ความถูกต้องแม่นยำของแรปิเดคคาร์บาเอนพีในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียเคล็บซีลล่านิวโมเนียอีที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นางสาวณัชชา แซ่เตียว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย
The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2559
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Accuracy of Rapidec® Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in King Chulalongkorn Memorial Hospital

Miss Natcha Saetiew

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2016
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความถูกต้องแม่นยำของแรปิเดคคาร์บาเอนพีในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียเคล็บซีลล่านิวโมเนียอีที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นางสาวณัชชา แซ่เตียว
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กำพล สุวรรณพิมลกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ ดร.ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.ชุษณา สวนกระต่าย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง มนาธิป โอศิริ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กำพล สุวรรณพิมลกุล)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(อาจารย์ ดร.ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.ชุษณา สวนกระต่าย)

.....กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ สืบพงศ์ ธนสารวิมล)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ณสิกาญจน์ อังคเศกวินัย)

ณัชชา แซ่เตียว : ความถูกต้องแม่นยำของแรปิเดคคาร์บาเอนพีในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียเคล็บซีลล่านิวโมเนียอีที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Accuracy of Rapidec® Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in King Chulalongkorn Memorial Hospital) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. กำพล สุวรรณพิมลกุล, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. ดร.ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ, ศ. นพ. ดร.ชุษณา สวนกระต่าย, 58 หน้า.

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินความแม่นยำของชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอ็นพี ซึ่งเป็นการทดสอบชนิดให้ผลเร็วในการตรวจหาเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสซึ่งเป็นกลไกหลักของการเกิดเชื้อแบคทีเรียกลุ่มเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนม

วิธีการวิจัย เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อทดสอบวินิจฉัย โดยรวบรวมสิ่งส่งตรวจที่มีผลเพาะเชื้อเป็น *Klebsiella pneumoniae* จากผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในแผนกอายุรกรรมและศัลยกรรมในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวนทั้งหมด 301 ตัวอย่าง แล้วนำมาทดสอบหาเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสด้วยชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอนพีโดยผู้วิจัย และนำมาทดสอบหายีนที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสด้วยวิธี In-house conventional polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานโดยเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการแบคทีเรีย แล้วจึงนำมาประเมินหาความแม่นยำของชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอนพี

ผลการศึกษา จากสิ่งส่งตรวจที่มีผลเพาะเชื้อเป็น *K. pneumoniae* ทั้งหมด 301 ตัวอย่าง พบว่ามีเชื้อที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมส 83 ตัวอย่าง คิดเป็นความชุกร้อยละ 28 และทำให้เกิดการติดเชื้อเพียงร้อยละ 26.5 จากการทดสอบด้วยวิธี PCR พบยีนที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสชนิด bla_{OXA-48} มากที่สุด คือ ร้อยละ 85.5 รองลงมาคือชนิด bla_{NDM} ร้อยละ 74.7 แต่ไม่พบ bla_{KPC} และ bla_{VIM} ชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอ็นพีมีความไวร้อยละ 95.2 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95, 88.1 ถึง 98.7) มีความจำเพาะร้อยละ 99.5 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95, 97.5 ถึง 100) มีค่าพยากรณ์ผลบวกร้อยละ 98.8 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95, 93.2 ถึง 100) และมีค่าพยากรณ์ผลลบร้อยละ 98.2 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95, 95.4 ถึง 99.5) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดสมองผิดปกติ โรคมะเร็งและการผ่าตัด อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อนี้สูงกว่าอัตราการเสียชีวิตจากเชื้อที่เป็นเพียงเชื้อประจำถิ่นที่ไม่ก่อโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 50 และร้อยละ 24.6; P = 0.03)

สรุปผลการศึกษา พบความชุกของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสสูงมากและทำให้อัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อนี้สูงตามไปด้วย ชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอนพีมีความไวและความจำเพาะสูงมากในการตรวจหาเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมส การนำชุดทดสอบนี้มาใช้ในโรงพยาบาลจึงมีประโยชน์อย่างยิ่งในแง่ของความรวดเร็วในการวินิจฉัยเชื้อที่ดื้อยาหลายขนานและการควบคุมมิให้แพร่ระบาดในโรงพยาบาล

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต .....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....
ปีการศึกษา 2559	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....
	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

5874024430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: RAPIDEC CARBA NP TEST, CARBAPENEMASE, CPK

NATCHA SAETIEW: Accuracy of Rapidec® Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase- Producing *Klebsiella pneumoniae* in King Chulalongkorn Memorial Hospital. ADVISOR: ASST. PROF. GOMPOL SUWANPIMOLKUL, M.D., CO-ADVISOR: TANITTHA CHATSUWAN, Ph.D., PROF. CHUSANA SUANKRATAY, Ph.D., 58 pp.

Objective: To evaluate the accuracy of the Rapidec® Carba NP test for early detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*.

Method: A total of 301 *Klebsiella pneumoniae* isolates were collected from 31 wards of both Departments of Medicine and Surgery in King Chulalongkorn Memorial Hospital. In-house conventional polymerase chain reaction (PCR) method, a gold standard method, and the Rapidec® Carba NP test were performed to detect carbapenemase-producers in all isolates. The accuracy of the Rapidec® Carba NP test, prevalence, risk factors, infection and colonization rates and mortality rate of CPK were evaluated.

Results: Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) was found in 83/301 isolates, so the prevalence of CPK among *K. pneumoniae* was 28%. Most of CPK in our setting was documented to colonization (73.5%). The most common carbapenemase gene was $bla_{\text{OXA-48}}$ in 71/83 isolates (85.5%), followed by bla_{NDM} in 62/83 isolates (74.7%) but no presentation of bla_{KPC} and bla_{VIM}. The Rapidec® Carba NP test has a 95.2% sensitivity (95% CI, 88.1 to 98.7), a 99.5% specificity (95% CI, 97.5 to 100), a 98.8% positive predictive value (95% CI, 93.2 to 100), and a 98.2% negative predictive value (95% CI, 95.4 to 99.5). The significant risk factors for acquisition of CPK were cerebrovascular disease, malignancy and post-operation. Colistin and fosfomycin were common antibiotics for CPK infection (59.1% and 54.5%, respectively). In-hospital mortality rate among patients who had CPK infection was significant higher than CPK colonization (50% vs 24.6%, P = 0.03).

Conclusion: In our study, the prevalence of carbapenemase-producing *K. pneumoniae* (CPK) is very high and associated with significant mortality. The Rapidec® Carba NP test has a very impressive sensitivity and specificity for early detection of carbapenemases in clinically significant *K. pneumoniae*. This promising diagnostic tool may contribute improving of infection control in hospital.

Department: Medicine	Student's Signature .....
Field of Study: Medicine	Advisor's Signature .....
Academic Year: 2016	Co-Advisor's Signature .....
	Co-Advisor's Signature .....

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กำพล สุวรรณพิมลกุล ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก อาจารย์ ดอกเตอร์ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ และศาสตราจารย์ นายแพทย์ชุษณา สวนกระต่าย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาและช่วยเหลือเป็นอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณน.ส.อุบลรัตน์ ริเริ่ม เจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการแบคทีเรียวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการคัดเลือกและเพาะเชื้อสิ่งส่งตรวจเพื่อนำมาทำการวิจัยนี้ รวมไปถึงการทำการทดสอบในห้องปฏิบัติการด้วยวิธีมาตรฐานเพื่อนำมาเปรียบเทียบกับผลการทดสอบของผู้วิจัย น.ส.จิรัชยา โสพลพันธ์ เจ้าหน้าที่หน่วยระบาดวิทยาทางคลินิกที่ให้ความช่วยเหลือทางด้านสถิติ และขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัยนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดาและครอบครัวของผู้วิจัย ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจให้ตลอดมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ญ

สารบัญรูปภาพ ..... ฎ

บทที่ 1 1

บทนำ 1

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย 1

1.2 คำถามของการวิจัย 2

1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย 3

1.4 สมมติฐาน 3

1.5 กรอบความคิดในการวิจัย 4

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น 4

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย 5

1.8 รูปแบบการวิจัย 5

1.9 ปัญหาทางจริยธรรม 5

1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย 6

1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการแก้ไข 6

บทที่ 2 7

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 7

ระบาดวิทยาของเชื้อกลุ่มเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่ดื้อต่อย่ากลุ่มคาร์บาพีเนม 8

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หน้า

หลักการและประโยชน์ของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP 13
บทที่ 3 17
วิธีดำเนินการวิจัย 17
3.1 รูปแบบการวิจัย 17
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย 17
3.3 ขนาดตัวอย่าง 18
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย 18
3.5 การรวบรวมข้อมูล 24
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย 24
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย 25
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล 25
บทที่ 4 26
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล 26
1. ประชากรที่นำมาศึกษา 26
2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 26
3. ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา 29
4. ผลความแม่นยำของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ที่ศึกษา 33
5. ความชุกของสิ่งที่ต้องการศึกษา 35
บทที่ 5 39
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ 39
5.1 อภิปรายผล 39
5.2 สรุปผล 41
5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา 42

หน้า

5.4 ข้อดีของการศึกษานี้ 42
5.5 ข้อด้อยของการศึกษานี้ 42
5.6 ข้อเสนอแนะ 43
รายการอ้างอิง 44
ภาคผนวก 47
เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย 48
เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการ 54
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (CASE RECORD FORM) 56
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 58

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำนวน 301 รายจำแนกตามผลการตรวจด้วยวิธี PCR.....27

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่ม CPK จำนวน 83 ราย จำแนกตามสถานะการติดเชื้อ.....30

ตารางที่ 3 แสดงประเภทของการติดเชื้อและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่ม CPK infection.....33

ตารางที่ 4 แสดงผลของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP เปรียบเทียบกับวิธี PCR.....34

ตารางที่ 5 แสดงค่าความแม่นยำของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี PCR.....34

ตารางที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP และวิธี disk diffusion.....35

ตารางที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลของวิธี PCR และวิธี disk diffusion.....35

ตารางที่ 8 จำแนกชนิดของ carbapenemase genes ด้วยวิธี PCR จาก CPK 83 ตัวอย่าง.....36

ตารางที่ 9 แสดงผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะสี่ชนิดของ CPK ทั้ง 83 ตัวอย่าง.....37

ตารางที่ 10 แสดงชนิดของยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม CPK infection ทั้ง 22 ราย.....37

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลโดยสรุปของผู้ป่วย 11 รายที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae (CPK infection).....38

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 แสดงความชุกของเชื้อชนิดต่าง ๆ ในกลุ่ม carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในทวีปเอเชีย ระหว่างพ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ. 2555.....9

รูปที่ 2 แสดงอัตราการเกิดเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา imipenem และ meropenem 3 ช่วงเวลาในทวีปเอเชีย ระหว่างปี พ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ. 2555 10

รูปที่ 3 แสดงความชุกของเชื้อกลุ่ม carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) แต่ละประเทศในทวีปเอเชีย ระหว่างปีพ.ศ. 2543 ถึงพ.ศ. 2555 11

รูปที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบระยะเวลาในการแปลผลและค่าใช้จ่ายในการทดสอบความไวต่อยากลุ่ม carbapenems ระหว่างวิธีการต่าง ๆ ได้แก่วิธี disk diffusion, automated system, Modified Hodge test, PCR, hybridization) และชุดทดสอบ Carba NP.....15

รูปที่ 5 แสดงการแปลผลของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ซึ่งดูการเปลี่ยนสีของหลุม e หลัง 2 ชั่วโมง โดยเปรียบเทียบกับหลุม d ซึ่งเป็นสีแดงเนื่องจากหลุมนี้ไม่มียา imipenem เคลือบอยู่ (A) ให้ผล negative เนื่องจากหลุม e ตรวจไม่พบเอนไซม์ carbapenemase จึงยังมีสีแดงเหมือนเดิม (B) ให้ผล weakly positive เนื่องจากหลุม e ตรวจพบเอนไซม์ carbapenemase จึงเปลี่ยนจากสีแดงเป็นสีส้ม (C) ให้ผล strongly positive เนื่องจากหลุม e ตรวจพบเอนไซม์ carbapenemase จึงเปลี่ยนจากสีแดงเป็นสีเหลือง 16

รูปที่ 6 ลักษณะโคโลนีของ Klebsiella pneumoniae บนอาหารเลี้ยงเชื้อ tryptic soy agar 20

รูปที่ 7 ลักษณะของชุดทดสอบ Rapidec Carba® NP.....21

รูปที่ 8 ตัวทำละลาย (suspension medium) ที่ใช้ในชุดทดสอบ Rapidec Carba® NP.....21

รูปที่ 9 นำโคโลนีของเชื้อ Klebsiella pneumoniae กวนลงในหลุม c จนสารละลายมีความขุ่น....22

รูปที่ 10 ดูดสารละลายจากหลุม c นำไปใส่ในหลุม d ซึ่งไม่มี imipenem เคลือบ และหลุม e ซึ่งมี imipenem เคลือบอยู่ หลุมละ 25 ไมโครลิตร.....22

รูปที่ 11 ดูดสารละลายสีแดงจากหลุม a นำไปใส่ในหลุม d และหลุม e หลุมละ 25 ไมโครลิตร หลังจากนั้นสังเกตการเปลี่ยนสีในหลุม e ที่ 30 นาทีและ 2 ชั่วโมงจึงอ่านผล 23

รูปที่ 12 การเปลี่ยนสีในหลุม e โดยเปรียบเทียบกับสีแดงในหลุม d ซึ่งเป็นตัวควบคุม.....23

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

Carbapenemase เป็นเอนไซม์ที่ทำให้เชื้อแบคทีเรียสามารถต้านฤทธิ์ยากลุ่ม carbapenems ได้ โดยยากลุ่มนี้มักเป็นตัวเลือกที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ Extended-sprecturum beta-lactamases (ESBL) เช่น *Klebsiella pneuminiae*, *Escherichia coli*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. เป็นต้น ซึ่งเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae นั้นเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อทั้งในชุมชนและในโรงพยาบาล ทำให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อดังกล่าวได้ง่าย นำไปสู่การใช้ยากลุ่ม carbapenems ที่เพิ่มขึ้น สิ่งที่ตามมาพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ก็ค่อย ๆ เพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน

กลไกการดื้อยาของเชื้อกลุ่ม carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) มีหลายแบบแต่ที่มีบทบาทมากที่สุดคือการสร้างเอนไซม์ที่มีชื่อว่า carbapenemases ซึ่งมีคุณสมบัติในการสลาย (hydrolysis) beta-lactam ring ที่อยู่ในยากลุ่ม carbapenems จึงได้เรียกเชื้อแบคทีเรียที่ใช้กลไกการดื้อยาแบบนี้ว่า carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) โดยเชื้อในกลุ่มนี้ที่พบบ่อยที่สุด คือ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ปัจจุบันมีวิธีที่จะช่วยตรวจจับเอนไซม์ carbapenemase ได้แก่ Modified Hodge Test (MHT) และ conventional molecular methodแต่ MHT เป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะน้อย และวิธี conventional polymerase chain reaction (PCR) ก็ใช้เวลานาน 4 ถึง 6 ชั่วโมงและมีขั้นตอนยุ่งยากซับซ้อน ทำให้การรายงานเชื้อ CRE เป็นไปด้วยความล่าช้า ไม่สามารถนำมาใช้เพื่อป้องกันการแพร่กระจายเชื้อในโรงพยาบาลได้ทันท่วงที เช่น ทำให้แยกผู้ป่วยช้าลง (isolation) ใช้มาตรการ contact precaution ได้ช้าลง ทำให้มีโอกาสแพร่กระจายเชื้อให้กับผู้ป่วยรายอื่นมากขึ้น เป็นต้น ซึ่งเชื้อ CRE นี้มักจะดื้อยาต้านจุลชีพเกือบทุกขนานจนแทบไม่มียารักษาและผู้ป่วยที่ติดเชื้อนี้มักจะมีอัตราการเสียชีวิตสูง ส่วนผู้ป่วยที่พบว่ามีเชื้อประจำถิ่น (colonization) ก็มีโอกาสที่จะแพร่กระจายเชื้อได้สูงเช่นกัน ดังนั้น การสืบค้นหาเชื้อ CRE ได้เร็วขึ้นก็น่าจะช่วยป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อได้มากขึ้นเช่นกัน

มีการศึกษาในต่างประเทศพิสูจน์ว่าการใช้ Rapidec® Carba NP test นั้นจะช่วยให้ตรวจจับ cabapenemases และช่วยวินิจฉัย carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) และ carbapenemase-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ได้รวดเร็วมากขึ้นโดยใช้เวลาไม่ถึง 2 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังมีความไวและประหยัดค่าใช้จ่ายมากกว่าวิธีอื่น การจะนำมาใช้ในประเทศไทยน่าจะมีประโยชน์มากแต่ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ Rapidec® Carba NP test ในการวินิจฉัย carbapenemase-resistant Enterobacteriaceae (CRE) มาก่อน จึงยังไม่ทราบข้อมูลของความไวในการวินิจฉัย

1.2 คำถามของการวิจัย

<u>คำถามหลัก (primary research question)</u>

การใช้วิธี Rapidec® Carba NP test ในการวินิจฉัย carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) มีความถูกต้องแม่นยำไม่ต่างกับการใช้วิธี conventional polymerase chain reaction (PCR) ใช่หรือไม่

Is there no difference of accuracy between the Rapidec® carba NP test and the conventional polymerase chain reaction (PCR) method for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK)?

<u>คำถามรอง (secondary research question)</u>

1.ความชุกของ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเท่าไร

What is the prevalence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) in King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH)?

2.อัตราการก่อให้เกิดการติดเชื้อจาก carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเท่าไร

What is the infection rate of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) in King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH)?

3.อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) เป็นเท่าไร

What is the in-hospital mortality rate of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) infections?

4.ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อและการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) มีอะไรบ้าง

What are the risk factors of the infection and death due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) infections?

1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย

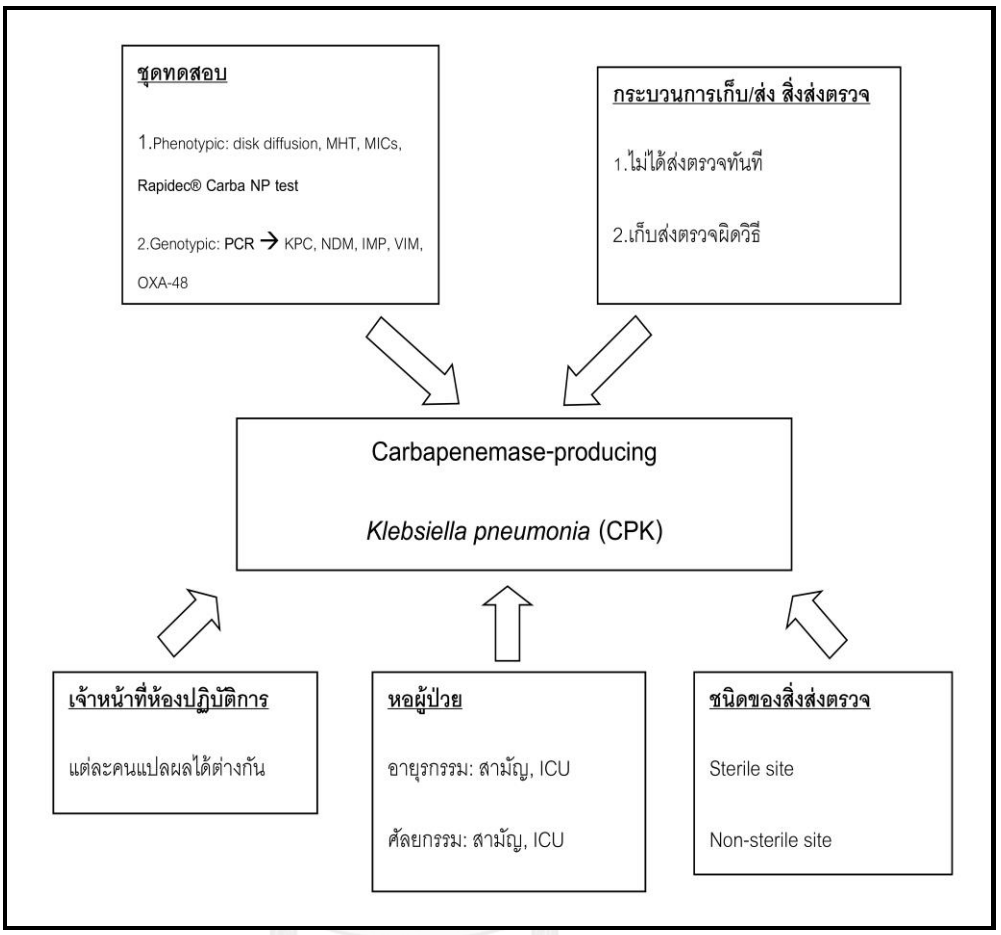
เพื่อศึกษาหาความถูกต้องแม่นยำของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ในการตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase เพื่อใช้ในการวินิจฉัย carbapenem-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK)

1.4 สมมติฐาน

การใช้ชุดทดสอบ Rapidec® carba NP ในการวินิจฉัย carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) มีความถูกต้องแม่นยำไม่ต่างกับการใช้วิธี conventional polymerase chain reaction (PCR)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.5 กรอบความคิดในการวิจัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ในการศึกษานี้ carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRK) หมายถึง เชื้อแบคทีเรียแกรมลบชื่อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems อย่างน้อย 1 ชนิด ได้แก่ imipenem, meropenem, หรือ doripenem ด้วยวิธี disk diffusion และยืนยันผลการทดสอบด้วยระดับ MICs (minimal inhibitory concentrations) breakpoint โดย E-test และรายงานผลอ้างอิงตาม CLSI 2016 เชื้อนี้ได้จากการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ (clinical specimens) ทุกชนิดของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หากผู้ป่วยหนึ่งรายมีสิ่งส่งตรวจตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปจะเลือกสิ่งส่งตรวจมาทำการทดสอบเพียงแค่ชนิดแรกชนิดเดียวเท่านั้น

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

Carbapenems คือ ยาปฏิชีวนะกลุ่มหนึ่งที่มีโครงสร้างหลักเป็น beta-lactam ring เป็นยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง ในประเทศไทยมีอยู่ 4 ชนิด ได้แก่ imipenem, meropenem, ertapenem และ doripenem

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) คือ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) คือ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่มีกลไกการดื้อยากลุ่ม carbapenems โดยการสร้างเอนไซม์ carbapenemase มาย่อยสลายยากลุ่ม carbapenems

Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) คือ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ชนิดหนึ่งชื่อ *Klebsiella pneumoniae* ที่มีกลไกการดื้อยากลุ่ม carbapenems โดยการสร้างเอนไซม์ carbapenemase มาย่อยสลายยากลุ่ม carbapenems

Rapidec® Carba NP test คือ ชุดทดสอบที่อาศัย phenotypic technique เพื่อตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase โดยทดสอบจากสิ่งส่งตรวจโดยตรง หลักการของชุดทดสอบนี้คือ เอนไซม์ carbepenemase จะทำลาย beta-lactam ring ในยา imipenem แล้วเปลี่ยนสีของ pH indicator จากสีแดงเป็นสีส้มหรือสีเหลือง

1.8 รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.9 ปัญหาทางจริยธรรม

แม้ว่าจะยังไม่เคยมีการศึกษาหาความถูกต้องแม่นยำของ Rapidec® Carba NP test ในประเทศไทยมาก่อน แต่งานวิจัยนี้น่าจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสียเนื่องจากคาดว่าการใช้ชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP test จะช่วยให้ตรวจหาเอนไซม์ carbepenemase ได้เร็วขึ้นและทำให้วินิจฉัยเชื้อที่เป็นกลุ่ม carbepenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ได้รวดเร็วมากขึ้น ซึ่งจะช่วยให้การบริหารจัดการต่าง ๆ ได้แก่ การแยกผู้ป่วยที่ติดเชื้อออก การสวมใส่เครื่องป้องกันขณะให้การรักษาพยาบาล ทำได้รวดเร็ว ทำให้สามารถลดการแพร่กระจายเชื้อและลดอุบัติการณ์การติดเชื้อเหล่านี้ได้ โดยงานวิจัยดังกล่าวไม่ได้ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยหรือแทรกแซงการรักษาพยาบาลของแพทย์แต่อย่างใด แต่เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้า จึงได้มีการจัดทำหนังสือยินยอมให้นำสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยไปทำการทดสอบด้วย

1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ทำให้ทราบความถูกต้องแม่นยำของชุดทดสอบ Rapidec® carba NP ในการวินิจฉัย Carbepenemase Producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี conventional polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) และถ้าหากชุดทดสอบ Rapidec® carba NP มีความไว (sensitivity) สูงก็น่าจะสามารถนำมาใช้ทดแทนกันได้ ซึ่งจะทำให้รายงานผลได้เร็วขึ้น สามารถแยกผู้ป่วยที่ติดเชื้อออกได้เร็วขึ้น กระตุ้นการสวมใส่เครื่องป้องกันขณะให้การรักษาพยาบาล ทำให้น่าจะสามารถลดการแพร่กระจายเชื้อและลดอุบัติการณ์การติดเชื้อเหล่านี้ได้อีกทั้งยังช่วยประหยัดค่าใช้จ่าย

1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการแก้ไข

งานวิจัยนี้ผู้วิจัยจะต้องเป็นผู้ทำการทดสอบ Rapidec® carba NP test เอง แต่เนื่องจากผู้วิจัยไม่มีความชำนาญในการใช้อุปกรณ์ที่เกี่ยวข้องกับชุดทดสอบ อาจทำให้การทดสอบมีความผิดพลาดและสิ้นเปลืองชุดทดสอบที่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ ผู้วิจัยจึงต้องใช้เวลาฝึกฝนการใช้อุปกรณ์และเครื่องมือต่าง ๆ ให้ชำนาญเสียก่อนค่อยลงมือทำในชุดทดสอบจริง

ในการแปลผลชุดทดสอบ Rapidec® carba NP ผู้วิจัยจะต้องทำการแปลผลเบื้องต้นด้วยตัวเองทุกครั้งโดยสังเกตการเปลี่ยนสีของชุดทดสอบ ซึ่งในแต่ละครั้งผู้วิจัยอาจแปลผลไม่เป็นไปทิศทางเดียวกัน จึงจำเป็นต้องให้เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติที่มีความเชี่ยวชาญช่วยยืนยันและตรวจสอบการแปลผลของผู้วิจัยก่อนจะรายงานผล เพื่อให้การแปลผลมีความถูกต้องเชื่อถือได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems มีโครงสร้างหลักเป็น beta-lactam ring เป็นยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างทั้งแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบและแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งพาออกซิเจน จึงมีประโยชน์สำหรับการรักษาการติดเชื้อหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายขนานซึ่งมักเป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล (1) ยาที่มีใช้ทั่วโลกรวมทั้งในประเทศไทยขณะนี้ ได้แก่ imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, และ biapenem ในระยะหลังพบว่าแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems มีมากขึ้นทั้งที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลและเริ่มพบในการติดเชื้อที่มาจากชุมชน ในช่วงสิบปีที่ผ่านมาพบว่าเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; CRE) กลายเป็นปัญหาสำคัญของวงการสาธารณสุขทั่วโลกรวมถึงในประเทศไทยด้วย โดยกลไกการดื้อยาส่วนใหญ่เกิดจากการที่เชื้อ CRE มี gene ที่สามารถสร้างเอนไซม์ carbapenemase มาย่อยสลายยากลุ่ม carbapenems (2)

เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae นี้มักมีการแพร่กระจายโดยผ่านมนุษย์เอง (ปนเปื้อนมือ, อาหารและน้ำ) และโดยผ่านทางการถ่ายทอดทาง gene ซึ่งส่วนใหญ่ผ่าน plasmids และ transposons ซึ่งมักจะทำให้การแพร่กระจายของเชื้อเป็นไปอย่างรวดเร็ว ปัจจุบันสามารถจำแนกเอนไซม์ carbapenemases ที่พบในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ได้ 4 กลุ่ม (Amber classes) ได้แก A, B, C และ D (3)

Class A: เอนไซม์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มนี้ คือ *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs)

Class B: เอนไซม์ที่สำคัญในกลุ่มนี้ ได้แก่ Verona integron–encoded metallo-beta-lactamase (VIM), Imipenemase (IMP) and New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)

Class C: เอนไซม์ที่พบได้ในกลุ่มนี้ คือ chromosome-encoded cephalosporinases แต่พบได้น้อยมาก จึงไม่ค่อยมีความสำคัญทางคลินิก

Class D: เอนไซม์ที่สำคัญในกลุ่มนี้ คือ Oxacillinase-48 (OXA-48)

เอนไซม์ carbapenemase มีคุณสมบัติในการสลาย (hydrolysis) beta-lactam ring ที่อยู่ในยากลุ่ม carbapenems จึงได้เรียกเชื้อแบคทีเรียที่ใช้กลไกการดื้อยาแบบนี้ว่า carbapenemase-

producing Enterobacteriaceae (CPE) โดยเชื้อที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มนี้ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae* จึงเรียกเชื้อนี้ว่า carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) (4)

ระบาดวิทยาของเชื้อกลุ่มเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่ดื้อต่อย่ากลุ่มคาร์บาพีเนม

Yigit H. และคณะ ได้รายงานการพบเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2539 จากผู้ป่วยของโรงพยาบาลในรัฐนอร์ทคาโรไลนา ประเทศสหรัฐอเมริกา หลังจากนั้นอีกเพียงไม่กี่ปีเชื้อนี้ก็ได้มีการแพร่ระบาดไปทั่วทุกพื้นที่ของประเทศสหรัฐอเมริกา โดยเฉพาะในรัฐที่ตั้งอยู่ในแถบชายฝั่งตะวันตกของประเทศ รวมไปถึงสาธารณรัฐเปอโตริโก ประเทศโคลอมเบีย กรีซ อิสราเอลและสาธารณรัฐประชาชนจีน (5)

ในบางประเทศมีความชุกของ gene ที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase ค่อนข้างจำเพาะสำหรับประเทศนั้น เช่น bla_{KPC} พบมากในประเทศสหรัฐอเมริกา กรีซและอิสราเอล (4) bla_{VIM} พบมากในประเทศกรีซ (6) bla_{NDM} พบมากในประเทศแถบเอเชียใต้และคาบสมุทรบอลข่าน (4) bla_{OXA-48} พบมากในประเทศแถบแอฟริกาตอนบนและประเทศตุรกี (3) เป็นต้น

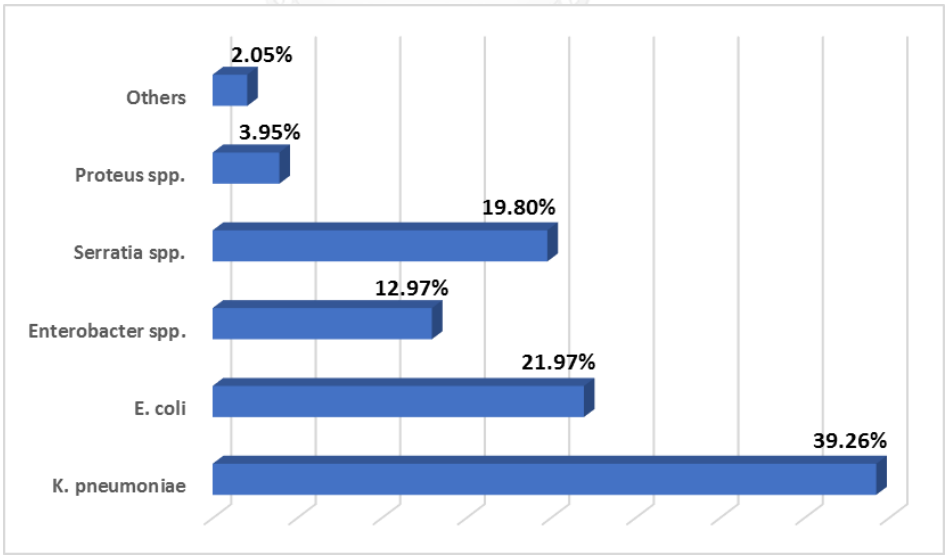
ในอดีต ความชุกและอุบัติการณ์ของการเกิด carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ต่ำมาก Gaynes R. P. และคณะ ได้ศึกษาและเก็บข้อมูลจาก the National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในระหว่างปี พ.ศ. 2529 ถึง พ.ศ. 2533 พบว่าเชื้อ *Enterobacter* spp. (เชื้อแบคทีเรียชนิดหนึ่งในกลุ่ม Enterobacteriaceae) ทั้งหมด 1,825 ตัวอย่างดื้อต่อยา imipenem เพียงร้อยละ 1.3 (7)

แต่จากการเก็บข้อมูลของ the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Surveillance Program ในประเทศสหรัฐอเมริกาโดย Rhomberg P.R. และคณะ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา meropenem จากร้อยละ 0 ในปี พ.ศ. 2542 เป็นร้อยละ 5.6 ในปี พ.ศ. 2551 และพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา imipenem จากร้อยละ 0 ในปี พ.ศ. 2542 เป็นร้อยละ 5.3 ในปี พ.ศ. 2551 (8)

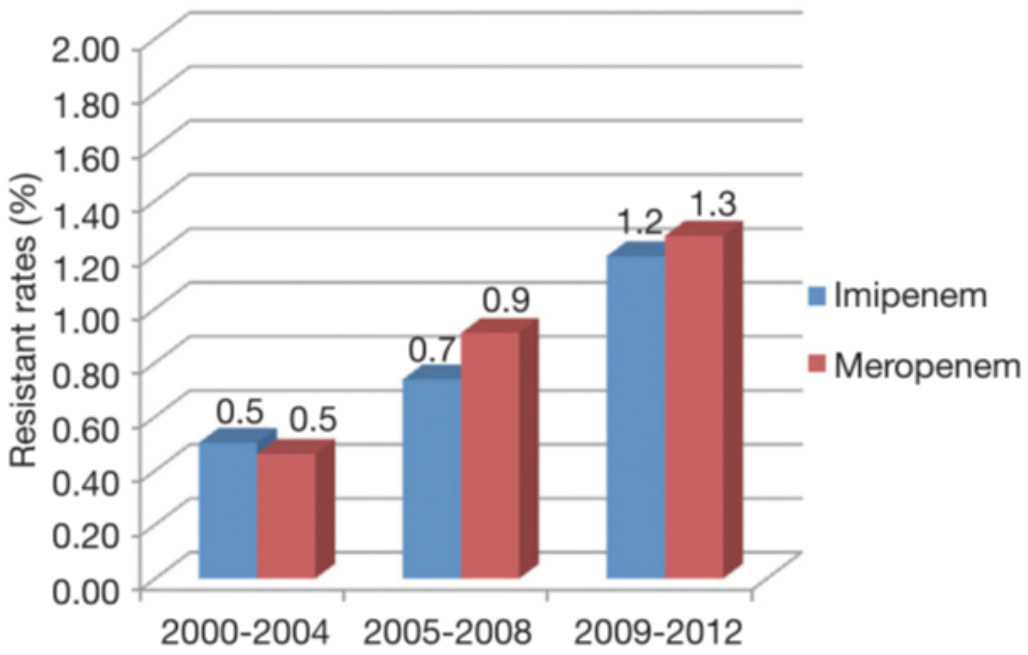
Hidron A.I. และคณะ ได้สรุปรายงานประจำปีของ the National Healthcare Safety Network (NHSN) ซึ่งเป็นหน่วยงานย่อยของ the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2549 ถึง พ.ศ. 2550 พบเชื้อ carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ถึงร้อยละ 7.5 โดยส่วนใหญ่มีความเกี่ยวข้องกับการทำหัตถการในโรงพยาบาล (9)

Gasink L.B. และคณะ ได้ศึกษาและเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลในมหาวิทยาลัยเพนซิลเวเนีย ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2549 ถึง พ.ศ. 2551 พบว่าผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่ตรวจพบเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) นั้นมีอัตราการเสียชีวิตสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 32.1) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ยังไวต่อยากลุ่ม carbapenems (ร้อยละ 9.9) (10)

สำหรับในทวีปเอเชีย การรายงานเกี่ยวกับเชื้อ carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ยังมีค่อนข้างน้อย Xu Y. และคณะ ได้เก็บข้อมูลในปี พ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ. 2555 พบความชุกของเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยา imipenem และ meropenem เฉลี่ยร้อยละ 0.6 และร้อยละ 0.9 ตามลำดับ เชื้อที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae* ประมาณร้อยละ 40 รองลงมาคือ *Escherichia coli* อยู่ที่ประมาณร้อยละ 22 (รูปที่ 1) ในช่วง 4 ปีแรกของการศึกษาพบเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา imipenem และ meropenem เฉลี่ยร้อยละ 0.5 เท่ากัน และค่อย ๆ เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจนถึงช่วง 3 ปีสุดท้ายของการศึกษาพบว่าเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 1.2 และร้อยละ 1.3 ตามลำดับ (รูปที่ 2) สำหรับเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา imipenem และ meropenem ในช่วง 2 ปีแรกของการศึกษาพบเฉลี่ยร้อยละ 0.5 และร้อยละ 0.3 ตามลำดับ และค่อย ๆ เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจนถึงช่วง 2 ปีสุดท้ายของการศึกษา พบว่าเชื้อกลุ่มนี้ดื้อต่อยา imipenem และ meropenem โดยเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 1.9 และร้อยละ 2.4 ตามลำดับ (11)



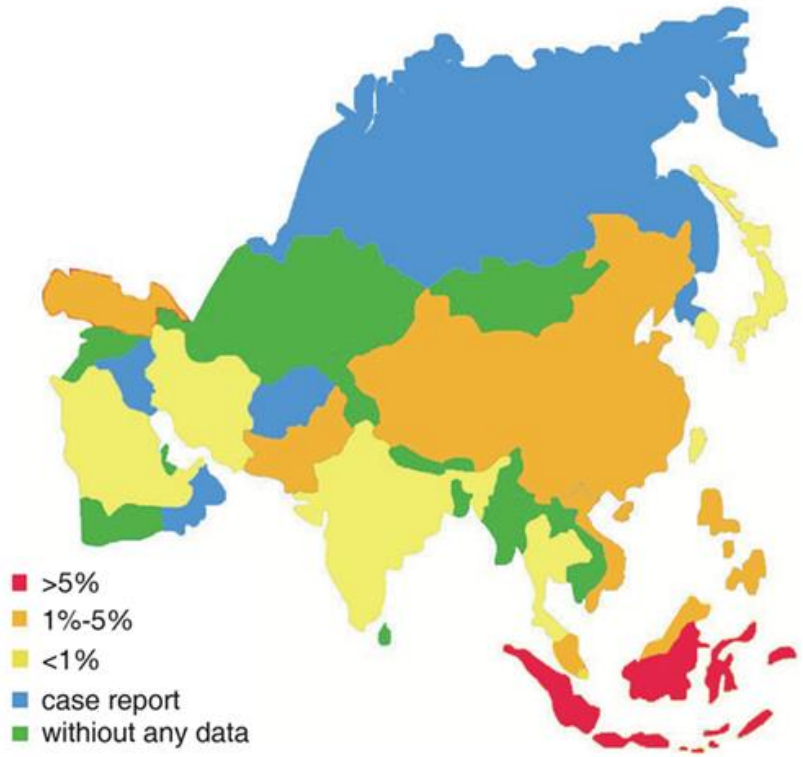
รูปที่ 1 แสดงความชุกของเชื้อชนิดต่าง ๆ ในกลุ่ม carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในทวีปเอเชีย ระหว่างพ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ. 2555 [ดัดแปลงจาก (11)]



รูปที่ 2 แสดงอัตราการเกิดเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา imipenem และ meropenem 3 ช่วงเวลาในทวีปเอเชีย ระหว่างปี พ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ. 2555 (11)

Kiratisin P. และคณะ ได้ศึกษาหาความชุกของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ของประเทศต่าง ๆ ในทวีปเอเชีย ในปี พ.ศ. 2555 พบว่าประเทศในแถบทวีปเอเชียที่มีความชุกของเชื้อ carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) มากที่สุดคือประเทศอินโดนีเซีย (ร้อยละ 5.8) ส่วนประเทศที่มีฐานะทางเศรษฐกิจดี เช่น สิงคโปร์ ญี่ปุ่น มีความชุกของเชื้อ carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) เพียงร้อยละ 0.1 ถึง 0.2 เท่านั้น (รูปที่ 3) สำหรับประเทศไทยพบว่ามีความชุกของ carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) เพียงร้อยละ 0.4 (12)

ในปี พ.ศ. 2559 สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุขแห่งประเทศไทยได้เก็บรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือนมิถุนายน ได้มีการรายงานเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ทั้งหมด 10,473 ตัวอย่าง ซึ่งในจำนวนนี้มีผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะพบว่าดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; CRK) คิดเป็นร้อยละ 4.9 (13)



รูปที่ 3 แสดงความชุกของเชื้อกลุ่ม carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) แต่ละประเทศในทวีปเอเชีย ระหว่างปีพ.ศ. 2543 ถึงพ.ศ. 2555 (12)

สำหรับข้อมูลของเชื้อ carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) ในประเทศไทยนั้นยังมีค่อนข้างน้อย เบญจมาส ริมแรงและคณะ ได้สำรวจหาเชื้อ carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2554 พบว่ามีเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ทั้งหมด 4,818 ตัวอย่าง มีผลการทดสอบว่าดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ด้วยวิธี disc diffusion 104 ตัวอย่างคิดเป็นร้อยละ 2.2 และได้นำมาตรวจหา carbapenemase gene ด้วยวิธี PCR ต่อ พบว่ามีการตรวจพบ gene ดังกล่าวใน 9 จากทั้งหมด 104 ตัวอย่าง และพบว่าเป็นเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* 4 ตัวอย่าง ซึ่งใน 4 ตัวอย่างนี้พบ $bla_{\text{IMP-14a}}$ 2 ตัวอย่าง และ $bla_{\text{NDM-1}}$ 2 ตัวอย่าง โดยตรวจไม่พบ bla_{KPC} และ $bla_{\text{OXA-48}}$ แต่อย่างใด (14)

ธิดารัตน์ เนติกุล และภัทรชัย กีรติสิน ได้ศึกษาหาความชุกของเชื้อ carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) โดยเก็บรวบรวมเชื้อ *Enterobacteriaceae* จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยแผนกอายุรกรรมทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลศิริราช ระหว่างปี พ.ศ.

2552 ถึง พ.ศ. 2554 ได้ทั้งหมด 12,741 ตัวอย่าง โดยพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 38.7 พบว่าเป็นเชื้อ carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) จำนวน 181 ตัวอย่าง คิดเป็นความชุกร้อยละ 1.4 แต่เชื้อที่พบมากที่สุดในกลุ่ม CRE ได้แก่ *Enterobacter cloacae* คือ 123 ตัวอย่าง รองลงมาได้แก่ *Klebsiella pneumoniae* คือ 36 ตัวอย่าง ผลการตรวจหา carbapenemase gene ด้วยวิธี PCR จาก 181 ตัวอย่าง พบ carbapenemase gene เพียง 2 ชนิดเท่านั้น ได้แก่ bla_{KPC-13} และ $bla_{IMP-14a}$ โดยพบ bla_{KPC-13} 3 ตัวอย่างใน *Escherichia coli, Enterobacter cloacae และ Citrobacter freundii* และพบ $bla_{IMP-14a}$ 4 ตัวอย่างใน *Klebsiella pneumoniae* ทั้งหมด (15)

กมลวรรณ ลุนหาและคณะ ได้ศึกษา carbepenemase genes ในแบคทีเรียแกรมลบที่แยกได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555 โดยพบ bla_{OXA-48} ในเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ทั้งหมด 5 ตัวอย่าง แบ่งเป็น *Klebsiella pneumoniae* 3 ตัวอย่างและ *Escherichia coli* 2 ตัวอย่าง (16)

แพรวดาว ปรีชาญเชื้อวงศ์และคณะ ศึกษาหา carbapenemase gene ในเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในโรงพยาบาลหัวหิน จังหวัดประจวบคีรีขันธ์ ระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2557 โดยรวบรวมเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ได้ทั้งหมด 624 ตัวอย่างและพบว่าดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion 7 ตัวอย่างคิดเป็นความชุกร้อยละ 1.1 แบ่งเป็นเชื้อ *Proteus* spp. 4 ตัวอย่าง *Enterobacter* spp. 2 ตัวอย่าง และ *Klebsiella pneumoniae* 1 ตัวอย่าง ทั้ง 7 ตัวอย่างได้นำมาทดสอบหา carbapenemase gene ด้วยวิธี PCR และมีเพียง 1 ตัวอย่างที่ตรวจพบ carbapenemase gene ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae* ซึ่งเป็นชนิด bla_{NDM-1} (17)

จากรายงานประจำปีของภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แสดงให้เห็นว่าความชุกของเชื้อ carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRK) เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยในปี พ.ศ. 2557 พบร้อยละ 8 (จากสิ่งส่งตรวจทั้งหมด 2,180 ตัวอย่าง) และในปี พ.ศ. 2558 พบมากขึ้นเป็นร้อยละ 14 (จากสิ่งส่งตรวจทั้งหมด 2,356 ตัวอย่าง) และล่าสุดได้มีการเก็บข้อมูลระหว่างเดือนตุลาคมถึงเดือนธันวาคมของปี พ.ศ. 2558 จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในแผนกอายุรกรรมและแผนกศัลยกรรม พบเชื้อ carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRK) 61 ตัวอย่างจากเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ทั้งหมด 308 ตัวอย่าง คิดเป็นความชุกสูงถึงร้อยละ 19.8

หลักการและประโยชน์ของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP

การตรวจหาเชื้อ carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) มีความสำคัญมากเนื่องจากเชื้อดังกล่าวมีอุบัติการณ์สูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง สามารถแพร่กระจายเชื้อได้อย่างรวดเร็ว มีความยุ่งยากในการรักษาและอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อค่อนข้างสูง วิธีการมาตรฐานสำหรับตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase ได้แก่ polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งเป็น genotypic technique ที่มีความแม่นยำสูงและใช้เวลาเพียง 4 ถึง 6 ชั่วโมง แต่มีขั้นตอนยุ่งยาก สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย ดังนั้นวิธีการตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase ด้วยการใช้ phenotypic technique น่าจะเป็นทางเลือกที่จะทำให้การตรวจทำได้สะดวกและประหยัดมากขึ้น แต่ปัจจุบันยังไม่มี phenotypic technique ชนิดใดที่ให้ความแม่นยำสูงสุด Modified Hodge Test (MHT) เป็น phenotypic technique ชนิดหนึ่งที่ใช้สำหรับตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase แต่มีความถูกต้องแม่นยำต่ำ เนื่องจากมักจะให้ผลบวกแท้ (true positive) ใน gene ชนิด bla_{KPC} และ bla_{OXA-48} แต่มักจะให้ผลลบลวง (false negative) ใน gene ชนิด bla_{NDM} และให้ผลบวกลวง (false positive) ในเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ AmpC-batalactamase หรือ ESBL-betalactamase และเชื้อในกลุ่ม *Enterobacte*r spp. (2)

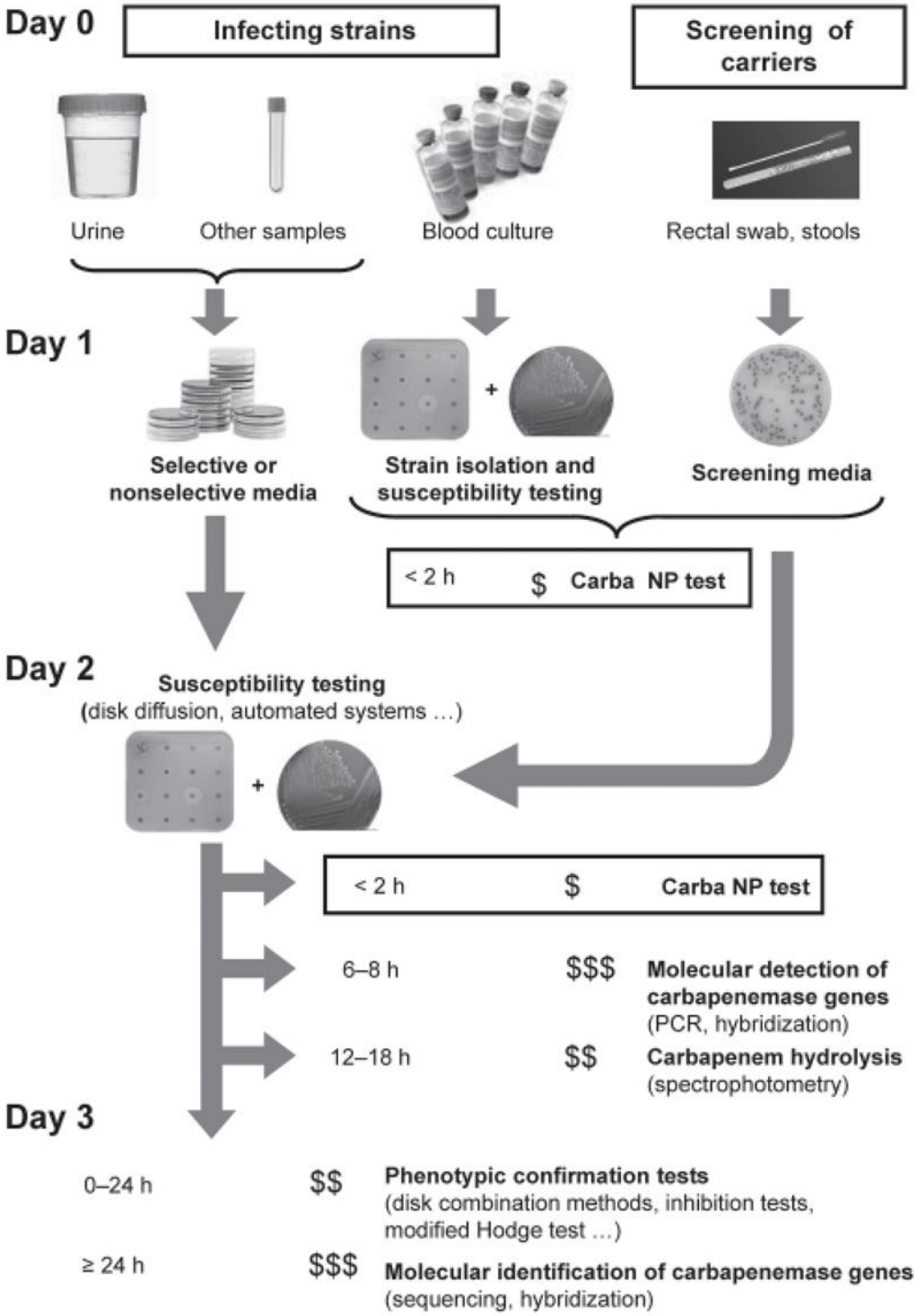
Nordman P. และคณะ ได้ศึกษาในประเทศฝรั่งเศสเมื่อปี พ.ศ. 2555 เพื่อคิดค้นชุดทดสอบที่เรียกว่า Carba NP ซึ่งเป็น phenotypic technique ชนิดหนึ่งแบบ rapid test เพื่อใช้ตรวจหาเชื้อ carbapenamse-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) โดยเป็นการตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase ซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลายยากลุ่ม carbapenems โดยในชุดทดสอบนี้ใช้ยา imipenem ซึ่งผลการศึกษาพบว่าชุดทดสอบนี้มีความไวและความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 100 เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี PCR และใช้เวลาในการแปลผลเพียง 2 ชั่วโมง ซึ่งการนำโคโลนี (colonies) ของเชื้อที่เจริญบนอาหารเลี้ยงเชื้อมาทดสอบกับชุดทดสอบนี้นั้นสามารถทำได้ตั้งแต่ก่อนที่จะทราบผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี disc diffusion ซึ่งใช้เวลาแปลผลอย่างน้อย 24 ชั่วโมง โดยรวมแล้วจากขั้นตอนทั้งหมดจึงทำให้ทราบผลของเชื้อที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems ได้รวดเร็วขึ้นอีกประมาณ 24 ชั่วโมง (รูปที่ 4) นอกจากนี้ยังมีขั้นตอนการทดสอบที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อน ไม่ต้องใช้บุคลากรมากและไม่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย เหมาะที่จะนำไปใช้ในประเทศหรือพื้นที่ที่มีความชุกของเชื้อที่สร้างเอนไซม์ carbapenemases สูงแต่มีงบประมาณจำกัด (18)

Poirel L. และ Nordmann P. และคณะ ได้คิดค้นพัฒนาชุดทดสอบที่มีหลักการคล้ายกับชุดทดสอบ Carba NP เพื่อตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase ซึ่งมีชื่อว่า Rapidec® Carba NP ซึ่งอาศัยการเปลี่ยนสีของ pH indicator ในการแปลผล (รูปที่ 5) และทดสอบหาความไวและความจำเพาะของชุดทดสอบนี้ที่ประเทศสวิสเซอร์แลนด์ ในปี พ.ศ. 2558 โดยได้รวบรวมเชื้อแบคทีเรีย

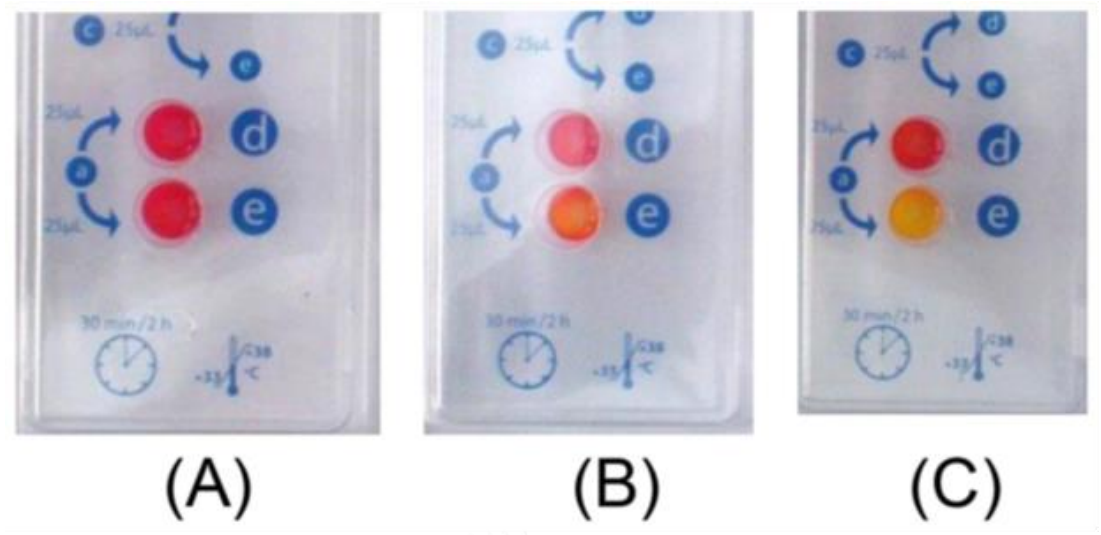
กลุ่ม *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumanii* และ *Pseudomonas aeruginosa* ทั้งหมด 176 ตัวอย่าง พบ 98 ตัวอย่างที่ตรวจพบเอนไซม์ carbapenemase จากการใช้ชุดทดสอบนี้ จากการศึกษาพบว่าชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 96 เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี PCR จึงได้สรุปผลการศึกษานี้ว่า ชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP มีความไวและความจำเพาะสูงมากในการตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase ที่สร้างจากแบคทีเรียแกรมลบ ทำให้ตรวจพบเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ได้รวดเร็วขึ้นและน่าจะมีบทบาทสำคัญในเรื่องของการควบคุมการติดเชื้อ (infection control) ในโรงพยาบาล (19)

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความแม่นยำของชุดทดสอบ Carba NP หรือ Rapidec® Carba NP ในประเทศไทย ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาหาความถูกต้องแม่นยำของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ในการตรวจหาเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



รูปที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบระยะเวลาในการแปลผลและค่าใช้จ่ายในการทดสอบความไวต่อยากลุ่ม carbapenems ระหว่างวิธีการต่าง ๆ ได้แก่วิธี disk diffusion, automated system, Modified Hodge test, PCR, hybridization) และชุดทดสอบ Carba NP (18)



รูปที่ 5 แสดงการแปลผลของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ซึ่งดูการเปลี่ยนสีของหลุม e หลัง 2 ชั่วโมง โดยเปรียบเทียบกับหลุม d ซึ่งเป็นสีแดงเนื่องจากหลุมนี้ไม่มียา imipenem เคลือบอยู่ (A) ให้ผล negative เนื่องจากหลุม e ตรวจไม่พบเอนไซม์ carbapenemase จึงยังมีสีแดงเหมือนเดิม (B) ให้ผล weakly positive เนื่องจากหลุม e ตรวจพบเอนไซม์ carbapenemase จึงเปลี่ยนจากสีแดงเป็นสีส้ม (C) ให้ผล strongly positive เนื่องจากหลุม e ตรวจพบเอนไซม์ carbapenemase จึงเปลี่ยนจากสีแดงเป็นสีเหลือง (19)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population)

ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจทุกชนิด (clinical specimens) จากผู้ป่วยในแผนกอายุรกรรมและแผนกศัลยกรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีผลการเพาะเชื้อเป็น *Klebsiella pneumoniae* ทั้งที่ไวต่อยา carbepenem (carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae*) และดื้อต่อยา carbapenem (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; CRK) อย่างน้อย 1 ชนิด ตั้งแต่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2559 (รวมทั้งหมด 7 เดือน)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจทุกชนิดที่มีผลการเพาะเชื้อเป็น *Klebsiella pneumoniae* ที่มีผลการทดสอบหาความไวต่อยาปฏิชีวนะ (antibiotic susceptibility testing) กลุ่ม carbapenems ด้วยวิธี disk diffusion และการตรวจระดับ minimal inhibitory concentrations (MICs) โดยวิธี E-test ทั้งที่เป็นเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems อย่างน้อย 1 ชนิด ได้แก่ imipenem meropenem หรือ doripenem (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*) และที่ไวต่อ carbapenems (carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae*)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1.เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* นั้นไม่ได้ทำการทดสอบหาความไวต่อยาปฏิชีวนะ (antibiotic susceptibility testing) กลุ่ม carbapenems

2.เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* นั้นได้มากจากการเพาะเชื้อตั้งแต่ครั้งที่ 2 ขึ้นไปจากผู้ป่วยรายเดิม

3.ผู้ป่วยหรือญาติของผู้ป่วยซึ่งเป็นเจ้าของสิ่งส่งตรวจนั้นปฏิเสธการให้ความยินยอม

3.3 ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size estimation)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Poirel L.และ Nordmann P. (19) ในปี พ.ศ. 2558 ที่ศึกษาหาความไวของการใช้ชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP test ในการตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน (gold standard) คือวิธี conventional PCR ซึ่งได้ค่าความไว (sensitivity) เท่ากับร้อยละ 96 และจากการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2558 พบว่าความชุก (prevalence) ของ carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CPK) เท่ากับร้อยละ 19.8 จึงนำค่าความไวและความชุกนี้มาคำนวณหาขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร

$$N = Z^2\alpha_{/2}\ P \bullet Q\ /\ d^2 \bullet \text{prevalence}$$

โดยที่ $Z\alpha_{/2} = 1.96$

$P = 0.96$

$Q = 1\text{-}0.96 = 0.04$

d = acceptable error = 0.05

prevalence = 0.198

$N = (1.96)^2\ (0.96)(0.04)\ /\ (0.05)^2\ (0.198)$

จะได้ขนาดตัวอย่าง 300 ตัวอย่าง

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

1.รวบรวมสิ่งส่งตรวจที่มีผลเพาะเชื้อเป็น *Klebsiella pneumoniae* ทั้งที่ดื้อและไวต่อ carbapenems ตามจำนวนขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้

2.ผู้วิจัยขอความยินยอมจากผู้ป่วยหรือญาติของผู้ป่วยในการนำสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยมาทำการวิจัย และใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย โดยให้ข้อมูลคำอธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย อันตรายหรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยรวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด โดยให้ผู้ป่วยหรือญาติมีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีก่อนลงนามให้ความ

ยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ถ้าหากผู้ป่วยหรือญาติของผู้ป่วยปฏิเสธที่จะเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยจะคัดออกจากการวิจัย

3.เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการแบคทีเรียนำเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่แยกได้จากการเพาะเชื้อแบบใช้ออกซิเจน (aerobic culture) และทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีวเคมี (biochemical method) มาทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems และชนิดอื่น ๆ ด้วยวิธี disc diffusion และการตรวจระดับ minimal inhibitory concentrations **(**MICs**)** โดยวิธี E**-**test และแปลผลโดยอ้างอิงตาม the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S26

4.นำแต่ละตัวอย่างของ *Klebsiella pneumoniae* ที่ผ่านการทดสอบดังกล่าวมาเพาะเชื้อย่อย (sub-culture) ลงในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด tryptic soy agar (รูปที่ 6) เพื่อให้การแยกเชื้อบริสุทธิ์มากขึ้นและลดการปนเปื้อนจากเชื้ออื่น ๆ

5.นำโคโลนี (colonies) ของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่เจริญบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด tryptic soy agar มาตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase เปรียบเทียบกันด้วย 2 วิธีการ ได้แก่ การตรวจหาเอนไซม์ carbapenemases โดยตรงด้วยชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP และการตรวจหา carbapenemase gene ด้วยวิธี in-house conventional polymerase chain reaction (PCR) โดยผู้วิจัยเป็นผู้ทดสอบโดยใช้ชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP และนักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่งจะเป็นผู้ทดสอบด้วยวิธี in-house conventional polymerase chain reaction (PCR) ณ ห้องปฏิบัติการแบคทีเรียวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

6.ขั้นตอนการทดสอบด้วยชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP

6.1เตรียมชุดทดสอบด้วยการฉีกกระดาษที่ปิดผนึกด้านหน้าของชุดทดสอบออก (รูปที่ 7)

6.2ใช้ปิเปตต์ (pipette) ดูดตัวทำละลาย (suspension medium) (รูปที่ 8) ลงในหลุม a (ที่มี phenol red ซึ่งเป็น pH indicator เคลือบอยู่) ในปริมาณ 100 ไมโครลิตร และหลุม b และ c หลุมละ 100 ไมโครลิตร หลังจากนั้นทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 4 ถึง 10 นาที แล้วใช้แท่งพลาสติกสีน้ำเงินกวนลงในหลุม b ซึ่งตัวทำละลายจะกลายเป็นสารละลายสีขาวขุ่น

6.3นำโคโลนีของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่อยู่บนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด tryptic soy agar กวนลงในหลุม c จนสารละลายกลายเป็นเนื้อเดียวกัน และมีความขุ่นเท่ากับในหลุม b เพื่อให้มีปริมาณเชื้อมากเพียงพอสำหรับการทดสอบ หลังจากนั้นทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องอีก 30 นาที (รูปที่ 9)

6.4ใช้ปิเปตต์ดูดสารละลายจากหลุม c นำไปใส่ในหลุม d ซึ่งไม่มียา imipenem เคลือบ และหลุม e ซึ่งมียา imipenem เคลือบอยู่ หลุมละ 25 ไมโครลิตร (รูปที่ 10)

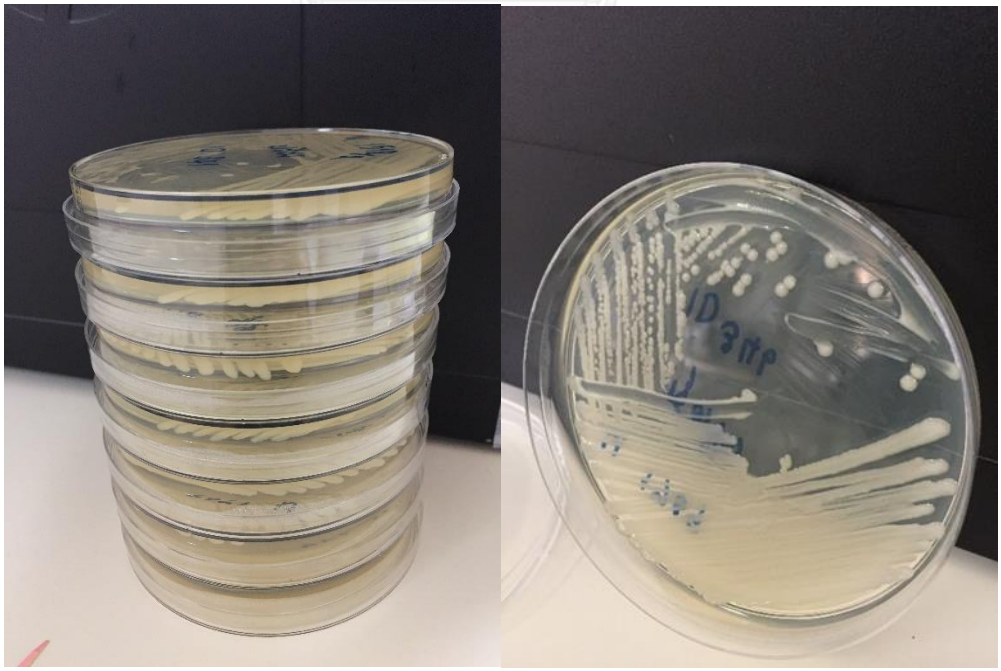
6.5ใช้ปิเปตต์ดูดสารละลายสีแดงจากหลุม a นำไปใส่ในหลุม d และหลุม e หลุมละ 25 ไมโครลิตร (รูปที่ 11) หลังจากนั้นสังเกตการเปลี่ยนสีในหลุม e ที่ 30 นาทีและ 2 ชั่วโมงโดย

เปรียบเทียบกับสีแดงในหลุม d ซึ่งเป็นตัวควบคุม (negative control) แล้วจึงทำการอ่านและแปลผล ซึ่งการแปลผลของชุดทดสอบ Rapidec Carba® NP ดังกล่าวว่ามีเอนไซม์ carbapenemase หรือไม่นั้น อาศัยหลักการที่ว่า ปฏิกิริยาของการที่มี carbapenemase ย่อยสลาย beta-lactam ring ที่อยู่ในยา imipenem จะทำให้เกิดภาวะเป็นกรด ซึ่งจะทำให้เปลี่ยนสี pH indicator คือ phenol red จากสีแดงกลายเป็นสีส้มหรือสีเหลือง หากไม่มี carbapenemase ก็จะไม่เกิดภาวะกรดและไม่สามารถเปลี่ยนสีของ phenol red ได้ (รูปที่ 12)

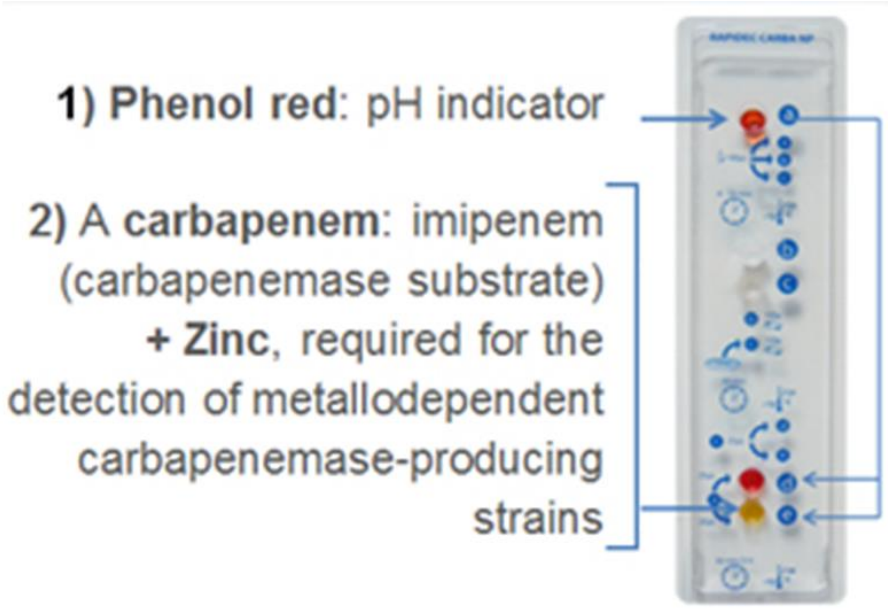
7.ผู้วิจัยยืนยันการแปลผลของชุดทดสอบ Rapidec Carba® NP กับนักปฏิบัติการห้องชันสูตรที่มีความเชี่ยวชาญทุกครั้ง หากชุดทดสอบเปลี่ยนเป็นสีส้มหรือสีเหลืองแปลว่าให้ผลบวก หมายถึงตรวจพบเอนไซม์ carbapenemase หากชุดทดสอบยังเป็นสีแดงเหมือนเดิมแปลว่าให้ผลลบ หมายถึงตรวจไม่พบเอนไซม์ carbapenemase หากแปลผลไม่ตรงกันหรือไม่แน่ใจในการแปลผล ผู้วิจัยจะทดสอบซ้ำอีกครั้ง

8.นักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่งจะทดสอบด้วยวิธี in-house conventional polymerase chain reaction (PCR) หากให้ผลบวกแปลว่า มีการตรวจพบ carbapenemase gene อย่างน้อย 1 ชนิด จากทั้งหมด 5 ชนิด ได้แก่ bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{IMP}, bla_{VIM} และ bla_{OXA-48} หากให้ผลลบแปลว่า ตรวจไม่พบ gene เหล่านี้

9.ผู้วิจัยบันทึกผลการทดสอบทั้ง 2 วิธี และบันทึกข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยจากเวชระเบียนลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form) ที่จัดทำไว้

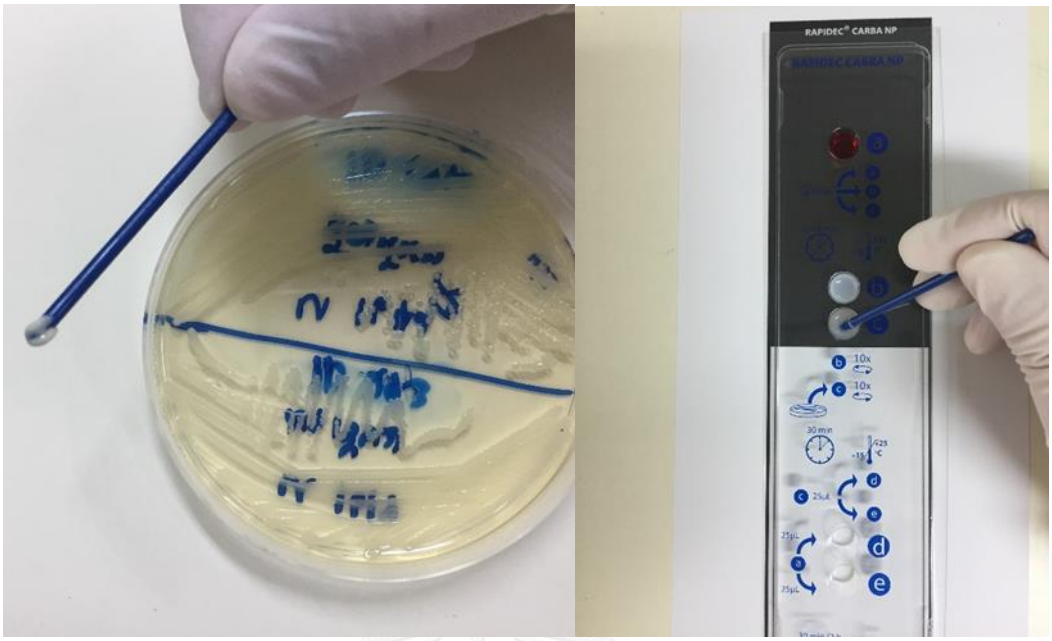


รูปที่ 6 ลักษณะโคโลนีของ *Klebsiella pneumoniae* บนอาหารเลี้ยงเชื้อ tryptic soy agar

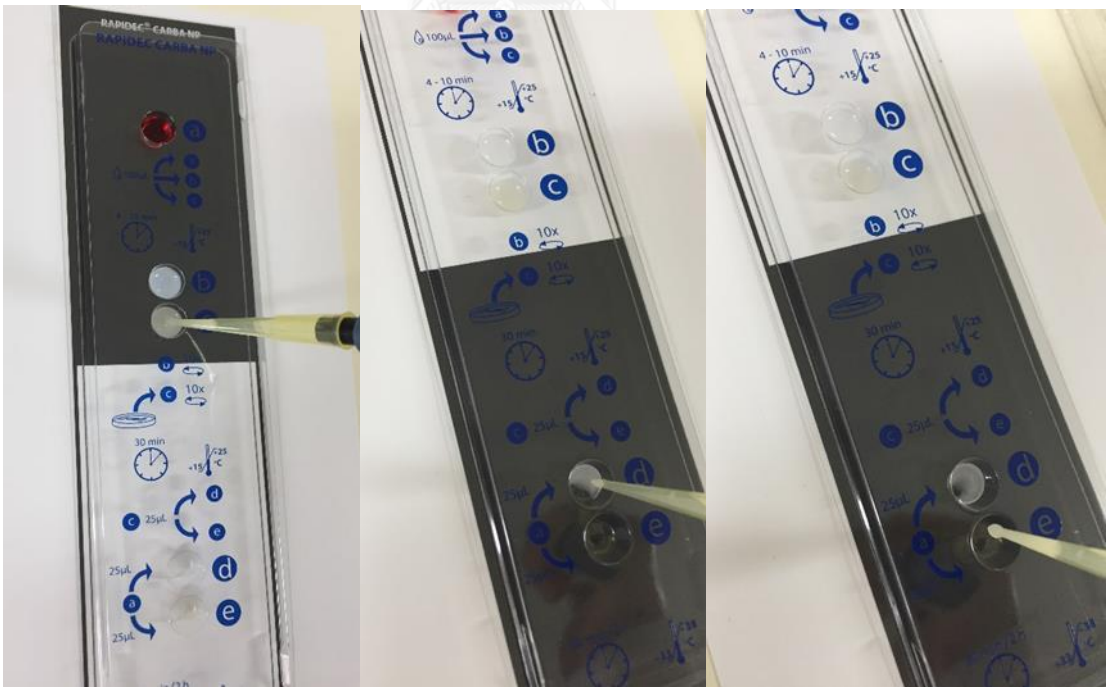


รูปที่ 7 ลักษณะของชุดทดสอบ Rapidec Carba® NP (19)

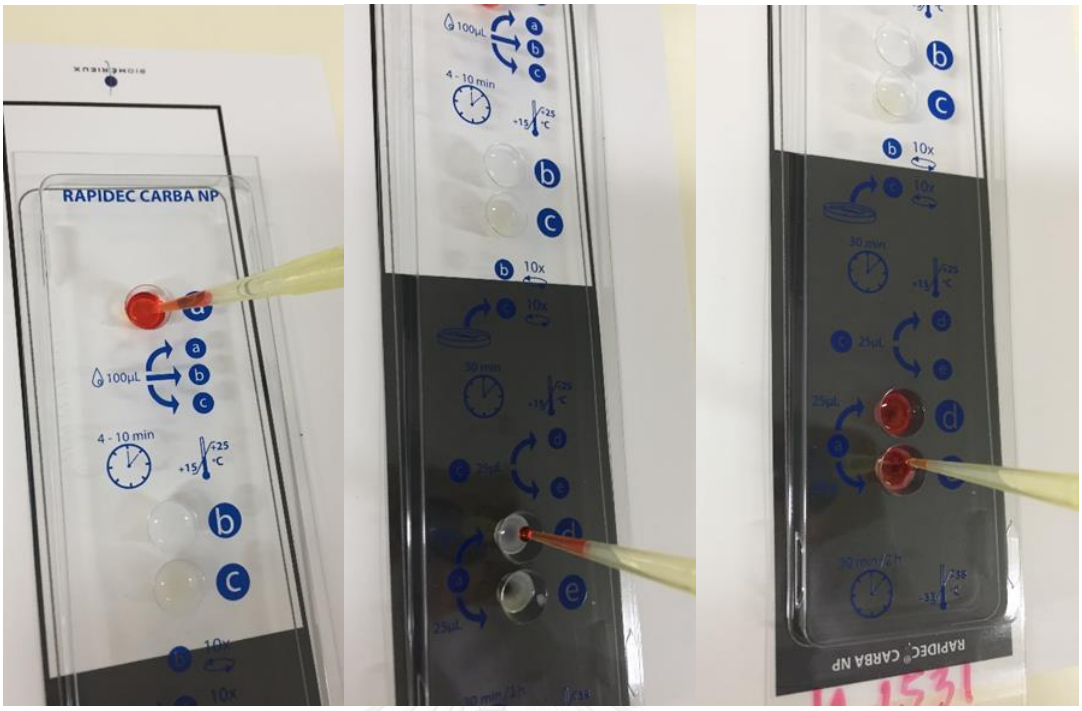
รูปที่ 8 ตัวทำละลาย (suspension medium) ที่ใช้ในชุดทดสอบ Rapidec Carba® NP



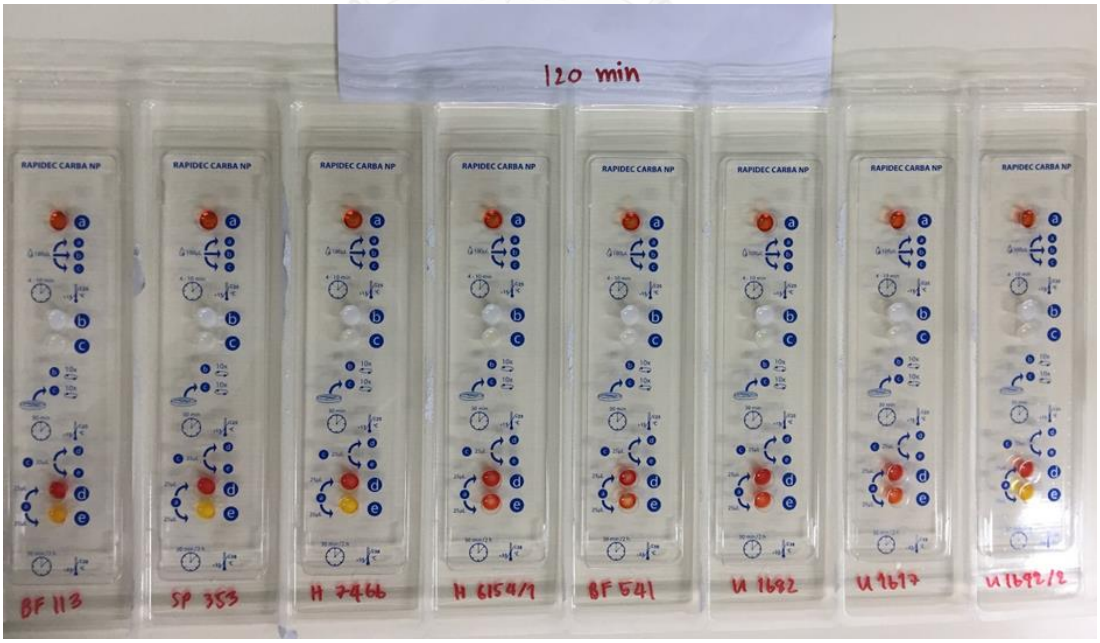
รูปที่ 9 นำโคโลนีของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* กวนลงในหลุม c จนสารละลายมีความขุ่นเท่ากับในหลุม b เพื่อให้มีปริมาณเชื้อมากเพียงพอสำหรับการทดสอบ



รูปที่ 10 ดูดสารละลายจากหลุม c นำไปใส่ในหลุม d ซึ่งไม่มี imipenem เคลือบ และหลุม e ซึ่งมี imipenem เคลือบอยู่ หลุมละ 25 ไมโครลิตร



รูปที่ 11 ดูดสารละลายสีแดงจากหลุม a นำไปใส่ในหลุม d และหลุม e หลุมละ 25 ไมโครลิตร หลังจากนั้นสังเกตการเปลี่ยนสีในหลุม e ที่ 30 นาทีและ 2 ชั่วโมงจึงอ่านผล



รูปที่ 12 การเปลี่ยนสีในหลุม e โดยเปรียบเทียบกับสีแดงในหลุม d ซึ่งเป็นตัวควบคุม (negative control) หลังผ่านการทดสอบ 2 ชั่วโมง

3.5 การรวบรวมข้อมูล

1.ผู้วิจัยได้บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ประกอบด้วย

- อายุ (age)
- เพศ (sex)
- ประเภทของหอผู้ป่วย (แยกเป็นแผนกอายุรกรรมหรือศัลยกรรม และเป็น intensive care unit; ICU หรือ non-intensive care unit; non-ICU)
- โรคประจำตัวและสภาวะความเจ็บป่วย (co-morbidities)
- ยาปฏิชีวนะที่เคยได้รับในช่วง 3 เดือนก่อนตรวจพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* (prior antibiotics exposure)
- ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาลจนกระทั่งตรวจพบเชื้อ (duration of hospital stay)
- ชนิดของสิ่งส่งตรวจ (type of clinical specimens)
- การวินิจฉัยว่าเป็นเชื้อก่อโรค (infection) หรือไม่ได้ก่อโรค (colonization)
- ผลการรักษา (outcome)

2.ผู้วิจัยทำการบันทึกข้อมูลจากการทดสอบในห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย

- ผลการทดสอบด้วยชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP
- ผลการทดสอบด้วยวิธี in-house polymerase chain reaction (PCR)
- ผลการทดสอบหาความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี disc diffusion และการตรวจระดับ MICs ด้วยวิธี E-test

3.ผู้วิจัยจะจำแนกสิ่งส่งตรวจออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็น carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) และ กลุ่มที่เป็น non-carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (non-CPK)

4.ในกรณีที่เป็นการติดเชื้อ CPK ผู้วิจัยจะบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับยาปฏิชีวนะที่ได้รับเพื่อการรักษาด้วย

3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

งานวิจัยนี้อาจมีข้อจำกัดในเรื่องของการแปลผลชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ซึ่งอาศัยการเปลี่ยนสีของชุดทดสอบ โดยใช้การสังเกตสีที่เปลี่ยนแปลงไป ไม่ได้มีการวัดค่าเป็นตัวเลขหรือมี

เกณฑ์ที่เป็นมาตรฐาน ซึ่งอาจทำให้เกิดความลำเอียง (bias) หรือความคลาดเคลื่อนในการแปลผลได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีการเปลี่ยนสีเพียงเล็กน้อยอาจให้ผลลบลวง (false negative) ได้

สิ่งส่งตรวจที่นำมาทำการทดสอบ เป็นสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยจากแผนกอายุรกรรมและศัลยกรรมเท่านั้น อาจจะไม่ได้เป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนสิ่งส่งตรวจและชื่อผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรก่อนเท่านั้น

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ได้แก่ อายุ เพศ ประเภทหอผู้ป่วย โรคประจำตัว ยาปฏิชีวนะที่เคยได้รับ ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล ชนิดของสิ่งส่งตรวจ การวินิจฉัยว่าเป็นการติดเชื้อและผลการรักษา สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่มจะแสดงข้อมูลเป็นจำนวนและร้อยละ และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square Test หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่ไม่ได้มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (interquartile range; IQR) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Wilcoxon rank sum test และใช้ค่า P-value < 0.05 เมื่อมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์หาความถูกต้องแม่นยำของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP เป็นการคำนวณหาค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) positive predictive value (PPV) และ negative predictive value (NPV) โดยจะแสดงเป็นค่าร้อยละและช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confedence interval; 95% CI)

ข้อมูลของผลการทดสอบด้วยชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP, วิธี in-house conventional polymerase chain reaction (PCR) และผลการทดสอบหาความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี disk diffusion และการตรวจระดับ MICs ด้วยวิธี E-test จะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ

ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ประชากรที่นำมาศึกษา

อยู่ในช่วงระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2559 โดยเป็นผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในแผนกอายุรกรรมและศัลยกรรม มีผลเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยเป็น *Klebsiella pneumoniae* 301 ตัวอย่างจากผู้ป่วยทั้งหมด 301 ราย

2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยทั้งหมด 301 ราย มีค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 73 ปี (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์; IQR 57 ถึง 83) เป็นผู้ป่วยเพศชายจำนวน 174 ราย (ร้อยละ 57.8) และเป็นผู้ป่วยเพศหญิงจำนวน 127 ราย (ร้อยละ 42.2) เป็นผู้ป่วยในจากแผนกอายุรกรรมจำนวน 192 ราย (ร้อยละ 63.8) และจากแผนกศัลยกรรมจำนวน 109 ราย (ร้อยละ 36.2) เป็นผู้ป่วยจากหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) จำนวน 61 ราย (ร้อยละ 20.3) และจากหอผู้ป่วยสามัญกับหอผู้ป่วยพิเศษ (non-ICU) จำนวน 240 ราย (ร้อยละ 79.7)

โรคประจำตัวหรือสภาวะความเจ็บป่วย (co-morbidities) ของผู้ป่วยที่พบมากที่สุดได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) จำนวน 131 ราย (ร้อยละ 43.5) รองลงมาได้แก่โรคมะเร็ง (malignancy) จำนวน 90 ราย (ร้อยละ 29.9) และโรคเบาหวาน (diabetes mellitus) จำนวน 81 ราย (ร้อยละ 26.9) ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวหรือสภาวะความเจ็บป่วยเลยมีจำนวน 54 ราย (ร้อยละ 17.9)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ (prior antibiotics exposure) ภายในช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนตรวจพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* จำนวน 216 ราย (ร้อยละ 71.8) โดยชนิดของยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุดได้แก่ กลุ่ม cephalosporins จำนวน 153 ราย (ร้อยละ 50.8) รองลงมาได้แก่ กลุ่ม carbapenems จำนวน 94 ราย (ร้อยละ 31.2) กลุ่ม beta-lactamase inhibitors จำนวน 93 ราย (ร้อยละ 30.9) และกลุ่ม fluoroquinolones จำนวน 84 (ร้อยละ 27.9) ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนตรวจพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* มีจำนวน 85 ราย (ร้อยละ 28.2)

ผู้ป่วยทั้งหมดมีค่ามัธยฐานของระยะเวลานอนรักษาในโรงพยาบาลอยู่ที่ 23 วัน (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์; IQR 9 ถึง 58)

ประเภทของสิ่งส่งตรวจที่มีผลเพาะเชื้อเป็น *Klebsiella pneumoniae* จากผู้ป่วยทั้ง 301 ราย ส่วนใหญ่มาจากปัสสาวะและเสมหะ โดยมาจากปัสสาวะของผู้ป่วยจำนวน 119 ราย (ร้อยละ 39.5) และมาจากเสมหะของผู้ป่วยจำนวน 113 ราย (ร้อยละ 37.5)

สถานะของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ในผู้ป่วย 301 ราย ก่อให้เกิดการติดเชื้อ (infection) ในผู้ป่วยจำนวน 120 ราย (ร้อยละ 39.9) และไม่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ (colonization) ในผู้ป่วยจำนวน 181 ราย (ร้อยละ 60.1) มีผู้ป่วยเสียชีวิตขณะที่นอนรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 73 ราย (ร้อยละ 24.3)

หลังจากนำสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วยทั้งหมด 301 ตัวอย่างมาทำการทดสอบเพื่อหาเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่สามารถสร้างเอนไซม์ carbapenemase ด้วยวิธีมาตรฐาน คือวิธี in-house conventional polymerase chain reaction (PCR) ทำให้สามารถแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มี carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) จำนวน 83 ราย (ร้อยละ 28) และกลุ่มที่ไม่มี carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (non-CPK) จำนวน 218 ราย (ร้อยละ 72) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำนวน 301 รายจำแนกตามผลการตรวจด้วยวิธี PCR

	CPK* **N=83**	**Non-CPK** **N=218**	**Total** **N=301**	***P*-value**
Age (years)				
Median (IQR)	72 (58-84)	73 (57-82)	73 (57-83)	0.53
Sex				
Male	56 (67.5)	118 (54.1)	174 (57.8)	0.04
Female	27 (32.5)	100 (45.9)	127 (42.2)	
Wards				
Medicine	61 (73.5)	131 (60.0)	192 (63.8)	0.03
Surgery	22 (26.5)	87 (40.0)	109 (36.2)	
ICU	15 (18.1)	46 (21.1)	61 (20.3)	0.56
Non-ICU	68 (81.9)	172 (78.9)	240 (79.7)	
Co-morbidities				

	CPK* N=83	Non-CPK N=218	Total N=301	*P*-value
None	4 (4.8)	50 (22.9)	54 (17.9)	<0.001
Diabetes mellitus	19 (22.9)	62 (28.4)	81 (26.9)	0.33
Hypertension	41 (49.4)	90 (41.3)	131 (43.5)	0.21
Hepatic cirrhosis	6 (7.2)	7 (3.2)	13 (4.3)	0.13
Cerebrovascular disease	23 (27.7)	29 (13.3)	52 (17.3)	0.003
Coronary artery disease	12 (14.5)	32 (14.7)	44 (14.6)	0.96
Chronic kidney disease	14 (16.9)	47 (21.6)	61 (20.3)	0.37
Post-surgery	18 (21.7)	27 (12.4)	45 (15.0)	0.04
Trauma	3 (3.6)	5 (2.3)	8 (2.5)	0.52
Malignancy	34 (41)	56 (25.7)	90 (29.9)	0.01
HIV infection/ AIDS	2 (2.4)	2 (0.9)	4 (1.3)	0.31
Immunosuppressive drugs/ corticosteroid	8 (9.6)	8 (3.7)	16 (5.3)	0.04
Prior antibiotics exposure				
None	6 (7.2)	79 (36.2)	85 (28.2)	<0.001
Penicillins	13 (15.7)	13 (6.0)	26 (8.6)	0.007
Cephalosporins	58 (70.0)	94 (43.1)	153 (50.8)	<0.001
Beta-lactamase inhibitors	41(49.4)	52 (23.9)	93 (30.9)	<0.001
Fluoroquinolones	37 (44.6)	47 (21.6)	84 (27.9)	<0.001
Macrolides	2 (2.4)	9 (4.1)	11 (3.7)	0.48
Carbapenems	48 (57.8)	46 (21.1)	94 (31.2)	<0.001
Aminoglycosides	5 (6.0)	2 (0.9)	7 (2.3)	0.009
Glycopeptides	25 (30.1)	22 (10.1)	47 (15.6)	<0.001
Others	19 (22.9)	27 (12.4)	46 (15.3)	0.02
Length of hospital stay (days)				
Median (IQR)	31 (14-79)	19 (7-45)	23 (9-58)	0.002
Specimens				
Sputum	31 (37.4)	82 (37.6)	113 (37.5)	0.97

	CPK* N=83	Non-CPK N=218	Total N=301	*P*-value
Urine	30 (36.1)	89 (40.8)	119 (39.5)	0.46
Stool	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.3)	0.11
Pus	7 (8.4)	14 (6.4)	21 (7.0)	0.54
Blood	1 (1.2)	3 (1.4)	4 (1.3)	0.91
Tissue	2 (2.4)	3 (1.4)	5 (1.7)	0.53
Body fluid	10 (12.1)	26 (11.9)	36 (12.0)	0.98
Others	1 (1.2)	1 (0.5)	2 (0.7)	0.48
Status of *Klebsiella pneumoniae*				
Infection	22 (26.5)	98 (45.0)	120 (39.9)	0.003
Colonization	61 (73.5)	120 (55.0)	181 (60.1)	
Outcome				
Died	26 (31.3)	47 (21.6)	73 (24.3)	0.08
Survived	57 (68.7)	171 (78.4)	228 (75.7)	

*CPK: carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

3. ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

จากตารางที่ 1 พบว่าไม่มีความแตกต่างของอายุระหว่างกลุ่มที่มี carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) และกลุ่มที่ไม่มี carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (non-CPK) กลุ่ม CPK มีผู้ป่วยเป็นเพศชายและเป็นผู้ป่วยจากแผนกอายุรกรรมมากกว่ากลุ่ม non-CPK อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*=0.04 และ *P*=0.03 ตามลำดับ) สัดส่วนของผู้ป่วยที่มาจากหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวหรือสภาวะความเจ็บป่วย (co-morbidities) ส่วนใหญ่พบในกลุ่ม non-CPK (*P*<0.001) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease), ผู้ป่วยโรคมะเร็ง (malignancy), ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด (post-surgery) และผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs/ corticosteroid) พบมากในกลุ่ม CPK อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*=0.003, *P*=0.01, *P*=0.04 และ *P*=0.04 ตามลำดับ)

ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือนก่อนตรวจพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* พบมากในกลุ่ม non-CPK ถึงร้อยละ 92.6 ซึ่งมากกว่าในกลุ่ม CPK อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(*P*<0.001) ส่วนผู้ป่วยที่เคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนนั้นพบมากในกลุ่ม CPK อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกกลุ่มยา (โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่ม cephalosporins, beta-lactamase inhibitors, fluoroquinolones, carbapenems และ glycopeptides) ยกเว้นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม macrolides ซึ่งไม่มีความแตกต่างทั้งสองกลุ่ม (*P*=0.48)

ค่ามัธยฐานของระยะเวลานอนรักษาในโรงพยาบาลในกลุ่ม CPK อยู่ที่ 31 วัน (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์; IQR 14 ถึง 79) มากกว่าในกลุ่ม non-CPK ซึ่งอยู่ที่ 19 วัน (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์; IQR 7 ถึง 45) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*=0.002)

ประเภทของสิ่งส่งตรวจที่มีผลเพาะเชื้อเป็น *Klebsiella pneumoniae* ส่วนใหญ่มาจากเสมหะและปัสสาวะทั้งในกลุ่ม CPK (ร้อยละ 73.5) และในกลุ่ม non-CPK (ร้อยละ 78.4) โดยสัดส่วนของสิ่งส่งตรวจทุกประเภทไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ตรวจพบส่วนใหญ่ทำให้เกิด colonization ทั้งในกลุ่ม CPK (ร้อยละ 73.5) และกลุ่ม non-CPK (ร้อยละ 55) เมื่อเปรียบเทียบกันในการก่อให้เกิด infection พบว่าการเกิด infection พบในกลุ่ม non-CPK มากกว่าในกลุ่ม CPK อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*= 0.003) อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลพบในกลุ่ม CPK (ร้อยละ 31.3) มากกว่าในกลุ่ม non-CPK (ร้อยละ 21.6) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*=0.08)

กลุ่มที่มี carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK group) จำนวน 83 ราย นำมาแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม CPK infection 22 ราย (ร้อยละ26.5) และ กลุ่ม CPK colonization 61 ราย (ร้อยละ 73.5) (ตารางที่ 2)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่ม CPK จำนวน 83 ราย จำแนกตามสถานะการติดเชื้อ

	Infection N=22	**Colonization N=61**	**Total N=83**	***P*-value**
Age (years)				
Median (IQR)	79 (68-86)	70 (57-83)	72 (58-84)	0.31
Sex				
Male	16 (72.7)	40 (65.6)	56 (67.5)	0.54
Female	6 (33.3)	21 (34.4)	27 (32.5)	
Wards				

	Infection N=22	Colonization N=61	Total N=83	*P*-value
Medicine	16 (72.7)	45 (73.8)	61 (73.5)	0.92
Surgery	6 (27.3)	16 (26.2)	22 (26.5)	
ICU	6 (27.3)	9 (14.8)	15 (18.1)	0.19
Non-ICU	16 (72.7)	52 (85.2)	68 (81.9)	
Co-morbidities				
None	1 (4.5)	3 (4.9)	4 (4.8)	0.99
Diabetes mellitus	4 (18.2)	15 (24.6)	19 (22.9)	0.54
Hypertension	7 (31.8)	34 (55.7)	41 (49.4)	0.05
Hepatic cirrhosis	3 (13.6)	3 (4.9)	6 (7.2)	0.19
Cerebrovascular disease	8 (36.4)	15 (24.6)	23 (27.7)	0.29
Coronary artery disease	7 (31.8)	5 (8.2)	12 (14.5)	0.007
Chronic kidney disease	3 (13.6)	11 (18.0)	14 (16.9)	0.64
Post-surgery	3 (13.6)	15 (24.6)	18 (21.7)	0.37
Trauma	0 (0)	3 (4.9)	3 (3.6)	0.56
Malignancy	10 (45.5)	24 (39.3)	34 (41.0)	0.62
HIV infection/ AIDS	0 (0)	2 (3.3)	2 (2.4)	0.99
Immunosuppressive drugs/ corticosteroid	2 (9.1)	6 (9.8)	8 (9.6)	0.92
Prior antibiotics exposure				
None	2	4	6	0.69
Penicillins	3	10	13	0.76
Cephalosporins	13	45	58	0.20
Beta-lactamase inhibitors	11	29	40	0.84
Fluoroquinolones	13	25	38	0.14
Macrolides	1	1	2	0.45
Carbapenems	12	34	46	0.92
Aminoglycosides	2	3	5	0.48
Glycopeptides	7	19	26	0.95

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

	Infection N=22	Colonization N=61	Total N=83	*P*-value
Others	5	14	19	0.98
Length of hospital stay (days)				
Median (IQR)	20.5 (11-46)	34 (17-87)	31 (4-79)	0.07
Outcome				
Died	11 (50.0)	15 (24.6)	26 (31.3)	0.03
Survived	11 (50.0)	46 (75.4)	57 (68.7)	

จากตารางที่ 2 ไม่พบความแตกต่างในปัจจัยเรื่องอายุ เพศ แผนกที่ผู้ป่วยนอนรักษาและสัดส่วนของผู้ป่วยที่มาจากหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) ระหว่างกลุ่ม CPK infection และกลุ่ม CPK colonization โรคประจำตัวหรือสภาวะความเจ็บป่วย (co-morbidities) ระหว่างสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ยกเว้นโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ที่พบในกลุ่ม CPK infection (ร้อยละ 31.8) มากกว่ากลุ่ม CPK colonization (ร้อยละ 8.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*=0.007) ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะภายในช่วง 3 เดือนก่อนตรวจพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ค่ามัธยฐานของระยะเวลานอนรักษาในโรงพยาบาลในกลุ่ม CPK colonization อยู่ที่ 34 วัน (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์; IQR 17 ถึง 87) มากกว่าในกลุ่ม CPK infection ซึ่งอยู่ที่ 20.5 วัน (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์; IQR 11 ถึง 46) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*= 0.07) อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลพบในกลุ่ม CPK infection (ร้อยละ 50) มากกว่ากลุ่ม CPK colonization (ร้อยละ 24.6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*=0.03)

ผู้ป่วยในกลุ่ม CPK infection ทั้งหมด 22 ราย จำแนกออกตามประเภทของการติดเชื้อได้ดังนี้คือ เป็นการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ 8 ราย (ร้อยละ 36.4) ปอดอักเสบ 7 ราย (ร้อยละ 31.8) ติดเชื้อในระบบทางเดินน้ำดีและตับและติดเชื้อในช่องท้องอย่างละ 2 ราย (ร้อยละ 9.1) ติดเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อที่เนื้อเยื่ออ่อนและผิวหนัง และติดเชื้อในเยื่อหุ้มปอด (parapneumonic effusion) อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 4.5) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงประเภทของการติดเชื้อและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่ม CPK infection

Status of CPK	Total case N=83	Death N (%)
Infection	**22**	**11 (50)**
Pneumonia	7	5
Urinary tract infection	8	2
Gastroenteritis/colitis	0	0
Bacteremia	1	0
Skin & soft tissue infection	1	0
Hepatobiliary tract infection	2	1
Intra-abdominal infection	2	2
Others	1	1
Colonization	**61**	**15 (24.6)**

4. ผลความแม่นยำของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ที่ศึกษา

จากสิ่งส่งตรวจที่มีผลเพาะเชื้อเป็น *Klebsiella pneumoniae* ทั้งหมด 301 ตัวอย่าง นำมาทดสอบหาเอนไซม์ carbapenemase ด้วยชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP พบว่าให้ผลบวกทั้งสิ้น 80 ตัวอย่าง (ร้อยละ 26.6) และให้ผลลบทั้งสิ้น 221 ตัวอย่าง (ร้อยละ 73.4) กลุ่ม carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ทั้งหมด 83 ตัวอย่างให้ผลบวกในชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ทั้งสิ้น 79 ตัวอย่าง (ร้อยละ 95.2) กลุ่มที่ไม่มี carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (non-CPK) ทั้งหมด 218 ตัวอย่างให้ผลลบในชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ทั้งสิ้น 217 ตัวอย่าง (ร้อยละ 99.5) ความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจด้วยวิธี in-house conventional polymerase chain reaction (PCR) และชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์ sensitivity, specificity, positive predictive value และ negative predictive value ของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ได้สรุปไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 4 แสดงผลของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP เปรียบเทียบกับวิธี PCR

	Positive Rapidec® Carba NP test	Negative Rapidec® Carba NP test	Total
Positive carbapenemase gene by PCR method	79	4	83
Negative carbapenemase gene by PCR method	1	217	218
Total	80	221	301

ตารางที่ 5 แสดงค่าความแม่นยำของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี PCR

	n/N	Percent (%)	95% CI	
			Lower	Upper
Prevalence	83/301	28	23	33
Sensitivity	79/83	95.2	88.1	98.7
Specificity	217/218	99.5	97.5	100
Positive predictive value	79/80	98.8	93.2	100
Negative predictive value	217/221	98.2	95.4	99.5

จากสิ่งส่งตรวจที่มีผลเพาะเชื้อเป็น *Klebsiella pneumoniae* ทั้งหมด 301 ตัวอย่าง นำมาทดสอบหาความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี disc diffusion พบว่าดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems 81 ตัวอย่าง ซึ่งทั้ง 81 ตัวอย่างนี้พบว่าให้ผลบวกในชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ทั้งสิ้น 77 ตัวอย่าง และให้ผลลบในชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ทั้งสิ้น 4 ตัวอย่าง (ตารางที่ 6) เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี disc diffusion แล้ว พบว่าชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP มี sensitivity ร้อยละ 96.3 (95% CI, 89.4 ถึง 99.2) specificity ร้อยละ 98.2 (95% CI, 95.4 ถึง 99.5) positive predictive value ร้อยละ 95.1 (95% CI, 87.8 ถึง 98.6) negative predictive value ร้อยละ 98.6 (95% CI, 96.1 ถึง 99.7) และมีค่า ROC curve อยู่ที่ 0.972

ตารางที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP และวิธี disk diffusion

	Disk diffusion		Total
	Carbapenem resistance	Carbapenem susceptible	
Positive Rapidec Carba NP test	77	3	80
Negative Rapidec Carba NP test	4	217	221
Total	81	220	301

จาก 81 ตัวอย่างที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ด้วยวิธี disc diffusion นี้พบว่าให้ผลบวกในวิธี PCR ทั้งสิ้น 79 ตัวอย่าง และให้ผลลบในวิธี PCR ทั้งสิ้น 2 ตัวอย่าง (ตารางที่ 7) เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี disc diffusion แล้ว พบว่าวิธี PCR มี sensitivity ร้อยละ 95.2 (95% CI, 88.1 ถึง 98.7) specificity ร้อยละ 99.1 (95% CI, 96.7 ถึง 99.9) positive predictive value ร้อยละ 97.5 (95% CI, 91.4 ถึง 99.7) negative predictive value ร้อยละ 98.2 (95% CI, 95.4 ถึง 99.5) และมีค่า ROC curve อยู่ที่ 0.971

ตารางที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลของวิธี PCR และวิธี disk diffusion

	Disk diffusion		Total
	Carbapenem resistance	Carbapenem susceptible	
Positive carbapenemase gene by PCR	79	4	83
Negative carbapenemase gene by PCR	2	216	218
Total	81	220	301

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

5. ความชุกของสิ่งที่ต้องการศึกษา

จาก carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) โดย PCR method ทั้งหมด 83 ตัวอย่าง carbapenemase gene ที่ตรวจพบมีอยู่ 3 ชนิด ได้แก่ bla_{OXA-48}, bla_{NDM} และ bla_{IMP} ที่พบมากที่สุดคือ bla_{OXA-48} 71 ตัวอย่าง (ร้อยละ 85.5) รองลงมาคือ bla_{NDM} 62 ตัวอย่าง (ร้อยละ 74.7) และ bla_{IMP} พบเพียง 3 ตัวอย่าง (ร้อยละ 3.6) โดยตรวจไม่พบ bla_{KPC} และ bla_{VIM} เลย

ผู้ป่วยในกลุ่ม CPK ส่วนใหญ่ตรวจพบ carbapenemase gene 2 ชนิดจากสิ่งส่งตรวจเดียวกัน ได้แก่ bla_{NDM} และ bla_{OXA-48} โดยพบมากถึง 53 ตัวอย่าง (ร้อยละ 63.9) ตรวจพบ bla_{OXA-48} ชนิดเดียว 18 ตัวอย่าง (ร้อยละ 21.7) ตรวจพบ bla_{NDM} ชนิดเดียว 9 ตัวอย่าง (ร้อยละ 10.8) และ bla_{IMP} พบเพียง 3 ตัวอย่าง (ร้อยละ 3.6) (ตารางที่ 8) นอกจากนี้ยังพบว่า 4 ตัวอย่างที่มีผลจากวิธี PCR เป็นบวกแต่มีผลจากชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP เป็นลบนั้น (ตารางที่ 4) ตรวจพบ carbapenemase gene เป็นชนิด bla_{OXA-48} ทั้งหมด

ตารางที่ 8 จำแนกชนิดของ carbapenemase genes ด้วยวิธี PCR จาก CPK 83 ตัวอย่าง

Carbapenemase genes	No. of case (%)
bla_{KPC}	0
bla_{NDM} alone	9 (10.8)
bla_{IMP}	3 (3.6)
bla_{VIM}	0
bla_{OXA-48} alone	18 (21.7)
bla_{NDM}/bla_{OXA-48}	53 (63.9)
Total	**83 (100)**

โดยทั่วไปเมื่อเกิดการติดเชื้อกลุ่ม carbapenem-resistance *Enterobacteriaceae* (CRE) ยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษามักเป็นยาในกลุ่ม aminoglycosides (gentamicin, amikacin) trimethoprim/sulfamethoxazole หรือ fosfomycin ในการศึกษานี้จึงได้เก็บข้อมูลการทดสอบหาความไวต่อยาปฏิชีวนะทั้งสามชนิดนี้ใน carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ทั้ง 83 ตัวอย่างด้วยวิธี disk diffusion หรือการตรวจระดับ MICs ด้วยวิธี E-test พบว่าทั้ง 83 ตัวอย่างมีการทดสอบความไวต่อ gentamicin และ amikacin 78 ตัวอย่างมีการทดสอบความไวต่อ trimethoprim/sulfamethoxazole และมีเพียง 15 ตัวอย่างที่มีการทดสอบความไวต่อ fosfomycin กลุ่ม carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ส่วนใหญ่ไวต่อ gentamicin (ร้อยละ 80.7) และดื้อต่อ trimethoprim/sulfamethoxazole (ร้อยละ 80.8) มีความไวและดื้อต่อ amikacin ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 44.6 และร้อยละ 42.1 ตามลำดับ และพบว่า 15 ตัวอย่างที่ได้ทำการทดสอบความไวต่อ fosfomycin นั้นดื้อต่อ fosfomycin ถึงร้อยละ 66.7 (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9 แสดงผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะสี่ชนิดของ CPK ทั้ง 83 ตัวอย่าง

	Susceptible	Intermediated-susceptible	Resistance	Total N (%)
Gentamicin	67 (80.7)	0	16 (19.3)	83 (100)
Amikacin	37 (44.6)	11 (13.3)	35 (42.1)	83 (100)
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	15 (19.2)	0	63 (80.8)	78 (100)
Fosfomycin	5 (33.3)	0	10 (66.7)	15 (100)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK infection) ทั้ง 22 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะรวมทั้งสิ้น 10 ชนิด โดยยาปฏิชีวนะที่ถูกนำมารักษาผู้ป่วยมากที่สุดสองอันดับแรก ได้แก่ colistin (ร้อยละ 59.1) และ fosfomycin (ร้อยละ 54.5) ส่วนข้อมูลการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ๆ ได้แสดงข้อมูลไว้ในตารางที่ 10 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะมากกว่า 1 ชนิด (combination antibiotic therapy) คิดเป็นร้อยละ 86.4

ตารางที่ 10 แสดงชนิดของยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม CPK infection ทั้ง 22 ราย

Antibiotics treatment	Total case N = 22 (100%)
Colistin	13 (59.1)
Fosfomycin	12 (54.5)
Tigecycline	4 (18.2)
Amikacin	3 (13.6)
Gentamicin	2 (9.1)
Imipenem	4 (18.2)
Meropenem	8 (36.4)
Piperacillin/tazobactem	2 (9.1)
Ceftazidime	2 (9.1)
Ceftriaxone	1 (4.5)

ผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK infection) มีจำนวน 22 ราย พบว่ามีผู้เสียชีวิตทั้งสิ้น 11 ราย คิดเป็นอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 50 โดยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่างหรือปอดอักเสบเป็นจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 45.5) ข้อมูลผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ CPK ทั้ง 11 รายได้สรุปไว้ในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลโดยสรุปของผู้ป่วย 11 รายที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK infection)

No	Sex	Age (yr)	Ward	ICU setting	Diagnosis	Co-morbidities	DOS (days)	Antibiotics treatment
1	M	87	Med	No	Pneumonia	HT, CAD, CA	9	Col, Fos
2	M	68	Sx	No	IAI	Post-surgery	43	Fos, Tig
3	M	72	Med	No	IAI	Cirrhosis, CVD, CA	4	Ceftriaxone
4	F	42	Med	Yes	Hepatobiliary tract infection	Cirrhosis, immunosuppressant	24	Col, Fos, Tig
5	F	84	Med	No	Pneumonia	None	8	Pip/tazo
6	F	69	Sx	No	UTI	CA	4	Pip/tazo
7	F	79	Med	No	Parapneumonic effusion	DM, Cirrhosis, CVD, CA	69	Col, Tig, Amikacin
8	M	54	Med	No	Pneumonia	CVD, CA	12	Col, Fos, Mero
9	M	68	Med	Yes	Pneumonia	DM, CAD, CA,	79	Col, Fos, Mero
10	F	38	Med	Yes	Pneumonia	CA	46	Col, Fos,
11	M	63	Med	Yes	UTI	DM, CAD, CKD, immunosuppressant	17	Col, Mero

DOS; duration of hospital stay, yrs; years, M; male, F; female, Med; medicine, Sx; surgery, ICU; intensive care unit, IAI; intra-abdominal infection, UTI; urinary tract infection, HT; hypertension, CAD; coronary artery disease, CA; malignancy, CVA; cerebrovascular disease, DM; diabetes mellitus, CKD; chronic kidney disease, Col; colistin, Fos; fosfomycin, Tig; tigecycline, Pip/tazo; piperacillin/tazobactam, Mero; meropenem

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่าความชุกของ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) เท่ากับร้อยละ 28 ซึ่งสูงกว่าความชุกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เคยรายงานไปก่อนหน้านี้ในปี พ.ศ. 2558 คือประมาณร้อยละ 12 สาเหตุที่ทำให้ความชุกของ CPK เพิ่มสูงขึ้นมากอาจเนื่องมาจากการศึกษานี้รวบรวมข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยจากแผนกอายุรกรรมและศัลยกรรมเท่านั้น ซึ่งทั้งสองแผนกนี้เป็นแผนกที่มีรายงานการระบาดของเชื้อ carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) มากที่สุดในโรงพยาบาล

การศึกษานี้ได้ทดสอบหาความถูกต้องแม่นยำของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP โดยเปรียบเทียบกับวิธี in-house conventional polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน พบว่าชุดทดสอบนี้มีความไว (sensitivity) สูงถึงร้อยละ 95.2 มีความจำเพาะ (sensitivity) สูงถึงร้อยละ99.5 มีค่า positive predictive value (PPV) สูงถึงร้อยละ 98.8 และมีค่า negative predictive value (NPV) สูงถึงร้อยละ 98.2 แต่ค่าความไวและความจำเพาะยังน้อยกว่าในการศึกษาชุดทดสอบ Carba NP ที่ประเทศฝรั่งเศสซึ่งมีค่าความไวและความจำเพาะสูงมากคือร้อยละ 100 (18) ทั้งนี้เนื่องจาก carbapenemase genes ที่จัดอยู่ใน class A คือ bla_{KPC} และ class C คือ bla_{NDM} bla_{IMP} bla_{VIM} ซึ่งมีความชุกค่อนข้างสูงในแถบทวีปยุโรป มักจะสร้างเอนไซม์ carbapenemase ที่ออกฤทธิ์ย่อยสลาย beta-lactam ring ที่อยู่ในยากลุ่ม carbapenems ได้ดีและรวดเร็ว ทำให้สีของ phenol red ใน pH indicator เปลี่ยนจากสีแดงเป็นสีเหลืองในชุดทดสอบได้ชัดเจนภายในเวลาไม่ถึง 10 นาที และทำให้การแปลผลมีความแม่นยำ แต่ carbapenemase gene ที่จัดอยู่ใน class D คือ bla_{OXA-48} ซึ่งในการศึกษานี้พบว่ามีความชุกถึงร้อยละ 21.7 มักจะสร้างเอนไซม์ carbapenemase ที่ออกฤทธิ์ย่อยสลาย beta-lactam ring ที่อยู่ในยากลุ่ม carbapenems ได้ไม่ดีนัก ทำให้สีของ phenol red ใน pH indicator ในชุดทดสอบมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น จึงต้องใช้เวลาในการแปลผลนานขึ้น และเกิดความคลาดเคลื่อนในการแปลผลจากผลบวกไปเป็นผลลบได้ (19) ทำให้ค่าความไวที่ได้จากการศึกษานี้ต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้

การศึกษานี้ ได้ทดสอบหาความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจจากชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP, วิธี conventional polymerase chain reaction (PCR) และวิธี disc diffusion ซึ่งพบว่าทั้งชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP และวิธี PCR มีความถูกต้องแม่นยำสูงในการตรวจหาเชื้อ CPK เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี disc diffusion ทั้งนี้ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ด้วยวิธี disc diffusion แต่กลับให้ผลลบในชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP เป็นเพราะตัวอย่างนั้นไม่มี carbapenemase gene จึงไม่สามารถสร้างเอนไซม์ carbapenemase ได้ แต่การดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems นั้นเกิดจากกลไกการดื้อชนิดอื่น และตัวอย่างที่ไวต่อยากลุ่ม carbapenems ด้วยวิธี disc diffusion แต่กลับให้ผลบวกในชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP นั้นเป็นเพราะ (ตารางที่ 6) ส่วนเชื้อ *K. Pneumoniae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ด้วยวิธี disc diffusion แต่กลับให้ผลลบในวิธี PCR เป็นเพราะตัวอย่างนั้นไม่มี carbapenemase gene หรือมี carbapenemase gene ชนิดอื่นนอกเหนือจากห้าชนิดที่วิธี PCR สามารถตรวจพบได้ และตัวอย่างที่ไวต่อยากลุ่ม carbapenems ด้วยวิธี disc diffusion แต่กลับให้ผลบวกในวิธี PCR นั้นอาจเป็นเพราะ carbapenemase gene นั้นสร้างเอนไซม์ carbapenemase ที่ออกฤทธิ์ย่อยสลายยากลุ่ม carbapenems ได้ไม่ดีนัก (bla_{OXA-48}) หรือมีการสร้างเอนไซม์ carbapenemase ในปริมาณที่ต่ำมากหรือไม่สร้างเลย (bla_{NDM} บางชนิด) (ตารางที่ 7)

ผู้ป่วยที่ตรวจพบ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ทั้งหมด 83 รายเป็นผู้ป่วยจากแผนกอายุรกรรมมากกว่าแผนกศัลยกรรม เนื่องจากผู้ป่วยแผนกอายุรกรรมมักจะมีโรคประจำตัวหรือสภาวะการเจ็บป่วยที่มากกว่า ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะหลายชนิดกว่าและนานกว่า ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ล้วนเพิ่มความเสี่ยงในการตรวจพบเชื้อ CPK ในขณะที่ผู้ป่วยแผนกศัลยกรรมที่ตรวจพบเชื้อ CPK มักจะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด ทำให้ต้องคาสายสวนหรือสายระบายของเหลวต่าง ๆ และได้รับยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน

จากการตรวจหา carbapenemase genes ทั้ง 5 ชนิดในการศึกษานี้พบว่า bla_{NDM-1} และ bla_{OXA-48} เป็น carbapenemase gene ที่มีความชุกสูงมาก คล้ายกับการศึกษาในทวีปเอเชียก่อนหน้านี้ (3, 4) ในขณะที่ bla_{KPC} และ bla_{VIM} ซึ่งพบมากในประเทศสหรัฐอเมริกาและทวีปยุโรป กลับไม่พบในการศึกษานี้แต่อย่างใด ที่น่าสนใจก็คือ พบ carbapenemase genes มากกว่า 1 ชนิดในตัวอย่างเดียวกัน คือตรวจพบ bla_{OXA-48} ร่วมกับ bla_{NDM} ในตัวอย่างเดียวกันมากถึงสองในสามของตัวอย่างเป็น carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ทั้งหมด ซึ่งต่างจากข้อมูลก่อนหน้านี้ (เป็นข้อมูลที่ไม่ได้ตีพิมพ์) ที่พบ bla_{NDM} มากที่สุดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผลการตรวจพบดังกล่าวอาจจะเป็นหลักฐานช่วยยืนยันได้ว่ามีการระบาดของเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) สายพันธ์ที่มีทั้ง bla_{OXA-48} และ bla_{NDM} ซึ่งน่าจะต้องมีการตรวจ

เพิ่มเติมด้วยวิธีอื่น ๆ อีก เช่น Restriction Fraction Length Polymorphism (RFLP) หรือ Multilocus Sequence Typing (MLST)

จากผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) พบว่าส่วนใหญ่ไวต่อ gentamicin แต่ fosfomycin กลับถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยบ่อยมากแม้ว่าจะมีผลทดสอบว่าไม่ไวต่อ fosfomycin ก็ตาม ส่วนยากลุ่ม carbapenems โดยเฉพาะ meropenem ก็ยังถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยมากเป็นอันดับสามแม้ว่าจะมีผลทดสอบว่าไม่ไวต่อ carbapenems เนื่องจากเชื่อว่าการรักษาด้วยการให้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ๆ ที่ยังมีประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อ carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) เช่น colistin หรือยากลุ่ม aminoglycosides นั้นสามารถลดระดับ minimal inhibitory concentrations (MICs) ของยากลุ่ม carbapenems ต่อเชื้อลงมาได้ ซึ่งน่าจะให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น

ในการศึกษานี้พบว่า colistin เป็นยาปฏิชีวนะที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) มากที่สุด แม้ว่าจะไม่มีการทดสอบหาความไวของเชื้อต่อยาชนิดนี้แล้วก็ตาม เนื่องจากข้อมูลที่ผ่านมาพบว่า colistin เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อ CRE ได้ดีที่สุด (20)

จากการตรวจพบเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) ทั้งหมดพบว่าก่อให้เกิดการติดเชื้อ (CPK infection) ในผู้ป่วยถึงหนึ่งในสี่ ซึ่งกลายเป็นเรื่องที่น่าวิตกกังวลและเป็นปัญหาสำคัญเนื่องจากเป็นเชื้อที่มีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิด จึงรักษายากและทำให้มีอัตราการเสียชีวิตสูงมากถึงร้อยละ 50 นอกจากนี้ แม้ว่าผู้ป่วยจะมีเพียง CPK colonization แต่ก็ยังมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม non-CPK นี่จึงเป็นเหตุผลที่ทำให้สถานพยาบาลต่าง ๆ ควรจะมีมาตรการเพื่อที่จะช่วยลดการเกิดเชื้อ CPK ในโรงพยาบาล เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม และวิธีการที่จะช่วยตรวจหาเชื้อ CPK ได้รวดเร็วมากยิ่งขึ้นในแง่ของการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อ (infection control) การนำชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP มาปรับใช้ในโรงพยาบาลเพื่อช่วยตรวจหาเชื้อ CPK และนำไปสู่มาตรการแยกผู้ป่วยได้รวดเร็วขึ้นนั้นยังต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคตว่าสามารถทำได้อย่างมีประสิทธิผลดีจริงและมีความคุ้มทุน

5.2 สรุปผล

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP มีความถูกต้องแม่นยำสูงในการตรวจหาเอนไซม์ carbapenemase และการตรวจหา carbapenemase-producing *Klebsiella*

pneumoniae (CPK) โดยมีค่าความไว (sensitivity), ความจำเพาะ (specificity), positive predictive value (PPV) และ negative predisctive value (NPV) อยู่ในระดับสูงทั้งหมด

5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ศึกษาหาความถูกต้องแม่นยำของการใช้ชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase (carbapenemase-producing organisms) ในประเทศไทยมาก่อน จึงไม่สามารถเปรียบเทียบได้

5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

จากหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่มีขนาดใหญ่ (larged prospective study) ชิ้นแรกที่ทำการทดสอบหาความถูกต้องแม่นยำของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ในประเทศไทย และศึกษาเปรียบเทียบกับวิธี conventional polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานแล้วพบว่ามีความไวและความจำเพาะอยู่ในระดับสูง สำหรับการแปลผลของชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ในการศึกษานี้นั้นอาศัยบุคลากรสองคนในการแปลผลโดยทั้งสองคนไม่ทราบข้อมูลของผู้ป่วยที่เป็นเจ้าของสิ่งส่งตรวจนั้น และไม่ทราบผลการตรวจด้วย conventional PCR method ของสิ่งส่งตรวจนั้นมาก่อน (blinded method) ซึ่งช่วยให้ลดความลำเอียง (bias) ในการแปลผลชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP

การศึกษานี้น่าจะเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทย ที่ได้ทำการทดสอบหาความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจจากชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP, วิธี conventional polymerase chain reaction (PCR) และวิธี disk diffusion ซึ่งพบว่าทั้งชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP และวิธี conventional polymerase chain reaction (PCR) มีความถูกต้องแม่นยำสูงในการตรวจหา carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี disk diffusion

5.5 ข้อด้อยของการศึกษานี้

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่

1.เป็นการศึกษาในสถานพยาบาลแห่งเดียว ความชุกของเชื้อ CPK ที่เกิดขึ้นไม่สามารถเป็นตัวแทนความชุกโดยรวมในประเทศไทยได้

2.ผลการศึกษานี้ได้มาจากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยเพียงสองแผนกเท่านั้น คือจากแผนกอายุรกรรม และแผนกศัลยกรรม ดังนั้น ความชุกของเชื้อ CPK ที่เกิดขึ้นอาจไม่ใช้ความชุกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่แท้จริง

3.การศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะก่อนตรวจพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และระยะของการเกิด CPK colonization ซึ่งข้อมูลทั้งสองอย่างอาจเป็นปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิด CPK การเกิด CPK infection และการเสียชีวิต

4.สำหรับการตรวจพบ carbapenemase genes 2 ชนิด คือ bla_{OXA-48} ร่วมกับ bla_{NDM} ในตัวอย่างเดียวกันนั้นยังไม่สามารถยืนยันได้ว่า เป็นการระบาดที่เกิดจากเชื้อ CPK สายพันธ์ที่มี carbapenemase genes 2 ชนิด เนื่องจากยังมิได้มีการตรวจสอบทาง molecular epidemiology

5.6 ข้อเสนอแนะ

1.การศึกษานี้ได้เก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่มาจากสองแผนกเท่านั้น คือ จากแผนกอายุรกรรมและแผนกศัลยกรรม ควรจะเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* จากทุกแผนกมาศึกษา เพื่อให้ได้ความชุก (prevalence) ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ถูกต้อง

2.ผลการศึกษาในชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ยังไม่ถูกนำมาใช้จริงในโรงพยาบาล ในอนาคตควรนำชุดทดสอบนี้มาใช้เป็นมาตรการหนึ่งเพื่อพัฒนาแนวทางการป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) หรือเชื้อ carbapenemase-resistant organisms (CROs) ชนิดอื่น ๆ ในโรงพยาบาล แล้วประเมินว่ามีประสิทธิผลดีจริงหรือไม่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เชื้อ carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPK) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่เริ่มมีอุบัติการณ์สูงขึ้นเรื่อย ๆ และมักจะดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายขนานจึงทำให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อกลุ่มนี้สูงตามไปด้วย จุดประสงค์หลักของการศึกษานี้คือการหาเทคโนโลยีใหม่ ๆ มาใช้ในการตรวจหาเชื้อ CPK ได้รวดเร็วขึ้น เพื่อพัฒนาและปรับปรุงระบบการป้องกันการแพร่ระบาดและการติดเชื้อดื้อยาในสถานพยาบาล ซึ่งชุดทดสอบ Rapidec® Carba NP ได้รับการทดสอบแล้วว่ามีความถูกต้องแม่นยำสูงในการตรวจหาเอนไซม์ carbapenemases ในเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และน่าจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้เพื่อช่วยปรับปรุงระบบควบคุมและป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อดื้อยาในสถานพยาบาลต่าง ๆ

รายการอ้างอิง

1. Hsu LY, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwantarat N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):1-22.
2. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2012;18(5):432-8.
3. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011;17(10):1791-8.
4. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemaseproducing bacteria. Lancet Infect Dis 2009;9:228-36.
5. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(4):1151-61.
6. Miriagou V, Papagiannitsis CC, Tzelepi E, Casals JB, Legakis NJ, Tzouvelekis LS. Detecting VIM-1 production in Proteus mirabilis by an imipenem-dipicolinic acid double disk synergy test. J Clin Microbiol. 2010;48(2):667-8.
7. Gaynes RP, Culver DH. Resistance to Imipenem among Selected Gram-Negative Bacilli in the United States Infection Control and Hospital Epidemiology. 1992;13(1):10-4.
8. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;65(4):414-26.
9. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(11):996-1011.

10. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30(12):1180-5.

11. 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.

12. Kiratisin P, Chongthaleong A, Tan TY, Lagamayo E, Roberts S, Garcia J, et al. Comparative in vitro activity of carbapenems against major Gram-negative pathogens: results of Asia-Pacific surveillance from the COMPACT II study. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(4):311-6.

13. NARST. Percentage of susceptible bacteria, 35 hospitals , Jan - Jun 2016. The National Institute of Health of Thailand. 2016;http://narst.dmsc.moph.go.th/.

14. Rimrang B, Chanawong A, Lulitanond A, Wilailuckana C, Charoensri N, Sribenjalux P, et al. Emergence of NDM-1- and IMP-14a-producing Enterobacteriaceae in Thailand. J Antimicrob Chemother. 2012;67(11):2626-30.

15. Netikul T, Kiratisin P. Genetic Characterization of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and the Spread of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumonia ST340 at a University Hospital in Thailand. PLoS One. 2015;10(9):e0139116.

16. Lunha K, Chanawong A, Lulitanond A, Wilailuckana C, Charoensri N, Wonglakorn L, et al. High-level carbapenem-resistant OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae with a novel OmpK36 variant and low-level, carbapenem-resistant, non-porin-deficient, OXA-181-producing Escherichia coli from Thailand. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;85(2):221-6.

17. Preechachuawong P, Santimaleeworagun W, Jitwasinkul T, Samret W. Detection of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-1-Producing Klebsiella Pneumoniae at a General Hospital in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2015;46(6):1031-6.

18. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2012;18(9):1503-7.

19. Poirel L, Nordmann P. Rapidec Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase Producers. J Clin Microbiol. 2015;53(9):3003-8.

20. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Open Forum Infect Dis. 2015;2(2):ofv050.

ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

<u>ชื่อโครงการวิจัย</u> ความถูกต้องแม่นยำของแรปิเดคคาร์บาเอนพีในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียเคล็บซีลล่า นิวโมเนียอี ที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
(Accuracy of Rapidec® Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH)

<u>ผู้วิจัยหลัก</u>
ชื่อ พญ.ณัชชา แซ่เตียว
ที่อยู่ หน่วยโรคติดเชื้อ ตึก 14 ชั้น ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4578, 081-593-7739
<u>ผู้วิจัยร่วม</u>
ชื่อ ผศ.นพ.กำพล สุวรรณพิมลกุล
ที่อยู่ หน่วยโรคติดเชื้อ ตึก 14 ชั้น ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4578, 081-617-9290
ชื่อ อ.ดร.ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ
ที่อยู่ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4132, 086-989-1570
ชื่อ ศ.ดร.นพ.ชุษณา สวนกระต่าย
ที่อยู่ หน่วยโรคติดเชื้อ ตึก 14 ชั้น ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4578, 081-813-3755
แหล่งเงินทุนสำหรับการศึกษา ทุนรัชดาภิเษกสมโภชน์และทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์สำหรับนิสิต

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ที่มีสิ่งส่งตรวจที่มีผลการเพาะเชื้อเป็นเชื้อแบคทีเรียชื่อเคล็บซีลล่า นิวโมเนียอี ที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมส ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้

ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

<u>เหตุผลความเป็นมา</u>

คาร์บาพีเนมเมส (carbapenemase) เป็นเอนไซม์ที่ทำให้เชื้อแบคทีเรียสามารถต้านฤทธิ์ยากลุ่ม คาร์บาพีเนม (carbapenem) ได้ โดยยากลุ่มนี้มักเป็นตัวเลือกที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียชื่อ เคล็บซีลล่า นิวโมเนียอี *(Klebsiella pneuminiae)* ที่ดื้อยาหลายขนาน ซึ่งเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้นั้นพบปนเปื้อนได้ทั้งที่มือ อาหารและน้ำ ทั้งยังเป็นสาเหตุของการติดเชื้อทั้งในชุมชนและในโรงพยาบาล ทำให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อดังกล่าวได้ง่าย นำไปสู่การใช้ยากลุ่ม คาร์บาพีเนม (carbapenem) ที่เพิ่มขึ้น สิ่งที่ตามมาพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรีย เคล็บซีลล่า นิวโมเนียอี ที่ดื้อต่อยาคาร์บาพีเนม ก็ค่อย ๆ เพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน

กลไกการดื้อยากลุ่มคาร์บาพีเนมของเชื้อเคล็บซีลล่า นิวโมเนียอีมีหลายแบบ แต่ที่มีบทบาทมากที่สุดคือการสร้างเอนไซม์ที่มีชื่อว่า คาร์บาพีเนมเมส ซึ่งมีคุณสมบัติในการสลายยากลุ่มคาร์บาพีเนม จึงได้เรียกเชื้อแบคทีเรียที่ใช้กลไกการดื้อยาแบบนี้ว่า Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneuminiae* (CPK หรือ ซีพีเค) ปัจจุบันวิธีมาตรฐานที่ใช้ตรวจจับเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมส คือ การตรวจระดับโมเลกุล ซึ่งใช้เวลานาน 24 ถึง 48 ชั่วโมง ทำให้การรายงานเชื้อซีพีเค (CPK) เป็นไปด้วยความล่าช้า ไม่สามารถนำมาใช้เพื่อป้องกันการแพร่กระจายเชื้อในโรงพยาบาลได้ทันท่วงที เช่น ทำให้แยกผู้ป่วยที่มีเชื้อซีพีเคออกจากผู้ป่วยที่ไม่มีเชื้อซีพีเคได้ช้าลง ทำให้มีโอกาสแพร่กระจายเชื้อให้กับผู้ป่วยรายอื่นมากขึ้น ซึ่งเชื้อซีพีเคนี้มักจะดื้อยาต้านจุลชีพเกือบทุกขนานจนแทบไม่มียารักษาและผู้ป่วยที่ติดเชื้อนี้มักจะมีอัตราการเสียชีวิตสูง ส่วนผู้ป่วยที่พบว่ามีเชื้อประจำถิ่น แต่ไม่เกิดเป็นการติดเชื้อก็มีโอกาสที่จะแพร่กระจายเชื้อได้สูงเช่นกัน ดังนั้น การสืบค้นหาเชื้อซีพีเคได้เร็วขึ้นก็น่าจะช่วยป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อได้มากขึ้นเช่นกัน

มีการศึกษาในต่างประเทศพิสูจน์ว่าการใช้ชุดทดสอบที่มีชื่อว่า แรปิเดคคาร์บาเอนพี (Rapidec® Carba NP) นั้นจะช่วยให้ตรวจจับเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสได้เร็วขึ้น และช่วยให้ตรวจพบเชื้อซีพีเคได้รวดเร็วมากขึ้นโดยใช้เวลาไม่ถึง 2 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังมีถูกต้องแม่นยำและประหยัดค่าใช้จ่ายมากกว่าวิธีมาตรฐาน และมีขั้นตอนการทดสอบที่ไม่ยุ่งยากอีกด้วย แต่สำหรับประเทศไทยยัง

ไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ชุดทดสอบนี้มาก่อน จึงยังไม่ทราบข้อมูลความถูกต้องแม่นยำของชุดทดสอบนี้

<u>วัตถุประสงค์ของการศึกษา</u>

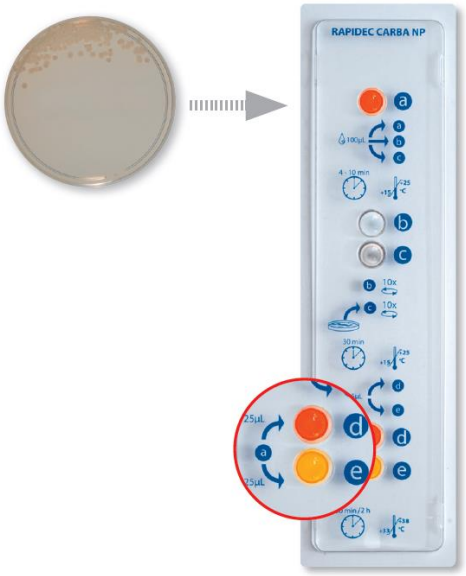
เพื่อศึกษาหาความถูกต้องแม่นยำของชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอนพีในการตรวจหาเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมส เพื่อใช้ในการตรวจหาเชื้อ เคล็บซีลล่า นิวโมเนียอีที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมส หรือ ซีพีเค (Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* - CPK)

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อหาความไวของชุดทดสอบคาร์บาเอ็นพี ในการตรวจหาเชื้อซีพีเค เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน ซึ่งถ้าหากชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอนพีมีความถูกต้องแม่นยำสูงก็น่าจะสามารถนำมาใช้ทดแทนวิธีมาตรฐานได้ ซึ่งจะทำให้รายงานผลเชื้อซีพีเคได้เร็วขึ้น สามารถแยกผู้ป่วยที่ติดเชื้อซีพีเคออกได้เร็วขึ้น กระตุ้นการสวมใส่เครื่องป้องกันขณะให้การรักษาพยาบาลมากขึ้น ทำให้ลดการแพร่กระจายเชื้อและลดอุบัติการณ์การติดเชื้อเหล่านี้ได้ ทั้งยังช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการอีกด้วย โดยจำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยคือ 300 คน

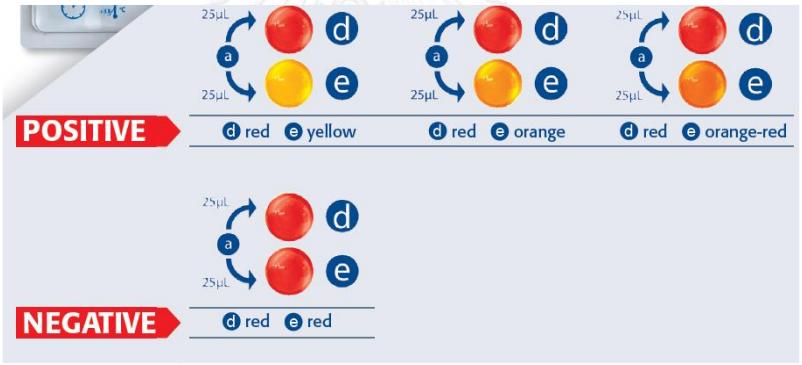
<u>วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย</u>

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอนำสิ่งส่งตรวจของท่านซึ่งมีผลการเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการเป็นแบคทีเรียชื่อ เคล็บซีลล่า นิวโมเนียอี ไม่ว่าจะเป็นเลือด ปัสสาวะ เสมหะ อุจจาระ หนองหรือเนื้อเยื่อต่าง ๆ เพื่อนำไปตรวจหาเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสด้วยชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอนพีและวิธีมาตรฐาน ซึ่งสิ่งส่งตรวจนั้นเป็นสิ่งส่งตรวจที่แพทย์ผู้ดูแลรักษาท่านได้สั่งไว้อยู่เดิมจากหอผู้ป่วยที่ท่านพักอยู่ โดยท่านจะไม่ต้องถูกเจาะเลือดซ้ำหรือเก็บสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ ซ้ำอีก และผู้วิจัยจะไม่เข้าไปแทรกแซงต่อการรักษาของท่านแต่อย่างใด ยาปฏิชีวนะที่ท่านได้รับจะเปลี่ยนแปลงไปตามผลการตรวจโดยวิธีที่ใช้อยู่ปัจจุบันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้แก่ disc diffusion method และยืนยันผลการทดสอบด้วย MIC (minimal inhibitory concentration) breakpoint โดย E-test และรายงานผลอ้างอิงตาม CLSI 2016

ผลการตรวจหาเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสจากชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอนพีเป็นบวก เมื่อชุดทดสอบเปลี่ยนจากสีแดงเป็นสีเหลืองหรือสีส้ม และเป็นลบเมื่อชุดทดสอบยังคงเป็นสีแดงเหมือนเดิม



รูปที่ 1 แสดงลักษณะของชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอนพี (Rapidec Carba NP)



รูปที่ 2 แสดงการแปลผลของชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอนพี (Rapidec Carba NP)

หลังจากได้ทำการทดสอบในสิ่งส่งตรวจของท่านแล้ว การวิจัยถือว่าสิ้นสุด ท่านไม่จำเป็นจะต้องมาทำการติดตามการตรวจหรือรักษากับผู้วิจัยอีกต่อไป

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การวิจัยนี้มีความเสี่ยงเพียงเล็กน้อย โดยผู้วิจัยคาดว่าอาจทำให้เกิดความเสี่ยงทางด้านจิตใจ คือ อาจทำให้ท่านเกิดความวิตกกังวลว่าเชื้อแบคทีเรีย เคล็บซีลล่า นิวโมเนียอีที่ตรวจพบจากท่านอาจเป็นเชื้อที่มีการดื้อยาคาร์บาพีเนม ซึ่งอาจทำให้ต้องได้รับการรักษาด้วยชนิดของยาที่เพิ่มขึ้นหรือต้องนอนรักษาที่โรงพยาบาลนานขึ้น

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใด ๆ จากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ เนื่องจากท่านจะไม่ได้รับผลโดยตรง แต่ผลการศึกษาที่ได้จะช่วยลดการแพร่กระจายของเชื้อโรคชนิดนี้ได้ และไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะไม่ต้องออกค่าใช้จ่ายในใช้ชุดทดสอบแรปิเดคคาร์บาเอนพีและการใช้วิธีมาตรฐาน เนื่องจากผู้วิจัยและผู้สนับสนุนโครงการวิจัยจะต้องออกค่าใช้จ่ายทั้งหมดให้กับท่าน อย่างไรก็ดี ท่านยังต้องออกค่าใช้จ่ายในการรักษาอาการเจ็บป่วยตามสิทธิการรักษาของท่านเช่นเดิม

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถปฏิเสธได้ โดยการปฏิเสธที่จะเข้าร่วมการวิจัยนั้นจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัยและท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

<u>สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย</u>

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงผลการตรวจเพาะเชื้อและผลการทดสอบการดื้อยาซึ่งมีผลดีต่อท่านและส่วนรวม
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
8. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมีขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการ

การวิจัยเรื่องความถูกต้องแม่นยำของแรปิเดคคาร์บาเอนพีในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียเคล็บซีลล่านิวโมเนียอี ที่สร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเมสในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Accuracy of Rapidec® Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH)

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ ..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผลและการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (CASE RECORD FORM)

---

1. Code No. .....

2. เพศ 1. ชาย 2. หญิง

3. อายุ.....ปี

4. หอผู้ป่วย (แยกตามแผนก)

1. หอผู้ป่วยอายุรกรรมสามัญ
2. หอผู้ป่วยศัลยกรรมสามัญ
3. หอผู้ป่วยอายุกรรมพิเศษ
4. หอผู้ป่วยศัลยกรรมพิเศษ
5. หอผู้ป่วยอายุรกรรม ICU
6. หอผู้ป่วยศัลยกรรม ICU

5. Co-morbid disease

0. None 1. DM 2. HT 3. Cirrhosis 4. Stroke 5. IHD
6. CKD 7. Post surgery 8. Trauma 9. Cancer 10. HIV
11. Corticosteroids/immunosuppressants 12. Other .....

6. Previous ATB exposure

0. None 1. Penicillins 2. Cephalosporins 3. Beta-lactamase inhibitors
4. Fluoroquinolones 5. Macrolides 6. Carbapenems
7. Aminoglycosides 8. Glycopeptides 9. Others.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

6. Duration of hospital stay until first *K. pneumoniae* detection.....วัน

7. Type of specimens

1.Sputum 2.Urine 3.Stool 4.Pus
5.Blood 6.Tissue 7.Body fluid 8.Other.....

8. Status of CPK

1. Infection
   1.1 Pneumonia 1.2 UTI 1.3 Enterocolitis 1.4 Bacteremia
   1.5 Skin/ soft tissue infection 1.6 Hepatobiliary tract infection

1.7 Intraabdominal infection 1.8 Others.....

2. Colonization

9. Result of the Rapidec® Carba NP test

1. Positive 2. Negative

10. Result of the PCR method

1. Positive

1. KPC 2. NDM 3. IMP 4. VIM 5. OXA-48

2. Negative

11. Antibiogram

	1. Gentamicin	2. Amikacin	3. Fosfomycin	4. TMP/SMX	5. N/A
S					
I					
R					

12. Antibiotic treatment

0. None 1. Colistin 2. Fosfomycin 3. Tigecycline 4. Amikacin

5. Gentamicin 6. Imipenem 7. Meropenem

8. Piperacillin/tazobactam 9. Others.....

13. Outcome

1. Died 2. Survived

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวณัชชา แซ่เตียว

วันเดือนปีเกิด 13 ธันวาคม พ.ศ.2524 จังหวัดศรีสะเกษ

สถานภาพ โสด

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ.2543 - 2549 นักศึกษาคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พ.ศ.2549 -2550 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศรีสะเกษ จังหวัดศรีสะเกษ

พ.ศ.2550 - 2552 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 2 และ 3 โรงพยาบาลศรีรัตนะ จังหวัดศรีสะเกษ

พ.ศ.2552 - 2555 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2555 - 2558 อายุรแพทย์ประจำโรงพยาบาลราษีไศล จังหวัดศรีสะเกษ

พ.ศ.2558 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2549 แพทยศาสตร์บัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 2

พ.ศ.2555 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย