

**ผลการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรครอบที่ 3 พ.ศ. 2549-2550
และแนวโน้มการดื้อยาเปรียบเทียบกับผลการสำรวจรอบที่ 1 พ.ศ. 2540-2541
และการสำรวจรอบที่ 2 พ.ศ. 2544-2545**

**Anti Tuberculosis Drug Resistance Surveillance Round 3 (2006-2007) and
the Trend of Drug Resistance in Thailand**

ยุทธชัย เกษตรเจริญ พบ.

Yuthichai Kasetjaroen M.D.

สมศักดิ์ เหมชัยทอง วทม.

Somsak Rientong MSc.

ธนิดา เหมชัยทอง วทม.

Dhanida Rientong MSc.

ศรีประพา เนตรนิยม พบ.

Sriprara Nateniyom M.D.

สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค

Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control

บทคัดย่อ

การเฝ้าระวังการดื้อยารอบที่ 3 พ.ศ. 2549-2550 ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่และที่เคยรักษาก่อนในกลุ่มประชากรที่ได้รับการสุ่มแบบ Cluster sampling จำนวน 76 Clusters ครอบคลุม 56 จังหวัด ผู้ป่วยวัณโรคใหม่เสมหะบวก 1,150 ราย และผู้ป่วยวัณโรคที่เคยรักษา 194 ราย พบมีการดื้อยาวัณโรคหลายขนานในผู้ป่วยวัณโรคใหม่เท่ากับ ร้อยละ 1.65 และในผู้ป่วยวัณโรคที่มีประวัติเคยรักษามาก่อนเท่ากับ ร้อยละ 34.54 ส่วนการดื้อยารวมต่อยา H และ R เท่ากับร้อยละ 6.40 ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่การดื้อยาวัณโรคใดๆ ของ H (ดื้อต่อยา H + ยาอื่น ๆ) เท่ากับ 9.70 และของ R (ดื้อต่อยา R + ยาอื่น ๆ) เท่ากับ 2.60 ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อนพบมีการดื้อยาวัณโรคใดๆของ H เท่ากับร้อยละ 44.30 และของ R เท่ากับ ร้อยละ 35.10 สำหรับ Combined drug resistance ของการดื้อยาลักษณะนี้ (Any H resistance) ต่อ H เท่ากับ ร้อยละ 14.70 และ ต่อ R (Any R resistance) เท่ากับ ร้อยละ 7.30 การดื้อยาตามรายภาค พบว่ามีการดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (MDR) ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่เป็น ร้อยละ 0.78, 1.06, 2.93 และ 3.24 ในภาคกลาง ภาคอีสาน ภาคเหนือ และภาคใต้ตามลำดับ แต่ถ้าวินิจฉัยในลักษณะการดื้อยาหลายขนานในรูปแบบการดื้อยารวม (Combined MDR ซึ่งไม่ต้องแยกการดื้อยาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ออกจากกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อน) พบเป็น ร้อยละ 9.28 5.95 4.41 และ 3.17 ในพื้นที่ภาคกลาง ภาคอีสาน ภาคเหนือ และภาคใต้ ตามลำดับการที่พบระดับการดื้อยาวัณโรคค่อนข้างสูงในผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อน อาจจำเป็นต้องทบทวนสูตรยา CAT2 (2HRZES/ 1HRZE/ 5HRE) ที่เสนอแนะโดยองค์การอนามัยโลกโดยเฉพาะเมื่อใช้รักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ล้มเหลวจากการใช้ CAT1 (2HRZE/ 4HR)

Abstract

The 3rd Round of Drug Resistance Surveillance was conducted during 2006 – 2007. Seventy- six clusters in 56 provinces were recruited for the study through randomly cluster sampling. 1,150 new smear positive cases and 194 cases with history of previously treated were enrolled. Multidrug resistance among new smear positive case was 1.65% and 34.54% among previously treated. Combined drug resistance to

INH and RMP was 6.40%. In new smear positive cases any resistance of INH and RMP was 9.70% and 6.40% respectively while among previously treated was 44.30% and 35.10% for INH and RMP. Combined drug resistance of any H resistance and any R resistance was 14.70% and 7.30% Breaking data into regional setting, MDR in new smear positive cases was 0.78%, 1.06%, 2.93% and 3.24% in Central, Northeast, North and South respectively. But combined MDR was 9.28%, 5.95%, 4.41% and 3.17% in Central, Northeast, North and South. The findings of this round of the DRS emphasized the importance of strengthening TB control at all levels and in all stakeholders. In light of the level of resistance in the previously treated patients, the WHO CAT2 regimen for re-treatment in particular for the failure cases from CAT1 should be re-evaluated and revised if enough evidence based existed.

ประเด็นสำคัญ-

การดื้อยาวัณโรคในประเทศไทย
แนวโน้มการดื้อยาวัณโรค

Keywords

Anti Tuberculosis Drug Resistance in Thailand
Trend of drug resistance

บทนำ

ประเทศไทยเป็น 1 ใน 22 ประเทศที่มีปัญหาวัณโรครุนแรงโดยถูกจัดอยู่ในอันดับที่ 17 ทั้งนี้โดยพิจารณาจากจำนวนผู้ป่วยที่พบ จำนวนผู้ป่วยวัณโรค รายงาน 57,895 รายในปีพ.ศ. 2548⁽¹⁾ แม้จะมีความพยายามของกระทรวงสาธารณสุข และองค์กรต่างๆ ที่เกี่ยวข้องในการที่จะควบคุมวัณโรค โดยมีเป้าหมายลดขนาดปัญหาจนอยู่ในระดับที่ไม่มีปัญหาสาธารณสุข แต่เป้าหมายนี้ยังดูห่างไกล ทั้งนี้ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อวัณโรคคือการระบาดของโรคเอดส์ ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้เหมือนกันในอีกหลายพื้นที่ในภูมิภาคนี้⁽²⁻⁴⁾ เป็นที่ทราบกันดีว่าการดื้อยาวัณโรคที่เกิดขึ้น มีสาเหตุที่สำคัญ คือการใช้ยารักษาวัณโรคที่ไม่ถูกต้อง^(5,6) โดยปกติเชื้อวัณโรคที่ยังไม่สัมผัสยารักษาวัณโรคเกิดการดื้อยาน้อยมาก⁽⁷⁻¹¹⁾ การดื้อยาหลายขนานที่เกิดขึ้น ทำให้การรักษาวัณโรคมีปัญหาซับซ้อนขึ้น การแพทย์พบได้บ่อยขึ้น ค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้นมากมาย และที่สำคัญคือผลการรักษาไม่ดีขึ้น โดยมีอัตราการรักษาหายประมาณ ร้อยละ 6.1- 59 เท่านั้น ประมาณ พ.ศ. 2537 องค์การอนามัยโลกและสหพันธ์ต่อต้านวัณโรคโลก (The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) และองค์กรอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้เสนอโครงการการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรค

(The Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance) วัตถุประสงค์ก็เพื่อหาอัตราจากรูปแบบการดื้อยา และแนวโน้มการดื้อยาในพื้นที่ต่างๆ ทั่วโลก โดยมีเป้าหมายเพื่ออาศัยข้อมูลเหล่านี้ กำหนดแนวทางการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม อันจะนำไปสู่การควบคุมวัณโรคอย่างมีประสิทธิภาพนั่นเอง โครงการนี้เน้นการตรวจภาวะการดื้อยาวัณโรคของเชื้อต่อไอโซไนอาซิด (Isoniazid) ริแฟมพิซิน (Rifampicin) สเตปโตไมซิน (Streptomycin) และอีแทมบูทอล (Ethambutol)⁽¹³⁾ โครงการนี้ยังส่งผลกระทบต่อการพัฒนาการพัฒนากลุ่มปฏิบัติการอ้างอิงชั้นสูงวัณโรคแห่งชาติ โดยผ่านกลไกการแนะนำของผู้เชี่ยวชาญของศูนย์ปฏิบัติการอ้างอิงชั้นสูงวัณโรคนานาชาติ (Supranational reference Laboratories: SRL) ดังจะเห็นจากการมีเครือข่ายของงานชั้นสูงซึ่งเริ่มพัฒนาตั้งแต่ พ.ศ. 2537 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อการประกันคุณภาพของงานชั้นสูงของประเทศต่างๆ⁽¹⁴⁾ กลุ่มวัณโรค สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค ได้เข้าร่วมโครงการนี้ด้วย และได้ดำเนินการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรครอบที่ 1 ช่วง พ.ศ. 2540-2541 รอบที่ 2 ช่วง 2544 - 2545 และรอบที่ 3 ช่วง 2549 - 2550 ข้อมูลจากการเฝ้าระวังทั้ง 3 รอบ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหา

การดื้อยาวัณโรคดื้อยาแนวที่หนึ่ง (first line drugs : H,R,E,S) ในประเทศไทยในช่วงปี พ.ศ. 2549 - 2550 และเปรียบเทียบกับข้อมูลการดื้อยาวัณโรคในการเฝ้าระวัง ช่วงปีพ.ศ. 2540 - 2541 และ พ.ศ. 2544 - 2545 ตามลำดับ เพื่อสะท้อนให้เห็นปัญหาการดื้อยาวัณโรคที่เกิดขึ้นในประเทศไทย ซึ่งสามารถบ่งบอกถึงประสิทธิภาพของแผนงานวัณโรคแห่งชาติได้

วัสดุและวิธีการศึกษา

กลุ่มประชากรและวิธีเลือกตัวอย่าง (Sampling Method)

วิธีการคัดเลือกและสุ่มตัวอย่าง จะใช้การคำนวณทางสถิติ โดยวิเคราะห์ความชุกของการดื้อยาจากฐานข้อมูลการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรคของประเทศครั้งที่ 2 และแนวทางขององค์การอนามัยโลกที่ใช้ในโครงการการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรคโลก โดยการสุ่มแบบ Cluster sampling และใช้ฐานข้อมูลจำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอดจำนวน 26,348 ราย ปี พ.ศ. 2545 ในการคำนวณกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการศึกษา ซึ่งเป็นฐานข้อมูลที่ได้จาก "สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2545 สำนักโรคระบาดวิทยา" ที่เก็บข้อมูลได้จากหน่วยบริการสาธารณสุขทั้งในเขตกรุงเทพฯ เขตเมืองใหญ่ๆ รพศ./รพท./รพช. สำนักงานป้องกันควบคุมโรคและกลุ่มวัณโรค สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

พื้นที่เครือข่ายที่ถูกสุ่มเข้าร่วมโครงการประกอบด้วยคลินิกวัณโรคของ รพศ./รพท./รพช. สคร. และกลุ่มวัณโรค รวมทั้งสิ้น 76 กลุ่ม (Cluster) โดยการคัดเลือกผู้ป่วยใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อนเข้าร่วมโครงการ และจะดำเนินการสัมภาษณ์ตามแนวทางวัณโรคแห่งชาติ รวมทั้งจะคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษามาแล้วและถูกขึ้นทะเบียนเป็นผู้ป่วยที่มีผลการรักษาล้มเหลว (Failure) ผู้ป่วยที่กลับเป็นวัณโรคซ้ำ (Relapse) และผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคประเภท TAD ในช่วงเวลาเดียวกับการคัดเลือกผู้ป่วยใหม่ด้วย ได้ผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการทั้งสิ้นจำนวน 1,344 ราย ออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยใหม่ จำนวน

1,150 ราย และกลุ่มที่เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมาแล้ว จำนวน 194 ราย

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ประวัติของผู้ป่วยทั้งข้อมูลเกี่ยวกับภูมิลาเนา การรักษา และการวินิจฉัยเบื้องต้นจะถูกบันทึกลงในแบบฟอร์มมาตรฐานโดยเจ้าหน้าที่ของหน่วยบริการสาธารณสุขนั้นๆ ส่วนผลการเพาะเลี้ยงเชื้อ การพิสูจน์ชนิดเชื้อวัณโรค และผลการทดสอบความไวจะถูกบันทึกโดยเจ้าหน้าที่ของกลุ่มงานห้องปฏิบัติการอ้างอิงวัณโรค กลุ่มวัณโรค ลงในแบบฟอร์มทางห้องปฏิบัติการชั้นสูงตร จากนั้นข้อมูลทั้งหมดจะถูกบันทึกเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์เพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป

การเก็บรวบรวมตัวอย่างเสมหะ (Specimen Collection)

ตัวอย่างเสมหะของผู้ป่วยที่มีผลการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์พบเชื้อ AFB ที่ห้องปฏิบัติการชั้นสูงตรวัณโรคในเครือข่ายทั้งหมดจะต้องถูกเก็บอย่างน้อย 2 ใน 3 ตัวอย่าง เพื่อทำการจัดส่งตัวอย่างนั้นไปเพาะเลี้ยงเชื้อที่กลุ่มงาน ห้องปฏิบัติการอ้างอิงวัณโรคของกลุ่มวัณโรค โดยการเติมสารละลาย ร้อยละ 1 CPC (Cetylpyridinium chloride) ลงในหลอดทดสอบที่บรรจุเสมหะอยู่ ปิดฝาหลอดทดสอบให้แน่น ปิดทับฝาหลอดด้วย parafilm เขย่าส่วนผสมให้เข้ากันดี ก่อนดำเนินการตามคู่มือการจัดส่งวัตถุติดเชื้อทางไปรษณีย์ที่กองวัณโรคได้จัดทำไว้แล้ว และนำส่งทางไปรษณีย์ด่วนพิเศษ (EMS) ต่อไป

วิธีการตรวจทางจุลชีววิทยา (Microbiological method)

การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ การเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรค การพิสูจน์จำแนกชนิดเชื้อวัณโรค และการทดสอบความไวต่อยารักษาวัณโรค จะดำเนินการดังนี้

1) การตรวจหาเชื้อ AFB ด้วยกล้องจุลทรรศน์ตามคู่มือ "แนวทางการดำเนินงานด้านชั้นสูงตรวัณโรคระดับชาติ"

2) การเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรค

ตัวอย่างเสมหะที่ส่งจากห้องปฏิบัติการทางไปรษณีย์ด่วนพิเศษ และผสมสาร 1% CPC จะถูกเจือจาง

ด้วยน้ำกลั่นหนึ่งขวดแล้วก่อนนำไปปั่นให้ตกตะกอนที่ความเร็ว 3,000 รอบ/นาที นาน 15 นาที นำตะกอนที่ได้ไปหยดลงบนอาหาร Lowenstein-Jensen จำนวน 2 ขวด ๆ ละ 100 ml อบเลี้ยงที่อุณหภูมิ 37 C นาน 8 สัปดาห์ อ่านผลทุกสัปดาห์ บันทึกผลการอ่านทุกครั้ง ตัวอย่างเสมหะที่ส่งจากห้องปฏิบัติการโดยตรงและไม่ผสมสาร 1% CPC จะถูกกำจัดเชื้อปนเปื้อนอื่นๆ โดยใช้สารละลาย NaOH-NALC นาน 15 นาที ก่อนนำไปปั่นให้ตกตะกอนที่ความเร็ว 3,000 รอบ/นาที นาน 15 นาที นำตะกอนที่ได้ไปหยดลงบนอาหาร Lowenstein-Jensen จำนวน 2 ขวด อบเลี้ยงและอ่านผลเช่นเดียวกับเสมหะที่ผสมสาร ร้อยละ 1 CPC

3) การพิสูจน์จำแนกชนิดเชื้อวัณโรค

เชื้อที่เพาะได้ทุกสายพันธุ์จะต้องถูกยืนยันว่าเป็นเชื้อวัณโรคจริงโดยการทดสอบคุณสมบัติทางชีวเคมีเกี่ยวกับ Niacin, Nitrate reduction, Catalase 68 C และการถูกยับยั้งการเจริญบนอาหารผสมสาร PNB (P-nitrobenzoic acid) เชื้อที่ไม่ใช่วัณโรคจะถูกคัดออก

4) การทดสอบความไวต่อยารักษาวัณโรค

ใช้ Proportional method ทดสอบความไวต่อยามาตรฐาน 4 ชนิด คือ Streptomycin Isoniazid Rifampicin และ Ethambutol ในระดับความเข้มข้น 4, 0.2, 40 และ 2 µg/ml ตามลำดับ

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data collection and analysis)

ตารางที่ 1 อัตราของการดื้อยาวัณโรคในการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรค รอบที่ 3 พ.ศ. 2549-2550

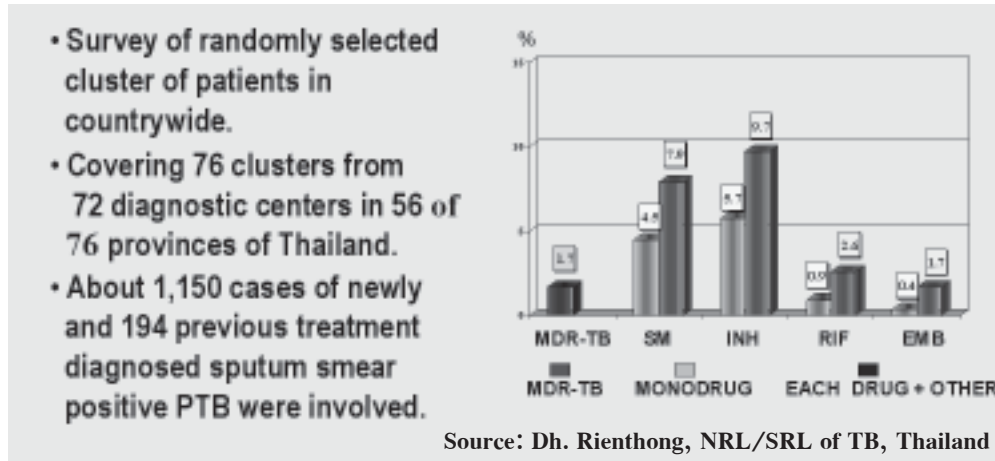
ITEM	New Treated Cases		Previously Treated		Combined Drug	
	N	Pct	N	Pct	N	Pct
Total tested	1150	100.00%	194	100.00%	1344	100.00%
Fully sensitive	970	84.30%	95	49.00%	1065	79.20%
Any sensitive	180	15.70%	99	51.00%	279	20.80%
H+R resistance (MDR-TB)	19	1.65%	67	34.54%	86	6.40%
Mono-resistance	132	11.48%	22	11.34%	154	11.46%
Two drugs resistance	31	2.70%	19	9.80%	50	3.72%
Tree drug resistance	10	0.87%	19	9.79%	29	2.16%
Four drug resistance	7	0.60%	38	19.60%	45	3.40%
Any H resistance	111	0	0	0	0	0
Any R resistance	30	0	0	0	0	0

ข้อมูลประวัติของผู้ป่วยที่เกี่ยวกับภูมิลาเนา การตรวจรักษา ผลการรักษา และผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ จะถูกบันทึกอย่างเป็นระบบและถูกจัดเก็บเพื่อการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SDRTB version 4.0 ขององค์การอนามัยโลกต่อไป (WHO software programme SDRTB version 4.0)

ผลการศึกษา

ในการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรคครั้งที่ 3 ของประเทศไทย ในช่วง พ.ศ. 2549 - 2550 (ตารางที่ 1 และรูปที่ 1) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ที่ยังไม่มีภาวะดื้อยาร้อยละ 84.30 (Fully sensitive 970/ 1150 ราย) และในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อน ที่ยังไม่มีปัญหาการดื้อยาเลย ร้อยละ 49.00 (Fully sensitive 95/ 194 ราย) ขณะที่พบระดับความดื้อยาวัณโรคหลายขนานเป็นร้อยละ 1.65 และร้อยละ 34.54 ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่และผู้เคยรักษามาก่อนตามลำดับ การดื้อยาใดๆ (Any Resistance) ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่เป็นร้อยละ 15.7 ส่วนผู้ป่วยเคยรักษามาก่อนร้อยละ 51.00 เมื่อพิจารณาการดื้อยาใดๆ เฉพาะยา H พบว่ามีระดับความดื้อยาเป็นร้อยละ 9.70 และ 44.30 ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่และที่เคยรักษามาก่อน ส่วนการดื้อยาเฉพาะยา R พบระดับความดื้อยาเป็นร้อยละ 2.60 และ 35.10 ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่และที่เคยรักษามาก่อนตามลำดับ

ภาพที่ 1 อัตราชุกของการดื้อยาวัณโรคในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ในการเฝ้าระวังรอบที่ 3 พ.ศ. 2549-2550



เพื่อลดปัญหาความผิดพลาดจากการชักประวัติ ในการแยกระหว่างผู้ป่วยใหม่และผู้ป่วยเคยรักษามาก่อน โดยเสนอในรูปของการดื้อยารวม (Combined resistance) พบระดับการดื้อยาวัณโรคหลายขนาน เป็นร้อยละ 6.47 การดื้อยา H (Combined resistance to H) ร้อยละ 14.70 และการดื้อยา R (Combined resistance to R) ร้อยละ 7.30

เมื่อพิจารณาการดื้อยาวัณโรคตามรายภาค (ตารางที่ 2) พบว่าในส่วนของการดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (MDR) ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ภาคกลางพบ ร้อยละ

0.78 ภาคอีสานพบ ร้อยละ 1.06 ภาคเหนือ ร้อยละ 2.93 และภาคใต้ ร้อยละ 3.24 และในทำนองเดียวกัน เพื่อลดปัญหาความผิดพลาดจากการชักประวัติในการแยกระหว่างผู้ป่วยใหม่ และผู้ป่วยเคยรักษามาก่อน โดยพิจารณาในลักษณะของการดื้อยารวม (Combined resistance) เฉพาะการดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (MDR) ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ พบว่าภาคกลางมีระดับการดื้อยาสูงสุด คือ ร้อยละ 9.28 ภาคเหนือ ร้อยละ 5.95 ภาคอีสาน ร้อยละ 4.41 และภาคใต้ ร้อยละ 3.17 ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 การดื้อยาวัณโรครอบที่ 3 แยกตามรายภาค

ITEM	TOTAL		CENTRAL		NORTHEAST		NORTH		SOUTH	
	No.	Pct	No.	Pct	No.	Pct	No.	Pct	No.	Pct
Test Stains	1150	100.00%	383	100.00%	377	10.00%	205	10.00%	185	10.00%
Fully sensitive	970	84.35%	321	83.81%	331	87.80%	174	84.88%	144	77.84%
Any resistance	180	15.65%	62	16.19%	46	12.20%	31	17.82%	41	22.16%
H+R resistance (MDR-TB)	19	1.65%	3	0.78%	4	1.06%	6	2.93%	6	3.24%
Mono-resistance	132	11.48%	50	13.05%	36	9.55%	14	6.83%	32	17.30%
Two drugs resistance	31	2.70%	9	2.35%	6	1.59%	11	5.37%	5	2.70%
Three drugs resistance	10	0.87%	2	0.52%	4	1.06%	3	1.46%	1	0.54%
Four drugs resistance	7	0.61%	1	0.26%	0	0.00%	3	1.46%	3	1.62%
Any H resistance	111	9.65%	39	10.18%	33	8.75%	19	9.27%	20	10.81%
Any R resistance	30	2.61%	6	1.57%	4	1.06%	9	4.39%	11	5.95%

ตารางที่ 3 การดื้อยาวัณโรคแบบดื้อยารวม (Combined drug resistance) รอบที่ 3 แยกตามรายภาค

ITEM	TOTAL		CENTRAL		NORTHEAST		NORTH		SOUTH	
	No.	Pct	No.	Pct	No.	Pct	No.	Pct	No.	Pct
Test Stains	1344	100.00%	474	100.00%	454	10.00%	227	10.00%	189	10.00%
Fully sensitive	1065	79.27%	355	74.89%	375	82.60%	187	82.38%	148	78.31%
Any resistance	279	20.76%	199	25.11%	79	17.40%	40	17.62%	41	21.69%
H+R resistance (MDR-TB)	87	6.47%	44	9.28%	27	5.95%	10	4.41%	6	3.17%
Mono-resistance	154	11.46%	62	13.08%	42	9.25%	18	7.93%	๓	16.93%
Two drugs resistance	50	3.72%	18	3.80%	15	3.30%	12	5.29%	5	2.65%
Three drugs resistance	29	2.16%	16	3.38%	8	1.76%	4	1.76%	1	0.53%
Four drugs resistance	46	3.42%	23	4.85%	14	3.08%	6	2.64%	3	1.59%
Any H resistance	198	14.73%	89	18.78%	61	13.44%	28	12.33%	20	10.58%
Any R resistance	99	7.37%	47	9.92%	28	6.17%	13	5.73%	11	5.82%

วิจารณ์

ข้อมูลจากการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรค รอบที่ 3 ช่วง พ.ศ. 2549 - 2550 การดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (MDR) ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่มีระดับไม่สูงมากนัก เมื่อเทียบกับประเทศอื่น ๆ ในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน โดยที่พบการดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (MDR) ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่เสมอพบร้อยละ 1.65 (เนปาล ร้อยละ 1.2 เมียนมาร์ ร้อยละ 4)⁽¹⁵⁾ สำหรับการดื้อยาหลายขนาน (MDR) ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการรักษามาก่อน พบร้อยละ 34.54 ซึ่งสูงมาก แต่ต้องระมัดระวังเพราะจำนวนผู้ป่วยที่นำมาประเมินมีเพียง 194 ราย ขณะที่จำนวนผู้ป่วยรักษาซ้ำ [Retreatment cases : เฉพาะกลุ่ม relapse] ที่ขึ้นทะเบียนรักษาในระบบแผนงานวัณโรคแห่งชาติในปี พ.ศ. 2545-2548 เป็น 1,818 1,823 1,831 และ 1,784 รายตามลำดับ⁽¹⁶⁾ การเก็บรวบรวมข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้จากการรวบรวมผู้ป่วยที่เคยรักษาในช่วงที่มีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยใหม่ที่กำลังเฝ้าระวังการดื้อยา มิได้มีการคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่างแต่อย่างใด นอกจากนี้ระดับการดื้อยาหลายขนาน (MDR) ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่อาจต่ำกว่านี้ ถ้าหากมีการซักประวัติให้ดี เพราะการซักประวัติที่ไม่ละเอียดพอ การขาดการสอบทานข้อมูล อาจทำให้มีผู้ป่วยที่เคยรักษามาแล้วจำนวนหนึ่ง แต่ผู้ป่วยปกปิดถูกจัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ได้ การเสนอข้อมูลในรูปแบบการดื้อยารวม (Combined drug resistance) จะช่วยลดปัญหาการแยก

ประเภทผู้ป่วยเป็นใหม่หรือเคยรักษาได้ ทั้งนี้ในการเฝ้าระวังการดื้อยารอบที่ 3 นี้ การดื้อยารวมของ MDR เท่ากับ ร้อยละ 6.40 (86/1,344 ราย) ซึ่งจะเป็นตัวที่บอกแนวโน้มการดื้อยาการดื้อยาที่ดีมากกว่าเมื่อนำข้อมูลเกี่ยวกับผลการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรครอบที่ 1-3 มาแสดงเปรียบเทียบดังภาพที่ 2 ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่าในรอบที่ 1 (พ.ศ. 2540 - 2541) และรอบที่ 2 (พ.ศ. 2544 - 2545) พบมีการดื้อยาหลายขนาน (MDR) ในผู้ป่วยรายใหม่เป็น ร้อยละ 2.02 และ 1 ตามลำดับ การที่มีการแกว่งของค่าการดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (MDR) ประกอบกับข้อมูลผลการรักษาที่มีผลสำเร็จการรักษา < ร้อยละ 85 และจำนวนผู้ป่วยรักษาซ้ำที่ไม่ลดลง สะท้อนถึงการดำเนินงานควบคุมวัณโรคยังมีปัญหาด้านประสิทธิภาพในรอบ 10 ปีที่ผ่านมาข้อมูลการดื้อยาใด ๆ โดยเฉพาะการดื้อยาใด ๆ ต่อยา H และ R ซึ่งเป็นยาหลักที่สำคัญในการรักษาวัณโรคก็มีความสำคัญ โดยเฉพาะกรณีที่มีระดับการดื้อยาค่อนข้างสูง เพราะจะส่งผลให้การเลือกสูตรยาที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยทันทีในการเฝ้าระวัง ครั้งที่ 2 นี้ พบการดื้อยาใด ๆ ต่อ H และ R เป็น ร้อยละ 9.70 และ ร้อยละ 2.60 ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบแนวโน้มการดื้อยาใด ๆ บวกยาอื่น ๆ (Each drug + other เช่น H+E, H+S, H+S+E, เป็นต้น) จะเห็นว่าการดื้อยาลักษณะนี้ของยาต่าง ๆ เป็นดังนี้

H+ ยาอื่น เท่ากับ ร้อยละ 12.4, ร้อยละ 9.5, และ ร้อยละ 9.7 ในการเฝ้าระวังการดื้อยาในรอบที่ 1,

2 และ 3 ตามลำดับ

R + ยาอื่น เท่ากับ ร้อยละ 5.72, ร้อยละ 1.46, และ ร้อยละ 2.6 ในการเฝ้าระวังการดื้อยาในรอบที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ

SM + ยาอื่น เท่ากับ ร้อยละ 11.7, ร้อยละ 8.24, และ ร้อยละ 7.5 ในการเฝ้าระวังการดื้อยาในรอบที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ

E + ยาอื่น เท่ากับ ร้อยละ 7.3, ร้อยละ 1.13, และ ร้อยละ 1.7 ในการเฝ้าระวังการดื้อยาในรอบที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ

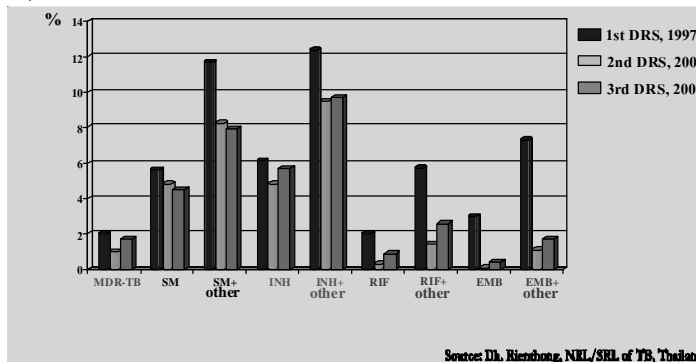
รูปแบบการดื้อยาจะเป็นลักษณะค่อนข้างสูงในรอบที่ 1 ลดลงมากในรอบที่ 2 และเพิ่มเล็กน้อยในรอบที่ 3 เป็นข้อสังเกตว่า การแยกผู้ป่วยในรอบที่ 1 นั้น อาจจะไม่ละเอียดเพียงพอ

การที่มีการดื้อยาแนวที่หนึ่ง (first line drug เช่น H, R, E, S) 3 ตัว และ 4 ตัว เป็น ร้อยละ 9.79 และ ร้อยละ 19.06 ตามลำดับในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อนกรุปกับข้อมูลประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญวิธโรคที่พบว่า การใช้ CAT2 (2HRZE/ 1HRZE/ 5HRE) กับผู้ป่วยวัณโรคที่ล้มเหลวทางการรักษาด้วย CAT1 (2HRZE/ 4HR) มีผลสำเร็จต่ำกว่า ร้อยละ 50 ทำให้แผนงานวิธโรคแห่งชาติควรทบทวนว่า CAT2 ยังสมควรใช้กับผู้ป่วยรักษาซ้ำ โดยเฉพาะกลุ่มที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา CAT1 อีกหรือไม่ พิจารณาตามตรรกะดูเสมือนไม่น่าใช่ เพราะมีปัญหาดื้อยา 4 ตัว สูงถึงเกือบ ร้อยละ 20 อย่างไรก็ตาม การศึกษาอย่างเป็นระบบน่าจะให้คำตอบได้ ยังมีประเด็นที่ต้องพิจารณาเพิ่มเติมอีก เพราะในกลุ่มผู้ป่วยรักษาซ้ำ ยังรวมทั้งผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (Relapse) และผู้ป่วยขาดยา > 2 เดือนกลับมาเป็นซ้ำ (Treatment Failure) 2 เปรียบเทียบอัตราของการดื้อยาวัณโรคในการเฝ้าระวังรอบที่ 1, 2 และ 3

ter Default Smear Positive) ด้วย กรณี Relapse ยังคงเป็นไปได้ที่จะใช้ยา CAT2 กับผู้ป่วย แต่ในกรณีของ TAD. SS. Positive คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาหลักฐานเชิงประจักษ์ (Evidence base) มาสนับสนุนการตัดสินใจต่อไป

ในสถานการณ์ที่มีการดื้อยา 3-4 ตัว ค่อนข้างสูงในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติรักษามาก่อน หรือในพื้นที่ที่มีระดับการดื้อยา H ค่อนข้างสูง ผู้เชี่ยวชาญเสนอแนะให้มีการทบทวนสูตรยารักษาซ้ำ (CAT2) ตลอดจนประสิทธิภาพของระบบยา CAT1, CAT3 ซึ่งมีการใช้ยา H กับ R ในระยะต่อเนื่อง สำหรับประเทศไทยผลการรักษาหายเมื่อใช้ยา CAT1 และ CAT3 ยังอยู่ในระดับที่รับได้ แต่ถ้ามียกระดับการดื้อยา R สูงด้วยแล้ว ผลการรักษาจะไม่ดี⁽¹⁷⁾

นอกจากนี้ถ้าหากจะมีการเปรียบเทียบการดื้อยาชนิดดื้อยาใดๆ (Any Resistance) ตามรูปที่ 2 จะเห็นว่า สำหรับ H การดื้อยาลักษณะนี้มีแนวโน้มลดลง กล่าวคือในการเฝ้าระวังรอบที่ 1 การดื้อยาลักษณะนี้มีระดับที่ร้อยละ 12.4 ขณะที่รอบที่ 2 อยู่ที่ ร้อยละ 9.5 และรอบที่ 3 อยู่ที่ ร้อยละ 9.7 ซึ่งเป็นระดับที่ไม่สูงมากนัก ส่วน R ก็มีลักษณะคล้ายกัน คือ รอบที่ 1 อยู่ที่ระดับ ร้อยละ 5.72 รอบที่ 2 อยู่ที่ ร้อยละ 1.4 และรอบที่ 3 อยู่ที่ ร้อยละ 2.6 ซึ่งก็มีแนวโน้มลดลงเช่นกัน สำหรับ SM ในรอบที่ 1 การดื้อยา ชนิด Any drug resistance อยู่ที่ ร้อยละ 11.7 รอบที่ 2 อยู่ที่ ร้อยละ 8.74 และรอบที่ 3 อยู่ที่ ร้อยละ 7.5 แนวโน้มลดลง ส่วน EMB ในรอบที่ 1 อยู่ที่ ร้อยละ 7.3 รอบที่ 2 อยู่ที่ ร้อยละ 1.13 รอบที่ 3 อยู่ที่ ร้อยละ 1.7 ซึ่งมีแนวโน้มลดลงเช่นกัน คำอธิบายที่อาจเป็นไปได้ คือ การแยกประเภทผู้ป่วยในรอบที่ 1 ไม่ละเอียดพอทำให้มีผู้ป่วยที่เคยรักษาถูกรวมในกลุ่มผู้ป่วยใหม่



Source: Dr. Nienchong, NKL/SRL of TB, Thailand

การที่ผลการสำรวจแสดงว่ามีแนวโน้มลดลงของการดื้อยาชนิด Any resistance ในยา first line ทั้ง 4 ตัว (H, R, S, E) เป็นสัญญาณที่ดีต่อแผนงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ แต่พึงระวังในการเฝ้าระวังการดื้อยา รอบที่ 1 อาจมีการจัดเอาพวกที่เคยมีประวัติการรักษาเข้ามาอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ได้ ซึ่งถ้าเป็นเช่นนั้นจริงแนวโน้มการดื้อยาอาจไม่ลดลง แต่กำลังเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ ก็ได้

ในส่วนของการดื้อยารวม (Combined drug resistance) แยกตามภูมิภาค (ตารางที่ 2) พบว่าภาคกลางมีปัญหาต่อยาหลายขนาน (MDR) ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่เท่ากับร้อยละ 0.78 ขณะที่ภาคอีสานเท่ากับร้อยละ 1.06 ส่วนภาคเหนือ เป็นร้อยละ 2.93 และภาคใต้เป็นร้อยละ 3.24 ซึ่งสูงที่สุด ระดับการดื้อยาหลายขนานในภาคเหนือ ซึ่งค่อนข้างสูง เมื่อเปรียบเทียบกับภาคกลาง และภาคอีสานน่าจะอธิบายได้จากการที่พื้นที่ภาคเหนือมีปัญหาระบาดของ HIV มานาน และอยู่ในระดับสูง ซึ่งลักษณะนี้พบได้ในภูมิภาคอื่น ๆ เช่นกัน สำหรับภาคใต้ซึ่งมีระดับการดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยใหม่ค่อนข้างสูงที่ระดับร้อยละ 3.24 ยังมีข้อสงสัย เพราะมีผลสำเร็จในการรักษาวัณโรคในพื้นที่ภาคใต้ ไม่ได้แตกต่างกับในพื้นที่อื่น ๆ ของประเทศ ในช่วงเวลาที่ผ่านมา ทั้งพื้นที่ภาคใต้มีปัญหาระบาดของ HIV ค่อนข้างช้าและต่ำกว่าภูมิภาคอื่น เหตุผลที่น่าจะอธิบายได้คือในการเก็บข้อมูลนั้น มีความผิดพลาดโดยที่มีการรวมเอาผู้ป่วยที่มีประวัติเคยรักษามาก่อนเข้ามาอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ ซึ่งข้ออธิบายนี้สะท้อนให้เห็นชัดเจนเมื่อพิจารณาการดื้อยาหลายขนานในลักษณะรวม (Combined drug resistance of MDR ตารางที่ 3) โดยที่ภาคกลางจะมีลักษณะการดื้อยาหลายขนานในลักษณะรวม (Combined drug resistance of MDR) เท่ากับร้อยละ 9.26 ภาคอีสาน ร้อยละ 5.95 ภาคเหนือ ร้อยละ 4.41 และภาคใต้ ร้อยละ 3.17 ตามลำดับ

การแปลผลโดยพิจารณาจากระดับการดื้อยาหลายขนานในลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย (ใหม่ หรือเคยรักษามาก่อน) และพิจารณาในลักษณะการดื้อยารวม (Combined drug resistance) จะทำให้ภาพการดื้อยาที่ชัดเจนมากกว่าที่จะพิจารณาจากข้อมูลใดข้อมูลหนึ่ง เพราะจะช่วยลด

ปัญหาการแยกประเภทกลุ่มผู้ป่วยใหม่ และผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อนได้

จากข้อมูลการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรคที่ได้ดำเนินการโดยประเทศต่าง ๆ ผู้เชี่ยวชาญได้นำไปประมาณการว่าจะมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานเป็นจำนวนเท่าไร เช่น ประเทศไทยน่าจะมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR.TB) ในผู้ป่วยรายใหม่เป็น 843 ราย (พ.ศ. 2547)⁽¹⁵⁾ (Estimated number of MDR TB cases 95% CI : 376 - 1432) หรือจำนวนวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR.TB) ในผู้ป่วยรายใหม่เป็น ร้อยละ 0.9 ของผู้ป่วยรายใหม่ทั้งหมด (ผู้ป่วยรายใหม่ทั้งหมดมี 90,607 ราย ในปี 2547) ในขณะที่เดียวกันก็ได้มีการประมาณจำนวนผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR) ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อนด้วย เช่น ประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2457 น่าจะมีผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่ากับ 568 ราย (327-855 ราย CI ร้อยละ 95 จากจำนวนผู้ป่วย 2,792 ราย) หรือจำนวน ร้อยละ ของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติรักษามาก่อนเท่ากับ ร้อยละ 20.3 (ร้อยละ 95 CI) เป็นต้น และจากการประมาณการนี้เองพอสรุปได้ว่า ในปี พ.ศ. 2547 ประเทศไทยน่าจะมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR.TB) ประมาณ 1,411 ราย ข้อมูลนี้จะเป็นประโยชน์ ต่อการวางแผนจัดการกับปัญหาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ทั้งในด้านของการบริหารจัดการและงบประมาณต่อไป

สำหรับประเทศไทยปัญหาการระบาดของเชื้อ HIV ก่อรูปกับผลการรักษาในผู้ป่วยวัณโรคยังต่ำกว่า ร้อยละ 85 ทำให้มีโอกาที่ปัญหาการดื้อยาวัณโรคหลายขนานทวีความรุนแรงขึ้น การเร่งรัดดำเนินการตามข้อเสนอขององค์การอนามัยโลกในการจัดการกับปัญหาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน เช่น การหยุด/ ชล่อ จำนวนผู้ป่วย MDR (Turn off the tap of MDR) โดยกลับไปหาหลักการควบคุมวัณโรคพื้นฐาน (Basic TB Control - DOTS Strategy) และการรักษาผู้ป่วย MDR ที่มีอยู่อย่างมีประสิทธิภาพ เป็นความจำเป็นเร่งด่วนที่ต้องดำเนินการทันที⁽⁶⁾

การผสมผสานกิจกรรมระหว่างเอดส์และวัณโรคก็เป็นเรื่องที่ต้องกระทำควบคู่กันไปเช่นกัน

มิฉะนั้นคงเป็นการยากที่จะสกัดไม่ให้ปัญหาวัณโรค ตื้อยาหลายขนานเป็นปัญหาของการควบคุมวัณโรค ประเทศไทยต่อไป

การเพาะเชื้อและการทดสอบความไวของเชื้อ ต่อยา (Culture and Drug Susceptibility Test DST) สำหรับผู้ป่วยวัณโรคทุกราย เป็นแนวทางมาตรฐาน (Gold Standard) เพื่อการวินิจฉัย และเฝ้าระวังการดื้อยา อย่างไรก็ดี ข้อเสนอแนะนี้ไม่สามารถปฏิบัติได้ในประเทศส่วนใหญ่ เพราะมีข้อจำกัดในงบประมาณที่ต้องลงทุนเพื่อพัฒนาหน่วยชั้นสูตรใหม่ซึ่งมีความสามารถในการรองรับปริมาณเสมหะที่จะส่งตรวจเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยา การขยายงานในลักษณะเป็นขั้น ๆ (phase expansion) น่าจะเป็นแนวทางที่เหมาะสมกับประเทศไทย องค์การอนามัยโลก เสนอแนะให้ทำการสำรวจเป็นระยะ ๆ (Periodic Survey) ในผู้ป่วยวัณโรคใหม่เพื่อจะได้ทราบถึงแนวโน้มการดื้อยาใน Global Plan to Stop TB 2006 - 2015 ได้วางเป้าหมายว่าใน ค.ศ. 2015 (พ.ศ. 2558) ผู้ป่วยวัณโรครักษาซ้ำ และกลุ่มเสี่ยงต่างๆ เช่น ผู้ป่วย ลมหลังจากการรักษาด้วยระบบยา CAT1 (2HRZE/4HR) และผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสผู้ป่วย MDR.TB จะต้องได้รับการตรวจเพาะเชื้อและทดสอบความไวของยาดัว⁽¹⁵⁾

ความก้าวหน้าด้านการวินิจฉัย ทำให้วิธีการตรวจทางจีโนไทป์ (Genotype method) อาจมีบทบาทเพิ่มขึ้นในการตรวจการดื้อยา R โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีปัญหาการดื้อยาหลายขนานค่อนข้างสูง ถึงแม้ว่าการใช้เทคนิคในลักษณะการตรวจปกติยังคงค่อนข้างจำกัด เพราะค่าใช้จ่ายในการตรวจที่ยังสูง และยังคงอาศัยความชำนาญพิเศษของเจ้าหน้าที่ชั้นสูตรด้วย แต่ในอนาคต คาดว่าการตรวจด้วยวิธีที่รวดเร็ว (Rapid tests) ต่างๆ จะมีบทบาทมากขึ้นในเรื่องของการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา(DST)⁽¹⁸⁻²⁰⁾ ต่อไปแนวคิดในการตรวจหาการดื้อยาต่อ R ด้วยวิธีที่รวดเร็วมีประโยชน์มาก เพราะเป็นเสมือนตัวแทน (Proxy) ของภาวะการดื้อยาหลายขนานได้ และจะมีความจำเป็นมากขึ้นในพื้นที่ที่มีปัญหาการดื้อยาวัณโรคหลายขนานอยู่ในระดับสูง⁽²¹⁾ การวินิจฉัยที่

รวดเร็วนำไปสู่การดูแลรักษาที่เหมาะสม และหลีกเลี่ยงการเพิ่มการดื้อยาได้(Prevent additional resistance)

เอกสารอ้างอิง

1. WHO Report 2007. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. WHO
2. Dyec, Watt Cj, Bleed DM, et al. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence and death globally. JAMA 2005; 293: 2767-75.
3. Maher D, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. Clin Chest Med 2005; 26: 167-82.
4. Raviglione MC, Harries AD, Msiska R, et al. Tuberculosis and HIV; current status in Africa. AIDS 1997; 11 (supply B): 115-23.
5. Ivan Bastian, Françoise Portaels. Multidrug-resistant Tuberculosis. Kluwer Academic Publishers Dordrecht /Boston /London 2000.
6. Guideline for the Programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/ HTM/ TB/ 2006. 361.
7. Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. BMJ 1948; 2: 1009- 15.
8. Mitchison DA. Development of streptomycin resistance isolates of tubercle bacilli in pulmonary tuberculosis. Thorax 1950; 4: 144.
9. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1965; 92: 687-703.
10. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in case of patients with tuberculosis. JAMA 1993; 270: 65-68
11. Kochi A, Vareldzis B, Syblo K. Multi- drug resistant tuberculosis and its control Res Microbiol 1993; 73: 219- 24.

12. Espinal MA, Kim SJ, Saurez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000; 283: 2537-45.
13. WHO. Guideline for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/ CDS/ CSR/ RMD/ 2003.3 Geneva: WHO 2003.
14. Mohamed Abdel Aziz, Abigail Wright, Adalbert Lazlo et al. The WHO/ International Union Against Tuberculosis And Lung Disease Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 2006; 368: 2142-54.
15. Drug resistance Tuberculosis in the South-East Asia Region. Status Report WHO, December 2007.
16. Tuberculosis in Thailand. Epidemiology and Program Performance 2001-2005, Department of Disease Control. Ministry of Public Health.
17. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report NO.3. The WHO/ IUATLD Global project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. 1999-2002.
18. Hillemann D, Weizenegger M, Kubica T, Richter E, Niemann S. Use of the genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampicine and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis complex isolates. *J Clin Microbiol.* 2005 Aug; 43(8): 3699-703.
19. Cavusoglu C, Turhan A, Akinci P, Soyler I. Evaluation of the Genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampicin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates *J Clin Microbiol.* 2006 Jul; 44(7): 2338-42.
20. Miotto P, Piana F, Penati U et al. Use of genotype MTBDR assay for molecular detection of rifampicin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical strains isolated in Italy. *J Clin Microbiol.* 2006 July; 44(7): 2485-91.
21. Cohn DL, Bustero F, Raviglione MC. Drug resistance in tuberculosis: review of the worldwide situation and WHO/ IUATLD'S Global Surveillance Project. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 1): S 121-30.