(5):558-64.
12. Bonten MJ, Weinstein RA. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996 Mar;17(3):193-200.
13. Andriatahina T, Randrianirina F, Hariniana ER, Talarmin A, Raobijaona H, Buisson Y, Richard V. High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. BMC Infect Dis. 2010 Jul 12;10:204.
14. Geffen Y, Finkelstein R, Oren I, Shalaginov R, Tavleva I, Sprecher H. Changing epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* carriage during an outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. J Hosp Infect. 2010 Dec;76(4):355-6.
15. Schnell D, Kouatchet AT, Lécuyer H, Talbi A, Descamps P, Nassif X, Zahar JR. Is extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* rectal carriage at hospital admission predictable? Risk factors at hospital admission. J Hosp Infect. 2010 Oct;76(2):178-80.
16. Vandana KE, Varghese G, Krishna S, Mukhopadhyay C, Kamath A, Ajith V. Screening at admission for carrier prevalence of multidrug-resistant organisms in resource-constrained settings: a hospital-based observational study. J Hosp Infect. 2010 Oct;76(2):180-1.
17. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Asymptomatic rectal carriage of $bla_{KPC}$ producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: who is prone to become clinically infected? Clin Microbiol Infect. 2013 May;19(5):451-6.
18. Lo WUlo, Ho PL, Chow KH, Lai EL, Yeung F, Chiu SS. Fecal carriage of CTXM type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contacts. J Infect. 2010 Apr;60(4):286-92.
19. Azim A, Dwivedi M, Rao PB, Baronia AK, Singh RK, Prasad KN, Poddar B, Mishra A, Gurjar M, Dhole TN. Epidemiology of bacterial colonization at intensive care unit admission with emphasis on extended-spectrum beta-lactamase- and metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria--an Indian experience. J Med Microbiol. 2010 Aug;59(Pt 8):955-60.

20. Magoué CL, Melin P, Gangoué-Piéboji J, Okomo Assoumou MC, Boreux R, De Mol P. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Ngaoundere, Cameroon. Clin Microbiol Infect. 2013 Apr 5.
21. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, Filos KS. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. J Antimicrob Chemother. 2012 Dec;67(12):2976-81.
22. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. Intensive Care Med. 2012 Nov;38(11):1769-78.
23. Rivard-Yazigi L, Zahar JR, Le Guillou S, Chalouhi C, Lecuyer H, Bureau C, Nassif X, Gendrel D, Abadie V. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* carriage at admission in an infant cohort at a tertiary teaching hospital in France. Am J Infect Control. 2013 Feb 25.
24. Friedmann R, Raveh D, Zartzer E, Rudensky B, Broide E, Attias D, Yinnon AM. Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing *Enterobacteriaceae* among patients during hospitalization. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Jun;30(6):534-42.
25. Schaumburg F, Alabi A, Kokou C, Grobusch MP, Köck R, Kaba H, Becker K, Adegnika AA, Kremsner PG, Peters G, Mellmann A. High burden of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Gabon. J Antimicrob Chemother. 2013 May 3.
26. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, Bronchard R, Lepeule R, Lucet JC, El Mniai A, Wolff M, Montravers P, Plésiat P, Andremont A. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Mar;57(3):1488-95.
27. Ruppé E, Pitsch A, Tubach F, de Lastours V, Chau F, Pasquet B, Lucet JC, Andremont A, Fantin B. Clinical predictive values of extended-spectrum beta-lactamase carriage in patients admitted to medical wards. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Mar;31(3):319-25.
28. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Dondero F, Durand F, Marcon E, Belghiti J, Moreau R, Nicolas-Chanoine MH. Pretransplant fecal carriage of extended-

spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and infection after liver transplant, France. Emerg Infect Dis. 2012 Jun;18(6):908-16.

29. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Fecal carriage of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a hidden reservoir in hospitalized and nonhospitalized patients. J Clin Microbiol. 2012 May;50(5):1558-63.
30. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, Lachish T, Raveh D. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. J Hosp Infect. 2010 Apr;74(4):344-9.
31. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, Landman D, Bratu S, Augenbraun M, Quale J. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 May;30(5):447-52.
32. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* without contact isolation.Clin Infect Dis. 2012 Dec;55(11):1505-11.
33. Polwichai P, Trakulsomboon S, Dejsirilert S, Thongmali O, Sawanpanyalert P, Aswapokee N, Buppanharun W. Long-term study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum beta-lactamases. J Med Assoc Thai. 2009 Aug;92 Suppl 4:S53-8.
34. Tansawai U, Boonkerd N, Polwichai P, Dejsirilert S, Niumsup PR. SHV-12 extended spectrum beta-lactamase associated with high-level ceftazidime resistance in *Enterobacter cloacae* isolated from Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2009 Jan;40(1):148-54.
35. Kiratisin P, Henprasert A. Resistance phenotype-genotype correlation and molecular epidemiology of *Citrobacter, Enterobacter, Proteus, Providencia, Salmonella* and *Serratia* that carry extended-spectrum beta-lactamases with or without plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2011 Jan;105(1):46-51.
36. Sasaki T, Hirai I, Niki M, Nakamura T, Komalamisra C, Maipanich W, Kusolsuk T, Sa-Nguankiat S, Pubampen S, Yamamoto Y. High prevalence of CTX-M beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in stool specimens obtained from healthy individuals in Thailand. J Antimicrob Chemother. 2010 Apr;65(4):666-8.
37. Luvsansharav UO, Hirai I, Niki M, Sasaki T, Makimoto K, Komalamisra C, Maipanich W, Kusolsuk T, Sa-Nguankiat S, Pubampen S, Yamamoto Y. Analysis of risk factors for a high prevalence of extended-spectrum {beta}-lactamase-

producing *Enterobacteriaceae* in asymptomatic individuals in rural Thailand. J Med Microbiol. 2011 May;60(Pt 5):619-24.

38. Luvsansharav UO, Hirai I, Nakata A, Imura K, Yamauchi K, Niki M, Komalamisra C, Kusolsuk T, Yamamoto Y. Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in rural Thai communities. J Antimicrob Chemother. 2012 Jul;67(7):1769-74.
39. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Saifon P, Kitphati R, Dejsirilert S, Mundy LM. Clinical and molecular epidemiology of community-onset, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infections in Thailand: a case-case-control study. Am J Infect Control. 2007 Nov;35(9):606-12.
40. Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Fraser VJ; Thammasat University Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Control Group. A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study. Clin Infect Dis. 2008 Sep 15;47(6):760-7.
41. Poirel L, Hervé V, Hombrouck-Alet C, Nordmann P. Long-term carriage of NDM-1-producing *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother. 2011 Sep;66(9):2185-6.
42. Alsterlund R, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. Long-term carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Scand J Infect Dis. 2012 Jan;44(1):51-4.
43. Birgand G, Armand-Lefevre L, Lolom I, Ruppe E, Andremont A, Lucet JC. Duration of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after hospital discharge. Am J Infect Control. 2013 May;41(5):443-7.
44. Strenger V, Feierl G, Resch B, Zarfel G, Grisold A, Masoud-Landgraf L, Dosch V, Riedl R, Zenz W, Müller W, Urlesberger B. Fecal carriage and intrafamilial spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* following colonization at the neonatal ICU. Pediatr Crit Care Med. 2013 Feb;14(2):157-63.
45. Falagas, M. E., & Karageorgopoulos, D. E. (2008). Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. Clinical Infectious Diseases, 46(7), 1121-2.
46. Woodford N, Fagan EJ, Ellington MJ. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum (beta)-lactamases. J Antimicrob Chemother. 2006 Jan;57(1):154-5.
47. Pornsinchai P, Chongtrakool P, Diraphat P, Siripanichgon K, Malathum K. Emergency room: an unrecognized source of extended-spectrum beta-

lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiellae pneumoniae*. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2015; 46(1):51-62.

48. Ko YJ, Moon HW, Hur M, Park CM, Cho SE, Yun YM. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Korean community and hospital settings. Infection. 2013; 41:9-13.
49. Boonyasiri A, Tangkoskul T, Seenama C, Saiyarin J, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Prevalence of antibiotic resistant bacteria in healthy adults, foods, food animals, and the environment in selected areas in Thailand. Pathog Glob Health. 2014; 108(5):235-245.
50. Agarwal S, Kakati B, Khanduri S, & Gupta S. Emergence of Carbapenem Resistant Non-Fermenting Gram-Negative Bacilli Isolated in an ICU of a Tertiary Care Hospital. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017; 11: 4-7.
51. Hasanin A, Eladawy A, Mohamed H, Salah Y, Lotfy A, Mostafa H et al. Prevalence of extensively drug-resistant Gram negative bacilli in surgical intensive care in Egypt. Pan African Medical Journal. 2014; 19: 177-184.
52. Zhao ZC, Xu XH, Liu MB, Wu J, Lin J, Li B Zhao et al. Fecal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Chinese university hospital. American Journal of Infection Control. 2014; 42: e61-e64.
53. Abdalhamid B, Elhadi N, Alabdulqader N, Alsamman K & Aljindan R. Rates of gastrointestinal tract colonization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in Saudi Arabia. New Microbe and New Infect. 2016; 10: 77–83
54. Kim J, Lee JY, Kim SI, Song W, Kim JS, Jung S et al. Rates of fecal transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients in intensive care units in Korea. Ann Lab Med. 2014; 34: 20-25.
55. Kim SY, Shin SY, Rhee JY & Ko KS. Imipenem-resistant Gram-negative bacterial isolates carried by persons upon medical examination in Korea. Journal of Microbiology. 2017; 55: 612–618.
56. Pantel A, Marchandin H, Prère MF, Boutet-Dubois A, Brieu-Roche N, Gaschet A et al. Faecal carriage of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli in hospital settings in southern France. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2015; 34: 899-904.
57. Russotto V, Cortegiani A, Raineri SM & Giarratano A. Bacterial contamination of inanimate surfaces and equipment in the intensive care unit. J Intensive Care. 2015; 3: 54.
58. Shamsizadeh Z, Nikaeen M, Esfahani BN, Mirhoseini SH, Hatamzadeh M & Hassanzadeh A. Detection of antibiotic resistant *Acinetobacter baumannii* in

various hospital environments: potential sources for transmission of *Acinetobacter* infections. Environmental Health and Preventive Medicine. 2017; 22: 44.

59. Daef EA, Mohamad IS, Ahmad AS, El-Gendy SG, Ahmed EH & Sayed IM. Relationship between clinical and environmental isolates of *Acinetobacter baumannii* in Assiut University Hospitals. Journal of American Science. 2013; 9: 67-73.
60. Raro OHF, Gallo SW, Ferreira CAS & Oliveira SD. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination in an intensive care unit. Rev Soc Bras Med Trop. 2017; 50: 167-172.
61. Aljindan R, Bukharie H, Alomar A & Abdalhamid B. Prevalence of digestive tract colonization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitals in Saudi Arabia. Journal of Medical Microbiology. 2015; 64: 400–406.
62. Solgi H, Badmasti F, Aminzadeh Z, Giske CG, Pourahmad M, Vaziri F, et al. Molecular characterization of intestinal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among inpatients at two Iranian university hospitals: first report of co-production of $bla_{NDM-7}$ and $bla_{OXA-48}$. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017; 36: 2127-2135.
63. Bonten MJ & Mascini EM. The hidden faces of the epidemiology of antibiotic resistance. Intensive Care Med. 2003; 29: 1–2.
64. Ling ML, Tee YM, Tan SG, Amin IM, How KB, Tan KY, et al. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. Antimicrob Resist Infect Control. 2015; 4: 26.
65. Zaidah AR, Mohammad NI, Suraiya S & Harun A. High burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) fecal carriage at a teaching hospital: cost-effectiveness of screening in low-resource setting. Antimicrob Resist Infect Control. 2017; 6: 42.
66. Sidjabat HE, Heney C, George NM, Nimmo GR & Paterson DL. Interspecies transfer of $bla_{IMP\ 4}$ in a patient with prolonged colonization by IMP-4-producing Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2014; 52: 3816-3818.
67. Cavalié L, Mantion B, Fayet O & Prère MF. $bla_{NDM-1}$-positive *Citrobacter sedlakii*: emergence after horizontal gene transfer from *Klebsiella pneumoniae* in the human intestinal tract. Int J Antimicrob Agents. 2016; 47: 411-413.

68. Evans BA & Amyes SG. OXA-beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2014; 27: 241-263.

69. Uwingabiye J, Lemnouer A, Roca I, Alouane T, Frikh M & Belefquih B. Clonal diversity and detection of carbapenem resistance encoding genes among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates recovered from patients and environment in two intensive care units in a Moroccan hospital. Antimicrob Resist Infect Control. 2017; 6: 99.

70. Phumisantiphong U, Diraphat P, Utrarachkij F, Uaratanawong S & Siripanichgon K. Clonal spread of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* in the patients and their environment at BMA Medical College and Vajira Hospital. J Med Assoc Thai. 2009; 92: S173-180.

71. Ahn JY, Song JE, Kim MH, Choi H, Kim JK, Ann HW, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* at a tertiary care center in South Korea: a matched case-control study. Am J Infect Control. 2014; 42: 621-625.

72. Wang Q, Zhang Y, Yao X, Xian H, Liu Y, Li H, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016; 35: 1679-1689.

73. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Bailey TC & Fraser VJ. Inappropriate antibiotic use in a tertiary care center in Thailand: an incidence study and review of experience in Thailand. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006; 27: 416-420.

74. Brenner, D. J., & Farmer III, J. J. (2005). Enterobacteriaceae, In Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (2nd ed.). New York: Springer-Verlag, 587–607.

75. Nakayama T, Ueda S, Huong BTM, Tuyen LD, Komalamisra C, Kusolsuk T, et al. Wide dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community residents in the Indochinese peninsula. Infection and Drug Resistance. 2015; 8:1-5.

76. Dancer S. The problem with cephalosporins. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2001;48(4):463-78.

77. Saonuam P, Hiransuthikul N, Suankratay C, Malathum K, Danchaivijitr S. Risk factors for nosocomial infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in Thailand. 2010.

78. Filius PMG, Gyssens IC, Kershof IM, Roovers PJ, Ott A, Vulto AG, et al. Colonization and resistance dynamics of Gram-negative bacteria in patients during and after hospitalization. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005;49(7):2879-86.
79. Sonmezer MC, Ertem G, Erdinc FS, Kaya Kilic E, Tulek N, Adiloglu A, et al. Evaluation of Risk Factors for Antibiotic Resistance in Patients with Nosocomial Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2016; 2016:9.
80. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. Clin Microbiol Rev. 2013;26(4):744-58.
81. Dziri R, Klibi N, Alonso CA, Said LB, Bellaaj R, Slama KB, et al. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella, Enterobacter,* and *Citrobacter* obtained in environmental samples of a Tunisian hospital. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2016;86(2):190-3.
82. Helldal L, Karami N, Florén K, Welinder-Olsson C, Moore ERB, Åhrén C. Shift of CTX-M genotypes has determined the increased prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in south-western Sweden. Clinical Microbiology and Infection. 2013;19(2):E87-E90.
83. Lucet JC, Chevret S, Decre D, Vanjak D, Macrez A, Bedos JP, et al. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1996;22(3):430-6.

# ภาคผนวก

ตาราง 26 แสดงผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ โดยวิธี disk diffusion ของเชื้อ ESBL-PE ที่แยกได้จากผู้ป่วย admission ของโรงพยาบาลพุทธชินราช และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P4 | C7 | *Enterobacter cloacae* | I | I | R | R | S | S | S | I | S | I | S | S | S | S | S |
| P8 | C14 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | R | R | S | R | R | R |
| P10 | C16 | *Enterobacter cloacae* | R | R | I | R | R | R | I | I | I | I | R | R | S | S | I |
| P12 | C21 | *Kluyvera* spp. | R | R | R | S | I | I | S | S | S | I | I | S | S | S | S |
| P13 | C22 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | I | I | R | R | R | I |
| P15 | C24 | *Escherichia coli* | R | R | R | R | R | R | S | R | S | R | R | R | R | R | R |
| P16 | C27 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | R | R | R | R | R | R |
| P17 | C28 | *Enterobacter aerogenes* | R | R | R | R | R | I | I | R | I | R | R | S | I | I | I |
| P18 | C35 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | R | R | R | R | R |
| P20 | C39 | *Escherichia coli* | R | R | I | S | R | R | S | S | S | R | I | R | I | I | R |
| P23 | C44 | *Escherichia coli* | R | S | S | I | R | I | S | I | S | R | R | R | I | S | R |
| P24 | C50 | *Escherichia coli* | R | I | S | I | R | R | S | S | S | I | R | S | R | R | I |
| P26 | C56 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | I | I | S | S | S | I | S | R | S | S | R |
| P27 | C59 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | S | R | R | R | I |
| P28 | C60 | *Enterobacter cloacae* | R | R | R | I | R | R | S | S | I | I | I | R | S | S | S |

ตาราง.26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P28 | C61 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | R | S | S | I | R | R | R | I | S | R |
| P30 | C62 | *Serratia odorifera* | R | R | R | R | R | R | S | I | S | S | R | S | I | S | R |
| P31 | C64 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | S | R | R | R | I |
| P34 | C70 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | I | S | R | R | R | R | R | R |
| P35 | C71 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | R | S | R | I | S | I | S | R |
| P36 | C72 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | R | I | R | R | R | S |
| P38 | C79 | *Klebsiella pneumoniae* | R | I | S | I | R | R | S | I | S | S | S | S | I | S | R |
| P38 | C80 | *Escherichia coli* | R | I | S | I | R | R | S | S | S | I | R | R | I | I | I |
| P39 | C82 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | I | I | I | R | R | R | R | I |
| P40 | C83 | *Klebsiella pneumoniae* | R | I | S | S | R | R | S | I | S | I | I | S | I | I | R |
| P41 | C85 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | R | R | S | I | S | I | S | I | R | I | R |
| P42 | C87 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | I | S | R | I | R |
| P43 | C88 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | I | S | I | S | S | R | I | R |
| P43 | C89 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | R | R | R | I | I | R |
| P44 | C90 | *Enterobacter aerogenes* | R | I | R | I | R | R | S | I | S | I | R | S | I | S | R |
| P45 | C91 | *Klebsiella oxytoca* | R | R | S | I | R | R | S | I | S | S | S | S | R | I | R |
| P45 | C92 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | I | I | R | R | R | I |

ตาราง. 26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P46 | C98 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | I |
| P48 | C102 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | I | S | S | S | I | R | R | S | S | R |
| P49 | C103 | *Escherichia coli* | R | S | S | S | R | S | S | S | S | S | R | R | S | S | I |
| P50 | C104 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | I | S | S | I | S | S | S | S | S |
| P51 | C106 | *Escherichia coli* | R | S | S | I | R | S | S | I | S | I | R | S | I | S | I |
| P52 | C109 | *Escherichia coli* | R | I | S | I | R | R | S | S | S | S | R | S | R | R | I |
| P53 | C110 | *Kluyvera* spp. | R | I | S | S | R | I | S | S | S | S | R | R | S | S | I |
| P53 | C111 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | R | R | I | S | I |
| P55 | C114 | *Salmonella* spp. | R | I | S | S | R | I | S | S | S | I | R | S | I | S | R |
| P56 | C124 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | I | I | S | S | S | I | I | S | S | S | S |
| P68 | C145 | *Escherichia coli* | R | S | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | S |
| P71 | C152 | *Escherichia coli* | R | I | S | I | R | I | S | S | S | I | R | R | R | R | R |
| P73 | C160 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | R | S | S | S | I | I | R | R | R | S |
| P76 | C167 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | R | S | S | S | I | R | R | R | R | S |
| P82 | C180 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | I | S | R |
| P84 | C401 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | R |
| P84 | C402 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | R |

ตาราง. 26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P87 | C192 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | S | S | S | I |
| P88 | C194 | *Shigella* spp. | R | R | I | S | R | I | S | S | S | I | S | R | R | R | R |
| P92 | C200 | *Escherichia coli* | R | I | R | I | R | R | S | S | S | I | R | S | R | R | R |
| P92 | C201 | *Klebsiella oxytoca* | R | R | I | S | I | S | S | S | S | S | S | R | S | S | R |
| P93 | C202 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | I | R | R | R | I |
| P95 | C205 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | R | R | I | I | R |
| P98 | C211 | *Klebsiella oxytoca* | R | I | S | S | R | I | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| P99 | C213 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | R | R | R | R | R |
| P102 | C225 | *Klebsiella pneumoniae* | R | I | S | S | I | S | S | S | S | S | R | R | I | S | R |
| P104 | C227 | *Escherichia coli* | R | R | I | S | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | I |
| P105 | C229 | *Escherichia coli* | R | S | S | I | R | I | S | S | S | R | R | R | I | S | R |
| P106 | C232 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | R | R | I | I | R |
| P107 | C234 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | S | R | R | R | I |
| P109 | C239 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | R | S | S | S | R | R | R | R | R | R |
| P110 | C240 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | S | R | S | S | S |
| P111 | C243 | *Escherichia coli* | R | R | R | I | R | R | S | I | S | R | R | R | R | R | R |
| P112 | C244 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | I | R | S | S | S |

ตาราง.26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P112 | C245 | *Escherichia coli* | R | R | R | R | R | R | S | S | S | R | I | R | R | R | R |
| P113 | C249 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | R | R | S | S | S | I |
| P114 | C259 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | S | R | S | S | S | I | S | S | S | S | I |
| P115 | C260 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | S | S | I | S | S |
| P116 | C263 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | S | I | S | I |
| P118 | C266 | *Klebsiella pneumoniae* | R | S | S | R | R | R | S | I | S | I | I | S | S | S | S |
| P118 | C267 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | R | R | S | S | I |
| P120 | C269 | *Escherichia coli* | I | R | S | S | R | R | S | S | S | I | S | S | S | S | I |
| P121 | C270 | *Escherichia coli* | R | R | I | S | R | R | R | S | S | I | R | R | R | R | R |
| P122 | C272 | *Escherichia coli* | R | S | S | I | I | S | S | S | S | S | S | S | S | S | R |
| P125 | C275 | *Enterobacter cloacae* | R | R | R | I | R | R | S | S | S | I | I | S | I | S | S |
| P126 | C276 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | I | R | R | R | S |
| P126 | C277 | *Escherichia coli* | R | I | I | S | R | R | S | S | S | I | S | R | R | R | R |
| P127 | C278 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | R | R | R | S | I |
| P127 | C279 | *Escherichia coli* | R | R | R | R | S | S | S | S | S | I | S | S | S | S | I |
| P128 | C281 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | S | R | S | S | R |
| P129 | C283 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | S |
| P129 | C284 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | S |

ตาราง.26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P131 | C285 | *Escherichia coli* | R | S | S | S | I | S | S | S | S | I | S | S | S | S | S |
| P132 | C291 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | S |
| P133 | C295 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | R | S | R | R | I |
| P136 | C303 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | R | R | I | S | R |
| P137 | C304 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | S | I | S | R |
| P140 | C309 | *Escherichia coli* | R | S | S | I | R | S | S | S | S | R | R | R | S | S | R |
| P141 | C310 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | I | R | R | R | R |
| P141 | C311 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | S | R | R | R | I |
| P142 | C312 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | R |
| P143 | C323 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | S | R | R | R |
| P143 | C324 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | S |
| P145 | C329 | *Escherichia coli* | R | S | S | S | I | S | S | S | S | I | S | S | S | S | I |
| P146 | C333 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | S | I | S | I |
| P147 | C337 | *Enterobacter cloacae* | R | R | R | R | R | R | S | S | S | S | S | S | I | S | S |
| P148 | C339 | *Enterobacter cloacae* | R | R | R | R | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| P149 | C342 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | R | S | I | S | S |
| P150 | C343 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | I | I | S | S | S | S | S | R | S | S | I |

ตาราง.26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P152 | C351 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | R | S | S | S | I | S | R | R | R | I |
| P153 | C355 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | R | R | I | S | S |
| P155 | C366 | *Escherichia coli* | R | R | I | S | R | R | S | I | S | R | I | S | I | I | S |
| P156 | C370 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | S | R | R | S |
| P157 | C373 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | S | R | S | I | S | S |
| P158 | C375 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | I | R | R | I | I | S | R | R | R | R | R | R |
| P158 | C376 | *Escherichia coli* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | S | R | R | I | S | R |
| P159 | C381 | *Escherichia coli* | R | I | I | I | R | R | S | S | S | I | R | R | I | S | R |
| P160 | C383 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | I | S | S | I | S | S | R | R | S |
| P162 | C387 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | R |
| P163 | C389 | *Escherichia coli* | R | R | I | S | I | R | S | S | S | R | R | R | R | R | R |
| P163 | C390 | *Serratia marcescens* | R | R | R | R | R | R | R | R | R | R | R | S | I | S | S |
| P164 | C391 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | I |
| P166 | C395 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | S |
| P166 | C396 | *Escherichia coli* | R | R | R | R | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | R |
| P171 | C410 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | I | I | R | R | R | R | R | I |
| P172 | C412 | *Escherichia coli* | R | R | R | I | R | R | S | I | S | R | I | S | S | S | R |

ตาราง.26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P173 | C417 | *Citrobacter koseri* | R | R | S | I | R | R | I | I | I | I | I | S | I | I | S |
| P176 | C421 | *Escherichia coli* | R | R | R | I | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | I |
| P177 | C423 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | I | R | R | S | I | I | R | R | S | I | S | S |
| P177 | C424 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | I | I | I | R | R | R | R | R |
| P178 | C426 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | R | R | I | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P179 | C430 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | I | S | I |
| P180 | C433 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | R | R | I | S | S |
| P181 | C436 | *Escherichia coli* | R | R | I | S | R | R | S | S | S | S | S | R | I | S | R |
| P182 | C439 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | S | S | R | I | S | R |
| P182 | C440 | *Escherichia coli* | R | R | R | R | R | R | I | S | S | R | R | R | R | R | R |
| P183 | C444 | *Klebsiella* spp. | R | R | R | I | R | R | S | S | S | S | S | S | R | R | R |
| P183 | C445 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | I | R | S | R | R | R |
| P188 | C452 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | S | S | R | S | S | R |
| P188 | C453 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | R | R | R | R | I |
| P190 | C455 | *Escherichia coli* | R | R | I | R | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | R |
| P191 | C456 | *Escherichia coli* | R | R | I | S | R | R | S | S | S | S | R | R | I | S | I |
| P194 | C459 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | I | S | R | R | R | R | R | R |

ตาราง.26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P195 | C469 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | I | S | I | R | R | R | S | I |
| P197 | C471 | *Escherichia coli* | R | R | I | R | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | R |
| P198 | C475 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | I |
| P199 | C478 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | I | S | S | S | S |
| P201 | C484 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | I | R | R | R | R | R |
| P204 | C493 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | S | S | S | R |
| P206 | C497 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | I | R | S | S | S | S | R | S | I | I | I |
| P206 | C498 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | I | S | S | R |
| P207 | C500 | *Klebsiella pneumoniae* | R | I | S | I | R | I | S | S | S | S | R | R | I | S | R |
| P207 | C503 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | I | S | R |
| P208 | C505 | *Citrobacter freundii* | R | R | R | R | R | R | S | R | S | I | R | S | I | S | I |
| P208 | C506 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | S | I | S | S |
| P208 | C507 | *Escherichia coli* | R | I | S | I | R | R | S | S | S | S | R | R | I | S | R |
| P210 | C509 | *Klebsiella pneumoniae* | R | I | S | I | R | R | S | S | S | S | S | S | I | I | R |
| P211 | C512 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | I | R | R | I | S | S | R | R | R | R | R | R |
| P211 | C528 | *Citrobacter freundii* | R | R | R | R | R | R | S | S | S | I | S | R | I | S | I |
| P213 | C527 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | S | S | I | S | R |

ตาราง.26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P214 | C516 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | I | S | S | S | S | R | I | R |
| P215 | C517 | *Klebsiella pneumoniae* | R | I | S | S | I | S | S | S | S | S | S | R | I | S | R |
| P216 | C520 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | R | S | S | S | S | R | I | S | I |
| P217 | C522 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | I | S | S | S | S | S | S | S | S | R |
| P219 | C543 | *Escherichia coli* | R | R | I | R | R | R | S | I | S | I | S | R | R | R | I |
| P220 | C548 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | S | I | S | R |
| P223 | C555 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | I |
| P224 | C557 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | R | S | S | I |
| PN1 | CN1 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | I | R | R | R | I |
| PN4 | CN6 | *Klebsiella pneumoniae* | R | I | S | S | I | S | S | S | S | S | R | R | I | S | I |
| PN6 | CN11 | *Enterobacter aerogenes* | R | I | R | I | R | R | S | R | S | I | R | S | R | I | R |
| PN6 | CN12 | *Escherichia coli* | R | I | S | I | R | R | S | S | S | S | R | R | I | S | R |
| PN8 | CN17 | *Escherichia coli* | R | R | R | I | R | R | S | S | I | I | S | R | R | R | S |
| PN9 | CN21 | *Escherichia coli* | R | S | S | S | I | I | S | S | S | I | S | S | S | S | S |
| PN12 | CN27 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | S | R | S | S | R |
| PN13 | CN29 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | S | I | S | I |
| PN13 | CN30 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | I | S | S | S | S | I | S | I | R | I | I |

ตาราง.26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PN15 | CN33 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | I | S | S | S | S | R | R | I | R | S |
| PN19 | CN40 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | R | I | S | I | S | I |
| PN21 | CN46 | *Escherichia coli* | R | I | I | I | R | R | S | S | S | R | R | S | R | R | R |
| PN23 | CN51 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | R | S | S | S | I | I | R | R | R | I |
| PN25 | CN54 | *Escherichia coli* | R | R | R | R | R | R | R | R | R | I | R | R | R | R | R |
| PN28 | CN58 | *Escherichia coli* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | I | I | R | R | R | R |
| PN29 | CN61 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | I | I | S |
| PN30 | CN66 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | R | R | R | R | I |
| PN31 | CN70 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | I | S | I | S | I | R | R | R | S |
| PN33 | CN76 | *Escherichia coli* | R | I | S | I | R | R | S | S | S | I | S | R | R | R | R |
| PN34 | CN78 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | I |
| PN38 | CN85 | *Escherichia coli* | R | I | S | S | I | I | S | S | S | I | S | S | I | S | S |
| PN39 | CN86 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | S | I | R | S | S | S | I | R | R | I | S | I |
| PN39 | CN87 | *Escherichia coli* | R | I | I | S | R | R | S | S | S | I | S | R | I | S | R |
| PN40 | CN90 | *Citrobacter koseri* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | S | S | R |
| PN40 | CN91 | *Escherichia coli* | R | R | R | R | R | R | S | I | S | R | S | R | I | S | S |
| PN41 | CN97 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | S | R | R | R | R |

ตาราง.26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PN43 | CN102 | *Shigella sp.* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | S | I | S | R |
| PN44 | CN105 | *Escherichia coli* | R | I | S | I | R | R | S | S | S | S | S | S | S | S | R |
| PN47 | CN113 | *Enterobacter cloacae* | R | R | R | R | R | R | R | I | S | S | R | R | S | S | S |
| PN47 | CN114 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | R | R | I | S | S |
| PN48 | CN117 | *Escherichia coli* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | I | R | R | R | S | I |
| PN49 | CN121 | *Serratia* spp. | R | R | S | I | R | R | S | I | S | I | I | R | I | S | S |
| PN49 | CN122 | *Pantoea agglomerans* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | I | R | I | S | S |
| PN49 | CN124 | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | S | R | R | S | I |
| PN49 | CN125 | *Shigella sp.* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | I | I | R | I | S | S |
| PN50 | CN130 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | S | I | I | S | S | S | S | S | R | I | I | R |
| PN55 | CN149 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | I | I | I | R | R | R | R | I | R |
| PN55 | CN150 | *Citrobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | S | I | S | R | R | R | R | S | R |
| PN55 | CN151 | *Citrobacter amalonaticus* | R | R | R | R | R | R | S | I | S | I | R | R | I | S | R |
| PN55 | CN152 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | I | R | R | R | R | R |
| PN58 | CN167 | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | R |
| PN58 | CN168 | *Escherichia coli* | R | S | S | S | I | I | S | S | S | S | R | R | R | R | R |
| PN60 | CN174 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | I | I | I | R | R | R | R | R | R |

ตาราง.26 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PN60 | CN175 | *Escherichia coli* | R | R | S | R | R | R | I | I | I | R | R | R | R | R | R |
| PN63 | CN187 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | I | I | I | I | S | R | R | R | R |
| PN63 | CN188 | *Escherichia coli* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | R | R | R | R | R | R |
| PN65 | CN193 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | R | R | R | I | S | I | R | R | R | R | R | R |
| PN66 | CN195 | *Escherichia coli* | R | S | S | S | R | R | S | S | S | S | S | S | S | S | S |

**Abbreviations:** CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; FOX, cefoxitin; AMC, amoxicillin/clavulanic acid; FEP, cefepime; ATM, aztreonam; ETP, ertapenem; IPM, imipenem; MEM, meropenem; AK, amikacin; CN, gentamicin; SXT, sulfamethoxazole/trimethoprim; CIP, ciprofloxacin; LEV, levofloxacin; Do, doxycycline; P คือ ผู้ป่วยของโรงพยาบาลพุทธชินราช; PN คือ ผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

ตาราง 27 แสดงผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ โดยวิธี disk diffusion ของเชื้อ ESBL-PE ที่แยกได้จากผู้ป่วย acquisition ของโรงพยาบาลพุทธชินราช และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P2 | C17D | *Enterobacter* spp. | R | R | R | R | R | S | R | R | R | I | I | S | S | S | S |
| P4 | C93D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | R | R | S | I | S | I | I | S | I | I | R |
| P6 | C75D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | I | I | I | I | R | R | R | I | R |
| P6 | C76D | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | R | I | I | R | R | R | I | S |
| P8 | C94D | *Klebsiella pneumoniae* | R | I | S | S | R | R | S | S | S | S | S | S | I | S | R |
| P10 | C30D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | I | R | R | S | I | S | I | I | R | R | I | R |
| P13 | C77D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | R | R | R | R | R | I |
| P17 | C117D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | I | S | S | S | I | I | R | I | S | S |
| P22 | C96D | *Klebsiella pneumoniae* | R | I | S | S | R | R | S | S | S | I | S | S | I | I | R |
| P24 | C51D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | I | R | R | R | I | I |
| P26 | C57D | *Enterobacter cloacae* | R | I | R | I | R | R | S | R | S | S | S | R | I | S | S |
| P27 | C97D | *Klebsiella pneumoniae* | R | I | S | S | R | R | S | S | S | S | S | S | I | S | R |
| P31 | C65D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | I | R | R | I | R | S | I | I | S | R | I | R |
| P34 | C118D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | R | R | I | I | I | I | R | S | R | R | S |
| P44 | C121D | *Enterobacter cloacae* | R | R | R | R | R | R | I | S | S | I | S | S | S | S | S |

ตาราง.27.(ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P45 | C123D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | I | R | R | S | S | I | R | R | R | R | R | S |
| P47 | C101D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | I | R | S | S | S | R | R | R | R | R | R |
| P49 | C156D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | R |
| P51 | C107D | *Klebsiella* spp. | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | R |
| P52 | C137D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | S |
| P54 | C154D | *Escherichia coli* | R | R | R | S | I | R | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| P57 | C126D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | R |
| P57 | C127D | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | R | S | R | R | R |
| P58 | C162D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | I | R | R | R | R |
| P61 | C133D | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | I | S | S | S | I | R | R | S | S | I |
| P66 | C165D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | I | R | R | S | S | S | S | R | R | R | R | R |
| P68 | C146D | *Citrobacter amalonaticus* | R | S | S | S | R | I | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| P69 | C166D | *Escherichia coli* | R | R | I | S | R | R | S | I | S | R | R | R | R | R | R |
| P70 | C150D | *Enterobacter cloacae* | R | R | R | R | I | R | S | I | S | S | S | S | S | S | S |
| P72 | C158D | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | S | I | S | S |
| P80 | C176D | *Escherichia coli* | R | R | I | S | R | R | S | S | S | R | S | R | R | R | I |
| P81 | C191D | *Enterobacter cloacae* | R | R | I | I | R | R | S | S | S | S | S | S | S | S | S |

ตาราง.27.(ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P85 | C197D | *Klebsiella oxytoca* | R | S | S | R | R | S | S | S | S | I | R | R | R | I | R |
| P85 | C198D | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | R | I | R | R | R | R |
| P86 | C185D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | I | R | S | S | S | S | S | S | I | I | S |
| P86 | C186D | *Escherichia coli* | R | I | S | S | R | I | S | S | S | I | S | R | R | R | I |
| P88 | C203D | *Klebsiella oxytoca* | R | R | S | S | R | R | I | S | S | R | S | R | R | R | S |
| P95 | C206D | *Shigella* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R | R | R | R | R | R | R | I |
| P100 | C220D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | S | R | I | S | S |
| P100 | C221D | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | S | R | I | S | I |
| P103 | C235D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | S | I | S | S | R | R | S | I |
| P104 | C236D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | S | R | R | I | I |
| P107 | C256D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | R | R | R | R | I | R |
| P112 | C246D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | I | R | R | R | R | R |
| P115 | C261D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | I | I | R | I | R | R | S | S |
| P123 | C299D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | I | S | R | R | S | I |
| P123 | C300D | *Escherichia coli* | R | R | I | S | R | R | S | S | S | I | S | S | R | R | S |
| P149 | C364D | *Kluyvera* spp. | R | R | S | S | I | R | S | S | S | I | I | R | I | S | I |
| P152 | C353D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | S | R | R | S | S | S | S | S | R | I | S | R |

ตาราง.27.(ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P172 | C414D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | I | R | R | I | I | I | R | I | R | R | R | S |
| P186 | C461D | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | I | I | S | R | R | R |
| P188 | C462D | *Enterobacter cloacae* | R | R | S | I | R | R | S | I | I | I | R | R | R | R | I |
| P189 | C464D | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | I | S | I | R | R | R | R | I |
| P191 | C466D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | I | R | R | I | S | I | S | R | R | R | R | R |
| P200 | C482D | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | S | S | S | R |
| P203 | C492D | *Escherichia coli* | R | R | S | S | R | S | S | S | S | S | S | R | R | R | I |
| P209 | C534D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | S | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | R |
| P215 | C539D | *Serratia* spp. | R | R | I | R | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | R |
| P217 | C542D | *Escherichia coli* | R | R | R | I | R | R | S | S | S | I | R | R | R | R | R |
| P219 | C544D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | R | R | R | S | S | S | S | R | R | I | S | R |
| P220 | C549D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | R | R | R | S | S | S | S | S | R | R | I | R |
| P223 | C559D | *Serratia* spp. | R | R | I | S | R | R | S | S | S | S | S | R | R | R | R |
| PN6 | CN14D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | R | R | S | I | I | I | R | R | R | I | I |
| PN14 | CN32D | *Klebsiella oxytoca* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | R | R | R | R | I |
| PN15 | CN34D | *Enterobacter cloacae* | R | R | R | R | R | R | S | I | S | S | S | R | I | S | I |
| PN17 | CN38D | *Enterobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | I | I | S | S | S | S | S | S | S |

ตาราง.27.(ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CTX | CAZ | FOX | AMC | FEP | ATM | ETP | IPM | MEM | AK | CN | SXT | CIP | LEV | DO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PN54 | CN146D | *Escherichia coli* | R | R | S | I | R | R | S | S | S | I | R | R | I | S | R |
| PN56 | CN158D | *Escherichia coli* | R | R | R | I | R | R | S | S | S | I | S | R | R | R | R |
| PN58 | CN169D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | S | R | I | S | R |
| PN61 | CN181D | *Escherichia coli* | R | I | S | R | R | R | S | S | S | I | R | S | I | I | S |
| PN66 | CN196D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | S | R | R | S | S | S | S | R | R | R | S | R |

**Abbreviations:** CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; FOX, cefoxitin; AMC, amoxicillin/clavulanic acid; FEP, cefepime; ATM, aztreonam; ETP, ertapenem; IPM, imipenem; MEM, meropenem; AK, amikacin; CN, gentamicin; SXT, sulfamethoxazole/trimethoprim; CIP, ciprofloxacin; LEV, levofloxacin; Do, doxycycline; P คือ ผู้ป่วยของโรงพยาบาลพุทธชินราช; PN คือ ผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

ตาราง 28 แสดงผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ โดยวิธี disk diffusion ของเชื้อ CR-GNB ที่แยกได้จากผู้ป่วย admission ของโรงพยาบาลพุทธชินราช และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CAZ | FEP | IPM | MEM | AK | CN | CIP | LEV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P10 | M7 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | S | I | S | R | R | I |
| P11 | M11 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | S | S | R | R |
| P17 | M14 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P21 | M21 | *Enterobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P86 | M51 | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | S | R | R | I |
| P88 | M55 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | S | S | R | I |
| P90 | M56 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | S | S | S | S |
| P99 | M62 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | S | S | R | I |
| P100 | M66 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | I | I | R | R |
| P104 | M68 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P109 | M71 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | I | R | R | R |
| P120 | M78 | *Acinetobacter* spp. | I | R | R | S | I | R | R | R |
| P129 | M80 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P132 | M84 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | S | R | R | R |

ตาราง 28 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CAZ | FEP | IPM | MEM | AK | CN | CIP | LEV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PN40 | MN19 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| PN42 | MN22 | *Psudomonas aeruginosa* | S | S | S | R | S | S | S | S |
| PN48 | MN33 | *Acinetobacter* spp. | R | S | R | R | S | S | I | S |
| PN51 | MN35 | *Serratia marcescens* | S | S | R | I | R | R | R | S |
| PN54 | MN41 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | S | R | I | S |
| PN61 | MN58 | *Enterobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| PN61 | MN59 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| PN63 | MN62 | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |

**Abbreviations:** CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; IPM, imipenem; MEM, meropenem; AK, amikacin; CN, gentamicin; CIP, ciprofloxacin; LEV, levofloxacin

P คือ ผู้ป่วยของโรงพยาบาลพุทธชินราช; PN คือ ผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

ตาราง 29 แสดงผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ โดยวิธี disk diffusion ของเชื้อ CR-GNB ที่แยกได้จากผู้ป่วย acquisition ของโรงพยาบาลพุทธชินราช และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CAZ | FEP | IPM | MEM | AK | CN | CIP | LEV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P2 | M9D | *Enterobacter* spp. | R | R | R | R | S | R | I | S |
| P13 | M33D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | I | R | R | R |
| P24 | M28D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | S | R | R | S |
| P52 | M44D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | I |
| P53 | M37D | *Acinetobacter* spp. | R | I | R | R | I | R | R | I |
| P58 | M47D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | I |
| P61 | M42D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | S | S | R | S |
| P86 | M52D | *Klebsiella* spp. | R | R | R | R | S | S | R | I |
| P86 | M53D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P87 | M54D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | S | R | R | I |
| P95 | M59D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P97 | M64D | *Serratia* spp. | R | R | R | R | I | S | R | I |
| P97 | M65D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P99 | M63D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |

ตาราง 29 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CAZ | FEP | IPM | MEM | AK | CN | CIP | LEV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P102 | M73D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P102 | M74D | *Acinetobacter* spp. | S | R | R | R | R | R | R | R |
| P109 | M81D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | I | R | R | R |
| P112 | M72D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P118 | M83D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P126 | M88D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P130 | M90D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | S | R | R | R |
| P130 | M91D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | S |
| P134 | M92D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | I |
| P137 | M96D | *Klebsiella pneumoniae* | I | I | S | S | S | S | S | S |
| P137 | M97D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P138 | M86D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | I | R | R | R |
| P142 | M87D | *Shigella* spp. | R | R | R | R | S | S | R | R |
| P145 | M100D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | I |
| P149 | M104D | *Pseudomonas aeruginosa* | S | S | R | I | I | I | S | S |

ตาราง 29 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CAZ | FEP | IPM | MEM | AK | CN | CIP | LEV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P155 | M105D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | S | S | S |
| P172 | M118M | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | I | R | R | S |
| P181 | M127D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P183 | M132D | *Pseudomonas aeruginosa* | R | R | R | R | S | R | R | R |
| P189 | M139D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P197 | M144D | *Pseudomonas aeruginosa* | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P201 | M150D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | I |
| P202 | M152D | *Acinetobacter* spp. | I | S | R | R | S | S | S | S |
| P206 | M169D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P209 | M170D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | I |
| P220 | M174D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | R | R | R | R |
| P223 | M180D | *Pseudomonas aeruginosa* | R | R | R | R | R | R | R | R |
| PN4 | MN2D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | I |
| PN14 | MN3D | *Klebsiella oxytoca* | R | R | R | R | S | R | R | I |
| PN19 | MN9D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | I |

ตาราง 29 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CAZ | FEP | IPM | MEM | AK | CN | CIP | LEV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PN20 | MN7D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | S | R | R | S |
| PN22 | MN10D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| PN28 | MN11D | *Klebsiella oxytoca* | R | R | R | R | I | R | R | I |
| PN42 | MN23D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| PN43 | MN24D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | S | S | S | S |
| PN44 | MN25D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | R | R | R | R | I |
| PN44 | MN26D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | I |
| PN45 | MN27D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | I | R | I | R | R | R |
| PN45 | MN28D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| PN51 | MN36D | *Klebsiella pneumoniae* | R | R | R | R | I | R | R | R |
| PN52 | MN38D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | S | R | R | R |
| PN53 | MN40D | *Pseudomonas aeruginosa* | R | R | R | R | R | R | R | R |
| PN54 | MN42D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |
| PN56 | MN47D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | S | S | I | S | S |

ตาราง 29 (ต่อ)

| ลำดับผู้ป่วย | รหัสเชื้อ | วินิจฉัยเชื้อ | CAZ | FEP | IPM | MEM | AK | CN | CIP | LEV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PN63 | MN64D | *Acinetobacter* spp. | R | R | R | R | R | R | R | R |

**Abbreviations:** CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; IPM, imipenem; MEM, meropenem; AK, amikacin; CN, gentamicin; CIP, ciprofloxacin; LEV, levofloxacin

P คือ ผู้ป่วยของโรงพยาบาลพุทธชินราช; PN คือ ผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร