SJHSci

Suranaree Journal of Health Science

Research Article

ความสัมพันธ์ของเชื้อดื้อยาและปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช

Correlation Between Antimicrobial Resistance and Antibiotic Use in Thungsong Hospital, Nakhon Si Thammarat Province

ประมวล สวนจันทร์[*]

Pramual Suanchan[*]

ABSTRACT

Background: Antimicrobial resistance of bacteria (AMR) is continuously increasing around the world. According to the Thailand Antimicrobial Resistance Management Strategic Plan, it is necessary to rely on effective, reliable, and comprehensive information to achieve the goal of controlling and preventing the spread of AMR. All of these require standardized microbiology labs, patient infectious disease databases, and patient-derived antimicrobial medication information.
Objectives: To study the relationship between antimicrobial use dosage and antimicrobial resistance in Thungsong Hospital, Nakhon Si Thammarat Province.
Method of study: Evaluating retrospective data. Antimicrobial resistance of four bacterial strains, namely *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumonia*, from 2015-2021.
Results: *P. aeruginosa* was found to be susceptible to Ciprofloxacin. The percentage of resistant strains considerably declined in a downward direction (p = 0.021). *K. pneumoniae* is susceptible to Ertapenem, Gentamycin, and Meropenem in an increasing direction (p = 0.006, 0.037 and 0.016 respectively) and *E. coli* is susceptible to Meropenem and Piperacillin/Tazobactam. *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* were related in the same direction to the use of Ceftazidime (r = 0.84, p = 0.019 and r = 0.82, p = 0.023)
Conclusions: The increase in ceftazidime use may be due to an increase in the number of hospital stays and when correlated with antimicrobial resistance rates. It was found to be associated with *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*. Therefore, hospital should continue to increase long-term prevention and control measures for drug resistance.

Keywords: Antimicrobial; Antimicrobial Resistance; Amount of Antimicrobial use

ARTICLE INFO

Article History:
Received : April 07, 2023
Revised : June 12, 2023
Accepted : June 12, 2023

[*] *วท.บ (เทคนิคการแพทย์) กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช*

[*] *Department Medical Technology and Clinical Pathology, Thungsong hospital, Nakhon Si Thammarat Province, Thailand.*

[*] *Corresponding author, E-mail: pramual00lab@gmail.com*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: การดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียนับวันทวีความรุนแรงและเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วโลก เพื่อบรรลุเป้าหมายในการป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา จำเป็นต้องเฝ้าระวังและให้ความสำคัญกับข้อมูลอย่างถูกต้อง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาแนวโน้มของอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียและศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลทุ่งสง

วิธีการศึกษา: ศึกษาจากข้อมูลย้อนหลังในโรงพยาบาล ของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในเชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิด ได้แก่ *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli,* และ *K. pneumoniae* ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558-2564

ผลการศึกษา: ร้อยละของเชื้อ *P. aeruginosa* มีความไวต่อยา Ciprofloxacin ในทิศทางที่ลดลง ($p = 0.021$) แต่ยา Piperacillin/Tazobactam มีความไวในทิศทางเพิ่มขึ้น ($p = 0.002$) เชื้อ *K. pneumoniae* มีความไวต่อยา Ertapenem, Gentamycin และ Meropenem ในทิศทางเพิ่มขึ้น ($p = 0.006$, $p = 0.037$, และ $p = 0.016$) และเชื้อ *E. coli* มีความไวต่อยา Meropenem และ Piperacillin/Tazobactam ในทิศทางเพิ่มขึ้น ($p = 0.013$ และ $p = 0.047$) เช่นกัน ส่วนแนวโน้มของการใช้ยา Ceftazidime เพิ่มขึ้น ($p = 0.016$) และพบเชื้อ *P. aeruginosa* และเชื้อ *K. pneumoniae* มีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันกับการใช้ยา Ceftazidime ($r = 0.84$, $p = 0.019$ และ $r = 0.82$, $p = 0.023$)

สรุป: ปริมาณการใช้ยา Ceftazidime ที่เพิ่มขึ้น อาจเกิดจากจำนวนวันนอนโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้นและ พบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *P. aeruginosa* และ *K. pneumoniae* ดังนั้นโรงพยาบาลควรเพิ่มมาตรการป้องกันและการควบคุมปัญหาการเกิดเชื้อดื้อยาในระยะยาวต่อไป

คำสำคัญ: ยาต้านจุลชีพ; เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ; ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ

บทนำ

การดื้อยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial resistance: AMR) ของเชื้อแบคทีเรียนับวันจะทวีความรุนแรงมากขึ้นและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง จนกลายเป็นภัยคุกคามความมั่นคงทางสุขภาพ เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียสามารถแพร่กระจายอย่างไร้พรมแดนทั่วโลก อีกทั้งยังสามารถแพร่กระจายระหว่างคน สัตว์และสิ่งแวดล้อมได้อีกด้วย (Chanvatik, 2017; Kasimanickam *et al*., 2021; Tangjitwattanachai and Sakhong, 2022) จากสถานการณ์ในปัจจุบันของประชากรทั่วโลก พบว่ามีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยาประมาณ 700,000 คน ต่อปี และหากไม่เร่งแก้ไขปัญหานี้ในปี 2593 คาดการณ์ว่าอัตราการเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยา อาจสูงถึง 10 ล้านคน (World Health Organization, 2021) สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทยก็ค่อนข้างน่าเป็นห่วง เนื่องจากพบว่ามีการติดเชื้อดื้อยาประมาณ 88,000 ครั้งต่อปี มีผู้เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาประมาณ 38,000 ราย (Phumart *et al*., 2012) จำเป็นต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น 3.24 ล้านวัน และค่าใช้จ่ายสำหรับยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาการติดเชื้อดื้อยา คิดเป็น 2,539-6,084 ล้านบาท ทำให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจโดยรวมสูงถึง 4.2 หมื่นล้านบาทหรือประมาณร้อยละ 0.6 ของผลิตภัณฑ์มวลรวมประชาชาติ (Gross Domestic Product: GDP) และมีแนวโน้มในการดื้อยาสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง (Ministry of Public Health, 2018)

ในปัจจุบัน ทุกประเทศทั่วโลกรวมถึงประเทศไทย กำลังเข้าสู่ “ยุคหลังยาปฏิชีวนะ (post-antibiotic era)” ซึ่งเป็นยุคที่การเจ็บป่วยจากการติดเชื้อแบคทีเรียเพียงเล็กน้อย อาจทำให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ (Ministry of

Public Health, 2018; Samarkos *et al*., 2021) โดยมีสาเหตุมาจากการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมในบุคลากรสาธารณสุข ผู้ป่วย ประชาชน สังคม และหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ไม่ว่าจะเป็นการใช้มากเกินความจำเป็น การใช้โดยไม่ทราบข้อบ่งชี้ในการป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายของการติดเชื้อ รวมทั้งการขาดความตระหนักถึงขนาดของปัญหา ความสำคัญ ความเร่งด่วนและความรุนแรงของการดื้อยาของแบคทีเรีย สิ่งเหล่านี้เป็นปัจจัยที่สำคัญที่กระตุ้นให้เกิดการดื้อยาต้านจุลชีพเร็วขึ้น (Chanvatik, 2017; Ministry of Public Health, 2018; Chernov *et al*., 2019; Wechakul and Rimdusit, 2021; Blackman *et al*., 2022) ทำให้ยาต้านจุลชีพที่ในอดีตเคยใช้ได้ผลกลับใช้ไม่ได้ผลแล้วในปัจจุบัน

เชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่เป็นปัญหาสำคัญทั่วโลกมี 6 ชนิด กำหนดโดยใช้อักษรย่อ ESKAPE (De Socio *et al*., 2019) ซึ่งได้แก่ *Enterococcus faecium (E. faecium), Staphylococcus aureus (S. Aureus), Klebsiella pneumonia (K. Pneumonia), Acinetobacter baumannii (A. baumannii), Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* และ *Escherichia coli (E. coli)* จากการรวบรวมข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ พ.ศ.2558 ร่วมกับเครือข่ายโรงพยาบาล 60 แห่งทั่วประเทศไทย พบว่า การดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในโรงพยาบาลเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *K. pneumonia, A. baumannii, P. aeruginosa,* และ *E. coli* (Ministry of Public Health, 2018) และจากการศึกษาหลาย ๆ การศึกษาก็ยืนยันว่าการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเหล่านี้เป็นสิ่งที่น่ากังวล (Buachum and Zhoutrakun, 2020; Morrison and Zembower, 2020; Haseeb *et al*., 2021; Thamlikitkul, 2022)

กระทรวงสาธารณสุขและภาคีเครือข่ายได้ตระหนักถึงความสำคัญของปัญหาแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพจึงจัดทำแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 (Ministry of Public Health, 2018) ขึ้น เพื่อป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาโดยมีการกำหนดกรอบการทำงานร่วมกัน เพื่อลดอัตราการป่วย การตาย และลดการสูญเสียทางเศรษฐกิจจากแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ และเพื่อให้การดำเนินการเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและบรรลุวัตถุประสงค์ จำเป็นต้องอาศัยการเฝ้าระวังอย่างมีประสิทธิภาพจากฐานข้อมูลเกี่ยวกับโรคติดเชื้อของผู้ป่วย และข้อมูลยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยที่ได้รับอย่างถูกต้องและครบถ้วน รวมถึงให้ความสำคัญต่อการควบคุมและการป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสถานการณ์ของการระบาดของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ นอกจากนี้ข้อมูลจากการเฝ้าระวังนี้ ยังนำมาใช้เป็นแนวทางสำหรับการรักษาโดยการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ดังนั้นการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพควรมีการดำเนินการทั้งในสถานพยาบาลและในระดับชาติเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้อง ครบถ้วนและเกิดประสิทธิภาพ อีกทั้งจำเป็นต้องอาศัยห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยาที่มีมาตรฐานและมีฐานข้อมูลเกี่ยวกับโรคติดเชื้อของผู้ป่วยและข้อมูลยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยที่ได้รับด้วย (Thamlikitkul, 2011)

ในปัจจุบันกลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาโรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช มีรายงานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบว่าเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพที่มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นภายในโรงพยาบาลทุ่งสง แต่ยังไม่มีการศึกษาและรวบรวมข้อมูลมาวิเคราะห์เกี่ยวกับความสัมพันธ์ของเชื้อดื้อยาและปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลทุ่งสง ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแนวโน้มของอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาต้านจุลชีพภายใน

โรงพยาบาลทุ่งสง ซึ่งผลที่ได้จะสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลในการกำหนดนโยบายและมาตรการสำหรับการจัดการเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพอย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบการศึกษาวิจัย การศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยภาคตัดขวางเชิงพรรณนา (Cross sectional descriptive research) โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective data) และใช้ข้อมูลการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียทั้ง 4 ชนิด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558-2564 ที่ตรวจพบที่โรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราชทั้งหมด จำนวน 8,198 ครั้ง

2. เครื่องมือและวิธีเก็บรวบรวมข้อมูล เก็บข้อมูลดังต่อไปนี้

2.1 ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดของแผนกผู้ป่วยใน และแสดงข้อมูลในรูปแบบของ defined daily dose ต่อ 100 วันนอน (DDD/100 patient-day)

2.2 อัตราการพบเชื้อดื้อยา แสดงในรูปแบบของจำนวนการแยกเชื้อ (isolation) ต่อ 1,000 วันนอน

2.3 อัตราการดื้อยาคำนวณด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปจากเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ MicroScan WalkAway - 40/96 Plus โดยใช้โปรแกรม LabPro จากการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพและรายงานผลเป็น Intermediate susceptible และ Resistance ด้วยวิธี Diffusion และ วิธี Microdilution ตามข้อกำหนดของ The Clinic and Laboratory Standards Institute (CLSI)

โดยมีเกณฑ์ในการคัดเข้าและเกณฑ์ในการคัดออก ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า ประกอบด้วย 1) เป็นเชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิด ได้แก่ *A. baumannii*, *P. Aeruginosa, E. coli* และ *K. pneumoniae* 2) เป็นเชื้อแบคทีเรีย *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* ที่มีผลทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ Amikacin, Ciprofloxacin, Cefotaxime, Ceftazidime, Piperacillin/Tazobactam และ Meropenem 3) เป็นเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่มีผลทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ Amikacin Ciprofloxacin, Cefotaxime, Ceftazidime, Ertapenem, Gentamycin, Meropenem และ Piperacillin/Tazobactam

เกณฑ์การคัดออก ประกอบด้วย 1) ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิด ที่พบภายหลังว่าข้อมูลไม่ครบถ้วน และ/หรือ 2) เชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิด ที่พบว่าซ้ำจากสิ่งส่งตรวจในผู้ป่วยรายเดียวกันในภายหลัง

3. การวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์แนวโน้มปริมาณการใช้ยา อัตราพบเชื้อดื้อยา และอัตราการดื้อยาด้วย Linear regression analysis และวิเคราะห์ข้อมูลความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพ ปี พ.ศ. 2558-2564 ด้วย Pearson's coefficient ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

4. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม การศึกษาครั้งนี้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ รหัสโครงการ WU-EC-AL-2-315-65 เมื่อวันที่ 20 ธันวาคม พ.ศ. 2565 จากนั้นจึงได้ดำเนินการวิจัยและเก็บข้อมูล โดยมีขั้นตอนดังนี้ 1) ทำหนังสือขออนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช 2) ดึงข้อมูลจากโปรแกรมสำเร็จรูปจากเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ MicroScan WalkAway - 40/96 Plus โดยใช้โปรแกรม LabPro 3) ตรวจสอบความครบถ้วนและความถูกต้องของข้อมูลแล้วนำไปวิเคราะห์

ผลการวิจัย

จำนวนวันนอนของผู้ป่วยในปี พ.ศ.2558 ถึง พ.ศ. 2564 เท่ากับ 82,373, 89,687, 100,811, 93,057, 97,002 และ 104,714 วัน ตามลำดับ และจำนวนการแยกเชื้อทั้งหมดที่พบ เท่ากับ 701, 683, 998, 1,290, 1,552, 1,790 และ 1,722 ครั้งตามลำดับ และจากการวิเคราะห์อัตราการดื้อยาต้านจุลชีพ พบว่า เชื้อแบคทีเรีย *A. baumannii* ไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพทุกตัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

เชื้อแบคทีเรีย *P. aeruginosa* มีแนวโน้มว่ามีการดื้อยาต้านจุลชีพ Ciprofloxacin และ Piperacillin/Tazobactam อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ *p*-value เท่ากับ 0.021 และ 0.002 ตามลำดับ ส่วนยาต้านจุลชีพตัวอื่นไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพ

เชื้อแบคทีเรีย *K. pneumoniae* มีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อยาต้านจุลชีพ Ertapenem, Gentamycin และ Meropenem อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ *p*-value เท่ากับ 0.006, 0.037 และ 0.016 ตามลำดับ ส่วนยาต้านจุลชีพตัวอื่นไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพ

และสุดท้ายคือเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* มีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อยาต้านจุลชีพ Meropenem และ Tazobactam อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ *p*-value เท่ากับ 0.013 และ 0.047 ตามลำดับ ส่วนยาต้านจุลชีพตัวอื่นไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพ (ตารางที่ 1)

Table 1. Trends in Bacterial Antimicrobial Resistance Rates

Organisms/ Antimicrobial	Percentage of drug-resistant bacteria in a year							*p*-value
	2558	2559	2560	2561	2562	2563	2564	
Acinetobacter baumannii								
Amikacin	55.60	19.20	59.60	46.20	52.87	64.90	59.07	0.274
Ciprofloxacin	52.90	46.20	69.70	59.31	65.96	72.8.3	56.00	0.593
Cefotaxime	81.50	46.20	75.75	60.68	68.06	75.84	70.76	0.787
Ceftazidime	81.50	38.50	73.74	60.68	65.96	75.09	67.07	0.794
Piperacillin/Tazobactam	52.85	66.38	56.24	38.67	66.24	70.40	72.55	0.258
Meropenem	59.30	30.80	70.70.	50.34	63.15	70.94	67.07	0.235
Pseudomonas aeruginosa								
Amikacin	11.50	14.50	11.71	6.13	7.92	13.02	4.11	0.171
Ciprofloxacin	30.80	29.10	15.62	9.20	13.21	14.94	8.98	0.021*
Cefotaxime	88.50	95.20	100.00	95.84	86.78	96.72	98.78	0.488
Ceftazidime	38.50	32.30	24.21	20.24	25.99	22.98	23.97	0.059
Piperacillin/Tazobactam	15.17	23.85	31.25	35.85	41.67	57.48	47.57	0.002**
Meropenem	17.30	24.20	22.23	12.26	18.89	21.07	16.10	0.586
Klebseilla pneumoniae								
Amikacin	0.00	3.70	1.86	0.00	7.29	2.15	1.94	0.587
Ciprofloxacin	36.70	41.50	37.85	32.95	38.02	40.08	33.90	0.548
Cefotaxime	43.90	45.10	65.14	14.04	55.11	48.92	46.00	0.967
Ceftazidime	38.80	45.10	51.86	46.96	48.95	48.92	46.00	0.262
Ertapenem	0.39	1.27	3.27	4.10	5.81	5.98	4.80	0.006*
Gentamycin	25.25	34.80	28.97	21.96	25.00	20.04	14.03	0.037*
Klebseilla pneumoniae								
Meropenem	0.88	1.80	1.09	1.89	9.06	10.99	7.99	0.016**
Piperacillin/Tazobactam	7.26	6.79	4.84	6.82	7.53	8.57	7.37	0.313
Escherichia coli								
Amikacin	0.50	0.70	1.07	0.97	1.06	0.12	1.04	0.838
Ciprofloxacin	56.30	58.50	58.09	59.50	64.00	60.00	58.02	0.313
Cefotaxime	41.50	48.10	59.03	51.92	54.07	47.00	40.02	0.778
Ceftazidime	24.60	23.70	51.08	44.98	49.06	47.00	44.97	0.077
Ertapenem	0.21	2.54	2.30	3.09	3.08	2.20	3.55	0.362
Gentamycin	30.00	40.14	37.05	33.98	33.06	33.00	29.08	0.346
Meropenem	0.50	0.70	1.09	0.97	0.97	3.00	4.04	0.013*
Piperacillin/Tazobactam	3.35	4.21	6.17	7.53	6.71	5.57	7.58	0.047*

Linear regression analysis, *p < 0.05, **p < 0.01

แนวโน้มโดยรวมของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มดังกล่าวในระหว่างปี พ.ศ. 2558 ถึง พ.ศ. 2564 พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจาก 10.45 DDD/100 patient-day เป็น 15.33 DDD/100 patient-day และพบว่ามีแนวโน้มในการใช้ยา Ceftazidimeในปริมาณที่เพิ่มขึ้นจาก 1.25 DDD/100 patient-day เป็น 2.48 DDD/100 patient-day อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ *p*-value เท่ากับ 0.016 ส่วนยาต้านจุลชีพชนิดอื่นมีปริมาณการใช้คงที่ (ตารางที่ 2)

Table 2. Trends of Annual Consumption of Antimicrobial (DDD/100 patient-day)

Antimicrobial	Annual Antibiotics Consumption (DDD/100 patient-day)							*p*-value
	2558	2559	2560	2561	2562	2563	2564	
Amikacin	0.51	0.63	0.63	0.72	0.66	0.55	0.56	0.964
Ciprofloxacin	0.85	1.21	0.74	0.52	0.32	0.42	0.86	0.258
Cefotaxime	0.65	1.02	0.94	0.77	1.25	0.33	1.62	0.456
Ceftazidime	1.25	2.04	2.28	2.14	2.33	2.67	2.48	0.016*
Piperacillin/Tazobactam	1.5	1.93	2.1	2.48	1.26	2.7	3.09	0.117
Meropenem	2.1	2.76	3.27	3.58	3.91	4.55	3.11	0.077
Ertapenem	0.5	0.43	0.62	0.75	0.29	0.89	0.67	0.350
Norfloxacin	0.03	0.04	0.07	0.06	0.05	0.05	0.06	0.236
Gentamycin	3.06	2.46	2.08	2.27	2.26	2.35	2.88	0.789
DDD Total	10.45	12.52	12.73	13.29	12.33	14.51	15.33	0.008**

Linear regression analysis, *p < 0.05, **p < 0.01
DDD Includes only drugs that have been tested for 9 antimicrobial resistances.

เมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 ถึง พ.ศ. 2564 พบว่าเชื้อแบคทีเรีย *P. aeruginosa* และ *K. pneumoniae* มีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันกับปริมาณการใช้ยา Ceftazidime ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p-value เท่ากับ 0.019 และ 0.023 โดยมีค่าความสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.84 และ 0.82 ตามลำดับ ในการศึกษานี้ยังพบว่า การดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* มีความใกล้เคียงที่จะมีความสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยา Ceftazidime ที่ระดับ *p*-value เท่ากับ 0.05 และมีค่าความสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.75 ส่วนการดื้อยาของเชื้อตัวอื่น ๆ ไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (ตารางที่ 3)

Table 3. Correlations between antibiotic consumption

Antimicrobial resistance	Antimicrobial	R	*p*-value
Acinetobacter baumannii	Amikacin	-0.39	0.384
	Ciprofloxacin	-0.48	0.273
	Cefotaxime	-0.24	0.606
	Ceftazidime	-0.13	0.788
	Piperacillin/Tazobactam	0.18	0.703
	Meropenem	0.41	0.359
Pseudomonas aeruginosa	Amikacin	-0.27	0.564
	Ciprofloxacin	0.63	0.133
	Cefotaxime	0.07	0.887
	Ceftazidime	0.84	0.019*
	Piperacillin/Tazobactam	0.60	0.149
	Meropenem	0.02	0.971
Klebseilla pneumoniae	Amikacin	0.25	0.586
	Ciprofloxacin	0.22	0.632
	Cefotaxime	0.18	0.708
	Ceftazidime	0.82	0.023*
	Ertapenem	0.55	0.204
	Gentamycin	0.07	0.888
	Meropenem	0.74	0.056
	Piperacillin/Tazobactam	0.15	0.748
Escherichia coli	Amikacin	0.60	0.158
	Ciprofloxacin	-0.68	0.091
	Cefotaxime	-0.11	0.808
	Ceftazidime	0.75	0.050
	Ertapenem	0.62	0.138

Antimicrobial resistance	Antimicrobial	R	*p*-value
	Gentamycin	-0.14	0.763
	Meropenem	0.40	0.380
	Piperacillin/Tazobactam	0.51	0.242

Pearson's correlation coefficient, *p < 0.05

อภิปรายผล

จากการศึกษาในครั้งนี้ พบว่า เชื้อแบคทีเรีย *P. aeruginosa* ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่มักก่อโรคในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันร่างกายต่ำหรือผู้ป่วยหนักที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน (Yingkhajorn *et al*., 2021) มีแนวโน้มต่อการดื้อยาต้านจุลชีพ Ciprofloxacin และ Piperacillin/Tazobactam อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเกิดจากจำนวนวันนอนโรงพยาบาลทุ่งสงของผู้ป่วยที่เพิ่มสูงขึ้นในทุกปี แตกต่างจากการศึกษาของมัชฌิมา เวชกุลและสมฤดี ริมดุสิต (Wechakul and Rimdusit, 2021) ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาต้านเชื้อจุลชีพในโรงพยาบาลกระบี่ พบว่ามีเพียงยา Amikacin เพียงตัวเดียวและยังแตกต่างจากการศึกษาของ Gong และคณะ (2022) ที่พบว่ามีเพียงยา Ceftazidime ที่มีแนวโน้มต่อการดื้อยาต้านจุลชีพ ของเชื้อแบคทีเรีย *P. aeruginosa* (Gong *et al*., 2022)

ส่วนเชื้อแบคทีเรีย *K. pneumoniae* มีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อยาต้านจุลชีพ Ertapenem, Gentamycin และ Meropenem สอดคล้องกับการศึกษาของชุติมาภรณ์ ไชยสงค์และคณะ (Chaiysong *et al*., 2019) และยังมีอีกการศึกษาที่พบว่า เชื้อ *K. pneumoniae* มีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อต่อยาต้านจุลชีพสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและอัตราการดื้อยาก็สัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยา Meropenem (Medic *et al*., 2023) นอกจากนี้ข้อมูล 5 ปีย้อนหลัง (พ.ศ. 2559-2563) จากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand) พบเชื้อ *K. pneumoniae* มีแนวโน้มดื้อต่อยาต้านจุลชีพในกลุ่ม Carbapenems ได้แก่ Ertapenem, Imipenem, Meropenem สูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง (National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand, 2020) ด้วยเช่นเดียวกัน

นอกจากนี้จากการศึกษายังพบว่าเชื้อ *E. coli* มีแนวโน้มของอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย Meropenem และ Piperacillin/Tazobactam เช่นเดียวกันกับการศึกษาของมัชฌิมา เวชกุลและสมฤดี ริมดุสิต (Wechakul and Rimdusit, 2021) และการศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาสารคามของชุติมาภรณ์ ไชยสงค์และคณะ (Chaiysong *et al*., 2019) เชื้อ *E. coli* มีแนวโน้มของอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียต่อยา Meropenem ด้วยเช่นกัน

จากผลการวิจัยยังพบอีกว่า *A. baumannii* ไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพทุกตัวและไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพอีกด้วย ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของชุติมาภรณ์ ไชยสงค์และคณะ (Chaiysong *et al*., 2019) ที่ไม่พบความสัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของเชื้อด้วยเช่นกัน เนื่องจากมีอัตราการดื้อยาสูงอยู่แล้วตั้งแต่เริ่มทำการศึกษา

เมื่อพิจารณาปริมาณการใช้ยาที่มีแนวโน้มในการใช้ยาเพิ่มขึ้นซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของมัชฌิมา เวชกุลและสมฤดี ริมดุสิตที่พบว่ามีการใช้ยา Ceftazidime เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน (Wechakul and Rimdusit, 2021) อีกทั้งเป็นยาที่ให้ความสามารถในการออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่กว้างและให้ผลดีต่อการรักษา จึงทำให้มีแนวโน้มการใช้ยาดังกล่าวเพิ่มขึ้น (Thairach, 2018) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ใส่ท่อและเครื่องช่วยหายใจนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า 7 วัน ซึ่งมีโอกาสติดเชื้อได้มากกว่าผู้ป่วยทั่วไป (Kovitangkoon *et al*., 2018)

และในการศึกษาปริมาณการสั่งใช้ยาต้านแบคทีเรียชนิดฉีดในหน่วย defined daily dose (DDD) ในผู้ป่วยในโรงพยาบาลชัยภูมิพบว่ามีปริมาณการสั่งใช้ยา Ceftazidime มากเป็นอันดับ 3 ของการใช้ยาต้านเชื้อแบคทีเรียชนิดฉีดทั้งหมด (Yooyong and Phumiruttanaprapin, 2023)

ดังนั้นโรงพยาบาลควรมีการจัดการภาวะดื้อยาต้านจุลชีพอย่างบูรณาการ โดยนำข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมาประกอบการสั่งจ่ายยา หรือยกเลิกการสั่งจ่ายยาที่เกินความจำเป็นหลังจากได้รับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และกำหนดแนวทางปฏิบัติที่ครอบคลุมการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาทางระบาดวิทยา ทบทวนการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาทางห้องปฏิบัติการ การป้องกันการติดเชื้อและควบคุมการแพร่กระจายเชื้อในโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังควรควบคุม กำกับ ดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมให้สอดคล้องกับข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

สรุป

การศึกษาแนวโน้มของอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียพบว่าเชื้อแบคทีเรีย *A. baumannii* ไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาต้านจุลชีพทุกตัว เชื้อ *P. aeruginosa* มีแนวโน้มว่ามีการดื้อยาต้านจุลชีพ Ciprofloxacin และ Piperacillin/Tazobactam เชื้อแบคทีเรีย *K. pneumoniae* มีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อยาต้านจุลชีพ Ertapenem Gentamycin และ Meropenem ส่วนเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* มีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อยาต้านจุลชีพ Meropenem และ Tazobactam ปริมาณการใช้ยา Ceftazidime มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อชนิด *P. aeruginosa* และ *K. pneumoniae* ที่มีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันกับการใช้ยา Ceftazidime อีกด้วย

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. การศึกษาครั้งนี้คำนวณการแยกเชื้อจากจำนวนของการพบเชื้อทั้งหมด การพบเชื้ออาจมีชนิดเดิมซ้ำได้ ซึ่งอาจสูงกว่าความเป็นจริง

2. ข้อมูล defined daily dose ในช่วง พ.ศ.2558-2559 ยังใช้การเก็บข้อมูลในรูปแบบจดบันทึก ข้อมูลอาจน้อยกว่าความเป็นจริงได้

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำผลวิจัยไปใช้

1. ควรเพิ่มความเข้มงวดในมาตรการป้องกันการติดเชื้อดื้อยา เพื่อควบคุมปัญหาการเกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้นในระยะยาว

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

1. ในการศึกษาครั้งต่อไปควรมีการจำกัดสิ่งส่งตรวจในกลุ่มเดียวกัน เพื่อลดโอกาสการปนเปื้อนและได้ผลการดื้อยาจากแบคทีเรียก่อโรคที่แท้จริง

2. ควรมีการศึกษาจำเพาะโรค แต่ละเชื้อและปัจจัยด้านการใช้ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เข้ามารับบริการ

3. ควรกำหนดชนิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่เป็นปัญหาสำคัญ และรวบรวมข้อมูลที่ตรวจพบเป็นระยะ ๆ เพื่อเฝ้าระวังและควบคุมเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ และป้องกันการแพร่กระจายอย่างทันท่วงที

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกร สุรศักดิ์ ไชยสงค์ รองคณบดีฝ่ายบริหาร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม และคุณพุฒิสันต์ รัตนชู พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ กลุ่มงานการพยาบาลออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช ที่ให้คำแนะนำช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูลเป็นอย่างดีตลอดการศึกษา

เอกสารอ้างอิง

Blackman, L.D., Sutherland, T.D., De Barro, P.J., Thissen, H., and Locock, K.E.S. (2022). Addressing a future pandemic: How can non-biological complex drugs prepare us for antimicrobial resistance threats. Materials Horizons, 9(8):2,076-2,096. https://doi.org/10.1039/D2MH00254J

Buachum, S., Jowtragoon, P., and Wongphachan, S. (2020). Factors Associated with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infection among Inpatient Department of Phichit Hospital. Phicit Public Health Research and Academic Journal, 1(1):1-9. (in Thai)

Chaiysong, C., Tiyapak, P., Pinake, S., and Chaiyasong, S. (2019). Associations between Antibiotic Use and Resistance in Mahasarakham Hospital. Isan Journal of Pharmaceutical Sciences, 15(2):98-105. (in Thai)

Chanvatik, S. (2017). Surveillance of Antimicrobial Consumption in Thailand: A Foundation for Controlling Antimicrobial Resistance. Journal of Health System Research, 11(4):593-607. (in Thai)

Chernov, V.M., Chernova, O.A., Mouzykantov, A.A., Lopukhov, L.L., and Aminov, R.I. (2019). Omics of antimicrobials and antimicrobial resistance. Expert Opinion on Drug Discovery, 14(5):455-468. https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1588880

De Socio, G.V., Rubbioni, P., Botta, D., Cenci, E., Belati, A., Paggi, R., Pasticci, M.B., and Mencacci, A. (2019). Measurement and prediction of antimicrobial resistance in bloodstream infections by ESKAPE pathogens and Escherichia coli. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 19:154-160. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.05.013

Gong, W., Tang, W., Luo, L., Zhang, F., Cai, C., Zhang, J., Wu, X., Shang, J., Shu, X., Wang, T., Tu, D., Jin, Z., and Zheng, R. (2022). Trends and Correlation Between Antimicrobial Resistance and Antibiotics Consumption in a Specialist Children's Hospital from 2016 to 2021. Infection and Drug Resistance, 15:5,679-5,689. https://doi.org/10.2147/IDR.S381604

Haseeb, A., Faidah, H.S., Algethamy, M., Alghamdi, S., Alhazmi, G.A., Alshomrani, A.O., Alqethami, B.R., Alotibi, H.S., Almutiri, M.Z., Almuqati, K.S., Albishi, A.A., Elrggal, M.E., Mahrous, A.J., Khogeer, A.A., Saleem, Z., Iqbal, M.S., and Sheikh, A. (2021). Antimicrobial Usage and Resistance in Makkah Region Hospitals: A Regional Point Prevalence Survey of Public Hospitals. International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(1):254. https://doi.org/10.3390/ijerph19010254

Kasimanickam, V., Kasimanickam, M., and Kasimanickam, R. (2021). Antibiotics Use in Food Animal Production: Escalation of Antimicrobial Resistance: Where Are We Now in Combating AMR. Medical Sciences, 9(1):14. https://doi.org/10.3390/medsci9010014

Kovitangkoon, K., Sangsa, N., Kaewmafai, J., Putthanachote, N., and Sarakran, P. (2018). Factors associated with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection among admitted patients of Roi Et Hospital. Journal of Medicine and Health Sciences, 24(2):11-22. (in Thai)

Medic, D., Bozic, C.B., and Bajcetic, M. (2023). Impact of Antibiotic Consumption on Antimicrobial Resistance to Invasive Hospital Pathogens. Antibiotics, 12(2):259. https://doi.org/10.3390/antibiotics12020259

Ministry of Public Health. (2018). Thailand Antimicrobial Resistance Management Strategic Plan 2017-2021. (in Thai)

Morrison, L., and Zembower, T.R. (2020). Antimicrobial Resistance. Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America, 30(4):619-635. https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.06.004

National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand. (2020). (n.d.). Antimicrobial resistance 2000-2020 (12M). National Center for Antimicrobial Resistance Surveillance. Retrieved 15 March 2566, from http://narst.dmsc.moph.go.th

Phumart, P., Phodha, T., Thamlikitkul, V., Riewpaiboon, A., Prakongsai, P., and Limwattananon, S. (2012). Health and Economic Impacts of Antimicrobial Resistant Infections in Thailand: A Preliminary Study. Journal of Health Systems Research, 6(3):352-360. (in Thai)

Samarkos, M., Skouloudi, M., Anastasopoulou, A., and Markogiannakis, A. (2021). Restricted antimicrobial prescribing in an area of highly prevalent antimicrobial resistance. Infectious Diseases Now, 51(6):526-531. https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.05.002

Tangjitwattanachai, N. and Sakhong, D. (2022). Antimicrobial resistance of Escherichia coli in chicken meat, Muang, Mahasarakham province. Khon Kaen Agriculture Journal, 50(2):537-547. (in Thai)

Thairach, P. (2018). Trends in drug resistance incidence of Pediatric patients Sichon Hospital, Nakhon Sri Thammarat Province. Region 11 Medical Journal, 32(3):1213-1226. (in Thai)

Thamlikitkul, V. (2011). Antimicrobial Resistance: Importance for health system. Siriraj Medical Bulletin, 4(3):93-97. (in Thai)

Thamlikitkul, V., Tangkoskul, T., and Seenama, C. (2022). Fecal Carriage Rate of Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae as a Proxy Composite Indicator of Antimicrobial Resistance in a Community in Thailand. Open Forum Infectious Diseases, 6(10). https://doi.org/10.1093/ofid/ofz425 (in Thai)

Wechakul, M. and Rimdusit, S. (2021). Correlation between Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Consumption in Krabi Hospital. Health Science Journal of Thailand, 3(2):48-59. (in Thai)

World Health Organization. (2021). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/341666

Yingkhajorn, S., Sutthichot, S., Hongthong, N., Boonrod, T., Simla, W., and Sriraksa, S. (2021). Occurrence of Antimicrobial Resistance in Hospital: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Health Science, 30(5):916-927. (in Thai)

Yooyong, S. and Phumiruttanaprapin, S. (2023). Amount of Prescribing of Injectable Antibacterial Drugs in Defined Daily Dose (DDD) in Inpatients at Chaiyaphum Hospital. Thai Journal of Clinical Pharmacy, 29(1):1-12.