นิพนธ์ต้นฉบับ Original Article

ความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *N. gonorrhoeae* ในปี พ.ศ. 2555-2561

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITIES IN *N. GONORRHOEAE* IN 2012 -2018

ปริศนา บัวสกุล* Prisana Buasakul*
พงศธร แสงประเสริฐ* Pongsathorn Sangprasert*
รสพร กิตติเยาวมาลย์* Rossaphorn Kittiyaowamarn*
*กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค
Division of AIDS and STIs, Department of Disease Control

Received: 21/01/2020
Accepted: 20/03/2020

บทคัดย่อ

เชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* (*N. Gonorrhoeae*) เป็นสาเหตุของโรคหนองใน ซึ่งเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบได้บ่อยที่สุด อีกทั้งยังเป็นเชื้อโรคที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ ซึ่งทำให้เกิดปัญหาในการรักษา และเป็นปัญหาสำคัญระดับโลก กลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เป็นหน่วยงานหลักในการดำเนินงานเพื่อการเฝ้าระวังการดื้อต่อยาของเชื้อนี้ ผลการทดสอบในปี พ.ศ. 2555-2561 ต่อยาปฏิชีวนะ 8 ชนิด ทั้งวิธี Disk diffusion และ E-test สามารถจำแนกการดื้อยาได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 พบการดื้อยาต่อเนื่อง ได้แก่ ยา penicillin tetracycline และ ciprofloxacin ทั้ง 3 ชนิดมีผลของการดื้อต่อยามากกว่า ร้อยละ 90 กลุ่มที่ 2 เริ่มพบการดื้อหรือมีความไวต่อยาลดลง ได้แก่ ยา azithromycin และ gentamicin และกลุ่มที่ 3 ยังไม่พบการดื้อหรือมีความไวลดลงแต่อย่างใด ได้แก่ ยา spectinomycin (เป็นยาที่ไม่มีใช้ในประเทศไทย) ยา ceftriaxone และยา cefixime

สำหรับยา azithromycin และยา gentamicin เป็นยาทางเลือกในการรักษาโรคหนองใน โดยยา azithromycin ใช้เป็นยาที่รักษาคู่กับยากลุ่ม cepharosporin พบว่าเชื้อมีค่า MIC50 และ MIC90 เพิ่มสูงขึ้น 1 dilution ในปี พ.ศ. 2561 เมื่อเทียบกับปีที่เริ่มใช้รักษาในปีพ.ศ. 2557 และพบเชื้อ 1 ตัวอย่าง ที่ให้ค่าความไวต่อยาลดลงในปี พ.ศ. 2560 สำหรับยา gentamycin ถึงแม้จะไม่พบการดื้อยา แต่พบเชื้อที่ให้ค่า Intermediate มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ส่วนยาในกลุ่มที่ 3 ยา ceftriaxone และ ยา cefixime ซึ่งเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษา ยังไม่พบเชื้อที่มีความไวต่อยาทั้ง 2 ตัวลดลง แต่ค่า MIC เริ่มมีแนวโน้มสูงขึ้น โดยเฉพาะเชื้อที่มีค่า MIC ≥ 0.032 μg/ml ซึ่งมีรายงานว่าเป็นค่าที่พบกลายพันธุ์ของยีน penA ดังนั้นการเฝ้าระวังการดื้อยาของเชื้อหนองในจึงจำเป็นต้องดำเนินการอย่างต่อเนื่องและขยายให้ครอบคลุมทุกพื้นที่ของประเทศไทย

Abstract

Gonorrhoea is the most commonly reported sexually transmitted infections (STIs) caused by *Neisseria gonorrhoeae* (*N. Gonorrhoeae*) bacteria. Antibiotic resistance *N. Gonorrhoeae*, which is difficult to treat, has been a global public health problem. Bangrak Sexual Transmitted Infections Cluster is responsible for *N. gonorrhoeae* antimicrobial resistance surveillance. The antimicrobial resistance surveillance data from 2012 to 2018 of 8 antibiotics using Disk diffusion and E-test could classify *N. gonorrhoeae* antimicrobial

resistance into 3 groups. The first group was N. gonorrhoeae resistance to penicillin, tetracycline and ciprofloxacin (> 90%). The second group was N. gonorrhoeae susceptibility to azithromycin and gentamicin started to decline. The third group was N. gonorrhoeae susceptible to spectinomycin, ceftriaxone and cefixime.

Azithromycin and gentamicin were alternative regimens for gonorrhea treatment. Azithromycin was used to treat in combination with cephalosporin. We found the MIC50 and MIC90 was increasing 1 dilution in 2018 compared to prior results of resistance survey when this drug was initially used in 2014. We found one sample of *N. gonorrhoeae* had decreased in its susceptibility in 2017. Although gentamycin resistance was not found in this study but trend of intermediate resistance was increasing. For the third group, spectinomycin was not used in Thailand while ceftriaxone and cefixime were standard regimen for gonorrhea treatment. The resistance to both drugs was not found in this study but the MIC trend was observed to be increasing. Especially, the isolates with MIC ≥ 0.032 μg/ml have been reported to have penA gene mutation. Therefore, antimicrobial resistance surveillance for *N. gonorrhea* system should be continuously implemented and expand to cover more areas in Thailand.

คำสำคัญ:
เชื้อหนองใน, โรคหนองใน, การดื้อยา, การเฝ้าระวัง

Keywords:
Neisseria gonorrhoeae, gonorrhea, antimicrobial resistance, surveillance

บทนำ

เชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) เป็นสาเหตุของโรคหนองในซึ่งเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ 5 โรคหลัก จากข้อมูลรายงานของสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค พบว่าโรคหนองในมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น โดยเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2556 ที่มีอัตราป่วย 10.58 ต่อแสนประชากร เป็น 15.13 ต่อแสนประชากร ในปี พ.ศ. 2561 พบสัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิง เท่ากับ 1:0.18 ส่วนกลุ่มอายุที่พบมากที่สุดเรียงตามลำดับ คือ 15-24 ปี (60.48%) 25-34 ปี (19.60%) และ 35-44 ปี (8.27%)[1]

การดื้อยาของเชื้อหนองในมีรายงานในหลายประเทศทั่วโลก และมีแนวโน้มที่จะพบการดื้อยาเพิ่มสูงขึ้น โดยมีการรายงานการดื้อต่อยา ceftriaxone ครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่น[2] ซึ่งยา ceftriaxone เป็นยาหลักในการรักษาโรคหนองใน นอกจากนี้ยังมีรายงานการพบเชื้อหนองในที่ดื้อยา cefixime และ azithromycin รวมไปถึงยาทางเลือกอื่น ๆ ในการรักษาหนองในหลายชนิดที่ประเทศอังกฤษและออสเตรเลีย และยังพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อหนองในดื้อยาดังกล่าว มีประวัติการได้รับเชื้อจากภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้[3] จึงมีโอกาสเป็นไปได้ที่ประเทศไทยจะพบเชื้อหนองในดื้อยาชนิดเหล่านี้ได้ในอนาคตอันใกล้

สำหรับในประเทศไทย กลุ่มบางโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ได้ดำเนินโครงการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยาต่อเนื่องกันมาตั้งแต่ปีงบประมาณ 2546[4] โดยร่วมกับห้องปฏิบัติการของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ทำให้มีข้อมูลการเฝ้าระวัง ที่เป็นภาพรวมของทั้งประเทศ ผลจากการทดสอบ ประเทศไทยยังไม่พบการดื้อยา ในกลุ่ม cephalosporin ทั้ง cefixime และ ceftriaxone รวมทั้ง azithromycin[5]

การศึกษาครั้งนี้เป็นการทบทวนผลการทดสอบค้นหาการดื้อยาของเชื้อหนองในระหว่าง ปี พ.ศ. 2555 ถึง พ.ศ. 2561 เพื่อแสดงแนวโน้มของผลการทดสอบ

หาความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *N. gonorrhoeae* ที่เพาะเลี้ยงได้ ที่กลุ่มบางโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์ และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค

วิธีการศึกษา

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิเคราะห์เป็นเชื้อ *N. gonorrhoeae* ที่เพาะเลี้ยงได้จากผู้รับบริการที่กลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์ และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ในปี พ.ศ. 2555 ถึง 2561 จำนวน 485, 461, 497, 666, 708, 443 และ 426 ตัวอย่างตามลำดับ โดยเป็นสิ่งส่งตรวจที่เพาะได้จากเพศชายและเพศหญิง และจำแนกตามแหล่งของตัวอย่าง (ตารางที่ 1) และตัวอย่างที่เพาะเลี้ยงได้ นำไปทำการทดสอบเพื่อหาความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะด้วยแผ่นทดสอบยาปฏิชีวนะชนิด Disk diffusion และชนิด E-test และสามารถจำแนกจำนวนตัวอย่างตามชนิดยาที่ทำการทดสอบและวิธีการทดสอบได้ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1: จำนวนเชื้อ *N. gonorrhoeae* ที่เพาะเลี้ยงได้ที่กลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จำแนกตามเพศของผู้รับบริการ และแหล่งของตัวอย่าง ปี พ.ศ. 2555-2561

	2555	2556	2557	2558	2559	2560	2561
เพศ							
- ชาย	389	382	400	534	588	385	339
- หญิง	96	79	97	132	120	58	87
แหล่งของตัวอย่าง							
- Urethra	391	347	347	512	584	380	351
- Endocervix	77	68	84	100	88	46	54
- Vagina/Neovagina	0	1	0	0	0	0	12
- Pharynx	4	5	11	16	11	3	5
- rectum	13	39	54	38	25	13	4
- Abscess	0	1	1	0	0	1	0
- Eye	0	0	0	0	0	0	1

แผ่นทดสอบยาปฏิชีวนะ

แผ่นทดสอบยาปฏิชีวนะชนิด Disk diffusion (Oxoid, United Kingdom) เป็นการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะจำนวน 6 ชนิด ได้แก่ penicillin (10 units), ciprofloxacin (5 µg), spectinomycin (100 µg), tetracycline (30 µg), ceftriaxone (30 µg) และ cefixime (5 µg)

แผ่นทดสอบยาปฏิชีวนะ ชนิด E-test (Etest, BioMerieux, France) เป็นการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ จำนวน 6 ชนิด ได้แก่ ceftriaxone (02 - 32 µg/ml), cefixime (0.016 - 256 µg/ml), ciprofloxacin (02 - 32 µg/ml), tetracycline (0.016 - 256 µg/ml), azithromycin (0.016 - 256 µg/ml) และ gentamicin (0.016 - 256 µg/ml)

ตารางที่ 2: จำนวนเชื้อ *N. gonorrhoeae* ที่ทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะตามชนิดของยาและวิธีการทดสอบ (Disk diffusion test และ E-test) กลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ปี พ.ศ. 2555 - 2561

Antibiotic	Method	ปี พ.ศ.						
		2555	2556	2557	2558	2559	2560	2561
Tetracycline	Disk*	485	461	480	665	705	443	105
	E-test	278	245	358	664	705	443	426
Ciprofloxacin	Disk	485	461	496	590	199	155	134
	E-test	0	0	0	70	498	278	292
Ceftriaxone	Disk	184	217	246	30	11	14	176
	E-test	299	244	251	636	697	428	348
Cefixime	Disk	184	217	246	260	100	61	176
	E-test	299	244	251	406	608	382	339
Penicillin	Disk	485	461	497	666	707	443	425
Spectinomycin	Disk	485	461	425	664	707	439	426
Gentamicin	E-test	177	241	0	401	608	381	416
Azithromycin	E-test	260	169	251	397	609	382	417

หมายเหตุ * Disk หมายถึง Disk diffusion test

อาหารเลี้ยงเชื้อ

อาหารเลี้ยงเชื้อแข็ง Chocolate agar (GC agar base and Hemoglobin powder, Oxoid, United Kingdom) ที่มีส่วนผสมของสารเสริมการเจริญเติบโต (1% define growth supplement; Bangrak enrichment[6]) สำหรับเพาะเลี้ยงเชื้อ

อาหารเลี้ยงเชื้อแข็ง GC agar base (GC agar base, Oxoid, United Kingdom) ที่มีส่วนผสมของสารเสริมการเจริญเติบโต (1% define growth supplement; Bangrak enrichment[6]) สำหรับทดสอบ ความไวต่อยาปฏิชีวนะ

อาหารเลี้ยงเชื้อเหลว Mueller Hinton Broth; MHB (Oxoid, United Kingdom) สำหรับเตรียมความเข้มข้นของเชื้อในการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ

การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ

เพาะเลี้ยงเชื้อ *N. gonorrhoeae* บนอาหารเลี้ยงเชื้อแข็ง Chocolate ที่อุณหภูมิประมาณ 35 องศาเซลเซียส ที่มีความชื้นและมีก๊าซ CO2 5% เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง ละลายเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อเหลว MHB โดยวิธี Direct colony suspension method จากนั้นปรับความขุ่นให้ได้เท่ากับ 0.5 McFarland standard เกลี่ยเชื้อลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อแข็ง GC agar base วางแผ่นทดสอบนำเพลทเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ที่มีความชื้นและมีก๊าซ CO2 5% เป็นเวลา 20-24 ชั่วโมง อ่านผลและแปลผลโดยเทียบกับตารางมาตรฐาน CLSI[7] ยกเว้น Gentamicin อ้างอิงจากรายงานของ Chisholm SA และคณะ (2010)[8]

การวิเคราะห์และการคำนวณ

- ทำการวิเคราะห์ผลการทดสอบโดยการเปรียบเทียบและแปลผลตามตารางมาตรฐานของ CLSI[7] (susceptible, intermediate และ resistance)
- ทำการวิเคราะห์ความเปลี่ยนแปลงของค่า Inhibition zone ในการทดสอบด้วยวิธี disk diffusion และความเปลี่ยนแปลงของค่า MIC (Minimal inhibitory concentration) ในการทดสอบด้วยวิธี E-test
- คำนวณหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อร้อยละ 50 (MIC50) และค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อร้อยละ 90 (MIC90)

ผลการศึกษา

ผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด ของเชื้อ *N. gonorrhoeae* พบผลดังนี้

Penicillin ผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี Disk diffusion พบเชื้อที่มีความไวต่อยา ร้อยละ 0.22-0.79 ในปี พ.ศ. 2556-2558 และ 2560 โดยไม่พบเลยในปี พ.ศ. 2555, 2559 และ 2561 พบการดื้อยาที่เป็นสายพันธุ์ Penicillinase-producing *N. gonorrhoeae* (PPNG) ร้อยละ 79.23 - 84.82 และเป็นสายพันธุ์ Chromosomally-mediated resistant *N. gonorrhoeae* (CMRNG) ร้อยละ 0.20 - 1.65 ยกเว้นใน ปี พ.ศ. 2558 ที่ไม่พบเลย โดยพบเชื้อที่ให้ผลความไวระยะ Intermediate ร้อยละ 14.43 - 19.07

Spectinomycin ผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี Disk diffusion พบเชื้อที่มีความไวต่อยาร้อยละ 100 ยกเว้นในปี พ.ศ. 2561 ที่พบเชื้อที่มีความไวต่อยาร้อยละ 99.77 และพบเชื้อที่ให้ผลความไวระยะ Intermediate ร้อยละ 0.23

Ciprofloxacin ผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี Disk diffusion ปี พ.ศ. 2555-2558 และด้วยวิธี Disk diffusion และ E-test ในปี พ.ศ. 2559 - 2561 พบเชื้อที่มีความไวต่อยาร้อยละ 0.43 - 2.83 พบเชื้อที่ดื้อยาร้อยละ 87.42-96.14 และพบเชื้อที่ให้ผลความไวระยะ Intermediate ร้อยละ 1.65 - 11.55 Tetracycline ทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี Disk diffusion และ E-test โดยใช้ค่าของทั้ง 2 วิธี พบเชื้อที่มีความไวต่อยาร้อยละ 4.74 - 10.51 พบการดื้อยาที่เป็นสายพันธุ์ Tetracycline-Resistant (TetR) ร้อยละ 9.26 - 56.40 และเป็นสายพันธุ์ High level Tetracycline-Resistant *N. gonorrhoeae* (TRNG) ร้อยละ 25.21 - 71.33 พบเชื้อที่ให้ผลความไวระยะ Intermediate ร้อยละ 2.55 - 14.67

Gentamicin ทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี E-test ยกเว้นปี พ.ศ. 2557 ไม่มีการทดสอบ พบเชื้อที่มีความไวต่อยาร้อยละ 55.42 - 94.35 พบเชื้อที่ให้ผลความไวระยะ Intermediate ร้อยละ 5.65 - 44.58 ยังไม่พบเชื้อที่ให้ผลดื้อยา

Azithromycin ทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี E-test พบเชื้อที่มีความไวต่อยาร้อยละ 100 ยกเว้นในปี พ.ศ. 2560 เชื้อที่มีความไวต่อยาร้อยละ 99.74 และพบเชื้อที่ให้ผลความไวต่อยาลดลง (Decrease susceptible; DS) ร้อยละ 0.26

Ceftriaxone และ Cefixime ทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี Disk diffusion และ E-test พบเชื้อที่มีความไวต่อยา ร้อยละ 100

ตารางที่ 3: แสดงจำนวนและร้อยละของผลการทดสอบหาความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *N. gonorrhoeae* กลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ พ.ศ. 2555-2561

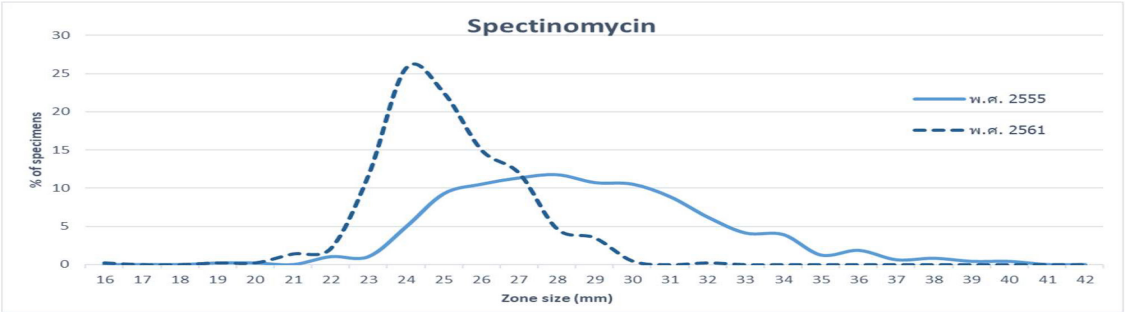
		2555		2556		2557		2558		2559		2560		2561	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Penicillin	Susceptible	0	0	1	0.22	4	0.79	4	0.60	0	0	1	0.23	0	0
	Intermediate	70	14.43	67	14.53	79	15.90	108	16.22	135	19.07	84	18.96	63	14.79
	PPNG*	407	83.92	391	84.82	413	83.10	554	83.18	571	80.65	351	79.23	359	84.27
	CMRNG**	8	1.65	2	0.43	1	0.20	0	0	2	0.28	7	1.58	4	0.94
Spectinomycin	Susceptible	485	100	461	100	425	100	664	100	707	100	439	100	425	99.77
	Intermediate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.23
	Resistance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ciprofloxacin	Susceptible	5	1.03	2	0.43	3	0.60	10	1.51	19	2.76	8	1.81	12	2.83
	Intermediate	56	11.55	36	7.81	43	8.67	37	5.60	29	4.20	9	2.05	7	1.65
	Resistance	424	87.42	423	91.76	450	90.73	614	92.89	642	93.04	423	96.14	405	95.52
Tetracycline	Susceptible	42	8.68	41	8.89	52	10.51	70	10.51	53	7.50	21	4.74	31	7.26
	Intermediate	47	9.71	50	10.85	41	8.28	17	2.55	64	9.05	65	14.67	25	5.86
	TetR***	273	56.40	199	43.17	162	32.73	282	42.34	104	14.71	41	9.26	77	18.03
	TRNG@	122	25.21	171	37.09	240	48.48	297	44.60	486	68.74	316	71.33	294	68.85
Gentamicin	Susceptible	167	94.35	203	84.23	0	0	298	74.31	399	65.62	260	68.24	230	55.42
	Intermediate	10	5.65	38	15.77	0	0	103	25.69	209	34.38	121	31.76	185	44.58
	Resistance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Azithromycin	Susceptible	260	100	169	100	251	100	397	100	609	100	380	99.74	417	100
	DS#	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.26	0	0
Ceftriaxone	Susceptible	483	100	461	100	497	100	666	100	708	100	442	100	425	100
	DS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefixime	Susceptible	483	100	461	100	497	100	666	100	708	100	443	100	425	100
	DS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

หมายเหตุ * PPNG = Penicillinase producing *N. Gonorrhoeae*, ** CMRNG = Chromosomally-mediated Resistant *N. gonorrhoeae*,
*** TetR = Tetracycline Resistant, @TRNG = High-level tetracycline-resistant *N. gonorrhoeae*, #DS = Decrease susceptible

ผลการเฝ้าระวังระดับความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *N. gonorrhoeae*

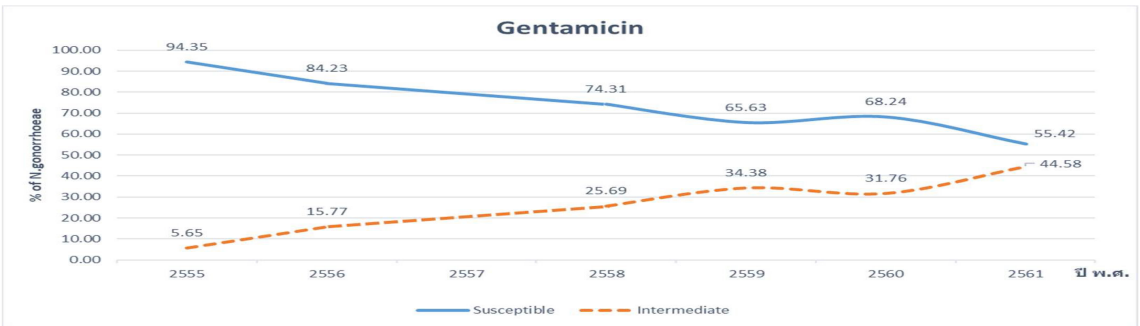
Spectinomycin พบว่าเชื้อ *N. gonorrhoeae* ยังไม่พบการดื้อยา spectinomycin แต่มีความเปลี่ยนแปลงของค่า zone size เมื่อเปรียบเทียบระหว่างปี พ.ศ. 2555 และ 2561 จะพบว่ามีการกระจายของค่า zone size แคบลง โดยในปี พ.ศ. 2555 การกระจายอยู่ระหว่าง 21 mm ถึง 41 mm ซึ่งใน ปี พ.ศ. 2561 การกระจายแคบลงมาอยู่ที่ระหว่าง 20 mm ถึง 30 mm (แผนภูมิที่ 1)

แผนภูมิที่ 1: แสดงร้อยละของเชื้อ *N. gonorrhoeae* กับความกว้างของ zone size (mm) ของยา spectinomycin เปรียบเทียบระหว่างปี พ.ศ. 2555 และ พ.ศ. 2561



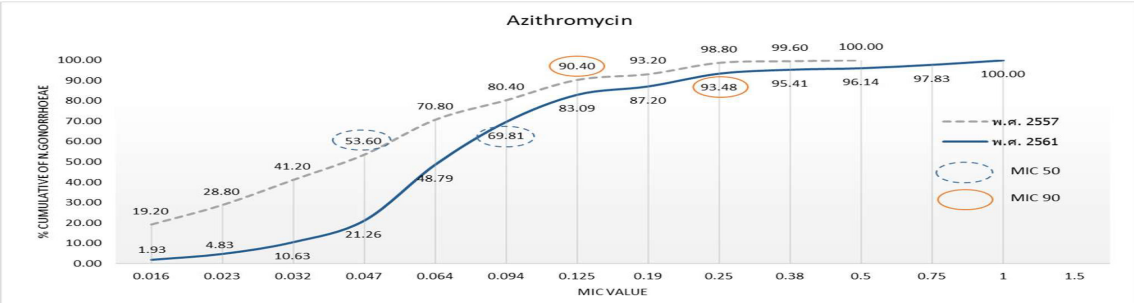
Gentamicin ยังไม่พบเชื้อที่ให้ผลดื้อยา แต่พบว่าเชื้อมีแนวโน้มที่ให้ค่า intermediate เพิ่มสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด (แผนภูมิที่ 2) โดยพบว่าร้อยละของเชื้อที่ให้ผล intermediate ในปี พ.ศ. 2555 พบเพียงร้อยละ 5.65 จากนั้นมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี ในปี พ.ศ. 2561 พบสูงถึงร้อยละ 44.58

แผนภูมิที่ 2: ร้อยละผลการทดสอบความไวต่อยา gentamicin ของเชื้อ *N. gonorrhoeae* ปี พ.ศ. 2555-2561



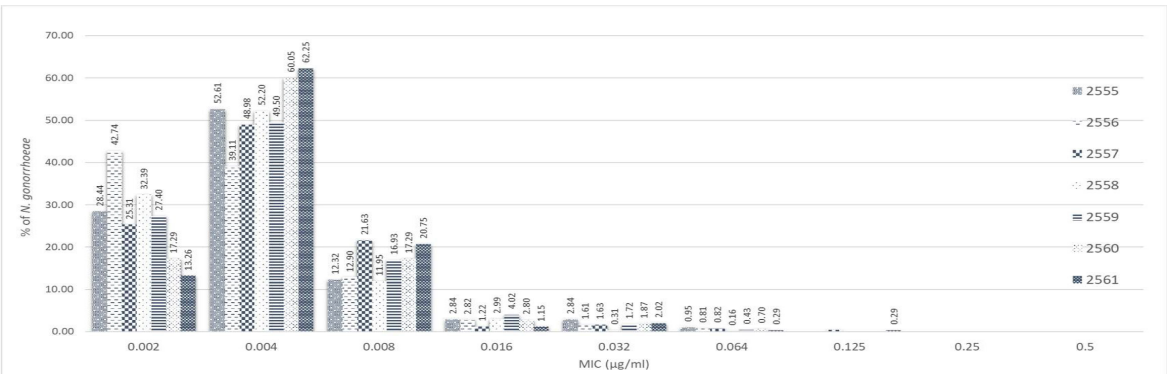
Azithromycin ทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะด้วยวิธี E-test พบว่าในปี พ.ศ. 2555 - 2559 และ 2561 ไม่พบเชื้อ *N. gonorrhoeae* ที่ให้ผล Non-wild type ในปี พ.ศ. 2560 พบเชื้อ 1 ตัวอย่าง ที่ให้ผลโดยให้ค่า MIC อยู่ที่ 2 µg/ml เมื่อทำการคำนวณหาค่า MIC50 และ MIC90 พบว่ามีแนวโน้มปรับสูงขึ้น 1 dilution จากปี พ.ศ. 2557 MIC50 เท่ากับ 0.047 µg/ml เป็น 0.094 µg/ml ในปี พ.ศ. 2561 และ MIC90 เท่ากับ 0.125 µg/ml ในปี พ.ศ. 2557 เป็น 0.25 µg/ml ในปี พ.ศ. 2561 (แผนภูมิที่ 3)

แผนภูมิที่ 3: แสดงค่า MIC50 และ MIC90 ของเชื้อ N. gonorrhoeae ต่อยา azithromycin เปรียบเทียบระหว่าง ปี พ.ศ. 2557 และ พ.ศ. 2561

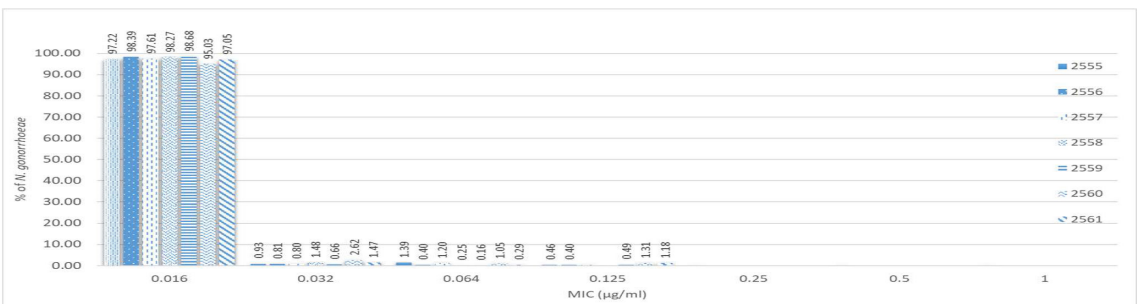


Ceftriaxone และ Cefixime ยังไม่พบเชื้อที่ให้ค่าความไวต่อยาลดลง (decrease susceptible) แต่มีการพบค่า MIC เพิ่มสูงขึ้น โดยค่า MIC อยู่ที่ 0.125 µg/ml ซึ่งยา ceftriaxone เริ่มพบเชื้อตัวอย่างที่ให้ค่า MIC 0.125 µg/ml ในปี พ.ศ.2561 จำนวน 1 ตัวอย่าง (แผนภูมิที่ 4) และยา cefixime พบเชื้อตัวอย่างที่ให้ค่า MIC 0.125 µg/ml ในปี พ.ศ. 2556 - 2557 และ 2559-2561 (แผนภูมิที่ 5)

แผนภูมิที่ 4: แสดงร้อยละของเชื้อ *N. gonorrhoeae* ตามผลการทดสอบหาความไวต่อยา Ceftriaxone จำแนกตามระดับค่า MIC ในปี พ.ศ. 2555 - 2561



แผนภูมิที่ 5: แสดงร้อยละของเชื้อ *N. gonorrhoeae* ตามผลการทดสอบหาความไวต่อยา Cefixime จำแนกตามระดับค่า MIC ในปี พ.ศ. 2555 -2561



อภิปรายและสรุป

จากผลการทดสอบสามารถจำแนกเชื้อ *N. gonorrhoeae* ตามสภาวะการดื้อยาปฏิชีวนะออกได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ยาปฏิชีวนะที่พบการดื้อยาอย่างต่อเนื่อง ได้แก่ penicillin tetracycline และ ciprofloxacin กลุ่มที่ 2 ยาปฏิชีวนะที่เริ่มพบการดื้อหรือมีความไวต่อยาลดลง ได้แก่ azithromycin และ gentamicin และกลุ่มที่ 3 ยาปฏิชีวนะที่ยังไม่พบการดื้อหรือมีความไวลดลง ได้แก่ spectinomycin ceftriaxone และ cefixime

ปัญหาการดื้อยาของเชื้อ *N. gonorrhoeae* เป็นปัญหาระดับโลก จากรายงานของ WHO Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (WHO GASP)[9] ในปี พ.ศ. 2557 จาก 77 ประเทศที่รายงานผลการเฝ้าระวังความไวเชื้อ *N. gonorrhoeae* ต่อยากลุ่ม cephalosporin ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษา พบว่า 51 ประเทศ มีรายงานเชื้อที่มีความไวต่อยาลดลง คิดเป็น ร้อยละ 66 อย่างไรก็ตาม ประเทศไทยจัดอยู่ในกลุ่มที่ยังไม่มีรายงาน

ยา ceftriaxone ถูกกำหนดเป็นยาทางเลือกในการรักษาโรคหนองใน ในปี พ.ศ. 2538 ในคู่มือเวชปฏิบัติ: โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์[10] โดยยากลุ่ม fluoroquinolone เป็นยาหลักในการรักษาโรคหนองใน และจากการเฝ้าระวังการดื้อยาพบเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolone โดยเฉพาะยา ciprofloxacin ซึ่งในปี พ.ศ. 2561 พบการดื้อยาอยู่ที่ร้อยละ 95.07 จึงได้ปรับแนวทางการรักษาโรคหนองใน โดยให้ยา ceftriaxone เป็นยาหลักในการรักษาครั้งแรก ในปี พ.ศ. 2546 ตามมาตรฐานการรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ 2546[11] โดยใช้ ceftriaxone 250 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว เรื่อยมาจนถึงปี พ.ศ. 2561 จากปัญหาที่เชื้อ *N. gonorrhoeae* มีรายงานการพบเชื้อที่มีความไวต่อยาลดลงทั่วโลก และจากรายงานการเฝ้าระวังของกลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ตั้งแต่เริ่มใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคหนองใน ถึงแม้จะยังไม่พบเชื้อสายพันธุ์ที่มีความไวต่อยาลดลง แต่พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของค่า MIC ของเชื้อ *N. gonorrhoeae* ต่อยากลุ่ม cephalosporin โดยเฉพาะ ceftriaxone ที่พบค่า MIC 0.125 μg/ml ในปี พ.ศ.2561 และ จากการศึกษาของ Unemo M. และคณะ (2012) [12] และ Peterson S. และคณะ (2015) [13] พบว่าเชื้อที่มีค่า MIC ≥ 0.032 μg/ml จะพบกลายพันธุ์ของยีนบนโครโมโซม กลไกที่พบเกิดจาก mosaic และ non mosaic ของยีน penA ทำให้มีผลต่อการสร้าง PBP2 (penicillin binding protein-2) ซึ่งเป็นเป้าหมายในการจับของยา เมื่อนำผลการทดสอบของกลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์มาทำการวิเคราะห์ พบว่าเชื้อที่ให้ค่า MIC ≥ 0.032 μg/ml ต่อยา cefixime มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นจากปี พ.ศ. 2556 ที่พบ ร้อยละ 0.86 เป็น 2.71 ในปี พ.ศ. 2560 และเชื้อที่ให้ค่า MIC ≥ 0.032 μg/ml ต่อยา ceftriaxone มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจาก ปี พ.ศ. 2558 ที่พบ ร้อยละ 0.60 เป็นร้อยละ 2.03 ในปี 2560 จึงนำมาซึ่งการปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาโรคหนองในด้วยยา ceftriaxone จาก 250 mg เป็น 500 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว โดยกลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์เป็นหน่วยงานนำร่อง ในปี พ.ศ. 2561 จะเห็นได้ว่าเมื่อมีการปรับเปลี่ยนการรักษา ค่า MIC ที่ ≥ 0.032 μg/ml ของยา ceftriaxone และ cefixime มีแนวโน้มลดลง มาอยู่ที่ ร้อยละ 1.64 และ 1.88 ตามลำดับ จากนั้นนำผลมาทำการปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาโรคหนองในของกรมควบคุมโรค ปี พ.ศ. 2562 [14]

ยา azithromycin ถูกกำหนดเป็นยารักษาหนองในเทียม ในมาตรฐานการรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ 2546 โดยให้ 1 g ครั้งเดียว และกำหนดเป็นยาทางเลือกในรักษาโรคหนองใน ในกรณีแพ้ยากลุ่ม cephalosporin ในแนวทางการดูแลรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ พ.ศ. 2558[15] โดยให้ขนาด 2 g กินครั้งเดียว จากแผนภูมิที่ 4 แสดงให้เห็นว่า จากการเฝ้าระวังการดื้อยาพบมีการเปลี่ยนแปลงค่า MIC50 และ MIC90 เมื่อมีการแนะนำให้ใช้ยา azithromycin มาใช้เป็นทางเลือกในการรักษา และพบเริ่มสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา azithromycin 1 ตัวอย่าง ค่า MIC อยู่ที่ 2 μg/ml ในปี พ.ศ. 2560 นอกจากประเทศไทยแล้วยังมีอีกหลาย

ประเทศ ที่มีรายงานการดื้อต่อยา azithromycin ในระดับสูงค่า MIC ≥ 256 μg/ml (high level azithromycin resistance)[16-17]

ยา gentamicin มีรายงานการใช้รักษาโรคหนองในที่ประเทศมาลาวี เมื่อประมาณ 20 ปี[18] ที่ผ่านมาสำหรับในประเทศไทย ไม่มีการแนะนำในการรักษาโรคหนองใน ในการเฝ้าระวังทางห้องปฏิบัติการกลุ่มงานวิจัยและพัฒนาทางชันสูตรได้เริ่มดำเนินการทดสอบความไวของเชื้อ *N. gonorrhoeae* ต่อยา gentamicin ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 เรื่อยมา ในการแปลผลการทดสอบความไวต่อยา gentamicin ยังไม่มีในการแปลผลตามมาตรฐาน CLSI จึงจำเป็นต้องอ้างอิงจากรายงานของ Chisholm SA และคณะ (2010)[8] ผลการทดสอบยังไม่พบเชื้อที่ให้ผล resistance แต่พบว่าเชื้อมีแนวโน้มที่ให้ค่า intermediate เพิ่มสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด โดยพบว่าร้อยละของเชื้อที่ให้ผล intermediate ในปี พ.ศ. 2555 พบเพียงร้อยละ 5.65 จากนั้นมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี ในปี พ.ศ. 2561 พบสูงถึงร้อยละ 44.58 ซึ่งสอดคล้องกับผลการเฝ้าระวังของสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2015-2017 พบว่า เชื้อร้อยละ 66.7-75.3 ให้ค่า MIC อยู่ที่ 8 μg/ml ตามรายงานการเฝ้าระวังโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ของ US-CDC[19]

ยา Spectinomycin เคยถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคหนองใน และได้มีการถอนทะเบียนตำรับยานี้ในประเทศไทยเป็นเวลาหลายปี จึงไม่ได้ถูกนำมาใช้เป็นยารักษาโรคหนองในในประเทศไทยในปัจจุบัน ทำให้ค่าความไวของยา spectinomycin ยังคงสูงอยู่ และไม่เกิดการดื้อยาขึ้น ปัจจุบันกลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ได้ดำเนินการขอให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาให้ยา spectinomycin ขึ้นทะเบียนเป็นยากำพร้า

การเฝ้าระวังการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *N. gonorrhoeae* มีความสำคัญมาก ข้อมูลจะถูกนำไปพิจารณา เพื่อปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาและเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการวิจัยเพื่อค้นหายารักษาโรคหนองในชนิดใหม่ในอนาคต ในส่วนของกรมควบคุมโรคนอกจากกลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์ และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ยังมีเครือข่ายการเฝ้าระวังได้แก่สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่เป็นตัวแทนในแต่ละภูมิภาค ซึ่งจะทำการรวบรวมข้อมูลเพื่อจัดทำรายงานภาพรวมของประเทศไทยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้ศึกษาขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทุกท่านที่ได้ดำเนินการทดสอบหาความไวต่อยาปฏิชีวนะ คุณปิยนุช โนจา คุณมาลัย สิริทรัพย์อนันต์ คุณบุษบา ไทยพิทักษ์พงษ์ ขอขอบคุณ รศ.ดร.รัตนา ลาวัง ที่ให้คำปรึกษาด้านวิชาการแก่กลุ่มงานวิจัยและพัฒนาทางชันสูตร โดยเฉพาะอย่างยิ่งงานด้านจุลชีววิทยา และขอขอบคุณคุณสมชัย หลกภิชาติ สำหรับคำแนะนำในการเขียนรายงานฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama SI, Watanabe H, Kitawaki J. Ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae, Japan. Emerging Infectious Diseases. 2011 Jan 1;17 (1):148-50.
2. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค, รายงานโรคในระบบเฝ้าระวัง 506: Gonorrhea 2561. Available at: www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/506wk /y61/d38_5261.pdf
3. David W Eyre, Nicholas D Sanderson, Emily Lord, Natasha Regisford Reimmer, Kevin Chau, Leanne Barker, et al. Gonorrhoea treatment failure caused by a Neisseria gonorrhoeae strain with combined ceftriaxone and highlevel azithromycin resistance, England, February 2018. Euro Surveill. 2018;23(27):pii=1800323. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.27.1800323

4. สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. รายงานผลการดำเนินงาน สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ปี พ.ศ. 2555. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; ธันวาคม 2555:75
5. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (National Antimicrobial Resistance Surveillance, Thailand: NARST) สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. ผลการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อ Neisseria gonorrhoeae ปี 2012-2016 Available at: http://narst.dmsc.moph.go.th/data/MIC-Neisseria_gonorrhoeae%202012-2016.pdf
6. อังคณา เจริญวัฒนโชคชัย, สมชัย หลกภิชาติ. คู่มือการวินิจฉัยโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ทางห้องชันสูตร กรมควบคุมโรค. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; พฤศจิกายน 2553.
7. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI supplement M100 Wayme, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
8. Chisholm SA, Quaye N, Cole MJ, Fredlund H, Hoffmann S, Jensen JS, Van De Laar MJ, Unemo M, Ison CA. An evaluation of gentamicin susceptibility of Neisseria gonorrhoeae isolates in Europe. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2010 Dec 14;66(3):592-5.
9. Wi T, Lahra M, Ndowa F, Bala M, Dillon J-A, Ramon-Pardo P. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: Global surveillance and a call for international collaborative action. PLoS Med. 2017;14(7):e1002344
10. อนุพงศ์ ชิตวรากร, อภิชาต ศิวยากร, พงษ์ศักดิ์ ชัยศิสป์วัฒนา และชนวนทอง ธนสุกาญจ์. คู่มือเวชปฏิบัติ: โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. พิมพ์ครั้งที่ 7. กรุงเทพมหานคร; 2538.
11. กลุ่มโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. มาตรฐานการรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ 2546. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2546.
12. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime-and ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012; 56(3):1273-80.
13. Peterson S, Martin I, Demczuk W, Bharat A, Hoang L, Wylie J, et al. Molecular assay for detection of genetic markers associated with decreased susceptibility to cephalosporins in Neisseria gonorrhoeae. Journal of clinical microbiology. 2015;53(7):2042-8.
14. รสพร กิตติเยาวมาลย์, ศุภโชค คงเทียน. แนวทางการดูแลรักษาโรคหนองใน พ.ศ. 2562. กรมควบคุมโรค. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; พฤษภาคม 2562.
15. นิสิต คงเกริกเกียรติ, อังคณา เจริญวัฒนาโชคชัย และ เอกชัย แดงสะอาด. แนวทางการดูแลรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ พ.ศ. 2558 กรมควบคุมโรค. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: หจก.สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; กันยายน 2558.
16. Unemo M, Golparian D, Hellmark B. First three Neisseria gonorrhoeae isolates with high-level resistance to azithromycin in Sweden: a threat to currently available dual-antimicrobial regimens for treatment of gonorrhea? Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(1):624-5.

17. Patricia G. Galarza, Bele´n Alcalaด, Celia Salcedo, Liliana Ferna´ndez Canigia, Luis Buscemi, Irene Pagano, et al. Emergence of high level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain isolated in Argentina. Sexually Transmitted Diseases. 2009 Dec 1;36(12): 787-788
18. Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae: origin, evolution, and lessons learned for the future. Annals of the New York Academy of Sciences. 2011;1230(1) :E19-E28.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.