

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การศึกษา 10 ปีย้อนหลัง : ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยหนองในที่มีค่าทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะในระดับสูง ณ ศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

A 10-year retrospective study: clinical characteristics of high alert minimal inhibitory concentration in gonorrhea at Bangrak STIs Center

รศพร กิตติเยวามาลย์

Rossaphorn Kittiyaowamarn

กิตติภูมิ ชินหิรัญ

Kittipoom Chinhiran

พงศธร แสงประเสริฐ

Pongsathorn Sangprasert

เอกชัย แดงสอาด

Ekkachai Daengsaard

ณัฐนรี เกิดเทพ

Natnaree Girdthep

ชายชาญ รุ่งศิริแสงรัตน์

Chaihan Rungsirisangratana

ศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

Bangrak STIs Center,

กรมควบคุมโรค

Department of Disease Control

DOI: 10.14456/dcj.2023.6

Received: July 8, 2022 | Revised: January 23, 2023 | Accepted: January 27, 2023

บทคัดย่อ

โรคหนองในเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่มีปัญหาต่อสาธารณสุขไทยและในหลายประเทศทั่วโลก ปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อหนองในจึงเป็นปัญหาท้าทายสำคัญที่ประเทศไทยกำลังเผชิญ จากการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลา 10 ปี ณ ศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ พบว่ามีจำนวนทั้งหมด 8 ราย จากการเฝ้าระวัง 3,660 ตัวอย่าง อยู่ในเกณฑ์เฝ้าระวัง โดยพบว่ามี 6 ราย ที่อยู่ในเกณฑ์เฝ้าระวังและไม่ไวต่อยา Azithromycin ในขณะที่มี 2 ราย ที่อยู่ในเกณฑ์เฝ้าระวังต่อยา cefixime แต่พบเพียง 1 ใน 2 รายที่ไม่ไวต่อยา Cefixime อย่างไรก็ตามยังไม่พบรายงานผู้ป่วยที่ไม่ไวต่อยา Ceftriaxone เมื่อนำข้อมูลจากผลที่อยู่ในเกณฑ์เฝ้าระวังมาพิจารณาลักษณะทางคลินิก พบว่าเชื้อหนองในที่อยู่ในค่าความไวระดับเฝ้าระวังของยา Azithromycin ได้รับรายงานจากทุกช่องทางของการมีเพศสัมพันธ์ (อวัยวะเพศ คอ และทวารหนัก) ในขณะที่เชื้อหนองในที่อยู่ในค่าความไวระดับเฝ้าระวังของยา Cefixime ทั้ง 2 ราย พบจากท่อปัสสาวะ โดยประเทศไทยเริ่มพบว่ามีเชื้อหนองในที่ไม่ไวต่อยาปฏิชีวนะตั้งแต่ปี 2560 และมีแนวโน้มเพิ่มจำนวนมากขึ้นในทุกปี ดังนั้นจึงควรขยายการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยาให้ครอบคลุมพื้นที่ต่าง ๆ ของประเทศไทยและควรสนับสนุนให้มีการตรวจยืนยันในการวินิจฉัยมากขึ้นเพื่อการใช้ยาปฏิชีวนะได้อย่างถูกวิธีจนนำมาสู่การลดปัญหาเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในอนาคต

ติดต่อผู้พิมพ์ : รศพร กิตติเยวามาลย์

อีเมล : rossaphorn@gmail.com

Abstract

Gonorrhea is a sexually transmitted infection that remains a major public health concern in Thailand and globally. Thailand has been facing with the problem of antimicrobial resistance (AMR) in *Neisseria gonorrhoeae*. From the 10-year antibiotic susceptibility monitoring of *Neisseria gonorrhoeae* at Bangrak STIs Center, 8 of the 3,660 total cases were reported getting infected with the “watch list” AMR Gonorrhea. It was found that the isolates from the 6 cases had reached alert value of Azithromycin sensitivity test and revealed Azithromycin non-susceptibility. Two isolates reached the alert Cefixime minimal inhibitory concentration (MIC) but only 1 of them was not susceptible to Cefixime. However, there was no gonorrhea case report with Ceftriaxone non-susceptibility. The isolates that demonstrated Azithromycin non-susceptibility were found in genitalia, throat and anus, while 2 isolates that had Cefixime susceptibility test above MIC break point were found only in urethra. In Thailand, the first detected case of antibiotic non-susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* was reported in 2017 and the trend has been increased. Therefore, the area coverage of AMR surveillance system in *Neisseria gonorrhoeae* should be expanded in Thailand. Laboratory tests should be required in gonorrhea diagnosis to guide the proper antibiotics use for reducing the problems regarding AMR in the future.

Correspondence: Rossaphorn Kittiyaowamarn

E-mail: rossaphorn@gmail.com

คำสำคัญ

โรคหนองใน, เชื้อหนองใน,
การเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยา

Keywords

Gonorrhea, *Neisseria gonorrhoeae*,
Antimicrobial resistance *N. gonorrhoeae* monitoring

บทนำ

หนองในเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่เป็นปัญหาระดับโลก โดยประมาณการว่ามีผู้ป่วยที่เป็นโรคหนองใน 82.4 ล้านคนต่อปี⁽¹⁾ สำหรับประเทศไทย สถานการณ์หนองในเมื่อปี 2563 ถูกรายงานเป็นอันดับ 2 รองจาก ซิฟิลิส โดยอัตราป่วยอยู่ที่ 11.67 รายต่อประชากร 100,000 คน⁽²⁾ โรคหนองในเกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Neisseria gonorrhoeae* ซึ่งสามารถติดต่อได้ในทุกช่องทางของการมีเพศสัมพันธ์ที่ไม่ป้องกัน ไม่ว่าจะเป็นการมีเพศสัมพันธ์ทางปาก อวัยวะเพศ หรือทวารหนัก⁽³⁾

แนวทางการวินิจฉัยโรคหนองในของประเทศไทย มีความแตกต่างกันขึ้นกับบริบทของพื้นที่ ในสถานพยาบาลที่ไม่มีเครื่องมือในการวินิจฉัยโรคและร้านขายยาจะอาศัยการซักประวัติอาการสำคัญ และประวัติเสี่ยงเพื่อการวินิจฉัย และให้การรักษา (syndromic management)

ซึ่งมีโอกาสนี้จะมีการให้ยาปฏิชีวนะเกินความจำเป็น⁽⁴⁾ จากการศึกษาของ Sirivongrangson P, Girdthep N, Sukwicha W, Buasakul P, Tongtoyai J, Weston E, et al. (2017) พบว่าผู้ชายที่มีอาการปัสสาวะแสบขัดหรือมีหนองไหลจากท่อปัสสาวะมีโอกาสที่ไม่เจอเชื้อหนองในเกือบร้อยละ 50⁽⁵⁾ ดังนั้นการรักษาตามอาการจะทำให้เกิดการใช้ยาปฏิชีวนะมากเกินไปจนความจำเป็น ซึ่งนำไปสู่การดื้อยาได้ แนวทางการรักษาหนองในของประเทศไทย ล่าสุด ปี 2562 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม cephalosporins (Ceftriaxone หรือ Cefixime) เป็นการรักษาด้วยยาชนิดเดียว และแนะนำให้ตรวจหาเชื้อหนองในเทียมโดยเฉพาะ *Chlamydia Trachomatis* ร่วมด้วย หากไม่สามารถตรวจหาเชื้อหนองในเทียมได้ ควรให้การรักษาหนองในคู่กับการรักษาหนองในเทียมไปพร้อมกันด้วยยา Azithromycin หรือ Doxycycline⁽⁶⁾

ในปัจจุบันมีการรายงานเชื้อหนองในติดต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาในหลายประเทศ องค์การอนามัยโลกได้เล็งเห็นความสำคัญของปัญหานี้ และได้มีการเฝ้าระวังการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อหนองใน (*N. gonorrhoeae*) ในภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วโลก และพบว่าตั้งแต่ปี ค.ศ.1992 มีการดื้อยาและการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาไปยังประเทศต่าง ๆ มากกว่า 60 ประเทศ รวมทั้งประเทศไทย⁽⁷⁻⁸⁾ ซึ่งศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ได้ดำเนินการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยามาตั้งแต่ปี 2555 จนถึงปัจจุบัน โดยได้มีการจัดระบบเฝ้าระวังพิเศษสำหรับยาปฏิชีวนะที่ใช้ในผู้ป่วยหนองใน ได้แก่ Ceftriaxone, Cefixime และ Azithromycin การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับรายงานค่าความไวอยู่ในเกณฑ์เฝ้าระวังเพื่อนำไปวางแผนมาตรการเฝ้าระวังควบคุมโรคหนองในดื้อยาต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

การเก็บข้อมูลย้อนหลังจากการเฝ้าระวังผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหนองในจากการเพาะเลี้ยงเชื้อแล้วนำมาทดสอบหาค่าความไวของเชื้อต่อยา จากแผ่นทดสอบยาปฏิชีวนะด้วยวิธี Epsilon-meter test (Etest, BioMerieux, France) ตั้งแต่ 1 มกราคม 2555 ถึง 10 มิถุนายน 2565 โดยได้ทำหนังสือขออนุญาตการใช้ข้อมูลผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงระยะเวลาที่เฝ้าระวังจากผู้อำนวยการกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โดยไม่มีการเก็บข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วย การศึกษานี้สนใจศึกษาข้อมูลของยาปฏิชีวนะ 3 ชนิด ที่นำมาทดสอบค่าความไวของเชื้อ ได้แก่ Ceftriaxone,

Cefixime และ Azithromycin ซึ่งใช้เกณฑ์การแปลผลความไวต่อยาปฏิชีวนะ ตามมาตรฐาน Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) ระบุเกณฑ์ค่าทดสอบความไวของเชื้อ *N. gonorrhoeae* ต่อยาปฏิชีวนะดังต่อไปนี้ Ceftriaxone ≤ 0.25 ug/ml, Cefixime ≤ 0.25 ug/ml และ Azithromycin ≤ 1 ug/ml ถ้าค่าทดสอบความไวสูงกว่าเกณฑ์ ถือว่าไม่ไวต่อยาปฏิชีวนะดังกล่าว (Non-susceptible) และถ้าอยู่ในค่าดังกล่าวข้างต้น ให้รายงานผลว่ายาปฏิชีวนะมีความไวต่อยา (Susceptible) โดยที่มาตรฐานการแปลผลนี้ไม่ได้รับมูลค่าของเชื้อดื้อยา (resistance) ไว้⁽⁹⁾

ส่วนค่าเฝ้าระวังของศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ระบุเกณฑ์ค่าทดสอบความไวของเชื้อ *N. gonorrhoeae* ต่อยาปฏิชีวนะ (MIC break point or alert value) ดังต่อไปนี้ Ceftriaxone ≥ 0.25 ug/ml, Cefixime ≥ 0.25 ug/ml และ Azithromycin ≥ 2 ug/ml

ในการศึกษานี้ได้เริ่มจากการนำข้อมูลจากผลทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะที่เข้าเกณฑ์เฝ้าระวังมาศึกษาข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ลักษณะทางคลินิก ความเสี่ยงของการเกิดโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะก่อนมาโรงพยาบาล

ผลการศึกษา

จากการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยาตั้งแต่ 1 มกราคม 2555 ถึง 10 มิถุนายน 2565 พบว่ามีการเฝ้าระวังหนองในดื้อยาด้วยวิธี Etest โดยใช้แผ่นทดสอบยา Ceftriaxone เป็นจำนวน 3,660 ตัวอย่าง ใช้แผ่นทดสอบยา Cefixime เป็นจำนวน 3,285 ตัวอย่าง และใช้แผ่นทดสอบยา Azithromycin เป็นจำนวน 3,265 ตัวอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนตัวอย่างที่ได้ทำการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยาในแต่ละปีด้วยวิธี Etest โดยใช้แผ่นทดสอบยา Ceftriaxone, Cefixime และ Azithromycin

Table 1 Number of samples monitored yearly for resistant gonorrhea by Etest using Ceftriaxone, Cefixime, and Azithromycin test strips

ยาปฏิชีวนะ ที่ทดสอบ	ปี										1 ม.ค. ถึง 10 มิ.ย. 2565
	2555	2556	2557	2558	2559	2560	2561	2562	2563	2564	
Ceftriaxone	299	244	251	636	697	428	348	252	205	180	120
Cefixime	299	244	251	406	608	382	339	252	204	180	120
Azithromycin	260	169	251	397	609	382	416	276	205	180	120

ผลการศึกษาพบว่ามียีสต์ 8 ราย ที่มีค่า Azithromycin ≥ 2 ug/ml โดยนำมาศึกษาลักษณะทาง
ทดสอบความไวต่อยา Cefixime ≥ 0.25 ug/ml และ คลินิก ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะทางประชากร พฤติกรรมเสี่ยง และอาการทางคลินิกของผู้ป่วยหนองในที่ตรวจพบค่าความไวของยาปฏิชีวนะอยู่ในระดับที่เฝ้าระวัง

Table 2 Demographic characteristics, risk behavior, and the clinical symptoms of patients with gonorrhea in which antibiotic susceptibility were at the surveillance level

ราย	ปี	เพศ*	เพศ*	อายุ	อาชีพ	ช่องทางที่มี เพศสัมพันธ์	ประเภทคู่ เพศสัมพันธ์	อาการ	ประวัติการรักษา ก่อนพบแพทย์	ช่องทางที่พบติดเชื้อหนองใน	ค่าความไวต่อ ยาปฏิชีวนะ**	การรักษา
1	2560	MSM	MSM	19	นักเรียน	ปาก, อวัยวะ เพศ	คู่วัยคราและ ประจำ	หนองไหลจาก ท่อปัสสาวะ 3 วัน	ปฏิเสธ	ท่อปัสสาวะ	Azithromycin 2 ug/ml	Ceftriaxone 250 mg + Azithromycin 1 g
2	2562	F	F	25	ค้าขาย	ปาก, อวัยวะ เพศ	คู่วัยคราและ ประจำ	ปวดท้องน้อย 3 วัน	ซื้อยาปฏิชีวนะ ไม่ทราบชื่อ	ช่องคลอด	Azithromycin 4 ug/ml	Ceftriaxone 500 mg + Azithromycin 1 g
3	2562	MSM	MSM	16	นักเรียน	ปาก, ทวาร หนัก	คู่วัยคราและ ประจำ	มีตุ่มที่ทวารหนัก	ปฏิเสธ	ทวารหนัก	Azithromycin 2 ug/ml	Ceftriaxone 500 mg + Azithromycin 1 g
4	2563	MSM	MSM	31	ข้าราชการ	ปาก, อวัยวะ เพศ, ทวาร หนัก	คู่วัยครา	ไม่มีอาการ	ปฏิเสธ	ทวารหนัก	Azithromycin 128 ug/ml	Ceftriaxone 500 mg
5	2563	MSM	MSM	29	รัฐวิสาหกิจ	ปาก, อวัยวะ เพศ, ทวาร หนัก	คู่วัยคราและ ประจำ	หนองไหลจาก ท่อปัสสาวะ 10 วัน	ซื้อยาปฏิชีวนะ ไม่ทราบชื่อ	ท่อปัสสาวะ	Cefixime 0.25 ug/ml	Ceftriaxone 500 mg + Azithromycin 1 g
6	2565	F	F	29	รับจ้าง	อวัยวะเพศ	คู่ประจำ	ตกขาวผิดปกติ 5 วัน	ปฏิเสธ	ช่องคลอด	Azithromycin 2 ug/ml	Ceftriaxone 500 mg + Azithromycin 1 g
7	2565	M	M	23	นักเรียน	อวัยวะเพศ	หญิงบริการ	หนองไหลจาก ท่อปัสสาวะ 3 วัน	ปฏิเสธ	ท่อปัสสาวะ	Cefixime 0.5 ug/ml,	Ceftriaxone 500 mg + Doxycycline 14 วัน
8	2565	F	F	25	รับจ้าง	ปาก, อวัยวะ เพศ	คู่ประจำ	ไม่มีอาการ	ปฏิเสธ	ช่องคอ	Ceftriaxone 0.125 ug/ml	Ceftriaxone 500 mg + Doxycycline 14 วัน
											Azithromycin 2 ug/ml	

*MSM: Men who have sex with men, M: Male, F: Female

**ค่าความไวของยาปฏิชีวนะอยู่ในระดับที่เฝ้าระวัง Ceftriaxone ≥ 0.25 ug/ml, Cefixime ≥ 0.25 ug/ml และ Azithromycin ≥ 2 ug/ml

ผู้ป่วย 8 ราย อายุระหว่าง 16-31 ปี เป็นเพศชาย มากกว่าเพศหญิง (5:3) ในเพศชายทั้ง 5 ราย เป็นชาย ที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย 4 ราย และในเพศหญิง 3 ราย มี 1 รายที่เป็นหญิงที่มีเพศสัมพันธ์กับหญิง ผู้ป่วย 6 ราย มีความเสี่ยงของการเกิดโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ได้แก่ มีคู่นอนหลายคนในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา มีคู่นอนชั่วคราว หรือมีเพศสัมพันธ์กับหญิงบริการ ซึ่งทุกรายให้ประวัติ ไม่ได้สวมถุงยางอนามัยเป็นประจำ โดยอาการทางคลินิก ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยติดเชื้อหนองในที่อวัยวะเพศ ส่วนการติดเชื้อที่ทวารหนักและช่องคอพบว่ามีอาการ น้อยหรือไม่มีอาการเลย จากผลค่าทดสอบความไวต่อยา ปฏิชีวนะ พบว่าจำนวนผู้ป่วย 6 ราย ไม่ไวต่อยา Azithromycin เป็นจำนวนมากที่สุด รองลงมาเป็นยา Cefixime 2 ราย โดยไม่พบค่าความไวต่อยา Ceftriaxone อยู่ในระดับที่เฝ้าระวัง และมีเพียงผู้ป่วย 2 ราย ใน 8 ราย ที่ให้ประวัติ ซื้อยารักษาก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยทุกคนได้รับการ รักษาด้วยยาฉีด Ceftriaxone 250-500 mg เข้ากล้ามเนื้อ และทุกรายได้รับการนัดหมายเพื่อตรวจยืนยันว่าหาย จากโรคหนองใน โดยมีเพียงรายเดียวที่ไม่ได้กลับมาตาม นัด ในรายที่กลับมาตรวจยืนยันพบว่าไม่มีอาการหนองใน เมื่อตรวจด้วยวิธีเพาะเชื้อ (culture) ไม่พบภาวะติดเชื้อ หนองในเหลืออยู่ ส่วนในรายที่ไม่กลับมาตรวจซ้ำได้ โทรศัพท์สอบถามอาการและพบว่าไม่มีอาการผิดปกติ เช่นเดียวกัน

วิจารณ์

โรคหนองในเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จากข้อมูลทางระบาดวิทยาในประเทศไทยพบว่า มากกว่า ร้อยละ 50 เกิดโรคในช่วงอายุ 15-24 ปี⁽²⁾ ซึ่งสอดคล้อง กับการรายงานโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ของประเท สหรัฐอเมริกา ที่เกิดโรคในช่วงอายุ 15-24 ปี⁽¹⁰⁾ อย่างไร ก็ตาม ไม่มีรายงานว่าโรคหนองในดื้อยามักเจอใน กลุ่มคนช่วงอายุนี้นี้ จากการศึกษาข้างต้นพบผู้ป่วย ส่วนใหญ่อายุมากกว่า 24 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับรายงาน การเฝ้าระวังในประเทศอังกฤษช่วงปี ค.ศ. 2007-2011 พบว่าโอกาสการเกิดหนองในดื้อยาจะเพิ่มขึ้นในคนที่

อายุมากกว่า 13-19 ปี⁽¹¹⁾ โดยที่ความเสี่ยงในการเปลี่ยน คู่นอนบ่อยๆ ส่งผลให้เกิดโรคหนองในดื้อยาที่เพิ่ม มากขึ้น⁽¹²⁻¹³⁾ โรคหนองในสามารถเกิดโรคได้ในอวัยวะ อื่นที่นอกเหนือจากอวัยวะเพศ เช่น ช่องคอ และทวาร หนัก อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยจะขึ้นอยู่กับ ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ การติดเชื้อที่อวัยวะเพศชาย (ท่อปัสสาวะ) ผู้ป่วยชายส่วนใหญ่มีอาการหนองไหลหรือ ปัสสาวะแสบ ร้อยละ 95 แต่การติดเชื้อที่อวัยวะเพศหญิง (ท่อปัสสาวะหรือปากมดลูก) ช่องคอ และทวารหนัก ส่วน น้อยที่มีอาการ⁽³⁾ รายงานการระบาดส่วนใหญ่จึงพบ ในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง และเป็นชายที่มีเพศสัมพันธ์ กับชาย ซึ่งมีหลายรายงานที่ได้ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชายมีโอกาสเกิดโรค หนองในดื้อยามากกว่าชายที่มีเพศสัมพันธ์กับหญิง⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ โดยมีสมมติฐานจากการเดินทางที่เป็นไปได้โดยง่ายทำให้ มีโอกาสมีเพศสัมพันธ์กับคู่นอนจากพื้นที่อื่น ๆ และเข้า ถึงเชื้อหนองในดื้อยาได้มากขึ้น⁽¹⁵⁾ ผลการศึกษานี้พบว่า ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นผู้ชาย และเป็นชายที่มีเพศสัมพันธ์ กับชาย นอกจากเรื่องเพศจะมีความสัมพันธ์กับระบาด วิทยาของโรคหนองในดื้อยาแล้ว ช่องทางการมีเพศสัมพันธ์ ยังมีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหนองใน ดื้อยาดังนี้ มีหลายรายงานที่ระบุว่า การติดเชื้อหนองใน ดื้อยามีโอกาสพบมากที่บริเวณช่องคอ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ เนื่องจากยา ปฏิชีวนะที่ใช้รักษาการติดเชื้อหนองในในช่องคอมีโอกาส ที่จะไม่เพียงพอที่จะกำจัดโรคหนองในที่ช่องคอและ พัฒนาให้เกิดการดื้อยาตามมา⁽¹⁵⁾ การศึกษานี้ผู้ติดเชื้อ ที่ติดเชื้อที่อื่นนอกจากอวัยวะเพศ 3 ราย มีเพียง 1 ราย ที่ติดเชื้อทางช่องคอ โดยที่ผู้ที่ติดเชื้อที่คอไม่มีอาการ ส่วนผู้ที่ติดเชื้อทางทวารหนัก 2 ราย มี 1 ราย ที่ไม่มีอาการ และอีก 1 ราย ที่มาด้วยเหตุทางทวารหนักซึ่งไม่เกี่ยวข้อง กับการเป็นหนองใน

เนื่องจากผู้ติดเชื้อโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ การคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงมีความสำคัญใน การวินิจฉัยการติดเชื้อหนองใน ปัจจุบันการคัดกรองโรค หนองในมีหลายวิธี ได้แก่ การย้อมสีแกรม (Gram stain)

การเพาะเชื้อ (culture) การตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อหนองใน (Nucleic amplification testing for *Neisseria gonorrhoeae*) การเลือกการตรวจทางห้องปฏิบัติการจำเป็นต้องทราบข้อดีและข้อเสียในแต่ละวิธีเพื่อที่จะสามารถเลือกได้อย่างเหมาะสม การใช้ Gram stain มีความสะดวกง่าย และราคาถูก แต่ความไวในการตรวจสูงเฉพาะผู้ชายที่มีอาการหนองไหลจากท่อปัสสาวะ (ความไวร้อยละ 95–99) แต่ในช่องทางอื่นๆ ความไวจะลดลงเกือบร้อยละ 50 โดยผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทั้งสองราย (รายที่ 4 และรายที่ 8) ในการศึกษาขึ้นตรวจไม่พบ Gram negative diplococci ในเซลล์ของเม็ดเลือดขาวด้วยวิธี Gram stain จากช่องคอและทวารหนักแต่สามารถตรวจพบเชื้อหนองในจากการเพาะเชื้อ และเมื่อนำไปทดสอบค่าความไวต่อยาปฏิชีวนะ พบว่าค่าทดสอบความไวต่อ Azithromycin ≥ 2 ug/ml ดังนั้นวิธีนี้จึงไม่นิยมนำมาใช้คัดกรองในผู้ที่ไม่มีอาการ⁽³⁾

ในขณะที่การตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อหนองใน (Nucleic amplification testing for *Neisseria gonorrhoeae*) มีความไวและความจำเพาะที่สูง (ความไวร้อยละ 98.7 และความจำเพาะร้อยละ 100)⁽¹⁹⁾ สามารถตรวจได้ง่าย ให้ผลไวแต่ราคาแพง (ค่าตรวจประมาณ 1,000–3,000 บาทต่อครั้ง) และไม่สามารถนำไปทดสอบค่าความไวของยาปฏิชีวนะต่อได้ วิธีนี้จึงเหมาะสำหรับใช้คัดกรองโรคหนองใน ในผู้ที่มีความเสี่ยงโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์แต่ไม่มีอาการ

โรคหนองในเป็นโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียที่มีความสามารถเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมหรือสามารถรับสารพันธุกรรมที่ดีเยี่ยมจากแบคทีเรียอื่น ๆ หรือสิ่งแวดล้อม⁽²⁰⁾ การเพาะเชื้อเป็นวิธีเดียวที่จะสามารถนำเชื้อไปต่อยอดการทดสอบค่าความไวของยาปฏิชีวนะและนำไปสู่การเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยาได้ การตรวจด้วยวิธีเพาะเชื้อหนองในให้ความไวและความจำเพาะที่สูงขึ้น (ความไวร้อยละ 86.2 และความจำเพาะ ร้อยละ 99.8)⁽¹⁹⁾ แต่มีความยุ่งยากในการเตรียมการเพาะเชื้อที่แตกต่างจากแบคทีเรียตัวอื่น เนื่องจากต้องเลือกอาหารเลี้ยงเชื้อ (culture media) ที่เหมาะสมกับเชื้อหนองในโดยเฉพาะ

ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ได้มีการจัดหาอาหารเลี้ยงเชื้อในลักษณะนี้เตรียมไว้ก่อนล่วงหน้า และต้องเพาะเลี้ยงเชื้อในสภาพแวดล้อมที่มีคาร์บอนไดออกไซด์สูง ทำให้การเพาะเชื้อจึงไม่เป็นที่นิยมทำ ศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ตั้งอยู่ที่กรุงเทพมหานครได้ดำเนินการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยา โดยการทดสอบค่าความไวของยาปฏิชีวนะต่อ *Neisseria gonorrhoeae* เฉลี่ย 300 กว่าตัวอย่างต่อปี ถ้าเปรียบเทียบกับจำนวนผู้ติดเชื้อที่รายงานว่าเป็นโรคหนองในจากรายงาน 506 ที่จำนวน 7,750 คน ในปี 2563⁽²⁾ จะพบว่ามีจำนวนผู้ติดเชื้อที่ได้รับการเฝ้าระวังที่ศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ คิดเป็นสัดส่วนประมาณร้อยละ 4 ของจำนวนผู้ติดเชื้อหนองในในรายงาน 506 จากการศึกษาการเฝ้าระวังในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาพบว่าปี 2560 เป็นปีแรกที่มีการรายงานผลทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาหนองใน ซึ่งยาปฏิชีวนะที่พบว่าไม่ไว คือ ยา Azithromycin (MIC 2 ug/ml) โดยประเทศไทยเริ่มมีการรายงานตามหลังจากประเทศอื่นๆ ที่เริ่มมีการรายงานในช่วงกลางถึงปลายทศวรรษ 1990⁽⁷⁾ หลังจากที่ได้พบการรายงานในประเทศไทยได้ 1 ปี มีรายงานเชื้อหนองในดื้อยาในระดับสูง (High level resistance) ต่อยา Azithromycin ในประเทศอังกฤษซึ่งเป็นชาวอังกฤษที่ให้ประวัติว่าเพิ่งเดินทางกลับจากประเทศไทยและมีเพศสัมพันธ์กับหญิงไทยในระหว่างที่พำนักในประเทศไทย⁽²⁰⁾ ปัจจุบันได้มีการรายงานหนองในดื้อยาหรือค่าความไวลดลงต่อยา Azithromycin เพิ่มขึ้นทั่วโลก⁽⁷⁾

ในปี 2558 ศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้รักษาโรคหนองในโดยใช้ยาคู่กันระหว่างยา Ceftriaxone 250 mg และ Azithromycin 1 g เพื่อให้ยา Azithromycin ช่วยเสริมประสิทธิภาพของยา Ceftriaxone ในการกำจัดเชื้อหนองใน⁽²¹⁾ แต่เนื่องจากยังมีความเห็นขัดแย้งว่ายา Azithromycin สามารถช่วยเสริมประสิทธิภาพของยา Ceftriaxone ในการรักษาได้หรือไม่ ร่วมกับสถานการณ์ปัญหาค่าความไวต่อยา Azithromycin ในประเทศสหรัฐอเมริกาและทั่วโลก

เพิ่มสูงขึ้น⁽⁷⁾ ทางศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกาจึงพิจารณา Azithromycin ออกจากคำแนะนำการรักษาโรคหนองใน ปี 2564⁽²²⁾

จากข้อมูลสถานการณ์ความไม่ไวต่อยา Azithromycin ของประเทศไทยและหลายประเทศทั่วโลก ประเทศไทยจึงยกเลิกคำแนะนำแนวทางการรักษาโรคหนองใน ปี 2558 จากเดิมให้ใช้ Azithromycin เป็นยาตัวเดียวในแนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยเพศชาย กลุ่ม Cephalosporins⁽²³⁾ เปลี่ยนเป็นแนะนำให้ Azithromycin 2 g คู่กับ Gentamicin 160–240 mg แทนในแนวทางการรักษาโรคหนองใน ปี 2562⁽⁶⁾

แม้ว่าจากการศึกษานี้จะพบเพียง 1 รายที่มีความไวต่อยา Cefixime ลดลง และมีผู้ป่วยที่พบค่าความไวต่อยา Ceftriaxone 0.125 mg/ml ซึ่งไม่ถึงค่าที่เฝ้าระวัง แต่ถือเป็นสัญญาณเตือนให้เห็นแล้วว่าแนวทางการรักษาโรคหนองในที่เดิมมีคำแนะนำให้ใช้ Cefixime จำเป็นที่จะต้องมีการเปลี่ยนแปลงและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด รายงานต่าง ๆ เหล่านี้แสดงให้เห็นถึงปัญหาหนองในดื้อยาซึ่งกำลังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศในอนาคตอันใกล้

สรุป

ข้อมูลการเฝ้าระวังหนองในดื้อยาในประเทศไทยมีความสำคัญต่อการตัดสินใจในการทบทวนมาตรฐานการรักษาโรคหนองในที่ใช้ในประเทศไทย และยังเป็นข้อมูลสำคัญที่แสดงสถานการณ์การดื้อยาทั้งในระดับเอเชียและระดับโลก การศึกษานี้ได้ข้อมูลจากการเฝ้าระวังเชื้อหนองในดื้อยาของศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ซึ่งมีการเฝ้าระวังนานเป็นระยะเวลา 10 ปี ทำให้สามารถแสดงถึงแนวโน้มของการดื้อยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาโรคหนองในได้เป็นอย่างดี แม้ว่าข้อมูลนี้ไม่สามารถเป็นตัวแทนของข้อมูลโรคหนองในดื้อยาของประเทศไทยได้ แต่เป็นศูนย์เฝ้าระวังหนองในดื้อยาที่ใหญ่ที่สุดในประเทศไทยซึ่งสามารถสะท้อนให้เห็นปัญหาที่กำลังจะเกิดขึ้นได้ การเพิ่มความเข้มแข็งให้กับหน่วยงานที่เฝ้าระวังหนองใน

ดื้อยาในส่วนภูมิภาคจะช่วยให้ประเทศไทยมีข้อมูลในการเฝ้าระวังและป้องกันหนองในดื้อยาในระดับประเทศ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังหนองในดื้อยา ศูนย์การแพทย์บางรักด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ผู้สนับสนุนโครงการยกระดับการเฝ้าระวังการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อหนองใน ในประเทศไทย (Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (E-GASP) in Thailand) และคลินิกบางรักสำหรับความพยายามในการเฝ้าระวังหนองในดื้อยา

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization (WHO). Sexually transmitted infections (STIs) [Internet]. [cited 2022 Mar 22]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
2. National Disease Surveillance Report 506. Sexually transmitted infections [Internet]. [cited 2022 Jun 19]. Available from: <http://doe.moph.go.th/surdata/index.php> (in Thai)
3. Hook EW, Handfield HH. Gonococcal Infections in the Adult. In: Holmes KK, Sparling F, Stamm WE, et al, editors. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 627–42.
4. Thavornwattanayong W. Rational Drug Use in Community Pharmacy: RDU Pharmacy [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/uploads/archives_file/20191011103233.pdf (in Thai)
5. Sirivongrangson P, Girdthep N, Sukwicha W, Buasakul P, Tongtoyai J, Weston E, et al. The first year of the global enhanced gonococcal antimicrobial surveillance programme (EGASP) in Bangkok, Thailand, 2015–2016. PLoS One.

- 2018;13(11):2015–6.
6. Kittiyaowamarn R, Kongtian S, editors. Gonorrhea Treatment Guideline in Thailand 2019. 1st ed. Bangkok: Bangrak STIs Center; 2019. (in thai)
 7. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, evolution, and future. Clin Microbiol Rev. 2014;27(3):587–613.
 8. World Health Organization (WHO). Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP) [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 22]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/gonococcal-antimicrobial-surveillance-programme>
 9. Lewis II JS, Weinstein MP, Bobenchik AM, Campeau S, Cullen SK, Galas MF. Zone Diameter and MIC Breakpoints for *Neisseria gonorrhoeae*. Clin Lab Stand Inst. 2022;1:90–2.
 10. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases (STDs): Life Stages and Populations [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/life-stages-populations/adolescents-youngadults.htm>
 11. Ison CA, Town K, Obi C, Chisholm S, Hughes G, Livermore DM, et al. Decreased susceptibility to cephalosporins among gonococci: Data from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) in England and Wales, 2007–2011. Lancet Infect Dis. 2013;13(9):762–8.
 12. Hook EW, Brady WE, Reichart CA, Upchurch DM. Determinants of emergence of antibiotic-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. J Infect Dis. 1989;159(5):900–7.
 13. Trecker MA, Waldner C, Jolly A, Liao M, Gu W, Dillon JAR. Behavioral and socioeconomic risk factors associated with probable resistance to ceftriaxone and resistance to penicillin and tetracycline in *Neisseria gonorrhoeae* in Shanghai. PLoS One. 2014;9(2):1–9.
 14. Public Health England. Sexually transmitted infections (STIs) [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 22]. Available from: <https://www.gov.uk/government/statistics/sexually-transmitted-infections-stis-annual-data-tables>
 15. Rashighi M, Harris JE. *Neisseria gonorrhoeae* Antimicrobial Resistance among Men who Have Sex with Men and Men who Have Sex with Women, the Gonococcal Isolate Surveillance Project, 2005–2010. Physiol Behav. 2017;176(3):139–48.
 16. Cole MJ, Spiteri G, Town K, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, et al. Risk factors for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. Sex Transm Dis. 2014;41(12):723–9.
 17. Wind CM, Schim Van Der Loeff MF, Van Dam AP, De Vries HJ, Van Der Helm JJ. Trends in antimicrobial susceptibility for azithromycin and ceftriaxone in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in amsterdam, the Netherlands, between 2012 and 2015. Eurosurveillance. 2017;22(1).
 18. Town K, Obi C, Quaye N, Chisholm S, Hughes G. Drifting towards ceftriaxone treatment failure in gonorrhoea: risk factor analysis of data from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme in England and Wales. Sex Transm Infect. 2017;93(1):39–45.
 19. Serra-pladevall J, Caballero E, Roig G, Juvé R, Barbera MJ, Andreu A. Comparison between conventional culture and NAATs for the microbiological diagnosis in gonococcal infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;8–10.

20. Eyre DW, Sanderson ND, Lord E, Regisford-Reimmer N, Chau K, Barker L, et al. Gonorrhoea treatment failure caused by a *Neisseria gonorrhoeae* strain with combined ceftriaxone and high-level azithromycin resistance, England, February 2018. *Eurosurveillance*. 2018;23(27):1-6.
21. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guideline, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(3):1-136.
22. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187.
23. Kongkerkiat N, Kittiyaowaman R, Daengsaard E, editors. Sexually transmitted infections treatment guideline 2015. 2nd ed. Bangkok: Aksorn Graphic and Design; 2015. (in Thai)