

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ภาวะไวต่อยา cefixime และ ceftriaxone ที่ลดลงของเชื้อหนองใน ในประเทศไทย
ปี 2556-2557Decreased sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* to cefixime and ceftriaxone: Report
of three cases in Bangrak hospital, Thailand

วิชญ์ แสงสุวรรณ* พ.บ.

Wich Sangsuwan* M.D.

รัตนา ลาวัณ** ปร.ด.

Ratana Lawang** Ph.D. in Engineering

(Pure and Applied Biochemistry)

*โรงพยาบาลบางรัก สำนักโรคเอดส์ วัณโรค

*Bangrak hospital, Bureau of AIDS TB

และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค

and STI, Department of Disease Control

**ภาคจุลชีววิทยาคลินิกและเทคโนโลยีประยุกต์

**Department of Clinical Microbiology

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Faculty of Medical Technology,
Mahidol University

บทคัดย่อ

บทนำ : ปัจจุบันได้มีรายงานการพบภาวะเชื้อหนองในดื้อยามากขึ้นในหลายประเทศ การศึกษานี้เป็นการรายงานความไวต่อยา cephalosporin ของเชื้อหนองใน ในผู้ป่วยที่มารักษาที่โรงพยาบาลบางรัก กรุงเทพมหานคร วัตถุประสงค์ : เพื่อเฝ้าระวังการดื้อยาของเชื้อหนองใน ในผู้ป่วยซึ่งมารับการรักษาโรคหนองใน ณ โรงพยาบาลบางรัก กรุงเทพมหานคร วิธีการดำเนินงาน : ทดสอบการหาความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ของยา cefixime และ ceftriaxone โดยวิธี E-test บนอาหารเลี้ยงเชื้อ selective media ผลการศึกษา : ผู้ป่วยรายแรก เป็นผู้ป่วยเพศชาย มาโรงพยาบาลด้วยปัญหาปัสสาวะแสบ และมีหนองไหลออกจากท่อปัสสาวะ ผู้ป่วยรายที่สอง เป็นเพศหญิงซึ่งป็นคู่เพศสัมพันธ์ของผู้ป่วยรายแรก ไม่มีอาการผิดปกติ ผู้ป่วยรายที่สามเป็นชายรักชาย มาโรงพยาบาลด้วยผื่น ไม่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ ผลเพาะเชื้อจากผู้ป่วยทั้งสามราย พบเชื้อ *N. gonorrhoeae* β -lactamase negative ค่า MICs ของ cefixime อยู่ในช่วงระหว่าง 0.064-0.125 $\mu\text{g/ml}$ ค่า MICs ของ ceftriaxone ได้แก่ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ ผู้ป่วยทั้งสามรายหลังได้รับการรักษา หายเป็นปกติ และตรวจไม่พบเชื้อ วิจารณ์ : จากรายงานผู้ป่วยทั้งสามราย พบว่าเชื้อ *N. gonorrhoeae* ยังมีความไวต่อยา cefixime และ ceftriaxone แต่พบการเพิ่มขึ้นของระดับค่า MICs ของยาทั้งสองชนิด ดังนั้นหากพบผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามแนวทางการรักษาโรคหนองใน แพทย์ควรพิจารณาส่งสารคัดหลั่งจากผู้ป่วยเพื่อตรวจค่า MICs ต่อยากลุ่ม cephalosporin

Abstract

Background: Treatment failure of *Neisseria gonorrhoeae* infection has been reported in USA, Japan and other European countries. Our case report focus on the surveillance of cefixime and ceftriaxone susceptibility in Thailand. Objective: To observe the emergence of antibiotic resistance *N. gonorrhoeae* by interpreting of the MICs of cefixime and ceftriaxone. Material and Method: We conduct drug sensitivity for *Neisseria gonorrhoeae*, particularly cefixime and ceftriaxone Minimal inhibitory concentrations (MICs) of 130

Neisseria gonorrhoeae by using E-test method in selective media. Result: The first case was heterosexual man came to hospital with symptoms of dysuria and discharge from urethra. The second case was woman who was the partner of first case came to hospital without any signs and symptoms. The third case was homosexual man came to hospital with generalized rash, no dysuria or discharge. All three cases, bacterial culture revealed β -lactamase negative *N. gonorrhoeae*. The MICs of cefixime were ranging from 0.064–0.125 $\mu\text{g/ml}$ and the MICs of ceftriaxone were 0.064 $\mu\text{g/ml}$. All patients were treated and fully recovered. Conclusion: to all of the reported cases, *N. gonorrhoeae* strains were susceptible to cefixime and ceftriaxone, but there was an increase of MICs of cefixime and ceftriaxone which the highest MICs in Thailand. Every hospital should pay great attention on possible occurrence of resistant strains of gonorrhoeae. Further evaluation on cephalosporin MICs to *N. gonorrhoeae* should be implemented in patients who are not fully recovered by initial treatment.

คำสำคัญ

หนองใน, ตื้อยา

Key wordscefixime, ceftriaxone, *Neisseria gonorrhoeae*, sensitivity,**บทนำ**

ปัจจุบันมีรายงานการพบภาวะโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์มากขึ้นในหลายประเทศทั่วโลก โรคหนองในเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบได้บ่อยเป็นอันดับที่สองรองจากโรคพยาธิช่องคลอด จึงถือเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ จากรายงานขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ในปี ค.ศ. 2008 พบว่า มีผู้ป่วยโรคหนองในทั่วโลก 106.1 ล้านคน อุบัติการณ์ผู้ติดเชื้อรายใหม่ 25.4 ล้านคน ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้⁽¹⁾ ในขณะที่ศูนย์ควบคุมโรคสหรัฐอเมริกา (CDC) ในปี ค.ศ. 2008 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหนองในเป็นจำนวน 820,000 ราย⁽²⁾ ซึ่งสูงเป็นอันดับที่ 4 รองจากหูด หนองในเทียมและพยาธิช่องคลอด

ปัจจุบันพบเชื้อโรคหนองในติดต่อสารต้านจุลชีพ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาโรคหนองใน⁽³⁾ จากแนวทางการรักษาโรคหนองในของศูนย์ควบคุมโรคสหรัฐอเมริกาปี 2015 ได้แนะนำให้ใช้ ceftriaxone เป็นยาลำดับแรก⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตามมีรายงานการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวล้มเหลว ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อหนองในในช่องคอ⁽⁵⁻⁶⁾ ปัจจุบันได้มีปัญหาค่าการตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพต่อยากลุ่ม cephalosporin โดยพบรายงาน

การดื้อในหลายประเทศ ได้แก่ ญี่ปุ่น สายพันธุ์ H041⁽⁷⁾ ฝรั่งเศส สายพันธุ์ F89⁽⁸⁾ ออสเตรเลีย⁽⁹⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานพบการลดลงของค่าความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพ ในอังกฤษ⁽¹⁰⁾ สโลวีเนีย⁽⁶⁾ ออสเตรเลีย⁽¹¹⁾ ซึ่งถือว่า เป็นปัญหาใหญ่ที่เกิดขึ้นในหลายประเทศ ในประเทศไทยพบการดื้อต่อสารต้านจุลชีพกลุ่ม cephalosporin 1 ราย จากทั้งหมด 2,936 ราย ในระหว่างปี พ.ศ. 2552–2555⁽¹²⁾

เนื่องจากยังไม่ทราบอุบัติการณ์การเกิดหนองในตื้อยาในประเทศไทย โรงพยาบาลบางรักเป็นศูนย์การรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จำเป็นต้องมีการศึกษาและเฝ้าระวังการเกิดภาวะตื้อยาในคนไข้รายใหม่ การรายงานผู้ป่วยจำนวน 3 รายต่อไปนี้ จะกล่าวถึง ผู้ป่วยที่ควรเฝ้าระวัง ที่มีค่าความไวของสารต้านจุลชีพกลุ่ม cephalosporin ลดลง เมื่อเทียบกับค่าความไวต่อสารต้านจุลชีพของข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดในโรงพยาบาลบางรัก

รายงานผู้ป่วย**รายที่ 1**

ผู้ป่วยชาย อายุ 25 ปี มาโรงพยาบาลบางรัก ด้วยอาการปัสสาวะแสบขัด มีหนองออกจากท่อปัสสาวะ

มา 18 วัน ให้ประวัติมีเพศสัมพันธ์กับคู่นอนประจำและหญิงบริการ ได้รับการรักษาจากโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง แต่อาการยังไม่ดีขึ้น ตรวจพบมีหนองสีเหลืองเขียวไหลออกมาจากท่อปัสสาวะ ไม่พบแผลบริเวณอวัยวะเพศ ไม่มีลูกอัณฑะบวมหรือกดเจ็บ ผลตรวจหนองจากท่อปัสสาวะด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบ gram-negative intracellular diplococci จึงให้การรักษานองในด้วย ceftriaxone 250 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับยารับประทาน doxycycline 100 mg นาน 2 สัปดาห์

ผลเพาะเชื้อจากท่อปัสสาวะ พบเชื้อ *N. gonorrhoeae* β -lactamase negative และผลการหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของหนองใน (Minimal inhibitory concentrations; MICs) (ตารางที่ 1) พบว่า ค่า MICs ของ cefixime และ ceftriaxone อยู่ที่ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ และ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ

ผู้ป่วยได้รับการตรวจซ้ำหลังรักษา 3 วัน ผู้ป่วยอาการเป็นปกติ ไม่มีอาการปัสสาวะแสบขัด ไม่มีหนอง และไม่พบเชื้อจากการส่องกล้องจุลทรรศน์ และจากการเพาะเชื้อ

รายที่ 2

ผู้ป่วยหญิง อายุ 23 ปี อาชีพค้าขาย ไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ เป็นคู่เพศสัมพันธ์ของผู้ป่วยรายที่ 1 ตรวจร่างกายผู้ป่วยไม่พบความผิดปกติใดๆ ไม่มีตกขาวผิดปกติ ไม่มีอาการบวม แดง หรืออักเสบบริเวณอวัยวะเพศ ผลตรวจหนองจากท่อปัสสาวะและปากมดลูก ด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบ gram-negative extracellular diplococci จึงให้การรักษากับ ceftriaxone 250 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับ doxycycline 100 mg รับประทานวันละสองครั้ง นาน 2 สัปดาห์

ผลเพาะเชื้อจากช่องคลอดและจากท่อปัสสาวะ พบเชื้อ *N. gonorrhoeae* ให้ผลบวกและ β -lactamase negative และผลการหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อหนองใน (ตารางที่ 1) พบว่า ค่า MICs ของ cefixime และ ceftriaxone อยู่ที่ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ และ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ

หลังจากได้รับการรักษาผู้ป่วยไม่ได้มารับการตรวจตามแพทย์นัด

รายที่ 3

ผู้ป่วยเป็นชายที่มีสัมพันธ์กับชาย อายุ 18 ปี อาชีพพนักงานขายบริการ มีคู่นอนชั่วคราวประมาณ 20 คน มีประวัติใช้ถุงยางอนามัยบ้างเป็นบางครั้ง มาโรงพยาบาลบางรักด้วยปัญหา มีผื่นที่แขนและลำตัวมาประมาณ 1 เดือน ไม่มีอาการแสบท่อปัสสาวะ ไม่มีอาการแสบทวารหนักหรือมีหนองไหล ให้ประวัติมีเพศสัมพันธ์ทางอวัยวะเพศ ทวารหนักและทางปาก ครั้งล่าสุดเมื่อ 3 สัปดาห์ที่ผ่านมา กับคู่นอนชั่วคราว ตรวจร่างกายพบ ผื่นราบสีน้ำตาลกระจายตามตัว แขนขาฝ่ามือฝ่าเท้า โดยตรวจไม่พบความผิดปกติที่อวัยวะเพศ

ผลตรวจส่งตรวจจากท่อปัสสาวะ ด้วยการส่องกล้องจุลทรรศน์ พบเม็ดเลือดขาว ≥ 5 C/OF ไม่พบ gram-negative diplococcus และจากทวารหนัก PMN ≥ 1 C/OF ไม่พบ gram-negative diplococcus เบื้องต้นแพทย์ให้การวินิจฉัยเป็นหนองในเทียมด้วย doxycycline 100 mg รับประทานวันละสองครั้ง ผลเพาะเชื้อทางทวารหนักพบ เชื้อ *N. gonorrhoeae* ให้ผล β -lactamase negative ในวันที่ 8 หลังการเพาะเชื้อ จึงให้การรักษาเพิ่มเติมด้วย ceftriaxone 250 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับยารับประทาน doxycycline เดิม จนครบสองสัปดาห์ นอกจากนี้ในการตรวจซีรัมผู้ป่วย ให้ผล VDRL 1:8 และ TPHA positive วินิจฉัยเป็นซิฟิลิสระยะที่ 2 จึงให้การรักษากับ Benzathine penicillin G 2.4 mU ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้ง เมื่อติดตามการรักษา 72 ชั่วโมงหลังได้ยาฉีด ด้วยวิธีเพาะเชื้อ ไม่พบเชื้อ *N. gonorrhoeae*

จากผลเพาะเชื้อครั้งแรกจากทวารหนักของผู้ป่วย พบค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ (ตารางที่ 1) พบว่า ค่า MICs ของ cefixime และ ceftriaxone อยู่ที่ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ และ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ

วัสดุและวิธีการศึกษา

ผู้ป่วยรายที่ 1 ได้รับการเก็บสิ่งส่งตรวจจากท่อปัสสาวะ รายที่ 2 ได้รับการเก็บสิ่งส่งตรวจจากท่อปัสสาวะ ช่องคลอดและปากมดลูก รายที่ 3 คนไข้ได้รับการเก็บสิ่งส่งตรวจจากท่อปัสสาวะและทวารหนัก สิ่งส่งตรวจทั้งหมดจะส่งไปเพาะเชื้อบนอาหารเลี้ยงเชื้อหนองใน Bangrak I Media ซึ่งเป็นอาหารเลี้ยงเชื้อจำเพาะ (selective media) ที่เติมสารส่งเสริมการเจริญของเชื้อหนองในและสารต้านจุลชีพ เพื่อยับยั้งการเจริญของเชื้อประจำถิ่น สารส่งเสริมการเจริญของเชื้อหนองใน (Bangrak Enrichment) และ 25% dextrose สำหรับเติมลงในอาหาร Bangrak I Media ประกอบด้วย Guanine hydrochloride, L-cystine, L- Glutamine, Adenine sulfate, Diphosphopyridine nucleotide oxidized (Coenzyme I), p-Aminobenzoic Acid, Thiamin hydrochloride, Ferric Nitrate และ Cystein HCl เมื่อจะใช้ต้องผสม Bangrak Enrichment และ 25% dextrose เข้าด้วยกันเป็น complete enrichment สำหรับสารต้านจุลชีพ (ACLT Inhibitor) เป็นยาปฏิชีวนะที่เติมลงในอาหาร Bangrak I Media เพื่อยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นและเชื้อราจากสิ่งส่งตรวจที่เก็บจากท่อปัสสาวะ ปากมดลูก คอ ทวารหนักและอื่นๆ ประกอบด้วย Amphotericin B (A) ยับยั้งเชื้อรา, Colistin (C) ยับยั้งแบคทีเรียแกรมลบ, Lincocin (L) ยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวกและ Trimethoprim lactate (T) ยับยั้งเชื้อ Proteus

ส่วนสิ่งส่งตรวจที่เหลือ ได้ทำการทดสอบการหาความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อหนองใน (Minimal inhibitory concentration; MIC) โดยทำการเพาะเชื้อตาม Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) โดยใช้ GC agar base ร่วมกับ 1% define growth supplement และทดสอบค่า MIC ด้วยวิธี E-test โดยผลที่ได้จะนำมาแปลผลความไวต่อยา (susceptible) เทียบกับตารางแปลผลมาตรฐานของ CLSI ผลความไวต่อ ceftriaxone และ cefixime จะต้องมีความไวต่อ ceftriaxone และ cefixime จะต้องมีค่า MIC ที่ ≤ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ หากผลความไวต่อยา

>0.25 $\mu\text{g/ml}$ ใน ceftriaxone และ cefixime >0.5 $\mu\text{g/ml}$ จะถือว่าเป็นภาวะดื้อยา⁽¹³⁾ ในขณะที่ศูนย์ควบคุมโรคสหรัฐอเมริกา (CDC) ได้กำหนดค่า MICs ที่ถือว่าเกิดภาวะดื้อยาของ ceftriaxone และ cefixime อยู่ที่ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ และ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ ⁽¹⁴⁾

ผลการศึกษา

จากรายงานผู้ป่วยทั้ง 3 ราย (ตารางที่ 1) พบว่า มีเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* จากการส่องกล้องจุลทรรศน์ และผลเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจจากท่อปัสสาวะของผู้ป่วยรายที่ 1 โดยมีค่า MICs ของยา cefixime และ ceftriaxone อยู่ที่ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ และ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ หลังทำการรักษาเป็นเวลา 3 วัน ตรวจไม่พบเชื้อหนองใน จากการส่องกล้องและผลเพาะเชื้อ

จากรายงานผู้ป่วยที่ 2 พบว่า มีเชื้อ *N. gonorrhoeae* จากการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจทางท่อปัสสาวะและปากมดลูก มีค่า MICs ของยา cefixime และ ceftriaxone อยู่ที่ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ และ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ

ผู้ป่วยรายที่ 3 ไม่พบเชื้อจากการส่องกล้องจุลทรรศน์ แต่พบว่ามีเชื้อ *N. gonorrhoeae* จากผลเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจทางทวารหนัก มีค่า MICs ของยา cefixime และ ceftriaxone อยู่ที่ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ และ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ หลังทำการรักษาเป็นเวลา 15 วัน ตรวจไม่พบเชื้อหนองใน จากการส่องกล้องและผลเพาะเชื้อ

โดยสรุป ผู้ป่วยรายที่ 1 พบว่า มีเชื้อ *N. gonorrhoeae* ที่มีค่า MICs สูง โดยพบว่า ค่า MICs ของยา cefixime, azithromycin, tetracycline และ ceftriaxone อยู่ที่ 0.064 $\mu\text{g/ml}$, 0.125 $\mu\text{g/ml}$, 32 $\mu\text{g/ml}$ และ 0.064 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ และมีค่าเท่ากับกับรายงานผู้ป่วยรายที่ 2 ในขณะที่ gentamicin มีค่า MIC ที่ต่างกันเล็กน้อย คือ 6 $\mu\text{g/ml}$ ในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 8 $\mu\text{g/ml}$ ในผู้ป่วยรายที่ 2 ซึ่งมีค่าต่างกันไม่ถึง 1 เท่า (1 twofold dilution) ถือว่าไม่มีความแตกต่างทางห้องปฏิบัติการ⁽¹⁵⁾

วิจารณ์

จากรายงานผู้ป่วยทั้ง 3 ราย แยกได้เป็นการติดเชื้อทางท่อปัสสาวะ ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเพศชาย อาการค่อนข้างรุนแรง⁽¹⁶⁾ ส่งผลกระทบกับการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย จากรายงานผู้ป่วยหญิงพบว่า ผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติ ซึ่งเข้าได้กับรายงานของโรคติดเชื้อเชื้อหนองในที่พบว่า ในผู้ป่วยเพศหญิงอาจจะไม่มีอาการ⁽¹⁷⁾ แต่สามารถตรวจพบเชื้อ *N. gonorrhoeae* ได้เช่นเดียวกันกับทางทวารหนัก ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการใดๆ⁽¹⁶⁾ ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีประวัติเสี่ยง หรือมีประวัติเพศสัมพันธ์กับผู้ติดเชื้อ การตรวจร่างกายอาจไม่เพียงพอ ควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย

จาก (แผนภูมิแท่ง 1) ในการจำแนก ค่า MICs ทั้งหมดที่พบในเชื้อหนองในจากคนไข้ช่วงปี 2556 เป็นจำนวน 250 คน และปี 2557 เป็นจำนวน 254 คน พบค่า MICs ต่อเชื้อ *N. gonorrhoeae* ส่วนใหญ่มีค่าอยู่ที่ 0.002 µg/ml และ 0.004 µg/ml โดยค่า MICs ที่สูงสุดอยู่ที่ 0.064 µg/ml ในปี 2556 เป็นจำนวน 1 ราย และปี 2557 เป็นจำนวน 2 ราย

ค่ามัธยฐานของ MIC ± ค่าพิสัยควอไทล์ ของยา ceftriaxone อยู่ที่ 0.004±0.002 µg/ml และค่าต่ำที่สุดอยู่ที่ 0.002 µg/ml เมื่อนำผล MICs จากรายงานผู้ป่วยทั้งหมด เปรียบเทียบกับตารางแปลผลของ CLSI และ CDC จึงสรุปได้ว่า ค่า MICs ของ ceftriaxone และ cefixime ของปี 2556 และ 2557 ยังมีความไวต่อเชื้อ *N. gonorrhoeae*

จากข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 1) พบว่า เชื้อ *N. gonorrhoeae* ที่พบในผู้ป่วยทั้งสามรายเป็นชนิด Nonpenicillinase producing *N. gonorrhoeae* (NPPNG) คือชนิดที่ไม่ผลิต β-lactamase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการทำลายยาในกลุ่ม penicillin ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งยีนบริเวณอื่น เช่น penA mtrR penB หรือ ponA⁽⁵⁾ ตามที่พบจากวารสารต่างชาติ นอกจากนี้ ค่า MICs ของผู้ป่วยทั้งสามรายใน ceftriaxone มีค่า 0.064 µg/ml และค่า MIC ใน cefixime ในผู้ป่วยรายที่ 3 มีค่า 0.125 µg/ml พบว่าเป็นค่าที่สูง ต่างจาก

ค่า MIC ที่ถือว่าเกิดภาวะดื้อยา 1 เท่า (1 twofold dilution)

การรักษาโรคหนองใน พบรายงานการรักษาล้มเหลวในหลายประเทศ เช่น ในการรักษาหนองในในช่องคอ⁽⁵⁻⁶⁾ โดยอาจจะพบหรือไม่พบการเพิ่มขึ้นของค่า MICs ใน cefixime และ ceftriaxone อย่างไรก็ตามหากพบว่า ผู้ป่วยมีค่า MICs ของ ceftriaxone และ cefixime ต่อเชื้อ *N. gonorrhoeae* ที่สูงขึ้น การดูแลติดตามหลังการรักษาเป็นสิ่งสำคัญ

ผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 เป็นคู่เพศสัมพันธ์ มีโอกาสสูงที่เชื้อหนองในที่ตรวจพบอาจจะเชื้อชนิดเดียวกัน อย่างไรก็ตามอาจจะเชื้อต่างชนิดกัน หรือมีการติดเชื้อหลายชนิดในคนเดียวกันก็ได้ ดังนั้นการทำ genetic characterization เช่น multi-antigen sequence typing (MAST)⁽¹⁸⁾, multi-locus sequence typing (MLST)⁽¹⁹⁾ จะสามารถบอกชนิดของเชื้อได้ นอกจากนี้ ผู้ป่วยรายที่ 1 มีคู่เพศสัมพันธ์หลายคน หนึ่งในนั้นเป็นพนักงานขายบริการ จากข้อมูลของผู้ป่วยพบว่า มีอาการหลังมีเพศสัมพันธ์ 2 วัน มีโอกาสสูงที่ผู้ป่วยจะได้รับเชื้อ *N. gonorrhoeae* มาจากพนักงานขายบริการซึ่งไม่สามารถติดต่อพนักงานขายบริการให้มารักษาได้ ทำให้มีโอกาสแพร่เชื้อไปยังคู่นอนคนอื่น ๆ ดังนั้นการบริหารงานทางการแพทย์ ด้วยการดูแลผู้ป่วยแบบเชิงรุก เช่น การเข้าไปให้บริการทางการแพทย์ในสถานบริการทางเพศ เพื่อให้การรักษาผู้ป่วยบริการ และลดการแพร่กระจายของโรค รวมถึงการให้ข้อมูลสำคัญของโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เพื่อป้องกันการเกิดซ้ำ ในขณะที่ผู้ป่วยหญิงไม่สามารถติดตามภายหลังการรักษาได้ ทำให้เกิดผลเสียหากผู้ป่วยไม่หายขาด มีโอกาสที่จะแพร่เชื้อ และทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ เช่น มดลูกอักเสบ ปีกมดลูกอักเสบ และเป็นหมันได้ในอนาคต⁽⁴⁾

เนื่องจากในประเทศไทยได้รายงานพบเชื้อหนองในดื้อยา⁽¹²⁾ แม้จะยังไม่พบเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยรายใหม่ แต่พบผู้ป่วยที่มีค่า MICs สูงที่สุดในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา ซึ่งเกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน เป็นลักษณะของการเกิดขึ้นเป็นครั้งคราว (sporadic case) ไม่ได้

เกิดจากการแพร่ระบาดฉับพลัน (outbreak)

ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคหนองใน ใช้ยา
กลุ่ม cephalosporin เป็นหลัก คือ ceftriaxone และ
cefixime⁽⁴⁾ ในอนาคตยาทั้ง 2 ตัวนี้ มีโอกาสจะดื้อยาอย่าง
กว้างขวาง จึงจำเป็นที่จะต้องหายาที่สามารถใช้ทดแทน
ceftriaxone ในอนาคต เช่น spectinomycin และ genta-
micin⁽²⁰⁾ รวมถึงเปลี่ยนแนวทางการรักษา หากไม่
สามารถทำได้ อาจจะต้องทำการรักษาโดยดูค่าความไว
ของยาแต่ละชนิดต่อเชื้อ ในอนาคตหนองในอาจจะไม่

สามารถรักษาได้แบบผู้ป่วยนอก การรักษาแบบผู้ป่วยใน
โดยการให้ยาทางกระแสเลือด อาจเป็นทางเลือกใหม่

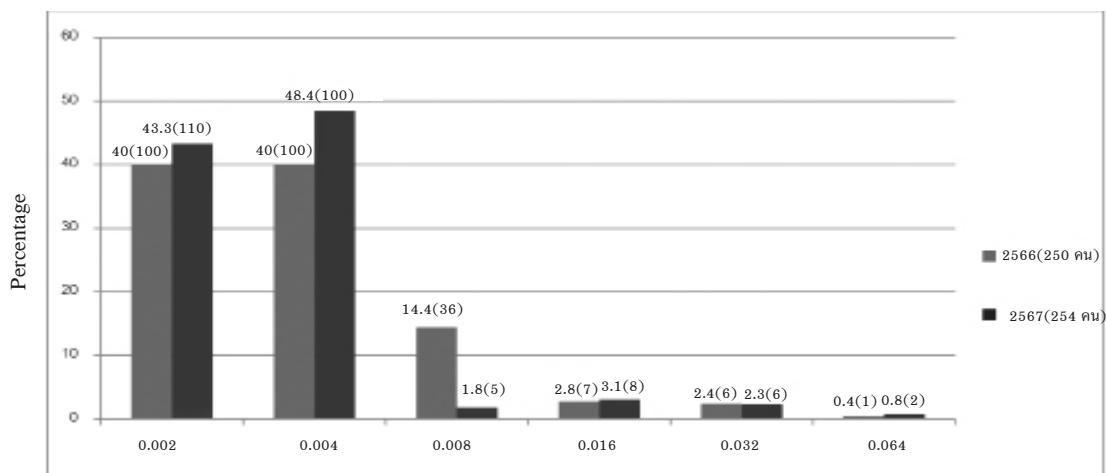
จากรายงานผู้ป่วยทั้ง 3 ราย พบว่า มีค่า MIC
สูงสุดในประเทศไทย ดังนั้นทุกโรงพยาบาลจำเป็นที่
จะต้องเฝ้าระวังการเกิดเชื้อหนองในดื้อยา ในกรณีที่รักษา
ผู้ป่วยด้วยการรักษาตามแนวทางการรักษาโรคหนองใน
ควรเก็บสารคัดหลั่งของผู้ป่วย และส่งห้องปฏิบัติการ
เพื่อวิเคราะห์ค่า MIC ต่อไป

ตารางที่ 1 ตารางแสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตามระยะเวลาต่าง ๆ ในรายงานผู้ป่วยรายที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ

ผู้ป่วย	วันหลัง ทำการ รักษา	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ*									
		<i>C. trachomatis</i>				<i>N. gonorrhoeae</i>					
		PCR				Culture				AST MIC (µg/ml)	
		Cs	Us	Rs	Ts	Cs	Us	Rs	Ts	cefixime	cefixime
รายที่ 1	0	ND	-	ND	ND	ND	+	ND	ND	0.064	0.064
	3	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	ND
รายที่ 2	0	-	-	ND	ND	+	+	ND	ND	0.064	0.064
รายที่ 3	0	ND	-	+	-	ND	-	+	-	0.125	0.064
	15	ND	-	-	-	ND	-	-	-	ND	ND

หมายเหตุ : *Cs; เก็บสิ่งส่งตรวจจากปากมดลูก, Us; เก็บสิ่งส่งตรวจจากท่อปัสสาวะ, Rs; เก็บสิ่งส่งตรวจจากทวารหนัก, Ts; เก็บสิ่ง
ส่งตรวจจากช่องคอ, ND; ไม่ได้ทำ, วันที่ 0; วันที่เก็บสิ่งส่งตรวจก่อนได้รับการรักษา

แผนภูมิแท่ง 1 แผนภูมิแจกแจงค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยา ceftriaxone ที่สามารถยับยั้ง
การเจริญของเชื้อ *N. gonorrhoeae* โดยคิดเป็นร้อยละ ในปี พ.ศ. 2556 ถึง พ.ศ. 2557



กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. รัตนา ลาวัณ อาจารย์ที่ปรึกษา และร่วมเขียนรายงานผู้ป่วย อาจารย์กรุณาสละเวลา ให้ความรู้ และปรับปรุงจุดบกพร่องตลอดกระบวนการทำงาน นอกจากนี้ขอขอบพระคุณ แพทย์หญิงรศพร กิตติเยวมาลย์ ที่แนะนำการเขียนรายงานผู้ป่วย และเป็นกำลังใจในการเขียนรายงานฉบับนี้ ขอขอบพระคุณ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์และเทคนิคการแพทย์ ประจำโรงพยาบาลบางรัก ที่ช่วยรวบรวมข้อมูล และสนับสนุนรายงานผู้ป่วยฉบับนี้

ท้ายที่สุด ขอกราบขอบพระคุณ คุณพ่อและคุณแม่ ผู้ให้โอกาสการศึกษาตั้งแต่ยังเล็กและเคียงข้างเสมอมา

เอกสารอ้างอิง

- Rowley J, Toskin I, Ndowa F. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections, 2008. Geneva: World Health Organization; 2012.
- Satterwhite CL, Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, et al. Sexually transmitted infections among U.S. women and men: Prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013;40:187–93.
- Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1230:E19–28.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64 (RR-03):60–8.
- Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* [Internet]. 2011 [cited 2015 Aug 17];16:pii=19792. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19792>
- Unemo M. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, 2011. *Euro surveill*;17(25):pii=20200.
- Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerging infectious diseases* 2011;17:148–9.
- 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: 1273–80.
- Manzano S, Lacroix LE. Catheterization of the urethra in girls. *The New England journal of medicine* 2014;371:1849–50.
- Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;16(14):pii=19833.
- Tapsall J, Read P, Carmody C, Bourne C, Ray S, Limnios A, et al. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *J Med Microbiol* 2009;58:683–687.
- Bala M, Kakran M, Singh V, Sood S, Ramesh V, Dorji D, et al. Monitoring antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in selected countries of the WHO South-East Asia Region between 2009 and 2012: a retrospective analysis. *Sexually Transmitted Infections* 2013;89

- (Suppl 4):iv28-iv35.
13. Cockerill F. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
 14. Center for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 [Internet]. [cited 2015 Aug 17]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
 15. bioMérieux. E-test antimicrobial susceptibility testing for in-vitro diagnostic use. Marcy-l'Etoile: bioMérieux; 2010.
 16. Ghanem KG. Gonorrhea. In: Bope ET, Kellerman R, Rakel RE, editors. Conn's Current Therapy 2011. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2010. p. 931-8.
 17. Hook EW III, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al. editors. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008.
 18. Unemo M, Sjöstrand A, Akhras M, Gharizadeh B, Lindbäck E, Pourmand N, et al. Molecular characterization of *Neisseria gonorrhoea* identifies transmission and resistance of one ciprofloxacin-resistant strain. APMIS 2007;115:23141.
 19. Ohnishi M, Watanabe Y, Ono E, Takahashi C, Oya H, Kuroki T, et al. Spreading of a chromosomal cefixime-resistant penA gene among different *Neisseria gonorrhoeae* lineages. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1060-7.
 20. Cole MJ, Spiteri G, Chisholm SA, Hoffmann S, Ison CA, Unemo M, et al. Emerging cephalosporin and multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. Euro Surveill [Internet]. 2014 [cited 2015 Aug 17];19:pii=20955. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20955>