

สถานการณ์วัณโรคดื้อยาในอำเภอเกาะสมุย จังหวัดสุราษฎร์ธานี

พ.ศ. 2555-2557

Situation of drug resistant tuberculosis in Koh Samui District,
Suratthani Province during 2012-2014

ทรงยศ ชญาสินประเมศ พ.บ.

Songyos Chayaninporamate M.D.

โรงพยาบาลเกาะสมุย

Koh Samui Hospital

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อหาสัดส่วนวัณโรคดื้อยาของผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลเกาะสมุย ในปี พ.ศ. 2555, 2556 และ 2557 และเปรียบเทียบสัดส่วนของวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยที่เป็นคนไทยกับไม่ใช่คนไทย รวมทั้งเปรียบเทียบสัดส่วนของวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยวัณโรคร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี รูปแบบและวิธีการศึกษา การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ cross sectional study โดยได้ทำการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกที่ได้ขึ้นทะเบียนรักษาระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 ที่โรงพยาบาลเกาะสมุย จังหวัดสุราษฎร์ธานี การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ chi-square test หรือ Fisher's exact test เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยที่เป็นคนไทยกับไม่ใช่คนไทย และเปรียบเทียบสัดส่วนของวัณโรคดื้อยา ระหว่างผู้ป่วยวัณโรคร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ผลการศึกษา จากการศึกษาในผู้ป่วยเสมหะบวกทั้งหมด 178 ราย มีการส่งเพาะเชื้อและพบว่า เป็นเชื้อวัณโรค จำนวน 157 ราย พบว่า เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี ร่วมกับวัณโรค ร้อยละ 15 ค่ามัธยฐานอายุของผู้ป่วยเท่ากับ 39 ปี (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์, 30-50) ในปี พ.ศ. 2555 พ.ศ. 2556 และ พ.ศ. 2557 พบการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคครั้งแรก (drug resistance among new cases) เท่ากับ ร้อยละ 27, ร้อยละ 30, และร้อยละ 31 ตามลำดับ พบการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อน (drug resistance among previously treated TB cases) เท่ากับร้อยละ 50, ร้อยละ 50, และร้อยละ 67 ตามลำดับ และพบการดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (multidrug-resistant tuberculosis: MDR-TB) ในผู้ป่วยเท่ากับร้อยละ 6.5, ร้อยละ 5.6, และร้อยละ 6.5 ตามลำดับ เมื่อทำการเปรียบเทียบสัดส่วนการดื้อยาในผู้ป่วยที่เป็นคนไทยกับไม่ใช่คนไทยพบว่า ในทั้งสองกลุ่มมีสัดส่วนการดื้อยาวัณโรคที่ไม่แตกต่างกัน (ระดับนัยสำคัญที่ 0.05) แต่พบว่า สัดส่วนการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคครั้งแรกในผู้ป่วยวัณโรคร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี สูงกว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 ($p = 0.021$) สรุป สถานการณ์การดื้อยาวัณโรคที่พบในโรงพยาบาลเกาะสมุย สูงกว่าผลสำรวจจากทั่วทั้งประเทศในปี พ.ศ. 2556 โดยเฉพาะการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ดังนั้นควรเพิ่มมาตรการในการควบคุมการดื้อยาของเชื้อวัณโรค

Abstract

Objectives: This study aimed to assess tuberculosis drug-resistant proportion in smear-positive tuberculosis (SS+) patients who had follow up at TB Clinic, Koh Samui Hospital between 2012, 2013 and 2014. Moreover, we aimed to compare the proportion of tuberculosis drug-resistant between Thai patients and non-Thai patient, and also HIV co-infections and non-HIV co-infections. **Methods:** The design of this study is cross sectional study, data was collected from medical record so fall smear-positive tuberculosis patients at Koh Samui Hospital in 2012-2014. Chi-square or Fisher's exact test was used to compare the proportion of tuberculosis drug-resistance between Thai patients and non-Thai patient, and also between HIV co-infections and non-HIV co-infections. **Results:** The study revealed that 157 of 178 smear-positive (AFB strain) patients had tuberculosis. 15% of 178 were HIV co-infection. The median age was 39 years (Interquartile range, 30-50). In 2012, 2013 and 2014, drug resistance among new TB cases was 27%, 30% and 31%, respectively; drug resistance among previously treated TB cases was 50%, 50% and 67%, respectively; and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) was 6.5%, 5.6% and 6.5%, respectively. There were no significant differences of TB drug-resistance proportion between Thai patients and non-Thai patients (all $p > 0.05$). Moreover, the proportion of drug resistance among new TB cases in HIV co-infections is significant higher than non-HIV co-infections ($p = 0.021$). **Conclusion:** The proportion of TB drug-resistance in Koh Samui Hospital was higher than the proportion of TB drug-resistance nationwide which report in 2013, especially for drug resistance among new TB cases. Therefore, effective controlling measures should be implemented.

คำสำคัญ

การดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคครั้งแรก, การดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อน, เชื้อวัณโรคดื้อต่อยาหลายขนาน

Key words

drug resistance among new TB cases, drug resistance among previously treated TB cases, multidrug-resistant tuberculosis

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดเชื้อที่ถูกค้นพบตั้งแต่ปี พ.ศ. 2425 โดย Robert Koch⁽¹⁾ และถูกประกาศว่าเป็นภาวะฉุกเฉินของโลกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536⁽²⁾ องค์การอนามัยโลก⁽³⁾ คาดว่าในปี พ.ศ. 2556 ความชุกของวัณโรคจากทั่วโลกมีประมาณ 11 ล้านราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 9 ล้านราย เสียชีวิตในปี พ.ศ. 2556 ประมาณ 1.5 ล้านราย หลังจากรัฐบาลค้นพบยารักษาวัณโรคพบว่า ในปี พ.ศ. 2556 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคลดลงร้อยละ 45 จากปี พ.ศ. 2533⁽³⁾ ประเทศไทยถูกจัดอยู่ในกลุ่ม 22 ประเทศ ที่มีปัญหา

วัณโรคสูงมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541⁽⁴⁾ และได้มีการคาดการณ์จากองค์การอนามัยโลกว่า มีความชุกของผู้ป่วยวัณโรคประมาณ 100,000 ราย ในปี พ.ศ. 2556 (149 ราย ต่อประชากร 100,000) ซึ่งเป็นผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 80,000 ราย และเสียชีวิตประมาณ 10,000 ราย ในปีดังกล่าว⁽³⁾

จากการเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาทั่วโลกขององค์การอนามัยโลก พบเชื้อวัณโรคดื้อต่อยาหลายขนานประมาณร้อยละ 3.5 ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทั่วโลก และพบสูงถึงประมาณร้อยละ 20.5 ในผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อน⁽³⁾ โดยองค์การอนามัยโลกได้มีการคาดการณ์ว่า ในปี พ.ศ. 2556 จะมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน

รายใหม่ทั่วโลกประมาณ 480,000 ราย แต่กลับพบการรายงานจากทั่วโลกเพียงแค่อ้อยละ 45 เท่านั้น สำหรับประเทศไทยได้ถูกคาดการณ์ว่า จะมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานในปี พ.ศ. 2555 ประมาณ 1,760 ราย แต่เนื่องจากระบบบันทึกและรายงานวัณโรคดื้อยาหลายขนานยังมีข้อจำกัด ไม่ครอบคลุมในทุกหน่วยงาน ประกอบกับการเข้าถึงการวินิจฉัยเชื้อดื้อยาในห้องปฏิบัติการชั้นสูงที่ยังต่ำ ทำให้ในระบบรายงานของกรมควบคุมโรคมีรายงานผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานปีละ 300-400 รายเท่านั้น⁽⁵⁾

จากการสำรวจประชากรของอำเภอเกาะสมุย เมื่อเดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2557 พบประชากรตามทะเบียนราษฎร 63,077 คน นอกจากนี้ยังมีประชากรแฝงเกือบ 180,000 คน ประกอบด้วย แรงงานพม่า ขึ้นทะเบียน 9,035 คน แรงงานต่างด้าวผิดกฎหมาย คนไทยย้ายถิ่นและชาวต่างชาติ สำหรับประเทศพม่า องค์การอนามัยโลกได้คาดการณ์ความชุกของวัณโรคในปี พ.ศ. 2556 ประมาณ 250,000 ราย (473 ราย ต่อประชากร 100,000) ซึ่งสูงกว่าประเทศไทยประมาณ 3 เท่า โดยพบว่ามี MDR-TB สูงถึงร้อยละ 27 ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่เคยรักษาวัณโรคมาก่อน และร้อยละ 5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาวัณโรคครั้งแรก⁽³⁾ จากการที่อำเภอเกาะสมุยมีแรงงานข้ามชาติมาก โดยเฉพาะแรงงานจากประเทศพม่า โรงพยาบาลเกาะสมุยจึงมีการพบผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทถึง 90-150 รายต่อปี ซึ่งเป็นผู้ป่วยชาวพม่าประมาณ 15-25 รายต่อปี (พ.ศ. 2551-2557)

ในโรงพยาบาลเกาะสมุยพบว่า ก่อนปี พ.ศ. 2551 มีผลการรักษาวัณโรค (success rate) ที่ไม่ผ่านเกณฑ์คือ ร้อยละ 68.1 เนื่องจากการที่ไม่มีระบบการรักษาแบบนัดและติดตาม รวมถึงมีการจ่ายยาที่ไม่ตรงขนาดหลายครั้ง (ตรวจสอบจากเอกสารความคลาดเคลื่อนทางยาของโรงพยาบาล) เป็นผลเนื่องมาจากไม่มีผู้รับผิดชอบโดยตรง แต่หลังจากได้พัฒนาระบบการรักษาแบบบูรณาการ เป็นรูปแบบคลินิกวัณโรคซึ่งมีการติดตามผู้ป่วยได้เกือบทุกรายให้ได้การรักษาที่ได้มาตรฐานและครบถ้วน ทำให้ success rate ดีขึ้นเป็นร้อยละ 92-98

(ปี พ.ศ. 2551-2557) แต่สาเหตุที่ระบุข้างต้นที่สะสมมานานหลายปี อาจทำให้เกิดการดื้อยาขึ้น ดังนั้นทางโรงพยาบาลเกาะสมุยจึงได้เฝ้าระวังการดื้อยาของเชื้อวัณโรค โดยมีการส่งเพาะเชื้อจากเสมหะทุกรายเพื่อดูความชุกของการดื้อยาของเชื้อวัณโรคมาตลอดทุกปี ซึ่งข้อมูลการส่งเพาะเชื้อดังกล่าวยังไม่เคยมีการรวบรวม รายงานและวิเคราะห์ห้มาก่อน ดังนั้นการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความชุกของการดื้อยาวัณโรค พร้อมทั้งเปรียบเทียบสัดส่วนของการพบวัณโรคดื้อยาของผู้ป่วยที่เป็นคนไทยและไม่ใช่นคนไทย นอกจากนี้ยังต้องการเปรียบเทียบสัดส่วนของการพบวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยวัณโรคร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี

นิยามศัพท์ที่ใช้ในการศึกษา⁽⁵⁻⁶⁾

การดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคครั้งแรก (drug resistance among new TB cases) หมายถึง วัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มแรก ก่อนเริ่มรับประทานยารักษาวัณโรค

การดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรับการรักษาวัณโรคมาก่อน (drug resistance among previously treated TB cases) หมายถึง วัณโรคดื้อยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการ เมื่อรับประทานยารักษาวัณโรคแล้ว ซึ่งยาจะทำลายเชื้อที่ไวต่อยา ในขณะที่เดียวกันก็ทำให้เชื้อที่ดื้อยาเกิดการแบ่งตัวเจริญเติบโตมากขึ้น

การดื้อยาหนึ่งขนาน (mono-resistance) หมายถึง การดื้อยารักษาวัณโรคตัวใดตัวหนึ่งเพียงหนึ่งขนาน

การดื้อยามากกว่า 1 ขนาน (poly-resistance) หมายถึง การดื้อยารักษาวัณโรคมากกว่าหนึ่งขนาน โดยยาที่ดื้อไม่ใช่ isoniazid และ rifampicin พร้อม ๆ กัน

การดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistance: MDR) หมายถึง การดื้อยาของเชื้อวัณโรคดื้อยา isoniazid และ rifampicin พร้อมกัน และอาจจะดื้อต่อยาชนิดอื่น ๆ ด้วยก็ได้

การดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (extensively drug resistant TB, XDR-TB) หมายถึง การดื้อยารักษาวัณโรคอย่างน้อย 4 ขนานที่สำคัญคือ

isoniazid และ rifampicin ร่วมกับการดื้อต่อยา second-line injectable drugs (SLIs) ซึ่งเป็นยาฉีดหนึ่งขนานและยาในกลุ่ม fluoroquinolone อีกหนึ่งขนาน

การดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยทุกประเภท (combined drug resistance) หมายถึงการดื้อยาวัณโรคในผู้ป่วยทุกประเภท โดยไม่ต้องถามประวัติการรักษา

วัสดุและวิธีการศึกษา

ประชากรที่ใช้ในการศึกษาและการเก็บรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ cross sectional study โดยผู้วิจัยได้ทำการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวก ที่ได้ขึ้นทะเบียนรักษา ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 ที่เข้ารับการตรวจหรือรักษาวัณโรคที่โรงพยาบาลเกาะสมุย จังหวัดสุราษฎร์ธานี จำนวนทั้งสิ้น 178 ราย

ผู้วิจัยได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีเสมหะบวกทั้งหมดที่ได้รับการรักษาจากทะเบียนประวัติผู้ป่วย (Tuberculosis register/TB 03) หลังจากนั้นได้รวบรวมข้อมูลผลการส่งเพาะเชื้อ (culture) และข้อมูลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านวัณโรค (drug susceptibility test) จากระเบียนบันทึกผลการขึ้นสูตรเสมหะ (Tuberculosis laboratory register/TB 04) และข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ สัญชาติ สถานะการติดเชื้อเอชไอวี จากเวชระเบียนผู้ป่วย (OPD card) และประวัติการรักษา (Tuberculosis treatment card/TB 01) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายได้รับการทดสอบหาเชื้อ Mycobacteria โดยการตรวจย้อมเสมหะด้วยวิธี Ziehl-Neelsen จากนั้นทำการตรวจจำแนกประเภทของ Mycobacteria ว่าเป็นเชื้อวัณโรคหรือไม่ โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR)⁽⁷⁾ นอกจากนี้ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายได้รับการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านวัณโรคก่อนเริ่มรับยา และบางรายขณะที่เกิดความล้มเหลวต่อการรักษา เมื่อยังคงพบเสมหะบวกหลังจากได้รับยาระยะเข้มข้น 2 เดือนแรก โดยใช้การตรวจแบบ indirect test ด้วยวิธีที่มีการรายงานผลทั้งยาในกลุ่ม first line

ได้แก่ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol และ streptomycin และยาในกลุ่ม second line ได้แก่ ofloxacin, levofloxacin, kanamycin, ethionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid, และ clarithromycin

การตรวจย้อมเสมหะ การตรวจวัณโรคด้วยวิธี PCR และการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านวัณโรค ได้รับการตรวจที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งได้รับรองมาตรฐานห้องปฏิบัติการ ตามมาตรฐานสถาบันพัฒนาและการรับรองคุณภาพโรงพยาบาล มาตรฐาน ISO 15189: 2007

ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายได้รับการตรวจหาเชื้อเอชไอวี ด้วยวิธี Gel particle Agglutination (GPA), enzyme immunoassay (EIA), และ determine-Rapid test ที่ห้องปฏิบัติการฝ่ายชันสูตร โรงพยาบาลเกาะสมุย ซึ่งหากพบผลการตรวจเป็นบวกทั้ง 3 วิธี จะให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อเอชไอวี

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่เก็บรวบรวมมานั้นจะถูกบันทึกและตรวจสอบความถูกต้อง ความครบถ้วน และความสอดคล้องกันของข้อมูลโดยผู้วิจัยหลัก หลังจากนั้นจึงทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยที่ข้อมูลพื้นฐาน และข้อมูลการดื้อยาวัณโรคของผู้ป่วยได้นำเสนอโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพได้นำเสนอด้วยความถี่และร้อยละ สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณได้นำเสนอด้วยค่ามัธยฐาน และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์หรือค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ขึ้นอยู่กับรูปแบบการแจกแจงของข้อมูล

การเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลการดื้อยาวัณโรคในแต่ละกลุ่ม (คนไทยและไม่ใช่นักไทย, ผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี) ได้ใช้สถิติ chi-square test หรือ Fisher's exact test ในการเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีวัณโรคดื้อยาในแต่ละกลุ่ม ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 (p<0.05) การศึกษานี้ได้ใช้โปรแกรม Med calc version 15.2.2 ในวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยเสมหะบวกทั้งหมด 178 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยเสมหะบวก ปี พ.ศ. 2555 จำนวน 62 ราย ปี พ.ศ. 2556 จำนวน 65 ราย และปี พ.ศ. 2557 จำนวน 51 ราย พบว่า เป็นเพศชาย 134 ราย (ร้อยละ 75) ค่ามัธยฐานอายุของผู้ป่วยเท่ากับ 39 ปี (IQR, 30-50) ซึ่งเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวี ร่วมกับวัณโรค จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 15) เป็นคนไทย 156 ราย (ร้อยละ 88)

จากผู้ป่วยเสมหะบวกทั้งหมด 178 ราย ได้ส่งเพาะเชื้อทั้งหมด 165 ราย (59 ราย ในปี 2555, 59 ราย ในปี 2556, และ 47 ราย ในปี 2557) และไม่ได้ส่งเพาะเชื้อจำนวน 13 ราย เนื่องจากย้ายมาจากโรงพยาบาลอื่น ซึ่งผลการเพาะเชื้อพบว่า เป็นเชื้อวัณโรคทั้งสิ้น จำนวน 157 ราย โดยจำแนกตามปีที่ตรวจเป็น 55, 56 และ 46 ราย ในปี พ.ศ. 2555, 2556 และ 2557 ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปประวัติการรักษาและผลจากการเพาะเชื้อจากเสมหะของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	2555 N = 62	2556 N = 65	2557 N = 51	รวม N = 178
อายุ	41.5 (34, 53)	34 (26.5, 46.5)	40 (30, 45)	39 (30, 50)
เพศ				
ชาย	48 (77)	47 (72)	39 (76)	134 (75)
หญิง	14 (23)	18 (28)	12 (24)	44 (25)
เชื้อชาติ				
คนไทย	56 (90)	56 (86)	44 (86)	156 (88)
ไม่ใช่คนไทย	6 (10)	9 (14)	7 (14)	22 (12)
ประวัติการรักษา				
รักษาครั้งแรก	60 (97)	57 (88)	45 (88)	162 (91)
เคยได้รับการรักษามาก่อน	2 (3)	8 (12)	6 (12)	16 (9)
สถานะการติดเชื้อ HIV	N = 58	N = 62	N = 51	N = 171
ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV	8 (14)	8 (13)	11 (22)	27 (16)
ผู้ป่วยไม่ติดเชื้อ HIV	50 (86)	54 (87)	40 (78)	144 (84)
HIV	N = 8	N = 8	N = 11	N = 27
รักษาวัณโรคครั้งแรก	8 (100)	4 (50)	10 (91)	22 (81)
เคยรักษาวัณโรคมามาก่อน	0 (0)	4 (50)	1 (9)	5 (19)
ส่งตรวจ PCR	N = 59	N = 59	N = 47	N = 165
contaminate	2 (3)	2 (3)	1 (2)	5 (3)
M.TB	55 (94)	56 (95)	46 (98)	157 (95)
NTM	2 (3)	1 (2)	0 (0)	3 (2)
M.TB	N = 55	N = 56	N = 46	N = 157
รักษาครั้งแรก	53 (96)	49 (88)	40 (87)	142 (90)
เคยรักษามาก่อน	2 (4)	7 (12)	6 (13)	15 (10)

ผู้ป่วยวัณโรคมีข้อมูลการตรวจหาเชื้อดื้อยา จำนวน 145 ราย จาก 157 ราย เนื่องจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยบางรายนั้นไม่สามารถแปลผลได้ และผู้ป่วยขาดการติดตาม ทำให้ไม่มีสิ่งส่งตรวจที่จะนำมาตรวจซ้ำได้ การตรวจหาเชื้อดื้อยาจำแนกเป็นการตรวจในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครั้งแรก (drug resistance testing among new TB cases) จำนวน 131 ราย และการตรวจหาเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน (drug resistance testing among previously treated TB cases) จำนวน 14 ราย ในจำนวนนี้พบเชื้อวัณโรคดื้อยาใน

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครั้งแรก (any drug resistance among new TB cases) จำนวน 39 ราย และเชื้อวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน (any drug resistance among previously treated TB cases) จำนวน 8 ราย (ตารางที่ 2) เมื่อจำแนกตามประเภทของการดื้อยาวัณโรคโดยรวมของทั้งสองกลุ่ม (combined drug resistance) พบว่า ผู้ป่วยมีการดื้อยาวัณโรคขนานเดียว จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 21) มากกว่า 1 ขนาน จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 5) และมีการดื้อยาหลายขนาน จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 6)

ตารางที่ 2 ผลการตรวจพบเชื้อวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยที่ผลจากการเพาะเชื้อเป็น M.TB จำแนกตามปีที่ตรวจการดื้อยา

drug resistance	2555 N = 55	2556 N = 56	2557 N = 46	รวม N = 157
drug resistance test among new TB cases	N = 44	N = 47	N = 40	N = 131
any resistance	12 (27)	14 (30)	13 (33)	39 (30)
any isoniazid resistance	9 (20)	10 (21)	8 (20)	27 (21)
any rifampicin resistance	2 (5)	3 (6)	2 (5)	7 (5)
any ethambutol resistance	0 (0)	5 (11)	2 (5)	7 (5)
any streptomycin resistance	4 (10)	7 (15)	5 (13)	16 (12)
any ofloxacin resistance	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (1)
mono-resistance	9 (20)	8 (17)	11 (28)	28 (21)
mono isoniazid resistance	6 (14)	4 (9)	6 (15)	16 (12)
mono rifampicin resistance	0 (0)	1 (2)	1 (3)	2 (2)
poly-resistance	1 (2)	4 (9)	1 (3)	6 (5)
MDR	2 (5)	2 (4)	1 (3)	5 (4)
drug resistance test among previously treated TB cases	N = 2	N = 6	N = 6	N = 14
any resistance	1 (50)	3 (50)	4 (67)	8 (57)
any isoniazid resistance	1 (50)	2 (50)	2 (33)	5 (36)
any rifampicin resistance	1 (50)	1 (17)	4 (67)	6 (43)
any ethambutol resistance	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (7)
any streptomycin resistance	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (7)
any ofloxacin resistance	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
mono-resistance	0 (0)	2 (33)	1 (17)	3 (21)
mono isoniazid resistance	0 (0)	2 (33)	0 (0)	2 (14)
mono rifampicin resistance	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (7)
poly-resistance	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (7)
MDR	1 (50)	1 (17)	2 (33)	4 (29)

ในการเปรียบเทียบสัดส่วนการพบเชื้อวัณโรคดื้อยา ในผู้ป่วยวัณโรคที่เป็นคนไทยและไม่ใช่นักไทย พบว่า สัดส่วนการพบเชื้อวัณโรคดื้อยาแต่ละชนิด ในผู้ป่วยชาวโรที่เป็นคนไทยและไมใช่นักไทย ไมพบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลการตรวจพบเชื้อวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยที่ผลจากการเพาะเชื้อเป็น M.TB จำแนกตามสัญชาติ

drug resistance	คนไทย N = 127	ไม่ใช่นักไทย N = 18	p-value
drug resistance test among new TB cases	N = 113	N = 18	-
any resistance	35 (31)	4 (22)	0.451*
any isoniazid resistance	25 (22)	2 (11)	0.363**
any rifampicin resistance	6 (5)	1 (6)	0.999**
any ethambutol resistance	6 (5)	1 (6)	0.999**
any streptomycin resistance	13 (12)	3 (19)	0.428**
any ofloxacin resistance	1 (1)	0 (0)	0.999**
mono-resistance	25 (22)	3 (17)	0.762**
mono isoniazid resistance	15 (13)	1 (6)	0.697**
mono rifampicin resistance	2 (2)	0 (0)	0.999**
poly-resistance	6 (5)	0 (0)	0.999**
MDR	4 (4)	1 (6)	0.528**
combined resistance test	N = 127	N = 18	-
any resistance	43 (34)	4 (22)	0.425*
any isoniazid resistance	31 (24)	2 (11)	0.366**
any rifampicin resistance	12 (9)	1 (6)	0.999**
any ethambutol resistance	7 (6)	1 (6)	0.999**
any streptomycin resistance	14 (11)	3 (19)	0.414**
any ofloxacin resistance	1 (1)	0 (0)	0.999**
mono-resistance	28 (22)	3 (17)	0.764**
mono isoniazid resistance	17 (13)	1 (6)	0.701**
mono rifampicin resistance	3 (2)	0 (0)	0.999**
poly-resistance	7 (6)	0 (0)	0.597**
MDR	8 (6)	1 (6)	0.999**

note: all previously treated TB patients were Thai., *chi-square test, **Fisher's exact test

เมื่อทำการเปรียบเทียบผู้ป่วยวัณโรคที่เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาครั้งแรก มีสัดส่วนการพบวัณโรคดื้อยา (any drug resistance among new TB cases) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 52) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 26) อย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ ($p = 0.021$) นอกจากนี้พบว่า สัดส่วนการพบเชื้อวัณโรคดื้อยาบางชนิดในผู้ติดเชื้อเอชไอวี สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ เชื้อดื้อยา any isoniazid ($p = 0.042$) และ mono rifampicin resistance ($p = 0.027$) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่เคยได้รับการรักษามาก่อนพบว่า สัดส่วนของเชื้อดื้อยาวัณโรคในกลุ่มผู้ติดเชื้อ

เอชไอวี และกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี นั้น ไม่พบความ พบว่า ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีรวม มีการดื้อยาวัณโรค (ร้อยละ แตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อทำการเปรียบเทียบ 58) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 28) อย่าง สัดส่วนการพบวัณโรคดื้อยา any drug resistance ใน มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.004) (ตารางที่ 4) กลุ่มการดื้อยาทุกประเภท (combined drug resistance)

ตารางที่ 4 ผลการตรวจพบเชื้อวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยที่ผลจากการเพาะเชื้อเป็น M.TB จำแนกตามสถานะการติดเชื้อเอชไอวี

drug resistance	HIV infected	non-HIV infected	p-value
	patients	patients	
	N = 24	N = 115	
drug resistance test among new TB cases	21	104	-
any resistance	11 (52)	27 (26)	0.021*
any isoniazid resistance	8 (38)	18 (17)	0.042**
any rifampicin resistance	3 (14)	4 (4)	0.092**
any ethambutol resistance	1 (5)	6 (6)	0.999**
any streptomycin resistance	5 (25)	11 (11)	0.141**
any ofloxacin resistance	1 (5)	0 (0)	0.167**
mono-resistance	7 (33)	20 (19)	0.158**
mono isoniazid resistance	4 (19)	11 (11)	0.279**
mono rifampicin resistance	2 (10)	0 (0)	0.027**
poly-resistance	3 (14)	3 (3)	0.059**
MDR	1 (5)	4 (4)	0.999**
drug resistance test among previously treated TB cases	3	11	-
any resistance	3 (100)	5 (45)	0.209**
any isoniazid resistance	2 (67)	4 (36)	0.538**
any rifampicin resistance	2 (67)	4 (36)	0.538**
any ethambutol resistance	1 (33)	0 (0)	0.214**
any streptomycin resistance	0 (0)	1 (9)	0.999**
any ofloxacin resistance	0 (0)	0 (0)	NA
mono-resistance	1 (33)	2 (18)	0.999**
mono isoniazid resistance	1 (33)	1 (9)	0.396**
mono rifampicin resistance	0 (0)	1 (9)	0.999**
poly-resistance	1 (33)	0 (0)	0.214**
MDR	1 (33)	3 (27)	0.999**
combined resistance test	24	115	-
any resistance	14 (58)	32 (28)	0.004*
any isoniazid resistance	10 (42)	22 (19)	0.017*
any rifampicin resistance	5 (21)	8 (7)	0.049**
any ethambutol resistance	2 (8)	6 (5)	0.625**
any streptomycin resistance	5 (21)	12 (10)	0.171**
any ofloxacin resistance	1 (4)	0 (0)	0.172**
mono-resistance	8 (33)	22 (19)	0.124*
mono isoniazid resistance	5 (21)	12 (10)	0.174**
mono rifampicin resistance	2 (8)	1 (1)	0.077**
poly-resistance	4 (17)	3 (3)	0.017**
MDR	2 (8)	7 (6)	0.654**

*chi-square test, **Fisher's exact test

วิจารณ์

การศึกษานี้พบผู้ป่วยวัณโรคในโรงพยาบาลเกาะสมุย มีสัดส่วนการดื้อยาที่สูงกว่าของประเทศเมื่อเปรียบเทียบกับสถานการณ์วัณโรคดื้อยาในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2556⁽⁵⁾ ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาครั้งแรกในปี พ.ศ. 2556 ทางโรงพยาบาลเกาะสมุย พบการดื้อยา any resistance ในกลุ่มผู้ป่วยที่มารับการรักษาวัณโรคครั้งแรก (ร้อยละ 30) และกลุ่มที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมามาก่อน (ร้อยละ 50) ซึ่งสูงกว่าที่รายงานของทั่วประเทศ (ร้อยละ 17 และร้อยละ 39 ตามลำดับ) โดยที่สัดส่วนการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นคนไทยและกลุ่มที่ไม่ใช่คนไทย ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่า สัดส่วนการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคครั้งแรกในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคครั้งแรกที่พบในโรงพยาบาลเกาะสมุยพบว่า การดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (ร้อยละ 4) การดื้อยา any isoniazid (ร้อยละ 21) การดื้อยา any rifampicin (ร้อยละ 6) สูงกว่าที่รายงานการดื้อยาวัณโรคในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2556 (ร้อยละ 2, ร้อยละ 12 และร้อยละ 2 ตามลำดับ)⁽⁵⁾ ในส่วนของการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมามาก่อน ที่พบในโรงพยาบาลเกาะสมุยพบว่า การดื้อยา any isoniazid (ร้อยละ 50) สูงกว่าที่รายงานการดื้อยาวัณโรคในประเทศไทย (ร้อยละ 30)⁽⁵⁾ ในขณะที่การดื้อต่อยา any rifampicin (ร้อยละ 17) และการดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (ร้อยละ 17) น้อยกว่าที่ได้รายงานในประเทศไทย (ร้อยละ 24 และร้อยละ 19 ตามลำดับ)⁽⁵⁾ แต่ทั้งนี้ไม่พบสัดส่วนการดื้อยาที่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นคนไทยและไม่ใช่นคนไทย ซึ่งในอนาคตอาจจำเป็นต้องศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยาวัณโรคของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคครั้งแรกในอำเภอเกาะสมุย เนื่องจากมีสัดส่วนการดื้อยาที่สูง

การศึกษานี้พบว่า สัดส่วนการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคครั้งแรกต่อ any isoniazid และ mono rifampicin resistance ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อ

เอชไอวี สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ในขณะที่การดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมามาก่อนนั้น ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการศึกษาการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคครั้งแรกดังกล่าว ได้สอดคล้องกับการศึกษาเกี่ยวกับเชื้อวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยมีประวัติได้รับการรักษาด้วยยาวัณโรคมามาก่อน ที่มารับบริการ ณ ศูนย์วัณโรค เขต 3 ชลบุรี ที่พบว่าการดื้อยาวัณโรค (any resistance) มีความสัมพันธ์การติดเชื้อเอชไอวี⁽⁸⁾ แต่อย่างไรก็ตาม ยังมีการศึกษาอื่นที่ให้ผลที่แตกต่างออกไป เช่น ผลการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ในช่วงปี 2542 ที่พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวี มีการดื้อยาวัณโรคไม่แตกต่างไปจากผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี⁽⁹⁾ และการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ก็พบว่า ผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อเอชไอวี ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคดื้อยาเช่นเดียวกัน⁽¹⁰⁾

เมื่อไม่พิจารณาถึงประวัติการรักษาวัณโรคมามาก่อน (combined drug resistance) พบว่า สัดส่วนการดื้อยาวัณโรคคล้ายคลึงกับกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยาต้านวัณโรคมามาก่อน และไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนการดื้อยาในแต่ละชนิด ระหว่างผู้ป่วยวัณโรคที่เป็นคนไทยและไม่ใช่นคนไทย ในขณะที่ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วม มีการดื้อยาวัณโรค any drug resistance (ร้อยละ 58) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 28) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.004$) ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวมีความสอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านวัณโรคมามาก่อน ผลการศึกษาที่สอดคล้องกันนี้อาจเนื่องมาจากในกลุ่ม combined drug resistance ประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนถึงร้อยละ 91 นอกจากนี้เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมามาก่อนมีเพียงแค่ร้อยละ 9 เท่านั้น

ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วม พบการดื้อยาวัณโรคชนิด MDR ร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมามาก่อน ขณะที่พบการดื้อยาชนิดเดียวกันนี้สูงถึงร้อยละ 33 ในผู้ป่วยที่เคยได้

รับการรักษาวัดโรคมาแล้ว ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยการ
ดื้อยารักษาวัณโรคด้วยวิธี Molecular test เช่น วิธี Genotype
MTB/DR⁽¹¹⁾ ซึ่งให้ผลตรวจการดื้อต่อยา isoniazid และ
rifampicin ที่รวดเร็วกว่าภายใน 2 วัน อาจมีความจำเป็นที่ต้อง
ใช้ตรวจในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วม
ซึ่งอาจช่วยให้สามารถวางแผนการรักษาและการพิจารณา
ปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านเอชไอวี และวัณโรคได้รวดเร็ว
ยิ่งขึ้น

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลัก 2 ประการ ได้แก่
(1) ข้อมูลการดื้อยาวัณโรคที่เก็บรวบรวมมานั้นมีจำนวน
แค่ 3 ปี คือตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555-2557 ซึ่งไม่เพียงพอ
ต่อการศึกษาหาแนวโน้มของการดื้อยาที่พบในโรงพยาบาล
เกาะสมุยได้ ซึ่งจำเป็นต้องใช้ข้อมูลอย่างน้อย 4 ปี
ตามการวิเคราะห์หาแนวโน้มด้วยวิธี Mann-Kendall
test และ (2) จำนวนผู้ป่วยวัณโรคของโรงพยาบาล
บางรายอาจอยู่นอกทะเบียนวัณโรค เนื่องจากไม่มีระบบ
ทะเบียนกลางงานวิจัยในโรงพยาบาล อาจเป็นผลทำให้
ผู้ป่วยบางรายที่ไม่อยู่ในทะเบียนวัณโรค และไม่ได้ถูกนำ
เข้ามาวิเคราะห์ด้วย ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อสัดส่วนของ
วัณโรคดื้อยาที่พบได้

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไปคือ ควรทำ
การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยาวัณโรคของประชากรที่
อาศัยอยู่ในอำเภอเกาะสมุย โดยเฉพาะผู้ป่วยวัณโรค
รายใหม่ เพื่อเป็นแนวทางและวางแผนลดภาวะความ
เสี่ยงของวัณโรค และวัณโรคดื้อยาของอำเภอเกาะสมุย
จังหวัดสุราษฎร์ธานี ได้

สรุป

สถานการณ์การดื้อยาวัณโรค และ MDR-TB
ที่พบในโรงพยาบาลเกาะสมุย ระหว่างปี พ.ศ. 2555-
2557 สูงกว่าผลสำรวจจากทั่วทั้งประเทศในปี พ.ศ. 2556
โดยเฉพาะการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการ
รักษามาก่อน ดังนั้นจึงควรเพิ่มมาตรการในการควบคุม
การดื้อยาของเชื้อวัณโรค

เอกสารอ้างอิง

1. Koch R. Die Aetiologie der Tuberkulose. Berliner
Klinische Wochenschrift 1882;15:221-30.
2. World Health Organization. Tuberculosis: A
global emergency. Geneva: World Health Orga-
nization; 1994.
3. World Health Organization. Global tuberculosis
report 2014. Geneva: World Health Organi-
zation; 2014.
4. World Health Organization. Global tuberculosis
control. Geneva: World Health Organization;
1998.
5. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค. แนวทางการบริหาร
จัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา. กรุงเทพมหานคร: สำนัก
วัณโรค; 2558.
6. World Health Organization. Companion hand-
book to the WHO Guidelines for the Program-
matic Management of Drug-Resistant Tubercu-
losis. Geneva: World Health Organization; 2014.
7. Chaiprasert A, Prammananan T, Tingnoi N.
One-tube multiplex PCR method for rapid iden-
tification of Mycobacterium tuberculosis. South-
east Asian J Trop Med Public Health
2006;37:494-502.
8. สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 ชลบุรี. รายงาน
ประจำปี 2543. ชลบุรี: กรมศิลปากรพิมพ์; 2544.
9. ศรีประพา เนตรนิยม, สมศักดิ์ เจริญทอง. การ
รักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ดื้อยาหลายขนานด้วย
ระบบยาระยะสั้น 6 เดือน. ใน : สมาคมปราบวัณโรค
แห่งประเทศไทย, บรรณาธิการ. การประชุมวิชาการ
วัณโรคและระบบการหายใจระดับชาติ ครั้งที่ 5; วัน
ที่ 16-18 กรกฎาคม 2545; โรงแรมเซ็นจูรี่ พาร์ค,
กรุงเทพมหานคร. กรุงเทพมหานคร: จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย; 2545.

10. รัตติรส รัตนสถาพร. การดื้อยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยเด็กของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2544 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2553. กรุงเทพมหานคร: สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี; 2554.
11. Grant Theron, Jonny Peter. GenoType MTB-DRsl-your important assistance for detetion of XDR-TB [Internet]. [cited 2015 Sep 10]. Available from: <http://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/genotype-mtbdrrsl.html>