

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ความชุกและความหลากหลายของยีนดื้อยาคาร์บาพีเนมของเชื้อ
Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลสุรินทร์
Prevalence and Diversity of carbapenems resistant genes
in Enterobacteriaceae in Surin Hospital

เสาวรัตน์ ดีแก่, วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)*

Soawarat Deekae, Ms.C.*

*กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of Medical technology and Clinical Pathology, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

Corresponding author, E-mail address; keen-cake@hotmail.co.th

Received: 13 Jan 2024 Revised: 31 Jan 2024 Accepted: 06 Apr 2024

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : สถานการณ์ความชุกและการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาคาร์บาพีเนมโดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในวงศ์ Enterobacteriaceae หรือเรียกว่าเชื้อ Carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) เพิ่มขึ้นทั่วโลก ซึ่งกลไกหลักของการดื้อยาคือการสร้างคาร์บาพีเนมเมส (carbapenemases) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กำหนดโดยยีนที่อยู่ในโครโมโซม ทำให้มีการถ่ายทอดยีนดื้อยาระหว่างเชื้อกัน รวมทั้งสร้างเอนไซม์ได้หลายชนิดที่มีความแตกต่าง ส่งผลให้มีข้อจำกัดในการรักษาเพราะทำให้เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพหลายกลุ่ม
- วัตถุประสงค์** : เพื่อหาอัตราการพบเชื้อดื้อยาและชนิดของยีนที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสของเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae และประเมินสถานการณ์เชื้อดื้อยาของโรงพยาบาลสุรินทร์
- วิธีการศึกษา** : การศึกษานี้เก็บข้อมูลเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์ย้อนหลัง 5 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2561 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2565 ที่เป็นเชื้อ Carbapenem resistant Enterobacteriaceae
- ผลการศึกษา** : จากข้อมูลการศึกษา สิ่งส่งตรวจจำนวน 22,323 สิ่งส่งตรวจ พบเชื้อ CRE จำนวน 2,306 สิ่งส่งตรวจ คิดเป็นร้อยละ 10.3 เป็นเชื้อ Carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*(CR-KP) ร้อยละ 7.0 Carbapenem resistant *Escherichia coli* (CR-EC) ร้อยละ 2.7 หอผู้ป่วยอายุรกรรมมีความชุกของเชื้อ CRE มากที่สุด ร้อยละ 6.3 รองมาเป็นหอผู้ป่วยศัลยกรรม ร้อยละ 2.6 สิ่งส่งตรวจชนิดปัสสาวะเจอบางที่สุดร้อยละ 3.9 รองมาเป็นเสมหะร้อยละ 3.5 เชื้อมีความไวต่อยากลุ่ม Aminoglycosides และ Fosfomycin ยีนส่วนใหญ่เป็น *bla*NDM ร้อยละ45.4, *bla*OXA-48 ร้อยละ 39.7 ยีนที่พบร่วมกันของ *bla*NDM และ *bla*OXA-48 ร้อยละ5.9 และไม่พบยีนดังกล่าว ร้อยละ 6.7 อาจเป็นเพราะเชื้อสร้างเอนไซม์ชนิดอื่นหรือดื้อยาด้วยกลไกอื่น และในการศึกษานี้พบว่าเชื้อ CR-KP มียีน *bla*OXA-48 มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 50.9 ส่วนเชื้อ CR-EC มียีนชนิด *bla*NDM มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 79.7

- สรุป** : ปัญหาและแนวโน้มเชื้อดื้อยา CRE มีเพิ่มมากขึ้นและเกิดความหลากหลายของยีนมากขึ้นด้วยเช่นกัน โดยพบยีน *blaKPC* ที่เมื่อก่อนมีรายงานน้อยมากในประเทศไทยเพิ่มสูงขึ้นและยังพบ *blaMCR1* ซึ่งทำให้ดื้อยา colistin ด้วยเช่นกัน ดังนั้นจึงควรทำการทดสอบความไวต่อยา colistin เพื่อช่วยให้แพทย์ตัดสินใจเลือกใช้ในการรักษาผู้ป่วยและเพื่อลดการโอกาสการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลต่อไป
- คำสำคัญ** : เชื้อดื้อยา กลุ่ม carbapenem เอนไซม์ carbapenemase เชื้อเอนเทอโรแบคทีเรียซีอี

ABSTRACT

- Backgrounds** : The prevalence of carbapenem-resistant bacteria, especially Enterobacteriaceae, also known as carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), has increased worldwide. The main mechanism of resistance is the production of carbapenemases, which are enzymes encoded by genes on chromosomes that allow the transfer of resistance genes between bacteria. These enzymes can produce a variety of different enzymes, which limits treatment options because they make bacteria resistant to multiple groups of antibiotics.
- Objective** : To determine the prevalence of resistance and the type of genes that encode carbapenemases in Enterobacteriaceae and to assess the antimicrobial resistance situation at Surin Hospital.
- Methods** : The study included all CRE isolates from specimens collected from patients admitted to Surin Hospital from January 2018 to December 2022. Specimens were collected from a variety of sources. These specimens were found to be carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.
- Results** : A total of 2,306 CRE isolates were identified from 22,323 specimens. The most common CRE species were *Klebsiella pneumoniae* (7.0%) and *Escherichia coli* (2.7%). The highest prevalence of CRE was found in the medicine ward (6.3%), follow by the surgery ward (2.6%). Urine specimens were the most common (3.9%), follow by sputum specimen (3.5%). The bacteria were susceptible to Aminoglycosides and Fosfomycin. When tested for genes that encoded carbapenemases, it was found that the most of the genes were *blaNDM* (45.4 %), *blaOXA-48* (39.7 %), and *blaNDM* and *blaOXA-48* (5.9%), and no such genes were found (6.7%). This may be because the bacteria produce enzymes other than these 5 types or are resistant to drugs by other mechanisms. In addition, CR-KP had the most *blaOXA-48* (50.9%), and CR-EC had the most *blaNDM* (79.7%).
- Conclusion** : The problem and trend of CRE resistance is increasing and the diversity of genes is also increasing. The *blaKPC* gene, which was previously rarely reported in Thailand, has increased, and *blaMCR1*, which is also resistant to colistin, has also been found. Therefore, it is recommended to test for the susceptibility of colistin to help doctors decide which drugs to treat patients and to reduce the risk of the spread of resistant bacteria in hospital.
- Keywords** : Carbapenem-resistant bacteria, carbapenemase enzyme, Enterobacteriaceae.

หลักการและเหตุผล

การดื้อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรีย กำลังเป็นภัยคุกคามด้านสาธารณสุข ที่สำคัญในระดับโลก โดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทั้งในประเทศที่พัฒนาแล้ว และกำลังพัฒนาทั่วโลกมีการเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาประมาณปีละ 7 แสนคนและหากไม่เร่งแก้ไขปัญหาคาดว่าในปี พ.ศ.2593 การเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาจะสูงถึง 10 ล้านคน คิดเป็นผลกระทบทางเศรษฐกิจสูงถึงประมาณ 3.5 พันล้านล้านบาท สำหรับประเทศไทยคาดว่าจะมีการติดเชื้อดื้อยาประมาณปีละ 88,000 ครั้ง เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาประมาณ 38,000 ราย อยู่รักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น 3.24 ล้านวัน มูลค่ายาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาคิดเป็น 2,539-6,084 ล้านบาท สูญเสียทางเศรษฐกิจ โดยรวมไม่ต่ำกว่า 40,000 ล้านบาทหรือประมาณร้อยละ 0.6 ของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศ⁽¹⁾

Enterobacteriaceae เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง เป็นเชื้อประจำถิ่นที่มีมากในลำไส้ จึงเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยเฉพาะการติดเชื้อในโรงพยาบาล

CRE คือ Enterobacteriaceae ที่ดื้อยา กลุ่ม carbapenems ตัวใดตัวหนึ่ง ด้วยกลไกหลักคือสร้างเอนไซม์ carbapenemases ซึ่งถูกควบคุมโดยยีนที่มีกลุ่มยีนบนพลาสมิด เช่น *blaKPC*, *blaNDM-1*, *blaIMP* และ *blaOxa-48* เป็นต้น จึงทำให้มี โอกาสถ่ายทอดยีนดื้อยาไปสู่เชื้อสายพันธุ์อื่น มีผลทำให้เชื้อแบคทีเรียมีการแพร่กระจายได้อย่างรวดเร็ว เอนไซม์ KPC (*Klebsiella pneumonia carbapenemase*) จัดอยู่ใน class A carbapenemase พบครั้งแรกที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ.1996⁽²⁾ จากนั้นก็พบการระบาดของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ KPC ในหลายประเทศทั่วยุโรป⁽³⁾ ในเอเชียพบการระบาดของ KPC ครั้งแรกที่ประเทศจีน ในปี พ.ศ. 2547 หลังจากนั้นก็พบการระบาดตามมาที่เกาหลีใต้และไต้หวัน สำหรับประเทศไทยพบ KPC ค่อนข้างน้อย เอนไซม์ New Delhi metallo-beta-lactamase 1 (NDM-1) จัดอยู่ใน class B carbapenemase หรือ metallo-β-lactamase (MLB) พบครั้งแรกที่ประเทศสวิตเซอร์แลนด์ในปี พ.ศ. 2552 โดยผู้ป่วยมีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเมืองนิวเดลี ประเทศอินเดียมาก่อน⁽⁴⁾ เอนไซม์ NDM-1 เกิดจากการ

ถ่ายทอดผ่านยีน *blaNDM-1* ซึ่งสามารถทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactams ได้ทุกตัวยกเว้นยา Azetreonams รวมทั้งสามารถทำลายยาในกลุ่ม Carbapenems ได้อีกด้วย ปัจจุบัน Enterobacteriaceae ที่มียีน blaNDM-1 เป็นปัญหาระบาดไปทั่วโลก มีอัตราการร้อยละ 18 ถึง ร้อยละ 67 และในเวลาเพียง 2 ปีพบมีการกระจายของเอนไซม์ NDM-1 ในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลกในปีพ.ศ. 2557 เอนไซม์จากยีนชนิด *blaOXA-48* จัดอยู่ใน class D พบครั้งแรกจากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ประเทศตุรกี ในปีพ.ศ. 2546⁽⁵⁾ ซึ่งต่อมาทำให้เกิดการระบาดขึ้นในโรงพยาบาลของตุรกี ปัจจุบันพบการแพร่กระจายได้ทั่วโลก รวมทั้งในยุโรปทางใต้และตะวันออกของทะเลเมดิเตอร์เรเนียน รวมทั้งในแอฟริกา และพบรายงานการเพิ่มจำนวนขึ้นในหลายประเทศ ซึ่งกลายเป็นสาเหตุของการระบาดของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล⁽⁶⁾ จากรายงานของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาระดับชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance center Thailand, NARST) ในปีพ.ศ. 2564 พบว่า CRE ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ ร้อยละ 22.9 และพบยีนชนิด *blaNDM* มากที่สุดร้อยละ 86.5 ความชุกของการพบเชื้อแตกต่างกันตามพื้นที่ ดังนั้นจากข้อมูลการรายงานการพบเชื้อ CRE อย่างต่อเนื่องและมีแนวโน้มสูงขึ้น และในจังหวัดสุรินทร์ยังไม่มีการรายงานอัตราความชุกของเชื้อ ทำให้ผู้วิจัยสนใจศึกษาความชุกของเชื้อและยีนดื้อยาที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ carbapenemase จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย ที่มารับบริการการตรวจในโรงพยาบาลสุรินทร์ เพื่อทำให้ทราบสถานการณ์การดื้อยา ยีนดื้อยา และนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ต่อแพทย์ในการปรับเปลี่ยนและเลือกใช้ยาให้มีความเหมาะสมกับผู้ป่วย และใช้ในการกำหนดมาตรการควบคุมเชื้อดื้อยา ซึ่งรวมไปถึงการเฝ้าระวังการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในโรงพยาบาลต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอัตราความชุกและความหลากหลายของยีนดื้อยา Carbapenems ในเชื้อ Enterobacteriaceae ที่แยกได้จากการตรวจวิเคราะห์ของห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลสุรินทร์

เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาปรับปรุงกระบวนการทำงาน การควบคุมและป้องกันการติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในโรงพยาบาลสุรินทร์ให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

รูปแบบการวิจัยและประชากรที่ศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา

ศึกษาโดยการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์และส่งตัวอย่างตรวจเพาะเชื้อประเภท เสมหะ ปัสสาวะ หนอง เลือด และสิ่งส่งตรวจชนิดอื่นๆ (Other) ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2561 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2565 ที่ตรวจพบเชื้อ Enterobacteriaceae จำนวน 22,323 สิ่งส่งตรวจ มีผลดื้อยา Carbapenems และวินิจฉัยได้เป็น เชื้อ Carbapenemase-Resistant Enterobacteriaceae จำนวน 2,306 สิ่งส่งตรวจ และส่งตรวจหายีน (สารพันธุกรรม) ที่สร้างเอนไซม์ดื้อยาจำนวน 907 สิ่งส่งตรวจ

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ องค์การแพทย์โรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่หนังสือรับรอง 56/2566 เมื่อวันที่ 27 ตุลาคม พ.ศ. 2566

การตรวจวินิจฉัยเชื้อ

ตรวจวินิจฉัยเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae จากสิ่งส่งตรวจด้วยวิธีการเพาะเชื้อและทดสอบทางชีวเคมี ดำเนินการตามวิธีมาตรฐานการตรวจของห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก ดังนี้ การเพาะเชื้อจากเลือดใช้เครื่องอัตโนมัติ BacT/Alert Virtuo ตรวจวิเคราะห์หาเชื้อโดยอาศัยหลักการ fluorescent technology มี microprocessors ตรวจวัดการเรืองแสงของสารเรืองแสงที่ sensor ได้ฐานขนาดของอาหารเลี้ยงเชื้อ ปริมาณการเรืองแสงจะสัมพันธ์กับแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เชื้อสร้างขึ้นมาระหว่างการเจริญเติบโตในอาหารเลี้ยงเชื้อ ถ้าเครื่องวัดได้ว่าการเจริญของเชื้อจะนำขนาดอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อที่ได้มาเพาะเลี้ยงบนอาหาร Chocolate agar, Blood agar และ Eosine Methylene Blue agar สิ่งส่งตรวจชนิดอื่นๆ นำไปเพาะเลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Chocolate agar, Blood agar, EMB agar ตามชนิด

ของสิ่งส่งตรวจ (conventional method) และนำเชื้อที่พบไปทดสอบทางชีวเคมีเพื่อวินิจฉัยแยกชนิดของเชื้อ และทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ โดยวิธี Kirby-Bauer disc diffusion เป็นวิธีมาตรฐานของ Clinical Standard Institute (CLSI)

การตรวจหาสารพันธุกรรม

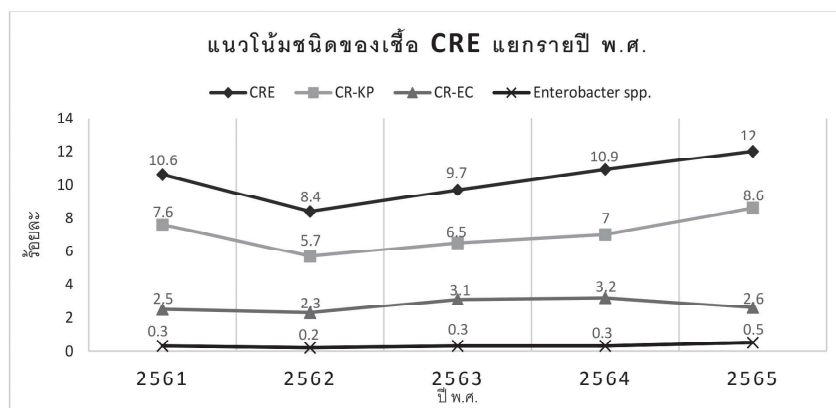
เมื่อวินิจฉัยเชื้อและทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ ได้เป็นเชื้อชนิด CRE แล้ว ส่งเชื้อชนิด Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) และ Carbapenem Resistant *Escherichia coli* (CR-EC) ซึ่งถือเป็นเชื้อส่วนใหญ่ที่ก่อโรคในคนไปที่คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตสกลนคร เพื่อทำการทดสอบหาชนิดของยีน (ตรวจหาสารพันธุกรรม) ด้วยวิธี multiplex PCR ซึ่งการศึกษานี้จะตรวจหายีนดื้อยา Carbapenems 4 ชนิด ได้แก่ *blaKPC*, *blaNDM*, *blaIMP* และ *blaOXA-48* นอกจากนี้จะหายีนที่ไม่ใช่ Carbapenemase อีก 1 ชนิด ได้แก่ *blaMCR1* ซึ่งเป็นยีนที่ทำให้เชื้อดื้อต่อยา Colistin เพราะปัจจุบันยา Colistin ถูกนำมาใช้เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงสถิติ

การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลของเชื้อชนิด CRE และ ยีนที่ตรวจพบ นำมาวิเคราะห์และประมวลผล ข้อมูลทางสถิติเป็นร้อยละ นำเสนอข้อมูลรูปแบบตารางและกราฟ เพื่ออธิบายข้อมูลและตอบวัตถุประสงค์การศึกษา

ผลการศึกษา

จากการศึกษาความชุกของเชื้อ Enterobacteriaceae ที่วินิจฉัยได้จากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2561 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2565 จำนวน 22,323 สิ่งส่งตรวจ วินิจฉัยได้เป็นเชื้อที่ดื้อยา Carbapenems (CRE) จำนวน 2,306 สิ่งส่งตรวจ คิดเป็นร้อยละ 10.3 โดยพบความชุกของเชื้อ CRE มีแนวโน้มที่สูงขึ้นโดยเฉพาะตั้งแต่ปี พ.ศ. 2562 ถึงปี พ.ศ. 2565 คือ ร้อยละ 8.4 ร้อยละ 9.7 ร้อยละ 10.9 และร้อยละ 12.0 ตามลำดับ (แผนภูมิที่ 1)



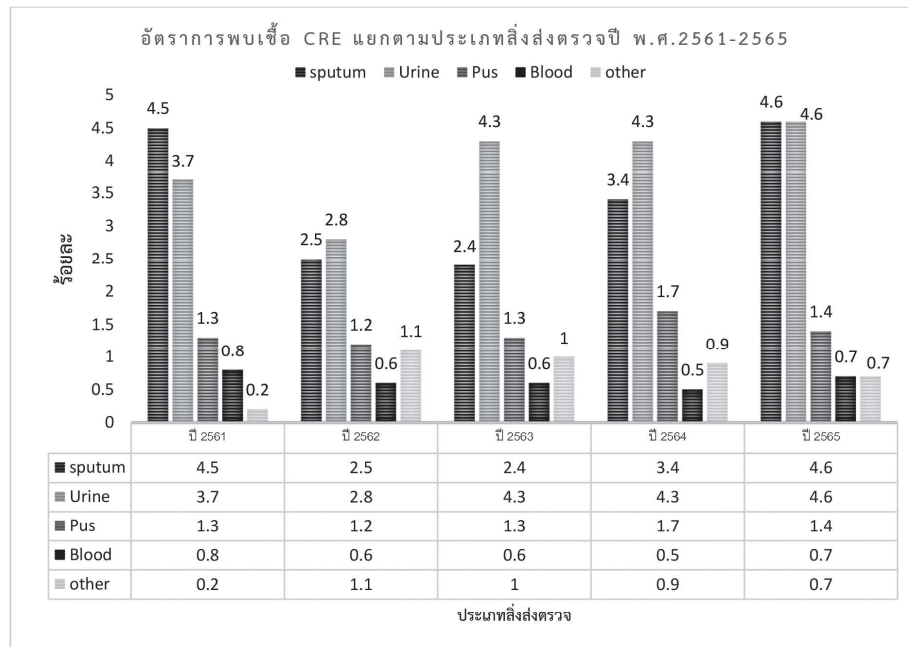
แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวโน้มการพบชนิดของเชื้อ Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามปี พ.ศ.

เมื่อจำแนกตามชนิดของเชื้อทั้ง 5 ปี พบว่า เชื้อ CR-KP ร้อยละ 5.7 เชื้อ CR-EC ร้อยละ 2.3 ใน Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) มากที่สุด รองลงมาเป็น Carbapenem Resistant *Escherichia coli* ในปี พ.ศ. 2561 เป็นเชื้อ CR-KP ร้อยละ 7.6 เชื้อ CR-EC ร้อยละ 2.5 ในปีพ.ศ. 2562 เชื้อ CR-KP ร้อยละ 6.5 เชื้อ CR-EC ร้อยละ 3.1 ในปี พ.ศ. 2563 เชื้อ CR-KP ร้อยละ 7 เชื้อ CR-EC ร้อยละ 3.2 ในปี พ.ศ. 2564 เชื้อ CR-KP ร้อยละ 8.6 เชื้อ CR-EC ร้อยละ 2.6 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงอัตราการพบเชื้อ Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในโรงพยาบาลสุรินทร์ ปี พ.ศ. 2561-2565

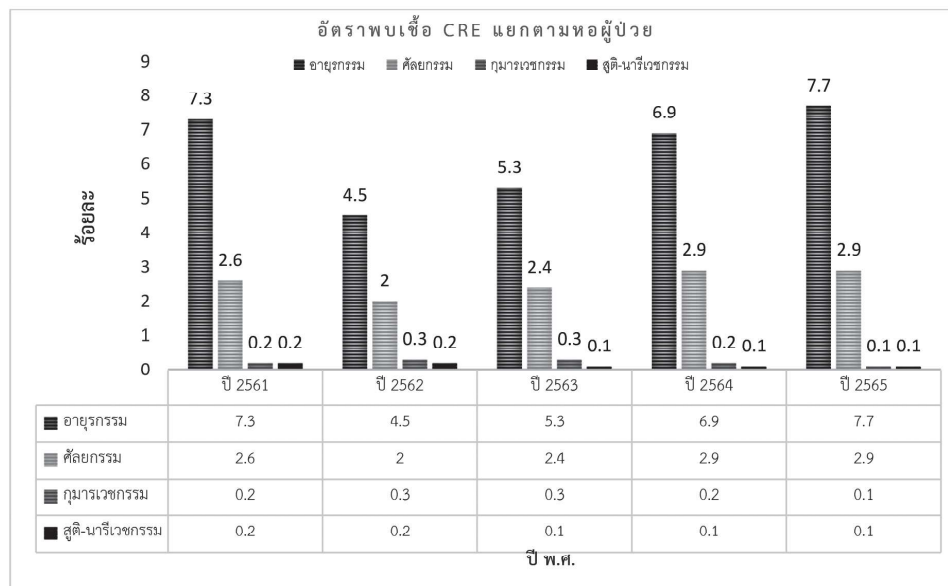
ชนิดของเชื้อ	อัตราการพบเชื้อ CRE (n/จำนวนเชื้อทั้งหมด)				
	2561	2562	2563	2564	2565
<i>Enterobacteriaceae</i>	10.6% (452/4,276)	8.4% (388/4,620)	9.7% (427/4,396)	10.9% (464/4,260)	12% (575/4,771)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.6% (324/1,977)	5.7% (263/2,240)	6.5% (266/2,077)	7% (301/2,181)	8.6% (412/2,527)
<i>Escherichia coli</i>	2.5% (110/1,782)	2.3% (105/1,921)	3.1% (138/1,860)	3.2% (135/1,580)	2.6% (124/1,473)
<i>Enterobacter spp.</i>	0.3% (11/271)	0.2% (14/289)	0.3% (12/250)	0.3% (12/257)	0.5% (22/262)

เมื่อศึกษาความชุกของเชื้อแยกตามตัวอย่าง 310 สิ่งส่งตรวจ ร้อยละ 1.3(310/22,323) ตัวอย่างเลือด สิ่งส่งตรวจ พบเป็นตัวอย่างปัสสาวะจำนวน 876 สิ่งส่งตรวจ ร้อยละ 3.9 (876/22,323) ตัวอย่างจากเสมหะ 779 สิ่งส่งตรวจ ร้อยละ 3.5 (779/22,323) ตัวอย่างหนอง 146 สิ่งส่งตรวจ ร้อยละ 0.6 (146/22,323) และสิ่งส่งตรวจ ชนิดอื่น ๆ ร้อยละ 0.8 (185/22,323) (แผนภูมิที่ 2)



แผนภูมิที่ 2 แสดงอัตราการพบเชื้อ Carbapenemase-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) แยกตามประเภทสิ่งส่งตรวจในโรงพยาบาลสุรินทร์ ปี พ.ศ.2561-2565

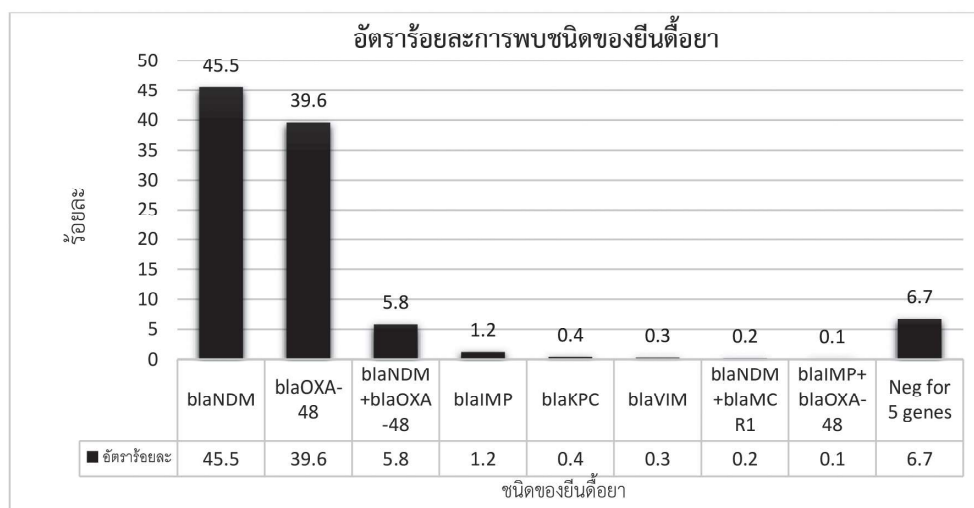
เมื่อจำแนกเชื้อตามหอผู้ป่วยพบอัตราความชุกของเชื้อ CRE ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมร้อยละ 6.3 หอผู้ป่วยศัลยกรรมร้อยละ 2.6 หอผู้ป่วยกุมารเวชกรรมร้อยละ 0.2 และหอผู้ป่วยสูติ-นารีเวชกรรม ร้อยละ 0.1 หอผู้ป่วยอายุรกรรมพบเชื้อดื้อยามากกว่าในหอผู้ป่วยศัลยกรรม (แผนภูมิที่ 3)



แผนภูมิที่ 3 แสดงชนิดของเชื้อดื้อยา Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) จำแนกตามหอผู้ป่วย แยกรายปี

จากการศึกษาผลความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ CRE พบว่าเชื้อยังมีความไวต่อยากลุ่ม Aminoglycoside และยา Fosfomycin โดยเชื้อ CR-EC ให้ผลความไวต่อยาดีกว่า CR-KP ซึ่งเชื้อ CR-EC ให้ผลความไวต่อยา Fosfomycin ร้อยละ 93 ส่วน Aminoglycoside เชื้อ CR-EC ไว ร้อยละ 80 ในขณะที่เชื้อ CR-KP ไว ร้อยละ 50 เมื่อนำข้อมูลของเชื้อ CRE จำนวน 907 สิ่งส่งตรวจ ที่ส่งทดสอบตรวจหาสารพันธุกรรมยีนดื้อยา 5 ชนิด ซึ่งได้แก่ยีนที่สร้างเอนไซม์

carbapenemase จำนวน 4 ชนิด คือ *blaKPC*, *blaNDM*, *blaIMP* และ *blaOXA-48* และยีน *blaMCR1* มาทำการวิเคราะห์พบว่ายีนส่วนใหญ่เป็นชนิด *blaNDM* ร้อยละ 45.4, *blaOXA-48* ร้อยละ 39.7 *blaIMP* ร้อยละ 1.2 พบยีน *blaNDM* ร่วมกับ *blaOXA-48* ร้อยละ 5.9 *blaKPC* ร้อยละ 0.5 ชนิดที่เป็น *blaNDM* ร่วมกับ *blaMCR1* ร้อยละ 0.2 และพบเป็นยีนชนิดอื่นๆ (Neg for 5 genes) นอกเหนือจาก ทั้ง 5 ชนิด ร้อยละ 6.7 (แผนภูมิที่ 4)



แผนภูมิที่ 4 แสดงอัตราร้อยละการพบชนิดของยีนดื้อยาที่ส่งตรวจหาสารพันธุกรรม

เมื่อศึกษาข้อมูลของยีนพบว่า เชื้อ CR-KP มียีนชนิด *blaOXA-48* มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 50.9 รองลงมาเป็นชนิด *blaNDM* ร้อยละ 39.2 ส่วนชนิดที่เป็นแบบ combination gene ของ *blaNDM+blaOXA-48* พบร้อยละ 6.1 ยีน *blaIMP* ร้อยละ 1.5 สำหรับเชื้อ CR-EC พบยีนส่วนใหญ่เป็น *blaNDM* ร้อยละ 79.7 ยีน *blaOXA-48* ร้อยละ 8.6 และ combination gene ของ *blaNDM+blaOXA-48* ร้อยละ 5.2 ไม่พบยีน *blaIMP* ส่วนในเชื้อ CR-Enterobacter spp. พบยีนเป็นชนิด *blaNDM* ร้อยละ 83.3 นอกจากนี้ในเชื้อ CR-KP อีก ร้อยละ 7.2 และ CR-EC อีกร้อยละ 5.6 อาจมียีนที่สร้างเอนไซม์อื่นๆหรือดื้อยาด้วยกลไกอื่น และจากข้อมูลพบว่ามีความหลากหลายของยีน โดยพบยีน *blaKPC* ซึ่งมีรายงานในประเทศไทยน้อยมาก และยีน *blaMCR1*

ที่ทำให้เชื้อดื้อยา Colistin ซึ่งเป็นยาที่แพทย์จะพิจารณาใช้เมื่อพบผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาชนิด CRE

อภิปรายผล

สถานการณ์ความชุกและการกระจายตัวของเชื้อดื้อยา CRE ที่ตรวจพบในโรงพยาบาลสุรินทร์ พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ จากร้อยละ 10.2 ในปี พ.ศ. 2561 เป็นร้อยละ 12.0 ในปีพ.ศ. 2565 และพบอัตราความชุกของเชื้อ CRE ในผู้ป่วยอายุรกรรมร้อยละ 6.3 หอผู้ป่วยศัลยกรรมร้อยละ 2.6 หอผู้ป่วยกุมารเวชกรรมร้อยละ 0.2 และ หอผู้ป่วยสูติ-นารีเวชกรรมร้อยละ 0.1 หอผู้ป่วยอายุรกรรมตรวจพบเชื้อ CRE สูงเป็นอันดับหนึ่งเช่นเดียวกับในโรงพยาบาลมุกดาหาร โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ โรงพยาบาลตราด

รวมถึงโรงพยาบาลศิริราช การที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมพบเชื้อดื้อยามากกว่าในหอผู้ป่วยศัลยกรรม อาจเป็นเพราะหอผู้ป่วยอายุรกรรมมักพบว่ามียาปฏิชีวนะในการติดเชื้อดื้อยา เช่น ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่นานกว่าการสอดใส่อุปกรณ์ต่างๆ เครื่องช่วยหายใจ รวมถึงการได้รับยาต้านจุลชีพ เช่น fluoroquinolones, cephalosporins สาเหตุของการติดเชื้อดื้อยา CRE มีหลากหลายรูปแบบ ดังนั้นจึงพบเชื้อในทุกสิ่งส่งตรวจจากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ปัสสาวะเป็นสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อ CRE มากที่สุด รองลงมาเป็นสิ่งส่งตรวจประเภทเสมหะ คิดเป็นร้อยละ 3.9 และ ร้อยละ 3.5 ตามลำดับ เช่นเดียวกันกับการศึกษาของโรงพยาบาลมุกดาหาร ในปี พ.ศ. 2559-2561⁽⁷⁾ โรงพยาบาลเสียงทรายประจันตคีรี ห่งปี พ.ศ. 2559-2563⁽⁸⁾ และโรงพยาบาลตราด ปี พ.ศ. 2557-2561⁽⁹⁾ รวมถึงโรงพยาบาลศิริราช ปี พ.ศ. 2552-2554⁽¹⁰⁾ ส่วนชลดา ผิวผ่อง⁽¹¹⁾ ที่ศึกษาในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีพบเชื้อ CRE ในเสมหะมากที่สุด รองลงมาเป็นปัสสาวะ จะเห็นได้ว่าการกระจายตัวของเชื้อ CRE ที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทยมีความคล้ายคลึงกัน แตกต่างกันบ้างในอันดับของสิ่งส่งตรวจ และเชื้อ CRE ส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *K.pneumoniae* เช่นเดียวกันกับการศึกษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ศึกษาจากจำนวนเชื้อ CRE 273 สิ่งส่งตรวจ จำแนกได้เป็นเชื้อ *K.pneumoniae* มากที่สุด จำนวน 183 สิ่งส่งตรวจ ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ศึกษาในปี พ.ศ. 2557-2561⁽¹²⁾ พบเชื้อ *K.pneumoniae* มากที่สุด รองลงมาเป็น *E.coli* และ *Enterobacter spp.* นอกจากนี้การศึกษาความชุกของเชื้อ CRE ในทวีปเอเชีย ระหว่างปี พ.ศ. 2543-2555 พบว่า เชื้อ CRE ที่พบบ่อย 4 อันดับแรก คือ *Klebsiella spp.* ร้อยละ 39.30 *E.coli* ร้อยละ 21.9 ตามด้วย *Serratia* และ *Enterobacter spp.*⁽¹³⁾ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานสถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ ปี พ.ศ. 2543-2565 ของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance, Thailand)⁽¹⁴⁾ ที่พบความชุกของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อ Ertapenem ร้อยละ 17.9 และเชื้อ *E. coli* ร้อยละ 5.0 ในปี พ.ศ. 2564 และการรายงานเชื้อดื้อยาในเขต 9 เท่ากับร้อยละ 11.6 และ 4.9 ตาม

ลำดับ ในขณะที่ข้อมูลการพบเชื้อ CRE จากการศึกษานี้ เปรียบเทียบในช่วงเวลาเดียวกันเท่ากับร้อยละ 7.0 และ 3.2 แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ก็สะท้อน ปัญหาการติดเชื้อ CRE ของโรงพยาบาลสุรินทร์ที่มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องเช่นเดียวกับการศึกษาอื่นๆ

เมื่อศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ CRE ในผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์ ผลการทดสอบต่อยาทุกกลุ่มที่ใช้ทดสอบ ยกเว้นยา Amikacin ให้ผลความไวร้อยละ 80 และยา Fosfomycin ร้อยละ 78 เช่นเดียวกับการศึกษาเชื้อ CRE ที่แยกได้จากโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ปีพ.ศ. 2559-2561⁽¹⁵⁾ พบเชื้อมีความไวต่อยา Amikacin ร้อยละ 75 เชื้อ CRE ของแต่ละแห่งมีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย มักจะพบเชื้อดื้อยามากกว่าโรงพยาบาลทั่วไป⁽¹⁶⁾ เนื่องจากความซับซ้อนของโรค และระดับการใช้ยาปฏิชีวนะที่แตกต่างกัน

การศึกษาข้อมูลของยีน ที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase ส่วนใหญ่เป็น *blaNDM* ร้อยละ 45.4 รองลงมาเป็น *blaOXA-48* ร้อยละ 39.7 พบยีน *blaNDM* ร่วมกับ *blaOXA-48* ร้อยละ 5.9, *blaIMP*, *blaKPC* และพบยีน *blaMCR1* ร่วมกับ *blaNDM* นอกจากนี้มีเชื้อที่ตรวจไม่พบยีนทั้ง 5 ชนิดอีกร้อยละ 6.7 ซึ่งเชื้ออาจมียีนชนิดอื่นๆ หรือดื้อยาด้วยกลไกอื่น การศึกษานี้มีความหลากหลายของยีนมากกว่าการศึกษาของวิวรรณ อาชีวะ ที่ศึกษาในโรงพยาบาลพระปกเกล้า พบยีน *blaNDM* และ *blaIMP* แต่ไม่พบ *blaOXA-48*⁽¹⁷⁾ ส่วนโรงพยาบาลในเขตกรุงเทพมหานคร พบยีนเพียง 3 ชนิดคือ *blaNDM*, *blaOXA-48* และ *blaIMP*⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆในประเทศไทยรายงานว่ายีนส่วนใหญ่ที่พบในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae คือ *blaNDM* และ *blaOXA-48* เช่น การศึกษาของนิติยา สุวรรณสม และคณะที่ทดสอบหาเอ็นที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase จากเชื้อ CRE จำนวน 130 ตัวอย่าง ในโรงพยาบาลเสียงทรายประจันตคีรี ห่งพบว่า ยีน *blaNDM* มีความชุกมากที่สุด (ร้อยละ 73.1) และการศึกษาของวิภา น้อยท่าช้าง โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ความชุกร้อยละ (90.2)^(7,19)

การศึกษาค้นพบว่าเชื้อ CR-KP มียีน *blaOXA-48* มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 50.8 รองลงมาเป็น *blaNDM* และ *blaNDM + blaOXA-48* ส่วนเชื้อ CR-EC พบยีน *blaNDM* ร้อยละ 79.7 รองลงมาเป็น *blaOXA-48* สอดคล้องกับการรายงานของธิตยา ยังยืน และคณะ⁽²⁰⁾ ที่ทำการศึกษาเชื้อดื้อยาโคโรซายทั่วประเทศไทยรวมถึง การศึกษายีนดื้อยาที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase จากตัวอย่างเชื้อ CR-K.*pneumoniae* 1,591 ตัวอย่าง และ *E. coli* 722 ตัวอย่างจาก 74 โรงพยาบาล ตรวจพบ *blaNDM* (ร้อยละ 52.9 และ 74.9) และ *blaOXA-48* (ร้อยละ 54.1 และ 22.4) มากกว่ายีนอื่นๆ แต่ต่างจากการศึกษาของโรงพยาบาลพระปกเกล้าและโรงพยาบาล บุรีรัมย์ ที่เชื้อ CR-KP พบเป็น *blaNDM* มากกว่าเอนไซม์ ชนิดอื่น^(17,21) จากการศึกษาครั้งนี้ยังพบยีนชนิด *blaKPC* จำนวน 3 สิ่งส่งตรวจ ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ซึ่งในประเทศไทยพบรายงานยีนชนิดนี้พบน้อยมากพบรายงาน ครั้งแรกใน ปีพ.ศ. 2557 เพียง 1 สิ่งส่งตรวจเท่านั้น

นอกจากนี้ในการศึกษายังพบยีน *blaMCR1* เป็นยีนที่ดื้อยา colistin 2 สิ่งส่งตรวจ ความหลากหลาย ของยีนค่อนข้างมาก ซึ่งข้อมูลเหล่านี้มีประโยชน์ในด้าน ระบาดวิทยาของเชื้อ เนื่องจากเชื้อสามารถส่งผ่านยีนข้าม สายพันธุ์ได้ ทำให้เกิดการแพร่กระจายอย่างรวดเร็วหาก ไม่มีมาตรการการป้องกันที่ดี และต้องมีการทำความเข้าใจที่ถูกต้องเผยแพร่ข้อมูลการดื้อยาของเชื้อ CRE ให้ แก่บุคลากรในโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้อง รมรณรงค์แพทย์ใน การใช้ยาที่ถูกต้องเหมาะสมในผู้ป่วย เหล่านี้ถือเป็น ปัญหาเร่งด่วนที่ทุกคนควรร่วมมือกันปฏิบัติ โรงพยาบาล สุรินทร์ได้มีนโยบายและมาตรการในการจัดการเชื้อดื้อยา อย่างบูรณาการ การใช้ยาอย่างสมเหตุผล (RDU) ร้อยละ 100 โดยความร่วมมือของสหวิชาชีพ จึงพบเชื้อ CRE ในภาพรวม (ปี พ.ศ. 2561-2564) มีอัตราต่ำกว่าใน เขตสุขภาพเดียวกัน รวมถึงในภาพรวมของประเทศอีกด้วย ดังนั้นหากได้นำข้อมูลบทวนและฟื้นฟูความรู้โดย การฝึกอบรมบุคลากรในการ โรงพยาบาลเกี่ยวกับเรื่อง เชื้อดื้อยา อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง โดยให้มีเนื้อหาเกี่ยวกับ สถานการณ์การติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพของโรงพยาบาล ระบาดวิทยาของเชื้อดื้อยาตลอดจนแนวทางการป้องกัน และควบคุมการแพร่กระจายเชื้อดื้อยา เพื่อให้บุคลากร ทุกกระดับได้รับรู้ปัญหาการติดเชื้อดื้อยา และมีความ

ตระหนักในการปฏิบัติร่วมกันอย่างเคร่งครัด ตลอดจน มีมาตรการปฏิบัติเพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อไปสู่ผู้ป่วย รายอื่น สิ่งแวดล้อมและชุมชนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ ดื้อยาหลายขนาน และเพื่อให้สามารถลดอัตราเชื้อดื้อยา ต่อไป

สรุป

จากการศึกษาข้อมูลครั้งนี้สะท้อนให้เห็นปัญหา การติดเชื้อดื้อยา CRE ในโรงพยาบาลสุรินทร์มีแนวโน้ม ที่เพิ่มขึ้นและพบยีนดื้อยามีความหลากหลาย ในช่วงที่ ผ่านมาคณะทำงานด้าน AMR ของโรงพยาบาลสุรินทร์ ได้ทบทวนข้อกำหนดมาตรการการควบคุมการแพร่ กระจายเชื้อดื้อยา ทำโครงการ AMR RDU day 5 round เพื่อกำกับการใช้ยาปฏิชีวนะให้มีความเหมาะสม ทำให้ พบเชื้อดื้อยาดำกว่าในเขตสุขภาพเดียวกัน ซึ่งข้อมูลที่ได้ จากการศึกษาสามารถนำมาร่วมกันพิจารณาเพื่อ ปรับปรุงแนวทางรวมถึงกระบวนการทำงานให้สามารถ ลดอัตราการติดเชื้อดื้อยาและป้องกันการแพร่กระจาย เชื้อดื้อยา CRE และเชื้อดื้อยาหลายขนานอื่นๆ ต่อไป

ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาที่พบมีความหลากหลายของ ยีนมากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งพบยีน *blaKPC* ที่มีรายงาน น้อยมากในประเทศไทย แต่พบในโรงพยาบาลสุรินทร์ ดังนั้นทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาล สุรินทร์ ควรมีโอกาสพัฒนาการตรวจหาชนิดของเอนไซม์ carbapenemase ในเบื้องต้นให้ได้ โดยสามารถใช้วิธี modified carbapenem inactivation method (mCIM) ที่แนะนำโดย Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) เพื่อให้สามารถรายงานการ พบเอนไซม์เชื้อดื้อยา carbapenem ได้อย่างรวดเร็วและ ถูกต้อง รวมถึงควรมีการทดสอบความไวต่อยา colistin ในตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่เป็นเชื้อ Enterobacteriaceae เพื่อใช้เป็นแนวทางให้แพทย์ในการเลือกยาที่จำเพาะและ ถูกต้องเหมาะสมในการรักษาผู้ป่วย เพื่อให้สามารถ จัดการและลดการแพร่กระจายเชื้อดื้อยาได้อย่างมี ประสิทธิภาพยั่งยืนตลอดไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลสุรินทร์ ผศ.(พิเศษ)พญ.สุนีย์ ชยางศุ อายุรแพทย์โรคติดเชื้อ โรงพยาบาลสุรินทร์ ผู้ให้คำปรึกษาการวิเคราะห์ข้อมูลและรูปแบบการวิจัย อาจารย์.ดร.อนุศักดิ์ เกิดสิน คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตสกลนครที่ตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อดื้อยารวมถึงเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิกที่ช่วยในการเก็บข้อมูลวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. นิธิมา สุ่มประดิษฐ์, ศิริตรี สุทธจิตต์, สิตานันท์ พูลผลทรัพย์, รุ่งทิพย์ ขวนชื่น, ภูษิต ประคองสาย. ภูมิทัศน์ของสถานการณ์และการจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย. กรุงเทพฯ : อักษรกราฟฟิก แอนด์ดีไซน์ ; 2558.
2. Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN, Jones RN. Trends in carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Europe and the Americas: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2007-09). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(6):1409-11. doi: 10.1093/jac/dkr081.
3. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 2012;27(2): 128-42. doi: 10.3904/kjim.2012.27.2.128.
4. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(12):5046-54. doi: 10.1128/AAC.00774-09.
5. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):15-22. doi: 10.1128/AAC.48.1.15-22.2004.
6. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(7):1597-606. doi: 10.1093/jac/dks121.
7. อรรพรรณ โษษฐิเวช. ความชุกของเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลมุกดาหาร. วารสารวิชาการกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ 2563;16(2):47-56.
8. นิจิตยา สุวรรณสม, เฉลิมชัย บุญเลา, ยุพา ศรีวิราช, กิตติทัต ทานท่า, เอกชัย เครือแก่นแก้ว, จุฑามาศ เทพมาลีและคณะ. ความชุกของเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย ระหว่างปี พ.ศ.2559-2563. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2565;31(3):522-30.
9. ธารทิพย์ มุกดาเพชรรัตน์. ความชุกของเชื้อ Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) และมาตรการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อในผู้ป่วยในโรงพยาบาลตรารัต. วารสารวิชาการกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ 2563;15(3):51-61.
10. Netikul T, Kiratisin P. Genetic Characterization of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and the Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST340 at a University Hospital in Thailand. *PLoS One* 2015;10(9): e0139116. doi: 10.1371/journal.pone.0139116.
11. ชลดา ผิวผ่อง. อุบัติการณ์การติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา Carbapenams โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี. วารสารวิชาการแพทย์ เขต 11 2559;30(2):1-6.

12. ภคนันท์ สาดสี. ความชุกของเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก. วารสารสถาบันบำราศนราดูร 2562;13(2):78-86.
13. Xu Y, Gu B, Huang M, Liu H, Xu T, Xia W, et al. Epidemiology of carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) during 2000-2012 in Asia. J Thorac Dis 2015;7(3):376-85. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.33.
14. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center. Situation Antimicrobial Resistance [internet]. 2021. [cited 2022 Nov 12]. Available from:URL:http://narst.dmsc.moph.go.th/Regional Health2564.pdf
15. สุทธิพร คงเพ็ญ. การตรวจหาเชื้อในวงศ์ Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา Carbapenem ที่แยกจากผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช. วารสารสุขภาพและการศึกษา 2564;1(3):56-67.
16. Singpoltan N. Carbapenems Resistant Enterobacteriaceae surveillance in Maharat Nakhonratchasima Hospital. J Med Technol Assoc Thai 2014;42(2):4931-9. Corpus ID: 70578036
17. วีรธรณ อาชีวะ. ความชุกของเอนไซม์ดื้อยา Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า ปีพ.ศ. 2555-2556. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิกโรงพยาบาลพระปกเกล้า 2559;33(4):314-25.
18. Laolerd W, Akeda Y, Preeyanon L, Ratthawongjirakul P, Santanirand P. Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae from Bangkok, Thailand, and Their Detection by the Carba NP and Modified Carbapenem Inactivation Method Tests. Microb Drug Resist 2018;24(7): 1006-11. doi: 10.1089/mdr.2018.0080.
19. วิภา น้อยท่าช้าง, วีระพงศ์ ปรัชญาสิทธิกุล, รัตนา ลาวัณ. สถานการณ์เชื้อ Klebsiella pneumoniae ดื้อยา Carbapenem ในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ.2558-2560. วารสารสถาบันบำราศนราดูร 2563;14(1):1-9.
20. Yungyuen T, Chatsuan T, Plongla R, Kanthawong S, Yordpratum U, Voravuthikunchai SP, et al. Nationwide Surveillance and Molecular Characterization of Critically Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Results of the Research University Network Thailand Study. Antimicrob Agents Chemother 2021;65(9):e0067521. doi: 10.1128/AAC.00675-21.
21. Wongprasit P, Champadaeng S, Chansri S, Boontawee S, Jitthai S, Malathum K. Epidemiology and Clinical Review of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae New Delhi Metallo Betalactamase (NDM-I) in Buriram Hospital. KKMJ 2012;36(3):46-51.