

การกระจายตัวของยีนที่ดื้อต่อยา Vancomycin ในเชื้อ Enterococci ที่เพาะแยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมุทรปราการ

อาทิตย์ ปิยะชัชวาล, มานพ สุทธิประภา

Distribution of Vancomycin Resistance Genes in Enterococci Isolated from Patient Specimens at Samutprakan Hospital

Arthit Piyachatchawal, Manop Suttiprapha

งานจุลชีววิทยาคลินิก/กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสมุทรปราการ

Clinical Microbiology Laboratory/Medical Technology and

Clinical Pathology Department, Samutprakan Hospital

บทคัดย่อ

การดื้อยาต้านจุลชีพส่งผลกระทบต่อคน สัตว์ อาหาร สิ่งแวดล้อม เป็นวิกฤติร่วมของทุกประเทศทั่วโลก ในประเทศไทย พบว่าเชื้อ Enterococci เป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญหรือพบเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลเมื่อผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เชื้อ Vancomycin Resistance Enterococci (VRE) ถูกจัดเป็นเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่มีความสำคัญ เนื่องจากเป็นเชื้อที่ส่งผลกระทบต่อ คน สัตว์ อาหารและ สิ่งแวดล้อม การติดตามแนวโน้มการดื้อยาของเชื้อก่อโรคมมีความสำคัญในด้านการรักษาและการป้องกัน รวมถึงใช้เป็นแนวทางในการวางมาตรการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล

การศึกษานี้เป็นการสำรวจหาการกระจายตัวของยีนที่ดื้อต่อยา Vancomycin ในเชื้อ Enterococci ที่เพาะแยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมุทรปราการ ซึ่งพบว่าเชื้อ Enterococci ที่เพาะแยกได้จากสิ่งส่งตรวจสูงที่สุดโดยเฉลี่ยคือ *Enterococcus faecalis* ร้อยละ 61.5 รองลงมาคือ *Enterococcus faecium* และ Other-Enterococci โดยคิดเป็นร้อยละ 33.9 และ 4.6 ตามลำดับ แต่พบว่าเชื้อ Enterococci ที่เป็น VRE สูงที่สุดเป็น *Enterococcus faecium* รองลงมาเป็น *Enterococcus faecalis* โดยคิดเป็นร้อยละ 5.3 และ 0.1 ตามลำดับ เชื้อ VRE ที่เก็บรวบรวมในช่วงเดือน มกราคม 2565 ถึงเดือนมิถุนายน 2566 มีจำนวน 48 สายพันธุ์และทั้งหมดพบเป็นเชื้อ *Enterococcus faecium* ทุกสายพันธุ์มียีน *vanA* ร้อยละ 100 และมีค่า Minimal Inhibitory Concentration (MIC) ของยา Vancomycin > 256 µg/ml. พบว่าเชื้อมีความไวต่อยา Teicoplanin ร้อยละ 62 นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อ VRE มีความไวต่อยา Linezolid, Daptomycin และ Tetracycline ร้อยละ 100, 94 และ 82 ตามลำดับ

คำสำคัญ: VRE, Enterococci, Vancomycin Resistance

Abstract

Antimicrobial resistance poses a global crisis, affecting humans, animals, food, and the environment. In Thailand, Enterococci are recognized as important pathogens in nosocomial infections. Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) are classified as high-priority drug-resistant bacteria due to their significant impact on human health, animals, food, and the environment. Therefore, monitoring drug resistance trends is crucial for effective treatment, prevention, and developing guidelines for infection control in hospitals.

This study surveyed the distribution of vancomycin-resistant genes in Enterococci isolated from patient specimens at Samutprakan Hospital. The highest proportion of isolates was identified as *Enterococcus faecalis* (61.5%), followed by *Enterococcus faecium* (33.9%) and other Enterococci (4.6%). However, the highest rates of VRE were found in *Enterococcus faecium* (5.3%), followed by *Enterococcus faecalis* (0.1%). Of the 48 VRE strains collected between January 2022 and June 2023, all (100%) were identified as *Enterococcus faecium*. Moreover, all strains harbored the *vanA* gene, with a vancomycin Minimal Inhibitory Concentration (MIC) value of > 256 µg/ml.

Interestingly, 62% of the strains were sensitive to Teicoplanin. Additionally, VRE strains exhibited sensitivity to Linezolid (100%), Daptomycin (94%), and Tetracycline (82%).

Keywords: VRE, Enterococci, Vancomycin resistance

บทนำ

การดื้อยาด้านจุลชีพส่งผลกระทบต่อคน สัตว์ อาหาร สิ่งแวดล้อม และเป็นวิกฤติร่วมของทุกประเทศทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2562 พบว่าทั่วโลกมีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพสูงถึง 49.5 ล้านคน ในจำนวนนี้มีผู้เสียชีวิตโดยตรงจากการติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพประมาณปีละ 1.27 ล้านคน¹ นอกจากนี้ธนาคารโลกคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2593 สถานการณ์การดื้อยาด้านจุลชีพจะส่งผลให้ผลิตภัณฑ์ในประเทศรายปีของทั่วโลก (Annual Global Gross Domestic Products) ลดลงร้อยละ 1.1 - 3.8 พบว่าประเทศที่มีรายได้น้อยถึงปานกลางจะลดลงมากกว่าร้อยละ 5 และทำให้คนจำนวน 28.3 ล้านคน เข้าสู่ภาวะความยากจนรุนแรง (extremely poverty)¹ สำหรับประเทศไทยประมาณการในช่วงปี พ.ศ. 2553 พบว่าคนไทยติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพปีละ 88,000 คน ทำให้ต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้นรวม 3.24 ล้านวัน มีมูลค่าการรักษาอย่างน้อย 6,000 ล้านบาท และเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพประมาณปีละ 38,000 คน คิดเป็นการสูญเสียทางเศรษฐกิจไม่ต่ำกว่า 40,000 ล้านบาท¹⁻² ดังนั้นประเทศไทยจึงได้คัดเลือกเชื้อสำคัญที่ต้องเฝ้าระวัง 9 ชนิดที่เป็นปัญหาของประเทศไทย จากระบบเฝ้าระวังที่ใช้ข้อมูลเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพทุกชนิดจากงานประจำ มาเพื่อทำการเฝ้าระวังแบบ case finding เป็นการเฉพาะ ซึ่งหนึ่งในเชื้อที่ต้องเฝ้าระวังคือเชื้อ Enterococci ที่ดื้อต่อยา Vancomycin (Vancomycin Resistance Enterococci -- VRE) โดย VRE ยังถูกจัดในรายการแบคทีเรียดื้อยาที่มีความสำคัญสูงอีกด้วย เนื่องจากเป็นเชื้อที่ส่งผลกระทบต่อ คน สัตว์ อาหารและสิ่งแวดล้อม²⁻³

Enterococci เป็นเชื้อแกรมบวกรูปกลม เรียงตัวเป็นสายสั้นๆ พบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2442 ใน ทางเดินอาหารของมนุษย์ เดิมจัดเป็นสมาชิกของ Genus Streptococci ที่มี Lancefield Group D Antigen จึงถูกเรียกว่า Enterococcal Group D Streptococci เพื่อแยกออกจากเชื้ออื่นใน Group D Streptococci เนื่องจากมีปฏิกิริยาทางชีวเคมีหลายประการที่ต่างจาก Genus Streptococci เช่น เจริญได้ที่อุณหภูมิ 10 และ 45 องศาเซลเซียส ที่ระดับ pH 9.6 อาหารที่มีเกลือความเข้มข้นสูงร้อยละ 6.5 รวมถึงสามารถทนต่ออุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสได้นาน 30 นาที สามารถเจริญในอาหารที่มีน้ำดีร้อยละ 40 และย่อยสลาย Esculin ที่อยู่ในอาหารเลี้ยงเชื้อได้ นอกจากนี้ยังให้ผลการทดสอบ Pyrrolidonyl arylamidase (PYR) เป็นบวก จึงได้มีการย้ายเชื้อ Streptococci ในสายพันธุ์ที่มีคุณสมบัติดังกล่าวออกมาอยู่ใน Genus ใหม่คือ Enterococci เชื้อ Enterococci จัดอยู่ในกลุ่ม Facultative Anaerobe ให้ผลลบในการทดสอบ Catalase สามารถพบอาศัยใน คน สัตว์ พืช และสิ่งแวดล้อมทั่วไป รวมถึงพบอาศัยเป็นเชื้อประจำถิ่น ในทางเดินอาหาร ทางเดินน้ำดี และช่องคลอดของคนและสัตว์ และพบเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ รวมทั้งแผลติดเชื้อของผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่พบบ่อยรองจาก *Escherichia coli* และ *Pseudomonas aeruginosa*⁴⁻⁵ ในปัจจุบันสามารถจำแนก Enterococci ได้มากกว่า 50 สายพันธุ์ โดยสายพันธุ์ที่เป็นเชื้อก่อโรคในคนได้แก่ *Enterococcus faecalis* ซึ่งพบเป็นสาเหตุก่อโรคได้สูงถึง ร้อยละ 80 - 90 รองลงมา ได้แก่เชื้อ *Enterococcus faecium* ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 5 - 15 ส่วนสายพันธุ์อื่นๆ อาจพบก่อโรคในคนได้บ้าง ความสำคัญทางคลินิกของเชื้อ Enterococci คือมีความสามารถในการดื้อยาด้านเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดรวมถึงการดื้อยาโดยธรรมชาติต่อยาด้านจุลชีพ เช่น Penicillin, Ampicillin,

Cephalosporins เป็นต้น และสามารถส่งผ่านยีนดื้อยาไปให้เชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นได้ง่าย จึงทำให้เกิดการแพร่กระจายของยีนดื้อยาขึ้น โดยยาหลักที่ใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อ Enterococci ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม Beta-lactam คือยาในกลุ่ม Glycopeptides (Vancomycin และ Teicoplanin) แต่ในปัจจุบันพบการดื้อต่อยาในกลุ่ม Glycopeptides เพิ่มขึ้น ทำให้แพทย์ต้องปรับเปลี่ยนยาเพื่อรักษาโรคติดเชื้อ VRE ให้ได้ เช่น Linezolid และ Daptomycin เป็นต้น แต่ยาทั้งสองชนิดยังมีข้อจำกัดในการใช้ เช่น ยา Linezolid กดการทำงานของไขกระดูก ทำให้เกิดอาการปลายประสาทอักเสบ ภาวะเลือดเป็นกรดแล็กติก (lactic acidosis) อีกทั้งมีราคาแพง และมีการจำกัดการใช้ยา⁶⁻⁸

เชื้อ Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) มีการค้นพบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2523 เชื้อที่พบได้บ่อยและสามารถก่อโรคที่สำคัญในมนุษย์ ได้แก่ *Enterococcus faecium* และ *Enterococcus faecalis* โดย VRE พบทั้งใน *Enterococcus faecium* และ *Enterococcus faecalis* แต่โดยส่วนใหญ่จะพบใน *Enterococcus faecium* มากกว่า การดื้อยาของเชื้อ *Enterococcus faecium* ต่อ Vancomycin เกิดจากการถ่ายทอดยีนดื้อยา *vanA* และ *vanB* เชื้อ *Enterococcus faecium* ที่มียีน *vanA* พบการระบาดในยุโรป สหรัฐอเมริกา และเกาหลี ส่วนเชื้อ *Enterococcus faecium* ที่มียีน *vanB* พบการระบาดในออสเตรเลีย และสิงคโปร์ ซึ่ง VRE ชนิดยีน *vanB* จะยังมีความไวต่อยา Teicoplanin อยู่ แตกต่างจากชนิดยีน *vanA*⁹ สถานการณ์เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในช่วงปี พ.ศ. 2543 - 2564 จากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพแห่งชาติ (NARST) สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ พบอัตราการดื้อยา Vancomycin ของเชื้อ Enterococci ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 และมีอัตราการดื้อยา Vancomycin เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยในปี 2564 เชื้อ *Enterococcus faecalis* มีอัตราการดื้อยา Vancomycin ร้อยละ 0.5 และ *Enterococcus faecium* มีอัตราการดื้อยา Vancomycin ร้อยละ 7.7¹⁰ หากไม่มีมาตรการเฝ้าระวัง การป้องกัน และแก้ปัญหาอย่างเหมาะสมตั้งแต่เวลานี้ อาจทำให้เกิดผลกระทบในระยะยาว เช่น อัตราการเสียชีวิต การสูญเสียทางเศรษฐกิจ อย่างไม่อาจหลีกเลี่ยงได้ และจากข้อมูลของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา (CDC) ในปี พ.ศ. 2560 ระบุว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ VRE โดยประมาณ 54,500 ราย ต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล พบผู้ป่วยเสียชีวิต 5,400 ราย และทำให้ต้องสูญเสียงบประมาณในการรักษาไปประมาณ 539 ล้านดอลลาร์¹¹ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ VRE มักเกิดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงด้านสุขภาพ ผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในระยะยาวในโรงพยาบาล ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดลำไส้รวมถึงมีการใช้ยาต้านจุลชีพออกฤทธิ์กว้าง ซึ่งผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Enterococci มักจะดื้อต่อยา Vancomycin ทำให้ตัวเลือกในการรักษาลดลง ทำให้เกิดความกังวลว่ายาที่เหลือเพื่อรักษา VRE จะมีน้อยลง ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพแห่งชาติ (NARST) สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในปี พ.ศ. 2563 พบว่า *Enterococcus faecalis* เป็น VRE ประมาณร้อยละ 1 ส่วน *Enterococcus faecium* เป็น VRE ประมาณร้อยละ 10 ดังนั้น หากพบ Enterococci ที่ดื้อต่อยา Vancomycin จึงต้องวินิจฉัยระดับ species ต่อว่าเป็นสอง species ดังกล่าวหรือไม่ เพราะถ้าเป็น *Enterococcus faecium* หรือ *Enterococcus faecalis* จำเป็นต้องแยกผู้ป่วยเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของยีนดื้อยา Vancomycin³ ปัจจุบันเชื้อ Enterococci ได้รับการยอมรับว่าเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญหรือพบบ่อยว่าเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่มาใช้บริการ

ที่โรงพยาบาลในประเทศไทย ดังนั้นการติดตามแนวโน้มการดื้อยาของเชื้อก่อโรคทำให้ได้มาซึ่งข้อมูลในการวางแผนการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมในการรักษา และควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาหาความชุก อัตราการดื้อยา และกระจายตัวของยีนที่ควบคุมการดื้อต่อยา Vancomycin ในเชื้อ Enterococci ที่เพาะแยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมุทรปราการ

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) เพื่อศึกษาหาความชุก และการกระจายตัวของยีนที่ดื้อต่อยา Vancomycin ในเชื้อ Enterococci ที่เพาะแยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมุทรปราการ โดยค้นข้อมูลผลการเพาะเลี้ยงเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมุทรปราการทั้งหมด แบบไม่ซ้ำราย จากระบบสารสนเทศทางห้องปฏิบัติการ ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2561 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2566 ซึ่งในช่วงเวลาดังกล่าวได้มีการเก็บรวบรวมเชื้อ Enterococci ที่ดื้อต่อยา Vancomycin ได้จำนวน 48 สายพันธุ์ โดยทำการ sub-culture ลงใน Dorset-egg agar แล้วส่งตรวจหายีนดื้อยา Vancomycin ได้แก่ *vanA*, *vanB* และ *vanC* ด้วยวิธี Multiplex-PCR ที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข โดยมี

เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) คือ

1. ผลการเพาะเลี้ยงเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยจะต้องตรวจพบเชื้อ Enterococci
2. มีผลการทดสอบความไวต่อยา Vancomycin

เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) คือ

1. ผลการเพาะเลี้ยงเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้ออื่นซึ่งไม่ใช่เชื้อ Enterococci
2. ไม่มีผลการทดสอบความไวต่อยา Vancomycin

วิเคราะห์ข้อมูลโดย หาความชุก และการกระจายตัวของยีนที่ดื้อต่อยา Vancomycin ในเชื้อ Enterococci ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน และร้อยละ

ผลการวิจัย

ข้อมูลผลการเพาะเลี้ยงเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยจำนวน 1,697 รายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมุทรปราการในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2561 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2566 พบว่าเชื้อ Enterococci ที่เพาะแยกได้จากสิ่งส่งตรวจสูงที่สุดโดยเฉลี่ยคือ *Enterococcus faecalis* ร้อยละ 61.5 รองลงมาคือ *Enterococcus faecium* และ Other-Enterococci โดยเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 33.9 และ 4.6 ตามลำดับ แต่พบว่าเชื้อ Enterococci ที่ดื้อต่อยา Vancomycin (VRE) สูงที่สุดเป็น *Enterococcus faecium* รองลงมาเป็น *Enterococcus faecalis* โดยเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 5.3 และ 0.1 ตามลำดับ เมื่อพิจารณา

แยกตามปีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 ถึง พ.ศ. 2565 พบเชื้อ VRE ร้อยละ 8.1, 2.0, 2.2, 1.2, 8.0 ตามลำดับ และพบเชื้อ VRE สูงที่สุดในปี พ.ศ. 2566 โดยพบร้อยละ 10.7 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ความชุกของเชื้อ Enterococci ที่เพาะแยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2561 - 2566

ปี	จำนวนเชื้อ	Enterococci (ร้อยละ)			Vancomycin-Resistant (ร้อยละ)		
		<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	Other-Enterococci	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	Other-Enterococci
2561	347	118 (34.0)	211 (60.8)	18 (5.2)	28 (8.1)	0	0
2562	303	98 (32.3)	193 (63.7)	12 (4.0)	6 (2.0)	0	0
2563	274	92 (33.6)	164 (59.8)	18 (6.6)	5 (1.8)	1 (0.4)	0
2564	246	100 (40.6)	136 (55.3)	10 (4.1)	3 (1.2)	0	0
2565	313	95 (30.3)	204 (65.2)	14 (4.5)	25 (8.0)	0	0
2566*	214	72 (33.6)	135 (63.1)	7 (3.3)	23 (10.7)	0	0
รวม	1,697	575 (33.9)	1043 (61.5)	79 (4.6)	90 (5.3)	1 (0.1)	0

หมายเหตุ:* ข้อมูล 1 มกราคม – 30 มิถุนายน 2566

ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2566 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2566 ได้มีการเก็บรวบรวมเชื้อ Enterococci ที่ดื้อต่อยา Vancomycin ได้จำนวน 48 สายพันธุ์แล้วส่งตรวจหาชนิดยาด้วยวิธี Multiplex-PCR พบว่าเชื้อ VRE ทั้งหมดร้อยละ 100 เป็นเชื้อ *Enterococcus faecium* โดยทุกสายพันธุ์มียีน *vanA* ร้อยละ 100 และมีค่า Minimal Inhibitory Concentration (MIC) ของยา Vancomycin > 256 µg/ml. (ตารางที่ 2) แต่เชื้อยังมีความไวต่อยา Teicoplanin ร้อยละ 62 นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อ VRE มีความไวต่อยา Linezolid, Daptomycin และ Tetracycline ร้อยละ 100, 94 และ 82 ตามลำดับ (ตารางที่ 3) และพบเชื้อ VRE ในสิ่งส่งตรวจที่เป็นปัสสาวะมากที่สุดร้อยละ 66.7 รองลงมาเป็นหนอง และเลือด โดยพบร้อยละ 18.8 และ 14.5 ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 ค่า Minimal Inhibitory Concentration (MIC) ของยา Vancomycin และการกระจายตัวของยีนดื้อยา Vancomycin ในเชื้อ VRE

เชื้อ	จำนวน	Vancomycin-MIC (µg/ml.)	ยีน (ร้อยละ)		
			<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	<i>vanC</i>
<i>E. faecium</i>	48	>256	48 (100)	0	0
<i>E. faecalis</i>	0	-	0	0	0
Other-Enterococci	0	-	0	0	0

หมายเหตุ: ข้อมูล 1 มกราคม 2565 – 30 มิถุนายน 2566

ตารางที่ 3 ความไวต่อยา Teicoplanin, Linezolid, Daptomycin และ Tetracycline ของเชื้อ VRE ทั้ง 48 สายพันธุ์

เชื้อ	จำนวน	ร้อยละความไวต่อยา (จำนวน)			
		Teicoplanin	Linezolid	Daptomycin	Tetracycline
<i>E. faecium</i>	48	62 (30)	100 (48)	94 (45)	82 (39)
<i>E. faecalis</i>	0	-	-	-	-
Other-Enterococci	0	-	-	-	-

หมายเหตุ: ข้อมูล 1 มกราคม 2565 – 30 มิถุนายน 2566

ตารางที่ 4 การกระจายตัวของเชื้อ VRE ในสิ่งส่งตรวจแต่ละชนิด

เชื้อ	จำนวน	สิ่งส่งตรวจ (ร้อยละ)			
		ปัสสาวะ	หนอง	เลือด	รวม
<i>E. faecium</i>	48	32 (66.7)	9 (18.8)	7 (14.5)	48 (100)
<i>E. faecalis</i>	0	-	-	-	-
Other-Enterococci	0	-	-	-	-

หมายเหตุ: ข้อมูล 1 มกราคม 2565 – 30 มิถุนายน 2566

อภิปรายผล

จากข้อมูลผลการเพาะเลี้ยงเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมุทรปราการในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2561 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2566 พบว่าเชื้อ Enterococci ที่เพาะแยกได้จากสิ่งส่งตรวจสูงที่สุดโดยเฉลี่ยคือ *Enterococcus faecalis* ร้อยละ 61.5 รองลงมาคือ *Enterococcus faecium* และ Other-Enterococci โดยคิดเฉลี่ยเป็นร้อยละ 33.9 และ 4.6 ตามลำดับ แต่พบว่าเชื้อ Enterococci ที่ดื้อต่อยา Vancomycin (VRE) สูงที่สุดเป็น *Enterococcus faecium* รองลงมาเป็น *Enterococcus faecalis* โดยคิดเฉลี่ยเป็นร้อยละ 5.3 และ 0.1 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาแยกตามปีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 ถึง 2565 พบเชื้อ VRE ร้อยละ 8.1, 2.0, 2.2, 1.2, 8.0 ตามลำดับ และพบเชื้อ VRE สูงที่สุดในปี พ.ศ. 2566 โดยพบร้อยละ 10.7 ซึ่งตรงกับข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (NARST) สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ทำการเก็บข้อมูลการดื้อยาของเชื้อตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 ถึง 2565 พบว่าเชื้อ VRE มีความชุกเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ แต่ความชุกลดลงในช่วงปี พ.ศ. 2562 ถึง 2564¹⁰ ซึ่งเป็นช่วงของการระบาดของเชื้อ COVID-19 จึงได้มีการวางมาตรการต่างๆ และให้ความสำคัญกับการปฏิบัติตามการป้องกันและควบคุมการติดเชื้ออย่างต่อเนื่อง เพื่อป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อ COVID-19 ซึ่งส่งผลให้ลดการแพร่กระจายของเชื้อ VRE และเชื้อดื้อยาชนิดอื่นๆ ได้อีกด้วย¹²

และจากการเก็บรวบรวมเชื้อ Enterococci ที่ดื้อต่อยา Vancomycin จำนวน 48 สายพันธุ์แล้วส่งตรวจหาชนิดยาดังด้วยวิธี Multiplex-PCR พบว่าเชื้อ VRE ทั้งหมดร้อยละ 100 เป็นเชื้อ *Enterococcus faecium* โดยทุกสายพันธุ์มียีน *vanA* ร้อยละ 100 ซึ่งใกล้เคียงกับข้อมูลของ Nergis Asgin และคณะ¹³ ที่ทำการศึกษาและเก็บข้อมูลในช่วงปี พ.ศ. 2559 ถึง 2560 ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิประเทศตุรกี

โดยพบว่าเชื้อ VRE ทั้งหมดร้อยละ 100 เป็นเชื้อ *Enterococcus faecium* โดยทุกสายพันธุ์มียีน *vanA* ร้อยละ 100 เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ยังให้ผลสอดคล้องใกล้เคียงกับการศึกษาของ หัสสุญา ตันติพงศ์¹⁴ ที่ทำการศึกษาระหว่างปี พ.ศ. 2556 ถึง 2561 ในโรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี ซึ่งพบว่าเชื้อ VRE ที่พบเป็นเชื้อ *Enterococcus faecium* ร้อยละ 96 และการศึกษาของ Wanqing Zhou และคณะ¹⁵ ที่ทำการศึกษาระหว่างปี พ.ศ. 2556 ถึง 2561 ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิประเทศจีนโดยพบว่าเชื้อ VRE ที่พบเป็นเชื้อ *Enterococcus faecium* ร้อยละ 95.9 (47/49) และเกือบทั้งหมดมียีน *vanA*

เชื้อ VRE ที่พบในการศึกษานี้มีค่า MIC ต่อยา Vancomycin ในระดับสูง (> 256 µg/mL) ร้อยละ 100 แต่เชื้อยังมีความไวต่อยา Teicoplanin ร้อยละ 62 ซึ่งโดยทั่วไปเชื้อที่มียีน *vanA* มักจะดื้อต่อยาทั้ง Vancomycin และ Teicoplanin ในระดับสูง อย่างไรก็ตามภายหลังจากที่เชื้อสัมผัสกับยา Vancomycin แล้วเชื้อสามารถเกิดการดื้อยาข้ามต่อยา Teicoplanin ได้ ดังนั้นการใช้อยาก่อนที่ทราบผลการทดสอบความไวต่อยาอาจทำให้เกิดผลเสีย และเกิดการแพร่กระจายของเชื้อ VRE ก็เป็นไปได้¹⁶⁻¹⁸

นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อ VRE มีความไวต่อยา Linezolid, Daptomycin และ Tetracycline ร้อยละ 100, 94 และ 82 ตามลำดับ ปัจจุบันยา Linezolid และ Tetracycline บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติซึ่งครอบคลุมทุกสิทธิการรักษา¹⁹ ถึงแม้ว่ายา Linezolid จะมีราคาแพงกว่า แต่เชื้อ VRE มีความไวต่อยามากกว่า จึงเหมาะสำหรับการใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ VRE มากกว่า และนอกจากนี้การใช้ยา Tetracycline มีข้อจำกัดคือหากใช้ในระยะเวลาที่ร่างกายอยู่ในระหว่างพัฒนาการของกระดูกและฟัน สามารถทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญของกระดูกและทำให้ฟันมีสีเหลืองอย่างถาวรได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยานี้ในเด็ก หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร²⁰ ส่วนยา Daptomycin นั้นยังจำกัดการใช้เฉพาะในโรงพยาบาลเท่านั้น เชื้อ VRE ที่พบในการศึกษานี้พบในสิ่งส่งตรวจที่เป็นปัสสาวะมากที่สุดร้อยละ 66.7 รองลงมาเป็นหนอง และเลือด โดยพบร้อยละ 18.8 และ 14.5 ตามลำดับให้ผลสอดคล้องตรงกันกับการศึกษาของ หัสสุญา ตันติพงศ์¹⁴ ที่ทำการศึกษาระหว่างปี พ.ศ. 2556 ถึง 2561 ในโรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี โดยพบ VRE ในปัสสาวะ หนอง และเลือด ร้อยละ 88.0, 9.3 และ 2.7 ตามลำดับ

การศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงความชุก และกระจายตัวของยีนที่ดื้อต่อยา Vancomycin ในเชื้อ Enterococci ที่เพาะแยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมุทรปราการ อย่างไรก็ตามความชุกของเชื้อ VRE ในแต่ละโรงพยาบาล หรือแต่ละพื้นที่อาจไม่เหมือนกัน โดยขึ้นอยู่กับปัจจัยในการติดเชื้อ และการเกิดเชื้อดื้อยา ซึ่งการป้องกันการติดเชื้อ Enterococci นั้นทำได้ยาก โดยเฉพาะการติดเชื้อในโรงพยาบาลหรือในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อแบคทีเรียเป็นเวลานานซึ่งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อและเกิดเชื้อดื้อยา ดังนั้นการป้องกันและเฝ้าระวังไม่ให้เชื้อแพร่กระจายจากผู้หนึ่งไปสู่ผู้หนึ่ง เช่น การสวมเสื้อกาวน์และถุงมือ หรือการล้างมือด้วยสบู่ฆ่าเชื้อทุกครั้งหลังสัมผัสผู้ป่วยรวมถึงการปฏิบัติตามมาตรการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลอย่างเคร่งครัดจะสามารถช่วยป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อ VRE ได้

จุดเด่นของการศึกษาในครั้งนี้คือการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังถึง 5 ปีซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงความชุกที่ถูกต้องแม่นยำ สามารถนำไปใช้วางแผนเพื่อป้องกันการระบาดของเชื้อ VRE ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ด้วยข้อจำกัดทางด้านงบประมาณทำให้เก็บรวบรวมเชื้อเพื่อส่งตรวจยีนดื้อยา Vancomycin ได้เพียงครึ่งปีแรกของปี 2566 และตรวจยีนได้เพียง 3 ชนิด ซึ่งอาจจะไม่ได้สะท้อนถึงการกระจายตัวของยีนดื้อยา Vancomycin อย่างแท้จริง

ข้อเสนอแนะ

การติดตามแนวโน้มการดื้อยาของเชื้อก่อโรคมีความสำคัญอย่างยิ่งทั้งในด้านการรักษาและการป้องกัน รวมถึงใช้เป็นแนวทางในการวางมาตรการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล ดังนั้นทางโรงพยาบาลควรมีการสรุปและรายงานความชุกของเชื้อ VRE หรืออาจรวมไปถึงเชื้อดื้อยาชนิดอื่นๆเพื่อให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้องนำไปใช้เป็นข้อมูลในการกำหนดนโยบาย การวางแผนและการตัดสินใจในการยับยั้งการแพร่ระบาดของเชื้อ VRE หรืออาจรวมไปถึงเชื้อดื้อยาชนิดอื่นๆ ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมุทรปราการ หัวหน้ากลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก ตลอดจนเจ้าหน้าที่งานจุลชีววิทยาคลินิกทุกท่านที่ส่งเสริม ช่วยเหลือ ให้ความร่วมมือและให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์จนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการนโยบายการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ. แผนปฏิบัติการด้านการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2566-2570
2. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล. คู่มือการควบคุมและป้องกันแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล. โครงการควบคุมและป้องกันการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย. 2558
3. National Antimicrobial Resistance Surveillance center, Thailand. แนวทางการเฝ้าระวังการดื้อยาต้านจุลชีพภายใต้แนวคิดสุขภาพหนึ่งเดียวประเทศไทย. 2566
4. Said MS, Tirthani E, Lesho E. Enterococcus Infections [Internet]. 2023. [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567759>
5. สมศักดิ์ ราหุล, อนุศักดิ์ เกิดสิน. การวินิจฉัยแบคทีเรียก่อโรคลุ่มต่างๆและเชื้อราที่พบบ่อย. ใน: มัลลย์ วรจิตร, วันทนา ปวิณกิตติพร, สุวรรณ ตระกูลสมบุรณ์, สุรางค์ เดชศิริเลิศ, บรรณาธิการ. คู่มือปฏิบัติงานแบคทีเรียและรา สำหรับโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร:บริษัท พรีเมียร์ มาร์เก็ตติ้ง โซลูชั่น จำกัด; 2561.น. 101-12.

6. Parlak H, Tan H. Pancytopenia due to linezolid treatment. *Turk Pediatri Ars* 2015; 50:185-8.
7. McConnell A, Baerg K. Peripheral neuropathy from use of linezolid and metronidazole in a pediatric patient. *IDCases* 2021; 25: e01210.
8. Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y. The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. *Medicine* 2018;97:36 (e12114).
9. Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of health care associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clin Infect Dis* 2013 May;56(9):1310-8.
10. ศูนย์ระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (NARST) สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. สถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ ปี 2000-2022 (12M) [Internet].2023[cited 2023 Apr 10]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2022-12M.pdf>
11. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) Basics [Internet]. Jan 22, 2024 [cited 2024 Apr 12]. Available from: https://www.cdc.gov/vre/about/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/hai/organisms/vre/vre.html
12. Kampmeier S, Tönnies H, Correa-Martinez CL, Mellmann A, Schwierzeck V. A nosocomial cluster of vancomycin resistant enterococci among COVID-19 patients in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:154.
13. Asgin N, Otlu B. Antibiotic Resistance and Molecular Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci in a Tertiary Care Hospital in Turkey. *Infect Drug Resist* 2021; 191-198, DOI: 10.2147/IDR.S191881.
14. หัสญา ตันติพงศ์. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือตรวจพบเชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ดื้อต่อยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี.วารสารโรงพยาบาลชลบุรี 2563; 45(2):95-106
15. Zhou W, Zhou H, Sun Y, Gao S, Zhang Y, Cao X, et al. Characterization of clinical enterococci isolates, focusing on the vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital in China: based on the data from 2013 to 2018. *BMC Infect Dis* 2020;20:356

16. Bocanegra-Ibarias P, Flores-Trevino S, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero R, Villarreal-Trevino L, Llaca-Díaz J, et al. Phenotypic and genotypic characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clinical isolates from two hospitals in Mexico: First detection of *vanB* phenotype-*vanA* genotype. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34(7):415–21.
17. Khairy RM, Mahmoud MS, Esmail MAM, Gamil AN. First detection of *vanB* phenotype-*vanA* genotype vancomycin-resistant enterococci in Egypt. *J Infect Dev Ctries* 2019;13(9):837-842. doi:10.3855/jidc.10472
18. Yan MY, He YH, Ruan GJ, Xue F, Zheng B, Lv Y. The prevalence and molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) carriage in patients admitted to intensive care units in Beijing, China. *J Microbiol Immunol Infect* 2023; 56:351-7.
19. National Drug Information. บัญชียาหลัก และหลักฐานเชิงประจักษ์ [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 4]. Available from: https://ndi.fda.moph.go.th/drug_national
20. ทองพูล มหาพรหม, อรพรรณ สุภายอง, ดุจดดี ชินวงศ์, สุระรอง ชินวงศ์. สถานการณ์การโฆษณาทางสื่อวิทยุในอำเภอชนบทของจังหวัดหนึ่งทางภาคเหนือของประเทศไทย. *วารสารเภสัชกรรมไทย* 2562;11(4):840-9