

การศึกษาการดื้อยารักษาเชื้อราในช่องคลอดของสตรีที่มาใช้บริการตรวจคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่
ศูนย์กามโรค และโรคเอดส์เขต 10 เชียงใหม่

(A study of Antifungal Drug Resistance in vaginas of women who came for Sexually Transmitted Infections
Screening services at STIs 10 Center, Chiang Mai)

เกรียงศักดิ์ จิตวัชรนันท์ พ.บ
สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10

Kriangsak Jitvacharanon M.D
Office of Disease Prevention and Control, 10th

บทคัดย่อ

โรคช่องคลอด และปากช่องคลอดอักเสบจากเชื้อรา นับว่าเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบได้บ่อยมาก 75% ของผู้หญิงในสหรัฐอเมริกา จะมีโอกาสเป็นโรคดังกล่าวอย่างน้อย 1 ครั้งในชีวิต ศูนย์กามโรค และโรคเอดส์เขต 10 (ศ.ก.อ 10) มีผู้ป่วยโรคนี้รวมกันเป็นจำนวนถึง 20 - 30% ของผู้ป่วยทั้งหมดในแต่ละปี ซึ่งนับว่าเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบได้บ่อยที่สุดทั้งในผู้รับบริการที่เป็นหญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยได้รับค่าตอบแทน และผู้รับบริการกลุ่มแม่บ้านที่มาตรวจคัดกรอง การรักษาภาวะอักเสบดังกล่าวมีความสำคัญต่อเนื่องไปถึงการป้องกันเอดส์เนื่องจาก หากไม่สามารถทำให้การอักเสบหายได้โดยเร็วก็จะเป็นการเพิ่มการรับเชื้อ หรือส่งต่อเชื้อเอดส์ได้หลายเท่าตัว หากมีเพศสัมพันธ์แบบไม่ใช้ถุงยางอนามัยในช่วงดังกล่าว สูตรยารักษาเชื้อราในช่องคลอดที่ใช้กันในประเทศไทย ตามมาตรฐานของกลุ่มงานโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์นั้นเป็นสูตรที่ใช้กันมานานไม่ต่ำกว่า 10 ปี ประกอบกับยารักษาเชื้อรา มีขายกันแพร่หลาย และเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปโดยเฉพะยาเหน็บช่องคลอด อีกทั้งมีผู้ป่วยที่มีอาการตกขาว คันช่องคลอดเรื้อรังมาที่ ศกอ. 10 อยู่บ่อยๆ ทำให้มีข้อสงสัยว่ายารักษาเชื้อราแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพเป็นอย่างไร

การศึกษานี้ได้พิสูจน์ให้เห็นในห้องทดลองว่า เชื้อราส่วนใหญ่ในช่องคลอดเป็นเชื้อราชนิด *C. albican* มากที่สุดถึง 77.2% ในหญิงบริการและ 68.6% ในหญิงแม่บ้าน และเมื่อนำค่า MIC ของเชื้อราแต่ละ Isolation ไปเปรียบเทียบกับค่าดื้อยาของ NCCLS (M27-A) พบว่า ในกลุ่มหญิงแม่บ้าน พบเชื้อราทั้งหมด 84 Isolates มีค่า MIC ที่ดื้อต่อยา Clotrimazole จำนวน 65 Isolates คิดเป็น 77.38% มีค่า MIC ที่ดื้อต่อยา Itraconazole จำนวน 68 Isolates คิดเป็น 80.95% มีค่า MIC ที่ดื้อต่อยา Fluconazole จำนวน 14 Isolates คิดเป็น 16.66% และมีค่า MIC ที่ดื้อต่อยา Ketoconazole จำนวน 7 Isolates คิดเป็น 8.33 % ดังนั้นการตอบสนองของเชื้อราในช่องคลอดของกลุ่มหญิงแม่บ้านที่ดีที่สุดคือ ยา Ketoconazole รองลงมาคือยา Fluconazole ส่วนยา Clotrimazole และ ยา Itraconazole ดื้อต่อยาดังกล่าวสูงมาก ในกลุ่มหญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยได้รับค่าตอบแทน พบว่าเชื้อราทั้งหมด 155 Isolates มีค่า MIC ที่ดื้อต่อยา Clotrimazole จำนวน 100 Isolates คิดเป็น 64.51% มีค่า MIC ที่ดื้อต่อยา Itraconazole จำนวน 124 Isolates คิดเป็น 80% มีค่า MIC ที่ดื้อต่อยา Fluconazole จำนวน 25 Isolates คิดเป็น 16.12% และมีค่า MIC ที่ดื้อต่อยา Ketoconazole จำนวน 8 Isolates คิดเป็น 5.16% ดังนั้นการตอบสนองของเชื้อราในช่องคลอดของกลุ่มนี้ ที่ดีที่สุดคือ ยา Ketoconazole รองลงมาคือยา Fluconazole ส่วนยา Clotrimazole และ ยา Itraconazole ดื้อต่อยาดังกล่าวสูงมากเช่นกัน

สรุปได้ว่ายาที่มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อราจากช่องคลอดของหญิงแม่บ้าน และหญิงที่มีเพศสัมพันธ์ โดยได้รับคำตอบแทน ในห้องทดลองคือ ยา Ketoconazole รองลงมาคือ ยา Fluconazole ส่วนยา Clotrimazole และ ยา Itraconazole มีการดื้อยาในระดับสูงมาก จึงขอแนะนำให้ใช้ยา Ketoconazole เป็น Firstline drug เพราะมีราคาถูก และมีการดื้อยาน้อยที่สุด

คำสำคัญ: การดื้อยารักษาเชื้อรา โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

Abstract:

Vulvovaginal Candidiasis (VVC) is the most frequent Sexually Transmitted Infection (STI). Seventy- five percent of women in the U.S.A will have VVC once in their lifetime. In the Sexually Transmitted Infections Center 10 (STIs 10) in Chiangmai, VVC diagnosis is around 20 -30 % of overall STIs incidence each year. VVC is the most frequently found STI in STI screening in prostitutes and housewife clients. Effective treatment of VVC can prevent HIV spreading because often Vulvovaginitis will increase HIV spreading if a sex partner has HIV and did not use a condom during vaginal sex. Now, STIs 10 Center has questions about the effectiveness of antifungal drugs that have been used widely in Thailand for more than 10 years, by recommendation of STIs standard guidelines, because STIs 10 center has frequent cases of repeat VVC. Some kinds of drugs are very easy to buy and use, such as Clotrimazole vaginal suppository, and this may produce drug resistance.

This study shows that fungus in the vagina of housewives and prostitutes is the species *Candida albicans* 68.6% and 77.2% respectively. When comparing MICs of each fungal isolate to the standard resistance break point of each antifungal drug of NCCLS (M27-A), we found that 261 cases of housewives had 84 fungal isolates of every species. 65 isolates (77.38%) were resistant to Clotrimazole, 68 isolates (80.95 %) were resistant to Itraconazole, 14 isolates (16.66 %) were resistant to Fluconazole, and 7 isolates (8.33 %) were resistant to Ketoconazole. So the most effective antifungal drug is Ketoconazole, next is Fluconazole. Clotrimazole and Itraconazole have high percentages of resistance. For 739 cases of prostitutes, we found 155 fungal isolates in every species. 100 isolates (64.51%) were resistant to Clotrimazole, 124 isolates (80 %) were resistant to Itraconazole, 25 isolates (16.12 %) were resistant to Fluconazole, and 8 isolates (5.16 %) were resistant to Ketoconazole. So the most effective antifungal drug is Ketoconazole, next is Fluconazole. Clotrimazole and Itraconazole have high percentages of resistance.

We can conclude that the most effective antifungal drug in housewives and prostitutes is Ketoconazole , next is Fluconazole by in vitro method. But many times Ketoconazole is cheaper than Fluconazole. So we advise Ketoconazole as the firstline drug for VVC treatment in STIs10 center, Chiangmai.

Keywords: Antifungal Drug Resistance, Sexually Transmitted Infections Screening, STIs

บทนำ

โดยทั่วไปคำว่า “เชื้อยา” มักใช้กับภาวะการของโรคที่เคยรักษาหายแล้วด้วยยาชนิดใดชนิดหนึ่ง ต่อมากลับพบว่าไม่สามารถใช้ยาตัวเดิมในการรักษาโรคดังกล่าวในภาวะการเดียวกันให้หายได้ ส่วนใหญ่มักเป็นภาวะติดเชื้อเช่นเชื้อแบคทีเรีย เชื้อไวรัสและเชื้อรา เป็นต้น ที่มีการศึกษากันมากที่สุดก็คือภาวะติดเชื้อแบคทีเรียว่าจะมีการติดต่อยาปฏิชีวนะต่างๆมาน้อยเพียงใดโดยมีการทดสอบทั้งในห้องปฏิบัติการ(In Vitro) และการทดสอบในผู้ป่วย(In Vivo) ส่วนการศึกษาการติดเชื้อของเชื้อไวรัสและเชื้อราของโรคต่างๆในประเทศไทยนั้นไม่ค่อยปรากฏหลักฐานทางด้านเอกสารมากนัก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะขาดงานวิจัยในโรคในประเทศไทยมีราคาแพงทำให้ส่วนใหญ่โดยทั่วไปแพทย์มักไม่ใช้ยาต้านไวรัสในการรักษาผู้ป่วยหรือผู้ติดเชื้อไวรัสนั้นๆ ซึ่งในบางโรคอาการต่างๆสามารถหายเองได้โดยการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายหลังการติดเชื้อทำให้จำนวนเชื้อลดลงถึงแม้ว่าจะไม่สามารถกำจัดเชื้อให้หมดไปจากร่างกายได้ก็ตาม โรคติดเชื้อไวรัสที่มีลักษณะดังกล่าวเช่นโรคเริม โรคไวรัสตับอักเสบ B และ C เป็นต้น ประกอบกับการทดสอบการติดเชื้อต้านเชื้อไวรัสต้องใช้เทคโนโลยีขั้นสูงที่มีค่าใช้จ่ายสูงมากเช่น การทดสอบการติดเชื้อต้านเชื้อไวรัส HIV ต้องเสียค่าใช้จ่ายดังกล่าวหลายพันบาทต่อราย จึงทำให้การทดสอบการติดเชื้อของเชื้อไวรัสทำเฉพาะรายที่มีผลกระทบสูงจากการติดเชื้อและสามารถสนับสนุนค่าใช้จ่ายของการทดสอบดังกล่าวได้ ส่วนการศึกษานี้เป็นการศึกษาภาวะการติดเชื้อราในช่องคลอดเชิงระบาดวิทยาของตัวเชื้อในห้องปฏิบัติการ(In Vitro) ไม่ใช่การศึกษาอาการของโรคที่เกิดจากเชื้อราในช่องคลอดเนื่องจากเชื้อราในช่องคลอดสามารถอยู่ในช่องคลอดได้โดยคนๆนั้นไม่มีอาการใดๆ แต่หากเราสามารถรู้ล่วงหน้าก่อนการเกิดโรคถึงแนวโน้มการติดเชื้อของเชื้อรา ก็จะเป็นประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษาของแพทย์เนื่องจากทฤษฎีการเกิดโรคและอาการต่างๆของโรค

ไม่ได้ขึ้นกับตัวเชื้อแต่เพียงอย่างเดียวยังขึ้นกับภูมิคุ้มกันต่างๆ ซึ่งกำลังมีการศึกษากันอยู่³

โรคช่องคลอด และปากช่องคลอดอักเสบจากเชื้อราหรือ Vulvovaginal Candidiasis (VVC) นับว่าเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบได้บ่อยมากทั้งในคลินิก สูติ-นรีเวช คลินิกโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์และในร้านขายยา ซึ่งมีทั้งแบบเป็นเฉียบพลัน(Acute VVC) และแบบเป็นบ่อยๆที่ศัพท์ทางการแพทย์เรียกว่า Recurrent Vulvovaginal Candidiasis (RVVC)¹ อาการของผู้ป่วย VVC คือ อาการของช่องคลอดอักเสบได้แก่ คัน ระคายเคือง แสบร้อนช่องคลอด ตกขาวผิดปกติ เจ็บแสบช่องคลอดขณะร่วมเพศเป็นต้น อาการดังกล่าวเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมาพบสูติ-นรีแพทย์ถึง 10 ล้านครั้งในแต่ละปีของประเทศสหรัฐอเมริกา และยังเป็นสาเหตุให้ผู้หญิงซื้อยาด้าน(รักษา) เชื้อรารักษาดตนเองมากถึงปีละ 250 ล้านเหรียญสหรัฐ ยาด้านเชื้อรากลายเป็นผลิตภัณฑ์ที่ขายดีที่สุด 10 อันดับแรกในร้านขายยาแบบไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์หรือ Over – The – Counter (OTC) ในสหรัฐอเมริกา นอกจากนั้นยังพบว่า 75% ของผู้หญิงในสหรัฐอเมริกาจะมีโอกาสเป็นโรคช่องคลอด และปากช่องคลอดอักเสบจากเชื้อรา(VVC) อย่างน้อย 1 ครั้งในชีวิต โดย 90 % ของผู้ป่วยดังกล่าวเกิดจากเชื้อราในช่องคลอดชื่อ *Candida albican* ผู้ป่วยโรคช่องคลอดและปากช่องคลอดอักเสบจากเชื้อรา(VVC) ส่วนใหญ่แล้วมีอาการเป็นแบบเฉียบพลัน(Acute VVC) ถึง 95 % มีเพียง 5 % ที่มีอาการแบบเป็นบ่อยๆ (Recurrent Vulvovaginal Candidiasis หรือ RVVC) ซึ่งไม่อาจหายด้วยการรักษาแบบเฉียบพลัน(Acute VVC) ตามปกติทำให้มีอาการของช่องคลอด และปากช่องคลอดอักเสบเกิดขึ้นอีกหลายครั้งหลังการรักษาถึงแม้ว่าแพทย์จะเปลี่ยนยาอะไรก็ตามในสูตรยาตามปกติของการรักษาเชื้อราแบบเฉียบพลัน(Acute VVC)ที่ช่องคลอด และปากช่องคลอดผู้ป่วยก็กลับมีหรือยังมีอาการของช่องคลอด และปากช่องคลอดอักเสบอย่างน้อย 4 – 5 ครั้งในช่วง 1 ปี² ส่วนผู้ที่ไม่มีอาการ

หลังการรักษา 1- 3 ครั้งในช่วง 1 ปีนั้นยังไม่มีนิยามบ่งชี้ และไม่มีข้อมูลว่ามีผู้ป่วยดังกล่าวเกิดขึ้นมากน้อยเพียงใด

ศูนย์กามโรค และโรคเอดส์เขต 10 มีผู้ป่วยโรค ช่องคลอด และปากช่องคลอดอักเสบจากเชื้อรา(VVC) ทั้งแบบเฉียบพลัน(Acute VVC) แบบเรื้อรัง(Recurrent Vulvovaginal Candidiasis หรือ RVVC) และ แบบอื่น ดังกล่าว รวมกันเป็นจำนวนถึง 20 - 30% ของผู้ป่วย โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ทั้งหมดในแต่ละปี ซึ่งนับว่า เป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบได้บ่อยที่สุดทั้งใน ผู้รับบริการที่เป็นหญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยได้รับ ค่าตอบแทน และผู้รับบริการกลุ่มแม่บ้านที่มาตรวจคัด กรอง⁵ การรักษาดำเนินการโดยใช้สูตรยาตามปกติของ การรักษาเชื้อราที่ทำให้เกิดการอักเสบของช่องคลอด และ ปากช่องคลอด ตามมาตรฐานการรักษาโรคติดต่อทาง เพศสัมพันธ์ ปี พ.ศ.2546 ของกรมควบคุมโรค กระทรวง สาธารณะสุข ซึ่งระบุว่าโรคช่องคลอด และปากช่อง คลอดอักเสบจากเชื้อรา สามารถให้การรักษาด้วยยาต้าน เชื้อราชนิดใดชนิดหนึ่งดังนี้

1. Clotrimazole 200 มิลลิกรัม สอดช่องคลอดก่อนนอน นาน 3 วัน
- กรณีหญิงมีครรภ์ใช้ 100 มิลลิกรัม สอดช่องคลอด ก่อน นอน นาน 6 วัน
2. Fluconazole 150 มิลลิกรัม กินครั้งเดียว
3. Itraconazole 200 มิลลิกรัม กินวันละ 2 ครั้ง นาน 1 วัน
4. Ketoconazole 200 มิลลิกรัม กินวันละ 2 ครั้ง นาน 5 วัน หรือ 400 มิลลิกรัม กินวันละ 1 ครั้ง นาน 5 วัน

อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยสูตรยาดังกล่าวของ ศูนย์กามโรค และโรคเอดส์เขต 10 ก็พบว่าผู้ป่วย VVC กลับเป็นซ้ำอยู่จำนวนไม่น้อย โดยการวินิจฉัยโรคใช้ เกณฑ์ว่าผู้ตรวจคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ทุกคน จะได้รับการตรวจย้อมสีแกรมจากสิ่งส่งตรวจบริเวณช่อง คลอดซึ่งหากพบว่ามีลักษณะของHyphae หรือ Pseudohyphae ก็จะทำให้การรักษาด้วยยาต้านเชื้อราชนิดใด ชนิดหนึ่งตามสูตรยาดังกล่าว มาตรการดังกล่าวเป็นสิ่งที่

ปฏิบัติกันเป็นประจำมานานที่ศูนย์กามโรค และโรคเอดส์ เขต10 ทำให้พบผู้ติดเชื้อราในช่องคลอดที่ต้องรักษาอยู่ เรื่อยๆ ผู้รับบริการที่เป็นหญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยได้รับ ค่าตอบแทน และผู้รับบริการกลุ่มแม่บ้านที่มาตรวจถือ เป็นกลุ่มที่เสี่ยงต่อการกระจายของโรคเอดส์ และ โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ หากการรักษาเชื้อราในช่อง คลอดไม่มีประสิทธิภาพดีพอก็จะเกิดการอักเสบของช่อง คลอดทำให้สามารถกระจายเชื้อไวรัส HIV ได้เพิ่มขึ้น หลายเท่าตัว จึงต้องกลับมาพิจารณาประสิทธิภาพของ สูตรยาดังกล่าวซึ่งยังเป็นสูตรยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย นานไม่ต่ำกว่า 10 ปีในประเทศไทยทั้งการรักษาโดย แพทย์และร้านขายยาที่มีอยู่ทั่วไป โดยเฉพาะยาสอดช่อง คลอด Clotrimazole มีการใช้อย่างแพร่หลายมากที่สุด เพราะราคาถูกและมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาด้านเชื้อรา ชนิดอื่น ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่หาย หรือกลับเป็นใหม่ก็มีการ เปลี่ยนการใช้ยาด้านเชื้อราชนิดใดชนิดหนึ่งไปเรื่อยๆโดย ไม่มีแนวทางชัดเจนและยังไม่เคยมีการประเมินถึง ประสิทธิภาพของยาทั้ง 4 ชนิดในห้องปฏิบัติการเลยว่า สามารถใช้รักษาเชื้อราบริเวณช่องคลอดและปากช่อง คลอดได้ดีเพียงใด การศึกษานี้จึงเป็นการประเมิน ประสิทธิภาพของยาทั้ง 4 ชนิดในห้องปฏิบัติการ(In Vitro) ทั้งนี้เพราะการประเมินประสิทธิภาพของยาใน ผู้ป่วย(In Vivo)นั้นไม่สามารถหาข้อสรุปได้ง่าย เนื่องจาก กลไกการเกิดโรคไม่ได้เกิดจากตัวเชื้อราเพียงอย่างเดียว แต่มีกลไกที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันของตัวผู้ป่วยเองมาเกี่ยวข้อง อยู่มาก และยังไม่สามารถสรุปกลไกที่แน่ชัดได้ชัดเจน³

การทดสอบดังกล่าวทำให้รู้ว่าการดื้อยาหรือ แนวโน้มการตอบสนองของยาด้านเชื้อราต่อเชื้อราแต่ละ ชนิดเป็นอย่างไร เนื่องจากเชื้อราในช่องคลอดเป็นเชื้อที่ อาจพบได้ตามปกติโดยไม่จำเป็นต้องเกิดโรค หรือมี อาการของช่องคลอดและปากช่องคลอดอักเสบจากเชื้อรา (VVC)ในผู้หญิงทุกคน³ ดังนั้นจึงดำเนินการเก็บเชื้อรา จากช่องคลอดของทุกคนโดยไม่จำเป็นต้องทำแค่เฉพาะ รายที่มีอาการเท่านั้น ซึ่งจะช่วยให้ทราบถึงระดับวิทยา

ของการดื้อยารักษาเชื้อราโดยทั่วไป เพื่อนำมาใช้เป็นแนวทางในกรณีผู้ป่วยไม่หาย หรือกลับเป็นใหม่ ดังกล่าวแล้วข้างต้น ทั้งนี้เพื่อให้การรักษาผู้ป่วยมีประสิทธิภาพและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด อีกทั้งยังช่วยลดการติดเชื้อและกระจายเชื้อ HIV และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ได้ทางอ้อมเนื่องจากหากปล่อยให้มีการอักเสบของช่องคลอดนานๆจะทำให้เพิ่มโอกาสการรับเชื้อและกระจายเชื้อ HIV ดังกล่าวเข้าสู่ตนเองและผู้อื่นที่เป็นคู่เพศสัมพันธ์ได้มากกว่าปกติ

การศึกษากาฬการณดื้อยารักษาเชื้อราในช่องคลอดของสตรีที่มารับบริการตรวจคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่ศูนย์กามโรคและโรคเอดส์เขต 10 เชียงใหม่ นั้นเป็นประโยชน์ต่อตัวผู้ป่วย ผู้ให้การรักษา และคู่เพศสัมพันธ์ ทั้งในด้านการรักษาเชื้อราและการป้องกันการกระจายของโรคเอดส์ และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ในการให้บริการตรวจคัดกรอง STIs กับผู้รับบริการที่เป็นกลุ่มหญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยได้รับคำตอบแทน และหญิงแม่บ้าน ของศูนย์กามโรค และโรคเอดส์เขต 10 เชียงใหม่ ต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบว่ายาด้านเชื้อราตัวใดมีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อราแต่ละชนิดจากช่องคลอดได้ดี
2. เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการทำวิจัยการดื้อยาด้านเชื้อราที่เกี่ยวข้องกับอาการตกขาว คันช่องคลอด

วิธีการศึกษา

1. การเก็บตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ
เก็บสิ่งส่งตรวจจากช่องคลอดสตรี (vagina swab) โดยใช้ไม้พันสำลีที่สะอาดเก็บ Vaginal Discharge จากผนังช่องคลอดทุกด้าน ทำการป้ายบนสไลด์เพื่อย้อมสีแกรม จากนั้นนำไม้พันสำลีซึ่งยังเหลือสิ่งส่งตรวจดังกล่าวใส่ใน Transport medium นำส่งยังภาควิชาจุลชีววิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัย

เชียงใหม่ ในตอนเย็นของแต่ละวัน เพื่อนำไปเพาะเชื้อรา และทดสอบความไวต่อยาด้านเชื้อราต่อไป

2. กลุ่มเป้าหมาย ได้แก่ สตรีที่มารับบริการที่ศูนย์กามโรค และโรคเอดส์เขต 10 ตั้งแต่เดือนมกราคม ถึงธันวาคม 2546 สุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบ Accidental ไม่ซ้ำราย ทั้งหมดจำนวน 1,000 ราย แบ่งเป็น

- 2.1. กลุ่มหญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยได้รับ

คำตอบแทน จำนวน 739 ราย

- 2.2. กลุ่มหญิงแม่บ้าน จำนวน 261 ราย

3. การเตรียมยาที่ใช้ทดสอบดังนี้⁸

ทำการละลายยา Clotrimazole, fluconazole, itraconazole และ Ketoconazole ใน 100%

DMSO โดยเตรียมให้มีความเข้มข้นเริ่มต้น 1 mg/ml ตามลำดับ

4. การทดสอบความไวของสารต้านเชื้อราโดยวิธี Broth microdilution⁶

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป กลุ่มตัวอย่างจำนวน 1,000 ตัวอย่าง แยกเป็นกลุ่มหญิงอาชีพพิเศษ อายุ 21 -40 ปี ร้อยละ 73.5 รองลงมาคืออายุต่ำกว่า 21 ปี ร้อยละ 24.9 และอายุสูงกว่า 40 ปี ร้อยละ 1.5 ตามลำดับ กลุ่มแม่บ้าน ส่วนใหญ่มีอายุ 21 -40 ปี ร้อยละ 65.2 รองลงมาคืออายุสูงกว่า 40 ปี ร้อยละ 22.7 และอายุต่ำกว่า 21 ปี ร้อยละ 12.1 ตามลำดับ การศึกษา กลุ่มหญิงอาชีพพิเศษ ส่วนใหญ่มีการศึกษาระดับประถม ร้อยละ 39.3 รองลงมาคือระดับมัธยมต้น เท่ากับระดับมัธยมปลาย/ ปวช คือ ร้อยละ 29.6 และ ระดับอนุปริญญา/ ปวส ร้อยละ 1.5 ตามลำดับ กลุ่มแม่บ้านส่วนใหญ่มีการศึกษาระดับประถม ร้อยละ 34.1 รองลงมาคือระดับมัธยมปลาย/ ปวช ร้อยละ 26.3 ระดับมัธยมต้น ร้อยละ 22.3 ปริญญาตรีขึ้นไป ร้อยละ 9.3 และ ระดับอนุปริญญา/ ปวส ร้อยละ 8.0 ตามลำดับ

1. การเพาะเลี้ยง และพิสูจน์ชนิดของเชื้อ

สิ่งส่งตรวจจากช่องคลอด จำนวน 1,000 ตัวอย่าง ซึ่งแยกเป็นสิ่งส่งตรวจจากกลุ่มตัวอย่างสตรี อาชีพแม่บ้าน และกลุ่มหญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยได้รับ คำตอบแทน จำนวน 261 และ 739 ตัวอย่าง เมื่อนำมา เพาะเลี้ยงบนอาหาร Sabauraud dextrose agar และ Candi Select agar พบการเจริญของเชื้อรา จำนวน 232 ตัวอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนสิ่งส่งตรวจจากช่องคลอดที่พบ การเจริญของเชื้อรา

สิ่งส่งตรวจจาก	จำนวน(%)	เพาะเชื้อให้ ผลบวก
สตรีอาชีพแม่บ้าน	261 (26.10 %)	82 (31.42%)
สตรีอาชีพพิเศษ	739 (73.90%)	150 (20.30%)
รวม	1,000 (100%)	232 (23.20%)

เมื่อนำเชื้อรา จำนวน 232 ตัวอย่าง มาทำตรวจ พิสูจน์ชนิดต่อโดยวิธีมาตรฐานที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ ประจำ พบว่า สามารถแยกเชื้อ *Candida albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *Candida* spp. และ

Trichosporon spp. ได้จำนวน 246 ไอโซเลท ดังแสดงใน ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงชนิดเชื้อราที่พบในสตรีกลุ่มตัวอย่าง

ชนิดเชื้อรา	Number of isolates	
	สตรีอาชีพ แม่บ้าน	สตรีอาชีพ พิเศษ
<i>Candida</i>	59 (68.60%)	122 (77.22%)
<i>albicans</i>		
<i>C.glabrata</i>	22 (23.26%)	23 (14.56%)
<i>C.tropicalis</i>	2 (2.33%)	4 (2.53%)
<i>C.krusei</i>	1 (1.16%)	2 (1.26%)
<i>Candida</i> spp.	2 (2.33%)	6 (3.80%)
<i>Trichosporon</i> spp.	2 (2.33%)	1 (0.63%)
รวม	88 (100%)	158 (100%)

นอกจากนี้ ยังพบว่าเชื้อราที่แยกได้จากตัวอย่าง ตรวจที่มีการเจริญร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด มีจำนวน 13 ตัวอย่าง โดยมีเชื้อราชนิดอื่นเจริญร่วมกับ เชื้อ *C.albicans* ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนตัวอย่างของสิ่งส่งตรวจที่พบการเจริญของเชื้อราาร่วมกัน

กลุ่ม	รหัส	ชนิดของเชื้อรา
สตรีอาชีพนั้บ้าน(n=5)	CMB536	<i>Candida albicans</i> , <i>C.glabrata</i>
	CMB590	<i>C. albicans</i> , <i>C.glabrata</i>
	CMB704	<i>C. albicans</i> , <i>C.glabrata</i> , <i>Candida spp.</i>
	CMB727	<i>C. albicans</i> , <i>C.glabrata</i>
	CMB731	<i>C. albicans</i> , <i>C.glabrata</i>
สตรีอาชีพพิเศษ (n=8)	CMB43	<i>C. albicans</i> , <i>C.glabrata</i>
	CMB371	<i>C. albicans</i> , <i>C.glabrata</i>
	CMB462	<i>C. albicans</i> , <i>C.glabrata</i>
	CMB476	<i>C. albicans</i> , <i>C.tropicalis</i>
	CMB552	<i>C. albicans</i> , <i>C.tropicalis</i>
	CMB662	<i>C. albicans</i> , <i>C.krusei</i>
	CMB809	<i>C. albicans</i> , <i>C.glabrata</i>
	CMB996	<i>C. albicans</i> , <i>C.glabrata</i>

2. การทดสอบความไวของเชื้อราต่อยาด้านเชื้อราโดยวิธี **Broth microdilution** ทดสอบมีค่าเท่ากับ 2-0.003, 128-0.25, 64-0.125 และ 64-0.125 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ พบว่า ค่า MIC_{50} และ MIC_{90} ของยาด้านเชื้อราทั้งสี่ชนิดต่อเชื้อราทั้งหมด แสดงดังในตารางที่ 4 และเมื่อทำการจำแนกชนิด และจำนวนของราที่พบจากกลุ่มตัวอย่างสตรีอาชีพนั้บ้าน และอาชีพพิเศษ ที่รับการตรวจภายในช่องคลอด พบว่า มีค่า MIC_{50} และ MIC_{90} ของยาด้านเชื้อราทั้งสี่ชนิดต่อเชื้อรา แสดงดังในตารางที่ 5 และ 6 ตามลำดับ
- การทดสอบความไวของเชื้อราจำนวน 246 ไอโซเลต ต่อยาด้านเชื้อราจำนวน 4 ชนิดที่ใช้ในการรักษาที่ศูนย์กามโรคและโรคเอดส์ เขต 10 ได้แก่ Clotrimazole, Fluconazole, Itraconazole และ Ketoconazole โดยหาค่า MIC (Minimum Inhibitory Concentration) ของยาด้านเชื้อราที่แยกได้ช่วงความเข้มข้นของยา Clotrimazole, Fluconazole, Itraconazole และ Ketoconazole ที่ใช้ในการ

ตารางที่ 4 แสดงค่า MIC ของยารักษาเชื้อราต่อเชื้อราที่แยกได้จำนวน 242 ตัวอย่าง*

ชนิดเชื้อรา (no. of isolates)	ยาด้านเชื้อรา	MIC (g/ml)**		
		Range	50%	90%
<i>Candida albicans</i> (177)	Clotrimazole	0.015-2	0.25	0.5
	Fluconazole	1-64	16	32
	Itraconazole	0.125-16	4	8
	Ketoconazole	0.125-16	4	8
<i>C.glabrata</i> (45)	Clotrimazole	0.125-2	1	1
	Fluconazole	8-64	32	64
	Itraconazole	0.125-16	4	8
	Ketoconazole	0.125-16	4	8
<i>C.tropicalis</i> (6)	Clotrimazole	0.25-1	0.5	-
	Fluconazole	2-32	8	-
	Itraconazole	0.125-8	0.125	-
	Ketoconazole	0.125-8	0.125	-
<i>C.krusei</i> (3)	Clotrimazole	0.5-1	-	-
	Fluconazole	32-64	-	-
	Itraconazole	1-8	-	-
	Ketoconazole	8	-	-
<i>Candida</i> spp. (8)	Clotrimazole	0.125-2	0.5	-
	Fluconazole	2-64	16	-
	Itraconazole	0.125-8	0.25	-
	Ketoconazole	0.125-8	2	-
<i>Trichosporon</i> spp. (3)	Clotrimazole	0.25-1	-	-
	Fluconazole	4-64	-	-
	Itraconazole	0.125-0.25	-	-
	Ketoconazole	0.5-2	-	-

* พบจำนวน 4 ตัวอย่าง มีการปนเปื้อนของเชื้ออื่นในระหว่างการเก็บดูแลรักษาเชื้อ

** 50% และ 90% คือค่า MIC ของจำนวนเชื้อ (Isolate) ที่นำมาทดสอบถูกยับยั้งการเจริญ (Colony ของเชื้อราไม่สามารถเจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อได้มากกว่า 90%) 50% และ 90% ของจำนวนเชื้อ (Isolate) ทั้งหมดตามชนิดของเชื้อราที่ทำปฏิกิริยากับยานั้น

ตารางที่ 5 แสดงค่า MIC ของยารักษาเชื้อราต่อเชื้อราที่แยกได้จากกลุ่มตัวอย่างสตรีอาชีพแม่บ้าน

ชนิดเชื้อรา (no. of isolates)	ยาด้านเชื้อรา	MIC (g/ml)		
		Range	50%	90%
<i>Candida albicans</i> (57)	Clotrimazole	0.015-1	0.5	1
	Fluconazole	1-64	32	32
	Itraconazole	0.125-16	8	8
	Ketoconazole	0.125-16	8	8
<i>C.glabrata</i> (22)	Clotrimazole	0.125-2	1	1
	Fluconazole	8-64	32	64
	Itraconazole	0.125-16	4	8
	Ketoconazole	0.125-16	4	8
<i>C.tropicalis</i> (2)	Clotrimazole	0.5-1	-	-
	Fluconazole	8-16	-	-
	Itraconazole	0.25, 8	-	-
	Ketoconazole	0.125, 8	-	-
<i>C.krusei</i> (1)	Clotrimazole	0.5	-	-
	Fluconazole	64	-	-
	Itraconazole	1	-	-
	Ketoconazole	8	-	-
<i>Candida</i> spp. (2)	Clotrimazole	1	-	-
	Fluconazole	32, 64	-	-
	Itraconazole	0.125, 1	-	-
	Ketoconazole	0.25, 8	-	-
<i>Trichosporon</i> spp. (2)	Clotrimazole	0.25	-	-
	Fluconazole	4-8	-	-
	Itraconazole	0.125	-	-
	Ketoconazole	0.5, 1	-	-

ตารางที่ 6 แสดงค่า MIC ของยาด้านเชื้อราต่อเชื้อราที่แยกได้จากกลุ่มตัวอย่างสตรีอาชีพพิเศษ

ชนิดเชื้อรา (no. of isolates)	ยาด้านเชื้อรา	MIC (/ml)		
		Range	50%	90%
<i>Candida albicans</i> (120)	Clotrimazole	0.015-2	0.25	0.5
	Fluconazole	1-64	16	32
	Itraconazole	0.125-16	4	8
	Ketoconazole	0.125-16	4	8
<i>C.glabrata</i> (23)	Clotrimazole	0.25-2	1	1
	Fluconazole	16-64	32	64
	Itraconazole	0.125-16	4	8
	Ketoconazole	0.125-16	4	8
<i>C.tropicalis</i> (4)	Clotrimazole	0.5-1	-	-
	Fluconazole	2-32	-	-
	Itraconazole	0.125-0.25	-	-
	Ketoconazole	0.125	-	-
<i>C.krusei</i> (2)	Clotrimazole	1	-	-
	Fluconazole	32, 64	-	-
	Itraconazole	8	-	-
	Ketoconazole	8	-	-
<i>Candida</i> spp. (6)	Clotrimazole	0.125-2	-	-
	Fluconazole	2-64	-	-
	Itraconazole	0.125-8	-	-
	Ketoconazole	0.125-8	-	-
<i>Trichosporon</i> spp. (1)	Clotrimazole	1	-	-
	Fluconazole	64	-	-
	Itraconazole	0.25	-	-
	Ketoconazole	2	-	-

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนเชื้อรา *Candida* ที่คัดต่อยาด้านเชื้อราในสตรีกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่ม	ชนิดเชื้อรา (no. of isolates)		จำนวนเชื้อราที่คัดต่อยาด้าน			
			C*	F	I	K
สตรีอาชีพแม่บ้าน	<i>C.albicans</i>	57	41	4	49	4
	<i>C.glabrata</i>	22	19	8	16	3
	<i>C.tropicalis</i>	2	2	0	1	0
	<i>C.krusei</i>	1	1	1	1	0
	<i>Candida</i> spp.	2	2	1	1	0
กลุ่ม	ชนิดเชื้อรา (no. of isolates)		จำนวนเชื้อราที่คัดต่อยาด้าน			
			C*	F	I	K
	Total	84	65	14	68	7
สตรีอาชีพพิเศษ	<i>C.albicans</i>	120	68	8	100	5
	<i>C.glabrata</i>	23	23	15	20	3
	<i>C.tropicalis</i>	4	3	0	0	0
	<i>C.krusei</i>	2	2	0	2	0
	<i>Candida</i> spp.	6	4	2	2	0
	Total	155	100	25	124	8
Total			165	39 (16.11)	192 (79.67)	15
			(68.18)**			(6.19)

เชื้อรา *Trichosporon* spp. ในตารางที่ 5 และ 6 ไม่ได้นำมาพิจารณาการคัดต่อยาด้านเชื้อราประเภท *Candida* ที่มีค่ามาตรฐานการคัดต่อยาด้านเชื้อรา Isolate ในแต่ละกลุ่มเป้าหมายลดลงเล็กน้อย

* C = Clotrimazole, F = Fluconazole, I = Itraconazole, K = Ketoconazole

** ค่าเปอร์เซ็นต์การคัดต่อยาด้านเชื้อรา จากจำนวนเชื้อราที่นำมาทดสอบจำนวน 242 ไอโซเลท

ยกเว้นกรณีของยา Itraconazole ใช้จำนวนเชื้อราทดสอบเป็น 241 ไอโซเลท

อภิปรายผล

เป็นการศึกษาแบบสำรวจเชิงบรรยาย (Descriptive survey) เนื่องจากข้อมูลในลักษณะดังกล่าวเกี่ยวกับการตอบสนองของเชื้อราในช่องคลอดต่อยารักษาเชื้อราในประเทศไทยซึ่งยังไม่เคยมีรายงานมาก่อน จำนวนของการศึกษา คาดการณ์จากอุบัติการณ์ของการวินิจฉัยเชื้อราในช่องคลอดโดยวิธีการข้อมสีกกรัม ของศูนย์กามโรค และโรคเอดส์เขต 10 ในแต่ละปีซึ่งพบว่าอุบัติการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นประมาณ 10–20 % การตรวจพบเชื้อราในช่องคลอดโดยวิธีการเพาะเชื้อในการศึกษานี้จะมีความไว และความจำเพาะมากกว่าการตรวจพบเชื้อราในช่องคลอดโดยวิธีการข้อมสีกกรัม ทำให้คาดว่า

อุบัติการณ์ของการตรวจพบเชื้อราในช่องคลอดโดยวิธีการเพาะเชื้อดังกล่าวน่าจะมีอุบัติการณ์มากกว่า 10-20% หญิงบริการจำนวน 739 รายของการศึกษาแบบ Accidental Sampling ในช่วงเวลา 1 ปีล้วนเป็นหญิงบริการที่ทำงานบริการอยู่ในเขตอำเภอเมือง จึงน่าจะมีความเป็นตัวแทนของหญิงบริการในเขตอำเภอเมือง จำนวน 1500 ราย (จากรายงานการสำรวจแหล่งแพร่ ปี 2545) ได้ที่ ระดับความมีนัยสำคัญ 0.01 ส่วนในกลุ่มแม่บ้านจำนวน 261 รายนั้น เป็นจำนวนตรวจแบบไม่ซ้ำรายทั้งหมดของแม่บ้านที่มาตรวจ ณ ศูนย์กามโรค และโรคเอดส์เขต 10 ในปี 2546

อุบัติการณ์ ของเชื้อราชนิดต่างๆ และอุบัติการณ์อื่นๆ พบอุบัติการณ์ของผู้ตรวจพบเชื้อราชนิดต่างๆ ในกลุ่มหญิงแม่บ้านมากกว่ากลุ่มหญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยได้รับค่าตอบแทน(หญิงอาชีพพิเศษ) โดยพบในกลุ่มหญิงแม่บ้าน 82 ราย คิดเป็น 31.42% จากการตรวจจำนวน 261 ราย ส่วนใน กลุ่มหญิงอาชีพพิเศษพบเชื้อรา 150 ราย คิดเป็น 20.30% จากการตรวจจำนวน 739 ราย มากกว่ากัน 11.12% ความแตกต่างดังกล่าวเกิดจากกลุ่มแม่บ้านจำนวนหนึ่งมาตรวจที่ ศ.ก.อ 10 เพราะมีอาการต่างๆ เกี่ยวกับโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โดยเฉพาะอาการตกขาว คันช่องคลอดเป็นอาการที่พบในกลุ่มนี้ถึง 45 รายคิดเป็น 20.83% แต่กลุ่มหญิงอาชีพพิเศษส่วนใหญ่ไม่มีอาการ และมาตรวจคัดกรองตามปกติเดือนละ 1 ครั้ง ตามมาตรฐานของงานโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ สำนักโรคเอดส์ วันโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (ส.อ.ว.พ.) ทำให้กลุ่มแม่บ้านถูกคัดกรองโดยอาการมากกว่า กลุ่มหญิงอาชีพพิเศษ นอกจากนั้น การตรวจคัดกรองอยู่เป็นประจำของ กลุ่มหญิงอาชีพพิเศษมีการตรวจหาเชื้อราในช่องคลอดรวมอยู่ด้วยโดยใช้การย้อมสีกรัม ทำให้เกิดเชื้อราแต่แรกๆ ถึงแม้ไม่มีอาการก็จะได้รับการรักษา อุบัติการณ์ของเชื้อราในกลุ่มดังกล่าว จึงน้อยกว่าเพราะมี Early Diagnosis and Treatment มากกว่ากลุ่มหญิงแม่บ้าน

พบเชื้อราชนิด *Candida glabrata* ซึ่งมักจะดื้อยา ในกลุ่มแม่บ้านมากกว่า กลุ่มหญิงอาชีพพิเศษ โดยพบในกลุ่มหญิงแม่บ้าน จำนวน 22 Isolates คิดเป็น 25 % จากจำนวนเชื้อราทั้งหมด 88 Isolates ส่วนในกลุ่มหญิงอาชีพพิเศษ พบเชื้อราดังกล่าว จำนวน 23 Isolates คิดเป็น 14.56 % จากจำนวนเชื้อราทั้งหมด 158 Isolates

ลักษณะการดื้อยารักษาเชื้อราของเชื้อราแต่ละชนิด และการนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ ค่า MIC ต่าง ๆ เป็นการวัดระดับการตอบสนองของยาต่อเชื้อราในห้องปฏิบัติการหรือ ในหลอดทดลอง การจะวัดระดับการตอบสนองของยาในร่างกายจริงของมนุษย์จำเป็นต้องนำค่า MIC ที่ได้ไปหาความสัมพันธ์กับอาการผิดปกติของการเกิดเชื้อราบริเวณช่องคลอด แล้วหาค่า MIC Break Point ที่การให้ยารักษาเชื้อราตามขนาดที่ใช้ปกติ ในประชากรปกติส่วนใหญ่แล้วไม่อาจทำให้ผู้ป่วยหายจากอาการดังกล่าวได้ ค่า MIC Break Point ของเชื้อรา *Candida* เป็นค่าที่ได้จาก NCCLS (M27- A) หรือ The National Committee for Clinical Laboratory Standards ซึ่งเป็นหน่วยงานของประเทศ สหรัฐที่ดำเนินการกำหนดมาตรฐานทางด้านการชันสูตรทางการแพทย์ ส่วน M27- A เป็นลำดับรหัสเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยารักษาเชื้อรากลุ่ม *Candida* มาตรฐาน ดังกล่าวจึงเป็นมาตรฐานที่มีความเชื่อถือได้ และเนื่องจากยังไม่เคยมีมาตรฐานของเชื้อราดังกล่าวในประเทศไทยจึงใช้ มาตรฐานของ NCCLS (M27- A) เป็นเกณฑ์ในการวัดการดื้อยารักษาเชื้อราในการศึกษานี้ เมื่อนำค่า MIC ของเชื้อราแต่ละ Isolation ที่ทดสอบกับยารักษาเชื้อราแต่ละชนิดมาเทียบกับ ค่า MIC Break Point ของ NCCLS (M27 - A) ดังกล่าวก็จะได้จำนวนของเชื้อราที่ดื้อยารักษาเชื้อราแต่ละชนิดในกลุ่ม *Candida* แต่ละ Specie ที่สามารถแยกแยะได้ การแจกแจงการดื้อยาของเชื้อราดังกล่าวเป็นการอนุมานจากค่า MIC ของเชื้อรา ในห้องปฏิบัติการเทียบกับมาตรฐานของ NCCLS ซึ่งค่าต่างๆ ตามมาตรฐานดังกล่าวคงไม่ได้เกิดจากกลุ่มประชากรที่เป็น

คนไทย และคงจะไม่ได้เคยเกิดจากกลุ่มประชากรที่กำลังศึกษาอยู่ ประกอบกับลักษณะตอบสนองของยาต่อเชื้อรา เช่นนี้เป็นการตอบสนองที่เกิดขึ้นในหลอดทดลอง ปฏิบัติการที่เกิดขึ้นในร่างกายอาจมีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้องกับการกำจัดเชื้อราในช่องคลอดเช่น ภูมิคุ้มกันของแต่ละบุคคล, Innate resistance (ความต้านทานเฉพาะที่), การใช้ Antibiotic, การกินยาคุมกำเนิด, hormone replacement therapy, การตั้งครรภ์, เบาหวานที่ไม่ได้ควบคุม, การให้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นต้น ดังนั้นผลการศึกษานี้ไม่ได้บอกว่าไม่ควร หรือควรใช้ยารักษาเชื้อราใดในการเริ่มการรักษาเชื้อราที่บริเวณช่องคลอด เพราะสาเหตุ 2 ประการคือ แม้จะใช้ยาที่มีค่า MIC สูง ถึงระดับคือยาตามที่ NCCLS (M27 - A) กำหนดแต่ก็ยังไม่ได้มีการพิสูจน์ว่าระดับ MIC ดังกล่าวสัมพันธ์กับการรักษาไม่หายจริงๆ ทาง Clinic ในคนไทย แม้ยาที่ใช้จะมีค่า MIC สูง ถึงระดับคือยา และกำจัดเชื้อราได้ไม่มาก แต่ยังมีปัจจัยอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการหายของผู้ป่วยซึ่งอาจทำให้อาการต่างๆ หายได้ แต่ไม่ได้หมายความว่าผลการศึกษานี้จะไม่มีประโยชน์ เนื่องจากสามารถบอกได้ว่าเชื้อราแต่ละ Specie ตอบสนองต่อยาแต่ละตัวในเชิงคลินิกอ้างอิงได้ดีเพียงใดเมื่อเทียบกับเกณฑ์ของ NCCLS (M27 - A) ซึ่งจะเห็นประโยชน์อย่างมากในกลุ่มผู้ป่วยโรคช่องคลอด และปากช่องคลอดอักเสบจากเชื้อรา แบบเรื้อรัง หรือกรณีที่ได้รับการรักษาโรคช่องคลอด และปากช่องคลอดอักเสบจากเชื้อราหลายครั้ง เนื่องจากในกรณีดังกล่าวจำเป็นต้องให้ยารักษาเชื้อราในช่องคลอดเป็นเวลานานมากกว่าปกติ โดยการใช้ยาด้านเชื้อราในกลุ่ม Azole เบื้องต้น 14 วัน จากนั้นจึงให้ Maintenance regimen อย่างใดอย่างหนึ่ง อีก 6 เดือน ได้แก่ Ketoconazole วันละ 100 mg., Itraconazole วันละ 100 mg., และ Fluconazole สัปดาห์ละ 100 - 200 mg. , โดยอาจให้ Clotrimazole เหน็บช่องคลอด 500 mg. ต่อสัปดาห์ไปด้วย² ทั้งนี้เพื่อพยายามที่จะทำให้เชื้อราหมดไปจากช่องคลอดเพราะ RVVC ยังไม่ทราบสาเหตุ การเกิดโรคที่แท้จริงแต่มีความเกี่ยวข้องกับ

Host defense mechanism ที่อ่อนแอของคลอด⁴ และเกี่ยวข้องกับ The vaginal relapse therapy ซึ่งอธิบายว่าหลังจากรักษาแล้วก็ยังพบเชื้อรา Strain เดิมจากการเพาะเชื้อราในช่องคลอดซึ่งแสดงว่า RVVC ไม่ได้เกิดจาก Reinfection² การที่แพทย์จะต้องตัดสินใจให้การรักษา RVVC ด้วยยารักษาเชื้อราเป็นเวลานานๆและจะต้องกำจัดเชื้อราในช่องคลอดให้มากที่สุดนั้น มีความจำเป็นอย่างยิ่ง ที่จะต้องรู้ว่ายาตัวใดมีประสิทธิภาพมากที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้เกิดความคุ้มค่ามากที่สุดในการให้ยาเพราะ มีค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยซึ่งประกอบด้วยค่ายา ค่าเดินทาง และเสียเวลาตามติดอาการ หรือมารับยาต่อ มีค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลเช่น แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ชันสูตร เจ้าหน้าที่เวชระเบียนเป็นต้น การให้การรักษาที่ยาวนานแล้วค่อยมารู้ภายหลังว่าไม่ได้ผล และต้องเปลี่ยนการรักษานั้นเท่ากับเพิ่มภาระให้ทุกฝ่ายมาก สิ่งที่จะทำให้แพทย์รู้ข้อมูลดังกล่าวนี้คือการเพาะเชื้อรา แยกแยะชนิดและหาค่า MIC เช่นเดียวกับการศึกษานี้แต่เป็นการทดสอบเฉพาะรายเพื่อนำค่า MIC ของยาแต่ละชนิดที่ได้ไปใช้ตัดสินใจให้การรักษา แต่ถ้าไม่มีการเปรียบเทียบกับเกณฑ์มาตรฐานก็จะไม่ทราบว่าค่าที่ได้นั้นอยู่ในเกณฑ์สูงหรือต่ำอย่างไร ค่า MIC Break Point ของ NCCLS (M27 - A) จึงมีประโยชน์เป็นอย่างยิ่ง ที่จะเป็นตัวเทียบเคียงว่า MIC ของยาแต่ละชนิดที่ได้จากช่องคลอดของผู้ป่วยรายนั้นมีค่าสูงหรือต่ำ หากมีค่าสูงก็ไม่ควรใช้ยานั้นในการรักษา RVVC ให้ผู้ป่วยรายนั้น แต่เนื่องจากการเพาะเชื้อรา แยกแยะชนิดและหาค่า MIC นั้นเป็นสิ่งที่ไม่ได้ทำกันทั่วไปในการชันสูตรของโรงพยาบาล เนื่องจาก มีค่าใช้จ่ายสูง ต้องใช้บุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะในการชันสูตร ต้องมีวัสดุอุปกรณ์ที่เหมาะสม และต้องใช้เวลาในการแปลผลนาน การรักษา RVVC จึงใช้ข้อมูลของต่างประเทศที่ได้จากการสำรวจทั้งทาง Clinic และ ทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มประชากรของเขา การศึกษานี้จึงเป็นเสมือนการรวบรวมสถิติของการสำรวจ MIC ของเชื้อราในช่องคลอด ทาง

ห้องปฏิบัติการของกลุ่มประชากรของประเทศไทย โดยเฉพาะในกลุ่มหญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยได้รับคำตอบแทน นับเป็นครั้งแรกของประเทศไทย ซึ่งจะเกิดประโยชน์อย่างมากในการตัดสินใจให้การรักษา RVVC ในกลุ่มหญิงอาชีพพิเศษ ที่ศูนย์กลางโรค และโรคเอดส์ เขต 10 ต่อไปในอนาคต การให้ใช้ยา Ketoconazole และ ยา Fluconazole เป็น Drug of choice ในการรักษา RVVC ในกลุ่มหญิงแม่บ้าน ที่มาตรวจ ณ. ศูนย์กามโรค และโรคเอดส์ เขต 10

ในกลุ่มหญิงอาชีพพิเศษ พบว่าเชื้อราทั้งหมด 155 Isolates มีค่า MIC ที่คือต่อยา Clotrimazole จำนวน 100 Isolates คิดเป็น 64.51% มีค่า MIC ที่คือต่อยา Itraconazole จำนวน 124 Isolates คิดเป็น 80 % มีค่า MIC ที่คือต่อยา Fluconazole จำนวน 25 Isolates คิดเป็น 16.12% และมีค่า MIC ที่คือต่อยา Ketoconazole จำนวน 8 Isolates คิดเป็น 5.16 % ดังนั้นการตอบสนองของเชื้อราในช่องคลอดของกลุ่มหญิงที่มีเพศสัมพันธ์โดยได้รับคำตอบแทนที่ดีที่สุดคือ ยา Ketoconazole รองลงมาคือยา Fluconazole ส่วนยา Clotrimazole และ ยา Itraconazole เป็นอันดับต่อมาซึ่งจำนวน Isolates ที่คือต่อยาดังกล่าวสูงมาก จนไม่อาจแนะนำให้ใช้ในการรักษา RVVC ในกลุ่มประชากรนี้ได้ จึงสรุปว่าการให้ใช้ยา Ketoconazole และ ยา Fluconazole เป็น Drug of choice ในการรักษา RVVC ในกลุ่มหญิงอาชีพพิเศษ ที่มาตรวจ ณ. ศูนย์กามโรค และโรคเอดส์ เขต 10 เช่นเดียวกับกลุ่มหญิงแม่บ้าน ต่อไปในอนาคต

การศึกษาคือยาด้านเชื้อราในช่องคลอดนั้น ยังไม่เคยมีข้อมูลมาก่อน ผลการศึกษานี้จึงสามารถที่จะใช้อ้างอิงในการศึกษาคือยาด้านเชื้อราในครั้งต่อไปได้ ผลการศึกษาพอจะสรุปได้ดังนี้

กลุ่มตัวอย่างจำนวน 1,000 ราย พบมี Colony ของเชื้อราในช่องคลอด 232 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.20 และพบว่า กลุ่มแม่บ้านมีโอกาสพบเชื้อราจากการเพาะเชื้อได้มากกว่ากลุ่มหญิงอาชีพพิเศษ (กลุ่ม P.) ทั้งนี้อาจ

เป็นเพราะกลุ่ม P. มารับการตรวจที่ ศกอ. 10 อย่างสม่ำเสมอ เมื่อตรวจพบเชื้อราด้วยวิธี Gram stain ก็จะได้รับ การรักษาทันที ซึ่งต่างจากกลุ่มหญิงแม่บ้านส่วนใหญ่จะมารับการตรวจเนื่องจากมีอาการผิดปกติ มากกว่ากลุ่ม P. ที่จะมารับการตรวจเป็นประจำถึงแม้ว่าจะไม่มีอาการผิดปกติ สักส่วนของเชื้อรา *Candida albican* ที่พบในกลุ่มแม่บ้านและกลุ่ม P. นั้น ค่ากว่าของประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบ *Candida albican* ได้ถึงร้อยละ 90 ของการติดเชื้อราในช่องคลอด แต่ในการศึกษาครั้งนี้พบเพียงร้อยละ 68.6 ในกลุ่มแม่บ้านและร้อยละ 77.22 พบในกลุ่ม P. แต่พบ *C. glabrata* ได้มากกว่าคือ ร้อยละ 23.26 ในกลุ่มแม่บ้านและร้อยละ 14.56 พบในกลุ่ม P. แสดงค่า MIC 50 และ MIC 90 ของเชื้อราแต่ละชนิดของกลุ่มแม่บ้านและกลุ่ม P. พบว่า *C. glabrata* มี MIC 50 และ MIC 90 สูงกว่าเชื้อ *C. albican* เมื่อวัดจากการใช้ยา Clotrimazole และ Fluconazole ค่า MIC ของเชื้อ *C. albican* ในกลุ่ม P. จะมีค่าต่ำกว่ากลุ่มแม่บ้าน สำหรับยาด้านเชื้อราทุกตัว แสดงว่ากลุ่ม P. จะตอบสนองต่อยารักษาเชื้อรา *C. albican* ได้ดีกว่ากลุ่มแม่บ้าน มีการคือยาแบบ In Vitro จำนวนมากสำหรับยา Clotrimazole และ Itraconazole โดยเฉพาะเชื้อ *C. albican* และ *C. glabrata* พบว่า *C. albican* มีการคือยา Clotrimazole ถึงร้อยละ 71.93 ในกลุ่มแม่บ้าน ซึ่งสูงกว่ากลุ่ม P. ที่พบการคือยาในลักษณะนี้ร้อยละ 56.67 ส่วน Itraconazole นั้นพบการคือยากับเชื้อ *C. albican* ใกล้เคียงกันคือ ร้อยละ 85.96 ในกลุ่มแม่บ้านและร้อยละ 83.33 ในกลุ่ม P. สำหรับยาด้านเชื้อราที่ดูเหมือนจะมี In Vitro Resistant อยู่ไม่น้อยก็คือ Fluconazole และ Ketoconazole ดังนั้นการรักษา VVC โดยเฉพาะ RVVC ใน ศกอ.10 ควรเลือกใช้ Fluconazole หรือ Ketoconazole มากกว่า Clotrimazole และ Itraconazole หรือแม้แต่ Acute VVC โดยควบคุมปัจจัยด้าน Environment เช่น Hormone, ภาวะเบาหวานและการใช้ Antibiotic เป็นต้น ส่วนปัจจัยทางด้าน Immunity นั้นไม่สามารถควบคุมได้ การเลือกใช้ยาด้านเชื้อราที่

เหมาะสมจึงเป็นการควบคุมปัจจัยทางด้าน Agent ซึ่งสามารถกระทำได้หากทราบค่า In Vitro Drug Resistant ในผู้ป่วยแต่ละราย แต่หากไม่สามารถทำเป็นรายบุคคลได้ การทราบค่าแนวโน้มดังกล่าวจากการ Survey นี้จะช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นได้เช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. J.D. Clements and Department of Microbiology, Immunology, and Parasitology, Louisiana State University Health Sciences Center; Perdido st., New Orleans , LA70112 : Email: pfidel @ lsuhsc.edu Candida – Specific Antibodies during Experimental Vaginal Candidiasis in Mice; 1901.
2. Paul Nyirjesy, M.D. Chronic Vulvovaginal Candidiasis. American Family Physician February 15, 2001, Vol. 63 / No 4.
3. PL Fidel Jr. Department of Microbiology, Immunology and Parasitology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA Oral disease. Vol. 8 Issue S 2 Page 69 – July 2002 Doi : 10.1034 / J. 1601 – 0825.2002.00015.X
4. Richard A. Calderone. Host Defense against Vaginal Candidiasis. Candida and Candidiasis. Chapter 14; 2002.
5. รายงานประจำปี ศูนย์กามโรคและโรคเอดส์เขต 10 สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 เชียงใหม่
6. National Committee for Clinical Laboratory (NCCLS) Standard. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27 – A. National Committee for Clinical Laboratory Standard, Wayne, Pa. 1997.
7. Crissey JT, Lang IH, Parish LC. Manual of medical mycology. Blackwell Science USA, 1995: 226- 235.
8. Arthington-skaggs BA, Motley M, Warnock DW, Morrison CJ. Comparative evaluation of PASCO and National Committee for Clinical Laboratory Standards M27-A broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of yeasts. J of Clin Microb 2000; 38(6): 2254-2260.
9. Tragoolpua, K., Thirach, S., Khamwan, C., Jatisatienr, C., Jatisatienr, A., Kunyanone, N. and Punjaisee, S. Fungistatic Property of *Eugenia caryophyllus* Bullock&Harrison and *Acorus calamus* Linn. Extracts Against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. Bull Chiang Mai Assoc Med Sci. 2001.34(2): 89-97.
10. Pelletier R, Peter J, Antin C, Gonzalez C, Wood L, Walsh TJ. Emergence of resistance of *Candida albicans* to clotrimazole in human immunodeficiency virus-infected children: in vitro and clinical correlations. J Clin Microbiol. 2000 Apr; 38(4):1563-8.