



การตรวจหาเชื้อในวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา Carbapenem ที่แยกจากผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

Detection of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* among Patients Admitted in Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

สุทธิพร คงเพ็ง

Sutthiporn Kongpheng

กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

Medical technology and Clinical pathology department, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

(Received: September 22, 2021; Revised: October 18, 2021; Accepted: October 27, 2021)

บทคัดย่อ

ปัญหาการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ส่วนใหญ่เกิดจากการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม มากเกินความจำเป็น ก่อให้เกิดเป็นภัยคุกคามต่อสาธารณสุขทั่วโลก มีการรายงานพบเชื้อดื้อยา Carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) อย่างต่อเนื่อง ซึ่งจัดเป็นหนึ่งในโรคที่รักษายาก การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) โดยการรวบรวมข้อมูลผลการศึกษาและการวิเคราะห์ข้อมูลจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่างปี พ.ศ. 2556 ถึง พ.ศ. 2561 โดยการตรวจกรอง CRE ด้วยวิธี Disc diffusion และการตรวจหายีนของเอนไซม์ Carbapenemase ด้วยวิธี Multiplex PCR

ผลการศึกษาพบเชื้อแบคทีเรียในวงศ์ *Enterobacteriaceae* จำนวนทั้งหมด 17,459 สายพันธุ์ พบ CRE จำนวนทั้งหมด 215 สายพันธุ์ คิดเป็นร้อยละ 1.2 จากการศึกษาอัตราความชุกของเชื้อ CRE ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556 - 2561 พบมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยพบสายพันธุ์ที่เป็น CRE ร้อยละ 0.5, 0.5, 0.6, 1.0, 2.6, 2.1 ตามลำดับ ซึ่งเป็นสายพันธุ์ CRE ของ *K. pneumoniae* มากที่สุด รองลงมาเป็น *E. coli* และ *E. cloacae* คิดเป็นร้อยละ 52.6, 31.2, 15.3 ตามลำดับ ผลการตรวจหาชนิดของยีนดื้อต่อยา Carbapenem จากเชื้อ CRE ส่วนใหญ่เป็นยีน *bla*NDM โดยพบจากเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุดถึงร้อยละ 77 รองลงมาตรวจพบยีน *bla*NDM ร่วมกับยีน *bla*OXA48-like ร้อยละ 15, ยีน *bla*OXA48-like ร้อยละ 2, ยีน *bla*IPM ร้อยละ 15 และยีนอื่น ๆ ร้อยละ 5 ตามลำดับ

ดังนั้น ผลการศึกษานี้เป็นข้อมูลพิจารณาการเลือกใช้อาณูชีวะที่เหมาะสมใช้เป็นแนวทางในการเลือกใช้อาณูชีวะที่เหมาะสม รวมถึงการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CRE เพื่อลดอุบัติการณ์การติดเชื้อดื้อยาของผู้ป่วยในโรงพยาบาลต่อไป

คำสำคัญ: *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา Carbapenem, เอนไซม์ Carbapenemase

Abstract

This retrospective study aimed to describe how the antibiotic resistance crisis a public health threat worldwide, that can be attributed to the overuse and misuse of these medications. Study is a retrospective about the increasing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections, which are very difficult to treat. Participants were selected from the in-patient department of Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital. Data were collected during the period from 2013-2018. Data were analyzed by using screening CRE with disc diffusion, and carbapenemase enzyme with multiplex PCR from the enterobacteriaceae family 17. As a result, 459 isolates showed that CRE was 215 isolated or 1.2 %. The prevalence of CRE from 2013-2018 showed that infections continued to increase by 0.5, 0.5, 0.6 1.0, 2.6, 2.1 respectively. This study revealed CRE in *K. pneumoniae*, *E. coli*, and *E. cloacae* with 52.6, 31.2, and 15.3 %, respectively. The test results for Carbapenem resistance genes from CREs found were mostly blaNDM genes, with 77% from *K. pneumoniae*, followed by 15% of blaNDM genes mixed with blaOXA48-like genes. The rest genes were blaOXA48-like, blaIPM gene, and other genes (2%, 15%, and 5%, respectively). Thus, per findings, doctors can use as a guideline for rational use of antibiotics, and plan for treatment of CRE patients in order to reduce drug resistance in the population.

Key word: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE), Carbapenemase

บทนำ

ทั่วโลกมีการเสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยาประมาณปีละ 700,000 คน หากไม่เร่งแก้ไขปัญหาคาดว่าในปี พ.ศ. 2593 การเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาจะสูงถึง 10 ล้านคน ประเทศในทวีปเอเชียจะมีคนเสียชีวิตมากที่สุด คือ 4.7 ล้านคน คิดเป็นผลกระทบทางเศรษฐกิจสูงถึงประมาณ 3.5 พันล้านล้านบาท สำหรับประเทศไทย การประมาณการเบื้องต้น คาดว่ามีการติดเชื้อดื้อยาประมาณปีละ 87,751 ครั้ง เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยา 38,481 ราย หรือร้อยละ 40 ของผู้ติดเชื้อดื้อยา อยู่รักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น 3.24 ล้านวัน มูลค่ายาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาคิดเป็น 2,539 - 6,084 ล้านบาท สูญเสียทางเศรษฐกิจโดยรวมไม่ต่ำกว่า 40,000 ล้านบาท หรือประมาณร้อยละ 0.6 ของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศ (Sumpradit, Suttajit, Poonplosup, Chuanchun, & Prakongsai, 2015) ความชุกที่เพิ่มขึ้นของแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด เป็นหนึ่งในภัยคุกคามที่ร้ายแรงที่สุดต่อสาธารณสุขทั่วโลก เนื่องจากการขาดยาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพในการรักษา (Ho, Tambyah, & Paterson, 2010) ทั่วโลกมีเชื้อดื้อยาที่เป็นปัญหาสำคัญ ๆ ได้แก่ Multidrug-resistant staphylococci เช่น MRSA และ Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCoNS) ซึ่งดื้อต่อยากลุ่ม anti-staphylococcal penicillins, เชื้อดื้อยา Vancomycin-resistant Enterococci (VRE), เชื้อดื้อยา Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* เช่น ESBL-producing *K. pneumoniae* และ ESBL-producing *E. coli* ที่ผลิตเอนไซม์ ESBL ซึ่งสามารถทำลายโครงสร้าง

beta-lactam ring ของยาในกลุ่ม penicillins และ cephalosporins และ Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) เช่น New Delhi metallo-beta-lactamase 1 (NDM-1)-producing *E. coli*, Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) และวัณโรคดื้อยา เช่น Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) และ Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB) โดยในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้จะมุ่งเน้นไปที่เชื้อในวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา Carbapenem

เชื้อ Carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) เป็นเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม Carbarpenems จัดเป็นเชื้อดื้อยาควบคุมพิเศษและยากต่อการรักษา *Enterobacteriaceae* ซึ่งเป็นเชื้อประจำถิ่น เป็นแบคทีเรียแกรมลบทรงแท่งอาศัยอยู่ในระบบทางเดินอาหาร เป็นเชื้อก่อโรคที่แยกได้บ่อยที่สุดจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย ซึ่งเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ กรวยไตอักเสบ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ปอดบวม เยื่อหุ้มสมองอักเสบ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ การติดเชื้อจากการใช้อุปกรณ์ต่าง ๆ การติดเชื้อในชุมชน (Community acquired infections) และเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired infections) โดยเฉพาะเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* และสามารถก่อโรคได้หลายระบบ สามารถแพร่กระจายเชื้อระหว่างคนโดยการสัมผัส การกินอาหารและน้ำที่ปนเปื้อน (Nordmann, Dortet, & Poirel, 2012; Nordmann, Naas, & Poirel, 2011)

ตั้งแต่ปี 2009 มีการระบาดของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ผลิตเอนไซม์ carbapenemase ในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก ได้แก่ เอนไซม์ KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), เอนไซม์ NDM-1 (New Delhi metallo- β -lactamase) และเอนไซม์ OXA-48 (Oxacillinase-48) เอนไซม์ KPC จัดอยู่ใน class A carbapenemase พบครั้งแรกที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1996 (Yigit, Queenan, Anderson, Domenech-Sanchez, Biddle, & Steward, et al, 2001) เอนไซม์ NDM จัดอยู่ใน class B carbapenemase หรือ metallo- β -lactamase (MLB) พบครั้งแรกที่ประเทศสวีเดนในปี ค.ศ. 2009 โดยผู้ป่วยมีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเมืองนิวเดลี ประเทศอินเดียมาก่อน และในเวลาเพียง 2 ปี พบมีการกระจายของเอนไซม์ NDM-1 ในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก ในปี 2014 กลไกที่สำคัญในการดื้อยาของกลุ่ม Carbapenems ของแบคทีเรียแกรมลบ กลไกแรกคือการเปลี่ยนแปลงหรือขาดหายไปของโปรตีน Porin ของแบคทีเรียซึ่งเป็นทางที่ยาผ่านเข้าไปในเซลล์ ทำให้ยาเข้าไปในเซลล์ได้น้อยลง ร่วมกับการผลิตเอนไซม์ AmpC หรือ ESBLs ในปริมาณที่สูงขึ้น กลไกที่สองคือมีการขับยาออกนอกเซลล์มากขึ้นและกลไกสุดท้ายคือผลิตเอนไซม์ β -lactamase ที่สลายยาในกลุ่ม carbapenems โดยตรงเรียกว่าเอนไซม์ carbapenemase ซึ่งมีหน้าที่ในการสลายยาในกลุ่ม penicillins, cephalosporins และ carbapenems ได้ ยีนที่กำหนดเอนไซม์นี้ส่วนใหญ่พบบนพลาสมิดรวมทั้งมี mobile genetic element อื่น ๆ เช่น transposon จึงมีโอกาสเกิดการแลกเปลี่ยนยีนดื้อยาระหว่างแบคทีเรียได้ สำหรับประเทศไทยมีรายงานพบ CRE ครั้งแรกของประเทศไทยที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมา (Singpolatn, 2014) และรายงานจากโรงพยาบาลศิริราช ในปี 2015 (Netikul & Kiratisin, 2015) และในปีเดียวกันโรงพยาบาลราชวิถี มีการรายงานอัตราความชุกของเชื้อ CRE พบร้อยละ 5.8 (411 ตัวอย่างจากจำนวน 7,039 ตัวอย่าง) โดยเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* จำนวน 290 ตัวอย่าง, *E. coli* จำนวน 47 ตัวอย่าง และเชื้อ *Enterobacteriaceae* อื่น ๆ

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมา รายงานการพบเชื้อ CRE อย่างต่อเนื่องและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีการศึกษาความชุกของเชื้อ CRE ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาอัตราความชุกและรูปแบบความไว

ของแบคทีเรียวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา carbapenems จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครศรีธรรมราช ผลการศึกษาจะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม ในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแบคทีเรียวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา carbapenems รวมถึงการเฝ้าระวังการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในโรงพยาบาลต่อไป

วัตถุประสงค์วิจัย

1. เพื่อศึกษาความชุกของเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา carbapenems ในผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครศรีธรรมราช
2. เพื่อศึกษาความไวของเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา carbapenems ในผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครศรีธรรมราช
3. เพื่อศึกษาชนิดของยีนส์ดื้อยา carbapenems ในผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครศรีธรรมราช

นิยามศัพท์

สารต้านจุลชีพ หมายถึง สารต้านจุลชีพที่ใช้ในการทดสอบความไวของเชื้อ *Enterobacteriaceae* เป็นผลิตภัณฑ์จาก Oxoid, Hampshire, England ทั้งหมด ได้แก่ amikacin (AK) 30 ไมโครกรัม amoxicillin/clavulanic acid (AMC) 20/10 ไมโครกรัม cefoperazone/sulbactam (SCF) 75/30 ไมโครกรัม cefotaxime (CTX) 30 ไมโครกรัม ceftazidime (CAZ) 30 ไมโครกรัม ceftriaxone (CRO) 30 ไมโครกรัม ciprofloxacin (CIP) 5 ไมโครกรัม gentamicin (CN) 10 ไมโครกรัม imipenem (IPM) 10 ไมโครกรัม levofloxacin (LEV) 5 ไมโครกรัม meropenem (MEM) 10 ไมโครกรัม norfloxacin (NOR) 10 ไมโครกรัม piperacillin/tazobactam (TZP) 100/10 ไมโครกรัม และ trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) 23.5/1.5 ไมโครกรัม

การทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพ หมายถึง ทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพโดยวิธี Disc diffusion โดยเชื้อลงในน้ำเกลือ ปรับความขุ่นของเชื้อให้เท่ากับ McFarland standard No. 0.5 ใช้ไม้ปั่นสำลิจุ่มเชื้อแล้วป้ายลงให้ทั่วบริเวณผิวหน้าของ Mueller-Hinton agar (MHA) ตั้งจานเพาะเชื้อไว้ประมาณ 5 นาที หรือให้ผิวหน้าของอาหารแห้ง วางแผ่นยาด้านจุลชีพจานละ 6 แผ่น นำจานเพาะเชื้อไปอบที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส นาน 18-24 ชั่วโมง วัดขนาด inhibition zone ของสารต้านจุลชีพและแปลผลตามเกณฑ์ของ CLSI เป็น susceptible (S), intermediate (I) และ resistant (R) (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2018)

การตรวจกรองแบคทีเรียวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา carbapenems หมายถึง การตรวจกรองเชื้อแบคทีเรียวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา carbapenems ด้วยวิธี disc diffusion โดยใช้ยา Imipenem (IPM) 10 ไมโครกรัม, Meropenem (MEM) 10 ไมโครกรัมและ Ertapenem (ETP) 10 ไมโครกรัม แล้ววัดขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone ถ้าขนาด ≤ 18 มิลลิเมตรสำหรับยา ETP และ/หรือ ≤ 19 มิลลิเมตรสำหรับยา MEM และ/หรือ ≤ 19 มิลลิเมตรสำหรับยา IPM

การตรวจหาเอนไซม์ Carbapenemase โดยวิธี multiplex PCR หมายถึง เชื้อแบคทีเรียวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา carbapenems ตรวจหาเอนไซม์ Carbapenemase 5 ชนิด ได้แก่ NDM, IPM, OXA, VIM และ KPC โดยวิธี multiplex PCR โดยใช้ primer ตามวิธีของ (Poirel, Walsh, Cuvillier, & Nordmann, 2011) ที่สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ระเบียบวิธีวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) โดยการรวบรวมข้อมูลผลการเพาะเชื้อแบคทีเรียในวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ในโรงพยาบาลมหารajahนครศรีธรรมราช

ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ในโรงพยาบาลมหารajahนครศรีธรรมราช จำนวนทั้งหมด 17,459 คน ที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ซึ่งมีผลการเพาะเชื้อแบคทีเรียในวงศ์ *Enterobacteriaceae* ของกลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก ระหว่างปี พ.ศ. 2556 ถึง 2561 โดยข้อมูลผู้ป่วยไม่ซ้ำรายกัน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ ได้ถูกบันทึกและรวบรวมข้อมูล ผ่านระบบสารสนเทศของห้องปฏิบัติการของหน่วยจุลชีววิทยา จากนักเทคนิคการแพทย์ จำนวน 2 คน โดยมีการตรวจสอบความถูกต้องก่อนรายงานผลลงระบบ และมีการตรวจสอบซ้ำอีกครั้งก่อนนำข้อมูลมาใช้ในการวิจัย ซึ่งเชื้อ Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) จำนวนทั้งหมด 215 สายพันธุ์ ได้ถูกคัดมาเป็น 100 สายพันธุ์ โดยการคัดเลือกแบบการสุ่มตัวอย่างแบบง่าย (Sample random sampling)

จริยธรรมวิจัย

โครงการวิจัยนี้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหารajahนครศรีธรรมราช รหัสโครงการวิจัยที่ 3/2563 เอกสารรับรองเลขที่ 5/2563

ผลการวิจัย

1. ความชุกของเชื้อ Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) ดังนี้

ตาราง 1 ความชุกของเชื้อ Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) แยกตามชนิดสิ่งส่งตรวจ ข้อมูลปี พ.ศ. 2556 – 2561

ชนิดของเชื้อ	จำนวนสายพันธุ์ (%)	ชนิดของสิ่งส่งตรวจ				
		ปัสสาวะ	เสมหะ	หนอง	เลือด	อื่นๆ*
<i>K. pneumoniae</i>	113 (52.56)	37	49	8	11	8
<i>E. coli</i>	67 (31.16)	36	6	15	9	1
<i>E. cloacae</i>	33 (15.35)	3	23	3	3	1
<i>C. freundii</i>	2 (0.93)	3	0	0	0	0

ตาราง 1 (ต่อ)

ชนิดของเชื้อ	จำนวนสายพันธุ์ (%)	ชนิดของสิ่งส่งตรวจ				
		ปัสสาวะ	เสมหะ	หนอง	เลือด	อื่นๆ*
Total (%)	215 (100.00)	78 (36.28)	78 (36.28)	26 (12.09)	23 (10.70)	10 (4.65)

*ของเหลวในร่างกาย, ของเหลวในไขสันหลัง

จากตาราง 1 พบว่า พบเชื้อ *K. pneumoniae* เป็น 50 เท่าของเชื้อ *C. freundii* ซึ่งพบน้อยที่สุด รองลงมา คือ เชื้อ *E. cloacae* ประมาณ 30 เท่า และเชื้อ *E. coli* ประมาณ 65 เท่า โดยพบเชื้อ *K. pneumoniae* มากในเสมหะ และปัสสาวะ เชื้อ *E. coli* พบมากในปัสสาวะ และหนอง เชื้อ *E. cloacae* พบมากในเสมหะ ส่วนชนิดอื่นในจำนวนที่เท่า ๆ กัน และเชื้อ *C. freundii* พบเฉพาะในปัสสาวะ

ตาราง 2 เชื้อ Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) แยกตามหอผู้ป่วย

ข้อมูลปี พ.ศ. 2556 - 2561

ชนิดของเชื้อ	ชนิดของหอผู้ป่วย					จำนวน ตัวอย่าง
	อายุรกรรม	ศัลยกรรม	หอผู้ป่วยหนัก	กุมารเวชกรรม	อื่นๆ**	
<i>K. pneumoniae</i>	39	31	20	13	10	113
<i>E. coli</i>	24	23	7	6	7	67
<i>E. cloacae</i>	19	7	6	1	0	33
<i>C. freundii</i>	1	1	0	0	0	2
ทั้งหมด (%)	83 (38.60)	62 (28.84)	33 (15.35)	20 (9.30)	17 (7.91)	215

** : ศัลยกรรมกระดูก, นรีเวช

จากตาราง 2 พบว่า ตึกอายุรกรรมมีการกระจายเชื้อสูงที่สุด ประมาณ 4 เท่าของตึกที่พบน้อยที่สุด รองลงมาคือ ตึกศัลยกรรม ประมาณ 3 เท่า และหอผู้ป่วยหนัก ประมาณ 1.5 เท่า

2. การตรวจหายีนของเอนไซม์ Carbapenemase ดังนี้

ตาราง 3 ผลการตรวจหายีน Carbapenemase ของเชื้อ Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*

ชนิดของเชื้อ	การตรวจหาชนิดของยีนที่ต่อยา Carbapenem(%)					รวม
	<i>bla</i> NDM	<i>bla</i> OXA48-like	<i>bla</i> IPM	<i>bla</i> NDM, <i>bla</i> OXA48-like	อื่นๆ *	
<i>K. pneumoniae</i>	32 (32)	2 (2)	1 (1)	12 (12)	4 (4)	51 (51)
<i>E. coli</i>	32 (32)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2)	0 (0.0)	34 (34)
<i>E. cloacae</i>	12 (12)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1)	13 (13)
<i>C. freundii</i>	1 (1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1)	0 (0.0)	2 (2)
Total(%)	77(77.00)	2(2.00)	1(1.00)	15 (15.00)	5 (5.00)	100(100.00)

*: *bla*NDM, *bla*OXA48-like, *bla*IPM, *bla*KPC, *bla*VIM

จากตาราง 3 พบว่า สายพันธุ์ที่พบมากที่สุด คือ ยีน *bla*NDM ประมาณ 80 เท่าของสายพันธุ์ที่พบน้อยที่สุด คือ *bla*IPM รองลงมา คือ ยีน *bla*NDM, *bla*OXA48-like ประมาณ 15 เท่า และยีนอื่นๆ (*bla*NDM, *bla*OXA48-like, *bla*IPM, *bla*KPC, *bla*VIM) ประมาณ 5 เท่า ตามลำดับ

3. การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ ดังนี้

ตาราง 4 ผลการทดสอบความไวของเชื้อ Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) ต่อสารต้านจุลชีพ

ชนิดของเชื้อ	Percentage of antimicrobial susceptibilities of CRE (No. of isolates tested)											
	AK	GM	CTX	CAZ	CRO	CIP	ETP	MEM	IPM	SCF	TZP	SXT
<i>K. pneumoniae</i>	75 (113)	52 (29)	0 (108)	0 (113)	0 (113)	7 (113)	0 (113)	4 (113)	8 (113)	0 (113)	5 (111)	7 (95)
<i>E. coli</i>	75 (67)	58 (12)	0 (67)	0 (66)	0 (67)	6 (66)	0 (67)	3 (67)	6 (63)	0 (65)	5 (66)	15 (59)
<i>E. cloacae</i>	58 (33)	35 (17)	10 (31)	13 (30)	9 (33)	18 (33)	0 (33)	15 (33)	7 (30)	18 (33)	18 (33)	0 (30)
<i>C. freundii</i>	50 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	50 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)

AK-Amikacin, GM-Gentamicin, CTX-Cefotaxime, CAZ-Ceftazidime, CRO-Ceftriaxone, CIP-Ciprofloxacin, ETP-Ertapenem, MEM-Meropenem, IPM-Imipenem, SCF-Cefoperazone/Sulbactam, TZP-Piperacillin/Tazobactam, SXT-Sulfamethoxazole/Trimethoprim

จากตาราง 4 พบว่า ผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียที่เรื้อรังต่อสารต้านจุลชีพ พบว่าเชื้อ CRE ให้ผลดื้อ (Resistant) ต่อยาในกลุ่ม cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone), carbapenem (ertapenem, imipenem, imipenem), Fluoroquinolones (ciprofloxacin), β -lactamase/ β -lactamase inhibitor (cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam) และยา Sulfamethoxazole/Trimethoprim ยกเว้นยาในกลุ่ม Aminoglycoside (Amikacin, Gentamicin) ยังให้ ผลไว (Susceptible) โดยพบเชื้อ *K. pneumoniae* ให้ผลไวต่อยา Amikacin ร้อยละ 75.0 และยา Gentamicin ร้อยละ 52.0 ในลักษณะเดียวกันเชื้อ *E. coli* ให้ผลไวต่อยา Amikacin ร้อยละ 75.0 และยา Gentamicin ร้อยละ 58.0

อภิปรายผล

จากผลการวิจัยสามารถอภิปรายผลได้ดังนี้

1. ความชุกของเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา carbapenems ในผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา จากการศึกษาในครั้งนี้เป็นครั้งแรกในการรายงานผลความชุกของเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา โดยในปี 2561 พบเชื้อ CRE *K. pneumoniae* ร้อยละ 10.4 และ *E. coli* ร้อยละ 3.0 ซึ่งถือว่าการพบเป็นอัตราที่สูงมาก ในส่วนของจำนวน *C. freundii* ที่พบปริมาณน้อย

ก็ควรมีการเฝ้าระวังและศึกษาต่อไปในอนาคตเพราะยังเป็นเชื้อที่มีความสำคัญ และจากรายงานอุบัติการณ์ความชุกในเขตบริการสุขภาพที่ 11 พบเชื้อ CRE ใน *K. pneumoniae* ร้อยละ 5.1 และ *E. coli* ร้อยละ 0.8 (National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand, 2018) ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ในปี 2558 พบความชุกของเชื้อ CRE ร้อยละ 3.8 (112 ตัวอย่างจากจำนวน 2,945 ตัวอย่าง) และในปี พ.ศ. 2560 โรงพยาบาลราชวิถี ได้การรายงานอัตราความชุกของเชื้อ CRE พบร้อยละ 5.8 (411 ตัวอย่างจากจำนวน 7,039 ตัวอย่าง) โดยเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* จำนวน 290 ตัวอย่าง *E. coli* จำนวน 47 ตัวอย่าง (Netikul & Kiratisin, 2015) จากการศึกษาพบเชื้อ CRE จากปัสสาวะ (ร้อยละ 36.28) เสมหะ (ร้อยละ 36.28) และพบในเลือดร้อยละ 10.70 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในปี พ.ศ. 2555 พบเชื้อ CRE แยกได้จากปัสสาวะถึงร้อยละ 42.7 แต่จากรายงานของโรงพยาบาลราชวิถี ในปี พ.ศ. 2560 พบเชื้อ CRE ในปัสสาวะถึงร้อยละ 48.3 ในเสมหะร้อยละ 15.3 และในเลือดร้อยละ 11.5 (Rimrang, Chanawong, Lulitanond, Wilailuckana, Charoensri, & Sribenjalux, et al, 2012) จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า เชื้อ CRE ในผู้ป่วยอายุรกรรม ร้อยละ 38.60 รองลงมาพบในผู้ป่วยศัลยกรรม ร้อยละ 28.84 จากข้อมูลพบความชุกเชื้อ CRE ในผู้ป่วยอายุรกรรมมากที่สุด สาเหตุที่สำคัญเนื่องมาจากผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นระยะเวลานาน ได้รับยาต้านจุลชีพเป็นจำนวนมากและมีการใช้อุปกรณ์ต่าง ๆ เช่น เครื่องช่วยหายใจ การใส่สายสวนปัสสาวะ การใส่สายสวนหลอดเลือด เป็นต้น จาการายงานอุบัติการณ์ดังกล่าว โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ควรมีมาตรการเฝ้าระวังและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาอย่างเคร่งครัด

2. ความไวของเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา carbapenems ในผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จากผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ พบว่าเชื้อ CRE ให้ผลการทดสอบดื้อต่อยาทุกกลุ่มที่ใช้ทดสอบ ยกเว้นยาในกลุ่ม Aminoglycosides เป็นกลุ่มยาที่ให้ผลความไวสูงสุด โดยเฉพาะยา Amikacin พบให้ผลความไวถึงร้อยละ 75.00 ใน *K. pneumoniae* และร้อยละ 75.00 ใน *E. coli* ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ในปี 2563 พบเชื้อ *K. pneumoniae*-CRE ให้ผลความไวต่อยา Amikacin ร้อยละ 87.8 แต่จากการรายงานผลการทดสอบความไวของโรงพยาบาลราชวิถี พบเชื้อ CRE ให้ผลความไวต่อยา Amikacin ร้อยละ 44.0 ใน *K. pneumoniae* และร้อยละ 22.0 ใน *E. coli* (Berçot, Poirel, Dortet, & Nordmann, 2011) จากผลความไวของเชื้อจะเป็นข้อมูลให้แพทย์พิจารณาเลือกให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CRE

3. ชนิดของยีนส์ดื้อยา carbapenems ในผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จากการตรวจหา ยีนส์ที่ควบคุมการผลิตเอนไซม์ Carbapenemase โดยวิธี multiplex PCR ของเชื้อ CRE จำนวน 100 ตัวอย่าง พบยีน *bla*NDM มากที่สุดร้อยละ 77.0 เป็นเชื้อ *K. pneumoniae* ร้อยละ 32.0 และ *E. coli* ร้อยละ 32.0 ในปี 2555 มีการรายงานการพบยีน *bla*NDM ในเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์เป็นครั้งแรกในประเทศไทย จาการายงานโครงการพัฒนาระบบเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพระดับชาติสู่ระดับโลก (Enhancing Incorporation of Global and National Antimicrobial Resistance Surveillance: EIGNA) พบว่าในประเทศไทย เชื้อ CRE ผลิตเอนไซม์ Carbapenemase มากกว่าร้อยละ 95.0 และเป็นยีน *bla*NDM มากกว่าร้อยละ 70.0 (Lutgring, Balbuena, Reese, Gilbert, Ansari, & Bhatnagar, et al, 2020) เชื้อที่ผลิตเอนไซม์ NDM นอกจากมีการดื้อยาในกลุ่ม beta-lactam ในระดับสูงแล้ว พบว่าอาจดื้อต่อยากลุ่มอื่นด้วย เช่น fluoroquinolone และ

aminoglycoside เนื่องจากมักมีกลไกการดื้อยาอื่น ๆ ร่วมอยู่บนพลาสมิดเดียวกันทำให้มีการแพร่กระจายไปร่วมกันจึงทำให้เชื่อมีความสามารถในการดื้อยาแบบหลายขนานได้ แต่บางส่วนพบว่ายังไวต่อยา colistin, fosfomycin และ tigecycline การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่าการใช้ยาที่เชื่อยังพอมีความไวอยู่ร่วมกันแบบหลายขนานยังไม่พบการเสริมฤทธิ์กันมากนักในการใช้ยาด้านเชื้อที่ผลิตเอนไซม์ NDM หรืออาจมีการเสริมฤทธิ์กันในระดับต่ำ เช่น ระหว่างยา colistin กับ fosfomycin หรือ colistin กับ tigecycline (Paveenkittiporn, Kerdsin, Chokngam, Bunthi, Sangkitporn, & Gregory, 2017) นอกจากนี้ยังพบยีน *bla*OXA48-like ร้อยละ 2.0, *bla*IPM ร้อยละ 1.0 และยีน *bla*NDM ร่วมกับ *bla*OXA48-like ถึงร้อยละ 15.0

การวิจัยนี้เลือกศึกษาเชื้อในวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenem เนื่องจากเชื้อในวงศ์ *Enterobacteriaceae* เป็นเชื้อที่แยกได้บ่อยจากสิ่งส่งตรวจ มีการแพร่กระจายอย่างรวดเร็วและมีการรายงานพบอุบัติการณ์ติดต่อสานด้านจุลชีพเพิ่มขึ้น ปัจจุบันพบเชื้อวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs และเอนไซม์ AmpC β -lactamase ซึ่งเชื้อเหล่านี้นอกจากจะดื้อต่อยาในกลุ่ม cephalosporin แล้วมักจะดื้อต่อยากลุ่มอื่น ๆ นอกเหนือจากยากลุ่ม β -lactams ด้วย ทำให้เกิดปัญหาในการรักษาและนำไปสู่การใช้ยากลุ่ม carbapenem สำหรับรักษาผู้ป่วยเพิ่มขึ้นและปัจจุบันพบว่า เชื้อแบคทีเรียดื้อยา carbapenem เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จากรายงานการศึกษา การระบาดของ Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) ในทวีปยุโรป ทั้งหมด 37 ประเทศ ในปี 2015-2018 พบว่า CRE 24 ประเทศ คิดเป็น 65 % โดยพบเชื้อดื้อยา *K. pneumoniae* มากที่สุด (Brolund, Lagerqvist, Byfors, Struelens, Monnet, & Albiger, et al, 2019) ซึ่งการพบเชื้อดื้อยาของเชื้อ *K. pneumoniae* คล้ายกับประเทศไทย อุบัติการณ์ที่พบเชื้อดื้อยา carbapenemase producing CRE ที่พบในประเทศอินเดีย จะพบยีนส์ NDM และพบ Multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* ใน ประเทศอินเดีย และ ประเทศปากีสถาน (Kumarasamy, Toleman, Walsh, Bagaria, Butt, & Balakrishnan, et al, 2010) ส่วนที่พบในประเทศอเมริกา ออสเตรเลีย กรีซ และ อิตาลี จะเป็นชนิด KPC ในส่วนของตะวันออกกลางและ อเมริกาเหนือ จะพบ OXA-48 (El-Herte, Kanj, Matar & Araj 2012; Nordmann & Poirel, 2014) สำหรับเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ จะพบ CRE > 5% ของเชื้อ *K. pneumoniae* ในประเทศเวียดนาม ฟิลิปปินส์ อินโดนีเซีย และในประเทศไทย ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยชิ้นนี้ เนื่องจากพบ CRE ของเชื้อ *K. pneumoniae* เป็นหลัก แต่ยังพบน้อยกว่าในประเทศ เวียดนาม ฟิลิปปินส์ และอินโดนีเซีย ในส่วนของ CRE ของเชื้อดื้อยา *E. coli* จะพบมากในประเทศพม่า และประเทศอินโดนีเซีย (Malchione, Torres, Hartley, Koch & Goodman, 2019) ซึ่งในประเทศไทยก็พบเชื้อดื้อยาชนิดนี้เช่นกัน แต่อย่างน้อยกว่าประเทศพม่าและประเทศอินโดนีเซีย รวมถึงยังพบรองจากเชื้อ *K. pneumoniae* ในส่วนของทวีปแอฟริกา จากการสำรวจ 2 ประเทศ ได้แก่ ประเทศอูการดาและประเทศมาดากัสการ์ พบ CRE ของเชื้อ *K. pneumoniae* >5% (Mitgang, Hartley, Malchione, Koch, & Goodman, 2018) ซึ่งพบมากกว่าในประเทศไทยมาก ซึ่งเชื้อดื้อยาที่พบได้สูงมาจากการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่สมเหตุผลในคน การใช้ในการเลี้ยงสัตว์และการเพาะปลูก ประกอบกับการสาธารณสุขของประเทศที่ไม่ดี (Hawkey, 2015)

จากการศึกษาอัตราความชุกของเชื้อในวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา carbapenem พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง กลไกที่สำคัญคือเชื้อผลิตเอนไซม์ carbapenemase ทำให้ดื้อต่อยาใน

กลุ่ม beta-lactam ในระดับสูงและพบการดื้อยาอื่นร่วมด้วย เช่น fluoroquinolone และ aminoglycoside เนื่องจากยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์อยู่บนพลาสมิดเดียวกันและทำให้มีการแพร่กระจายไปด้วยกัน ทำให้เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลและก่อให้เกิดการระบาดในโรงพยาบาลหลายแห่งทั่วโลก จึงทำให้มีปัญหในการรักษา อีกทั้งปัจจุบัน เริ่มมีการรายงานอุบัติการณ์ของของเอนไซม์ดังกล่าว ทำให้เชื้อมีความไวต่อยาในกลุ่ม carbapenem ในระดับที่สูงมาก จากรายงานผลการทดสอบความไวของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenem จากโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ พบว่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของยา ertapenem มีค่าเท่ากันคือ ≥ 8 µg/mL ยา meropenem และ imipenem มีค่าเท่ากันคือ ≥ 16 µg/mL ส่วนหนึ่งเชื่อว่าเกิดจากการใช้ยา carbapenem มากขึ้น เนื่องจากการแพร่กระจายของเชื้อแกรมลบชนิดที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs และ AmpC beta-lactamase ซึ่งเชื้อกลุ่มนี้นอกจากจะดื้อยาในกลุ่ม cephalosporins แล้วมักจะดื้อต่อยาในกลุ่มอื่น ๆ ด้วย ทำให้เกิดปัญหาในการรักษาและนำไปสู่การใช้ยา carbapenem เพิ่มขึ้น ปัจจุบันมีรายงานการตรวจพบยีนดื้อยา colistin (mcr-1) ร่วมด้วย (Paveenkittiporn, Kerdsin, Chokngam, Bunthi, Sangkitporn, & Gregory, 2017) จากปัญหาการติดเชื้อดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ส่งผลกระทบต่อสุขภาพและเศรษฐกิจ ควรมีแนวทางการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อและควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อดื้อยาต่อไป

การนำผลการวิจัยไปใช้

จากข้อมูลการศึกษาในครั้งนี้ เป็นรายงานข้อมูลให้คณะกรรมการป้องกันและควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล เพื่อทำการจัดหาแนวทางในการจัดการเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลและเป็นข้อมูลให้แพทย์เลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม เพื่อลดอุบัติการณ์ปัญหาการติดเชื้อดื้อยาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ซึ่งสอดคล้องกับแผนงานพัฒนาแผนยุทธศาสตร์การจัดการเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพของประเทศไทยเพื่อลดอัตราการติดเชื้อดื้อยาของของประเทศต่อไป

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

การศึกษาครั้งนี้เป็นข้อมูลเชิงลึกของผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยา CRE ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช เพื่อให้คณะกรรมการควบคุมและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล ใช้เป็นข้อมูลในการเฝ้าระวังและควบคุมการระบาดของเชื้อดื้อยาในหอผู้ป่วย และเป็นข้อมูลให้แพทย์ใช้เป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมเพื่อการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CRE รวมถึงห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาควรจัดทำแนวทางการรายงานผลและแจ้งเตือนเมื่อพบเชื้อดื้อยาที่ต้องควบคุมในโรงพยาบาล เพื่อลดอุบัติการณ์การติดเชื้อดื้อยาของผู้ป่วยในโรงพยาบาลต่อไป

References

- Brolund, A., Lagerqvist, N., Byfors, S., Struelens, M. J., Monnet, D. L., & Albiger, B., et al. (2019). Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill*, 24(9), 1900123. <https://doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.9.1900123>.



- Berçot, B., Poirel, L., Dortet, L., & Nordmann, P. (2011). In vitro evaluation of antibiotic synergy for NDM-1-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(10), 2295-2297.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2018). *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 28th ed. *CLSI supplement M100*. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA.
- El-Herte, R. I., Kanj, S. S., Matar, G. M., & Araj, G. F. (2012). The threat of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Lebanon: an update on the regional and local epidemiology. *Journal of Infection and Public Health*, 5(3), 233-243.
- Hawkey, P. M. (2015). Multidrug-resistant gram-negative bacteria: A product of globalization. *Journal of Hospital Infection*, 89(4), 241-247.
- Ho, J., Tambyah, P. A., & Paterson, D. L. (2010). Multiresistant gram-negative infections: A global perspective. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 23(6), 546-553.
- Kumarasamy, K. K., Toleman, M. A., Walsh, T. R., Bagaria, J., Butt, F., & Balakrishnan, et al. (2010). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(9), 597-602.
- Lutgring, J. D., Balbuena, R., Reese, N., Gilbert, S. E., Ansari, U., & Bhatnagar, A., et al. (2020). Antibiotic susceptibility of NDM-producing enterobacterales collected in the United States in 2017 and 2018. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(9), e00499-20.
- Malchione, M. D., Torres, L. M., Hartley, D. M., Koch, M., & Goodman, J. L. (2019). Carbapenem and colistin resistance in enterobacteriaceae in Southeast Asia: Review and mapping of emerging and overlapping challenges. *International journal of antimicrobial agents*, 54(4), 381-399.
- Mitgang, E. A., Hartley, D. M., Malchione, M. D., Koch, M., & Goodman, J. L. (2018). Review and mapping of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Africa: Using diverse data to inform surveillance gaps. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52(3), 372-384.
- National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand. (2019). *Antibiograms 2019*. Retrieved May 10, 2019. from <https://www.narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2017/> 12/Jan-Dec 2017-All.pdf. (in Thai)
- Netikul, T., & Kiratisin, P. (2015). Genetic characterization of carbapenem-resistant enterobacteriaceae and the spread of carbapenem-resistant klebsiella pneumonia ST340 at a university hospital in Thailand. *PLOS ONE*, 10(9), e0139116.



- Netikul, T., & Kiratisin, P. (2015). Genetic characterization of carbapenem-resistant enterobacteriaceae and the spread of carbapenem-resistant klebsiella pneumonia ST340 at a university hospital in Thailand. *PLOS ONE*, 10(9), e0139116.
- Nordmann, P., Dortet, L., & Poirel, L. (2012). Carbapenem resistance in enterobacteriaceae: Here is the storm!. *Trends in molecular medicine*, 18(5), 263-272.
- Nordmann, P., Naas, T., & Poirel, L. (2011). Global spread of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases*, 17(10), 1791.
- Nordmann, P., & Poirel, L. (2014). The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(9), 821-830.
- Paveenkittiporn, W., Kerdsin, A., Chokngam, S., Bunthi, C., Sangkitporn, S., & Gregory, C. J. (2017). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance and new delhi metallo- β -lactamase genes in extensively drug-resistant Escherichia coli isolated from a patient in Thailand. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 87(2), 157-159.
- Poirel, L., Walsh, T. R., Cuvillier, V., & Nordmann, P. (2011). Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 70(1), 119-123.
- Rimrang, B., Chanawong, A., Lulitanond, A., Wilailuckana, C., Charoensri, N., & Sribenjalux, P., et al. (2012). Emergence of NDM-1-and IMP-14a-producing Enterobacteriaceae in Thailand. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(11), 2626-2630.
- Singpoltan, N. (2014). Carbapenems resistant enterobacteriaceae surveillance in Maharat Nakhonratchasima Hospital. *Journal of the Medical Technologist Association of Thailand*, 42(2), 4930-9.
- Sumpradit, N., Suttajit, S., Poonplosup, S., Chuancheun, R., & Prakongsai, P. (2015). *Landscape of antimicrobial resistance situation and action in Thailand*. Public health administration. 1th edition, Akson graphic and design publishing limited partnership printing, 2015 page 13. (in Thai)
- Yigit, H., Queenan, A. M., Anderson, G. J., Domenech-Sanchez, A., Biddle, J. W., & Steward, C. D., et al. (2001). Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(4), 1151-1161.