

การศึกษารูปแบบความไวของเชื้อโปรปิโอนิแบคทีเรีย แอคโน
จากผู้ป่วยสัตว์ต่อยาปฏิชีวนะ



ปริญญาณิพนธ์
ของ
อภากร เหล่าขุนสุวรรณ

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
พฤษภาคม 2560

การศึกษารูปแบบความไวของเชื้อโปรปิโอนิแบคทีเรีย แอคโน
จากผู้ป่วยสิวต่อยาปฏิชีวนะ



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

พฤษภาคม 2560

ลิขสิทธิ์นี้เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การศึกษารูปแบบความไวของเชื้อโปรปิโอนิแบคทีเรีย แอคโน
จากผู้ป่วยสิวต่อยาปฏิชีวนะ



บทคัดย่อ
ของ
อภากร เหล่าสุนสุวรรณ

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
พฤษภาคม 2560

อาภากร เหล่าขุนสุวรรณ. (2560). การศึกษารูปแบบความไวของเชื้อโปรปีโอเนแบคทีเรีย แอคนะ จากผู้ป่วยสิวต่อยาปฏิชีวนะ ปรินูยานิพนธ์ วท.ม. (ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. อาจารย์ที่ปรึกษาปรินูยานิพนธ์: รองศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. มัลลย์ ทวีโชติภักดิ์.

ภูมิหลัง: ปัจจุบันการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *Propionibacterium acnes* นั้นเป็นปัญหาใหญ่ทั่วโลกและพบว่ามีอุบัติการณ์การดื้อยาที่สูงขึ้นในหลายประเทศ สำหรับประเทศไทยในช่วง 10 ปีที่ผ่านมายังไม่พบมีรายงานถึงอุบัติการณ์การดื้อยาและรูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษารูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ ที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทย

วัสดุและวิธีการ: การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งแบบตัดขวาง ทำการคัดเลือกอาสาสมัครที่มีสิวจำนวน 95 คน เก็บตัวอย่างจากสิวดัดตันหัวปิดที่บริเวณใบหน้าโดยการกดสิว จากนั้นนำตัวอย่างที่ได้ไปเพาะเลี้ยงในสภาวะไร้ออกซิเจน เพื่อเพาะเชื้อและแยกพิสูจน์เชื้อ *P. acnes* โดยลักษณะทางฟีโนไทป์และใช้ API 20A นำมาทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทย คือ doxycycline, tetracycline, amoxicillin, clindamycin และ erythromycin โดยการหาค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (Minimal inhibitory concentration, MIC) ด้วยวิธี epsilon test

ผลการศึกษา: จากงานวิจัยนี้เพาะเชื้อ *P. acnes* ได้จาก 75 คนจากผู้ป่วย 95 คน พบค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ 90 คนจาก 100 คน (MIC₉₀) ของยา doxycycline, tetracycline, amoxicillin, clindamycin และ erythromycin มีค่า 1.7, 16, 0.016, 256 และ 256 ตามลำดับ พบเชื้อ *P. acnes* ดื้อต่อยา erythromycin จำนวน 48 คน (64%), clindamycin จำนวน 47 คน (62.66%) และมีเพียง 1 คน (1.33%) ดื้อต่อ tetracycline การทดลองไม่พบเชื้อที่ดื้อต่อยา doxycycline และ amoxicillin นอกจากนี้จากการทดลองพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง เชื้อ *P. acnes* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม macrolide กับ อายุ และ ประวัติการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ มาก่อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: อุตการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *P. acnes* นั้นสูงขึ้นเมื่อเทียบกับในอดีตมากที่สุดคือ erythromycin ตามด้วย clindamycin และ tetracycline ตามลำดับ

IN VITRO STUDY OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF *PROPIONIBACTERIUM ACNES*
ISOLATED FROM ACNE VULGARIS PATIENTS



AN ABSTRACT
BY
APHAKORN LAOCHUNSUWAN

Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science Degree in Dermatology
at Srinakharinwirot University
May 2017

Aphakorn Laochunsuwan. (2017). *In vitro* study of antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris patients. Master thesis, M.Sc. (Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor committee: Assoc. Prof. Montree Udompataikul, Asst. Prof. Dr. Malai Taweechoitipatr.

Background: Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* has become a worldwide problem in recent years. The prevalence of antibiotic resistance to this bacterium has increased in many countries. Over the past decade, there are few previous studies regarding the incidence of antibiotic resistance and antimicrobial susceptibility of *P. acnes* in Thailand.

Objective: The aim of the present study is to determine the antibiotic susceptibility patterns of *P. acnes* from acne patients in Thailand.

Materials and Methods: This is a cross sectional study. Ninety-five acne patients were enrolled. Comedone extracted samples were collected from facial closed comedones using the comedone extraction technique. The extracted samples were cultured in anaerobic conditions and identified in an isolated colony by phenotypic characteristics and API20A. Antibiotic susceptibility tests and minimal inhibitory concentration (MIC) of *P. acnes* employed five antibiotics commonly used in acne treatments in Thailand (erythromycin, clindamycin, tetracycline, doxycycline, amoxicillin), were determined by the epsilometer test method.

Results: Among ninety-five samples, *P. acnes* strains were isolated in seventy-five patients (78.95%). MIC₉₀ of doxycycline, tetracycline, amoxicillin, clindamycin and erythromycin were 1.7, 16, 0.016, 256 and 256 µg/mL, respectively. By using CLSI breakpoints for resistance, fourth-eight (64%) and forty-seven (62.66%) strains were resistant to erythromycin and clindamycin, while only one (1.33%) strain resisted to tetracycline. No resistance to doxycycline and amoxicillin were found in the present study. Moreover, there was a statistically significant difference in terms of age groups, history of previous antibiotic treatment and macrolide antibiotic resistance.

Conclusion: Among the antibiotics tested in this study, the most common antibiotic resistance was erythromycin, followed by clindamycin and tetracycline respectively. The antibiotic-resistant *P. acnes* strains demonstrated an increase in Thai acne patients based on this study.

งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย
จาก
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากอาจารย์หลายท่านทางผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณจากคณาจารย์ทุกท่าน โดยผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มาลัย ทวีโชติภัทร์ กรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ ในคำแนะนำที่ดีและความช่วยเหลือตลอดระยะเวลาการทำปริญญานิพนธ์ฉบับนี้

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสุวิรากร โอภาสวงศ์ ประธานกรรมการสอบปากเปล่า และผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปิยกานต์ ลิ้มธัญญกุล ที่ร่วมเป็นคณะกรรมการสอบปากเปล่า ผู้ให้คำแนะนำและให้คำปรึกษาในการแก้ไขปริญญานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณนักวิทยาศาสตร์และเจ้าหน้าที่ ประจำภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่านรวมไปถึงเจ้าหน้าที่ทุกฝ่ายที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดีทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบคุณเพื่อแพทย์ที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ทุกท่านรวมไปถึงเจ้าหน้าที่ทุกฝ่ายที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดี

ท้ายสุดผู้วิจัยขอขอบพระคุณครอบครัวที่ให้การอุปการะและสนับสนุนผู้วิจัยในทุกๆด้าน รวมถึงให้กำลังใจในการทำงาน ประโยชน์ใด ๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ผู้วิจัยขอมอบให้แก่ทุกท่านที่ให้ความสนับสนุนข้าพเจ้าอย่างดีตลอดมา

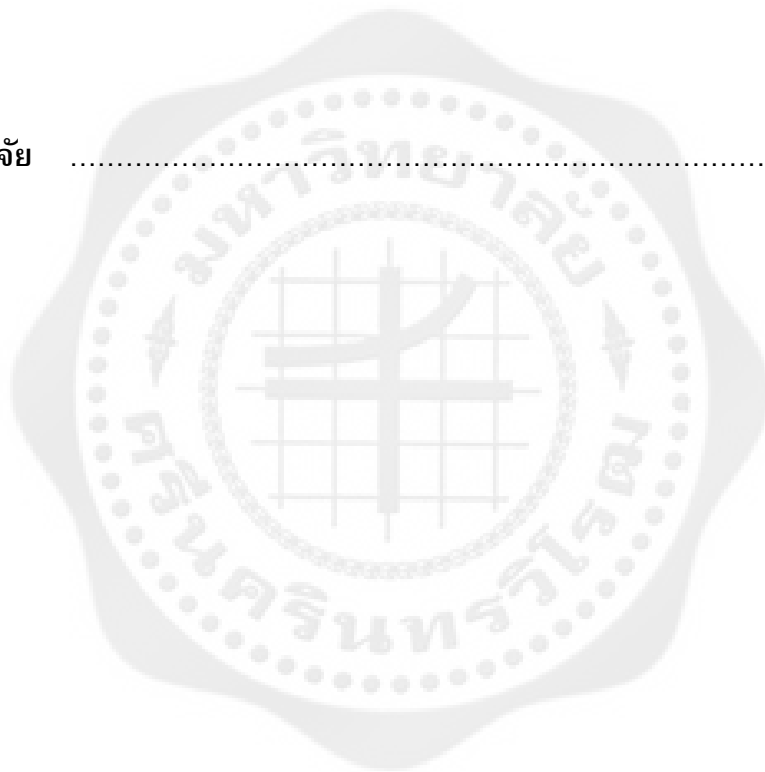
อาภากร เหล่าขุนสุวรรณ

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามวิจัยและวัตถุประสงค์ของการศึกษา.....	2
ขอบเขตของการศึกษา.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
สิว (acne vulgaris).....	6
การรักษาสิว (treatment of acne).....	16
เชื้อก่อโรค <i>Propionibacterium acnes</i>	20
เชื้อก่อโรค <i>Propionibacterium acnes</i> กับการดื้อยาปฏิชีวนะรักษาสิว.....	21
การทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ..	26
3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	31
รูปแบบการวิจัย.....	31
กลุ่มเป้าหมาย.....	31
อุปกรณ์ที่ใช้ในการศึกษา.....	32
ขั้นตอนการศึกษา.....	33
การประเมินผล.....	35
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	35
ระยะเวลาการปฏิบัติงาน.....	37
งบประมาณ.....	38
4 ผลการวิจัย.....	39
ผลการทดลอง.....	39
5 สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	50
สรุปผลการวิจัย.....	50
อภิปรายผลการวิจัย.....	51

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
5 (ต่อ)	
ข้อจำกัดของการศึกษา.....	55
ข้อเสนอแนะ.....	55
บรรณานุกรม	56
ภาคผนวก	65
ประวัติย่อผู้วิจัย	76



บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 แสดงตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับรูปแบบความไวของเชื้อ <i>P. acnes</i> ต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาสิว.....	22
2 แสดงอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อ <i>P. acnes</i> ต่อยาปฏิชีวนะในแต่ละประเทศ.....	25
3 แสดงระยะเวลาการทำวิจัย.....	37
4 แสดงงบประมาณที่ใช้ในการวิจัย.....	38
5 แสดงข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร.....	39
6 แสดงข้อมูลอาสาสมัครแบ่งตามประวัติการรักษา.....	39
7 แสดงข้อมูลอาสาสมัครที่มีประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะแบ่งตามประวัติการรักษา.....	41
8 แสดงเชื้อที่เพาะขึ้น.....	41
9 แสดงเชื้อที่เพาะขึ้นกับอาการทางคลินิก.....	42
10 แสดงเชื้อที่เพาะขึ้นกับอาการทางคลินิก.....	42
11 แสดงค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้.....	43
12 แสดงค่าที่ใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินการดื้อยาและจำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อ <i>P. acnes</i> ดื้อยา..	43
13 แสดงรูปแบบความไวของเชื้อ <i>P. acnes</i> จากผู้ป่วยต่อยาปฏิชีวนะ.....	45
14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัคร.....	46
15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัคร.....	47
16 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของสิวและการดื้อยาปฏิชีวนะ.....	48
17 แสดงค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้.....	49
18 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาวิจัยนี้และการศึกษาวิจัยอื่นๆ.....	53
19 แสดงเชื้อที่เพาะขึ้นจากอาสาสมัครในงานวิจัยนี้.....	68
20 แสดงค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้.....	72

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อ <i>P. acnes</i> กับกลไกการเกิดสิว.....	9
2 แสดงสิวหัวปิด (closed comedones).....	10
3 แสดงสิวหัวเปิด (open comedones).....	10
4 แสดงสิวกักเสบแดง (papule).....	11
5 แสดงสิวหัวหนอง (pustule).....	11
6 แสดงสิวกักเสบขนาดใหญ่ (nodule).....	12
7 แสดงแผลเป็นนูนจากสิวนิด keloid บริเวณหน้าอก.....	12
8 แสดงลักษณะสิวะระดับรุนแรงน้อย (mild acne).....	13
9 แสดงลักษณะสิวะระดับปานกลาง (moderate acne).....	13
10 แสดงลักษณะสิวะระดับรุนแรง (severe acne).....	14
11 แสดงวิธี broth microdilution ทำในถาดหลุม 96 ช่อง (96-well plate).....	27
12 แสดงวิธี disk diffusion.....	28
13 แสดงวิธี Antimicrobial gradient (E test).....	29

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

สิว เป็นโรคของต่อมไขมันที่พบได้บ่อย โดยพบมากในวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่ พบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิง¹ ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาเรื่องความสวยงาม อาจนำไปสู่การเกิดความเครียด ขาดความมั่นใจในการเข้าสังคม ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต² อีกทั้งมีรายงานพบว่าสามารถก่อให้เกิดภาวะซึมเศร้า จนนำไปสู่การฆ่าตัวตายได้³ ดังนั้นปัญหาเรื่องสิวจึงเป็นปัญหาสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ควรรู้ และตระหนัก

สิวเป็นโรคที่เกิดจากหลายสาเหตุเกี่ยวเนื่องกัน โดยสาเหตุหลักหนึ่งคือ เชื้อแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes* ซึ่งพบว่าเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดการอักเสบของสิว ดังนั้นจึงมีการนำยาปฏิชีวนะมาใช้ในรักษาสิว เพื่อหวังผลในการลดจำนวน *P. acnes* และสิวกอักเสบ⁴

ปัจจุบันการแบ่งระดับความรุนแรงของสิวที่นิยมใช้ในประเทศไทย คือใช้เกณฑ์ของลีดส์ Leeds revised acne grading system⁵ โดยอาศัยการประเมินจากปริมาณรอยโรคชนิดตุ่มนูน (papules), ตุ่มหนอง (pustules) และตุ่มขนาดใหญ่ (nodule) แบ่งเป็นสิวะระดับน้อย (mild acne vulgaris) สิวะระดับปานกลาง (moderate acne vulgaris) และสิวะระดับรุนแรง (severe acne vulgaris) การรักษาสิวนั้นอาจใช้เป็นยาทาภายนอก ร่วมกับยารับประทาน หากเป็นระดับสิวะน้อย ให้การรักษาเป็นยาทาภายนอก สิวะระดับปานกลาง พิจารณาเพิ่มยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน และสิวะระดับรุนแรงให้การรักษาด้วยยาวิตามินเอชนิดรับประทาน⁶ โดยยาทามีหลายกลุ่มให้เลือกใช้ ได้แก่ topical retinoids, benzoyl peroxide หรือ topical antibiotics เป็นต้น ส่วนยารับประทานนิยมใช้ยากลุ่ม second generation tetracycline (doxycycline, lymecycline หรือ minocycline) ปัจจุบันการใช้ยาปฏิชีวนะทั้งในรูปแบบทาและรูปแบบกิน นิยมนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายและพบว่าแพทย์ยังจ่ายยาปฏิชีวนะให้คนไข้ใช้เพียงชนิดเดียว โดยไม่ใช้ยากลุ่มอื่นร่วมด้วย (monotherapy)⁷ ทำให้มีรายงานอุบัติการณ์การดื้อยาของสิวะต่อยาปฏิชีวนะเพิ่มมากขึ้นในหลายประเทศทั่วโลก⁸

ยาปฏิชีวนะในประเทศไทยสามารถหาซื้อได้ง่ายตามท้องตลาด (over the counter) คนไข้สามารถซื้อหาเองได้ง่ายจากร้านขายยา หรือแม้กระทั่งร้านสะดวกซื้อ รวมทั้งคนไข้บางคนมีวิธีการใช้ยาที่ไม่ถูกต้อง ส่งผลให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ทำให้เชื่อว่าน่าจะมีการดื้อยาของเชื้อต่อยา ปฏิชีวนะของผู้ป่วยสิวะในประเทศไทยซึ่งมีเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน ประกอบกับในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ยังไม่พบว่ามีรายงานถึงอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อ *Propionibacterium acnes* รวมทั้งไม่พบว่ามีรายงานอัตราการดื้อยาของเชื้อ จึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้เพื่อดูรูปแบบการตอบสนองของเชื้อ *Propionibacterium acnes* จากผู้ป่วยสิวะต่อยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทย

คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

รูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ เป็นอย่างไร

คำถามรอง (secondary research question)

1. ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร, ประวัติการรักษา, ประวัติการใช้ยา และลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัคร มีผลต่อรูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ อย่างไร
2. อัตราความชุกของ เชื้อ *P. acnes* ต่อการดื้อยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทยเป็นอย่างไร

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (objectives)

วัตถุประสงค์หลัก (primary objective)

เพื่อศึกษารูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ ที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทย

วัตถุประสงค์รอง (secondary objectives)

1. เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร, ประวัติการรักษา, ประวัติการใช้ยา และลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัคร ต่อรูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ
2. เพื่อศึกษาอัตราความชุกของ เชื้อ *P. acnes* ต่อการดื้อยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทย

สมมติฐานงานวิจัย

สมมติฐานหลัก (primary hypothesis)

เชื้อ *P. acnes* มีการเปลี่ยนแปลง รูปแบบความไวต่อยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทย

สมมติฐานรอง (secondary hypothesis)

1. ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร, ประวัติการรักษา, ประวัติการใช้ยา และลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัคร มีความสัมพันธ์กับรูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ
2. อัตราความชุกของ เชื้อ *P. acnes* ในการดื้อยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทยมีเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน

ขอบเขตของงานวิจัย

การศึกษารูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทย โดยเก็บตัวอย่างจากสิ่วของผู้ที่เข้ามาใช้บริการที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในผู้ป่วยที่มีสิ่ว เพศชายหรือหญิง อายุ 18 ปีขึ้นไป จำนวน 95 คน โดยเก็บรอยโรคจากสิ่วอุดต้นนำไปเพาะเชื้อและแยกเชื้อ *P. acnes* ทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ โดยการหาค่าโซนใสของการยับยั้ง (zone of inhibition) และหาค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (Minimal inhibitory concentration, MIC) เพื่อดูถึงรูปแบบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้ คือ erythromycin, clindamycin, tetracycline, doxycycline, amoxicillin ร่วมกับเก็บข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร, ประวัติการรักษา, ประวัติการใช้ยา และลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัคร

รูปแบบงานวิจัย

การศึกษาเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งแบบตัดขวาง (descriptive, cross sectional study)

กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย

อาสาสมัครที่มีสิ่ว จำนวน 95 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

การใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size formula): Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations (1990)

$$n = \frac{Z^2 P(1 - P)}{d^2}$$

อ้างอิงจาก Poomsuwan P. *In vitro* study of antibiotic sensitivity pattern of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris patients [dissertation]. Bangkok: Chulalongkorn University; 2001 ⁹

ประเภทของงานวิจัย:

- ตัวอย่าง 1 กลุ่ม (sample)
- N = จำนวนตัวอย่าง

- Z = ระดับความเชื่อมั่นที่ 95% = 1.96
- p = สัดส่วนของการตอบสนองต่อเชื้อดื้อยาแต่ละชนิด
- d = ค่าความคลาดเคลื่อนของโอกาสที่เชื่อจะตอบสนองต่อยา = 5%
- ค่า p ของยาแต่ละชนิดจากงานวิจัยอ้างอิงมีค่าแตกต่างกัน จึงเลือกใช้ค่าที่ให้จำนวนตัวอย่างสูงที่สุด โดยใช้ p ของ erythromycin และ clindamycin = 0.06 คำนวณตัวอย่างได้ 87 คน
- สรุป ได้จำนวนขนาดตัวอย่าง (sample size) = 87 คน
- จากการศึกษาพบเชื้อ *P. acnes* จากสิ่วอุดตันประมาณ 92%¹⁰
- ดังนั้น จำนวนตัวอย่าง = $(100 \times 87) / 92 = 94.6$ คน = 95 คน
- สรุป จำนวนตัวอย่าง เท่ากับ 95 คน

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างจากอาสาสมัครที่มีสิ่ว จำนวน 95 คนที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามารับการศึกษา (Inclusion criteria)

1. เพศชายหรือหญิง
2. อายุ 18 ปีขึ้นไป
3. มีสิ่วระดับน้อย ปานกลาง และรุนแรง ตามเกณฑ์ของสิตส์
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. อาสาสมัครได้รับยาปฏิชีวนะชนิดทาและชนิดรับประทานเพื่อรักษาโรคอื่นในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนทำการวิจัย
2. หญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
3. มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบบริเวณที่จะเก็บตัวอย่าง
4. ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง
5. ผู้ป่วยสิ่วที่สงสัยว่าเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น สิ่วจากผื่นแพ้สัมผัส (allergic contact dermatitis), สิ่วจากยาสเตียรอยด์ (steroid acne)
6. ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการมาติดตามระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยได้

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกในระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

1. เป็นความสมัครใจของผู้ป่วย
2. ผู้ทำวิจัยเห็นสมควรว่าควรออกจากโครงการ

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. **สิ่วระดับน้อย (mild acne vulgaris)** หมายถึง มีสิ่วไม่อักเสบ (comedones) เป็นส่วนใหญ่หรือมีสิ่วอักเสบ (papule และ pustule) ไม่เกิน 10 จุด ตามเกณฑ์การจัดระดับความรุนแรงของสิ่วของลีตส์ (Leeds revised acne grading system) ⁵

2. **สิ่วระดับปานกลาง (moderate acne vulgaris)** หมายถึง มีสิ่วอักเสบแดง (papules or pustules) มากกว่า 10 เม็ด และสิ่วอักเสบขนาดใหญ่ หรือ ซีสต์ (nodules or cysts) น้อยกว่า 5 เม็ด ตามเกณฑ์การจัดระดับความรุนแรงของสิ่วของลีตส์ (Leeds revised acne grading system) ⁵

3. **สิ่วระดับรุนแรง (severe acne vulgaris)** หมายถึง มีสิ่วอักเสบแดง (inflammatory papules มากกว่า 10 เม็ด) หรือสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือซีสต์ (nodules) มากกว่า 5 เม็ด ตามเกณฑ์การจัดระดับความรุนแรงของสิ่วของลีตส์ (Leeds revised acne grading system) ⁵

4. **การดื้อยา (resistant)** หมายถึง เชื่อไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยไม่ขึ้นกับขนาดยาหรือตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ ¹¹

5. **ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (Minimum Inhibitory Concentration, MIC)** หมายถึง ค่าความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ โดย ค่า MIC 50 คือ ค่าความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 50 คน จาก 100 คน และ ค่า MIC 90 คือ ค่าความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 90 คน จาก 100 คน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา

1. ทำให้ทราบถึงรูปแบบความไวของเชื้อ *Propionibacterium acnes* ต่อยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทย
2. ทำให้ทราบถึงความชุกของ เชื้อ *P. acnes* ต่อการดื้อยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้รักษาสิวในประเทศไทย
3. ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร, ประวัติการรักษา, ประวัติการใช้ยา และลักษณะทางคลินิก
4. ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่า MIC กับข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร, ประวัติการรักษา, ประวัติการใช้ยา และลักษณะทางคลินิก
5. เป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในการรักษาสิว เพื่อประสิทธิภาพสูงสุดของการรักษา และลดอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารรวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และนำมาเสนอตามหัวข้อดังต่อไปนี้

1. สิว (Acne Vulgaris)
2. การรักษาสิว (Treatment of acne)
3. เชื้อก่อโรค *Propionibacterium acnes*
4. เชื้อก่อโรค *Propionibacterium acnes* กับการดื้อยาปฏิชีวนะรักษาสิว
5. การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (Antibiotic susceptibility testing)

สิว (Acne vulgaris)

1. บทนำ

สิว เป็นโรคของต่อมไขมันที่พบได้บ่อย พบมากในวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่ พบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิง¹ ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาเรื่องความสวยงาม อาจนำไปสู่การเกิดความเครียด ขาดความมั่นใจในการเข้าสังคม ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต² อีกทั้งพบว่ามีรายงานว่าสามารถก่อให้เกิดภาวะซึมเศร้า จนนำไปสู่การฆ่าตัวตายได้³ ดังนั้นปัญหาเรื่องสิวจึงเป็นปัญหาที่สำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ควรรู้ และตระหนักถึงความสำคัญ

2. ระบาดวิทยา

สิวเป็นโรคที่พบได้ในทุกเพศ ทุกวัย สิวสามารถพบได้ตั้งแต่แรกเกิด เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นต่อมไขมันซีบaceous (sebaceous gland) แต่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคพบได้บ่อยมากสุดในช่วงวัยรุ่น หลังจากช่วงอายุนี้อุบัติการณ์จะค่อยๆ ลดลง เพศหญิงพบบ่อยกว่าเพศชายในวัยเดียวกัน โดยสิวจะพบได้จนกระทั่งอายุประมาณ 40 ปี¹²

3. สาเหตุและพยาธิกำเนิด

การเกิดสิวมียาเหตุมาจากปัจจัยหลายปัจจัยร่วมกัน (multifactorial factors) มีทั้งปัจจัยกระตุ้นจากภายนอก เช่น การกินยา การใช้เครื่องสำอาง การรับประทานอาหารบางชนิด และปัจจัยกระตุ้นจากภายในร่างกาย ตัวอย่างเช่น พันธุกรรม หรือความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เป็นต้น¹ ปัจจัยภายนอกพบว่า การรับประทานอาหารที่มีค่าดัชนีน้ำตาลสูง (high glycemic index food) จะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง insulin growth factor-1 (IGF-1) ซึ่งกระตุ้นให้เกิดสิวได้ อีกทั้งมีรายงานว่าพบว่าระดับของ IGF-1 ในกระแสเลือดสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของสิว¹³ และพบว่าการดื่มนมวัวมีความสัมพันธ์ในการกระตุ้นให้เกิดสิว¹⁴ ส่วนปัจจัยทางพันธุกรรมพบว่า สิวพบบ่อยได้ในคนที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นสิว¹⁵ และมีงานวิจัยพบว่า ยีน CYP17-34T/C สัมพันธ์กับความ

รุนแรงของสิว โดยยีนนี้เกี่ยวข้องในกระบวนการสร้างฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen) ¹⁶ โดยปัจจัยต่างๆ เหล่านี้เป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดสิวขึ้น การเกิดสิวมียาธิกำเนิด 4 ขั้นตอน ได้แก่

3.1 การหนาตัวของชั้นหนังกำพร้าบริเวณปากรูขุมขน

(Follicular hyperkeratinization)

ในภาวะปกติ keratinocyte บริเวณปากรูขุมขนจะหลุดไป แต่ในผู้ป่วยสิวจะมีการแบ่งตัวในชั้นหนังกำพร้าของรูขุมขนมากกว่าปกติ ทำให้มีการรวมตัวกันของชั้นหนังกำพร้า (keratin) จนอุดตันท่อเปิดของรูขุมขนและต่อมไขมัน (follicular ostium) การอุดตันเล็กๆนี้เกิดเป็นสิวดูตันเล็กๆที่มองไม่เห็นด้วยตาเปล่า (Microcomedones) ต่อมาไขมันที่อุดตันรูขุมขนนี้ทำให้เกิดการสะสมของหนังกำพร้าที่หลุดลอก (keratin) ไขมัน (sebum) และเชื้อ *Propionibacterium acnes* ที่บริเวณรูขุมขนมากขึ้น ทำให้เกิดเป็นสิวดูตัน (comedones) ขึ้นซึ่งสามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า ¹⁷

3.2 การแบ่งเซลล์ผิดปกติของต่อมไขมันและการผลิตไขมันเพิ่มสูงขึ้น (Sebaceous gland hyperplasia and excess sebum production)

ฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen) จะกระตุ้นให้เซลล์ไขมัน (sebocyte) มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) และมีการเปลี่ยนแปลงเซลล์ (differentiation) มากขึ้น ดังนั้นจึงทำให้มีการผลิตซีบุม (sebum) เพิ่มขึ้น สิวมักพบว่าเริ่มเป็นในช่วงวัยรุ่นหรือในเด็กหญิงก่อนมีประจำเดือนครั้งแรกประมาณ 1-2 ปี (adrenarche) เนื่องจากผลของฮอร์โมนแอนโดรเจน โดยส่วนประกอบของ sebum ที่ต่อมไขมันผลิตขึ้นที่มีผลโดยตรงต่อการเกิดสิวมียาธิกำเนิดคือ ไขมันชนิด triglycerides และ ไขมันชนิด lipoperoxides ¹⁸

ไขมันชนิด lipoperoxides ทำให้เกิดการสร้างไซโตไคน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokines) และกระตุ้นวงจรการเกิด peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR pathway) ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการควบคุมการเจริญเติบโตของ sebocyte ส่งผลให้มีการสร้าง sebum เพิ่มมากขึ้น ¹⁹

3.3 การเพิ่มจำนวนของเชื้อแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes* บริเวณผิวหนัง (*Propionibacterium acnes* proliferation)

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นสิวมียาธิกำเนิดจะมีปริมาณเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* มากกว่าประชากรที่ไม่เป็นสิว ²⁰ แบคทีเรีย *P. acnes* ทำให้เกิดการอักเสบต่อผิวหนังโดยการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ชนิดที่ 4 (delayed-type hypersensitivity response) ขึ้นในร่างกาย ²¹ เชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* นั้นจะกระตุ้นร่างกายให้เกิดได้ทั้งสิวดูตันและสิวกักเสบ ^{22, 23} ดังภาพประกอบ 1

3.3.1 การกระตุ้นให้เกิดสิวกักเสบ

เชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* กระตุ้นให้ร่างกายสร้างเอ็นไซม์หลายชนิด เช่น เอ็นไซม์ไลเปส (lipase), โปรติเอส (protease), ไฮยาลูโรนิเดส (hyaluronidase), พอร์ฟิริน (porphyrin) และคีโม แทคติกแฟกเตอร์ (chemotactic factors) ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่ร่างกายใช้เพื่อ

กระตุ้นการชุมนุมของเซลล์ ก่อให้เกิดเป็นอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) ทำให้เกิดการอักเสบ (inflammation) และทำลาย keratinocyte ²⁴

เชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* สามารถกระตุ้น innate immune response ²² โดยไปจับกับ toll-like receptor ชนิดที่ 2 กับ 4 (TLR-2, TLR-4) ²⁵ และจับกับ protease-activated receptors 2 (PAR-2) บน keratinocyte กระตุ้นให้เกิดการสร้าง proinflammatory cytokines ได้แก่ interleukin-1 α (IL-1 α), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), human β -defensin 2 (hBD2) ^{26, 27} และ matrix metalloproteinase (MMP-1,2,3,9 และ 13) ²⁸ ซึ่งในผู้ป่วยสิวพบว่ามีความ TLR-2 และ TLR-4 สูงขึ้นจากการกระตุ้นโดยเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* ในหนังกำพร้าส่วนบน

นอกจากนี้เชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* ยังกระตุ้นให้เกิดการอักเสบโดยมีการทำลาย keratinocyte โดยพบว่ามียีนก่อโรค (virulence gene) ที่เกี่ยวข้องคือ sialidases ซึ่งทำให้เกิดการทำลายของเนื้อเยื่อ (tissue degradation), Christie, Atkins, Munch-Peterson factor (CAMP 5) ทำให้เกิดสารพิษที่ทำให้เซลล์เป็นรู (pore-toxin formation), endoglycoceramidas ก่อให้เกิดการทำลายส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ ทั้งหมดนี้ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ (inflammation) โดยการทำลาย keratinocyte ²³

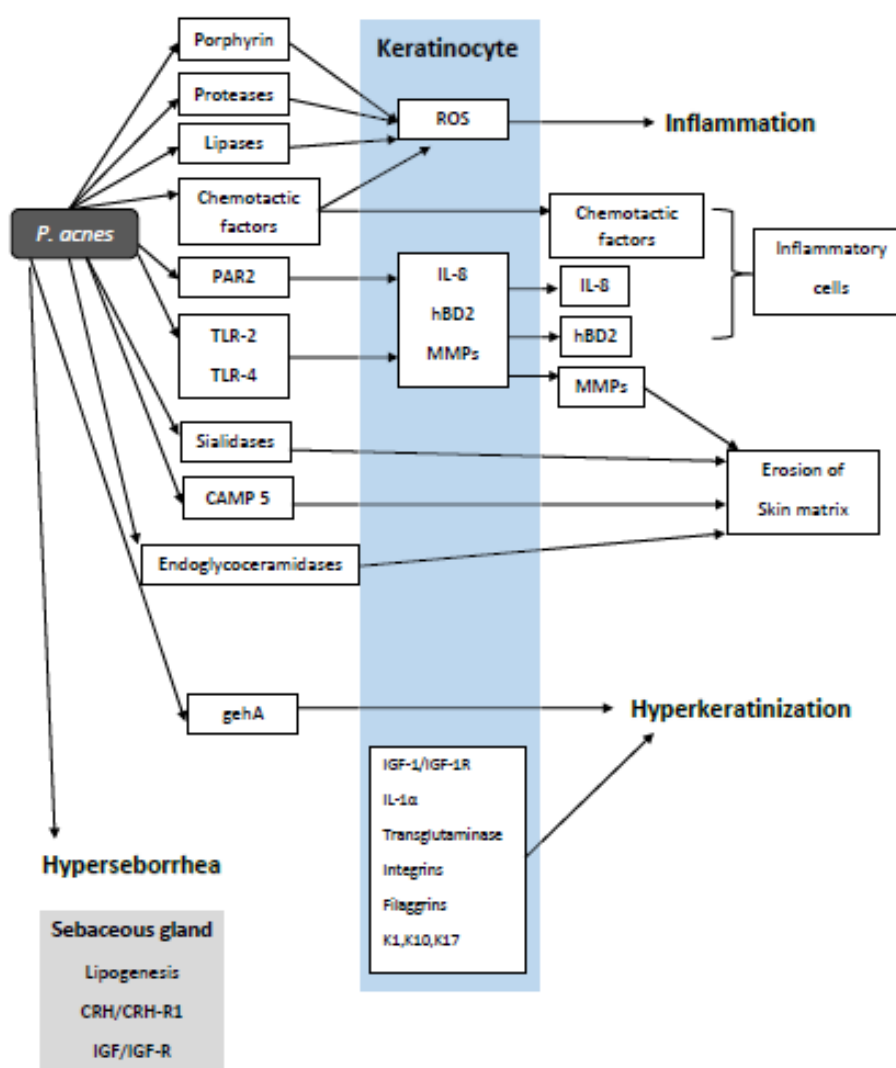
3.3.2 การกระตุ้นให้เกิดสิวอุดตัน

เชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* จะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง interleukin-1 (IL-1) ส่งผลทำให้เกิดการสร้างสิวอุดตัน (comedo) ²² และพบว่ามียีนก่อโรค (virulence gene) Triacylglycerol lipase (gehA) ซึ่งทำให้เกิดการย่อยสลายไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) เป็นไขมันชนิดพัตตี้ แอซิด (free fatty acid) มีการเพิ่มขึ้นของ free fatty acid ส่งผลให้เกิดสิวอุดตันได้ ²³ นอกจากนี้เชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* ยังสามารถกระตุ้นการสร้างซีบัม (sebum) ผ่าน corticotropin-releasing hormone/CRH-receptor (CRH/CRH-R) และ insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1/IGF-1R) ²² เมื่อมีซีบัมมากขึ้นนั้นจะส่งผลให้เกิดสิวอุดตันตามมา

4. การเกิดการอักเสบและการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน

(Inflammatory response and immune reactions)

หลังจากการที่มีการอุดตันของรูขุมขน (follicular hyperkeratinization) ทำให้มี keratin, sebum และเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* มีการสะสมเพิ่มขึ้นในรูขุมขน (hair follicle) ทำให้ผนังของรูขุมขนขยายขนาดมากขึ้นจนแตกออก ทำให้ keratin, sebum และแบคทีเรีย *P. acnes* แทรกเข้าสู่ผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermis) ร่างกายจึงมีการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามา โดยกระตุ้นการรวมตัวเซลล์อักเสบ (inflammatory cells) ชนิดต่างๆ ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบเกิดขึ้น (inflammatory response) ¹ โดยเซลล์ที่พบมากที่สุดภายใน 24 ชั่วโมงแรกคือ เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และภายหลังจาก 24 ชั่วโมงแรกจะมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) เข้ามามากขึ้น ²⁹



ภาพประกอบ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อ *P. acnes* กับกลไกการเกิดสิว

ที่มา: ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 22 และ 23^{22, 23}

4. ลักษณะทางคลินิก³⁰

สิว ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ บริเวณใบหน้า รองลงมาคือบริเวณ หน้าอกส่วนบน หลัง และหัวไหล่ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการทำงานของต่อมไขมันมาก โดยลักษณะทางคลินิกของสิวแบ่งได้เป็น 2 รูปแบบใหญ่ๆ ดังนี้

4.1 สิวชนิดไม่อักเสบ (non-inflammatory lesions) คือ สิวที่เกิดจากการอุดตันของรูขุมขนแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ สิวหัวปิด หรือ สิวหัวขาว (closed or white head comedones) เป็นตุ่มนูนขนาดเล็ก สีเดียวกับผิวหนัง ไม่มีรูเปิดที่มองเห็นด้วยตาเปล่า จะเห็นได้ชัดขึ้นด้วยการดึงผิวหนังให้ตึง หรือโดยการคลำ ดังภาพประกอบ 2 และสิวหัวเปิด, สิวหัวดำ (open or black head

comedones) ตุ่มราบหรือนูนเล็กน้อย มีจุดสีดำอยู่ตรงกลางของรูขุมขน (punctum) เกิดจากการขยายตัวของท่อไขมัน มีผิวหนังชั้นขี้ไคล (keratin) เมลานิน (melanin) และไขมัน (lipid) อยู่ภายใน โดยเมื่อเกิดภาวะ oxidation ของ melanin ทำให้มองเห็นเป็นสีดำเกิดขึ้น ดังภาพประกอบ 3



ภาพประกอบ 2 แสดงสิวหัวปิด (closed comedones)

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 30³⁰



ภาพประกอบ 3 แสดงสิวหัวเปิด (open comedones)

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 31³¹

4.2 สิวชนิดอักเสบ (inflammatory lesions) แบ่งเป็น 3 ชนิดได้แก่ สิวอักเสบแดง (erythematous papules) เป็นตุ่ม นูน แดง กดเจ็บ มีขนาดตั้งแต่ 1-5 มิลลิเมตร ดังภาพประกอบ 4, สิวหัวหนอง (pustules) มีลักษณะเป็นตุ่มนูน แดง ขนาดเล็ก กดเจ็บ และมีหนองอยู่ภายใน ดังภาพประกอบ 5 และ สิวอักเสบขนาดใหญ่ (nodules) ตุ่มนูน ใหญ่ แดง มีหนองอยู่ข้างใต้ คลำได้

เป็นลักษณะคล้ายถุงน้ำ (cyst) แต่ไม่ใช่ถุงน้ำจริง (not true cyst) เนื่องจากไม่มีผนังของถุงน้ำ (cystic wall) ภายในประกอบด้วยหนองหรือหนองปนเลือด ดังภาพประกอบ 6



ภาพประกอบ 4 แสดงสิ่วักเสบแดง (papule)

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 32³²



ภาพประกอบ 5 แสดงสิ่วหัวหนอง (pustule)

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 30³⁰



ภาพประกอบ 6 แสดงสิวอักเสบขนาดใหญ่ (nodule)

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 31 ³¹

4.3 รอยแผลเป็นจากสิว (scar) เป็นผลแทรกซ้อนที่เกิดจากทั้งสิวอักเสบและสิวไม่อักเสบ แบ่งเป็น 5 ชนิดได้แก่ แผลเป็นหลุมไอซ์พิก (ice pick scar) เป็นหลุมแคบลึก ลักษณะความลึกของแผลจะมากกว่าความกว้างของแผล, แผลเป็นหลุมโรลลิ่ง (rolling scar) แผลหลุมกว้างตื้น ขอบเขตไม่ชัดเจน, แผลเป็นหลุมบ็อกซ์คาร์ (box-car scar) แผลหลุมกว้างลึก ขอบเขตชัดเจน ความกว้างของแผลมากกว่าความลึกของแผล, แผลเป็นนูน (hypertrophic scar) แผลเป็นนูน ไม่โตเกินขอบเขตของแผลและแผลเป็นนูนคีลอยด์ (keloidal scar) แผลเป็นนูน ที่โตเกินขอบเขตของแผล ดังภาพประกอบ 7



ภาพประกอบ 7 แสดงแผลเป็นนูนจากสิวชนิด keloid บริเวณหน้าอก

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 31 ³¹

5. การจัดลำดับความรุนแรงของสิวตามเกณฑ์ของลีดส์ (Leeds revised acne grading system) ⁵

5.1 สิวระดับรุนแรงน้อย (mild acne) มีหัวสิวไม่อักเสบ (comedones) เป็นส่วนใหญ่ หรือมีสิวอักเสบ (papule และ pustule) ไม่เกิน 10 จุด ดังภาพประกอบ 8



ภาพประกอบ 8 แสดงลักษณะสิวะระดับรุนแรงน้อย (mild acne)

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 33 ³³

5.2 สิวระดับปานกลาง (moderate acne) มี papule หรือ pustule ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด และ/หรือมี nodule หรือ cyst น้อยกว่า 5 จุด ดังภาพประกอบ 9



ภาพประกอบ 9 แสดงลักษณะสิวะระดับปานกลาง (moderate acne)

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 33 ³³

5.3 สิวระดับรุนแรง (severe) มี papule หรือ pustule ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด มี nodule หรือ cyst เป็นจำนวนมากกว่า 5 จุด หรือมี nodule อักเสบอยู่นานและกลับเป็นซ้ำ หรือมีหนองไหลมี sinus tract ดังภาพประกอบ 10



ภาพประกอบ 10 แสดงลักษณะสิวะระดับรุนแรง (severe acne)

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 33 ³³

6. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยทั่วไปนั้นไม่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยสิว ยกเว้นกรณีที่สงสัยสิวจากภาวะการทำงานของต่อมหมวกไตทำงานผิดปกติ (hyperandrogenism) ซึ่งจะพบในผู้ป่วยเพศหญิง มีภาวะอ้วน เสียงห้าว ขนดก ประจำเดือนผิดปกติ จำเป็นต้องเจาะเลือดตรวจปริมาณฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen hormone) ในผู้ป่วยสิวะส่วนใหญ่พบว่าฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen hormone) อยู่ในระดับปกติ แต่ปริมาณฮอร์โมนดีไฮโดรอีพีแอนโดรสเตอโรนซัลเฟต (Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) เพิ่มขึ้น ³⁴

นอกจากนี้ฮอร์โมนแอนโดรเจนที่เพิ่มมากขึ้นนั้น อาจสร้างมาจากต่อมหมวกไต (adrenal gland) หรือรังไข่ (ovary) ซึ่งสามารถตรวจได้จากปริมาณฮอร์โมนดีไฮโดรอีพีแอนโดรสเตอโรนซัลเฟต (Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS), ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (Testosterone), สัดส่วนของฮอร์โมนลูทีไนซิง (Luteinizing hormone) ต่อฮอร์โมนฟอลลิเคิลสติมูเลตติง (follicle-stimulating hormone) (LH:FSH ratio), ฮอร์โมน 17-ไฮดรอกซีโปรเจสเตอโรน (serum 17-hydroxyprogesterone) เป็นต้น ³⁴

หากตรวจพบฮอร์โมนดีไฮโดรอีพีแอนโดรสเตอโรนซัลเฟต (Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) มากกว่า 8,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จะทำให้สงสัยโรคเนื้องอกของต่อมหมวกไต ถ้าปริมาณฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (Testosterone) มากกว่า 150 นาโนกรัม/มิลลิลิตร สงสัยภาวะ

รังไข่ผลิตแอนโดรเจนมากกว่าปกติ ถ้าสัดส่วนของฮอร์โมนลูทิไนซิง (Luteinizing hormone, LH) ต่อฮอร์โมนฟอลลิเคิลสติมูเลติง (follicle-stimulating hormone, FSH) (LH:FSH ratio) มากกว่า 2 เท่าขึ้นไป ต้องสงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะถุงน้ำในรังไข่ (polycystic ovary syndrome) ³⁰

7. การวินิจฉัยโรคและการวินิจฉัยแยกโรค ³⁰

การวินิจฉัยโรคจะได้จากการซักประวัติ การตรวจร่างกายโดยพบสิ่ว ระยะต่างๆ เช่น สิ่วอุดตันหัวเปิด หัวปิด สิ่วอักเสบ สิ่วหัวหนอง สิ่วหัวช้าง บริเวณ โปหน้า หลัง หรือ หน้าอก โดยสิ่วต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคผิวหนังคล้ายสิ่วที่พบบ่อย ได้แก่

7.1 รุขุมขนอักเสบ (folliculitis) เช่น รุขุมขนอักเสบจากเชื้อเกลื้อน (pityrosporum folliculitis), รุขุมขนอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (gram-negative folliculitis), รุขุมขนอักเสบชนิดที่เกิดจากการการสะสมของเซลล์ชนิดอีโอซิโนฟิล (eosinophilic pustular folliculitis หรือ Ofuji's disease) เป็นต้น

7.2 Rosacea มักพบผื่นบริเวณส่วนกลางของใบหน้า (centrofacial area) ร่วมกับมีเส้นเลือดฝอยโตผิดปกติ (telangiectasia) มีประวัติหน้าแดงง่าย (flushing) เมื่อสัมผัสความร้อน อาหารเผ็ดร้อน หรือจากการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

7.3 Acneiform drug eruption ผื่นมีลักษณะเป็นแบบเดียวกันทั้งหมด (monomorphous) ไม่พบสิ่วอุดตัน (comedo) และเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (abrupt onset) ภายหลังจากได้รับยาเช่น สเตียรอยด์

7.4 Perioral dermatitis ผื่นมีเป็นตุ่มแดงนูน ตุ่มหนอง บริเวณ รอบตา รอบจมูก หรือรอบปาก โดยมีบริเวณที่เว้นไม่มีผื่นจากขอบปากประมาณ 5 มิลลิเมตร

7.5 Milia (epidermal cyst) ซึ่งจะมีสีขาวขุ่น และมีขนาดเล็กกว่า

7.6 Sebaceous gland hyperplasia ลักษณะจะเป็นตุ่มสีเหลือง และมักพบรอยนูนอยู่ตรงกลางรอยโรค

7.7 Adenoma sebaceum (facial angiofibroma) ซึ่งพบในโรค tuberous sclerosis รอยโรคมักพบบริเวณจมูกและข้างจมูกบางครั้งแยกจากสิ่วอุดตันและสิ่วอักเสบ แต่อาจจะพบผื่นอื่น ๆ ที่พบในโรค tuberous sclerosis เช่น hypopigmented macules (ash-leaf macule), ungual fibroma (Koenen's tumor) หรือ Shagreen patch เป็นต้น

7.8 Flat wart ลักษณะจะเป็นตุ่มราบสีเนื้อหรือสีเหลือง ลักษณะแบน จะต่างจากสิ่วอุดตันที่จะมีผิวโค้งเป็นรูปโดม

8. ภาวะแทรกซ้อน ³⁰

สิ่วทุกระยะสามารถทำให้เกิดผลแทรกซ้อนตามมาได้ ตัวอย่างเช่น รอยแดงจากสิ่ว (post-inflammatory erythema) รอยดำจากสิ่ว (post-inflammatory hyperpigmentation) โดยเฉพาะในผู้ป่วยสิ่วที่มีผิวคล้ำ ³⁵ หรือแผลเป็นจากสิ่ว (permanent scarring)

นอกจากนี้สียังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางจิตใจได้มาก เช่นทำให้เสียความมั่นใจในตนเอง ทำให้ไม่กล้าเข้าสังคม มีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง ส่งผลเสียในการทำงาน เกิดความเครียด จนกระทั่งนำไปสู่ความคิดในการฆ่าตัวตาย เป็นต้น³

9. การพยากรณ์โรค (Prognosis)³⁰

สิวเป็นโรคที่สามารถหายเองได้ (spontaneous remission) โดยเฉพาะในสิวะระดับน้อยและปานกลาง สิวมักมีอาการเป็นๆหายๆ ซึ่งในผู้ป่วยส่วนใหญ่สิวะเริ่มหายเองตั้งแต่อายุประมาณ 20 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางส่วนมีสิวจนถึงอายุ 30-40 ปี

ในผู้ป่วยหญิงสิวมักขึ้นแปรผันตามประจำเดือนโดยจะมีอาการสิวะเห่อช่วงก่อนที่ประจำเดือนมา และในผู้ป่วยหญิงที่มีปริมาณฮอร์โมน DHEAS มาก เป็นฮอร์โมนที่บ่งบอกถึงภาวะสิวะแบบรุนแรง (severe acne) หรือมีสิวะเป็นระยะเวลานาน (long-standing acne)³⁴

การรักษาสิวะ

การรักษาเฉพาะที่ (topical treatment)³⁰

1. ยาทาเฉพาะที่เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ (topical benzoyl peroxide)³⁶

มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดี (lipophilic) สามารถซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่ pilosebaceous follicle ได้ดี ตัวยามีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรียหลายชนิดคือ *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium capitis*, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*, *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus hominis* และเชื้อยีสต์ที่พบในรูขุมขน *Pityrosporum ovale*³⁷ กลไกการออกฤทธิ์ของยา benzoyl peroxide คือการสร้าง oxidative free radicals ขึ้นจากนั้นจึงเกิดปฏิกิริยาเคมีที่มีการรวมตัวของออกซิเจนกับแบคทีเรีย *P. acnes* (oxidation) และทำให้แบคทีเรีย *P. acnes* ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่เจริญเติบโตในภาวะปราศจากออกซิเจน (anaerobic bacteria) ตายจากการได้รับออกซิเจน อีกทั้งตัวยาลดการเปลี่ยนไขมันชนิด triglyceride เป็นไขมันชนิด free fatty acid ทำให้การเกิดสิวลดลงโดยยังไม่พบรายงานการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* จึงนิยมใช้ทาร่วมกับยาอื่นเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา และตัวยามีฤทธิ์ comedolytic บ้าง แต่ผลไม่ดีเทียบเท่า retinoids ชนิดทาเฉพาะที่¹⁷

Topical benzoyl peroxide มีความเข้มข้นตั้งแต่ร้อยละ 1-10 แต่ที่นิยมใช้คือร้อยละ 2.5-5 การทายาให้ผู้ป่วยสิวะทาเวลาเช้าและเย็นประมาณ 5-15 นาทีแล้วล้างออกโดยให้เริ่มจากทาที่ระยะเวลาสั้นๆก่อนแล้วค่อยเพิ่มระยะเวลาให้นานขึ้น ผลข้างเคียงของยา topical benzoyl peroxide คือทำให้เกิดอาการแห้ง (dryness) และการระคายเคือง (irritating effect) ในบริเวณที่สัมผัสสารได้ นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถเกิดการแพ้ benzoyl peroxide (allergic contact dermatitis) ได้ โดยมีอัตราการเกิดอยู่ที่ร้อยละ 0.2³⁸

2. ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่ (topical antibiotics)

ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่ที่ใช้ในการรักษาสิว ได้แก่ คลินดามัยซิน (clindamycin) และ อิริโทรมัยซิน (erythromycin) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 1-4 การทายาให้ผู้ป่วยสิวทายา เวลาเช้าและเย็น ปัจจุบันมีการรายงานถึงการเกิดเชื้อสิวดื้อยามากขึ้น ดังนั้นการใช้ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่ ไม่ควรสั่งจ่ายเป็นยาเดี่ยว ควรใช้ร่วมกับยา topical benzoyl peroxide หรือ ยาวิตามินเอเฉพาะที่ (topical retinoids) เพื่อลดการดื้อยาต่อเชื้อ *P. acnes* ¹⁷

Clindamycin และ erythromycin ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อโดยจับกับ 50S ribosomal subunit ของแบคทีเรีย โดย erythromycin นั้นจับกับ 23S RNA บน 50S ribosomal subunit ทำให้ยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรียและยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียได้ ผลข้างเคียงของยา topical clindamycin ที่พบได้ คือ อาการแดง หรือผิวยุบ ³⁶ อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดชุกโตเมมเบรน (pseudomembranous enterocolitis) ภายหลังการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทา clindamycin ดังนั้นข้อห้ามในการใช้ยา topical clindamycin คือผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็น ลำไส้อักเสบ (enteritis) ลำไส้อักเสบชนิดมีแผล (ulcerative colitis) หรือ ภาวะลำไส้อักเสบชนิดชุกโตเมมเบรนที่เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic-associated colitis หรือ pseudomembranous enterocolitis) มาก่อน ^{39, 40}

3. ยาทาเฉพาะที่กรดวิตามินเอ (Topical retinoids)

กลุ่มยาที่เป็นอนุพันธ์ของวิตามินเอ ออกฤทธิ์โดยจับกับ retinoic receptor acid receptor และ retinoid X receptor) ⁴¹ ออกฤทธิ์ในการทำให้หัวสิวหลุดออก (comedolytic) และลดการอักเสบ (anti-inflammatory) เหมาะในการใช้เพื่อทาเพื่อละลายหัวสิวดูตัน และป้องกันการเกิดของสิว การทายาให้ผู้ป่วยสิวทายาวันละครั้ง ก่อนนอน ยามีผลข้างเคียงคือ ทำให้หน้าแดงลอกจากปฏิกิริยาการแพ้สัมผัสแบบระคายเคือง (irritant contact dermatitis) และผิวไวต่อแสงได้ นอกจากนี้ในระยะเวลา 1-2 อาทิตย์แรกของการใช้ยาอาจทำให้เกิดสิวยิ่งขึ้นได้ ควรหลีกเลี่ยงยานี้ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ³⁰

4. กรดอะเซเลอิก (azelaic acid)

ยาออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเติบโตของแบคทีเรีย (bacteriostatic) และลดอาการอักเสบ ⁴² อีกทั้งยังสามารถลดรอยดำหลังการอักเสบได้จากการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase inhibitor) การทายาให้ผู้ป่วยสิวทายาวันละสองครั้ง ผลข้างเคียงที่พบได้คืออาการแสบหลังทายา ⁴³

5. กรดซาลิไซลิก, รีซอร์ซินอล, ซัลเฟอร์ (salicylic acids, resorcinol, sulfur)

Salicylic acid เป็นกรดชนิด เบต้าไฮดรอกซี ละลายในไขมันทำให้ซึมลงได้ดีในรูขุมขน salicylic acid และ resorcinol มีฤทธิ์ผลัดเซลล์ผิว (keratolytic agent) และต้านการอักเสบได้ ส่วน sulfur มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ ทั้ง 3 ชนิดนิยมนำมาผสมในแป้งนํารักษาสิว (acne lotion) ⁴⁴

การรักษาโดยยารับประทาน^{30, 45}

1. ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน

1.1 ยารับประทานกลุ่มเตตราไซคลิน (tetracycline) ยากลุ่ม tetracycline ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อโดยจับกับ 30S ribosomal subunit ของแบคทีเรีย ทำให้ยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรียและยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียและมีฤทธิ์ในการลดการอักเสบได้ ยาในกลุ่มนี้ไม่สามารถใช้ในสตรีมีครรภ์ได้ และเป็น pregnancy category D⁴⁶

1.1.1 ยาเตตราไซคลิน (tetracycline) จัดเป็น first generation tetracycline ซึ่งได้ผลดี ราคาถูก แต่มีปัญหาเรื่องเชื้อดื้อยา ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาสิวเริ่มจาก 1 กรัมต่อวัน และปรับลดขนาดยาเป็น 500 กรัมต่อวันเมื่ออาการดีขึ้น เพื่อการดูดซึมยาที่ดีแนะนำให้ทานยาก่อนอาหารประมาณ 1 ชั่วโมง และไม่ควรรับประทานร่วมกับยาเคลือบกระเพาะ นม และธาตุเหล็ก เนื่องจากจะไปลดการดูดซึมของยา มีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ หรือเด็กอายุน้อยกว่า 8-10 ปี เนื่องจากส่งผลยับยั้งการเจริญเติบโตของกระดูก และส่งผลทำให้สีฟันผิดปกติได้³⁰

1.1.2 ยาโดกซีไซคลิน (doxycycline) จัดเป็น second generation tetracycline ขนาดยาที่เริ่มใช้เริ่มจาก 50-200 มิลลิกรัมต่อวัน จากนั้นลดลงเหลือ 50-100 มิลลิกรัมต่อวันเมื่ออาการดีขึ้น ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะปวดหัว (pseudotumor cerebri) อาจพบภาวะไวต่อแสงแดด (photosensitivity) และ photoonycholysis ได้³⁰

1.1.3 ยามินิโซคลิน (minocycline) จัดเป็น second generation tetracycline ขนาดยาที่เริ่มใช้คือ 50-200 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพในการรักษาสิวที่ดีมาก แต่พบผลข้างเคียงที่ค่อนข้างรุนแรง คือ lupus erythematosus-like syndrome ภาวะแพ้ยาแบบ serum sickness reaction และ drug hypersensitivity syndrome รวมถึงทำให้สีผิวเข้มขึ้น (grey-blue discoloration) จากผลข้างเคียงที่พบได้จึงแนะนำให้ใช้เมื่อสิวไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะอื่นๆแล้วเท่านั้น^{46, 47}

1.1.4 ยาไลมีไซคลิน (lymecycline) ขนาดรับประทาน 150-300 มิลลิกรัมต่อวันยาสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้ดี มีผลข้างเคียงเรื่องผิวหนังไวต่อแสงแดด แต่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนน้อยกว่ายา doxycycline^{48, 49}

1.2 ยารับประทานกลุ่มแมโครไลด์ (macrolides) erythromycin ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อโดยจับกับ 23S RNA บน 50S ribosomal subunit ทำให้ยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรียและยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียได้ ขนาดยาที่ใช้คือ 500 มิลลิกรัม ถึง 1 กรัมต่อวัน ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หรือท้องเสีย เป็นยาที่พิจารณาเลือกใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 8-10 ปี หรือสตรีมีครรภ์^{30, 50}

1.3 ยารับประทานคลินดามัยซิน (clindamycin) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อโดยจับกับ 50S ribosomal subunit ของแบคทีเรีย ทำให้ยับยั้งการสร้างโปรตีนของ

แบคทีเรียและยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีแต่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง คือ pseudomembranous colitis ได้ปัจจุบันจึงไม่นิยมนำมาใช้รับประทานเพื่อรักษา

1.4 ยารับประทานไตรเมโทพริม ซัลฟาเมโทซาโซล (trimethoprim-sulfamethoxazole, co-trimoxazole) ใช้เป็น third line drug เป็นยาทางเลือกในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น ๆ หรือในกลุ่ม gram-negative folliculitis เท่านั้น เนื่องจากยานี้มีผลข้างเคียงที่รุนแรง ได้แก่ ปฏิกริยาการแพ้ยาชนิดรุนแรง Stevens-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis ได้⁴⁶

1.5 ยารับประทานอะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) เป็นยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย มีประสิทธิภาพต่อเชื้อแกรมบวก (gram-positive bacteria) แบคทีเรียแกรมลบ (gram-negative bacteria) และแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ใช้ออกซิเจนได้ (anaerobic bacteria) ใช้เป็นยารักษาผู้ป่วยสิวปกติหรือในกลุ่ม gram-negative folliculitis ได้^{51, 52}

2. ยารับประทาน Isotretinoin (13-cis-retinoic acid)

เป็นยาในกลุ่ม retinoids ออกฤทธิ์โดยลดขนาดต่อมไขมันและลดการผลิตไขมัน ลดการหนาตัวของชั้น stratum corneum บริเวณรูขุมขน ลดปริมาณเชื้อ *P. acnes* และยับยั้ง leukotriene B4 ทำให้ลดการอักเสบลง^{6, 46} ขนาดยาที่ใช้รักษา คือ 0.1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และหากได้รับยาจนขนาดยาสะสม (cumulative dose) 120-150 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมจะลดการกลับเป็นซ้ำ โดยในกลุ่มที่ได้รับยาครบขนาดยาสะสมจะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ ร้อยละ 22-30⁴⁶ มีข้อบ่งชี้ในการรักษาสิวอักเสบชนิดรุนแรง (severe acne) หรือสิวกึ่งอักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน มีแผลเป็นมาก หรือส่งผลต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วย หรือสิวที่เป็นเรื้อรังและกลับมาเป็นซ้ำบ่อย โดยข้อห้ามที่สำคัญของยา isotretinoin คือเป็นยาในกลุ่ม pregnancy category X โดยห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ สตรีที่ให้นมบุตร และผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตผิดปกติ ผลข้างเคียงที่พบได้ คือ ผิวแห้งหรือเยื่อหูแห้ง (ร้อยละ 75-95)⁴⁶, ภาวะไวต่อแสงแดด, ผดผื่น, ไขมันในโลหิตสูง, อาการต่อระบบกล้ามเนื้อและกระดูกเป็นต้น ยา isotretinoin ห้ามใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม tetracycline เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการปวดศีรษะจากภาวะ pseudotumor cerebri³⁰

การรักษาสิวแบ่งตามความรุนแรงของสิว ดังนี้⁵²

1. สิวระดับรุนแรงน้อย (mild acne)

ใช้ยาทาเฉพาะที่ โดยเลือกยาตัวใดตัวหนึ่งก็ได้ที่เป็นหลักฐานระดับ 1 คำแนะนำระดับ A หรืออาจใช้ยาทาเฉพาะที่ร่วมกันหลายตัวเพื่อเพิ่มผลการรักษา ได้แก่

- Benzoyl peroxide 2.5%-5% (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Topical retinoid 0.01%-0.1% (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Clindamycin 1% solution (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Erythromycin 2%-4% solution หรือ gel (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

- Salicylic acid (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Azelaic acid (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ C)
- Sulfur, resorcinol (หลักฐานระดับ 2, คำแนะนำระดับ C)

* หมายเหตุ ไม่ควรใช้ clindamycin หรือ erythromycin ทาอย่างเดียว (monotherapy) เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยา ควรใช้ร่วมกับ benzoyl peroxide (combination therapy)

2. สิวระดับปานกลาง (moderate acne)

พิจารณาใช้ยาทาเฉพาะที่ดังที่กล่าวไว้ในการรักษาสิวะระดับรุนแรงน้อย ร่วมกับยารับประทานคือ ยากลุ่ม tetracycline โดยยาที่แนะนำคือ doxycycline 100 มิลลิกรัมต่อเม็ด รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเวลาเช้าและเย็น (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) ในกรณีที่แพ้ยาให้ใช้ erythromycin แทน

3. สิวระดับรุนแรง (severe acne)

พิจารณาใช้ยาทาเฉพาะที่ ร่วมกับให้ยา isotretinoin ชนิดรับประทาน ขนาดยา 0.5 ถึง 1 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ต่อ วัน (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) ร่วมกับการรักษาเสริม (adjunctive therapy) เช่น การกดสิว (comedo extraction), การฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าที่รอยโรค (intralesional corticosteroid), และการรักษาด้วยเลเซอร์หรือแสง (laser therapy and light therapy)

เชื้อก่อโรค *Propionibacterium acnes*

ลักษณะโดยทั่วไปของเชื้อ

Propionibacterium acnes เป็นเชื้อที่อยู่ในวงศ์ (family) Propionibacteriaceae สกุล (genus) *Propionibacterium* โดยเชื้อในสกุลนี้สามารถพบเป็นเชื้อประจำถิ่น (normal flora) ที่ผิวหนังมนุษย์พบได้ 3 สายพันธุ์ คือ *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium arium* และ *Propionibacterium granulosum* ⁵³

เชื้อ *P. acnes* เป็นแบคทีเรียแกรมบวก (gram-positive bacteria) ไม่พึ่งออกซิเจนในการหายใจ (anaerobe bacteria) มีสายโครโมโซมเป็นวงกลม (circular chromosome) ประกอบไปด้วย 2,333 ยีน โดย *P. acnes* ทำให้เกิดการอักเสบต่อผิวหนังโดยทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ชนิดที่ 4 (delayed-type hypersensitivity) ขึ้นในร่างกาย ²¹ มีรูปร่างเป็นแท่งขนาดเล็ก พบมีการแตกแขนงได้บางครั้ง ไม่สร้างสปอร์ เจริญเติบโตได้ในสภาวะที่ไม่มีออกซิเจน เชื้อ *P. acnes* เป็นเชื้อในกลุ่มนี้ที่พบมากที่สุดบนผิวหนังมนุษย์ โดยเฉพาะบริเวณที่มีต่อมไขมันมาก จะสามารถพบเชื้อได้ที่มีความหนาแน่นถึง 10^5 - 10^7 ตัวต่อตารางเซนติเมตร

ลักษณะและคุณสมบัติเฉพาะของเชื้อ *P. acnes* ^{54, 55}

1. เป็นแบคทีเรียแกรมบวก รูปร่างขนาดเล็ก พบมีการแตกแขนงได้บางครั้ง ไม่สร้างสปอร์ เจริญเติบโตได้ในสภาวะที่ไม่มีออกซิเจนหรือมีออกซิเจนน้อย

2. ลักษณะโคโลนีเป็นโดมสีขาว เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 0.5 มิลลิเมตร เจริญเติบโตบนจานเลี้ยงเชื้อที่มีไขมัน ในสภาวะไม่มีออกซิเจน ที่อุณหภูมิ 37°C ในเวลา 3 วัน

3. คุณสมบัติทางเคมีของเชื้อ *P. acnes*

3.1 ดีเอ็นเอเอส (DNAase) ให้ผลลบ

3.2 เจลาตินเนสและเคซีนไฮโดรเลส (gelatinase, casein hydrolase) ให้ผลบวก

3.3 อินโดล (indole) ให้ผลบวก

3.4 สามารถ reduce ซิงไนเตรทได้

3.5 ย่อยน้ำตาลกลูโคสได้เป็นกรดแต่ไม่สามารถย่อยน้ำตาลซูโครสและมอลโตส

จากคุณสมบัติของเชื้อจะสามารถทำการทดสอบคุณสมบัติทางเคมีต่างๆเพื่อตรวจสอบยืนยันว่าเป็นเชื้อ *P. acnes* ได้

เชื้อก่อโรค *Propionibacterium acnes* กับการดื้อยาปฏิชีวนะรักษาสิว

สิวเป็นโรคที่เกิดจากหลายสาเหตุเกี่ยวเนื่องกัน โดยสาเหตุหลักหนึ่งคือ เชื้อ *P. acnes* ซึ่งพบว่าเป็นส่วนที่ทำให้เกิดทั้งสิวอุดตันรวมไปถึงสิวกักเสบ ดังนั้นจึงมีการนำยาปฏิชีวนะมาใช้ในรักษาสิว เพื่อหวังผลในการลดจำนวนเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* และลดการอักเสบ⁴ ซึ่งพบว่าในบางครั้งมีการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียวโดยไม่จ่ายยากลับอื่นให้แก่ผู้ป่วย (monotherapy)⁷ หรือผู้ป่วยอาจมีการใช้ยาปฏิชีวนะแบบทาเพียงชนิดเดียวเนื่องจากมีความเข้าใจที่ผิดต่อวิธีการใช้ยาหรือหาซื้อยามาเองเพราะยาสามารถหาซื้อได้ง่ายตามท้องตลาด (over the counter) ทำให้เกิดอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อมากขึ้นในปัจจุบันในหลายๆประเทศทั่วโลก⁸

สถานการณ์ในปัจจุบันพบว่ามีรายงานถึงอุบัติการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อต่างมากมาย โดยตั้งแต่มีการเริ่มผลิตยาปฏิชีวนะเพื่อนำมาใช้รักษาโรคในปี ค.ศ. 1940 ก็ได้มีการนำยาปฏิชีวนะมาใช้มากขึ้น เช่น การรักษาแผลติดเชื้อ, การรักษาโรคติดเชื้อในร่างกายต่างๆ, การใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อก่อนและหลังการผ่าตัด และการนำมาใช้รักษาสิว⁵⁶ ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1970 ได้มีการนำยาปฏิชีวนะเข้ามามีใช้ในการรักษาสิวเพื่อลดจำนวนแบคทีเรีย *P. acnes* โดยพบว่าการรักษาสิวด้วยยาปฏิชีวนะนั้นให้ผลการรักษาที่ดีอีกทั้งยังไม่มีรายงานเรื่องการดื้อยาของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะ erythromycin และ clindamycin ต่อมาจึงมีการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาสิวอย่างแพร่หลาย⁵⁷ ต่อมาเริ่มมีรายงานถึงการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *P. acnes* โดยตั้งแต่ปี ค.ศ. 1979 Guin J.D. และคณะได้เริ่มรายงานว่าพบการดื้อยาของเชื้อต่อยา tetracycline⁵⁸ และพบว่าในหลายประเทศมีการศึกษาถึงเรื่องรูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะเนื่องจากพบว่าการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาที่ลดลง และมีการรายงานถึงการดื้อยาเรื่อยมาจนถึงปี ค.ศ. 2014 ดังแสดงในตาราง 1

ในปี ค.ศ. 1998 การศึกษา systematic review ของ Cooper รายงานเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการดื้อยาของเชื้อ *P. acnes* ว่ามีอุบัติการณ์การดื้อยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 20 เป็นร้อยละ 62 ใน

ระยะเวลา 18 ปี (ปีค.ศ. 1978 ถึงปีค.ศ. 1996) ⁵⁹ และในปี ค.ศ. 2003 Ross Ji และคณะ รายงานอุบัติการณ์ของการดื้อยาของเชื้อ *P. acnes* ทำการศึกษาในกลุ่มสหภาพยุโรป โดยพบว่าในหลายประเทศมีอุบัติการณ์ของการดื้อยาสูงและประเทศที่พบอุบัติการณ์สูงสุด คือ ประเทศสเปน, กรีซ และอิตาลี ตามลำดับ (ร้อยละ 91, 76 และ 60) ⁶⁰

ถึงแม้ว่าสถานการณ์ปัจจุบันมีความตระหนักถึงการลดการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในหลายๆ ประเทศและยังพบว่าการสั่งจ่ายยารักษาสิวในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990-2002 ⁶¹ นั้นมีการใช้ยาในกลุ่มที่ไม่ใช่ยาปฏิชีวนะที่เพิ่มมากขึ้นเพื่อลดการใช้ยาปฏิชีวนะลง ถึงแม้ว่าในหลายประเทศจะมีการรณรงค์ให้ลดการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะลงแต่อุบัติการณ์การเกิดเชื้อ *P. acnes* ดื้อยาปฏิชีวนะก็ยังคงเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในทวีปเอเชีย เช่น ประเทศญี่ปุ่น สิงคโปร์ ฮองกง และเกาหลีใต้ เป็นต้น และอุบัติการณ์การดื้อยานั้นมีความแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศจากการทบทวนวรรณกรรมพบอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อ *P. acnes* ในแต่ละประเทศนั้นรายงานไปในทางที่สอดคล้องกัน โดยพบว่าเชื้อ *P. acnes* มีอุบัติการณ์การดื้อยา erythromycin และ clindamycin สูงเป็นสองชนิดแรกทั้งในทวีปยุโรปและทวีปเอเชีย ซึ่งในประเทศที่มีอุบัติการณ์การดื้อยาที่สูงพบว่าเป็นประเทศที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะสูง อุตการณ์การดื้อยาในประเทศต่างๆดังแสดงในตาราง 2

ในประเทศไทยในปี ค.ศ. 2001 มีการศึกษาถึงรูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* จากผู้ป่วยสิวต่อยาปฏิชีวนะ clindamycin, erythromycin, tetracycline, doxycycline และ minocycline พบว่ามีอุบัติการณ์การดื้อยา clindamycin ร้อยละ 6.15 และ erythromycin ร้อยละ 6.15 ไม่พบการดื้อต่อยา tetracycline, doxycycline และ minocycline พบมีแนวโน้มดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง, เคยได้รับการรักษามาก่อน และในกลุ่มคนไข้อายุน้อย ⁹ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 เป็นต้นมายังไม่พบมีรายงานถึงอุบัติการณ์การดื้อยาและรูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะ

ตาราง 1 แสดงตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับรูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาสิว

Author	Journal/ Year	N	Study	Detail
Ross Ji, et al. ⁶⁰	Br J Dermatol 2003	664	Cross sectional study	อุบัติการณ์การดื้อยาของ <i>P. acnes</i> แตกต่างกันในแต่ละประเทศ พบว่าอัตราการดื้อต่อยา clindamycin เป็น 91% ในสเปน, 76% ในกรีซ, 60% ในอิตาลี, 45% ในสหราชอาณาจักร, 45% ในสวีเดน และ 42% ในฮังการี ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ดื้อต่อยา clindamycin นั้นมีการดื้อต่อยา erythromycin ด้วย สำหรับ tetracycline มีรายงานว่าพบเชื้อดื้อยาในสหราชอาณาจักร, สวีเดน, กรีซ และสเปน ส่วนในฮังการีและอิตาลี ไม่พบว่ามีเชื้อดื้อยา tetracycline และไม่พบรายงานการดื้อต่อยา minocycline เลยในแต่ละประเทศ

ตาราง 1 (ต่อ)

Oprica C, et al. ⁶⁶	Anaerobe 2004	130	Case control study	ทำการศึกษาในกลุ่มคนไข้สิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะเชื้อ <i>P. acnes</i> มีการติดเชื้อยา clindamycin, erythromycin, tetracycline มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Gonzalez R, et al. ⁶⁷	Int J Dermatol 2010	50	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการติดเชื้อยา clindamycin, erythromycin, tetracycline, doxycycline, azithromycin โดยพบว่าเมื่ออัตราการติดเชื้อ azithromycin สูงที่สุด (82%) และไม่พบการติดเชื้อยา minocycline
Dumont-Wallon G, et al. ⁶⁸	Int J Dermatol 2010	273	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการติดเชื้อยา erythromycin มากที่สุดถึง 75.1% และมีการติดเชื้อ tetracycline 9.5% อีกทั้งทุกเชื้อที่ติดเชื้อ tetracycline พบว่าติดเชื้อ doxycycline ด้วย
Zandi S, et al. ⁶⁹	Jundishapur J Microbiol 2011	100	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการติดเชื้อยา clindamycin, erythromycin และ tetracycline โดยพบว่าเชื้อมีความไวต่อยา clindamycin ต่ำที่สุด แต่พบไม่พบการติดเชื้อยา azithromycin และ doxycycline
Song M, et al. ⁷⁰	J Dermatol 2011	46	Cross sectional study	รายงานค่า MIC ต่อยา tetracycline, doxycycline, minocycline, erythromycin, clindamycin ยังไม่พบว่ามี การติดเชื้อ พบว่าค่า MIC ในกลุ่มที่เคยได้ยาปฏิชีวนะนั้นสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Guin JD, et al. ⁵⁸	Acta Derm 1979	N/A	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> ติดต่อยา tetracycline
Leyden JJ, et al. ⁶²	J Am Dermatol 1983	75	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> ติดต่อยา tetracycline โดยในกลุ่มที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน พบว่ามีค่า MIC สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 4-5 เท่า
Kurokawa I, et al. ⁶³	J Dermatol 1988	46	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> ติดต่อยา tetracycline, erythromycin, clindamycin ไม่พบมีการติดเชื้อยา minocycline
Eady EA, et al. ⁶⁴	Br J Dermatol 1993	65	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการติดเชื้อยา clindamycin, erythromycin และ <i>P. acnes</i> มีการติดต่อยาข้ามกันของยา tetracycline และ doxycycline แต่ไม่พบมีการติดเชื้อยา minocycline
Nishijima S, et al. ⁶⁵	J Dermatol 1994	N/A	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการติดเชื้อยา clindamycin, erythromycin และ roxithromycin
Ross Ji, et al. ⁶⁰	Br J Dermatol 2003	664	Cross sectional study	อุบัติการณ์การติดเชื้อของ <i>P. acnes</i> แตกต่างกันในแต่ละประเทศ พบว่าอัตราการติดเชื้อยา clindamycin เป็น 91% ในสเปน, 76% ในกรีซ, 60% ในอิตาลี, 45% ในสหราชอาณาจักร, 45% ในสวีเดน และ 42% ในอังกฤษ ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อยา clindamycin นั้นมีการติดเชื้อยา erythromycin ด้วย สำหรับ tetracycline มีรายงานว่าพบเชื้อตัวยานในสหราชอาณาจักร, สวีเดน, กรีซ และสเปน ส่วนในอังกฤษและอิตาลี ไม่พบว่ามี การติดเชื้อยา tetracycline และไม่พบรายงานการติดเชื้อยา minocycline เลยในแต่ละประเทศ

ตาราง 1 (ต่อ)

Oprica C, et al ⁶⁶	Anaerobe 2004	130	Case control study	ทำการศึกษาในกลุ่มคนไข้สิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะเชื้อ <i>P. acnes</i> มีการดื้อต่อยา clindamycin, erythromycin, tetracycline มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Gonzalez R, et al ⁶⁷	Int J Dermatol 2010	50	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการดื้อต่อยา clindamycin, erythromycin, tetracycline, doxycycline, azithromycin โดยพบว่ามียาต้านการดื้อต่อ azithromycin สูงที่สุด (82%) และไม่พบการดื้อต่อยา minocycline
Dumont-Wallon G, et al. ⁶⁸	Int J Dermatol 2010	273	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการดื้อต่อยา erythromycin มากที่สุดถึง 75.1% และมีการดื้อต่อ tetracycline 9.5% อีกทั้งทุกเชื้อที่ดื้อต่อ tetracycline พบว่าดื้อต่อ doxycycline ด้วย
Zandi S, et al. ⁶⁹	Jundishapur J Microbiol 2011	100	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการดื้อต่อยา clindamycin, erythromycin และ tetracycline โดยพบว่าเชื้อมีความไวต่อยา clindamycin ต่ำที่สุด แต่พบไม่พบการดื้อต่อยา azithromycin และ doxycycline
Song M, et al. ⁷⁰	J Dermatol 2011	46	Cross sectional study	รายงานค่า MIC ต่อยา tetracycline, doxycycline, minocycline, erythromycin, clindamycin ยังไม่พบว่ามี การดื้อยา พบว่าค่า MIC ในกลุ่มที่เคยได้ยาปฏิชีวนะนั้นสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Moon SH, et al ⁷¹	J Dermatol 2012	100	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการดื้อต่อยา clindamycin, erythromycin สูงที่สุด คือ ร้อยละ 30 และ 26 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมานในประเทศเกาหลี และพบว่ามีการดื้อข้ามกันของยาทั้งสอง เชื่อว่าเกิดจากการมี mutation ที่ 23S rRNA
Schafer F, et al ⁷²	Int J Dermatol 2013	83	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการดื้อต่อยา clindamycin และ erythromycin พบว่ามีการดื้อข้ามกันของยาทั้งสอง พบว่ากลุ่มที่พบเชื้อดื้อยาสัมพันธ์กับประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทา ในกลุ่มที่ดื้อยา erythromycin นั้นทุกเชื้อตรวจพบ mutation ที่เบสลำดับที่ 2059 บน 23S rRNA และพบว่ามีการมี mutation ที่โปรตีนนี้สัมพันธ์กับค่า MIC ที่สูง ในทุกตัวอย่างไม่พบการดื้อต่อยา tetracycline และ doxycycline
Mendoza N, et al ⁷³	Int J Dermatol 2013	100	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการดื้อต่อยา erythromycin มากที่สุดถึง 35% แต่อุบัติการณ์การดื้อยำน้อยกว่าในยุโรป ส่วน minocycline นั้นพบว่าดื้อน้อยเพียง 1%
Luk N-MT, et al ⁷⁴	J Eur Acad Dermatol Venereol 2013	111	Cross sectional study	พบว่ามากกว่า 50% มีการดื้อต่อยามากกว่า 1 ชนิด กลุ่มที่ดื้อยา MLS _B มีความสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น ส่วนกลุ่มที่ดื้อยา กลุ่ม cycline นั้นมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับการรักษาสิ่ว
Fattah A, et al ⁷⁵	J Eur Acad Dermatol Venereol 2013	115	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีอุบัติการณ์การดื้อต่อยา clindamycin, erythromycin, oxytetracycline, doxycycline และ azithromycin ตามลำดับ แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอายุและระยะเวลาที่เป็นสิ่วกับอัตราการดื้อยา

ตาราง 1 (ต่อ)

Nakase K, et al ⁷⁶	J Med Microbiol 2014	91	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการดื้อต่อยา clindamycin 18.8% ทุกสายพันธุ์มีการกลายพันธุ์ของยีนเฉพาะจุดที่ 23S rRNA และพบว่ามี การดื้อต่อยา tetracycline 4.3% ทุกสายพันธุ์มีการกลายพันธุ์ของยีนเฉพาะจุดที่ 16S rRNA
Grech I, et al ⁷⁷	J Glob Antimicrob Resist 2014	191	Cross sectional study	<i>P. acnes</i> มีการดื้อต่อยา clindamycin ร่วมกับ erythromycin 37.4% และ 4.4% ดื้อต่อยาทั้ง 4 ชนิดคือ clindamycin, erythromycin, amoxicillin และ minocycline

ตาราง 2 แสดงอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อ *P.acnes* ต่อยาปฏิชีวนะในแต่ละประเทศ

Country	Erythromycin (%)	Clindamycin (%)	Doxycycline (%)	Tetracycline (%)	Amoxicillin (%)
Egypt ⁷⁵	48	65	6	18	N/A
Hongkong ⁷⁴	20.9	53.5	16.3	16.3	N/A
Iran ⁶⁹	52	50	N/A	35	N/A
France ⁶⁸	75.1	N/A	9.5	9.5	N/A
Northern Mexico ⁶⁷	46	36	20	14	N/A
Singapore ⁷⁸	> 50	> 50	> 11.5	> 11.5	N/A
United kingdom ⁶⁰	55.5	55.5	N/A	26.4	N/A
Greece ⁶⁰	75	75	N/A	7	4.4
Hungary ⁶⁰	45	45	N/A	0	N/A
Italy ⁶⁰	58	58	N/A	0	N/A
Spain ⁶⁰	91	91	N/A	5	N/A
Sweden ⁶⁰	45	45	N/A	15	N/A
Japan ⁷⁹	4	4	2	2	N/A
Korea ⁷¹	26.7	30	6.7	3.3	N/A
Thailand ⁹	6.15	6.15	0	0	N/A

สำหรับกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *P.acnes* นั้นพบว่าเชื้อที่ดื้อต่อยา tetracycline, erythromycin และ clindamycin นั้นสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ระดับยีน (point or gene mutation) บน rRNA ⁸⁰ เชื้อที่ดื้อต่อยา erythromycin พบมีการกลายพันธุ์เฉพาะจุดของยีนบน 23S rRNA ตำแหน่งที่ควบคุมเอนไซม์ peptidyl transferase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เชื่อมกรดอะมิโนเพื่อต่อสาย RNA ให้ยาวขึ้น การกลายพันธุ์นั้นเกิดที่ลำดับเบสที่ 2057-2059 ⁸¹ ส่วนเชื้อที่ดื้อต่อยา

tetracycline พบมีการกลายพันธุ์เฉพาะจุดของยีนบน 16S rRNA⁸⁰ และเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม macrolide, lincosamide, type B streptomycin (MLS_B antibiotics) พบมีทรานสโพซอน (transposon) ซึ่งเป็นชิ้นส่วนของดีเอ็นเอที่สามารถเพิ่มจำนวน และเคลื่อนย้ายไปสอดแทรกอยู่ในจีโนมต่างๆของแบคทีเรียได้ ซึ่งเรียกทรานสโพซอนนี้ว่า erm(X) ยีน⁸² ซึ่งในปัจจุบันมีการค้นพบกลไกการดื้อยาหลายกลไกแต่ยังมีอีกหลายกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด

การทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (Antibiotic susceptibility testing)⁸³⁻⁸⁶

การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพเป็นการทดสอบความสามารถของยาต้านจุลชีพในการยับยั้งการเจริญเติบโตหรือยับยั้งเชื้อจุลชีพได้หรือไม่ วิธีการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพที่เป็นมาตรฐานสากล⁸⁷ ได้แก่ dilution method, diffusion method และ antimicrobial gradient test

1. Dilution method การทดสอบความไวของเชื้อด้วยวิธีนี้นิยมใช้ในการหาความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อจุลชีพ (Minimal inhibitory concentration, MIC) ซึ่งทำได้ทั้งในอาหารวุ้นหรืออาหารเหลว โดยหลักการคือยาจะถูกเจือจางลงทีละสองเท่า (two-folded serial dilution) ในอาหารเลี้ยงเชื้อเพื่อให้ได้ความเข้มข้นต่างๆ จากนั้นจึงใส่เชื้อลงในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียา โดยความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ คือ ความเข้มข้นต่ำสุดที่มองไม่เห็นการเจริญของเชื้อ ความเข้มข้นที่ใช้จะต่างกันขึ้นกับชนิดของยา ชนิดของเชื้อที่นำมาทดสอบ โดยวิธีนี้สามารถให้ผลได้ 2 ประเภท คือ ผลเชิงคุณภาพ (qualitative) เช่น เชื้อที่ทดสอบมีความไวต่อยา (susceptible) ไวต่อยาปานกลาง (intermediate) หรือดื้อยา (resistant) และผลเชิงปริมาณ (quantitative) เช่น ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (MIC) วิธี dilution method สามารถแบ่งได้เป็น 3 แบบ คือ

1.1 Agar dilution test วิธีนี้ทำการเจือจางยาในอาหารวุ้นให้มีความเข้มข้นต่างๆกัน จากนั้นจึงนำเชื้อที่ต้องการทดสอบจำนวน 10^4 CFU/ml มาจุกลงบนผิวหน้าของอาหาร และสังเกตการเจริญของเชื้อเมื่อครบกำหนดเวลาแล้ว ความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่เชื้อไม่เจริญ คือ ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) วิธีนี้สามารถทดสอบเชื้อได้ 32-36 ชนิดในจานเพาะเชื้อเดียวกัน

ข้อดี คือ เหมาะสำหรับเชื้อแบคทีเรียที่เพาะเชื้อขึ้นยากต้องการสภาวะพิเศษในการเจริญเติบโต, สามารถทดสอบเชื้อได้หลายชนิดในครั้งเดียวกัน และสามารถสังเกตการปนเปื้อนได้

ข้อเสีย คือ ไม่สามารถหาความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถฆ่าเชื้อได้ (Minimum Bactericidal Concentration, MBC) และมีขั้นตอนที่ค่อนข้างยุ่งยาก ใช้เวลานาน⁵¹

1.2 Broth macrodilution วิธีนี้ทำการเจือจางสารที่จะทดสอบในอาหารเหลวให้มีความเข้มข้นต่างๆกันในหลอดทดลองโดยเจือจางลงทีละสองเท่า จากนั้นจึงใส่เชื้อให้มีความเข้มข้น

สุดท้ายเท่ากับ 5×10^5 CFU/ml ทดสอบในปริมาตรสุดท้ายเท่ากับ 1-2 มิลลิลิตร ดูจากความเข้มข้นต่ำที่สุดที่สารละลายในหลอดยังใสอยู่จะได้เป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (MIC) ⁸⁸ ปัจจุบันในห้องทดลองไม่นิยมใช้วิธี broth macrodilution เนื่องจากพบข้อผิดพลาดจากการอ่านค่าได้มาก

1.3 Broth microdilution วิธีนี้ดัดแปลงมาจากวิธี Broth macrodilution แต่ทำในถาดหลุม 96 ช่อง (96-well plate) และทดสอบในปริมาตรสุดท้ายเท่ากับ 0.1-0.2 มิลลิลิตร ตั้งภาพประกอบที่ 11 สำหรับยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้นั้นมีชุดสำเร็จรูปที่สามารถหาซื้อมาใช้ได้ ข้อดีคือ ราคาถูก ทำงานง่าย ใช้เวลาน้อย ทำให้ปัจจุบันวิธี broth microdilution นั้นเป็นที่นิยมทำมากในห้องทดลอง ⁸⁹

วิธี broth dilution ทั้งสองมีข้อดี คือ ให้ผลที่น่าเชื่อถือ สามารถหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (MIC) และสามารถนำไปหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถฆ่าเชื้อได้ (Minimal bactericidal concentration, MBC)

ข้อเสีย คือ ไม่สามารถสังเกตการณ์ต่อเนื่องจากเชื้ออื่นได้ และการทดสอบแต่ละชุดสามารถทดสอบกับเชื้อได้เพียงชนิดเดียวเท่านั้น



ภาพประกอบ 11 แสดงวิธี broth microdilution ทำในถาดหลุม 96 ช่อง (96-well plate)

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 90 ⁹⁰

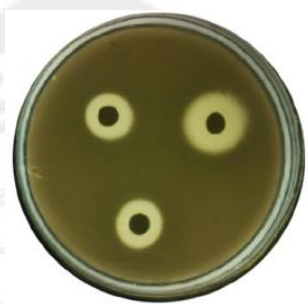
2. Disk diffusion method (Bauer-Kirby procedure)

วิธีนี้ใช้หลักการแพร่ของยาออกจากภาชนะบรรจุยา เช่น หลุมที่เจาะลงในอาหารวุ้น (well) ถ้วยทรงกระบอก (cylinder cup) เม็ดยา (tablet) หรือกระดาษกรองวงกลม (filter paper disc) เข้าไปในอาหารเลี้ยงเชื้อซึ่งมีเชื้อที่ต้องการทดสอบอยู่ ในขณะที่ยาแพร่เข้าไปในอาหารวุ้น แบคทีเรียที่อยู่ในอาหารวุ้นและไม่ถูกยายับยั้งจะแบ่งตัวจนทำให้เชื้อเจริญเต็มที่ ส่วนบริเวณที่ถูกยา

ยับยั้งจะไม่มีการเจริญของเชื้อ ดังนั้นจะเห็นเป็นวงใส (inhibition zone) รอบภาชนะบรรจุยา ดังภาพประกอบที่ 12 โดยขนาดของเส้นผ่าศูนย์กลางของวงใส หน่วยเป็นมิลลิเมตร จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (MIC) แต่ไม่ได้แปรผันตรงกันอย่างเป็นสัดส่วน⁹¹ วิธีนี้เป็นที่นิยมมากเนื่องจาก ทำได้ง่าย เร็ว เสียค่าใช้จ่ายน้อย

ข้อดี คือ ค่าใช้จ่ายน้อยทำได้ง่าย ไม่ต้องอาศัยเครื่องมือพิเศษ สะดวกรวดเร็ว

ข้อเสีย คือ บอกได้แต่ผลทางคุณภาพ ไม่สามารถบอกผลทางปริมาณได้หากต้องการหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (MIC) และไม่สามารถบอกค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถฆ่าเชื้อได้ (MBC) จะต้องนำไปทำวิธีอื่นต่อ



ภาพประกอบ 12 แสดงวิธี disk diffusion

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 90⁹⁰

3. Antimicrobial gradient (E test)

วิธีนี้จะใช้อาหารรุ้นที่มีเชื้อที่ความเข้มข้น $1-2 \times 10^8$ CFU/mL จากนั้นใช้แผ่นพลาสติกที่เคลือบยาหนึ่งชนิดที่ความเข้มข้นต่างกัน วางลงบนถาดอาหารรุ้นที่มีเชื้อ อ่านจุดตัดระหว่างวงใสกับค่าบนแผ่นพลาสติก จะได้ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (MIC) ดังภาพประกอบที่ 13

ข้อดี คือ มีความแม่นยำสูง, บอกค่า MIC ได้, ทำได้ง่าย และเป็นวิธีเดียวในการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (USFDA) ข้อเสีย คือ มีค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูง⁹²



ภาพประกอบ 13 แสดงวิธี Antimicrobial gradient (E test)

ที่มา: เอกสารอ้างอิงหมายเลข 93 ⁹³

Minimum Inhibitory Concentration (MIC)

หมายถึง ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ หน่วยที่ใช้คือ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หรือหน่วยสากล (IU, international unit) ต่อมิลลิลิตร ค่า MIC สามารถนำไปใช้เป็นค่าเปรียบเทียบ เพื่อดูความไวของเชื้อทดสอบต่อยาต้านแบคทีเรีย วิธีทดสอบที่นิยมมากที่สุด คือ broth dilution test ดังกล่าวมาข้างต้น ความเข้มข้นที่มีระดับของยาคต่ำสุดซึ่งไม่พบการเจริญของเชื้อคือ MIC

Minimum Bactericidal Concentration (MBC)

หมายถึงระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถฆ่าเชื้อได้ 99.99% โดยทั่วไปรายงานผลในหน่วย ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หรือหน่วยสากล (IU, international unit) ต่อมิลลิลิตร

ปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของการทดสอบความไวของยาต่อเชื้อแบคทีเรีย ⁸³⁻⁸⁵

1. อาหารที่ใช้เพาะเลี้ยง (growth media) องค์ประกอบในอาหารเลี้ยงเชื้อหลายชนิดสามารถส่งผลกระทบต่อผลการทดสอบได้ สำหรับอาหารเลี้ยงเชื้อที่ดีจะให้เชื้อทุกชนิดเจริญได้ มีความเป็นกรดต่าง (pH) ที่เหมาะสมและคงที่ มีความเหมาะสมของประจุบวก (cation) เช่น ความเข้มข้นของ Ca^{+} และ Mg^{+} เนื่องจากระดับของประจุบวกมีความสำคัญต่อการผ่านชั้นเยื่อหุ้มเซลล์ของยาเพื่อเข้าไปออกฤทธิ์ภายในเซลล์ หากมีประจุบวกต่ำเกินไปจะทำให้ยาผ่านเข้าเซลล์ได้ง่ายขึ้น และพบว่าเชื้อมีความไวต่อยาเกินจริง อาหารเลี้ยงเชื้อที่นิยมใช้ในการทดสอบความไวของยา ได้แก่ Mueller Hinton broth ถ้าทดสอบแบคทีเรียที่เจริญยากนิยมใช้ brain heart infusion broth หรือ Brucella broth นอกจากนี้หากทำการทดสอบโดยวิธี agar diffusion test ควรคำนึงถึงความหนาของอาหารวันที่ใช้ทดสอบให้อยู่ในความหนามาตรฐาน (ประมาณ 4 มิลลิเมตร) หากอาหาร

เพาะเลี้ยงมีความหนาของวุ้นน้อยเกินไป จะพบว่าวงใสของการยับยั้งอาจกว้างเกินจริงทำให้แปลผลผิดพลาดได้

2. ปริมาณเชื้อที่ใช้ทดสอบ (inoculum) หากใช้เชื้อปริมาณน้อยเกินไป ความสามารถในการต้านยาอาจไม่ชัดเจน และพบว่าเชื้อแสดงความไวต่อยาเกินความจริง หรือหากใช้เชื้อปริมาณมากเกินไป อาจพบว่าเชื้อดื้อต่อยาเกินจริง

3. อุณหภูมิ (temperature) และ บรรยากาศ (atmosphere) การบ่มเชื้อที่ทำการทดสอบ ความไวต่อยาต้านแบคทีเรีย ควรทำในอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการเจริญของเชื้อที่นำมาทดสอบและ บ่มในบรรยากาศที่ไม่มีก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ เนื่องจากก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์สามารถรวมกับ น้ำบนผิวหน้าอาหารเลี้ยงเชื้อเกิดเป็นกรดคาร์บอนิก (H_2CO_3) ทำให้อาหารเลี้ยงเชื้อมีความเป็น กรดมากขึ้น ซึ่งมีผลให้การออกฤทธิ์ของยาบางอย่างเปลี่ยนแปลงไปได้

4. ระยะเวลาการบ่ม (incubation period) อาจแตกต่างกันไปในเชื้อแต่ละชนิดและมีผลต่อการแปลความไวของยาได้ โดยทั่วไปควรบ่มเชื้อเป็นเวลา 16-20 ชั่วโมง ยกเว้นเชื้อที่เจริญช้าอาจใช้ เวลานานถึง 48 ชั่วโมง การทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรียบางชนิดอาจมีข้อกำหนดเฉพาะ เช่น การทดสอบความไวต่อยา methicillin สำหรับ *S. aureus* และยา vancomycin สำหรับ *Enterococcus* ควรบ่มเชื้อเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง เนื่องจากเชื้อสายพันธุ์ที่ดื้อยามักมีการ เจริญเติบโตช้ากว่าปกติ

สาเหตุของการเกิดความคลาดเคลื่อนในการทดสอบ ⁸³⁻⁸⁵

ส่วนประกอบหลายอย่างของการทดสอบเป็นสาเหตุให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้โดย สาเหตุหลัก ได้แก่

1. ข้อจำกัดของการทดสอบแต่ละวิธีที่มีต่อเชื้อบางชนิด เช่น diffusion method แม้จะทำได้ง่ายแต่วิธีนี้จะเหมาะสำหรับเชื้อที่โตเร็วและมีอัตราการโตคงที่ในแต่ละ batch

2. ข้อผิดพลาดจากอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ เช่น ไม่ได้เตรียมอาหารตามวิธี และส่วนประกอบ ของอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดเดียวกันในแต่ละรุ่น แต่ละบริษัท พบว่ามีความแตกต่างกันในรายละเอียด แม้จะเป็นสำหรับเชื้อชนิดเดียวกัน

3. ส่วนประกอบต่างๆของระบบ เช่น สภาวะแวดล้อมในการเก็บยาและเชื้อที่ใช้ทดสอบ ต้องมีความเหมาะสม

4. ขั้นตอนการทดสอบที่ไม่ถูกต้อง เช่น การเตรียมสารละลายเชื้อที่จะใช้ทดสอบ (inoculum preparation) เวลาและอุณหภูมิที่ใช้ในการเพาะเชื้อ การอ่านค่า การแปลผล รวมถึง ข้อจำกัดพิเศษในการทดสอบเชื้อบางชนิด

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

การศึกษาเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งแบบตัดขวาง (descriptive, cross sectional study)

กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted population)

อาสาสมัครที่มีสิ่ว จำนวน 95 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)

ผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างจากอาสาสมัครที่มีสิ่ว จำนวน 95 คนที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. เพศชายหรือหญิง
2. อายุ 18 ปีขึ้นไป
3. มีสิ่วระดับน้อย (สิ่วไม่อักเสบ (comedones) เป็นส่วนใหญ่หรือมีสิ่วอักเสบ (papule และ pustule) ไม่เกิน 10 จุด ตามเกณฑ์ของลีดส์ (mild acne vulgaris (inflammatory papules < 10 lesions) by the Leeds revised acne grading system), มีสิ่วระดับปานกลาง (สิ่วอักเสบแดง มากกว่า 10 เม็ด และสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือซิสต์ น้อยกว่า 5 เม็ด) ตามเกณฑ์ของลีดส์ (moderate acne vulgaris (inflammatory papules > 10 lesions, nodules < 5) by the Leeds revised acne grading system) หรือมีสิ่วระดับรุนแรง (สิ่วอักเสบแดงมากกว่า 10 เม็ด หรือสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือซิสต์ มากกว่า 5 เม็ด) ตามเกณฑ์ของลีดส์ (severe acne vulgaris (inflammatory papules > 10 lesions, nodules > 5) by the Leeds revised acne grading system)
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)

เกณฑ์ในการคัดเลืออาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. อาสาสมัครได้รับยาปฏิชีวนะชนิดทาและชนิดรับประทานเพื่อรักษาโรคอื่นในช่วง สัปดาห์ก่อนทำการวิจัย
2. หญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
3. มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบบริเวณที่จะเก็บตัวอย่าง
4. ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง
5. ผู้ป่วยผิวหนังที่สงสัยว่าเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น สิวจากผื่นแพ้สัมผัส (allergic contact dermatitis), สิวจากยาสเตียรอยด์ (steroid acne)
6. ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการมาติดตามระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยได้

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกในระหว่างทำการการศึกษา (Discontinuation criteria)

อาสาสมัครจะถูกคัดออกเมื่อ

1. เป็นความสมัครใจของผู้ป่วย
2. ผู้ทำวิจัยเห็นสมควรว่าควรออกจากโครงการ

อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. ขั้นตอนการเก็บตัวอย่างจากสิ่วุดตัน

- สำลี (cotton)
- ไม้พันสำลี (cotton swab)
- แอลกอฮอล์ความเข้มข้นร้อยละ 70 (70% alcohol)
- เข็มปราศจากเชื้อ ขนาดหัวเข็มเบอร์ 21 (sterile needle no.21)
- ไม้กดสิว (comedones extractor)
- สไลด์แก้ว (glass slide)
- หัวฉีดยา (inoculating loop)
- Anaerobic gas pack (Mitsubishi®, Japan)
- Anaerobic jar (Mitsubishi®, Japan)
- จานอาหารเลี้ยงเชื้อ (agar plate)

2. ขั้นตอนการระบุเชื้อและทดสอบการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย

- Brain heart infusion agar และ Brain heart infusion broth
- Mueller Hinton agar และ Mueller Hinton broth
- Api 20a (bio Meriux®, France)
- McFarland standard solution
- E test (bio Meriux®, France) ของยา 5 ชนิด

1. Erythromycin

2. Clindamycin

3. Tetracycline

4. Doxycycline

5. Amoxicillin

- ปากคีบ (forcep)
- หลอดทดลอง (test tube)
- ขวดปริมาตร (flask)
- Magnetic bars
- Magnetics hot plate stirrer (Jencons®, Genesis)
- เครื่องอบฆ่าเชื้อ (P-selecta®, Plesoclave-II)
- อ่างควบคุมอุณหภูมิน้ำ (M9W Lauda®)
- ตู้ฟ้นอากาศบริสุทธิ์ปราศจากเชื้อ (laminar flow)
- ตะเกียงแอลกอฮอล์
- ตู้บ่มเพาะเชื้อ (incubator)

ขั้นตอนการวิจัย

หลังจากที่ได้คัดอาสาสมัครเข้า หรือออกจากงานวิจัย โดยใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามามีการศึกษา และเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา ตามลำดับแล้ว อาสาสมัครแต่ละคนจะมีหมายเลขการคัดกรอง ตามลำดับผู้วิจัยจะทำการซักประวัติทั่วไป ประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานและยาทาเฉพาะที่ ตรวจร่างกาย ประเมินความรุนแรงของ

สิวตามเกณฑ์ของลีดส์ และบันทึกข้อมูลเก็บไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน ของอาสาสมัครแต่ละคนตามลำดับ จากนั้นทำการวิจัยตามขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. การเก็บตัวอย่างจากสิ่วุดตันของอาสาสมัคร

1.1 ทำความสะอาดบริเวณสิ่วุดตันโดยใช้ 70% แอลกอฮอล์ รอให้แอลกอฮอล์แห้งสนิท จากนั้นใช้หัวเข็มเบอร์ 21 ปราศจากเชื้อ แทะเพื่อเปิดหัวสิ่ว แล้วใช้ไม้กดสิ่วทำการกดหัวสิ่วออก ป้ายลงบนสไลด์แก้วที่เตรียมไว้ ใช้สไลด์แก้วอีกแผ่นทำการบดสิ่วุดตัน แบ่งหัวสิ่วุดตันเป็น 2 ส่วน

1.2 ใช้หึ่งถ่ายเชื้อเยื่อหัวสิ่วุดตันส่วนแรกที่ยัดไว้ นำไปป้ายลง Brain heart infusion agar plate ซึ่งเขียนกำกับชื่อ-นามสกุล อาสาสมัคร, เลขที่ประจำตัวผู้ป่วยนอก, เลขลำดับในการทดลอง และวันที่กดเพาะเชื้อ แล้วนำ Brain heart infusion agar plate บรรจุลงใน Anaerobic jar (Mitsubishi®, Japan) ซึ่งภายในทำให้เป็นสภาวะไร้ออกซิเจนโดยใช้ Anaerobic gas pack (Mitsubishi®, Japan) ไว้ภายใน แล้วนำไปใส่ในตู้เพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส

1.3 ใช้หึ่งถ่ายเชื้อเยื่อหัวสิ่วุดตันส่วนที่เหลือที่ยัดไว้ นำไปป้ายลง Mueller Hinton agar plate ซึ่งเขียนกำกับชื่อ-นามสกุล อาสาสมัคร, เลขที่ประจำตัวผู้ป่วยนอก, เลขลำดับในการทดลอง และวันที่กดเพาะเชื้อ แล้วบ่มในสภาวะที่มีออกซิเจน

2. การระบุเชื้อโดยการย้อมแกรมและตรวจสอบคุณสมบัติทางชีวเคมีของเชื้อ

2.1 ทำการตรวจดูจานเพาะเชื้อ ที่บ่มไว้ในสภาวะไร้ออกซิเจนและที่สภาวะมีออกซิเจน ว่าเชื้อเจริญหรือไม่ ในวันที่ 1, 3, 5, 7 โดยตรวจดูว่ามีโคโลนีหรือไม่ ถ้าไม่พบโคโลนีภายในวันที่ 7 จึงจะสรุปผลว่าเพาะเชื้อไม่เจริญ

2.2 นำโคโลนีของเชื้อที่เจริญ มาเพาะเลี้ยงให้ได้สายพันธุ์บริสุทธิ์และเพิ่มจำนวน แล้วนำมาตรวจดูลักษณะของเชื้อด้วยการย้อมแกรม เพื่อดูว่ามีคุณสมบัติทางสัณฐานวิทยาของเชื้อ *P. acnes* คือ เป็นเชื้อแกรมบวก ชนิดแท่งขนาดเล็ก ไม่สร้างสปอร์

2.3 นำเชื้อที่ได้ในข้อ 3 ที่มีคุณสมบัติเข้าได้กับ *P. acnes* มาตรวจสอบคุณสมบัติทางชีวเคมีโดยใช้ชุดทดสอบ Api 20A (bio Merieux®) เพื่อตรวจสอบคุณสมบัติทางชีวเคมีว่าเป็นเชื้อ *P. acnes* หรือไม่ โดยใช้ไม้พินสำลีย้ายเชื้อแล้วจุ่มลงในสารละลาย นำมาวัดความขุ่นเทียบกับหลอดทดลองที่บรรจุสารละลายมาตรฐาน 3 McFarland standard ซึ่งจะได้เชื้อจำนวน 9×10^8 โคโลนียูนิตต่อมิลลิลิตร (CFU/ml) จากนั้นหยดเชื้อที่ได้ลงในหลุม Api 20A นำไปเก็บไว้ในตู้บ่มเพาะเชื้อในสภาวะไร้อากาศที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24-72 ชั่วโมง อ่านผลของปฏิกิริยาชีวเคมีที่เกิดขึ้นแล้วนำมาเทียบกับรูปแบบของเชื้อ *P. acnes* ที่ www.biomerieux.com/

3. การหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาปฏิชีวนะที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ

***P. acnes* (Minimum inhibitory concentration, MIC) ด้วยวิธี epsilon test (E test®)**

3.1 เตรียมเชื้อ *P. acnes* โดยนำเชื้อที่ได้ทดสอบแล้วว่าเป็น *P. acnes* มาใส่ใน Brain heart infusion broth แล้ววัดความขุ่นของเชื้อให้เท่ากับ 1 McFarland standard ซึ่งจะมีจำนวนเชื้อเท่ากับ 3×10^8 โคโลนียูนิิตต่อมิลลิลิตร

3.2 เตรียมจานเพาะเชื้อ Brain heart infusion agar นำไม้พ่นสำหรับซับสารละลายของเชื้อมาป้ายลงให้ทั่วจานเพาะเชื้อ ทำทั้งหมด 3 ครั้ง โดยในแต่ละครั้งให้ทำการป้ายในแนวขนานกันไปจนเต็มจานเพาะเชื้อ ทิศทางการป้ายครั้งถัดไปจะทำมุม 45 องศา กับทิศทางการป้ายของครั้งก่อนหน้า ทิ้งไว้ประมาณ 3-5 นาที เพื่อให้ส่วนผิวหน้าของอาหารเลี้ยงเชื้อแห้ง

3.3 ใช้ปากคีบ คีบแผ่น E test (bio Merieux®) ของยาปฏิชีวนะ 5 ชนิด คือ erythromycin, clindamycin, tetracycline, doxycycline และ amoxicillin ลงบนจานเพาะเชื้อที่ป้ายเชื้อไว้ กดแผ่น E test เบาๆ จนไม่มีฟองอากาศแทรกภายในแผ่น

3.4 นำจานเพาะเชื้อไปบ่มในตู้บ่มเพาะเชื้อสภาวะไร้อากาศที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 72 ชั่วโมง แล้วอ่านผล จะได้ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาปฏิชีวนะที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (MIC) หน่วยเป็นไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

การประเมินผล

1. ประเมินความรุนแรงของสิวตามเกณฑ์ของลีดส์ โดยแบ่งเป็น สิวระดับน้อย, สิวระดับปานกลาง และสิวระดับรุนแรง
2. ประเมินฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียของยาปฏิชีวนะโดยรายงานเป็นโซนใสของการยับยั้ง
3. ประเมินฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียของยาปฏิชีวนะ โดยรายงานเป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียได้ (MIC)

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19 for Windows

2. ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (baseline characteristic), การรักษาที่เคยได้รับ, ระดับความรุนแรงของโรคตามเกณฑ์ของลีดส์

2.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) รายงานผลเป็น ความถี่ (frequency) และ ปริมาณร้อยละ (percentage)

2.2 ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data)

2.2.1 การกระจายปกติ (normal distribution) รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean, $\bar{x}$) และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)

2.2.2 การกระจายไม่ปกติ (not normal distribution) รายงานผลเป็นมัธยฐาน (median) และค่าค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (inter-quartile range)

3. จำนวนเชื้อแต่ละชนิดที่เพาะขึ้นรายงานเป็นปริมาณร้อยละ (percent, %)

4. ค่า MIC รายงานโดยการคำนวณเป็น MIC50 (ค่าความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 50 คนจาก 100 คน) และ MIC90 (ค่าความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 90 คนจาก 100 คน)

5. การดื้อยาของยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ รายงานเป็นปริมาณร้อยละ (percent, %)

6. คำนวณวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของค่า MIC ที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

7. คำนวณวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของค่า MIC ที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด โดยแบ่งตามช่วงอายุ, เพศ, ความรุนแรงของสิวตามเกณฑ์ของลีดส์ และประวัติการได้รับยาเพื่อการรักษาสิว ว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

8. คำนวณวิเคราะห์เปรียบเทียบการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด โดยแบ่งตามช่วงอายุ, เพศ, ความรุนแรงของสิวตามเกณฑ์ของลีดส์ และประวัติการได้รับยาเพื่อการรักษาสิว ว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

9. คำนวณวิเคราะห์เปรียบเทียบเชื้อที่เพาะขึ้น โดยแบ่งตามช่วงอายุ, เพศ, ความรุนแรงของสิวตามเกณฑ์ของลีดส์ และประวัติการได้รับยาเพื่อการรักษาสิว ว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

ระยะเวลาการทำวิจัย

ตาราง 3 แสดงระยะเวลาการทำวิจัย

ขั้นตอน	June 16	July 16	Aug 16	Sep 16	Oct 16	Nov 16	Dec 16	Jan 17	Feb 17	Mar 17	Apr 17	May 17
1.คิดหัวข้อวิจัย, ค้นคว้าเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง,ตั้งคำถามวิจัย, ตั้งสมมติฐานงานวิจัย, เสนอโครงร่างงานวิจัย, ขออนุมัติคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์	x	x	x	x	X							
2.คัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย, ทำการทดลอง, เก็บข้อมูลงานวิจัย					x	x	x					
3.วิเคราะห์ข้อมูลวิจัย, แปลผลข้อมูลวิจัย							x	x				
4.รายงานผลวิจัย, ตีพิมพ์ผลงานวิจัย									x	x	X	x

งบประมาณ

ตาราง 4 แสดงงบประมาณที่ใช้ในการวิจัย

ค่าใช้จ่าย	จำนวนเงิน (บาท)
1. หมวดค่าตอบแทน	19,000
1.1 ค่าตอบแทนคณะผู้วิจัย	-
1.2 ค่าตอบแทนผู้ช่วยวิจัย	-
1.3 ค่าตอบแทนผู้ป่วย (200 บาท/คน ทั้งหมด 95 คน)	19,000
2. หมวดค่าใช้จ่าย	2,000
2.1 ค่าจ้างเหมาพิมพ์แบบสอบถาม/รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์	1,000
2.2 ค่าจ้างสำเนาแบบสอบถาม/แบบทดสอบ	1,000
3. หมวดค่าวัสดุและอุปกรณ์	129,000
3.1 ค่าชุดทดสอบเชื้อ Api 20A	19,500
3.2 ค่าแผ่นทดสอบความไวของเชื้อต่อยา (E-test) 5 ชนิด	75,000
3.3 ค่าแผ่นทดสอบ antibiotic disc ต่อยา 5 ชนิด	4,500
3.4 ค่าอุปกรณ์ที่ใช้ในการเก็บเชื้อ	10,000
3.5 ค่าวัสดุในการเพาะเลี้ยงเชื้อ	20,000
รวมงบประมาณทั้งสิ้น	150,000

บทที่ 4

ผลการวิจัย

งานวิจัยเรื่อง การศึกษารูปแบบความไวของเชื้อ *Propionibacterium acnes* จากผู้ป่วยสิว ต่อยาปฏิชีวนะ ผ่านการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัย ศรีนครินทรวิโรฒเมื่อวันที่ 19 ตุลาคม พ.ศ.2559 ผู้วิจัยได้เริ่มทำการวิจัยตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน

พ.ศ. 2559 จนถึงวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2560 รวมระยะเวลา 4 เดือน

ซึ่งผลการวิจัยและผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งเป็น 5 ตอน ดังนี้

ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 2 ผลการเพาะเชื้อ

ตอนที่ 3 ผลการทดสอบความไวของเชื้อและการดื้อยา

ตอนที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างอาสาสมัครกับการดื้อยา

ตอนที่ 5 ค่าความสัมพันธ์ของค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (Minimal inhibitory concentration, MIC) ของยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด

ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครเป็นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสิว ได้รับคัดเลือกเข้าโครงการวิจัยทั้งสิ้น 95 คน ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครแสดงในตาราง 5

ตาราง 5 แสดงข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนอาสาสมัคร (n = 95)
เพศ	
เพศหญิง (จำนวน, ร้อยละ)	69 (72.6)
เพศชาย (จำนวน, ร้อยละ)	26 (27.4)
อายุ	
ค่าเฉลี่ยของอายุ (ปี) $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)	21.74 $\pm$ 3.906
อายุน้อยสุด-สูงสุด (ปี)	18-44

ตาราง 5 (ต่อ)

มีประวัติโรคประจำตัว (จำนวน, ร้อยละ)	0 (0)
มีประวัติยาที่ใช้ประจำ (จำนวน, ร้อยละ)	0 (0)
มีประวัติแพ้ยา (จำนวน, ร้อยละ)	0 (0)
ระดับความรุนแรงของสิว ระดับน้อย (จำนวน, ร้อยละ) ระดับปานกลาง (จำนวน, ร้อยละ) ระดับมาก (จำนวน, ร้อยละ)	66 (69.5) 24 (25.3) 5 (5.2)
ระยะเวลาที่เป็นสิว (ปี) $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) (ต่ำสุด-สูงสุด (ปี))	5.38 $\pm$ 2.983 1-12

จากตาราง 5 พบว่า อาสาสมัครเป็นเพศหญิงร้อยละ 72.6 และเพศชายร้อยละ 27.4 ค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ SD, standard deviation) ของอายุของอาสาสมัคร คือ 21.74 $\pm$ 3.906 ปี โดยอยู่ในช่วง 18-44 ปี ไม่มีอาสาสมัครคนใดที่มีประวัติโรคประจำตัว ประวัติยาที่ใช้ประจำ และ ประวัติแพ้ยา เมื่อแบ่งตามระดับความรุนแรงของสิว เป็นผู้ป่วยระดับความรุนแรงน้อยร้อยละ 69.5 ผู้ป่วยระดับความรุนแรงปานกลางร้อยละ 25.3 ผู้ป่วยระดับความรุนแรงมากร้อยละ 5.2 สำหรับระยะเวลาที่เป็นสิวมียค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ SD, standard deviation) คือ 5.38 $\pm$ 2.983 ปี และอยู่ในช่วง 1-12 ปี

ตาราง 6 แสดงข้อมูลอาสาสมัครแบ่งตามประวัติการรักษา

ข้อมูลอาสาสมัคร	จำนวนอาสาสมัคร (จำนวน, ร้อยละ) (n = 95)
ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ	36 (37.9)
เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดกินอย่างเดียว	7 (7.4)
เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดทาอย่างเดียว	30 (31.6)
เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะทั้งชนิดกินและชนิดทา	22 (23.2)

ตาราง 7 แสดงข้อมูลอาสาสมัครที่มีประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะแบ่งตามประวัติการรักษา

ข้อมูลอาสาสมัคร	จำนวนอาสาสมัคร (จำนวน, ร้อยละ) (n = 59)
ไม่เคยได้รับการรักษาร่วมกับยา benzoyl peroxide ชนิดทา	14 (23.73)
เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะร่วมกับยา benzoyl peroxide ชนิดทา	45 (76.27)

จากตาราง 6 และ 7 พบว่าข้อมูลอาสาสมัครแบ่งตามประวัติการรักษา แบ่งเป็นอาสาสมัครที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะร้อยละ 37.9, เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดกินอย่างเดียวร้อยละ 7.4, เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดทาอย่างเดียวร้อยละ 31.6 และเคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดกินและชนิดทาร้อยละ 23.2 ดังนั้นจะพบว่าอาสาสมัครที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดใดชนิดหนึ่งมีจำนวน 59 คนคิดเป็นร้อยละ 62.11

สำหรับอาสาสมัครที่มีประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะแบ่งเป็นอาสาสมัครที่ไม่เคยได้รับการรักษาร่วมกับยา benzoyl peroxide ชนิดทา 14 คนคิดเป็นร้อยละ 23.73 และเป็นอาสาสมัครที่มีประวัติเคยได้รับการรักษาร่วมกับยา benzoyl peroxide ชนิดทา 45 คนคิดเป็นร้อยละ 76.27

ตอนที่ 2 ผลการเพาะเชื้อ

จากการเก็บตัวอย่างจากอาสาสมัครเพื่อนำไปเพาะเชื้อ ผลการเพาะเชื้อแสดงในตาราง 8

ตาราง 8 แสดงเชื้อที่เพาะขึ้น

เชื้อที่เพาะขึ้น	จำนวนอาสาสมัคร (n = 95)
<i>P. acnes</i> (จำนวน, ร้อยละ)	37 (38.9)
<i>Staphylococcus</i> (จำนวน, ร้อยละ)	15 (15.8)
<i>P. granulosum</i> (จำนวน, ร้อยละ)	5 (5.3)
<i>P. acnes</i> และ <i>Staphylococcus</i> (จำนวน, ร้อยละ)	38 (40)
เพาะเชื้อไม่ขึ้น (จำนวน, ร้อยละ)	0 (0)

จากตาราง 8 พบว่าเพาะเชื้อขึ้นทั้งหมด 95 ราย เป็นเชื้อ *P. acnes* 75 รายคิดเป็นร้อยละ 78.9 โดยเป็นเชื้อ *P. acnes* อย่างเดียว 37 รายคิดเป็นร้อยละ 38.9, เป็นเชื้อ *P. acnes* ร่วมกับ *Staphylococcus* 38 รายคิดเป็นร้อยละ 40, เชื้อ *Staphylococcus* 15 รายคิดเป็นร้อยละ 15.8 และเชื้อ *P. granulosum* 5 รายคิดเป็นร้อยละ 5.3 โดยพบว่าไม่มีเชื้อที่เพาะไม่ขึ้นหรือเชื้อปนเปื้อนในการทดลองนี้

ตาราง 9 แสดงเชื้อที่เพาะขึ้นกับอาการทางคลินิก

ความรุนแรงของสิว	เชื้อที่เพาะขึ้น (จำนวน, ร้อยละ)			
	<i>P. acnes</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>P. granulosum</i>	<i>P. acnes</i> และ <i>Staphylococcus</i>
ความรุนแรงน้อย	23 (34.8)	12 (18.2)	3 (4.5)	28 (42.5)
ความรุนแรงปานกลาง	11 (45.8)	3 (12.5)	2 (8.3)	8 (33.4)
ความรุนแรงมาก	3 (60)	0 (0)	0 (0)	2 (40)

ตาราง 10 แสดงเชื้อ *P. acnes* ที่เพาะขึ้นกับอาการทางคลินิก

ความรุนแรงของสิว	จำนวน <i>P. acnes</i> (n = 75)	ร้อยละของ <i>P. acnes</i> เมื่อ เทียบกับอาสาสมัคร ทั้งหมด (n = 95)	ร้อยละของ <i>P. acnes</i> เมื่อ เทียบกับอาสาสมัครใน กลุ่มความรุนแรงเดียวกัน
ความรุนแรงน้อย (66 คน)	51	68	77.27
ความรุนแรงปานกลาง (24 คน)	19	25.3	79.17
ความรุนแรงมาก (5 คน)	5	6.67	100

จากตาราง 10 แสดงเชื้อที่เพาะขึ้นกับอาการทางคลินิก จากการทดลองพบว่าเชื้อ *P. acnes* สามารถเพาะแยกได้จากผู้ป่วยสิทุกระดับความรุนแรง และพบว่าจำนวนเชื้อ *P. acnes* ที่เพาะขึ้นในแต่ละกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.485)

ตอนที่ 3 การทดสอบความไวของเชื้อและการดื้อยา

เมื่อนำเชื้อที่เพาะขึ้นเป็น *P. acnes* มาทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ 5 ชนิด คือ erythromycin, clindamycin, tetracycline, doxycycline, amoxicillin วัดค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (MIC), ค่าความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 50 คนจาก 100 คน (MIC 50) และค่าความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 90 คนจาก 100 คน (MIC 90) ได้ผลดังแสดงไว้ในตาราง 11

ตาราง 11 แสดงค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้

ยาปฏิชีวนะ	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ค่าเฉลี่ย (ต่ำสุด-สูงสุด)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
Doxycycline	0.45 (0.016-3)	0.047	1.7
Tetracycline	1.54 (0.016-48)	0.047	2
Amoxicillin	0.017 (0.016-0.125)	0.016	0.016
Clindamycin	154.11 (0.016-256)	256	256
Erythromycin	163.84 (0.016-256)	256	256

*MIC₅₀ = ค่าความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 50 คนจาก 100 คน

MIC₉₀ = ค่าความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 90 คนจาก 100 คน

ตาราง 12 แสดงค่าที่ใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินการดื้อยาและจำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อ *P. acnes* ที่ดื้อยา

ยาปฏิชีวนะ	ค่า MIC เกณฑ์ตัดสินการดื้อยา ($\mu\text{g/mL}$)	จำนวนเชื้อ <i>P. acnes</i> ที่ดื้อยา จำนวน (ร้อยละ)
Doxycycline	4	0 (0)
Tetracycline	16	1 (1.33)
Amoxicillin	2	0 (0)
Clindamycin	6	47 (62.66)
Erythromycin	2	48 (64)

จากตาราง 11 และ 12 ได้ผลดังนี้

ยา doxycycline

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้อยู่ในช่วงระหว่าง 0.016 ถึง 3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.45 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 50 คนจาก 100 คน (MIC₅₀) มีค่าเท่ากับ 0.047 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 90 คนจาก 100 คน (MIC₉₀) มีค่าเท่ากับ 1.7 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

จากเกณฑ์ตัดสินการดื้อยาโดยใช้เกณฑ์ของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ปี 2016 ⁹⁴ ค่า MIC ที่เป็นเกณฑ์การตัดสินการดื้อยา คือ 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งจากงานวิจัยนี้ไม่พบเชื้อ *P. acnes* ที่ดื้อต่อยา doxycycline

ยา tetracycline

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้อยู่ในช่วงระหว่าง 0.016 ถึง 48 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.54 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 50 คนจาก 100 คน (MIC₅₀) มีค่าเท่ากับ 0.047 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 90 คนจาก 100 คน (MIC₉₀) มีค่าเท่ากับ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

จากเกณฑ์ตัดสินการดื้อยาโดยใช้เกณฑ์ของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ปี 2016 ⁹⁴ ค่า MIC ที่เป็นเกณฑ์การตัดสินการดื้อยา คือ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งจากงานวิจัยนี้พบเชื้อ *P. acnes* ที่ดื้อต่อยา tetracycline จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 1.33

ยา amoxicillin

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้อยู่ในช่วงระหว่าง 0.016 ถึง 0.125 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.017 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 50 คนจาก 100 คน (MIC₅₀) มีค่าเท่ากับ 0.016 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 90 คนจาก 100 คน (MIC₉₀) มีค่าเท่ากับ 0.016 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

จากเกณฑ์ตัดสินการดื้อยาโดยใช้เกณฑ์ของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ปี 2016 ⁹⁴ ค่า MIC ที่เป็นเกณฑ์การตัดสินการดื้อยา คือ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งจากงานวิจัยนี้ไม่พบเชื้อ *P. acnes* ที่ดื้อต่อยา doxycycline

ยา clindamycin

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้อยู่ในช่วงระหว่าง 0.016 ถึง 256 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 154.11 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 50 คนจาก 100 คน (MIC₅₀) มีค่าเท่ากับ 256 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 90 คนจาก 100 คน (MIC₉₀) มีค่าเท่ากับ 256 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

จากเกณฑ์ตัดสินการดื้อยาโดยใช้เกณฑ์ของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ปี 2016 ⁹⁴ ค่า MIC ที่เป็นเกณฑ์การตัดสินการดื้อยา คือ 6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งจากงานวิจัยนี้พบเชื้อ *P. acnes* ที่ดื้อต่อยา clindamycin จำนวน 47 คน คิดเป็นร้อยละ 62.66

ยา erythromycin

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้อยู่ในช่วงระหว่าง 0.016 ถึง 256 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 163.84 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 50 คนจาก 100 คน (MIC₅₀) มีค่าเท่ากับ 256 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ 90 คนจาก 100 คน (MIC₉₀) มีค่าเท่ากับ 256 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

จากเกณฑ์ตัดสินการดื้อยาโดยใช้เกณฑ์ของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ปี 2016 ⁹⁴ ค่า MIC ที่เป็นเกณฑ์การตัดสินการดื้อยา คือ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งจากงานวิจัยนี้พบเชื้อ *P. acnes* ที่ดื้อต่อยา erythromycin จำนวน 48 คน คิดเป็นร้อยละ 64

ตาราง 13 แสดงรูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* จากผู้ป่วยต่อยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะ	จำนวนเชื้อ <i>P. acnes</i>	ร้อยละ
ไม่ดื้อยา	27	36
EM	1	1.33
EM, CL	46	61.34
EM, CL, TET	1	1.33
รวม	75	100

*EM: erythromycin, CL: clindamycin, TET: tetracycline

จากตาราง 13 จากเชื้อ *P. acnes* ทั้งหมดที่เพาะเชื้อขึ้น 75 ราย พบว่าไม่ดื้อต่อยาใดเลย 27 รายคิดเป็นร้อยละ 36, ดื้อต่อยา erythromycin ชนิดเดี่ยว 1 รายคิดเป็นร้อยละ 1.33, ดื้อต่อยา 2 ชนิดคือ erythromycin ร่วมกับ clindamycin 46 รายคิดเป็นร้อยละ 61.34 และดื้อต่อยา 3 ชนิดคือ erythromycin ร่วมกับ clindamycin และ tetracycline 1 รายคิดเป็นร้อยละ 1.33

ตอนที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างอาสาสมัครกับการดื้อยา

ตาราง 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัคร

ลักษณะทางคลินิก	จำนวนเชื้อ <i>P. acnes</i> ที่ดื้อยา				
	Doxycycline	Tetracycline	Amoxicillin	Clindamycin	Erythromycin
ช่วงอายุ					
น้อยกว่า 25 ปี (n = 85)	0	1	0	45	46
มากกว่า 25 ปี (n = 10)	0	0	0	2	2
p-value	N/A	1.000	N/A	0.011*	0.009*
เพศ					
ชาย	0	0	0	13	13
หญิง	0	1	0	34	35
p-value	N/A	1.000	N/A	0.932	0.814
ระยะเวลาที่เป็นสิว					
น้อยกว่า 2 ปี (n = 12)	0	0	0	5	5
มากกว่า 2 ปี (n = 83)	0	1	0	42	43
p-value	N/A	1.000	N/A	0.486	0.480

*แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

จากตาราง 14 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับการแบ่งกลุ่มโดยช่วงอายุพบว่า การดื้อยา clindamycin และ erythromycin มีความสัมพันธ์กับช่วงอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 0.011 และ 0.009 ตามลำดับ) ส่วนการดื้อยา tetracycline นั้นพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 1.000)

ความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับเพศพบว่า การดื้อยา tetracycline, clindamycin และ erythromycin ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 1.000, 0.932 และ 0.814 ตามลำดับ)

ความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับระยะเวลาที่เป็นสิวพบว่าการดื้อยา tetracycline, clindamycin และ erythromycin ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 1.000, 0.486 และ 0.480 ตามลำดับ)

ตาราง 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับประวัติการรักษาของอาสาสมัคร

	จำนวนเชื้อ <i>P. acnes</i> ที่ดื้อยา				
ลักษณะทางคลินิก	Doxycycline	Tetracycline	Amoxicillin	Clindamycin	Erythromycin
การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ					
ยากิน (n = 4)	0	0	0	3	3
ยาทา (n = 24)	0	0	0	17	18
ยากินและยาทา (n = 18)	0	1	0	16	16
ไม่เคย (n = 29)	0	0	0	11	11
p-value	N/A	0.36	N/A	0.003*	0.002*
ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะร่วมกับยา benzoyl peroxide ชนิดทา					
เคย (n = 45)	0	0	0	30	31
ไม่เคย (n = 14)	0	1	0	6	6
p-value	N/A	1	N/A	0.384	0.348
การรักษาด้วยยา รับประทาน isotretinoin					
เคย (n = 13)	0	1	0	41	42
ไม่เคย (n = 82)	0	0	0	6	6
p-value	N/A	1.000	N/A	1.000	1.000

*แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

จากตาราง 15 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับการรักษาที่เคยได้รับพบว่าการดื้อยา clindamycin และ erythromycin มีความสัมพันธ์กับประวัติการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 0.003 และ 0.002 ตามลำดับ) ส่วนการดื้อต่อยา tetracycline นั้นพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 0.36)

ความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับการรักษาร่วมกับยา benzoyl peroxide ชนิดทา พบว่าการดื้อยา tetracycline, clindamycin และ erythromycin ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 1.000, 0.384 และ 0.348 ตามลำดับ)

ความสัมพันธ์ระหว่างการติดต่อกับการรักษาด้วยยารับประทาน isotretinoin พบว่าการติดต่อยา tetracycline, clindamycin และ erythromycin ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 1.000, 1.000 และ 1.000 ตามลำดับ)

ตาราง 16 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของสิวและการติดต่อยาปฏิชีวนะ

ความรุนแรงของสิว	จำนวน <i>P. acnes</i> ที่เพาะขึ้น (n = 75)	จำนวน <i>P. acnes</i> ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะ* (n = 48)	ร้อยละของเชื้อ <i>P. acnes</i> ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะ**
ความรุนแรงน้อย (จำนวน, ร้อยละ)	51	29 (60.42)	56.86
ความรุนแรงปานกลาง (จำนวน, ร้อยละ)	19	14 (29.16)	73.68
ความรุนแรงมาก (จำนวน, ร้อยละ)	5	5 (10.42)	100

*เชื้อ *P. acnes* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะชนิดใดชนิดหนึ่งในห้าชนิด , p value = 0.095

**ร้อยละของเชื้อ *P. acnes* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะชนิดใดชนิดหนึ่งในห้าชนิด

เทียบกับในกลุ่มความรุนแรงของสิवरดับเดียวกัน

จากตาราง 16 พบเชื้อดื้อยาในกลุ่มอาสาสมัครสิวความรุนแรงน้อย 29 คนคิดเป็นร้อยละ 60.42 ของเชื้อดื้อยาทั้งหมดและคิดเป็นร้อยละ 56.86 เมื่อเทียบกับในกลุ่มความรุนแรงน้อย, พบเชื้อดื้อยาในกลุ่มอาสาสมัครสิวความรุนแรงปานกลาง 14 คนคิดเป็นร้อยละ 29.16 ของเชื้อดื้อยาทั้งหมดและคิดเป็นร้อยละ 73.68 เมื่อเทียบกับในกลุ่มความรุนแรงปานกลาง และพบเชื้อดื้อยาในกลุ่มอาสาสมัครสิวความรุนแรงมาก 5 คนคิดเป็นร้อยละ 10.42 ของเชื้อดื้อยาทั้งหมดและคิดเป็นร้อยละ 100 เมื่อเทียบกับในกลุ่มความรุนแรงมาก เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของสิวและการติดต่อยาปฏิชีวนะนั้นไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 0.095)

ตอนที่ 5 ค่าความสัมพันธ์ของค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (Minimal inhibitory concentration, MIC) ของยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด

ตาราง 17 แสดงค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้

ยาปฏิชีวนะ	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ค่าเฉลี่ย	MIC ₁₅ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₅ ($\mu\text{g/mL}$)
Doxycycline	0.45	0.016	0.047	1.7	2.2
Tetracycline	1.54	0.016	0.047	2	6.4
Amoxicillin	0.017	0.016	0.016	0.016	0.174
Clindamycin	154.11	0.016	256	256	256
Erythromycin	163.84	0.016	256	256	256

จากตาราง 17 แสดงถึงค่า MIC ของยาปฏิชีวนะทั้ง 5 ชนิด พบว่าค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ของยาปฏิชีวนะทั้ง 5 ชนิดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ใช้การวิเคราะห์ทางสถิติแบบ Friedman test ในการวิเคราะห์ได้ค่า p value เท่ากับ 0) โดยพบว่าค่า MIC ของยา erythromycin มีค่ามากที่สุดรองลงมาเป็น clindamycin, tetracycline, doxycycline และ amoxicillin ตามลำดับ

บทที่ 5

สรุปอภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

1. ข้อมูลอาสาสมัคร

มีอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 95 คน เป็นเพศหญิง 69 คน (72.6%) และเพศชาย 26 คน (27.4%) อาสาสมัครมีอายุตั้งแต่ 18-44 ปี มีอาสาสมัครระดับความรุนแรงของสิวน้อย 66 คน (69.5%) ผู้ป่วยระดับความรุนแรงปานกลาง 24 คน (25.3%) ผู้ป่วยระดับความรุนแรงมาก 5 คน (5.2%) โดยแบ่งเป็นอาสาสมัครที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ 36 คน (37.9%) เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดกินอย่างเดียว 7 คน (7.4%) เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดทาอย่างเดียว 30 คน (31.6%) และเคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดกินและชนิดทา 22 คน (23.2%)

2. ผลการเพาะเชื้อ

เพาะได้เชื้อ *P. acnes* อย่างเดียว 37 ราย (38.9%) เชื้อ *P. acnes* ร่วมกับ *Staphylococcus* 38 (40%) เชื้อ *Staphylococcus* 15 ราย (15.8%) และเชื้อ *P. granulosum* 5 ราย (5.3%) ไม่พบเชื้อที่เพาะไม่ขึ้นหรือเชื้อปนเปื้อน นอกจากนี้เชื้อ *P. acnes* สามารถเพาะแยกได้จากผู้ป่วยสิทุกระดับความรุนแรง และจำนวนเชื้อ *P. acnes* ที่เพาะขึ้นในแต่ละกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่นัยสำคัญทางสถิติ (chi square, p value = 0.485)

3. การทดสอบความไวของเชื้อและการดื้อยา

พบเชื้อ *P. acnes* ที่ดื้อต่อยา erythromycin 48 คน (64%) ดื้อต่อยา clindamycin 47 คน (62.66%) ดื้อต่อยา tetracycline 1 คน (1.33%) ไม่พบเชื้อที่ดื้อต่อยา doxycycline และ amoxicillin

4. ความสัมพันธ์ระหว่างอาสาสมัครกับการดื้อยา

พบว่าการดื้อยา clindamycin และ erythromycin มีความสัมพันธ์กับช่วงอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 0.011 และ 0.009 ตามลำดับ) ส่วนการดื้อต่อยา tetracycline นั้นพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 1.000) ในส่วนของความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับเพศพบว่าการดื้อยา tetracycline, clindamycin และ erythromycin ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 1.000, 0.932 และ 0.814 ตามลำดับ) และความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับระยะเวลาที่เป็นสิพบว่าการดื้อยา tetracycline, clindamycin และ erythromycin ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 1.000, 0.486 และ 0.480 ตามลำดับ)

นอกจากนี้การดื้อยา clindamycin และ erythromycin มีความสัมพันธ์กับประวัติการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 0.003 และ 0.002 ตามลำดับ) ส่วนการ

ดื้อต่อยา tetracycline นั้นพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 0.36) สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับการรักษาร่วมกับยา benzoyl peroxide ชนิดทา พบว่าการดื้อยา tetracycline, clindamycin และ erythromycin ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 1.000, 0.384 และ 0.348 ตามลำดับ) อีกทั้งความสัมพันธ์ระหว่างการดื้อยากับการรักษาด้วยยารับประทาน isotretinoin พบว่าการดื้อยา tetracycline, clindamycin และ erythromycin ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 1.000, 1.000 และ 1.000 ตามลำดับ) สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของสิวและการดื้อยาปฏิชีวนะนั้นไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value เท่ากับ 0.095)

การอภิปรายผลการวิจัย

1. ชนิดของการศึกษา

การศึกษาวิจัยนี้การศึกษาเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งแบบตัดขวาง (descriptive, cross sectional study) ซึ่งลักษณะของการศึกษาวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Ross และคณะ⁶⁰ ในทวีปยุโรป, Grech และคณะ⁷⁷ ในประเทศกรีซ, LuK และคณะ⁷⁴ ในฮ่องกง, Moon⁷¹ และคณะในประเทศเกาหลี และ Poomsuwan⁹ และคณะในประเทศไทย ซึ่งเป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งแบบตัดขวางดังแสดงในตาราง 18

2. ข้อมูลพื้นฐานของงานวิจัย

จำนวนอาสาสมัครในการศึกษานี้มีทั้งหมด 95 คน ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Grech และคณะ⁷⁷, LuK และคณะ⁷⁴, Moon⁷¹ และคณะ และ Poomsuwan⁹ และคณะที่มีจำนวนอาสาสมัคร 191, 111, 100 และ 70 คนตามลำดับ แต่มีความแตกต่างจากการศึกษาของ Ross และคณะ⁶⁰ ที่มีจำนวนอาสาสมัคร 664 คนและเป็นการศึกษาเป็นการศึกษาแบบพหุสถาบัน (multicenter study) อีกทั้งพบว่าผู้ป่วยสิวส่วนมากเป็นผู้ป่วยอายุน้อย ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลทางระบาดวิทยาของผู้ป่วยสิว จากงานวิจัยของ Perkins และคณะ⁹⁵ ที่รายงานว่าช่วงอายุ 16-20 ปีเป็นช่วงอายุที่มีอุบัติการณ์ของผู้ป่วยสิวมากที่สุด นอกจากนี้ยังสามารถพบได้ทั้งเพศชายและเพศหญิง แต่จากงานวิจัยนี้พบอาสาสมัครเพศหญิงมากกว่าเพศชายซึ่งอาจเกิดจากการที่อาสาสมัครเพศหญิงให้ความสำคัญเรื่องของสิवरวมถึงความสวยงามบนใบหน้ามากกว่าเพศชาย ทำให้งานวิจัยนี้มีผู้เข้าร่วมเป็นอาสาสมัครเพศหญิงมากกว่าเพศชาย นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 62.1 มีประวัติเคยได้รับการรักษาสิวด้วยยาปฏิชีวนะไม่ว่าจะเป็นรูปแบบกินหรือทาและยังพบผู้ป่วยที่ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทาเพียงอย่างเดียวในการรักษาสิวอีกด้วย เนื่องจากประเทศไทยยาปฏิชีวนะไม่ว่าจะเป็นรูปแบบกินหรือทา สามารถหาซื้อได้ง่ายตามร้านขายยาหรือแม้กระทั่งร้านสะดวกซื้อ ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลของ Hoover⁷ ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์การสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะเป็นการรักษาแบบเดียวนั้นพบ

ได้ในหลายประเทศทั่วโลก เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลอาสาสมัครทั้งในเรื่องของอายุ เพศ ประวัติการ รักษาพบว่าสอดคล้องกับงานวิจัยในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2554 ของ Poomsuwan⁹ และคณะในทุกพารามิเตอร์

3. ผลการเพาะเชื้อ

พบเชื้อ *P. acnes* เป็นส่วนมากเนื่องจากว่าเชื้อ *P. acnes* นั้นเป็นเชื้อจุลินทรีย์ประจำถิ่นที่บริเวณต่อมไขมันและยังเป็นแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิดสิว ซึ่งผลการเพาะเชื้อนั้นสอดคล้องกับงานวิจัยอื่น ๆ รวมถึงงานวิจัยของ Poomsuwan⁹ และคณะ นอกจากนี้พบว่าผลการเพาะได้เชื้อ *P. acnes* จากผู้ป่วยสิวะระดับความรุนแรงต่าง นั้น แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Poomsuwan⁹ และคณะอีกเช่นเดียวกัน

4. การทดสอบความไวของเชื้อและการดื้อยา

เมื่อนำเชื้อที่เพาะขึ้นเป็น *P. acnes* จำนวน 75 คนมาทำการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะร่วมกับใช้เกณฑ์ตัดสินการดื้อยาโดยใช้เกณฑ์ของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ปี 2016⁹⁴ พบว่างานวิจัยนี้ พบการดื้อต่อยา erythromycin มากที่สุดรองลงมาเป็น clindamycin และ tetracycline ตามลำดับ โดยในงานวิจัยนี้ไม่พบเชื้อที่ดื้อต่อยา doxycycline และ amoxicillin ซึ่งอุบัติการณ์ของการดื้อยานี้สอดคล้องกับอุบัติการณ์ของคนไข้ในทวีปยุโรปจากงานวิจัยของ Ross และคณะ⁶⁰ คือพบการดื้อต่อ erythromycin ร่วมกับ clindamycin มากที่สุด รองลงมาคือการดื้อต่อ tetracycline แต่สำหรับในทวีปยุโรปนั้นพบว่าอุบัติการณ์ของคนไข้ในประเทศกรีซจากงานวิจัยของ Grech และคณะ⁷⁷ มีความแตกต่างกับงานวิจัยนี้คือ พบการดื้อต่อยา amoxicillin ด้วยโดยพบเชื้อที่ดื้อร้อยละ 4.4 โดยเชื้อที่ดื้อต่อยา amoxicillin พบว่าทั้งหมดมีค่า MIC สูงเกินกว่า 256 µg/mL ซึ่งในงานวิจัยนี้ไม่พบเชื้อที่ดื้อต่อ amoxicillin และค่าเฉลี่ยของ MIC นั้นมีค่าเพียง 0.017 µg/mL และไม่พบเชื้อใดมีค่า MIC ต่อ amoxicillin สูงถึง 256 µg/mL ทั้งนี้อาจเกิดจากการที่ในประเทศกรีซนั้นมีการสั่งจ่ายยา amoxicillin เป็นลำดับแรกๆในการรักษาสิว นอกจากนี้พบว่าอุบัติการณ์การดื้อยาของงานวิจัยนี้นั้นน้อยกว่าในทวีปยุโรปซึ่งพบการดื้อต่อ erythromycin ร่วมกับ clindamycin สูงถึงร้อยละ 91 ในประเทศสเปนเนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากจะได้รับการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาสิว โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะชนิดทา erythromycin นอกจากนี้ในประเทศสเปนนั้นไม่นิยมสั่งยาปฏิชีวนะร่วมกับยาอื่นๆ อาทิเช่น benzoyl peroxide จึงทำให้พบอุบัติการณ์การดื้อยาที่สูงมาก สำหรับอุบัติการณ์ของคนไข้ทวีปเอเชียในฮ่องกงโดย LuK และคณะ⁷⁴ ในประเทศเกาหลีโดย Moon⁷¹ และคณะ พบว่าเชื้อดื้อต่อยา clindamycin สูงที่สุด รองลงมาคือ erythromycin, minocycline, doxycycline และ tetracycline ตามลำดับ และพบว่ามีอัตราการดื้อต่อ tetracycline สูงกว่าประเทศไทยโดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 16 และ 4 ในฮ่องกงและประเทศเกาหลีตามลำดับ

สำหรับประเทศไทยพบว่าอุบัติการณ์การดื้อยาเพิ่มขึ้นจากคริสต์ศักราช 2001 โดย Poomsuwan และคณะ⁹ โดยอุบัติการณ์การดื้อต่อยา erythromycin และ clindamycin เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 6.15 เป็นร้อยละ 64 และร้อยละ 62.66 ตามลำดับ นอกจากนี้พบการดื้อต่อยา tetracycline

ร้อยละ 1.33 จากเดิมที่ไม่พบการติดต่อยานี้ ในส่วนของรูปแบบความไวของเชื้อ *P. acnes* ต่อยาปฏิชีวนะพบว่าสอดคล้องกับงานวิจัยเดิมคือพบว่ายา erythromycin และ clindamycin เป็นยาที่มีค่า MIC สูงที่สุดสองลำดับแรกเช่นเดียวกัน แต่พบว่าแนวโน้มของค่า MIC สูงขึ้นในทุกๆยาปฏิชีวนะจากการที่มีอุบัติการณ์การติดยาเพิ่มขึ้นร่วมกับค่า MIC ของยาที่สูงขึ้นน่าจะเกิดจากการที่ผู้ป่วยสิวเข้าถึงการรักษาที่มากขึ้น มีความตระหนักต่อการเป็นสิ่วที่มากขึ้น จึงทำให้มีอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะที่สูงขึ้นทั้งจากการรักษาโดยแพทย์หรือหาซื้อยามาใช้เอง ซึ่งสอดคล้องกับคำแนะนำในการรักษาสิวโดยสมาคมแพทย์ผิวหนังที่แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะการรักษาให้น้อยที่สุด ในเวลาสั้นที่สุดและไม่ควรใช้เป็นยารักษาเดี่ยว

นอกจากนี้จากเชื้อ *P. acnes* จำนวน 75 คนพบว่าเชื้อไม่ติดต่อยาใดเลย 27 ราย, ติดต่อยา erythromycin ชนิดเดี่ยว 1 ราย, ติดต่อยา 2 ชนิดคือ erythromycin ร่วมกับ clindamycin 46 รายและติดต่อยา 3 ชนิดคือ erythromycin ร่วมกับ clindamycin และ tetracycline 1 ราย จะเห็นว่าเชื้อส่วนมากมีการติดยาร่วมกันระหว่าง clindamycin และ erythromycin ซึ่งสอดคล้องงานวิจัยอื่นๆทั้งหมด

5. ความสัมพันธ์ระหว่างอาสาสมัครกับการติดยา

พบว่าการติดยามีความสัมพันธ์กับอายุ และประวัติการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับงานวิจัยในฮ่องกงโดย LuK และคณะ⁷⁴ ทั้งสองพารามิเตอร์ นอกจากนี้ในทวีปยุโรปจากงานวิจัยของ Ross และคณะ⁶⁰ รวมถึงประเทศกรีซจากงานวิจัยของ Grech และคณะ⁷⁷ พบว่าการติดยามีความสัมพันธ์กับประวัติการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกับการวิจัยนี้ แต่ในประเทศเกาหลีจากงานวิจัยของ Moon⁷¹ และคณะอีกทั้งประเทศไทยจากงานวิจัยของ Poomsuwan และคณะ⁹ ไม่พบว่าการติดยานั้นสัมพันธ์กับพารามิเตอร์ใดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตาราง 18 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาวิจัยนี้และการศึกษาวิจัยอื่นๆ

	Ross et al ⁶⁰	Grech et al ⁷⁷	LuK et al ⁷⁴	Moon et al ⁷¹	Poomsuwan et al ⁹	Our study
สถานที่	ยุโรป	กรีซ	ฮ่องกง	เกาหลี	ไทย	ไทย
ปี (ค.ศ.)	2003	2014	2013	2012	2001	2016
วิธีการศึกษาวิจัย	Cross sectional study	Cross sectional study	Cross sectional study	Cross sectional study	Cross sectional study	Cross sectional study
จำนวน (n)	664	191	111	100	70	95

ตาราง 18 (ต่อ)

ยาที่ทำการทดสอบ	Tetracycline Clindamycin Erythromycin Minocycline	Amoxicillin Clindamycin Erythromycin Minocycline	Doxycycline Tetracycline Clindamycin Erythromycin Minocycline	Doxycycline Tetracycline Clindamycin Erythromycin Minocycline TMP/SMX* Levofloxacin	Doxycycline Tetracycline Clindamycin Erythromycin Minocycline	Doxycycline Tetracycline Amoxicillin Clindamycin Erythromycin
อุบัติการณ์การดื้อยา (ร้อยละ)						
Doxycycline	N/A	N/A	16.3	6.7	0	0
Tetracycline	0-15	N/A	16.3	3.3	0	1.3
Clindamycin	45-91	42.2	53.5	26.7	6.15	62.6
Erythromycin	45-91	42.2	20.9	30	6.15	64
Amoxicillin	N/A	4.4	N/A	N/A	N/A	0
Minocycline	0	4.4	16.3	10	0	N/A
TMP/SMX*	N/A	N/A	N/A	6.7	N/A	N/A
Levofloxacin	N/A	N/A	N/A	0	N/A	N/A
ความสัมพันธ์กับการดื้อยา	การดื้อยามีความสัมพันธ์กับประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	การดื้อยามีความสัมพันธ์กับประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะและการมีสิว acne conglobata อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	การดื้อยามีความสัมพันธ์กับประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะและอายุของคนไข้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	การดื้อยาไม่มีความสัมพันธ์กับประวัติใดๆอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	การดื้อยาไม่มีความสัมพันธ์กับประวัติใดๆอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	การดื้อยามีความสัมพันธ์กับประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะและอายุของคนไข้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

TMP/SMX* = trimethoprim/ sulfamethoxazole

N/A = not available

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. Study population

งานวิจัยนี้มีกลุ่มอาสาสมัครมีระดับความรุนแรงของสิวในทุกระดับ แต่อาสาสมัครที่มารักษาสิวส่วนมากมีระดับความรุนแรงของสิวน้อย ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรหลักของงานวิจัยนี้ ซึ่งอาจมีผลต่อการแปลผลเนื่องจากการที่อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่มีความรุนแรงน้อย โอกาสการได้รับยาปฏิชีวนะในการรักษาจึงน้อยตามไปด้วย จึงอาจไม่สามารถนำผลการรักษาไปประยุกต์ใช้กับประชากรทั้งหมดได้อย่างแม่นยำ

2. Reliability and validity concern :

2.1 การศึกษานี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยสิว ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากเคยได้รับการรักษามาก่อน ได้รับการรักษามากหลายอย่างและเป็นเวลานานทำให้ในบางรายไม่สามารถให้ประวัติได้แน่ชัด อาจมาจากการที่อาสาสมัครจำไม่ได้ หรือได้รับยาจากสถานพยาบาลที่ไม่มีการระบุชื่อหรือฉลากทำให้ข้อมูลในส่วนของประวัติอาจไม่ชัดเจน

2.2 การศึกษานี้ไม่สามารถเพาะเชื้อ *P. acnes* ขึ้นได้จากอาสาสมัครทุกรายแม้ว่าจะใช้วิธีการเก็บอย่างถูกต้องแล้ว

ข้อเสนอแนะ

1. ควรเพิ่มจำนวนอาสาสมัคร และทำการวิจัยเป็นแบบพหุสถาบัน (multicenter study) เพื่อเพิ่มโอกาสในการทำให้งานวิจัยนี้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. ควรรับอาสาสมัครโดยเฉลี่ยให้มีความรุนแรงของสิวทุกระดับ เพื่อเพิ่มความหลากหลายของข้อมูลที่ได้ และเพื่อที่งานวิจัยนี้จะสามารถนำไปใช้กับกลุ่มประชากรได้อย่างแม่นยำ

3. ควรศึกษาเพิ่มเติมถึงรูปแบบความไวของเชื้อในหลายๆตำแหน่งของใบหน้า

4. เพื่อให้ได้ประโยชน์ที่มากขึ้นควรศึกษาเพิ่มเติมถึงรายละเอียดเชิงลึกของเชื้อ เช่น ทำการระบุสายพันธุ์ของเชื้อเพิ่มเติม

5. เพื่อให้ได้ประโยชน์ที่มากขึ้นควรศึกษาเพิ่มเติมถึงระดับยาในสิ่วที่แท้จริงของคนไข้ คุณสมบัติด้านการลดการอักเสบของยาและการดื้อยา เพื่อให้สามารถอ้างอิงถึงอาการทางคลินิกได้อย่างแม่นยำ

6. เพื่อให้ได้ประโยชน์ที่มากขึ้นอาจนำเชื้อที่ดื้อยามาทำการศึกษาต่อในด้านพันธุศาสตร์ เช่น ศึกษาถึงยีนที่ก่อให้เกิดการดื้อยาต่อไป

7. เพื่อให้ได้ประโยชน์ที่มากขึ้นอาจนำเชื้อที่ดื้อยามาทำการศึกษาต่อกับยาใหม่ๆ หรือสมุนไพรที่สามารถยับยั้งการเติบโตของเชื้อ *P. acnes* ได้



บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Webster GF. Acne vulgaris. Br Med J. 2002;325(7362):475-9.
2. Do JE, Cho SM, In SI, Lim KY, Lee S, Lee ES. Psychosocial Aspects of Acne Vulgaris: A Community-based Study with Korean Adolescents. Ann Dermatol. 2009;21(2):125-9.
3. Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. J Cosmet Dermatol. 2010;9(1):59-63.
4. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. Br J Dermatol. 2005;153(2):395-403.
5. O'Brien S, Lewis J, Cunliffe W. The Leeds revised acne grading system. Dermatol Treat. 1998;9:215-20.
6. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dreno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol. 2009;60(5 Suppl):S1-50.
7. Hoover WD, Davis SA, Fleischer AB, Feldman SR. Topical antibiotic monotherapy prescribing practices in acne vulgaris. J Dermatolog Treat. 2014;25(2):97-9.
8. Sardana K, Garg VK. Antibiotic resistance in acne: is it time to look beyond antibiotics and Propionobacterium acnes? Int J Dermatol. 2014;53(7):917-9.
9. Poomsuwan P, Noppakhun N. In vitro study of antibiotic sensitivity pattern of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris patients [dissertation]. Bangkok: Chulalongkorn University; 2001.
10. Arrese JE, Goffin V, Avila-Camacho M, Greimers R, Piérard GE. A pilot study on bacterial viability in acne. Assessment using dual flow cytometry on microbials present in follicular casts and comedones. Int J Dermatol. 1998;37(6):461-4.
11. Nakatsuji T, Kao MC, Fang J-Y, Zouboulis CC, Zhang L, Gallo RL, et al. Antimicrobial property of lauric acid against *Propionibacterium acnes*: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. J Invest Dermatol. 2009;129(10):2480-8.
12. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2013;168(3):474-85.
13. Isard O, Knol A, Aries M, Nguyen J, Khammari A, Castex-Rizzi N, et al. *Propionibacterium acnes* activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. J Invest Dermatol. 2011;131:59-66.

14. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):207-14.
15. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology*. 2003;206(1):7-10.
16. He L, Yang Z, Yu H, Cheng B, Tang W, Dong Y, et al. The relationship between CYP17 -34T/C polymorphism and acne in Chinese subjects revealed by sequencing. *Dermatology*. 2006;212(4):338-42.
17. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1 Suppl):S1-37.
18. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):360-6.
19. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol*. 2005;14(2):143-52.
20. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1975;65(4):382-4.
21. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003;121(1):20-7.
22. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):271-8.
23. Kumar B, Pathak R, Mary PB, Jha D, Sardana K, Gautam HK. New insights into acne pathogenesis: Exploring the role of acne-associated microbial populations. *Dermatologica sinica*. 2016;34(2):67-73.
24. Bruggemann H. Insights in the pathogenic potential of Propionibacterium acnes from its complete genome. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24(2):67-72.
25. Valins W, Amini S, Berman B. The expression of toll-like receptors in dermatological diseases and the therapeutic effect of current and newer topical toll-like receptor modulators. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(9):20.
26. Lee J, Duong B, Ochoa M. *Propionibacterium acnes* induction of pro-inflammatory cytokines in polymorphonuclear cells occurs through toll-like receptor 2 : The role of innate immune response in acne vulgaris. *Abstract Soc Invest Dermatol*. 2002;202:96-105.

27. Kim J, Ochoa M, Krutzik S, Takeuchi O, Uematsu S, Leqaspi A, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002;169(3):1535-41.
28. Lee SE, Kim J-M, Jeong SK, Jeon JE, Yoon H-J, Jeong M-K, et al. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(10):745-56.
29. Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol*. 1988;118(5):651-9.
30. Zaenglein A, Graber E, Thiboutot D. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. USA: McGraw-Hill; 2012. p. 897-917.
31. Archer CB, Cohen SN, Baron SE. Guidance on the diagnosis and clinical management of acne. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37 Suppl 1:1-6.
32. Zaenglein A, Thiboutot D. Acne Vulgaris. In: Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology*. 1. 2nd ed. Spain: Elsevier; 2008. p. 495-508.
33. Titus S, Hodge J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician*. 2012;86(8):734-40.
34. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol*. 1994;130(3):308-14.
35. Davis E, Callender V. A Review of Acne in Ethnic Skin: Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Management Strategies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3:24-38.
36. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):473-92.
37. Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(15):2555-62.
38. Cunliffe WJ, Burke B. Benzoyl peroxide: lack of sensitization. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(5):458-9.
39. Milstone EB, McDonald AJ, Scholhamer CF, Jr. Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin. *Arch Dermatol*. 1981;117(3):154-5.
40. Parry MF, Rha CK. Pseudomembranous colitis caused by topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol*. 1986;122(5):583-4.

41. Cartlidge M, Burton JL, Shuster S. The effect of prolonged topical application of an anticholinergic agent on the sebaceous glands. *Br J Dermatol.* 1972;86(1):61-3.
42. Gollnick H, Krautheim A. Topical treatment in acne : current status and future aspects. *Dermatology.* 2003;206(1):29-36.
43. Gollnick H, Graupe K. Azelaic acid for the treatment of acne: Comparative trials. *J Dermatol Treat.* 1989;1:27-30.
44. มนต์รี อุดมเพทายกุล. การรักษาสิว. ใน: มนต์รี อุดมเพทายกุล, บรรณาธิการ. เวชศาสตร์ผิวหนังในวัยเด็ก. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: Beyond enterprise; 2558. หน้า 89-117.
45. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-73.
46. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology.* 2003;206(1):37-53.
47. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med.* 2000;9(2):179-87.
48. Bossuyt L, Bosschaert J, Richert B, Cromphaut P, Mitchell T, Al Abadie M, et al. Lymecycline in the treatment of acne: an efficacious, safe and cost-effective alternative to minocycline. *Eur J Dermatol.* 2003;13(2):130-5.
49. Dubertret L, Alirezai M, Rostain G, Lahfa M, Forsea D, Niculae BD, et al. The use of lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a comparison of the efficacy and safety of two dosing regimens. *Eur J Dermatol.* 2003;13(1):44-8.
50. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos A, Katsambas A. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: An update. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(4):373-80.
51. Cheung MJ, Taher M, Lauzon GJ. Acneiform facial eruptions: a problem for young women. *Can Fam Physician.* 2005;51(4):527-33.
52. Noppakun N, Timpatanamongkol P, Sindhuphak W, Wattanakrai P, Akaraphanth R. Clinical practice guideline in acne. *Clinical practice guideline.* 2010:58-80.
53. Buchanan RE, Gibbons NE. Propionibacterium. *Bergey's manual of determinative bacteriology.* 8th ed. Baltimore: USA; 1974. p. 633-41.
54. Nobble WC, Wade WG. Propionibacterium, Bifidobacterium and related organism. *Topley & Wilson's microbiology and microbial infection.* 9th ed. London: Dunitz; 1998. p. 519-21.

55. Sharon L, Bernard J. *Peptostreptococcus, Propionibacterium, Eubacterium and other nonspore-forming anaerobic gram-positive bacteria. Manual of clinical microbiology.* 6th ed. Washington DC: Academic Press; 1995. p. 578–99.
56. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417-33.
57. Tan H-H. Antibacterial therapy for acne. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(5):307-14.
58. Guin J, Huber D, Gielerak P. Antibiotic sensitivity of comedonal *Propionibacterium acnes*. *Acta Derm Venereol.* 1978;59(6):552-4.
59. Cooper AJ. Systematic review of *Propionibacterium acnes* resistance to systemic antibiotics. *Med J Aust.* 1998;169(5):259-61.
60. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol.* 2003;148(3):467-78.
61. Thevarajah S, Balkrishnan R, Camacho FT, Feldman SR, Fleischer AB, Jr. Trends in prescription of acne medication in the US: shift from antibiotic to non-antibiotic treatment. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(4):224-8.
62. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium acnes* resistance to antibiotics in acne patients. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1983;8(1):41-5.
63. Kurokawa I, Nishijima S, Asada Y. The Antibiotic Susceptibility of *Propionibacterium acnes*: A 15-year Bacteriological Study and Retrospective Evaluation. *J Dermatol.* 1988;15(2):149-54.
64. Eady E, Jones C, Gardner K, Taylor J, Cove J, Cunliffe W. Tetracycline-resistant *propionibacteria* from acne patients are cross-resistant to doxycycline, but sensitive to minocycline. *British Journal of Dermatology.* 1993;128(5):556-60.
65. Nishijima S, Akamatsu H, Akamatsu M, Kurokawa I, Asada Y. The antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from acne. *J Dermatol.* 1994;21(3):166-71.
66. Oprica C, Emtestam L, Lapins J, Borglund E, Nyberg F, Stenlund K, et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe.* 2004;10(3):155-64.
67. Gonzalez R, Welsh O, Ocampo J, Hinojosa-Robles RM, Vera-Cabrera L, Delaney ML, et al. Report: In vitro antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in northern Mexico. *Int J Dermatol.* 2010;49(9):1003-7.

68. Dumont-Wallon G, Moyse D, Blouin E, Dréno B. Bacterial resistance in French acne patients. *Int J Dermatol*. 2010;49(3):283-8.
69. Zandi S, Vares B, Abdollahi H. Determination of microbial agents of acne vulgaris and *Propionibacterium acnes* antibiotic resistance in patients referred to dermatology clinics in Kerman, Iran. *Jundishapur J Microbiol*. 2011;4(1):17-22.
70. Song M, Seo SH, Ko HC, Oh CK, Kwon KS, Chang CL, et al. Antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris in Korea. *J Dermatol*. 2011;38(7):667-73.
71. Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *J Dermatol*. 2012;39(10):833-7.
72. Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. *Int J Dermatol*. 2013;52(4):418-25.
73. Mendoza N, Hernandez PO, Tying SK, Haitz KA, Motta A. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia. *Int J Dermatol*. 2013;52(6):688-92.
74. Luk NM, Hui M, Lee H, Fu L, Liu Z, Lam L, et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):31-6.
75. Abdel Fattah N, Darwish Y. In vitro antibiotic susceptibility patterns of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients: an Egyptian university hospital-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(12):1546-51.
76. Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, Hayashi N, Kawashima M, Noguchi N. Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan. *J Med Microbiol*. 2014;63(5):721-8.
77. Grech I. Susceptibility profiles of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. *J Glob Antimicrob Resist*. 2014;2(1):35-8.
78. Tan HH, Tan A, Barkham T, Yan XY, Zhu M. Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. *Br J Dermatol*. 2007;157(3):547-51.
79. Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol*. 1998;9(1):25-8.

80. Ross J, Snelling A, Eady E, Cove J, Cunliffe W, Leyden J, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the USA, Japan and Australia. *Br J Dermatol*. 2001;144(2):339-46.
81. Ross JI, Eady EA, Cove JH, Jones CE, Ratyal AH, Miller YW, et al. Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. 1997;41(5):1162-5.
82. Ross JI, Eady EA, Carnegie E, Cove JH. Detection of transposon Tn5432-mediated macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLSB) resistance in cutaneous propionibacteria from six European cities. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(1):165-8.
83. Collins CH, Lyne PM, Grange JM. Antibacterial susceptibility tests. *Microbiological methods*. 7th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1995. p. 178–205.
84. Jorgensen JH, Turnidge JD, Washington JA. Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington DC: American Society of Microbiology; 1999. p. 1526–42.
85. Ryan KJ, Ray CG. Antibacterial agents and resistance. *Sherris medical microbiology*. 5th ed. McGraw-Hill; p. 415–8.
86. ภัทรชัย กীরติสิน. ตำราวิทยาแบคทีเรียการแพทย์. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; 2549.
87. Laquieze S, Czernielewski J, Rueda M. Beneficial effect of a moisturizing cream as adjunctive treatment to oral isotretinoin to topical tretinoin in the management of acne. *J Drug Dermatol*. 2006;5(10):985-90.
88. Zhou X, Li Y. *Atlas of Oral Microbiology: From Healthy Microflora to Disease*: Academic Press; 2015.
89. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 1998; 26:973.
90. Balouiri M, Sadiki M, Ibnsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *J Pharm Anal*. 2016;6(2):71-9.

91. Ringertz S, Kronvall G. On the theory of the disk diffusion test. Evidence for a non-linear relationship between critical concentration and MIC, and its practical implications for susceptibility testing of *Haemophilus influenzae*. APMIS 1988; 96:484.
92. Brown DF, Brown L. Evaluation of the E test, a novel method of quantifying antimicrobial activity. J Antimicrob Chemother 1991; 27:185.
93. Epsilonometer test. <http://www.biomerieux-diagnostics.com/etest>. สืบค้นเมื่อ 8 กรกฎาคม 2016, จาก: <http://www.biomerieux-diagnostics.com>.
94. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, NJ, USA, 2016.
95. Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Sep;25(9):1054-60. .



ภาคผนวก

การเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อ

อาหารเลี้ยงเชื้อในงานวิจัยนี้ ประกอบด้วย

1. Mueller Hinton agar (MHA)
2. Mueller Hinton broth (MHB)
3. Brain heart infusion agar with horse serum (BHIA)
4. Brain heart infusion broth with horse serum (BHIB)

1. Mueller Hinton agar

- a. ชั่งน้ำหนัก MHA 19 กรัม ผสมในน้ำกลั่น 500 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันด้วย magnetic hotplate stirrer และ magnetic bars
- b. อบฆ่าเชื้อด้วย autoclave ที่อุณหภูมิ 121°C เป็นเวลา 60 นาที
- c. นำมาอุ่นใน water bath ที่อุณหภูมิ 60°C จนได้อุณหภูมิที่พอเหมาะ
- d. เท MHA ลงในจานเพาะเชื้อ จานละ 25 มิลลิลิตร จำนวน 20 จาน ทำในตู้ปลอดเชื้อ
- e. ตั้งทิ้งไว้ในตู้ปลอดเชื้อที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2-3 ชั่วโมงจนอาหารเลี้ยงเชื้อในจานแข็งดี แล้วจึงบรรจุในภาชนะปลอดเชื้อเก็บในตู้แช่ที่อุณหภูมิ 4°C

2. Mueller Hinton broth

- a. ชั่งน้ำหนัก MHB 10.5 กรัม ผสมในน้ำกลั่น 500 มิลลิลิตร (21 กรัม/1000 มิลลิลิตร) ผสมให้เข้ากันด้วย magnetic hot plate stirrer และ magnetic bars
- b. อบฆ่าเชื้อด้วย autoclave ที่อุณหภูมิ 121°C เป็นเวลา 60 นาที
- c. ตั้งทิ้งไว้ในตู้ปลอดเชื้อที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2-3 ชั่วโมงจนอาหารเลี้ยงเชื้อในจานแข็งดี แล้วจึงบรรจุในภาชนะปลอดเชื้อเก็บในตู้แช่ที่อุณหภูมิ 4°C

3. Brain heart infusion agar with horse serum

- a. ชั่งน้ำหนัก BHIA 26 กรัม ผสมในน้ำกลั่น 450 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันด้วย magnetic hot plate stirrer และ magnetic bars
- b. อบฆ่าเชื้อด้วย autoclave ที่อุณหภูมิ 121°C เป็นเวลา 60 นาที
- c. นำมาอุ่นใน water bath ที่อุณหภูมิ 60°C จนได้อุณหภูมิที่พอเหมาะ
- d. เติม horse serum ปริมาณ 50 ml (10%) ผสมให้เข้ากัน
- e. เติม Amphotericin B (50mg/10ml vial) 500 μ l ผสมให้เข้ากัน
- f. เท MHA ลงในจานเพาะเชื้อ จานละ 25 มิลลิลิตร จำนวน 20 จาน ทำในตู้ปลอดเชื้อ
- g. ตั้งทิ้งไว้ในตู้ปลอดเชื้อที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2-3 ชั่วโมงจนอาหารเลี้ยงเชื้อในจานแข็งดี แล้วจึงบรรจุในภาชนะปลอดเชื้อเก็บในตู้แช่ที่อุณหภูมิ 4°C

4. Brain heart infusion broth with horse serum

- a. ชั่งน้ำหนัก BHIB 18.5 กรัม ผสมในน้ำกลั่น 500 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันด้วย magnetic hot plate stirrer และ magnetic bars
- b. อบฆ่าเชื้อด้วย autoclave ที่อุณหภูมิ 121°C เป็นเวลา 60 นาที
- c. นำมาอุ่นใน water bath ที่อุณหภูมิ 60°C จนได้อุณหภูมิที่พอเหมาะ
ตั้งทิ้งไว้ในตู้ปลอดเชื้อที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2-3 ชั่วโมงจนอาหารเลี้ยงเชื้อในจานแข็งดี แล้วจึง
บรรจุในภาชนะปลอดเชื้อเก็บในตู้แช่ที่อุณหภูมิ 4°C
- d. เติม horse serum ปริมาณ 50 ml (10%) ผสมให้เข้ากัน
- e. เติม Amphotericin B (50mg/10ml vial) 500 μ l ผสมให้เข้ากัน
- f. ตั้งทิ้งไว้ในตู้ปลอดเชื้อที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2-3 ชั่วโมงจนอาหารเลี้ยงเชื้อเย็นลง
แล้วจึงบรรจุในภาชนะปลอดเชื้อเก็บในตู้แช่ที่อุณหภูมิ 4°C



เชื้อที่เพาะขึ้นในงานวิจัย

ตาราง 19 แสดงเชื้อที่เพาะขึ้นจากอาสาสมัครในงานวิจัยนี้

อาสาสมัคร	เชื้อที่เพาะขึ้น
1	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
2	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
3	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
4	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
5	<i>Propionibacterium granulosum</i>
6	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
7	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
8	<i>Propionibacterium granulosum</i>
9	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
10	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
11	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
12	<i>Staphylococcus</i>
13	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
14	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
15	<i>Propionibacterium acnes</i>
16	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
17	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
18	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
19	<i>Staphylococcus</i>
20	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
21	<i>Propionibacterium acnes</i>
22	<i>Staphylococcus</i>
23	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus</i>
24	<i>Propionibacterium granulosum</i>
25	<i>Propionibacterium acnes</i>
26	<i>Staphylococcus</i>
27	<i>Staphylococcus</i>

ตาราง 19 (ต่อ)

28	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
29	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
30	<i>Propionibacterium acnes</i>
31	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
32	<i>Staphylococcus</i>
33	<i>Staphylococcus</i>
34	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
35	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
36	<i>Propionibacterium acnes</i>
37	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
38	<i>Propionibacterium granulosum</i>
39	<i>Propionibacterium acnes</i>
40	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
41	<i>Propionibacterium acnes</i>
42	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
43	<i>Propionibacterium acnes</i>
44	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
45	<i>Propionibacterium acnes</i>
46	<i>Propionibacterium acnes</i>
47	<i>Propionibacterium acnes</i>
48	<i>Propionibacterium acnes</i>
49	<i>Propionibacterium acnes</i>
50	<i>Propionibacterium acnes</i>
51	<i>Propionibacterium acnes</i>
52	<i>Propionibacterium acnes</i>
53	<i>Propionibacterium acnes</i>
54	<i>Propionibacterium granulosum</i>
55	<i>Staphylococcus</i>
56	<i>Staphylococcus</i>
57	<i>Staphylococcus</i>

ตาราง 19 (ต่อ)

58	<i>Propionibacterium acnes</i>
59	<i>Propionibacterium acnes</i>
60	<i>Propionibacterium acnes</i>
61	<i>Propionibacterium acnes</i>
62	<i>Propionibacterium acnes</i>
63	<i>Propionibacterium acnes</i>
64	<i>Staphylococcus</i>
65	<i>Propionibacterium acnes</i>
66	<i>Propionibacterium acnes</i>
67	<i>Staphylococcus</i>
68	<i>Propionibacterium acnes</i>
69	<i>Staphylococcus</i>
70	<i>Propionibacterium acnes</i>
71	<i>Propionibacterium acnes</i>
72	<i>Staphylococcus</i>
73	<i>Propionibacterium acnes</i>
74	<i>Propionibacterium acnes</i>
75	<i>Propionibacterium acnes</i>
76	<i>Propionibacterium acnes</i>
77	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
78	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
79	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
80	<i>Propionibacterium acnes</i>
81	<i>Propionibacterium acnes</i>
82	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
83	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
84	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
85	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
86	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
87	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>

ตาราง 19 (ต่อ)

88	<i>Propionibacterium acnes</i>
89	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
90	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
91	<i>Propionibacterium acnes</i>
92	<i>Propionibacterium acnes</i>
93	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>
94	<i>Staphylococcus</i>
95	<i>Propionibacterium acnes, Staphylococcus</i>



ค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้

ตาราง 20 แสดงค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้จากงานวิจัยนี้

	ค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)				
อาสาสมัคร	doxycycline	tetracycline	amoxicillin	clindamycin	erythromycin
1	1	2	<0.016	>256	>256
2	0.125	0.125	<0.016	8	>256
3	1	2	<0.016	>256	>256
4	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
6	<0.016	0.023	<0.016	<0.016	<0.016
7	0.047	0.032	<0.016	>256	>256
8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
9	1	48	<0.016	>256	>256
10	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
11	0.25	0.25	0.023	>256	>256
12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
13	2	2	<0.016	>256	>256
14	0.75	0.75	<0.016	>256	>256
15	2	4	<0.016	>256	>256
16	0.25	0.25	<0.016	>256	>256
17	1.5	2	<0.016	>256	>256
18	0.5	1.5	<0.016	>256	>256
19	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
20	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
21	0.047	0.047	<0.016	>256	>256
22	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
23	1	2	<0.016	>256	>256
24	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
25	0.125	0.094	<0.016	>256	>256

ตาราง 20 (ต่อ)

26	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
27	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
28	0.125	0.125	0.032	<0.016	<0.016
29	0.016	0.016	<0.016	<0.016	<0.016
30	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
31	0.023	0.023	<0.016	>256	>256
32	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
33	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
34	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
35	3	4	<0.016	>256	>256
36	0.5	0.75	<0.016	>256	>256
37	0.047	0.047	<0.016	>256	>256
38	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
39	0.032	0.032	<0.016	<0.016	<0.016
40	0.032	0.032	<0.016	>256	>256
41	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
42	<0.016	<0.016	<0.016	>256	>256
43	0.58	1	<0.016	>256	>256
44	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
45	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
46	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
47	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
48	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
49	0.023	0.023	<0.016	<0.016	<0.016
50	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
51	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
52	0.023	0.023	<0.016	<0.016	<0.016
53	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
54	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
55	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
56	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

ตาราง 20 (ต่อ)

57	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
58	1	1.5	<0.016	>256	>256
59	0.032	0.047	<0.016	>256	>256
60	0.032	0.032	<0.016	>256	>256
61	0.75	0.75	<0.016	>256	>256
62	0.19	0.5	<0.016	>256	>256
63	0.38	1	<0.016	>256	>256
64	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
65	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
66	0.064	0.064	<0.016	>256	>256
67	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
68	0.75	2	<0.016	>256	>256
69	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
70	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
71	2	16	0.125	>256	>256
72	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
73	0.064	0.064	<0.016	>256	>256
74	3	8	<0.016	>256	>256
75	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
76	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
77	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
78	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
79	<0.016	<0.016	<0.016	>256	>256
80	0.5	1.5	<0.016	>256	>256
81	<0.016	<0.016	<0.016	>256	>256
82	0.032	0.047	<0.016	>256	>256
83	1	1	<0.016	>256	>256
84	0.25	0.5	<0.016	>256	>256
85	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
86	3	6	<0.016	>256	>256
87	0.047	0.064	<0.016	>256	>256

ตาราง 20 (ต่อ)

88	0.5	0.5	<0.016	>256	>256
89	0.5	0.5	<0.016	>256	>256
90	1	2	<0.016	>256	>256
91	<0.016	<0.016	<0.016	6	>256
92	2	2	<0.016	>256	>256
93	0.25	0.125	<0.016	>256	>256
94	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
95	0.032	0.047	<0.016	24	>256

N/A = Not available



ประวัติย่อผู้วิจัย



ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ-นามสกุล	นางสาว อาภากร เหล่าขุนสุวรรณ
วัน เดือน ปี เกิด	22 ตุลาคม พ.ศ. 2530
ที่อยู่ปัจจุบัน	1361/20 ซอยเพชรเกษม 4 ถนนเพชรเกษม แขวงวัดท่าพระ เขตบางกอกใหญ่ กรุงเทพมหานคร 10600
ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน	-
สถานที่ทำงานในปัจจุบัน	-

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2546	ระดับชั้นมัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนเซนต์ฟรังซิสซาเวียร์ คอนแวนต์
พ.ศ. 2549	ระดับชั้นมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา
พ.ศ. 2555	ปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2560	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (ตจวิทยา) จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ