วารสารการแพทย์และสาธารณสุขเขต 4
Office of Disease Prevention and Control, Region 4 Saraburi
https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JMPH4/index

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับความชุกและลักษณะการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส

Systematic review of prevalence and antimicrobial drug resistance characteristics of *Streptococcus suis*

สมร นุ่มผ่อง[1], กรรณิการ์ หมอนพังเทียม[2], วิวัฒน์ สังฆะบุตร[3], กัญญรัตน์ สระแก้ว[3]*

Samorn Numpong[1], Kannika Monpangtiem[2], Wiwat Sungkhabut[3], Kanyarat Sakaew[3]*

[1]วิทยาลัยการสาธารณสุขสิรินธร จังหวัดชลบุรี, [2]กองนวัตกรรมและวิจัย กรมควบคุมโรค,

[3]สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 นครราชสีมา

[1]Sirindhorn College of Public Health, Chonburi, [2]Division of Innovation and Research, Department of Disease Control,

[3]Office of Disease Prevention and Control, Region 9 Nakhon Ratchasima

**Corresponding author: samorn_26@hotmail.com*

Received: February 19, 2024 Revised: May 8, 2024 Accepted: June 5, 2024

บทคัดย่อ

สเตรปโตคอคคัส ซูอิส เป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คน เชื้อเข้าสู่ร่างกายผ่านทางการบริโภคและการสัมผัสทางผิวหนังที่มีบาดแผล ในรายที่อาการรุนแรง อาจพิการหรือเสียชีวิต การศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกและลักษณะการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ อภิมาน สืบค้นข้อมูลวิจัยที่ตีพิมพ์เผยแพร่ระหว่าง ปีพ.ศ. 2555 - 2565 จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ 11 ฐาน และข้อมูลจากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข ดำเนินการตามแนวทาง PRISMA Statement ใช้หลัก PICOS กำหนดคำสืบค้น คัดเลือกบทความตามเกณฑ์คัดเข้า-คัดออก ประเมินคุณภาพบทความโดยประยุกต์ใช้ Checklist for Prevalence Studies ของ Joanna Briggs Institute วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม R ผลการศึกษา พบว่า มีรายงานวิจัยผ่านเกณฑ์ คัดเข้า 79 ฉบับ พิจารณาบทคัดย่อ คัดเหลือ 28 ฉบับ ประเมินอคติของงานวิจัย พบว่า 77.77% มีอคติสูงในการเลือกกลุ่มตัวอย่าง ความชุกของการติดเชื้อในผู้ป่วยและสุกร พบว่า ส่วนใหญ่ติดเชื้อซีโรไทป์ 2 สัดส่วน = 0.87 (95% CI: 0.72 - 1.00) และ 0.33 (95% CI: 0.18 - 0.48) ตามลำดับ รองลงมา ได้แก่ ซีโรไทป์ 14 สัดส่วน = 0.19 (95% CI: 0.01 - 0.36) และ 0.02 (95% CI: 0.00 - 0.03) การดื้อยา penicillin และ gentamycin ในผู้ป่วย = 0.04 (95% CI: 0.00 - 0.11) และ 0.15 (95% CI: 0.00 - 0.31) การดื้อยา ceftriaxone = 31.25% ในสุกร สัดส่วนการดื้อยา penicillin และ gentamycin = 0.21 (95% CI: 0.10 - 0.31) และ 0.49 (95% CI: 0.25 - 0.74) การดื้อยา ceftriaxone = 0.50 (95% CI: 0.40 - 0.60) สรุปได้ว่า มนุษย์และสุกรส่วนใหญ่ ติดเชื้อซีโรไทป์ 2 รองลงมา คือ ซีโรไทป์ 14 สัดส่วนการดื้อยา penicillin, gentamycin, และ ceftriaxone ใกล้เคียงกัน ดังนั้น ควรเฝ้าระวังการใช้ยาต้านจุลชีพในสุกร โดยเฉพาะชนิดที่ใช้สำหรับรักษาผู้ป่วย ติดเชื้อ *S. suis*

คำสำคัญ: สเตรปโตคอคคัส ซูอิส, ความชุก, ซีโรไทป์, การดื้อยาต้านจุลชีพ

Abstract

Streptococcus suis (S. suis) is a zoonotic disease transmitted from animals to humans. The pathogen enters the body through consumption and contact with skin lesions. In severe cases, disability or death may occur. This study aims to investigate the prevalence and antibiotic resistance patterns of *S. suis* through systematic review and meta-analysis of research publications between 2012–2022 from 11 electronic databases and data from the Institute of Public Health Research. The PRISMA Statement guidelines were followed using PICOS criteria to define search terms, select articles based on inclusion/exclusion criteria, and assess article quality using the Joanna Briggs Institute's Checklist for Prevalence Studies. Data analysis was performed using R software. The study found 79 research reports meeting the inclusion criteria, with 28 abstracts remaining after screening. Bias assessment revealed 77.77% high bias in sample selection. The study's findings on the prevalence of infection in patients and swine showed that most were infected with serotype 2, with proportions of 0.87 (95% CI: 0.72 - 1.00) and 0.33 (95% CI: 0.18 - 0.48), respectively, followed by serotype 14 with proportions of 0.19 (95% CI: 0.01 - 0.36) and 0.02 (95% CI: 0.00 - 0.03), respectively. Antibiotic resistance to penicillin and gentamycin in patients was 0.04 (95% CI: 0.00 - 0.11) and 0.15 (95% CI: 0.00 - 0.31) respectively, while resistance to ceftriaxone was 31.25%. In swine, the proportions of resistance to penicillin and gentamycin were 0.21 (95% CI: 0.10 - 0.31) and 0.49 (95% CI: 0.25 - 0.74) respectively, and to ceftriaxone was 0.50 (95% CI: 0.40 - 0.60). In summary, most humans and swine were infected with serotype 2, followed by serotype 14, with similar proportions of resistance to penicillin, gentamycin, and ceftriaxone. Therefore, monitoring the use of antimicrobial drugs in swine, especially those used for treating patients infected with *S. suis*, should be a priority.

Keywords: *Streptococcus suis*, Prevalence, Serotype, Antibiotic drug resistance

บทนำ

Streptococcus suis (S. suis) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก พบได้ในเยื่อบุเมือกในระบบทางเดินหายใจส่วนต้น โดยเฉพาะต่อมทอนซิลและเยื่อบุจมูก ระบบสืบพันธุ์ส่วนปลายและระบบทางเดินอาหารของสุกร เนื่องจากแหล่งรังโรคของเชื้อ คือ สุกร จึงมีการรายงานสถานการณ์การติดเชื้อในสุกร และหมูป่าจากหลายประเทศทั่วโลก ได้แก่ สหรัฐอเมริกา แคนาดา บราซิล สหราชอาณาจักร เบลเยี่ยม เดนมาร์ค นอร์เวย์ ออสเตเรีย นิวซีแลนด์ จีน เวียดนาม ฮ่องกง ญี่ปุ่น ไทย และฝรั่งเศส ซึ่งซีโรไทป์ที่พบมีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค ยกเว้นซีโรไทป์ 2 ที่พบบ่อยทั่วโลก สุกรสามารถแพร่กระจายเชื้อจากตัวหนึ่งไปยังอีกตัวหนึ่งผ่านทางระบบทางเดินหายใจเป็นหลัก อาการหลักภายหลังการติดเชื้อได้แก่ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ส่งผลให้มีอัตราตาย 20% หากไม่รักษา[1] นอกจากนี้ *S. suis* ก่อให้เกิดโรคในคนโดยการสัมผัสเชื้อโดยตรง และการสัมผัสทางผิวหนังที่มีบาดแผล แบ่งเชื้อตามลักษณะของ capsular antigen เป็น 35 ซีโรไทป์[2–3] ชนิดที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคในคนที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ซีโรไทป์ 2 และ ซีโรไทป์ 14[3–4] เชื้อดังกล่าวเป็นสาเหตุของการเกิดโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ การติดเชื้อในกระแสเลือด และเสียชีวิตจากภาวะ toxic shock syndrome บางรายเกิดความพิการ สูญเสียการได้ยิน (หูดับ) หรือเกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง สูญเสียการทรงตัว ข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี (พ.ศ. 2562 - 2566) จากรายงานระบบเฝ้าระวัง (รง.506) กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข พบผู้ติดเชื้อ 2,291 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 17.74 ต่อประชากรแสนคน เสียชีวิต 107 ราย คิดเป็นอัตราตาย 0.82 ต่อประชากรแสนคน[5]

การวิจัยก่อนหน้า พบว่า *S. suis* ซีโรไทป์ 2 ดื้อยา clindamycin 80–100%, erythromycin 73.3–100% ขณะที่ cefepime 6.67% ขณะที่ซีโรไทป์ 14 ดื้อยา clindamycin 87.5%, erythromycin 100%[6] นอกจากนี้ พบรายงานการวิจัยที่ระบุว่า เชื้อดื้อยา clindamycin 100%, tetracycline 94.4%, gentamycin 92.6%, trimethoprim/sulfamethoxazole 81.5%[7] ความไวต่อยา penicillin ลดลงจาก 95% เหลือ 88%[8] ข้อมูลที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย 41 ราย ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ประเทศไทย พบว่า *S. suis* ยังคงไวต่อยา penicillin ระยะเวลาเฉลี่ยในการรักษาผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบและติดเชื้อในกระแสเลือด 14, 10 วัน ตามลำดับ[9] จากการศึกษาข้อมูลความชุกต่อการดื้อยาต้านจุลชีพ 17 ชนิด ในสุกรสุขภาพดีและสุกรป่วย พบว่า ดื้อยา 5 รูปแบบ ในลักษณะ multi-drug resistance[10] ทั่วโลกแจ้งเตือนข้อมูลเกี่ยวกับการดื้อยาต้านจุลชีพในสุกร อุตสาหกรรมการผลิตเริ่มจำกัดการใช้ยา เนื่องจากตระหนักถึงผลกระทบกับการใช้ยาทางการแพทย์ในมนุษย์ *S. suis* ดื้อยามีความเสี่ยงสูงที่จะแพร่กระจายไปยังเชื้อชนิดอื่น ๆ การดื้อยาต้านจุลชีพทั่วไปที่ใช้ในสุกร ได้แก่ lincosamides, macrolides, sulphonamides, tetracycline พบสูงถึง 85% ของสายพันธุ์[11]

ประเทศไทยมีข้อมูลจำกัด เกี่ยวกับซีโรไทป์ที่พบในสุกร มนุษย์ และรูปแบบการดื้อยา ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาค้นคว้าองค์ความรู้เพื่อให้ได้ secondary data ที่มาจากการรวบรวมข้อมูลงานวิจัยทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศเกี่ยวกับสถานการณ์การดื้อยาต้านจุลชีพ และค้นหาคำตอบว่า *S. suis* ที่พบในสุกรและมนุษย์มีซีโรไทป์ใดบ้าง แตกต่างกันหรือไม่ แต่ละชนิดมีรูปแบบการดื้อยาอย่างไร โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เนื่องจากงานวิจัยก่อนหน้า พบว่า ซีโรไทป์ที่พบในสุกรและมนุษย์ส่วนใหญ่คล้ายคลึงกันและมีความสัมพันธ์กับรูปแบบการดื้อยา[12] นอกจากนี้ เพื่อให้ทราบว่ายาต้านจุลชีพชนิดใดที่ยังคงมีประสิทธิภาพในการรักษา จากนั้นนำเสนอข้อมูลเชิงวิชาการให้กับหน่วยบริการที่ทำหน้าที่ในการดูแลรักษาผู้ป่วย ประโยชน์ที่จะได้รับจากงานวิจัยนี้ คือ ข้อมูลเพื่อให้แพทย์ใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม เพื่อให้เกิดประสิทธิผลสูงสุดในการรักษาผู้ป่วย อาจช่วยลดอัตราความพิการ อัตราตาย จากโรคติดเชื้อ *S. suis* ได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความชุกของการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส โดยแบ่งตามซีโรไทป์ ในมนุษย์และสุกร
2. เพื่อศึกษาลักษณะการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ในมนุษย์และสุกร

วัสดุและวิธีการศึกษา

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ ที่เผยแพร่เป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ จากฐานข้อมูลวิจัย 11 ฐาน ได้แก่ 1) Thai National Research Repository 2) Thai Library Integrated System 3) Thai Journals Online 4) Thailand Digital Journal 5) ฐานข้อมูลเชื้อดื้อยาของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 6) ฐานข้อมูลของสถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ กรมปศุสัตว์ 7) ScienceDirect 8) PubMed 9) Google Scholar 10) Scopus 11) Cochrane Library ที่ตีพิมพ์เผยแพร่ระหว่าง ปีพ.ศ. 2555 - 2565 และศึกษาเพิ่มเติมจากงานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ (gray literature) ดำเนินการเดือนมกราคม - ธันวาคม 2566 คัดเลือกรายงานวิจัยและรวบรวมข้อมูล โดยนักวิจัย 4 คน อย่างเป็นอิสระต่อกัน ประเมินบทความตามเกณฑ์คัดเข้า-คัดออก นำผลที่ได้มาแลกเปลี่ยนความคิดเห็นและตัดสินแบบเสียงข้างมาก กรณีความคิดเห็นแบบ 2: 2 ให้อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมตัดสินใจ โดยมีรายละเอียด ดังนี้

1. รูปแบบการศึกษา ได้แก่ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (Systematic review and Meta-analysis)

2. ผู้เข้าร่วมศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยติดเชื้อ *S. suis* สุกรป่วยและสุกรสุขภาพดีที่ตรวจพบเชื้อ *S. suis*

3. Intervention/exposure เชื้อ *S. suis*

4. ผลลัพธ์ที่ศึกษา สัดส่วนการตรวจพบเชื้อ *S. suis* ในมนุษย์และสุกรแบ่งตามซีโรไทป์ และสัดส่วนการดื้อยาต้านจุลชีพแบ่งตามชนิดยา

5. วิธีในการสืบค้น กำหนดคำสืบค้น โดยใช้หลัก PICOS คือ Participant (P), Intervention (I), Comparison (C), Outcome (O), Study design (S) แต่เนื่องจากวัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ต้องการศึกษาความชุก คำสืบค้นจึงระบุเฉพาะ P, O, และ S โดยกำหนดสืบค้น ดังนี้

P = participant คือ กลุ่มตัวอย่างเป้าหมาย ได้แก่ *Streptococcus suis, S. suis*, sepsis, hearing loss, encephalitis, emerging zoonotic agent, pork *suis* meningitis, *S. suis* infection clinical, invasion/invasive *suis* infection, raw pork consumption/consumer, *Streptococcus meningitis*, *Streptococcus suis* infection, *S. suis* patients/cases

O = outcomes คือ ผลลัพธ์ที่สนใจ ได้แก่ antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis*, serotypes of *Streptococcus suis*, emerging zoonotic pathogen, pathogen prevalence, tonsil, pig, swine, *suis* drug resistance, *suis* germ strain, *S. suis* serotype, serotype infecting pig, emerging zoonosis, virulence factor of *suis* infection, *S. suis* cause a systematic

S = study design วิธีการวิจัย ได้แก่ การเลือกงานวิจัยรูปแบบ randomized control trial/RCT, cohort study, case control study, cross-sectional study, observational study

ผู้วิจัยกำหนด synonyms, related terms ในการสืบค้นจาก PICO(S) ที่กำหนด

P = *Streptococcus suis* infection

O = antimicrobial drugs resistance of *Streptococcus suis*, multiple drugs resistance of *Streptococcus suis*

ดำเนินการสืบค้นแต่ละประเด็น (P, O, S) แยกกันแล้วจึงนำแต่ละประเด็นมารวมกันโดยใช้ Boolean เช่น AND OR NOT และ parentheses ยกตัวอย่างเช่น *Streptococcus suis* OR *S. suis* AND antimicrobial drugs resistance

6. การคัดเลือกรายงานการวิจัย โดยนักวิจัย 4 คน อย่างเป็นอิสระต่อกันทุกขั้นตอน ได้แก่ การสืบค้นข้อมูล การคัดเลือกบทความ การประเมินคุณภาพบทความ รวบรวมข้อมูล จากนั้นนำผลการศึกษามาอภิปรายร่วมกัน

7. การประเมินอคติ เพื่อป้องกันการเกิดอคติ กรณีมีความคิดเห็นแตกต่างกันให้ใช้เสียงข้างมากตัดสิน หากความคิดเห็นแตกต่างกันแบบ 2: 2 เสียง ให้อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมอภิปรายและตัดสินใจ

8. การนำเสนอผลการสืบค้นข้อมูล ใช้แนวทาง Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA statement)

9. การรวบรวมข้อมูลรายงานวิจัย ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลเชิงปริมาณลงในโปรแกรม Microsoft excel

10. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ วิเคราะห์ Meta-analysis of prevalence เพื่อประมาณค่าความถี่ ร้อยละ และค่าสัดส่วน โดยใช้โปรแกรม R

11. จริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยที่ไม่ได้ดำเนินการในมนุษย์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 1.3 วันที่ 28 ธันวาคม 2565 รหัส 65039 มีผลตั้งแต่ 9 มกราคม 2566 ถึง 8 มกราคม 2567

ผลการศึกษา

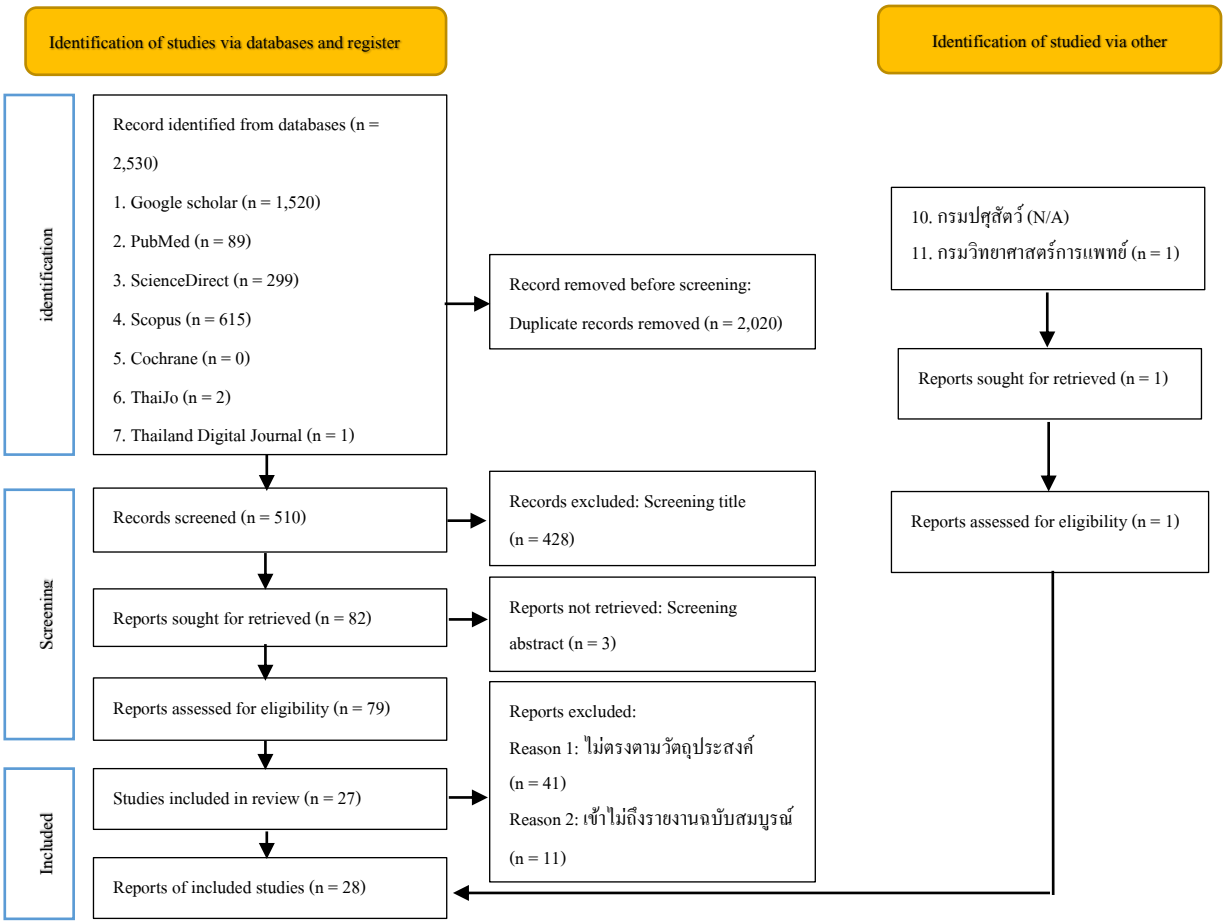
ผลการสืบค้นข้อมูล

พบรายงานวิจัยจากการสืบค้น 2,530 ฉบับ ตัดงานที่ซ้ำออก 2,020 ฉบับ เหลือ 510 ฉบับ คัดจากชื่อเรื่องตัดออก 428 ฉบับ เหลือ 82 ฉบับ พิจารณาบทคัดย่อ คัดออก 3 ฉบับ ผ่านเกณฑ์คัดเข้า 79 ฉบับ อภิปรายผลการพิจารณาบทคัดย่อ พบว่า ไม่ตรงตามวัตถุประสงค์ 41 ฉบับ เข้าไม่ถึงบทความฉบับสมบูรณ์ 11 ฉบับ คงเหลืองานวิจัย 27 ฉบับ รวมกับรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข 1 ฉบับ คงเหลือบทความสำหรับศึกษาครั้งนี้ 28 ฉบับ รายละเอียดดังแสดงในภาพที่ 1

รายงานการวิจัยที่ผ่านการคัดเลือก

รายงานการวิจัย 27 ฉบับ (ไม่รวมผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *S. suis* ของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข) แบ่งตามวิธีดำเนินการวิจัย พบว่าทั้ง 27 ฉบับ เป็นรูปแบบการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study) แบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) เก็บตัวอย่าง

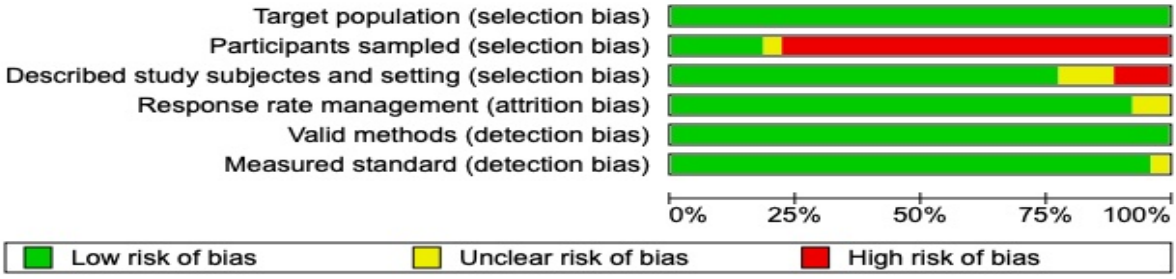
สิ่งส่งตรวจ (specimen) จากอวัยวะต่าง ๆ ของสุกร ได้แก่ ปอด ม้าม สารคัดหลั่งจากระบบทางเดินหายใจ สมอง หัวใจ ข้อ ตับ ลำไส้ น้ำไขข้อ และต่อมทอนซิล จากสุกรสุขภาพดี จำนวน 2,030 ตัวอย่าง สุกรป่วย 4,134 ตัวอย่าง การศึกษาในมนุษย์ เก็บตัวอย่างเลือดและน้ำไขสันหลังจากผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด 42 ตัวอย่าง ผู้ป่วยสมองอักเสบ 17 ตัวอย่าง และผู้ป่วยที่ไม่ระบุภาวะแทรกซ้อน 495 ตัวอย่าง ตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ โดยใช้วิธีมาตรฐาน (Gold standard) การทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้ พบการศึกษาในประเทศไทย 8 ฉบับ ต่างประเทศ 18 ฉบับ ศึกษาทั้งในและต่างประเทศ 1 ฉบับ ศึกษาเฉพาะในสุกร 19 ฉบับ ในมนุษย์ 4 ฉบับ ในมนุษย์และสุกร 4 ฉบับ ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 ผลการสืบค้นงานวิจัย (PRISMA Diagram)

การประเมินคุณภาพบทความวิจัย

นักวิจัย 4 คน ประเมินคุณภาพบทความอย่างเป็นอิสระต่อกัน ประกอบด้วย อคติในการเลือกประชากรและกลุ่มตัวอย่าง พื้นที่ศึกษา การสูญหายของกลุ่มตัวอย่าง การประเมินผล การรายงานผล ผลการประเมินอคติ พบว่าส่วนใหญ่มีอคติในการคัดเลือกตัวอย่าง อยู่ในระดับเสี่ยงสูงรองลงมา ได้แก่ อคติในการอธิบายที่มาของกลุ่มตัวอย่างและพื้นที่ในการศึกษา นอกจากนี้ พบความไม่ชัดเจนในการรายงานลักษณะที่สำคัญของกลุ่มตัวอย่าง เช่น เพศ อายุ พื้นที่ศึกษา เกณฑ์การคัดเข้า-คัดออก รายงานวิจัยบางฉบับมีกลุ่มตัวอย่างสูญหาย โดยไม่ชี้แจงรายละเอียดให้ชัดเจน แต่ไม่พบอคติในการคัดเลือกประชากรเป้าหมายและมีความเที่ยงตรงของเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อระบุชนิดของเชื้อและการดื้อยาต้านจุลชีพ ดังแสดงในภาพที่ 2

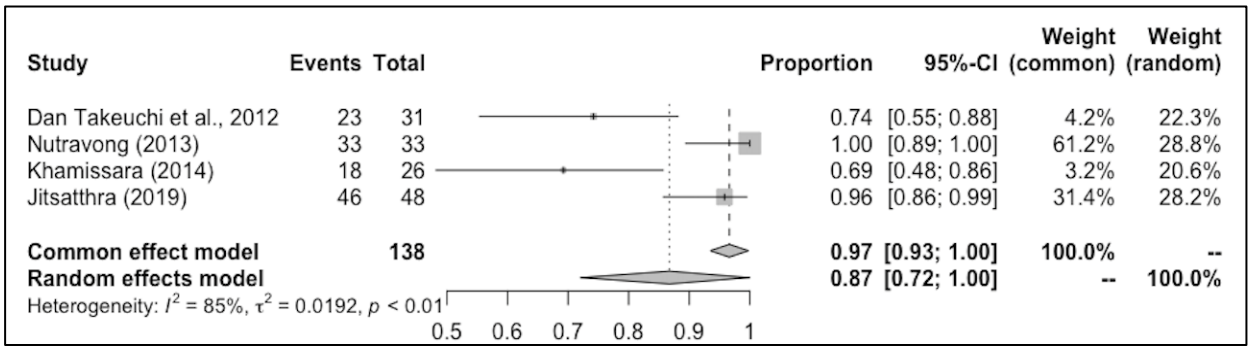


ภาพที่ 2 ผลการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดอคติ

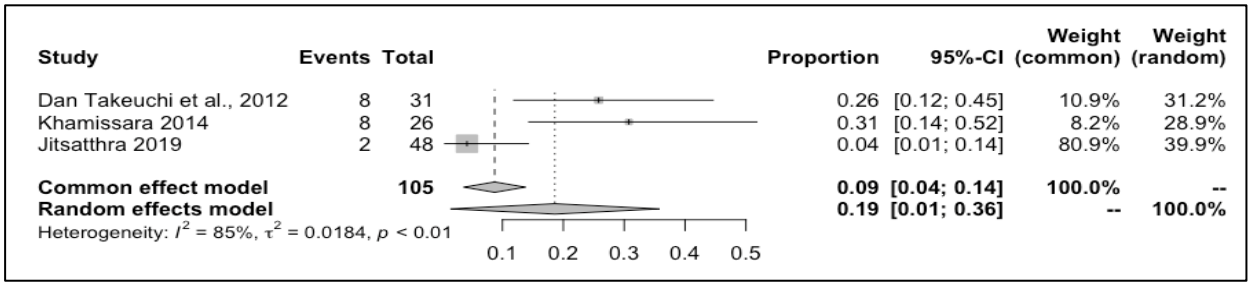
ความชุกของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ในมนุษย์ แบ่งตามซีโรไทป์

รายงานวิจัย 4 ฉบับ พบความชุกของการติดเชื้อ *S. suis* ซีโรไทป์ 2 ในผู้ป่วย 120 จาก 138 คน สัดส่วน = 0.87 (95% CI: 0.72 - 1.00) p-value < 0.01 (Random effects model) ความแตกต่างระหว่างรายงานวิจัย (heterogeneity: I^2) = 85% กล่าวได้ว่า ผู้ป่วยติดเชื้อ *S. suis* 100 คน ตรวจพบซีโรไทป์ 2 จำนวน 87 คน คิดเป็นร้อยละ 87 ดังแสดงในภาพที่ 3

รายงานวิจัย 3 ฉบับ พบความชุกของการติดเชื้อ *S. suis* ซีโรไทป์ 14 ในผู้ป่วย 18 จาก 105 คน สัดส่วน = 0.19 (95% CI: 0.01 - 0.36) p-value < 0.01, I^2 = 85% กล่าวได้ว่า ผู้ป่วยติดเชื้อ *S. suis* 100 คน ตรวจพบซีโรไทป์ 14 จำนวน 19 คน คิดเป็นร้อยละ 19 ดังแสดงในภาพที่ 4



ภาพที่ 3 ความชุกของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ซีโรไทป์ 2 ในมนุษย์

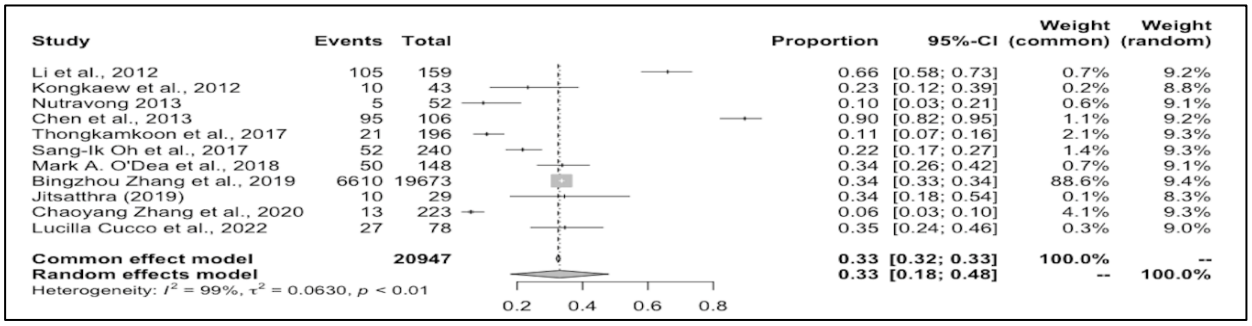


ภาพที่ 4 ความชุกของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ซีโรไทป์ 14 ในมนุษย์

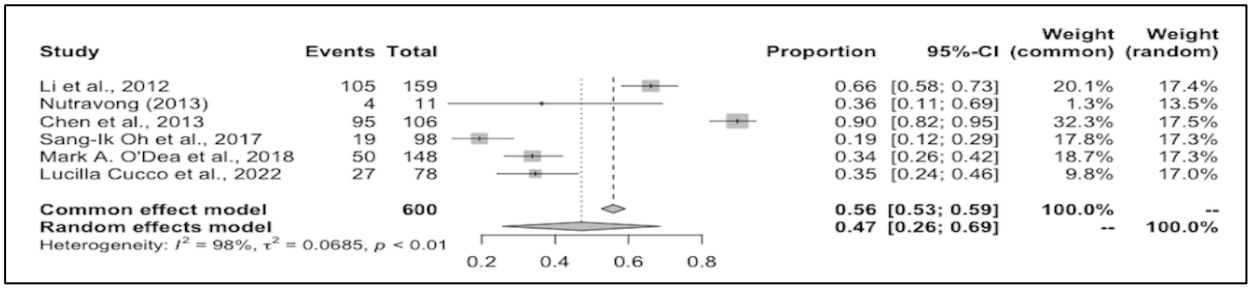
ความชุกของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ในสุกร แบ่งตามซีโรไทป์

บทความวิจัย 11 ฉบับ รายงานภาพรวมการตรวจพบเชื้อ *S. suis* ซีโรไทป์ 2 ในสุกร 6,998 จาก 20,947 ตัวอย่าง สัดส่วน = 0.33 (95% CI: 0.18 - 0.48), I^2 = 99% กล่าวได้ว่า สุกร 100 ตัว พบเชื้อซีโรไทป์ 2 จำนวน 33 ตัว คิดเป็น ร้อยละ 33 (ภาพที่ 5) วิเคราะห์กลุ่มย่อย แบ่งออกเป็นสุกรป่วย พบรายงานวิจัย 6 ฉบับ พบเชื้อ 300 จาก 600 ตัวอย่าง สัดส่วน = 0.47 (95% CI: 0.26 - 0.69), I^2 = 98% กล่าวได้ว่า 100 ตัว พบเชื้อ 47 ตัว คิดเป็นร้อยละ 47 (ภาพที่ 6) ขณะที่สุกรสุขภาพดี พบรายงานการวิจัย 6 ฉบับ พบเชื้อ 84 จาก 674 ตัวอย่าง สัดส่วน = 0.15 (95% CI: 0.06 - 0.24),

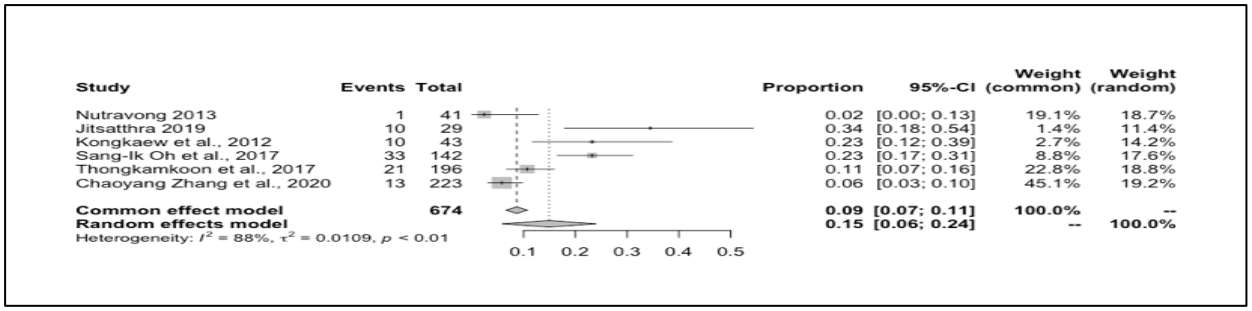
I^2 = 88% กล่าวได้ว่า สุกรสุขภาพดี 100 ตัว พบเชื้อ 15 ตัว คิดเป็นร้อยละ 15 (ภาพที่ 7) สำหรับซีโรไทป์ 14 ในสุกรสุขภาพดี พบรายงานวิจัย 3 ฉบับ สัดส่วน = 0.02 (95% CI: 0.00 - 0.03), I^2 = 60% กล่าวได้ว่า สุกรสุขภาพดี 100 ตัว พบเชื้อ 2 ตัว คิดเป็นร้อยละ 2 (ภาพที่ 8)



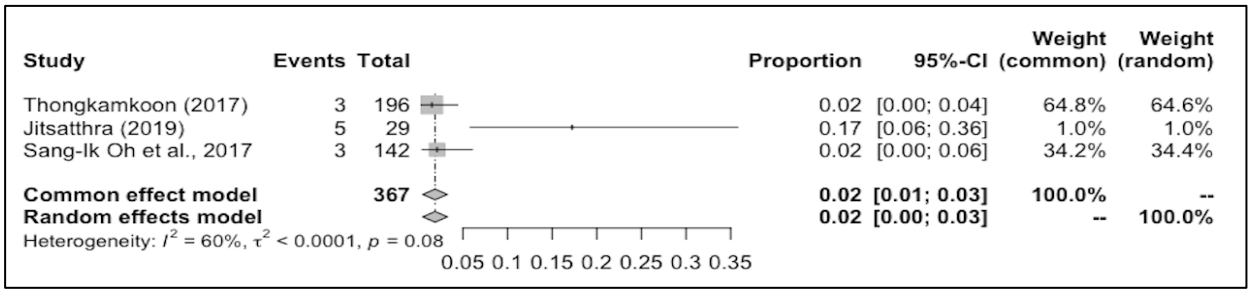
ภาพที่ 5 ความชุกของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ซีโรไทป์ 2 ในสุกร



ภาพที่ 6 ความชุกของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ซีโรไทป์ 2 ในสุกรป่วย



ภาพที่ 7 ความชุกของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ซีโรไทป์ 2 ในสุกรสุขภาพดี

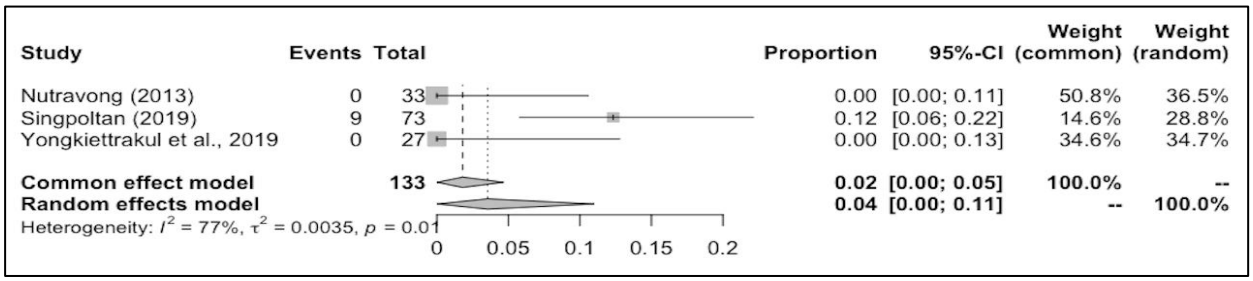


ภาพที่ 8 ความชุกของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ซีโรไทป์ 14 ในสุกรสุขภาพดี

นอกจากนี้ ผลการศึกษาของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข ระหว่างปี พ.ศ. 2556 - 2564 ที่ตรวจยืนยันเชื้อ *S. suis* ในห้องปฏิบัติการด้วยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR) จากตัวอย่างเชื้อทั่วประเทศ พบซีโรไทป์ 2 จำนวน 147 จาก 148 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 99.32 และซีโรไทป์ 14 จำนวน 1 จาก 148 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 0.68

การดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ในมนุษย์ แบ่งตามชนิดยา

ศึกษาเฉพาะยาที่แนะนำให้ใช้รักษาผู้ติดเชื้อ *S. suis* ได้แก่ penicillin, gentamycin และ ceftriaxone พบรายงานวิจัย 3 ฉบับ ศึกษาเกี่ยวกับการดื้อยา penicillin ในผู้ป่วยติดเชื้อ *S. suis* พบว่า ดื้อยา 9 จาก 133 คน สัดส่วน = 0.04 (95% CI: 0.00 - 0.11), I^2 = 77% กล่าวได้ว่า ผู้ป่วยติดเชื้อ 100 คน ดื้อยา penicillin 4 คน ดังแสดงในภาพที่ 9



ภาพที่ 9 การดื้อยา penicillin ในผู้ป่วยติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส

รายงานวิจัย 2 ฉบับ ศึกษาการดื้อยา gentamycin ในผู้ป่วยติดเชื้อ *S. suis* พบว่า ดื้อยา 10 จาก 60 คน สัดส่วน = 0.15 (95% CI: 0.00 - 0.31), I^2 = 71% กล่าวได้ว่า ผู้ป่วยติดเชื้อ 100 คน ดื้อยา gentamycin 15 คน ดังแสดงในภาพที่ 10

สำหรับการดื้อยา ceftriaxone ของเชื้อ *S. suis* พบรายงานการวิจัยที่ทำการศึกษาในมนุษย์ 1 ฉบับ สัดส่วนการดื้อยา 31.25% และรายงานการวิจัยที่ศึกษาความไวต่อยา ในผู้ป่วยติดเชื้อ *S. suis* ที่มีอาการเยื่อหุ้มสมองอักเสบและติดเชื้อในกระแสเลือด 1 ฉบับ พบว่า ซีโรไทป์ 2 และ 14 มีความไวต่อยา ceftriaxone 100%

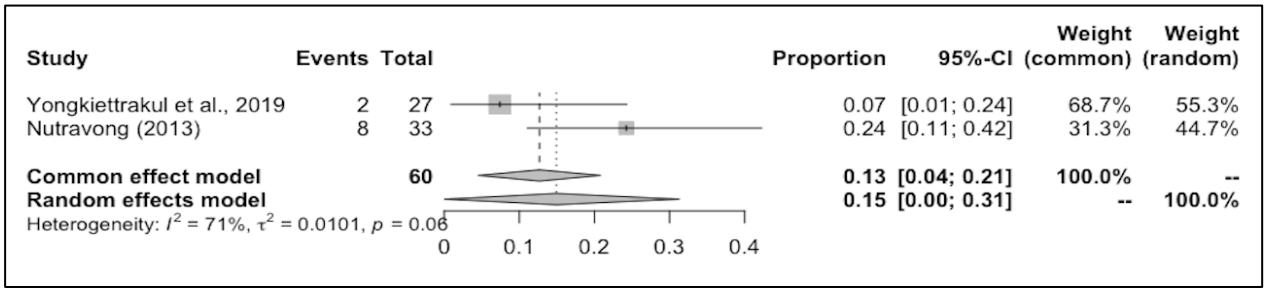
การดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส ในสุกร แบ่งตามชนิดยา

รายงานวิจัย 15 ฉบับ ศึกษาเกี่ยวกับการดื้อยา penicillin ในสุกรที่ตรวจพบเชื้อ *S. suis* พบว่า ดื้อยา 463 จาก 2,371 ตัวอย่าง สัดส่วน = 0.21 (95% CI: 0.10 - 0.31), I^2 = 98% กล่าวได้ว่า สุกรที่ตรวจพบเชื้อ *S. suis* 100 ตัว ดื้อยา penicillin 21 ตัว ดังแสดงในภาพที่ 11

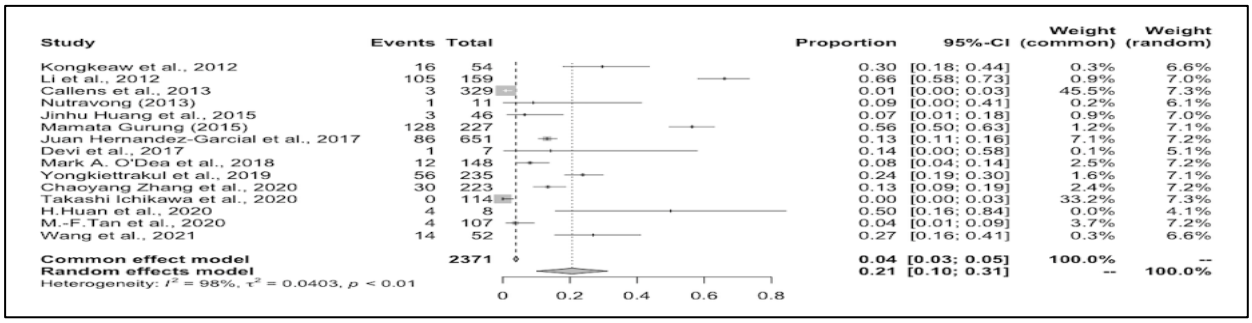
รายงานวิจัย 8 ฉบับ ศึกษาเกี่ยวกับการดื้อยา gentamycin ในสุกรที่ตรวจพบเชื้อ *S. suis* พบว่า ดื้อยา 519 จาก 1,026 ตัวอย่าง สัดส่วน = 0.49 (95% CI: 0.24 - 0.74), I^2 = 100% กล่าวได้ว่า สุกร 100 ตัว ดื้อยา gentamycin 49 ตัว ดังแสดง ในภาพที่ 12

รายงานการวิจัย 3 ฉบับ ศึกษาเกี่ยวกับการดื้อยา ceftriaxone ในสุกรสุขภาพดีที่ตรวจพบเชื้อ *S. suis* พบว่า ดื้อยา 44 จาก 88 ตัวอย่าง สัดส่วน = 0.50 (95% CI: 0.40 - 0.60), I^2 = 0% กล่าวได้ว่า สุกรสุขภาพดี 100 ตัว ดื้อยา ceftriaxone 50 ตัว ดังแสดงในภาพที่ 13

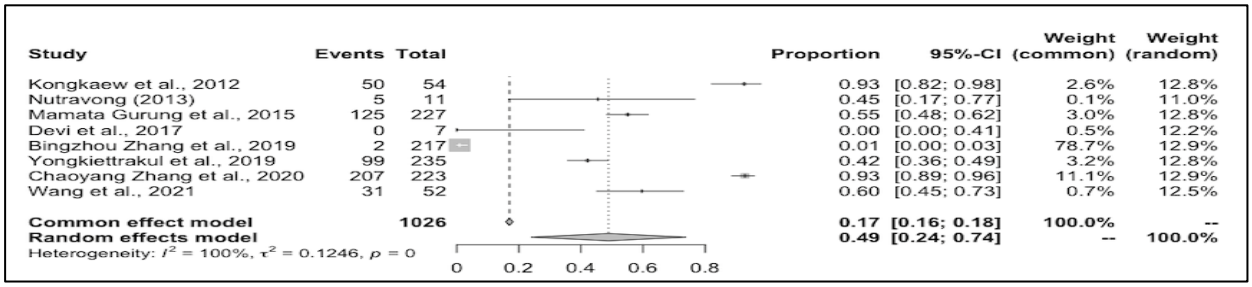
การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) ข้อมูลการดื้อยา penicillin ในสุกรที่ตรวจพบเชื้อ *S. suis* จำนวน 15 ฉบับ พบว่า มีค่า standard error น้อย แต่มีลักษณะกระจายตัวแบบไม่สมมาตร (asymmetrical funnel plot) ดังแสดงในภาพที่ 14



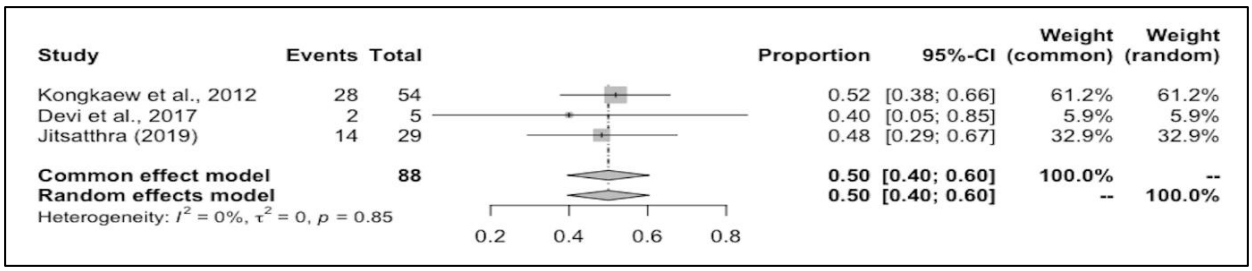
ภาพที่ 10 การดื้อยา gentamycin ในผู้ป่วยติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิส



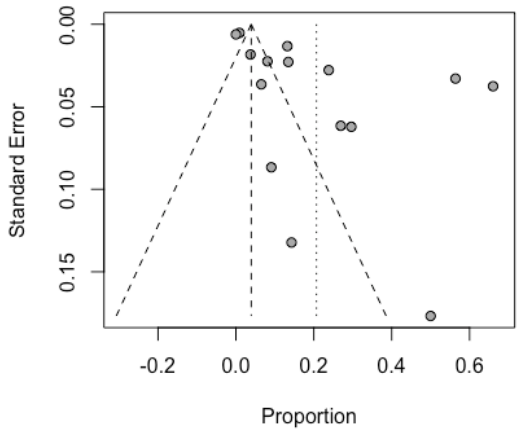
ภาพที่ 11 ภาพรวมการดื้อยา penicillin ในสุกร



ภาพที่ 12 ภาพรวมการดื้อยา gentamycin ในสุกร



ภาพที่ 13 การดื้อยา ceftriaxone ในสุกรสุขภาพดี



ภาพที่ 14 อคติจากการตีพิมพ์ข้อมูลการดื้อยา penicillin ในสุกร

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซูอิสในมนุษย์และสุกร พบว่า ซีโรไทป์ 2 มีความชุกสูงสุด พบได้ทั้งในสุกรสุขภาพดีและสุกรป่วย แต่สัดส่วนในสุกรป่วยสูงกว่าในสุกรสุขภาพดี (0.47 และ 0.15) สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศไทยและต่างประเทศ ได้แก่ จีน เกาหลี ออสเตรเลีย ที่พบว่า ซีโรไทป์ 2 มีความชุกสูงสุด[2, 13–15]

แตกต่างกับการศึกษาในอิตาลีและประเทศอื่น ๆ แถบทวีปยุโรป เช่น แคนาดา สเปน ส่วนใหญ่พบซีโรไทป์ 9 และดื้อยา penicillin ค่อนข้างสูง[16–17] วิเคราะห์ได้ว่าความชุกของซีโรไทป์มีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค สำหรับซีโรไทป์ 14 สัดส่วนความชุก = 0.02 รองลงมาจากซีโรไทป์ 2 แต่การศึกษานี้พบข้อมูลเฉพาะในสุกรสุขภาพดี[2, 18–19] การติดเชื้อในมนุษย์ส่วนใหญ่มีความสัมพันธ์กับการบริโภคเนื้อสุกรที่ปรุงไม่สุก[4, 19]

การดื้อยาต้านจุลชีพ พบลักษณะการดื้อยามากกว่าชนิด (multi-drug resistance)[10, 14] แต่ผู้วิจัยเน้นรวบรวมข้อมูลเฉพาะยาที่แนะนำใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ *S. suis* ในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ เนื่องจากเป็นอาการหลักที่พบบ่อยและรุนแรง ส่งผลให้ผู้ป่วยสูญเสียการได้ยินถาวร หรือ เสียชีวิต ยาที่ใช้ ได้แก่ penicillin, ceftriaxone, และ gentamycin[20] โดยพบการดื้อยา penicillin ในมนุษย์ 4% สอดคล้องกับผลการศึกษาตัวอย่างเชื้อ *S. suis* ที่ได้จากประเทศแคนาดา สหรัฐอเมริกา และประเทศไทย ที่พบว่าเชื้อ 51 ตัวอย่าง มีความไวต่อยา penicillin 100%[21] แต่ขัดแย้งกับรายงานการวิจัยในประเทศอิตาลีที่ทำการศึกษาในสุกรป่วย พบการดื้อยา penicillin 82% อาจเนื่องมาจากเชื้อ *S. suis* ที่พบเป็นซีโรไทป์ 9[16] ซึ่งแตกต่างจากรายงานวิจัยอื่น ๆ ที่ส่วนใหญ่พบซีโรไทป์ 2 สำหรับสัดส่วนการดื้อยา gentamycin ในสุกร พบว่า สูงกว่าในมนุษย์ (0.49 และ 0.15) สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศไทยที่พบการดื้อยา gentamycin ในสุกรป่วย 56.5% สุกรสุขภาพดี 38.6%[22] ขณะเดียวกันการดื้อยา ceftriaxone ของเชื้อ *S. suis* พบการศึกษาในมนุษย์เพียง 1 ฉบับ พบว่า ดื้อยา 31.25%[19] สอดคล้องผลการศึกษาครั้งนี้ พบการดื้อยา ceftriaxone ในสุกรสุขภาพดี 50% เป็นไปได้ว่าการบริโภคเนื้อสุกรที่มีเชื้อดื้อยา อาจส่งผลให้ผู้ป่วยดื้อยาดังกล่าวด้วย จึงควรเฝ้าระวังการดื้อยา หรือจำกัดการใช้ยาต้านจุลชีพในสุกร โดยเฉพาะยาที่ใช้ในรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ *S. suis*

ภาวะความต่าง (Heterogeneity) และแหล่งของภาวะความต่าง พบว่า ภาวะความต่างของรายงานวิจัยอยู่ในระดับปานกลาง (I^2 = 50%) ถึง ระดับสูง (I^2 = 75% ขึ้นไป) แต่ผู้วิจัยตัดสินใจวิเคราะห์เมตต้าแทนที่จะใช้การศึกษาเชิงพรรณนา เนื่องจากสามารถวิเคราะห์สาเหตุของความต่างได้ ได้แก่ ลักษณะของประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ความหลากหลายของระเบียบวิธีวิจัย และภาวะความต่างทางสถิติ และเพื่อความน่าเชื่อถือทางวิชาการ ผู้วิจัยได้ใช้วิธีการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ระหว่างสุกรป่วยและสุกรสุขภาพดี และเลือกใช้ผลลัพธ์จากโมเดลแบบสุ่ม (Random effects model) จากการศึกษางานวิจัยเกี่ยวข้องพบว่า การวิเคราะห์เมตต้าสำหรับศึกษาความชุก (meta of prevalence) ส่วนใหญ่มักมีค่า I^2 สูง พบค่าเฉลี่ย 96.9% ดังนั้น การวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับความชุก ที่มีค่า I^2 สูง ไม่ได้หมายถึงความแตกต่างมากของบริบท แต่ควรตีความอย่างระมัดระวัง โดยให้ความสำคัญกับการอภิปรายเกี่ยวกับช่วงค่าที่คาดว่าจะเกิดเป็นหลัก[23]

อคติการรายงานผลการวิจัย พบว่า มีค่า standard error น้อย แสดงว่า ผลการวิจัยเป็นไปในทิศทางเดียวกัน คือ *S. suis* ที่ตรวจพบในสุกรยังคงไวต่อยา penicillin แต่ข้อมูลมีลักษณะกระจายตัวแบบไม่สมมาตร อาจเนื่องจากมีการศึกษาที่ไม่ตีพิมพ์เผยแพร่ และผู้วิจัยเข้าไม่ถึงข้อมูล จึงไม่ถูกรวมเข้ามาในการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้

สรุป เชื้อ *S. suis* สามารถพบได้ทั้งในสุกรสุขภาพดีและสุกรป่วย แต่พบเชื้อในสุกรป่วยมากกว่า ซีโรไทป์ 2 มีความชุกสูงสุด รองลงมา ได้แก่ ซีโรไทป์ 14 ลักษณะการดื้อยาต้านจุลชีพเป็นรูปแบบ multi-drug resistance สัดส่วนการดื้อยา penicillin ในมนุษย์และสุกร อยู่ในระดับต่ำ ขณะที่การดื้อยา ceftriaxone และ gentamycin ในสุกรสูงกว่ามนุษย์ ดังนั้น penicillin และ ceftriaxone น่าจะยังคงใช้ได้ดีในการรักษาผู้ติดเชื้อ *S. suis* ที่มีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ขณะที่การใช้ยาดังกล่าวในการรักษาสุกรป่วยอาจพบปัญหาการดื้อยาค่อนข้างสูง โดยเฉพาะ gentamycin และ ceftriaxone

ข้อเสนอแนะ

1. หน่วยงานด้านสาธารณสุข ควรสื่อสารความเสี่ยงเกี่ยวกับการบริโภคเนื้อสุกร หรืออวัยวะ ต่าง ๆ รวมถึงเลือดสุกร ที่ปรุงไม่สุก หรือไม่ผ่านการปรุง ไม่ใช่เฉพาะสุกรที่ป่วยตาย แต่ควรรวมถึงสุกรสุขภาพดี เนื่องจากสามารถแพร่กระจายเชื้อ *S. suis* มาสู่มนุษย์ได้ และสุกร

เป็นพาหะที่มีเชื้ออยู่ในร่างกาย แม้ในภาวะปกติ และเมื่อสุกรเกิดความเครียดหรืออยู่ในสภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เชื้อแบคทีเรีย *S. suis* จะเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว

2. หน่วยบริการด้านการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ *S. suis* ควรตรวจวิเคราะห์ซีโรไทป์ หากพบว่า ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา ได้แก่ penicillin, gentamycin และ ceftriaxone

ข้อจำกัด

ศึกษาเฉพาะงานวิจัยภาษาไทยและภาษาอังกฤษ และไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลเชื้อดื้อยาของสถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ กรมปศุสัตว์ กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ได้ นอกจากนี้ ไม่สามารถเข้าถึงรายงานวิจัยที่มีการคิดค่าใช้จ่ายในการเข้าถึงรายงานฉบับสมบูรณ์ได้ เนื่องจากงบประมาณจำกัด ผู้วิจัยจึงดำเนินการศึกษาเฉพาะบทคัดย่อเพื่อนำมาใช้ประกอบการอภิปรายผล

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ กองทุนวิทยาศาสตร์วิจัยและนวัตกรรมในการสนับสนุนทุนวิจัย ประจำปีงบประมาณ 2566 ขอขอบคุณคณะผู้บริหาร สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 นครราชสีมา ที่ช่วยสนับสนุนให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วง ขอขอบคุณ รศ.ดร.พอใจ พัทธนิตย์ธรรม อาจารย์ประจำสาขาวิชาวิทยาการระบาดและชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความอนุเคราะห์เป็นที่ปรึกษาโครงการวิจัยนี้ และขอบคุณผู้ร่วมวิจัยทุกคนที่ทำให้การศึกษาครั้งนี้บรรลุตามวัตถุประสงค์ ท้ายสุดผู้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ที่มิได้กล่าวนาม นักวิจัยขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Suputtamongkol Y, Amavisit P, Sujariyakul A, Theerawat R, editors. Guidelines for prevention and control of *Streptococcus Suis*. Bangkok: Aksorn Graphic and Design Publishing House Limited Partnership; 2022. (in Thai)
2. Oh SI, Jeon AB, Jung BY, Byun JW, Gottschalk M, Kim A, et al. Capsular serotypes, virulence-associated genes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolates from pigs in Korea. J Vet Med Sci 2017;79(4):780-7.
3. Singjaem S, Thammrat H. Surveillance Report on Streptococcus spp. Infection in Uttaradit Province and Report on Animal Disease Outbreaks. Wang Thong District, Phitsanulok Province: Northern Lower Region Veterinary Research and Development Center, Department of Livestock Development, Ministry of Agriculture and Cooperatives; 2007 January–June, 2007. (in Thai)
4. Takeuchi D, Kerdsin A, Pienpringam A, Loetthong P, Samerchea S, Luangsuk P, et al. Population-based study of *Streptococcus suis* infection in humans in Phayao Province in northern Thailand. PLoS One. 2012;7(2):e31265.
5. Department of Disease Control, Bureau of Epidemiology. Disease situation report [Internet]. 2024 [cited 2024 May 20]. Avaliable from: https://ddsdoe.ddc.moph.go.th/ddss/
6. Kasian K. Serotypes, Sequence Types and Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus suis* Isolates from Septicemia and Meningitis Patients Collected in Chiangkham Hospital During 2010–2012. J Med Tech Assoc Thailand 2014;42(2):4918–29. (in Thai)
7. Kongkaew S, Wongsawan K, Pansumdang C, Takam S, Yano T, Yamsakul P and Pathanee P. Identification and Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus suis* Isolated from Pigs Tonsil Swabs. Kasetsart Veterinarians. 2012;22(1):1–13. (in Thai)
8. Singpoltan N. Prevalence and Susceptibility Pattern of *Streptococcus suis* at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. J Med Tech Assoc Thailand 2019;47(1): 6896–904. (in Thai)

9. Wangkaew S, Chaiwarith R, Tharavichitkul P, Supparatpinyo K. *Streptococcus suis* infection: a series of 41 cases from Chiang Mai University Hospital. J Infect 2006;52(6):455-60.
10. Devi M, Dutta JB, Rajkhowa S, Kalita D, Saikia GK, Das BC, et al. Prevalence of multiple drug resistant *Streptococcus suis* in and around Guwahati, India. Vet World. 2017;10(5):556-61.
11. Varela NP, Gadbois P, Thibault C, Gottschalk M, Dick P, Wilson J. Antimicrobial resistance and prudent drug use for *Streptococcus suis*. Anim Health Res Rev. 2013;14(1):68-77.
12. Segura M, Aragon V, Brockmeier SL, Gebhart C, Greeff A, Kerdsin A, et al. Update on *Streptococcus suis* Research and Prevention in the Era of Antimicrobial Restriction: 4th International Workshop on *S. suis*. Pathogens. 2020;9(5).
13. Thitima N. Serological and Molecular Epidemiological study of *Streptococcus suis* Isolated from pigs and Human in Upper Northeast Thailand: Khon Kaen University; 2013.
14. Lu-Lu Li X-PL, Jian Sun, Yu-Rong Yang, Bao-Tao Liu, Shou-Shen Yang, Dong-Haozhao, and Ya-Hong Liu. Antimicrobial Resistance, Serotypes, and Virulence Factors of *Streptococcus suis* Isolates from Diseased Pigs. Foodborne Pathogens and Disease. 2012;9(7):583–8.
15. Mark A. O'Dea TL, Rebecca Abraham, David Jordan, Kittitat Lugsomya, Laura Fitt, Marcelo Gottschalk, Alec Truswell, Sam Abraham. Examination of Australian *Streptococcus suis* isolates from clinically affected T pigs in a global context and the genomic characterisation of ST1 as a predictor of virulence. Veterinary Microbiology 226. 2018:31–40.
16. Cucco L, Paniccià M, Massacci FR, Morelli A, Ancora M, Mangone I, et al. New Sequence Types and Antimicrobial Drug-Resistant Strains of *Streptococcus suis* in Diseased Pigs, Italy, 2017-2019. Emerg Infect Dis. 2022;28(1):139-47.
17. Zheng H, Du P, Qiu X, Kerdsin A, Roy D, Bai X, et al. Genomic comparisons of *Streptococcus suis* serotype 9 strains recovered from diseased pigs in Spain and Canada. Vet Res. 2018;49(1):1.
18. Thongkamkoon P, Kiatyingangsulee T, Gottschalk M. Serotypes of *Streptococcus suis* isolated from healthy pigs in Phayao Province, Thailand. BMC Res Notes. 2017;10(1):53.
19. Chanikarn J. Molecular typing and antimicrobial resistance of *Streptococcus suis* clinical and animal isolates from Northern part of Thailand Chiang Mai University; 2019.
20. Thailand PIDSo. Clinical Practice Guideline of Acute Meninggoencephalitis. 2016. p. 1–29.
21. Athey TBT, Teatero S, Takamatsu D, Wasserscheid J, Dewar K, Gottschalk M, et al. Population Structure and Antimicrobial Resistance Profiles of *Streptococcus suis* Serotype 2 Sequence Type 25 Strains. PLOS ONE. 2016;11(3):e0150908.
22. Yongkiettrakul S, Maneerat K, Arechanajan B, Malila Y, Srimanote P, Gottschalk M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolated from diseased pigs, asymptomatic pigs, and human patients in Thailand. BMC Vet Res. 2019;15(1):5.
23. Migliavaca CB, Stein C, Colpani V, Barker TH, Ziegelmann PK, Munn Z, Falavigna M. Meta-analysis of prevalence: I^2 statistic and how to deal with heterogeneity. Res Synth Methods. 2022;13(3):363-7.