

รูปแบบผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2561-2566

วิภา น้อยท่าช้าง

กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *N.gonorrhoeae* ที่แยกได้จากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ.2561-2566

วิธีการศึกษา: ศึกษาในเชื้อ *N.gonorrhoeae* จำนวน 150 สายพันธุ์ แยกได้จากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ช่วงระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ.2561 ถึงกันยายน พ.ศ.2566 ทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ ด้วยแผ่นทดสอบชนิด Disk diffusion test และชนิด E-test ต่อยา azithromycin ceftriaxone cefixime ciprofloxacin penicillin tetracycline และ spectinomycin วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและโปรแกรมสำเร็จรูป คิดเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าช่วงความเข้มข้นของยาที่ต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ (MIC range) MIC₅₀ และ MIC₉₀

ผลการศึกษา: พบว่าอัตราการดื้อต่อยา ciprofloxacin tetracycline และ penicillin คิดเป็น ร้อยละ 98.0 94.0 และ 92.0 ตามลำดับ พบเชื้อที่ดื้อยาหลายขนานสูงถึง ร้อยละ 86.7 เชื้อ *N.gonorrhoeae* ทุกสายพันธุ์ไว ต่อยา azithromycin ค่า MIC อยู่ในช่วง ≤ 0.016 -0.25 มิลลิกรัม/ลิตร MIC₅₀ และ MIC₉₀ เท่ากับ 0.125 และ 0.25 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ เชื้อไวต่อยา ceftriaxone และยา cefixime ด้วยระดับค่า MIC ที่ต่ำ โดยค่า MIC อยู่ในช่วง ≤ 0.002 -0.125 มิลลิกรัม/ลิตร MIC₅₀ และ MIC₉₀ เท่ากับ 0.004 และ 0.008 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ ต่อยา ceftriaxone ในขณะที่ยา cefixime ค่า MIC อยู่ในช่วง ≤ 0.016 -0.064 มิลลิกรัม/ลิตร MIC₅₀ และ MIC₉₀ เท่ากับ <0.016 และ 0.006 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ

สรุป: ไม่พบเชื้อ *N.gonorrhoeae* มีความไวต่อยาลดลง ต่อยา azithromycin ceftriaxone และ cefixime การติดตามสถานการณ์ความไวต่อสารต้านจุลชีพ ในพื้นที่เป็นสิ่งจำเป็น เพื่อวางแผนแนวทางการรักษา การเฝ้าระวังและป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อได้อย่างได้ในอนาคต

คำสำคัญ: *N.gonorrhoeae*, หนองใน, การดื้อยา, การเฝ้าระวัง

ติดต่อ: วิภา น้อยท่าช้าง

สถานที่ติดต่อ: กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยา โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เลขที่ 38 ถนนเจริญาภดินทร์ ตำบลท่าอิฐ อำเภอเมือง จังหวัดอุดรดิตถ์ 53000

อีเมล: wipha7323@gmail.com



Antimicrobial Susceptibility Testing Patterns of *Neisseria gonorrhoeae* in Uttaradit Hospital During 2018-2023

Wipha Noitachang

Department of Medical Technology and Clinical Pathology, Uttaradit Hospital

ABSTRACT

Objective: To study the antimicrobial susceptibility testing of *N. gonorrhoeae* isolates from patients was treated at Uttaradit hospital during 2018-2023

Methods: A total of 150 *N. gonorrhoeae* isolates from patients was treated at Uttaradit Hospital during October 2018 and September 2023. Antimicrobial susceptibility test was performed by the standard disk diffusion test and E-test method for azithromycin, ceftriaxone, cefixime, ciprofloxacin, penicillin, tetracycline, and spectinomycin. The data was analyzed by descriptive statistics such as average, percentage, standard deviation, range of minimal inhibitory concentration (MIC range), MIC₅₀ and MIC₉₀.

Results: It was found that the resistance rates of ciprofloxacin, tetracycline and penicillin were 98.0%, 94.0% and 92.0%, respectively. The prevalent rate of multi-drug resistance was also high (86.7%). All isolates were still susceptible to azithromycin with MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of ≤0.016-0.25 mg/L, 0.125, and 0.25 mg/L, respectively. The isolates were also susceptible to ceftriaxone and cefixime with low MIC levels. The MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of ceftriaxone were ≤0.002-0.125 mg/L, 0.004 and 0.008 mg/L, respectively while the MIC range of cefixime was ≤0.016-0.064 mg/L and MIC₅₀ and MIC₉₀ of <0.016 and 0.016 mg/L, respectively.

Conclusions: The *N. gonorrhoeae* isolates were not found decreased susceptibility to azithromycin, ceftriaxone and cefixime. Thus antimicrobial susceptibility surveillance in each hospital is needed for patient management and prevention and control of the emergence and spread of antibiotic-resistant in the future.

Keywords: *N. gonorrhoeae*, gonorrhoeae, antimicrobial resistant, surveillance

Contact: Wipha Noitachang

Address: Department of Medical Technology and Clinical Pathology, Uttaradit Hospital
Uttaradit Hospital No 38, Mueng District, Uttaradit Province, 53000

E-mail: wipha7323@gmail.com



บทนำ

เชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* (*N.gonorrhoeae*) เป็นสาเหตุของโรคหนองใน อุบัติการณ์การติดเชื้อเพิ่มสูงขึ้นทุกปี องค์การอนามัยโลก(World Health Organization: WHO) รายงานผู้ป่วยรายใหม่มากกว่า 86 ล้านคนทั่วโลกในปี พ.ศ.25621 และศูนย์ควบคุมโรค(Centers for Disease Control: CDC) ได้ประกาศว่าโรคหนองในเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (Sexually Transmitted Disease:STDs) พบเป็นอันดับสองรองจากโรคหนองในเทียมในประเทศสหรัฐอเมริกา² อัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้นทั้งเพศชายและเพศหญิง ในปี พ.ศ.2553-2562 โดยพบการติดเชื้อในเพศชายมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ² องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ยา ceftriaxone ร่วมกับ azithromycin สำหรับการรักษาโรคหนองใน^{1,3}

การดื้อยาของเชื้อหนองในมีรายงานในหลายประเทศทั่วโลก และมีแนวโน้มที่จะพบการดื้อยาเพิ่มสูงขึ้น โดยมีการรายงานการดื้อยา ceftriaxone ครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่น⁴ ซึ่งยา ceftriaxone เป็นยาหลักในการรักษาโรคหนองใน นอกจากนี้ยังมีรายงานการพบเชื้อหนองในที่ดื้อยา cefixime และ azithromycin รวมถึงการดื้อยาทางเลือกอื่นที่ประเทศอังกฤษและออสเตรเลีย และยังพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อหนองในดื้อยาดังกล่าวมีประวัติการได้รับเชื้อจากภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยการเฝ้าระวังการดื้อยาด้านจุลชีพของโรคหนองใน องค์การอนามัยโลกได้จัดตั้ง Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (GASP) ผ่านเครือข่ายห้องปฏิบัติการทั่วโลกในแอฟริกาและประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้¹

สำหรับประเทศไทย การเฝ้าระวังการดื้อยาต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อหนองในอย่างต่อเนื่อง จึงเป็นมาตรการที่ช่วยในการควบคุมและป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อหนองในดื้อยา โดยกลุ่มบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ได้ดำเนินโครงการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยา ข้อมูลการเฝ้าระวังที่เป็นภาพรวมของประเทศและผลจากการทดสอบยังไม่พบการรายงานดื้อยาในกลุ่ม cephalosporins ทั้ง cefixime และ ceftriaxone รวมทั้ง azithromycin³ อย่างไรก็ตาม มีการตรวจพบสายพันธุ์ที่ดื้อยาในต่างประเทศตั้งแต่ปี พ.ศ.2561⁶ จึงมีโอกาสเป็นไปได้ที่จะพบเชื้อหนองในดื้อยาชนิดเหล่านี้ได้ในอนาคต จากข้อมูลของสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค พบว่าโรคหนองในมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น โดยเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ.2556 ที่มีอัตราป่วย 10.5 ต่อแสนประชากร เป็น 15.1 ต่อแสนประชากรในปี พ.ศ.2561⁴ พบสัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิง เท่ากับ 1:0.81 โดยกลุ่มอายุที่พบมาก

คือ 15-24 ปี (ร้อยละ 60.5) 25-34 ปี (ร้อยละ 19.6) และ 35-44 ปี (ร้อยละ 8.3) ตามลำดับ

จากการศึกษาพบว่างานวิจัยที่ผ่านมา^{6,7} พบการดื้อยาที่ใช้ในการรักษาอย่างต่อเนื่อง และมีความไวต่อยากลุ่ม cephalosporin ลดลง เพิ่มขึ้นทุกปี ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษารูปแบบผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *N.gonorrhoeae* ที่แยกได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เพื่อทราบแนวโน้มการดื้อยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อดังกล่าว ซึ่งถือว่าเป็นประโยชน์สำหรับบุคลากรทางการแพทย์สำหรับใช้ในการรักษาในประชากรที่ติดเชื้อชนิดนี้ในพื้นที่

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาชนิดย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) เป็นการรวบรวมข้อมูลผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *N.gonorrhoeae* ที่แยกได้จากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ.2561-2566

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *N.gonorrhoeae* ที่แยกได้จากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ.2561-2566

วิธีการศึกษา

1. ประชากรที่ใช้ในการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเป็นเชื้อ *N.gonorrhoeae* เพาะเลี้ยงได้จากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ในช่วงระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึงกันยายน พ.ศ.2566 ที่กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยา โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ จำนวน 150 สายพันธุ์ (จากปี พ.ศ. 2561=11, 2562=29, 2563=26, 2564=21, 2565=26 และ 2566=37 สายพันธุ์ ตามลำดับ) โดยเชื้อทุกสายพันธุ์เก็บรักษาในวุ้นเลี้ยงเชื้อ (dorset egg) และส่งตัวอย่างเชื้อไปทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ ที่กลุ่มงานบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรุงเทพมหานคร

2. การตรวจวินิจฉัยเชื้อด้วยวิธีเพาะเลี้ยงเชื้อและทดสอบทางชีวเคมี

ตรวจวินิจฉัยเชื้อ *N.gonorrhoeae* จากตัวอย่างส่งตรวจจากท่อปัสสาวะ ช่องคลอด ปากมดลูก และตา ดำเนินการตามวิธีมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการ กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยา โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ มีขั้นตอนดังนี้การเพาะเลี้ยงเชื้อใช้



อาหารเลี้ยงเชื้อชนิด Chocolate agar (CA) และย้อมสีแกรมจากเสมียร์(สไลด์ป้ายหนอง) ตามคู่มือการปฏิบัติงานแบคทีเรียและราสำหรับโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป นำตัวอย่างสิ่งส่งตรวจเพาะเลี้ยงเชื้อ (subculture) ในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด Chocolate agar นำเข้าตู้อบบ่มที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ที่มีความชื้นและมีก๊าซ CO₂ 5-10 % เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง นำเชื้อที่เจริญบนอาหารเลี้ยงเชื้อ ลักษณะกลมมน ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.5-1 มิลลิเมตร ย้อมติดสีแกรมลบ รูปร่างกลมอยู่กันเป็นคู่ (gram negative diplococci) ให้ผลบวกต่อเอนไซม์ คีตาเลสและออกซิเดส นำไปตรวจวินิจฉัยด้วยชุดทดสอบทางชีวเคมี โดยใช้เครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ Vitek2 compact (bioMérieux Inc., Durham, NC, USA)

3. การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ

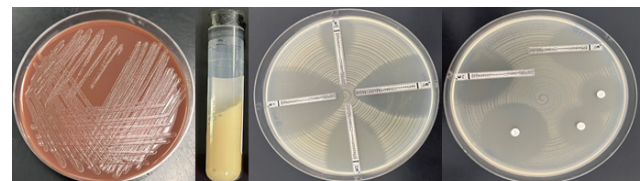
จากตัวอย่างเชื้อ *N.gonorrhoeae* จำนวน 150 สายพันธุ์ ส่งทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ ที่กลุ่มงานบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรุงเทพมหานคร ดำเนินการดังนี้

- 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 สำหรับทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ
- อาหารเลี้ยงเชื้อเหลว Mueller Hinton Broth (MHB) (Oxoid, United Kingdom) สำหรับเตรียมความเข้มข้นของเชื้อในการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ
- ทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ
- วิธีการทดสอบหาความเข้มข้นของยาที่ต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (minimum inhibitory concentration: MIC) โดยวิธี Gradient diffusion (Epsilometer test :E-test, BioMérieux, France) เพื่อหาค่า minimum inhibitory concentration(MIC) มีหน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อลิตร (mg/ L) สำหรับยาจำนวน 6 ชนิด ได้แก่

ยา azithromycin (0.016 - 256 mg/L), cefixime (0.016 - 256 mg/L), ceftriaxone (0.02 - 32 mg/L), ciprofloxacin (0.002 - 32 mg/L), penicillin (0.016-256 mg/L), และ tetracycline (0.016 - 256 mg/L)

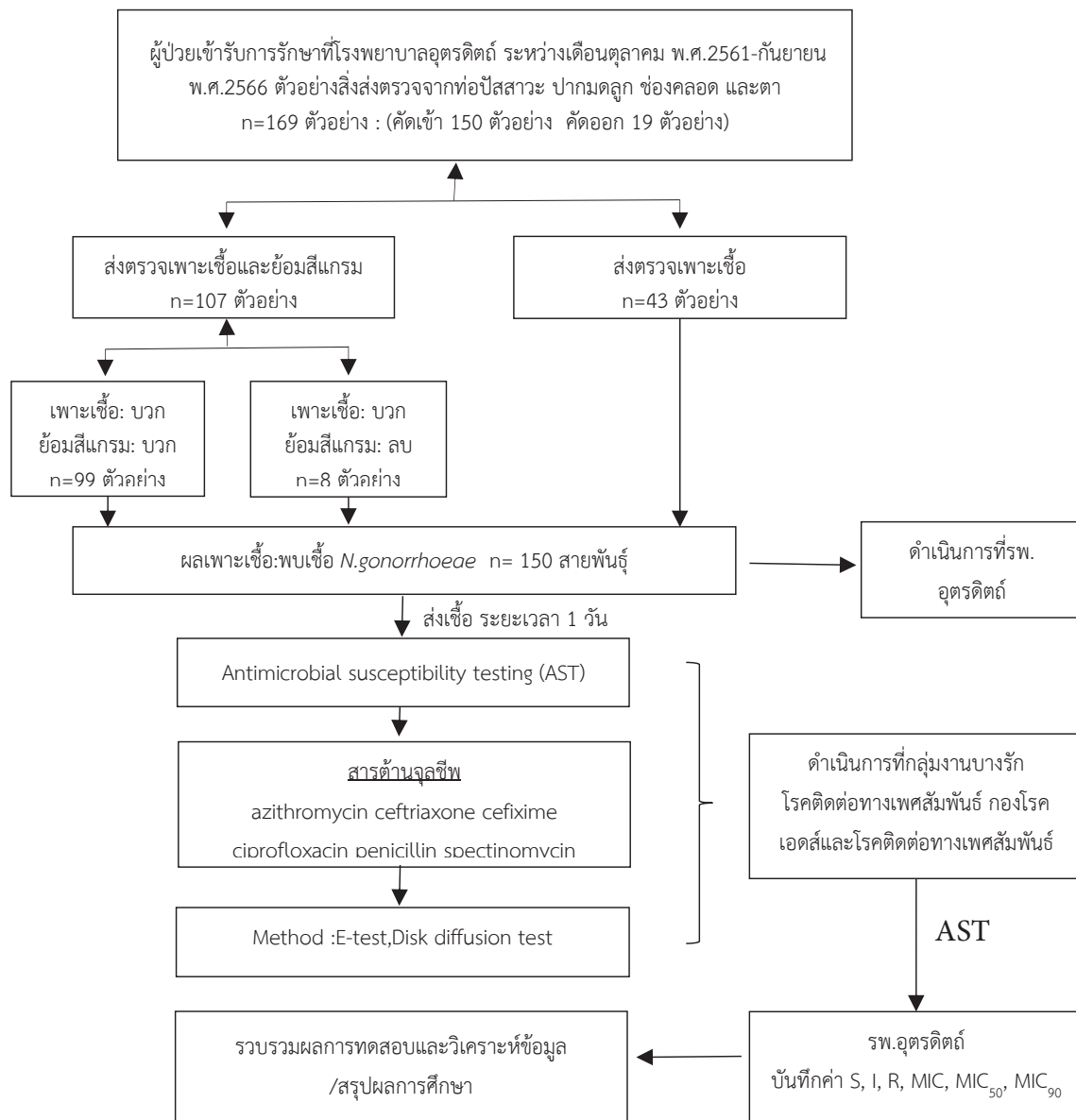
- วิธีการทดสอบให้แผ่นยาที่มีสารต้านจุลชีพที่ทราบปริมาณแน่นอนซึมลงไปบนอาหาร Disk diffusion test (Oxoid, United Kingdom) สำหรับยาจำนวน 6 ชนิด ได้แก่ cefixime (5 µg), ceftriaxone (30 µg), ciprofloxacin (5 µg), penicillin (10 units), spectinomycin (100 µg) และ tetracycline (30 µg) วัดเส้นผ่าศูนย์กลาง inhibition zone มีหน่วยเป็นมิลลิเมตร (mm)

- เพาะเลี้ยงเชื้อ *N. gonorrhoeae* บนอาหารเลี้ยงเชื้อแข็ง Chocolate agar ที่อุณหภูมิประมาณ 35 องศาเซลเซียส ที่มีความชื้นและมีก๊าซ CO₂ 5-10% เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง ละลายเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อเหลว MHB โดยวิธี Direct colony suspension จากนั้นปรับความเข้มข้นให้ได้เท่ากับ 0.5 McFarland standard เกลี่ยเชื้อลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อแข็ง GC agar base วางแผ่นทดสอบนำเพลทเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ที่มีความชื้นและมีก๊าซ CO₂ 5% เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง โดยแปลผลตามเกณฑ์มาตรฐาน Clinical and Laboratory standards Institute (CLSI)²² และควบคุมคุณภาพโดยเชื้อควบคุม *N. gonorrhoeae* ATCC 49226



รูปภาพที่ 1. แสดงลักษณะโคโลนีของเชื้อ *N.gonorrhoeae*, Dorset egg, E-test และ Disk diffusion test

ขั้นตอนการศึกษา (study flow)



นิยามศัพท์

MIC (Minimal inhibitory concentration) หมายถึงระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้

- MIC⁵⁰ (เปอร์เซ็นต์ไทล์ของ MIC ที่ 50) หมายถึงความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ ร้อยละ 50
- MIC⁹⁰ (เปอร์เซ็นต์ไทล์ของ MIC ที่ 90) หมายถึงความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ ร้อยละ 90

S: (Susceptible) = เชื้อไวต่อยาระดับสูง หมายถึงค่า MIC ที่ได้จากการทดสอบอยู่ในระดับไม่เกินระดับของยาที่สามารถใช้ได้ อย่างปลอดภัยในเนื้อเยื่อ และสามารถให้ยาในปริมาณปกติเพื่อยับยั้งการเจริญของเชื้อ ซึ่งบ่งชี้ว่าสามารถใช้ยาในการรักษาทางคลินิกได้

I: (Intermediate susceptible) = เชื้อไวต่อยาระดับปานกลาง หมายถึงค่า MIC ที่ได้จากการทดสอบอยู่ในระดับสูงกว่าระดับที่บ่งชี้ว่าเชื้อมีความไวต่อยา แต่ต่ำกว่าระดับที่บ่งชี้ว่าเชื้อคือต่อยายา ดังกล่าวอาจออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้หากใช้ในปริมาณที่สูงกว่าปกติ

R: (Resistance) = เชื้อดื้อต่อยา หมายถึงค่า MIC ที่ได้จากการทดสอบอยู่ในระดับสูงกว่าระดับของยาที่สามารถใช้ได้ อย่างปลอดภัยในเนื้อเยื่อ และปริมาณยาที่ใช้ไม่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ ซึ่งบ่งชี้ว่าไม่ควรใช้ยาดังกล่าวในการรักษาทางคลินิก

วิเคราะห์และสถิติที่ใช้ในการวิจัย

1. การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics) โดยใช้สถิติพื้นฐาน ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. วิเคราะห์ข้อมูลในการวิจัย ผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Stata (StataCorp, Lake-way, Texas, USA). โดยใช้สถิติการแจกแจงความถี่ และร้อยละ
3. ความเข้มข้นของยาที่ต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ ใช้สถิติเชิงพรรณนา MIC₅₀ และ MIC₉₀

ผลการศึกษา

การวินิจฉัยแยกชนิดของเชื้อ

จากผลการตรวจวินิจฉัยเชื้อ *N. gonorrhoeae* จำนวน 150 สายพันธุ์ โดยเฉพาะเชื้อได้จากกลุ่มผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 23.6 ปี (± 9.09) เป็นกลุ่มผู้ป่วยชายร้อยละ 74.0 อายุเฉลี่ย 23.7 (14-68 ปี) และกลุ่มผู้ป่วยหญิงร้อยละ 26.0 อายุเฉลี่ย 23.1 (13-57 ปี) โดยกลุ่มผู้ป่วยร้อยละ 67.3 มีอายุ 15-24 ปี เชื้อส่วนใหญ่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจจากท่อปัสสาวะ (ร้อยละ 74.0) รองลงมาจากช่องคลอด (ร้อยละ 14.8) ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะที่ศึกษาของกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อ *N.gonorrhoeae* แยกได้จากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2561-2566 จำแนกตามเพศ ช่วงอายุ ชนิดสิ่งส่งตรวจ และตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (n=150)

ลักษณะที่ศึกษา	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	111	74
หญิง	39	26
อายุ : เฉลี่ย 23.6 (±9.09) ปี		
น้อยกว่า 15	4	2.7
15-24	101	67.3
25-34	33	22
มากกว่า 35	12	8
ชนิดสิ่งส่งตรวจ		
ทอปปัสสาวะ	111	74
ช่องคลอด	22	14.8
ปากมดลูก	14	9.3
ตา	3	2
ตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ		
ส่งเพาะเชื้อและเสมียร์ย้อมสีแกรม	107	71.3
ส่งเพาะเชื้อ	43	28.7

โดยสิ่งส่งตรวจที่ส่งเพาะเชื้อ ผลเพาะเชื้อให้ผลบวกพบเชื้อ *N.gonorrhoeae* จำนวน 150 ตัวอย่าง มีจำนวน 107 ตัวอย่าง (ร้อยละ 71.3) ส่งเสมียร์ (สไลด์ป้ายหนอง) เพื่อตรวจหาเชื้อด้วยวิธีย้อมสีแกรมพร้อมกัน พบว่าเสมียร์จำนวน 99 ตัวอย่าง (ร้อยละ 92.5) ให้ผลบวก (ลักษณะ gram negative diplococci) ให้ผลลบจำนวน 8 ตัวอย่าง (ร้อยละ 7.5) ในขณะที่สิ่งส่งตรวจที่ผลเพาะเชื้อให้ผลบวกพบเชื้อ ไม่ได้ส่งเสมียร์ย้อมสีแกรมจำนวน 43 ตัวอย่าง (ร้อยละ 28.7) (ตารางที่ 1) เมื่อเปรียบเทียบวิธีการตรวจหาเชื้อโดยวิธีย้อมสีแกรมกับวิธีเพาะเชื้อ พบว่าวิธีย้อมสีแกรมมีค่าความไวในการตรวจหาเชื้อ *N. gonorrhoeae* เท่ากับ (ร้อยละ 92.5) โดยมีค่าความไวเท่ากับ (ร้อยละ 97.5) ในกลุ่มผู้ป่วยชาย และ (ร้อยละ 77.8) ในกลุ่มผู้ป่วยหญิง ดัง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงผลการเปรียบเทียบการตรวจหาเชื้อ *N.gonorrhoeae* โดยวิธีย้อมสีแกรมกับวิธีเพาะเชื้อ จากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ.2561-2566 (n=107)

ลักษณะที่ศึกษา	ผลเพาะเชื้อ:บวก (n=107)		
	ชาย (n=80)	หญิง (n=27)	รวม
ย้อมสีแกรม บวก	78	21	99
ลบ	2	6	8
ค่าความไว (ร้อยละ)	97.5	77.8	92.5

การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ

ผลการศึกษาความไวต่อสารต้านจุลชีพแต่ละชนิดของเชื้อ *N.gonorrhoeae* จำนวน 150 สายพันธุ์ ต่อยาส่งต่อยา ciprofloxacin (ร้อยละ 98), tetracycline (ร้อยละ 94) และ

penicillin (ร้อยละ 92.0) ตามลำดับ เชื้อทุกสายพันธุ์ไวต่อยา azithromycin, cefixime, ceftriaxone และ spectinomycin ยาแต่ละชนิดแสดงค่าช่วง MIC ค่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ ดัง (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *N. gonorrhoeae* แยกได้จากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2561-2566 (n=150)

Antimicrobial agents	Antimicrobial Susceptibility					
	Number of isolate (ร้อยละ)			MIC level (มิลลิกรัม/ลิตร)		
	S	I	R	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ranges
Azithromycin	150 (100)	0	0	0.125	0.25	≤0.016-0.25
Cefixime	150 (100)	0	0	<0.016	0.016	≤0.016-0.064
Ceftriaxone	150 (100)	0	0	0.004	0.008	≤0.002-0.125
Spectinomycin	150 (100)	0	0	–	–	–
Penicillin	0	12 (8)	138(92)	0.125	0.25	0.125-0.25
Ciprofloxacin	0	3 (2)	147 (98)	2	4	0.5-12
Tetracycline	4 (2.7)	5(3.3)	141(94)	16	16	0.25-48

ผลการศึกษารูปแบบการดื้อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *N.gonorrhoeae* พบว่า เชื้อทุกตัวดื้ออย่างน้อย 1 ชนิด มีเชื้อดื้อ 5 ลักษณะโดยส่วนใหญ่พบเชื้อดื้อสารต้านจุลชีพ 3 กลุ่ม ได้แก่

CIP^R PEN^R TET^R สูงสุด (ร้อยละ 86.7) รองลงมาคือ 2 กลุ่ม (ร้อยละ 10.6) และดื้อยา 1 กลุ่ม ได้แก่ CIP^R (ร้อยละ 2.7) ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาลักษณะของรูปแบบการดื้อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *N.gonorrhoeae* แยกได้จากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2561-2566 (n=150)

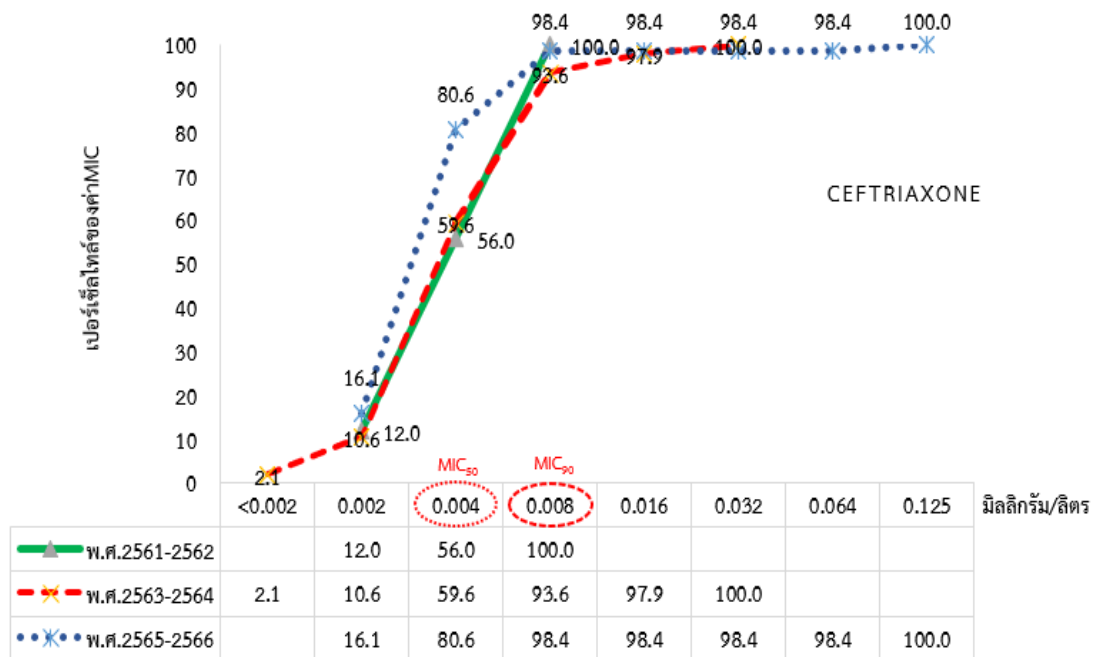
Antimicrobial agents ^a	จำนวน (ร้อยละ)
Resistant to 3 antibiotics (n=130)	
CIP ^R PEN ^R TET ^R	130 (86.7)
Resistant to 2 antibiotics (n=16)	
CIP ^R PEN ^R	5 (3.3)
CIP ^R TET ^R	8 (5.3)
PEN ^R TET ^R	3 (2)
Resistant to 1 antibiotics (n=4)	
CIP ^R	4 (2.7)
Susceptible to all antimicrobial agents	0

^aCIP: ciprofloxacin, PEN: penicillin, TET: tetracycline

ผลการศึกษาเฝ้าระวังระดับความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อต่อยา azithromycin ceftriaxone และ cefixime เมื่อนำมาแยกดูแนวโน้มตามค่า MIC ใน 3 ช่วงเวลา คือปี พ.ศ.2561-2562 (n=40) พ.ศ.2563-2564 (n=47) และพ.ศ.2565-2566 (n=63) พบว่าเชื้อที่แยกได้ทั้ง 3 ช่วงเวลาของยาทั้ง 3 ชนิดมีแนวโน้มแบบเดียวกันของการเปลี่ยนแปลงของค่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ (ตารางที่ 5) และตัวอย่างแสดงสำหรับยา ceftriaxone (รูปภาพที่ 2)

ตารางที่ 5 เปอร์เซ็นไทล์ของ MIC ที่ 50 และ 90 ของเชื้อ *N. gonorrhoeae* ต่อยา azithromycin ceftriaxone และ cefixime ที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เปรียบเทียบระหว่างปี พ.ศ.2561-2562 (n=40) พ.ศ.2563-2564 (n=47) และ พ.ศ.2565-2566 (n=63) (n=63)

ปี พ.ศ.	azithromycin		ceftriaxone		cefixim	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
2561-2562	0.125	0.25	0.004	0.008	<0.016	0.016
2563-2564	0.125	0.25	0.004	0.008	<0.016	0.016
2565-2566	0.125	0.125	0.004	0.008	<0.016	0.016



รูปภาพที่ 2 แนวโน้มเปอร์เซ็นต์ของค่า MIC ที่ 50 และ 90 ของเชื้อ *N.gonorrhoeae* ต่อยา ceftriaxone ที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เปรียบเทียบระหว่างปี พ.ศ.2561-2562 (n=40) พ.ศ.2563-2564 (n=47) และ พ.ศ.2565-2566 (n=63)

อภิปรายผล

จากผลการศึกษาความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *N.gonorrhoeae* ที่แยกได้จากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อุดรดิตถ์ ระหว่างปี พ.ศ.2561-2566 พบว่าเชื้อจำนวน 150 สายพันธุ์ มีการกระจายตัวในแต่ละปีมีแนวโน้มสูงขึ้นจาก จำนวน 11 สายพันธุ์ ในปี พ.ศ.2561 เพิ่มขึ้นเป็น 29 สายพันธุ์ ในปี พ.ศ.2562 และเพิ่มเป็น 37 สายพันธุ์ ในปี พ.ศ.2566 แสดงให้เห็นว่า อาจมีผู้ป่วยติดเชื้อหนองในสูงขึ้นหรือส่งตัวอย่างตรวจเพื่อเพาะเชื้อ หนองในมากขึ้นในเขตพื้นที่จังหวัดอุดรดิตถ์ ในการติดเชื้อหนองใน นั้นกลุ่มผู้ป่วยชายแสดงอาการมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยหญิง จึงพบเชื้อ จากตัวอย่างตรวจถึง (ร้อยละ 74) จากกลุ่มผู้ป่วยชาย โดยการติดเชื้อ *N. gonorrhoeae* มีช่องทางหลักเป็นทางเพศสัมพันธ์ จึงทำให้ พบกลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 67.3) มีอายุ 15-24 ปี ซึ่งช่วงอายุ ดังกล่าว เป็นกลุ่มคนที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง เช่น ความต้องการทางเพศ และจำนวนคู่นอน เป็นต้น นอกจากนี้ การตรวจหาเชื้อจากการย้อม สีแกรมนั้น ในกลุ่มผู้ป่วยชายมีความไวและจำเพาะสูงในผู้ที่มีการ ซึ่งพบว่าให้ผลบวกสูงมากถึง (ร้อยละ 97.5) ในการศึกษาครั้งนี้ แต่มี

ค่าต่ำลงมากในกลุ่มผู้ป่วยหญิง ซึ่งปัญหาเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อ แบคทีเรียที่มีมากในกลุ่มผู้ป่วยหญิง

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงอัตราการติดเชื้อด้านจุลชีพ ที่สูงต่อยา ciprofloxacin (ร้อยละ 98.0) tetracycline (ร้อยละ 94) และ penicillin (ร้อยละ 92) โดยอุบัติการณ์การพบเชื้อดื้อยา สูงกว่าสถิติการรายงานข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ แห่งชาติ ในประเทศไทย (NARST) ในปี พ.ศ.2563⁵ คือต่อยา ciprofloxacin (ร้อยละ 90) และ tetracycline (ร้อยละ 73.3) ตามลำดับ การศึกษาของนริศ เครือกุลพัฒนาที่ศึกษาในมหาวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์ในปี พ.ศ.2563⁸ คือต่อยา ciprofloxacin (ร้อยละ 90.3) tetracycline (ร้อยละ 82.1) และ penicillin (ร้อยละ 73.1) ตามลำดับ และการศึกษาของมนิรัตน์ สมศรีและคณะที่ศึกษาในโรงพยาบาลทหารในปี พ.ศ.2557-2563¹⁰ คือต่อยา ciprofloxacin (ร้อยละ 89.0) tetracycline (ร้อยละ 86.9) และ penicillin (ร้อยละ 86.3) ตามลำดับ

โดยเชื้อที่ดื้อ penicillin ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 91.3) เป็นสายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ (penicillinase-producing *N.gonorrhoeae* (PPNG)) ซึ่งมีค่าสูงกว่าการศึกษาของปริศนา บัวสกุลและคณะ ที่ศึกษาในกลุ่มงานบางรักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ในปี พ.ศ.2555-25616 (ร้อยละ 84.3) สูงกว่าการศึกษาของนริศ เครือกุลพัฒนาที่ศึกษาในมหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์ในปี พ.ศ.2563⁸ (ร้อยละ 82.8) ผลการศึกษาแสดงถึงอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพที่สูงของยาที่เคยใช้ในการรักษาเชื้อชนิดนี้มาก่อน อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าเชื้อ *N.gonorrhoeae* ทุกสายพันธุ์ไวต่อยา ceftriaxone และยา cefixime สอดคล้องกับข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ ในประเทศไทย (NARST) ในปี พ.ศ.2563⁵ การศึกษาของมณีนรัตน์ สมศรีและคณะที่ศึกษาในโรงพยาบาลทหารในปี พ.ศ.2557-2563¹⁰ และการศึกษาของรศพร กิตติเยวมาลย์และคณะที่ศึกษาในกลุ่มงานบางรัก โรค ติดต่อทางเพศสัมพันธ์ในปี พ.ศ.2558-2564⁹ พบว่าเชื้อ *N. gonorrhoeae* ทุกสายพันธุ์ให้ผลความไวต่อยา ceftriaxone และยา cefixime จากการศึกษาครั้งนี้ยังไม่พบเชื้อที่มีความไวต่อยาลดลง (decreased susceptibility)

สรุปและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าเชื้อ *N. gonorrhoeae* ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) ในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ ดื้อต่อยา penicillin ciprofloxacin และ tetracycline พบเชื้อดื้อยาหลายขนาน (ร้อยละ 86.7) และไม่พบเชื้อที่มีความไวต่อยาลดลงสำหรับยา azithromycin ceftriaxone และ cefixime ปัญหาการดื้อยาของเชื้อ *N. gonorrhoeae* เป็นปัญหาระดับโลก การเฝ้าระวังการดื้อสารต้านจุลชีพมีความสำคัญมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านข้อมูลของพื้นที่ เพื่อที่ข้อมูลจะถูกนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อใช้พิจารณาปรับเปลี่ยนแนวทางสำหรับการวินิจฉัย การรักษาโรคหนองใน และเฝ้าระวังการเกิดและระบาดเชื้อดื้อยาในพื้นที่ได้อย่างเหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Unemo M, Lahra MM, Cole M, et al: World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): review of new data and evidence to inform international collaborative actions and research efforts. *Sex Health* 2019; 16(5): 412–25.
2. Center for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019.[Internet]. [cited 2023 october 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/figures.htm>.
3. รสพร กิตติเยวามารณ์ และคณะ. แนวทางการดูแลรักษาโรคหนองใน พ.ศ. 2562. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิค แอนด์ดีไซน์; 2562
4. สำนักโรคบาติวิทยา กรมควบคุมโรค, รายงานโรคในระบบเฝ้าระวัง 506: Gonorrhea 2561. [Internet]. [cited 2023 october 30]. Available from: http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/506wk/y61/d38_5261.pdf
5. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (National Antimicrobial Resistance Surveillance, Thailand: NARST) สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. ผลการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ปี 2012-2020. [Internet]. [cited 2023 november 01]. Available from: http://narst.dmsc.moph.go.th/data/MIC-Neisseria_gonorrhoeae%202012-2020.pdf.
6. Buasakul P, Sangprasert P, Kittiyaowamarn R: Antimicrobial Susceptibility In *N.gonorrhoeae* IN 2012-2018 . *Journal of AIDS*. 2020;32(2):42-53
7. พงศธร แสงประเสริฐ. โครงการเฝ้าระวังหนองในดื้อยาภาพรวมประเทศ ปี 2562–2564. กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
8. Kueakulpattana N, Wannigama DL, Luk-In S, Hongsing P, Hurst C, Badavath VN, et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in heterosexual men with reduced susceptibility to ceftriaxone, first report in Thailand. *Sci Rep*. 2021;11(1):21659.
9. Kittiyaowamarn R, Girdthep N, Cherdtrakulkiat T, Sangprasert P, Tongtoyai J, Weston E, et al. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility trends in Bangkok, Thailand, 2015–21: Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (EGASP). *JAC Antimicrob Resist*. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad139>
10. Maneerat S, Wilawan O, Brian V, Mariusz W, Samandra D, et al. Antimicrobial Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Adult Patients Seeking Care at Military Hospitals in Thailand From 2014 to 2020.[Internet]. [cited 2024 june 29]. Available from: https://www.afirms.go.th/main/download/upload/document-20220506_100907.pdf
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial and susceptibility testing: 33th informational supplement. Document M100-S24 (M02-A11). Wayne, PA:CLSI;2023.