รายงานวิจัย

Research Article

อาการทางคลินิกและผลความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ Group A Streptococcus ในเด็กที่มาด้วยอาการไข้และเจ็บคอในโรงพยาบาลตติยภูมิ

Clinical Manifestations and Susceptibility Pattern of Group A Streptococcal Pharyngitis in Children Presented with Acute Fever and Sore Throat in a Tertiary Hospital

ศรัญญา ศรีจันท์ทองศิริ ไกลตา ศรีสิงห์**

Sarunya Srijuntongsiri Klaita Srisingh**

*ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก

*Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Naresuan University Hospital, Phitsanulok

Corresponding author e-mail address: sarnyachin@gmail.com

Received: June 9, 2020

Revised: September 8, 2020

Accepted: September 13, 2020

Abstract

Acute sore throat in children is usually caused by viruses. Group A Streptococcus is the most common bacteria that triggers this infection. This prospective study was intended to evaluate the clinical manifestations of group A streptococcal pharyngitis and its susceptibility to antibiotics in children. Throat swabs were acquired from 134 children aged 1-15 years who presented with acute fever and sore throat at the Pediatric Outpatient Department of Naresuan University Hospital between May 1, 2016 and April 30, 2017. Cultures were positive for group A streptococcus in 10 patients (7.5%) and negative group A streptococcus result in 124 patients (92.5%). Acute pharyngitis was diagnosed in 42.6% of the patients. During physical examination, most patients had tonsillar exudate, palatal petechiae and scarlatiniform rash. The scarlatiniform rash contributed significantly to the diagnosis of group A streptococcal infection [30% vs 4.8%; p = 0.002, OR 8.43 (95%CI 1.73-40.99)] as compared to the culture negative group. Group A streptococcus isolates were completely sensitive to penicillin and resistant to macrolides (10%). Thus, a child with fever, sore throat which lasts for seven days and with accompanying scarlatiniform rash due to streptococcus group A infection can be given penicillin treatment.

Keywords: Group A streptococcus, pharyngitis, throat culture

Buddhachinaraj Med J 2020;37(2):206-16.

บทคัดย่อ

อาการเจ็บคอในเด็กมักเกิดจากไวรัส ส่วนแบคทีเรียที่พบบ่อยเกิดจากเชื้อสเตรปโตคอคคัสกรุ๊ปเอ การศึกษาแบบไปข้างหน้านี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินอาการทางคลินิกของคออักเสบจากเชื้อสเตรปโตคอคคัสกรุ๊ปเอและผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะในเด็ก ศึกษาระหว่าง 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2560 ในเด็กอายุ 1-15 ปีที่เข้ารับการรักษาด้วยอาการไข้และเจ็บคอภายใน 7 วันที่แผนกผู้ป่วยเด็กของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร มีผู้ป่วย 134 คน ผลการเพาะเชื้อในคอพบเชื้อสเตรปโตคอคคัสกรุ๊ปเอ 10 คน (ร้อยละ 7.5) และไม่พบสเตรปโตคอคคัสกรุ๊ปเอ 124 คน (ร้อยละ 92.5) ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคคออักเสบร้อยละ 42.6 โดยกลุ่มที่ผลเพาะเชื้อพบสเตรปโตคอคคัสกรุ๊ปเอนั้นตรวจร่างกายพบต่อมทอนซิลอักเสบเป็นหนอง จุดเลือดออกที่เพดานอ่อน และผื่น โดยพบผื่น scarlatiniform rash ในกลุ่มที่พบเชื้อสเตรปโตคอคคัสกรุ๊ปเอมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เชื้อไวต่อยาเพนนิซิลินทั้งหมดและดื้อยากลุ่มแมคโคไรด์ร้อยละ 10 นั่นคือเด็กที่มีอาการไข้และเจ็บคอภายใน 7 วันร่วมกับอาการผื่น scarlatiniform rash ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสกรุ๊ปเอรักษาได้ผลดีด้วยยากลุ่มเพนนิซิลิน

คำสำคัญ: สเตรปโตคอคคัสกรุ๊ปเอ, คออักเสบ, เพาะเชื้อในคอ
พุทธชินราชเวชสาร 2563;37(2):206-16.

บทนำ

อาการเจ็บคอในเด็กมีสาเหตุเกิดจากการติดเชื้อไวรัสร้อยละ 70 เช่น adenovirus, influenza, parainfluenza, rhinovirus ส่วนเชื้อแบคทีเรียนั้นสาเหตุเกิดจากการติดเชื้อเสตรปโตคอคคัสกรุ๊ปเอ (group A streptococcus: GAS) หรือ *Streptococcus pyogenes* ร้อยละ 15-30 รองลงมา ได้แก่ group G, group C streptococci และ anaerobe ซึ่ง GAS เป็นแบคทีเรียกรัมบวก รูปร่างกลม เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคที่รุนแรงน้อยถึงรุนแรงมากจนเสียชีวิตได้ เช่น คออักเสบ ทอนซิลอักเสบ ติดเชื้อในกระแสเลือด เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และติดเชื้อที่ผิวหนัง รวมถึงทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการติดเชื้อ ได้แก่ ไข้รูมาติกและภาวะไตอักเสบหลังการติดเชื้อหากได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม[1-3]

สำหรับในเด็กอายุ 5-15 ปีที่ติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบนพบความชุกของการติดเชื้อ GAS ร้อยละ 15-30[1-3] สำหรับผู้ใหญ่พบความชุกของการติดเชื้อ GAS น้อยกว่าคือร้อยละ 5-15[4-5] ในประเทศไทยพบความชุกของการติดเชื้อ GAS โดยรวมร้อยละ 3.8-7.9[6] ในต่างประเทศมีแนวทางการดูแลผู้ใหญ่ที่มีอาการไข้และเจ็บคอโดยใช้ Centor criteria[7] กับการตรวจแอนติเจนของเชื้อ GAS หรือ rapid antigen detection test ซึ่งได้ผลเร็วและมีความจำเพาะสูง ช่วยให้สามารถวินิจฉัยโรคได้ถูกต้องและรวดเร็วขึ้น ส่วนประเทศไทยตามแนวทางของการดูแลรักษาโรคติดเชื้อเฉียบพลันระบบหายใจในเด็กซึ่งใช้ Centor หรือ Mclsaac Score (modified Centor score)[8-11] ซึ่งเพิ่มอายุของผู้ป่วยอีก 1 ข้อในการวินิจฉัยโรคคออักเสบจากเชื้อ GAS ได้แก่ 1. ทอนซิลอักเสบเป็นหนองหรือบวมแดงจัด (+1 คะแนน) 2. ต่อมน้ำเหลืองที่คอส่วนหน้าโตกดเจ็บ (+1 คะแนน) 3. ไข้สูงมากกว่า 38 องศาเซลเซียส (+1 คะแนน) 4. ไม่ไอ (+1 คะแนน) 5. อายุ 3-14 ปี (+1 คะแนน) อายุ 15-44 ปี (0 คะแนน) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี (-1 คะแนน) หากได้คะแนนรวม 4 คะแนนมีโอกาสเกิดจากการติดเชื้อ GAS ร้อยละ 51-56[10-12] และนำมาพิจารณาแนวทางการให้ยาปฏิชีวนะรักษาซึ่งใช้ได้ทั้งผู้ใหญ่และเด็ก เดิม Centor score ใช้กับผู้ใหญ่เท่านั้น เกณฑ์การให้คะแนนตามลักษณะอาการทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคออักเสบจาก GAS ดังข้อ 1-4 ดังกล่าวข้างต้นโดยไม่นับเกณฑ์ของอายุ แต่เนื่องจากผลการตรวจร่างกายอาจมีอาการคล้ายคลึงกับการติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น Epstein Barr virus (EBV) ซึ่งทำให้เกิดโรค infectious mononucleosis หรือ adenovirus ในเด็กที่ทำให้เกิดอาการไข้ ทอนซิลบวมแดงเป็นหนอง และต่อมน้ำเหลืองที่คอโตได้เช่นกัน ดังนั้น การวินิจฉัยโรคคออักเสบจากเชื้อ GAS จึงใช้การเพาะเชื้อในคอเป็นมาตรฐาน (gold standard)[1]

ทั้งนี้การรักษาที่ถูกต้องช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคได้โดยเฉพาะการเกิดฝีหลังคอหอย (retropharyngeal abscess) หนองที่บริเวณทอนซิล (peritonsillar abscess) ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ ไตอักเสบ และไข้รูมาติก รวมถึงลดอาการ ระยะเวลาการป่วย และการแพร่กระจายเชื้อได้[13] ปัจจุบันพบการใช้ยาปฏิชีวนะในเด็กที่มีไข้และเจ็บคอมากขึ้น หากแพทย์ผู้ดูแลให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็นอาจทำให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ ซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วย ทั้งยังเสี่ยงต่อการแพ้ยา[14-15] และหากเป็นการติดเชื้อ EBV เมื่อได้รับยากลุ่ม ampicillin ซึ่งทำให้เกิดผื่นอาจทำให้แพทย์ผู้ดูแลคิดว่าเป็นการแพ้ยาได้ นอกจากนี้พบการดื้อยากลุ่ม macrolide ของเชื้อ GAS เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 20-25 ในพื้นที่ที่ใช้ยา macrolides อย่างแพร่หลาย เช่น อิตาลี ฝรั่งเศส ซึ่งในประเทศสหรัฐอเมริกาพบการดื้อยาร้อยละ 5-8[1,16] เนื่องจากการใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลในการรักษาโรคทางเดินหายใจส่วนต้น การศึกษานี้จึงมี*วัตถุประสงค์*เพื่อประเมินอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อ GAS ที่มาด้วยไข้และเจ็บคอภายใน 7 วัน รวมทั้งความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ได้รับ เพื่อประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการไข้และเจ็บคอ

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ครั้งนี้ศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 1-15 ปีที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยเด็กของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรด้วยอาการไข้และเจ็บคอไม่เกิน 7 วันระหว่างวันที่ 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2560 การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตร estimating the infinite population proportion ค่าแอลฟา error 0.05 และจากการศึกษาในประเทศไทยซึ่งพบความชุกของ GAS ในทางเดินหายใจส่วนต้นเท่ากับร้อยละ 3.8-7.9[17-18] ได้จำนวน 112 คน และได้เพิ่มจำนวนตัวอย่างเผื่อการสูญหายจากการติดตามข้อมูลร้อยละ 10 ได้จำนวนทั้งหมด 124 คน โดยต้องได้รับความยินยอมจากผู้ปกครองและจากเด็กอายุ 7-15 ปี ไม่รวมผู้ป่วยที่มีอาการของการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง เช่น หลอดลมอักเสบ หลอดลมฝอยอักเสบ ปอดบวม มีแผลในปากชัดเจน (เช่น herpangina, herpetic gingivostomatitis, aphthous ulcer) มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จะได้รับการดูแลจากแพทย์ผู้รักษาตามมาตรฐาน เก็บข้อมูลส่วนบุคคล ประวัติ อาการและอาการแสดง การตรวจร่างกาย การวินิจฉัยโรค และการรักษา รวมถึงเพาะเชื้อในคอ (throat swab) ทุกคนเพื่อหาการติดเชื้อ GAS โดยใช้ไม้กดลิ้นแล้วใช้ไม้พันสำลีปลอดเชื้อ (swab) ป้ายบริเวณทอนซิลและคอหอยด้านหลังหรือตรงตำแหน่งที่มีหนอง ไม่ให้โดนลิ้นหรือริมฝีปาก ใส่หลอดปราศจากเชื้อ และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทันทีหรือภายใน 1 ชั่วโมง ซึ่งห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรจะเพาะเชื้อแบคทีเรียใน 5% sheep blood agar และ incubated ที่อุณหภูมิ 35 $\pm$ 2 องศาเซลเซียสใน 5% CO_2 นาน 20-24 ชั่วโมง หากมีโคโลนีขึ้นลักษณะเป็น beta-hemolysis จะย้อมกรัม catalase test และหาความไวต่อ bacitracin disc รวมทั้งทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะโดยอ้างอิงตาม Clinical and Laboratory Standards Institute Criteria (CLSI)

คณะผู้วิจัยบันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วยและแจ้งผลการเพาะเชื้อในคอแก่ผู้ปกครองของผู้ป่วย ติดตามอาการทางโทรศัพท์หลังได้รับการรักษา วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป นำเสนอข้อมูลเป็นค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และควอไทล์ เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่ผลการเพาะเชื้อในคอพบ GAS กับกลุ่มที่ผลการเพาะเชื้อในคอไม่พบ GAS ด้วยการทดสอบ chi-square, Fisher's exact, independent t และ Mann Whitney U วิเคราะห์ความเกี่ยวข้องของอาการทางคลินิกระหว่างทั้ง 2 กลุ่มด้วย Logistic regression กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 อนึ่ง การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ตามหนังสือรับรองเลขที่ 222/2015 ลงวันที่ 9 กันยายน พ.ศ 2558

ผลการศึกษา

ในช่วงเวลาที่ศึกษา (พฤษภาคม พ.ศ. 2559 ถึงเมษายน พ.ศ. 2560) มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาและได้รับความยินยอมจากผู้ปกครองก่อนเข้าร่วมทั้งหมด 134 คน (พบผู้ป่วยมากในช่วงเดือนกรกฎาคมและเดือนสิงหาคมของปีที่ศึกษา) เป็นเพศชาย 73 คน (ร้อยละ

54.5) ผลการเพาะเชื้อในคอพบเชื้อ GAS 10 คน (ร้อยละ 7.5) ไม่พบเชื้อ GAS 124 คน (ร้อยละ 92.5) ในกลุ่มไม่พบ GAS ในการศึกษานี้พบเชื้อ *S. aureus* 6 คน (ร้อยละ 4.5) และ *S. pneumoniae* 5 คน (ร้อยละ 3.7) สำหรับการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสไม่ได้ทำทุกคน จะทำในรายที่สงสัยเท่านั้น ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของอายุ 5 ปี โดยค่ามัธยฐานของอายุในกลุ่มที่พบเชื้อ GAS และไม่พบเชื้อ GAS เท่ากับ 8.5 และ 5 ปี ตามลำดับ (p = 0.011) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาของอาการก่อนมาโรงพยาบาลเท่ากับ 3 วันทั้งโดยรวมและรายกลุ่ม (p = 0.841) ผู้ป่วย 121 คน (ร้อยละ 90.3) ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกโดยผู้ป่วยที่พบเชื้อ GAS และไม่พบเชื้อ GAS ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก 10 คน (ร้อยละ 100) และ 111 คน (ร้อยละ 89.5) ตามลำดับ (p = 0.694) ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะก่อนมาพบแพทย์ 36 คน (ร้อยละ 26.6) เป็นผู้ป่วยที่พบเชื้อ GAS และไม่พบเชื้อ GAS 1 คน (ร้อยละ 10) และ 35 คน (ร้อยละ 28.2) ตามลำดับ (p = 0.387) สำหรับรายละเอียดของชนิดของยาปฏิชีวนะที่ได้รับก่อนมาพบแพทย์ ตลอดจนอาการและอาการแสดงดังตารางที่ 1 ส่วนการตรวจร่างกายพบผื่นแบบ scarlatiniform ในผู้ป่วย 9 คน (ร้อยละ 6.7) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่พบเชื้อ GAS และไม่พบเชื้อ GAS 3 คน (ร้อยละ 30) และ 6 คน (ร้อยละ 4.8) ตามลำดับ (p = 0.04) รายละเอียดของผลการตรวจร่างกายอื่น ๆ ดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยที่พบเชื้อ GAS มีโอกาสพบผื่นแบบ scarlatiniform มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบเชื้อ GAS 8.43 เท่า (OR = 8.43, 95%CI 1.73-40.99) ดังตารางที่ 2 ผู้ป่วยที่ผลการเพาะเชื้อในคอพบเชื้อ GAS 10 คนนั้นได้รับการวินิจฉัยเป็น acute tonsillitis/exudative tonsillitis 5 คน, acute pharyngitis และ scarlet fever อย่างละ 2 คน และไข้หวัดใหญ่ 1 คน มีคะแนน Mclsaac score 4 คะแนน 1 คน, 3 คะแนน 2 คน และ 2 คะแนน 6 คน ได้รับยาปฏิชีวนะ คือ amoxicillin 8 คน, cefixime 1 คน และไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ 1 คน โดยมีอาการดีขึ้นในเวลา 2-7 วันในกลุ่มที่ได้รับ amoxicillin แต่ผู้ที่ได้รับยา cefixime มีอาการดีขึ้นในเวลา 11 วัน ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยเด็ก จำแนกตามผลการเพาะเชื้อในคอ (n = 134)

ข้อมูลส่วนบุคคล/ทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)/ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3)/ค่าเฉลี่ย ± SD			p-value
	รวม (n = 134)	GAS positive (n = 10)	GAS negative (n = 124)	
เพศ				0.171[a]
ชาย	73 (54.5)	8 (80.0)	65 (52.4)	
หญิง	61 (45.5)	2 (20.0)	59 (47.6)	
อายุ (ปี)	5.00 (3, 8.25)	8.50 (6.5, 11)	5.00 (3, 8)	0.011[b]
ระยะเวลาของอาการ (วัน)	3.00 (2, 3)	3.00 (1, 3)	3.00 (2, 3)	0.841[b]
หอผู้ป่วย				0.694[a]
ผู้ป่วยนอก	121 (90.3)	10 (100.0)	111 (89.5)	
ผู้ป่วยใน	13 (9.7)	0	13 (10.5)	
การได้รับยาปฏิชีวนะก่อนมาพบแพทย์	36 (26.6)	1 (10.0)	35 (28.2)	0.387[a]
ชนิดของยาปฏิชีวนะ				
Amoxicillin	12 (33.3)	1 (100.0)	11 (31.4)	1.000[a]
Cephalosporins	3 (8.3)	0	3 (8.6)	1.000[a]
Macrolide	2 (5.6)	0	2 (5.7)	1.000[a]
Amoxicillin-clavulanate	3 (8.3)	0	3 (8.6)	1.000[a]
ไม่ทราบชนิด	14 (38.9)	0	14 (40.0)	0.637[a]
ได้รับยามากกว่า 1 ชนิด	2 (5.6)	0	2 (5.7)	1.000[a]
อาการและอาการแสดง				
ไอ	114 (85.1)	7 (70.0)	107 (86.3)	0.342[a]
น้ำมูก	103 (76.9)	6 (60.0)	97 (78.2)	0.349[a]
ปวดศีรษะ	61 (45.5)	7 (70.0)	54 (43.5)	0.194[a]
อ่อนเพลีย	51 (38.1)	3 (30.0)	48 (38.7)	0.855[a]
อาเจียน	37 (27.6)	4 (40.0)	33 (26.6)	0.566[a]
ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ	36 (26.9)	3 (30.0)	33 (26.6)	1.000[a]
เสียงแหบ	35 (26.1)	1 (10.0)	34 (27.4)	0.418[a]
ตาแดง	20 (14.9)	2 (20.0)	18 (14.5)	0.640[a]
ถ่ายเหลว	12 (9)	0	12 (9.7)	0.916[a]
ผลการตรวจร่างกาย				
อุณหภูมิแรกรับ (องศาเซลเซียส)	37.46 ± 0.34	37.16 ± 0.69	37.48 ± 0.85	0.243[c]
ต่อมทอนซิลโต บวมแดง	113 (84.3)	8 (80.0)	105 (84.7)	0.972[a]
ต่อมทอนซิลเป็นหนอง	38 (28.4)	3 (30.0)	35 (28.2)	1.000[a]
จุดเลือดออกที่เพดานอ่อน	36 (26.9)	3 (30.0)	33 (26.6)	1.000[a]
ต่อมน้ำเหลืองที่คอส่วนหน้าโต	20 (14.9)	0	20 (16.1)	0.373[a]
ตาแดง	11 (8.2)	0	11 (8.9)	0.823[a]
ผื่นแบบ scarlatiniform	9 (6.7)	3 (30.0)	6 (4.8)	0.040[a]
ต่อมน้ำเหลืองที่คอกดเจ็บ	8 (6.0)	0	8 (6.5)	1.000[a]

[a]Fisher's exact test, [b]Mann Whitney U test, [c]independent t test

GAS: group A streptococcus

ตารางที่ 2 อาการ อาการแสดง และผลการตรวจร่างกายระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ผลการเพาะเชื้อในคอพบและไม่พบเชื้อ GAS[a]

อาการ อาการแสดง และผลการตรวจร่างกาย	Odds ratio (OR)	95% CI	p-value
ไอ	0.37	0.08-1.57	0.179
น้ำมูก	0.42	0.11-1.59	0.200
ปวดศีรษะ	3.03	0.75-12.25	0.121
อาเจียน	1.84	0.49-6.93	0.368
เสียงแหบ	0.29	0.04-2.41	0.254
อุณหภูมิแรกรับ 38 องศาเซลเซียส	0.51	0.10-2.49	0.402
Scarlatiniform rash	8.43	1.73-40.99	0.008

GAS: group A streptococcus, **95% CI:** 95% confidence interval

[a]จากการวิเคราะห์ด้วย Univariate analysis

ตารางที่ 3 ผลการตรวจในช่องปาก การวินิจฉัยโรค ยาปฏิชีวนะที่ได้รับ และผลการรักษาของผู้ป่วยแต่ละคน*

ลำดับผู้ป่วย	อายุ (ปี)	การตรวจในช่องปาก	การวินิจฉัยโรค	McIsaac Score[†]	ยาปฏิชีวนะที่ได้รับ	เวลาที่อาการดีขึ้น (วัน)
1.	4	ผิดปกติ	Acute tonsillitis	3	amoxicillin	7
2.	11	ผิดปกติ	Exudative tonsillitis	2	amoxicillin	6
3.	9	ผิดปกติ	Acute tonsillitis	2	cefixime	11
4.	8	ผิดปกติ	Exudative tonsillitis	4	amoxicillin	5
5.	11	ผิดปกติ	Influenza	2	ไม่ได้รับยา	6
6.	5	ผิดปกติ	Acute tonsillitis	3	amoxicillin	6
7.	9	ผิดปกติ	Scarlet fever	2	amoxicillin	6
8.	8	ผิดปกติ	Acute pharyngitis	2	amoxicillin	4
9.	12	ไม่ผิดปกติ	Scarlet fever	1	amoxicillin	2
10.	7	ผิดปกติ	Acute pharyngitis	2	amoxicillin	4

*ที่ผลการเพาะเชื้อในคอพบเชื้อ group A streptococcus

[†]Modified Centor Score

ผู้ป่วยที่ศึกษาที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ 93 คน (ร้อยละ 69.4) เป็นผู้ป่วยที่พบเชื้อ GAS 9 คน (ร้อยละ 90) และไม่พบเชื้อ GAS 84 คน (ร้อยละ 67.7) (p = 0.142) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่อาการดีขึ้นหลังรักษาในกลุ่มพบเชื้อ GAS และไม่พบ GAS คือ 6 วันทั้งสองกลุ่ม (p = 0.539) โดยผลการรักษาหายเป็นปกติทั้งหมด 131 คน (ร้อยละ 97.8) เป็นผู้ป่วยที่พบเชื้อ GAS 10 คน (ร้อยละ 100) และกลุ่มไม่พบเชื้อ GAS 121 คน (ร้อยละ 97.6) (p = 0.847) ดังตารางที่ 4

การศึกษานี้ผู้ป่วยที่พบเชื้อ GAS ทั้งหมดได้ทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ ดังนี้ ไวต่อยา penicillin (10/10) ร้อยละ 100, ไวต่อยา vancomycin (10/10) ร้อยละ 100, ไวต่อยา chloramphenicol (10/10) ร้อยละ 100, แต่ดื้อยา macrolide (erythromycin) (1/10) ร้อยละ 10 และดื้อยา tetracycline (7/10) ร้อยละ 70 ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 4 การรักษาและผลการรักษา จำแนกตามผลการเพาะเชื้อในคอพบ/ไม่พบ GAS

การรักษาและผลการรักษา	**จำนวน** (ร้อยละ)/**ค่ามัธยฐาน** (Q1, Q3)			p-value
	รวม (n = 134)	**GAS positive** (n = 10)	**GAS negative** (n = 124)	
ได้รับยาปฏิชีวนะ	93 (69.4)	9 (90.0)	84 (67.7)	0.142[a]
ระยะเวลาที่อาการดีขึ้นหลังรักษา (วัน)	6.00 (4, 8)	6.00 (4, 6.25)	6.00 (4, 8)	0.539[b]
ผลการรักษา				0.847[c]
อาการหายปกติ	131 (97.8)	10 (100.0)	121 (97.6)	
ติดตามอาการไม่ได้	3 (2.2)	0	3 (2.4)	

GAS: group A streptococcus

[a]Chi-square test, [b]Mann Whitney U test, [c]Fisher's exact test

ตารางที่ 5 ความไวของเชื้อ group A streptococcus ของการศึกษานี้ต่อยาปฏิชีวนะ

ความไวของเชื้อ GAS ต่อยาปฏิชีวนะ	**จำนวน** (ร้อยละ)		
	Susceptible	**Intermediate**	**Resistance**
Penicillin	10 (100.0)	0	0
Erythromycin	9 (90.0)	0	1 (10.0)
Vancomycin	10 (100.0)	0	0
Tetracycline	3 (30.0)	0	7 (70.0)
Chloramphenicol	10 (100.0)	0	0

GAS: group A streptococcus

วิจารณ์

ความชุกของการติดเชื้อ GAS ของเด็กที่มาด้วยอาการไข้และเจ็บคอภายใน 7 วันของการศึกษานี้เท่ากับร้อยละ 7.5 ใกล้เคียงกับผลการศึกษาในประเทศไทยที่พบความชุกของการติดเชื้อ GAS ร้อยละ 3.8-7.9[17-18] และผลการศึกษาของ Greer และคณะ[6] ที่ศึกษาในจังหวัดเชียงรายพบความชุกของการติดเชื้อ GAS ในผู้ป่วยที่มาด้วยไข้และเจ็บคอร้อยละ 6.5[6] ทั้งนี้ความชุกของการติดเชื้อ GAS ในประเทศไทยน้อยกว่าในต่างประเทศซึ่งพบความชุกประมาณร้อยละ 15-30[1-3] โดยช่วงอายุที่พบเป็นวัยเรียน คือ 5-15 ปี[1,3,19] ผลการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยคออักเสบจากเชื้อ GAS ที่อายุต่ำกว่า 3 ปี ซึ่งตรงกับการศึกษาอื่นๆ[1,3,19] อาการและอาการแสดงหลัก คือ ไข้ เจ็บคอ ร่วมกับอาการปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตัว อาเจียน รวมทั้งตรวจพบต่อมทอนซิลอักเสบเป็นหนองและจุดเลือดออกที่เพดานอ่อนซึ่งพบในกลุ่มที่ตรวจพบเชื้อ GAS มากกว่ากลุ่มที่ไม่พบเชื้อ GAS แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ตรวจพบเชื้อ GAS ไม่มีอาการถ่ายเหลวและไม่พบอาการตาแดงจากการตรวจร่างกายเป็นอาการร่วมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

การศึกษานี้พบผื่น scarlatiniform rash เป็นอาการที่สำคัญที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยติดเชื้อ GAS ถึง 8.43 เท่า เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Cohen และคณะ[20] กับผลการศึกษาของ Limbergen และคณะ[21] ส่วนอาการไอ น้ำมูก เสียงแหบนั้นในการศึกษานี้ในกลุ่มที่พบเชื้อ GAS มีอาการเหล่านี้น้อยกว่ากลุ่มไม่พบเชื้อ GAS ซึ่งจากการศึกษาอื่นพบว่าเด็กที่เป็นคออักเสบจากเชื้อ GAS นั้นมักไม่ไอและไม่มีน้ำมูกเช่นกัน[22-23] สำหรับอาการไข้แรกรับในการศึกษานี้ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ส่วนการศึกษาอื่นมักพบไข้สูงกว่า 38 องศาเซลเซียส ในกลุ่มคออักเสบจากเชื้อ GAS[10,12] ทั้งนี้ต้องดูประวัติการได้รับยาลดไข้ก่อนมาโรงพยาบาลร่วมด้วย

Mclsaac หรือ modified Centor score เป็นเครื่องมือที่ใช้ทำนายโอกาสติดเชื้อ GAS ซึ่งข้อมูลของผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคคออักเสบหรือทอนซิลอักเสบจากเชื้อ GAS จากผลเพาะเชื้อในคอของการศึกษานี้มีคะแนน Mclsaac หรือ modified Centor score เท่ากับ 4 คะแนน 1 คนที่ต้องให้ยาปฏิชีวนะรักษา (มีไข้สูงกว่า 38 องศาเซลเซียส ไม่ไอ ต่อมทอนซิลบวม อักเสบเป็นหนอง และอายุเข้าเกณฑ์) สำหรับคะแนน 2 คะแนน มี 6 คน (ต่อมทอนซิลบวมโตและอายุเข้าเกณฑ์ 4 คน ต่อมทอนซิลบวมโตเป็นหนองและอายุเข้าเกณฑ์ 1 คน ไม่ไอร่วมกับอายุเข้าเกณฑ์ 1 คน) และ 3 คะแนน 2 คน ตามลำดับ (โดย 1 คนต่อมทอนซิลบวมโต ไม่ไอ และอายุเข้าเกณฑ์ ส่วนอีก 1 คนมีไข้สูงกว่า 38 องศาเซลเซียส ต่อมทอนซิลบวมโต และอายุเข้าเกณฑ์) ส่วนคะแนน 1 คะแนนมี 1 คนซึ่งอายุเข้าเกณฑ์ ตรวจไม่พบความผิดปกติในช่องคอ แต่ตรวจร่างกายพบผื่นที่สงสัยว่าเกิดจากการติดเชื้อ GAS ทำให้ได้ยาปฏิชีวนะรักษา ทั้งนี้ ผู้ป่วยคออักเสบหรือทอนซิลอักเสบจากเชื้อ GAS ส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้ยาปฏิชีวนะ ยกเว้นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นไข้หวัดใหญ่ในครั้งแรกที่ไม่ได้ยาปฏิชีวนะ นั่นคือควรประเมินผู้ป่วยด้วย Mclsaac score หากคะแนนผิดปกติให้สงสัยว่าติดเชื้อ GAS และใช้วินิจฉัยแยกโรคในกรณีที่ไม่มีคะแนนผิดปกติ ดังเช่นผลการศึกษาของ Roggen และคณะ[24] ยกเว้นหากพบผื่นแบบ scarlatiniform อาจบ่งบอกว่าผู้ป่วยติดเชื้อ GAS แม้คะแนน Mclsaac score จะไม่มากก็ตาม

ในการศึกษานี้พบว่าเชื้อ GAS ไวต่อยากลุ่ม penicillin ที่เป็นการรักษามาตรฐานทั้งหมด เช่นเดียวกับการศึกษาของ Little และคณะ[25] และพบการดื้อยากลุ่ม macrolides ร้อยละ 10 ซึ่งผลการศึกษาในต่างประเทศและประเทศไทยพบเชื้อดื้อยากลุ่ม macrolides เพิ่มขึ้นเนื่องจากใช้ยากลุ่มนี้มากขึ้น[12,26-27] โดยการศึกษาของ Tanz และคณะ[26] พบว่าเชื้อ GAS ดื้อยากลุ่ม macrolides ร้อยละ 5-8 อีกทั้งในปี ค.ศ. 2000-2003 ในสหรัฐอเมริกาและแคนาดาพบการดื้อยากลุ่มนี้ร้อยละ 8-9[12] สำหรับประเทศไทยพบการดื้อยา macrolides ร้อยละ 18.2-20[6,17]และแถบยุโรป เช่น อิตาลี ฝรั่งเศส พบเชื้อ GAS ดื้อยา macrolides สูงถึงร้อยละ 20-25[27-28] การศึกษานี้ยังพบการดื้อต่อยา tetracycline ร้อยละ 70 ใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ Gherardi และคณะ[28] ในอิตาลีซึ่งพบเชื้อ GAS ดื้อต่อ tetracycline ร้อยละ 50 และดื้อต่อ clindamycin สูงถึงร้อยละ 52.3 เนื่องจากการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่สมเหตุผล

นั่นคือการรักษาคออักเสบจากเชื้อ GAS ในเด็กสามารถใช้ยากลุ่ม penicillin หรือ amoxicillin ซึ่งเป็นยามาตรฐานหลักได้ผลดี ผลการรักษาหายขาด ไม่พบภาวะแทรกซ้อนในระยะสั้น เป็นยาที่ความครอบคลุมเชื้อแคบและราคาไม่แพง สำหรับไข้รูมาติกไม่สามารถบอกได้เนื่องจากต้องติดตามระยะยาว แต่ต้องระวังในกลุ่มที่แพ้ยา penicillin เพราะการใช้ยา macrolides เช่น azithromycin ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยา penicillin ต้องเฝ้าระวังว่าผู้ป่วยอาจตอบสนองไม่ดีต่อยา และพบการใช้ยาปฏิชีวนะมากขึ้นถึงร้อยละ 67.7 ในกลุ่มที่ไม่พบเชื้อ GAS สำหรับการให้ยากลุ่ม cephalosporines ในการรักษาคออักเสบหรือทอนซิลอักเสบจากเชื้อ GAS พบว่าการให้ยา cefnidir นาน 5 วันสามารถกำจัดเชื้อได้ดีกว่าการให้ยา penicillin นาน 10 วัน[29] แต่ยังไม่แนะนำเนื่องจาก cephalosporines รุ่นที่ 3 ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้าง ราคาแพง หากใช้ในวงกว้างทำให้แบคทีเรียดื้อยาเพิ่มขึ้นได้

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยใช้การเพาะเชื้อในคอซึ่งเป็น gold standard ในการวินิจฉัยโรคคออักเสบหรือทอนซิลอักเสบจากเชื้อ GAS และส่งห้องปฏิบัติการทันทีหลังทำ แต่มีจำนวนผลเพาะเชื้อในคอพบ GAS ค่อนข้างน้อย ซึ่งอาจเนื่องจากได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนทำให้เพาะเชื้อไม่ขึ้น อีกทั้งการส่งเพาะเชื้อไม่ได้แยกเชื้อ group C และ group G streptococcus หรือ *F.necrophorum, M.pneumoniae* รวมถึงไม่ได้ตรวจการติดเชื้อไวรัสในกลุ่มที่เพาะเชื้อไม่ขึ้น ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของอาการไข้ เจ็บคอ ที่มีอาการคล้ายคลึงกับ GAS ได้ และไม่ได้ตรวจหาการเป็นพาหะของเชื้อ GAS

ข้อมูลที่นำเสนอนี้สรุปได้ว่าอาการทางคลินิกที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคคออักเสบหรือทอนซิลอักเสบจาก GAS คือกลุ่มอายุเด็กโตในวัยเรียนและการมีผื่นลักษณะ scarlatiniform rash ซึ่งเชื้อยังไวต่อยา penicillin ไม่พบภาวะแทรกซ้อน แต่อาจต้องเฝ้าระวังการดื้อยากลุ่ม macrolides โดยไม่ควรใช้ยากลุ่ม macrolides รักษาเป็นอันดับแรกในเด็กที่วินิจฉัยเป็น streptococcal

pharyngitis/tonsillitis อีกทั้งอาจต้องติดตามการดื้อยาต่อกลุ่มยา macrolides โดยเฉพาะกรณีที่ใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin

กิตติกรรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่และบุคลากรทางการแพทย์ในแผนกผู้ป่วยนอก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ เจ้าหน้าที่ห้องจุลชีววิทยา ตลอดจนนักวิชาการสถิติ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร สำหรับความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลจนทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Inf Dis 2012;55(10):e86-102.
2. Lindbaek M, Hoiby EA, Lermark G, Steinsholt IM, Hjortdahl P. Clinical symptoms and signs in sore throat patients with large colony variant beta-haemolytic streptococci groups C or G versus group A. Br J Gen Pract 2005;55(517):615-9.
3. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Red Book 2018-2021: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2018. p.748-62.
4. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 2005;5(11):685-94.
5. Wessels MR. Streptococcal pharyngitis. N Engl J Med 2011;364(7):648-55.
6. Greer R, Althaus T, Ling C, Intralawan D, Nedsuwan S, Thaipadungpanit J, et al. Prevalence of group A streptococcus in primary care patients and the utility of C-reactive protein and clinical scores for its identification in Thailand. Am J Trop Med Hyg 2020;102(2):377-83.
7. Aalbers J, O'Brien KK, Chan WS, Falk GA, Teljeur C, Dimitrov BD, et al. Predicting streptococcal pharyngitis in adults in primary care: A systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs and validation of the Centor score. BMC Med 2011;9(67):1-11.
8. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. Pediatrics 2013;132(6):1146-54.
9. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. Arch Intern Med 2012;172 (11): 847-52.
10. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. CMAJ 1998;158(1):75-83.
11. The Thai Society of Pediatric Respiratory and Critical Care Medicine, The Royal Collage Pediatricians of Thailand. Guidelines for the treatment of acute respiratory tract infections in children 2019. Bangkok: Beyond Enterprise Co., Ltd; 2019. p.19-26.

12. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. Am Fam Physician 2009;79(5):383-90.
13. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. Clin Microbiol Rev 2004;7(3): 571-80.
14. Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: An 11-year national analysis. Pediatrics 2009;124(4): e744-50.
15. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. J Pediatr 2008;152(3):416-21.
16. Gagliotti C, Nobilio L, Milandri M, Moro ML, Romagna E. Antibiotic Resistance Study Group, macrolide prescriptions and erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes.* Clin Infect Dis 2006;42(8): 1153-56.
17. Treebupachatsakul P, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Upper respiratory tract infection in Thai adults: Prevalence and prediction of bacterial causes, and effectiveness of using clinical practice guidelines. J Med Assoc Thai 2006:89(8); 1178-86.
18. Boonyasiri A, Thamlikitkul V. Effectiveness of multifaceted interventions on rational use of antibiotics for patients with upper respiratory tract infections and acute diarrhea. J Med Assoc Thai 2014;97 (Suppl 3):S13-9.
19. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal disease. Lancet Infect Dis 2005;5(11):685-94.
20. Cohen JF, Cohen R, Bidet P, Elbez A, Levy C, Bossuyt PM, et al. Efficiency of a clinical prediction model for selective rapid testing in children with pharyngitis: A prospective, multicenter study. PLoS One 2017;12(2):e0172871.
21. Limbergen JV, Kalima P, Taheri S, Beattie TF. Streptococcus A in paediatric accident and emergency: Are rapid streptococcal tests and clinical examination of any help?. Emerg Med J 2006;23(1):32-4.
22. Nishiyama M, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Mori T, Tomioka K, Nakanishi K, et al. Clinical features predicting group A streptococcal pharyngitis in a Japanese paediatric primary emergency medical centre. J Int Med Res 2018;46(5):1791-800.
23. Lin MH, Chang PF, Fong WK, Yen CW, Hung KL, Lin SJ. Epidemiological and clinical features of group A streptococcus pharyngitis in children. Acta Paediatr Taiwan 2003;44(5):274-8.
24. Roggen I, van Berlaer G, Gordts F, Pierard D, Hubloue I. Centor criteria in children in a Paediatric Emergency Department: For what it is worth. BMJ Open 2013;3(4): e002712.
25. Little P. Penicillin for acute sore throat in children: Randomised, double blind trial. Commentary: More valid criteria may be needed. BMJ 2003;327(7427):1327-8.

26. Tanz RR, Shulman ST, Shortridge VD, Kabat W, Kabat K, Cederlund E, et al. Community- based surveillance in the United States of macrolide-resistant pediatric pharyngeal group A streptococci during 3 respiratory disease seasons. Clin Infect Dis 2004;39(12):1794-801.
27. Bingen E, Bidet P, Mihaila-Amrouche L, Doit C, Forcet S, Brahimi N, et al. Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in French children. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(9): 3559-62.
28. Gherardi G, Petrelli D, Di Luca MC, Pimentel de Araujo F, Bernaschi P, Repetto A, et al. Decline in macrolide resistance rates among *Streptococcus pyogenes* causing pharyngitis in children isolated in Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34(9): 1797-802.
29. Tack KJ, Hedrick JA, Rothstein E, Nemeth MA, Keyserling C, Pichichero ME. A study of 5-day cefdinir treatment for streptococcal pharyngitis in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151(1): 45-9.