

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การกระจายตัวของยีนดื้อยา Rifampicin และ Isoniazid ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงวัณโรคดื้อยา โดยวิธี Line probe assay

Distribution of Rifampicin and Isoniazid resistant genes in tuberculosis resistant patients by Line Probe Assay.

อรุณรัศมี อร่ามทิพย์ วทบ. (จุลชีววิทยา)	Arunratsamee Aramthip B.Sc. (Applied microbiology)
อนุกุล บุญคง วทบ. (เทคนิคการแพทย์)	Anugoon Bunkhong B.Sc. (MT)
ปฐมพงศ์ แย้มปั้น วทบ. (เทคนิคการแพทย์)	Patompong Yampun B.Sc. (MT)
วุฒิชัย ปัญญาสิทธิ์ วทบ. (เทคนิคการแพทย์)	Wutthichai Punyasit B.Sc. (MT)
วีรลักษณ์ สายต่างใจ วทบ. (เทคนิคการแพทย์)	Veeralak Saytangjai B.Sc. (MT)

บทคัดย่อ

ผลจากการสำรวจเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาของประเทศไทยครั้งที่ 4 (ปี 2555-2556) พบอัตราของวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ในผู้ป่วยรายใหม่ร้อยละ 2 และมีอัตราการดื้อยาหลายขนานในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนสูงมากถึงร้อยละ 18.88 ข้อมูลดังกล่าวนำมาสู่การศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง (Cross-sectional descriptive study) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการแพร่กระจายของยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนานจากการตรวจวิเคราะห์หายีนดื้อยา Isoniazid และ Rifampicin โดยวิธี Line probe assay (LPA) ในกลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการดื้อยารักษาวัณโรค (Risk group of MDR-TB) ระหว่างเดือน เมษายน 2559 ถึง เดือน มีนาคม 2560 จากผลการวิจัยพบว่า เมื่อตรวจไม่พบยีนดื้อยา Rifampicin ในตัวอย่างแล้ว ส่วนใหญ่จะตรวจไม่พบยีนดื้อยา Isoniazid ไปด้วย ในขณะเดียวกัน การตรวจพบยีนดื้อยา Rifampicin ในตัวอย่าง จะตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนาน (Multi-drug resistance genes) คือ ยีนดื้อยา Isoniazid และ Rifampicin ร่วมกัน ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.010$) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนาน ส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยอายุไม่เกิน 60 ปี หรือวัยทำงาน และเป็นกลุ่มเสี่ยงประเภท On-treatment ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p\text{-value} = 0.036$) สำหรับรูปแบบการกลายพันธุ์แบบปกติซึ่งตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคเท่านั้น กับรูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนซึ่งตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคร่วมกับยีนดั้งเดิม (Wild type) ที่เกิดขึ้นจากการตรวจ

วิเคราะห์ด้วยวิธี LPA สามารถเกิดขึ้นได้ ทั้งในการตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคขนานเดียว (Mono-drug resistant genes) หรือการตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนาน โดยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 1.000$) ความรู้ที่ได้จากผลการวิจัยในครั้งนี้ก็นำประยุกต์ใช้ร่วมกับแนวทางการคัดกรองเพื่อค้นหาผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานในเขตสุขภาพที่ 3 และเป็นแนวทางการปฏิบัติงานในการตรวจวิเคราะห์ยีนดื้อยาด้วยเทคนิค LPA สำหรับงานห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ในโอกาสต่อไป

Abstract

The 4th Thailand Tuberculosis (TB) Surveillance (2012–2013) showed the high rate (18.88) of multi-drug resistant tuberculosis in new patients, who had been treated. In this study, we determined spread of multiple drug resistant tuberculosis genes based on the Line Probe Assay (LPA) during April 2016 to March 2016. The cross-sectional descriptive study was designed to analyze the drug resistance gene in patients at risk group of MDR-TB. We found that most of the samples with undetected rifampicin resistant genes was also undetected for Isoniazid resistant gene. Rifampicin-resistant genes was significantly associated with multiple-drug resistance genes ($p\text{-value} < 0.010$). Multiple-drug resistant genes were significantly found in patients who was under the age of 60 years (working age) and were classified as on-treatment ($p\text{-value} = 0.036$). The analysis of mutation pattern based on LPA showed that drug resistance genes detected with wild type gene in the detection of mono-drug resistant genes or the detection of multi-drug resistant genes were no statistically significant differences ($p\text{-value} = 1.000$). The knowledge gained from this study might be applied with screening methods for the detection of multiple drug resistant TB patients in the 3rd Health Area and to be used as a guideline for detection of resistant genes using LPA technique for the medical laboratory, Office of Disease Prevention and Control 3.

ประเด็นสำคัญ

เชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน

Line probe assay

ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อ วัณโรคดื้อยา

Keywords

MDR-TB

LPA

Risk group of MDR-TB

บทนำ

ปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือ Multi-drug resistance TB (MDR-TB) เป็นวิกฤตการณ์ด้านสาธารณสุขทั่วโลก วัณโรคชนิดนี้จะดื้อยาอย่างน้อยสองขนาน คือ Isoniazid และ Rifampicin ซึ่ง 6 ประเทศในกลุ่ม 30 ประเทศที่มีวัณโรคดื้อยาหลายขนานสูง อยู่ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ได้แก่ บังคลาเทศ เกาหลีเหนือ อินเดีย อินโดนีเซีย เมียนมาร์ และประเทศไทย¹ ซึ่งคาดประมาณผู้ป่วยวัณโรครายใหม่คิดเป็น 171 ต่อประชากรแสน แต่พบว่ามีอัตราการตรวจพบ (Detection rate) เพียงร้อยละ 55.3 เท่านั้น ซึ่งสาเหตุของอัตราการตรวจพบต่ำที่ประการหนึ่งที่สำคัญ คือ ห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยวัณโรคยังขาดเครื่องมือการตรวจวิเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพ²

นอกจากนี้ยังพบว่า ผลการสำรวจเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาของประเทศไทยครั้งที่ 4 (ปี 2555-2556) พบอัตราของวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ในผู้ป่วยรายใหม่ร้อยละ 2 ซึ่งยังไม่สูงมากนัก แต่กลับพบอัตราการดื้อยาหลายขนานในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนสูงมากถึงร้อยละ 18.88³ ย่อมแสดงให้เห็นว่ามีการกระจายตัวของยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนานในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (Risk group of MDR-TB)⁴

ในปัจจุบัน งานห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ สามารถทำการตรวจหายีนดื้อยาของเชื้อวัณโรคโดยเทคนิค Line probe assay (LPA) เริ่มตั้งแต่ปีงบประมาณ 2559 โดยเน้นการตรวจหายีนดื้อยาในกลุ่มยารักษาวัณโรคลำดับแรก (First-line anti-tuberculosis drugs) ได้แก่ Isoniazid และ

Rifampicin ทำให้ขณะนี้สามารถให้บริการตรวจวิเคราะห์ค้นหาคำการติดเชื้อวัณโรคดื้อยาขนานเดียว (Mono-drug resistance TB) รวมทั้งเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ให้แก่โรงพยาบาลเครือข่ายต่างๆ ในเขตสุขภาพที่ 3 ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น อย่างไรก็ตามในการแปลผลยีนดื้อยาของเชื้อวัณโรคไม่ได้พบแต่เพียงรูปแบบการกลายพันธุ์แบบปกติ ซึ่งควรตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคเท่านั้น กลับพบรูปแบบการกลายพันธุ์ที่ไม่ตรงตามหลักการ เนื่องจากตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคร่วมกับยีนดั้งเดิม (Wild type) เป็นจำนวนมาก รูปแบบการการพันธุ์เช่นนี้ แม้จะแปลผลได้ว่าตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรค แต่ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ามีการกระจายตัวอย่างใดในกลุ่มตัวอย่างที่ตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคขนานเดียว (Mono-drug resistant genes) กับการตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนาน (Multi-drug resistant genes)

วัตถุประสงค์การวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษายีนดื้อยารักษาวัณโรคลำดับแรก (First-line antituberculosis) ได้แก่ Isoniazid และ Rifampicin ในด้านการกระจายตัว ความเกี่ยวข้องกับข้อมูลด้านอื่น ได้แก่ อายุ และประเภทการรักษาของกลุ่มเสี่ยง รวมถึงการศึกษา รูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนดื้อยา ทั้งการกลายพันธุ์แบบปกติ และการกลายพันธุ์ที่ตรวจพบยีนดื้อยาร่วมกับยีนดั้งเดิม (Wild type)⁶ ที่เกิดขึ้นจริงจากการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ว่ามีความแตกต่างกันในการตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคขนานเดียว (Mono-drug resistant genes) กับการตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนาน (Multi-drug resistant genes) หรือไม่

คำนิยามที่ใช้ในการวิจัย

กลุ่มยารักษาวัณโรคลำดับแรก (First line anti-tuberculosis drugs) หมายถึง ยารักษาวัณโรคชนิดรับประทานแนวที่ 1 ได้แก่ Isoniazid (INH, H) , Rifampicin (R) , Pyrazinamide (Z) , Ethambutol (E) ยกกลุ่มนี้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดและผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดีที่สุด ดังนั้น ถ้าผลการตรวจทดสอบความไวต่อยา (Drug susceptibility testing, DST) และการตอบสนองทางคลินิกบ่งชี้ว่าผู้ป่วยยังตอบสนองต่อยาควรเลือกใช้ยากกลุ่มนี้ร่วมด้วยในการรักษา

วัณโรคดื้อยาชนิดเดียว (Mono-drug resistant TB) หมายถึง เชื้อวัณโรคที่ดื้อยาเพียงชนิดเดียวในกลุ่ม First line anti-tuberculosis drugs เช่น ดื้อต่อยา Isoniazid หรือ Rifampicin ตัวใดตัวหนึ่ง

วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (Multi-drug resistant TB or MDR-TB) หมายถึง เชื้อวัณโรคดื้อที่ดื้อยา Isoniazid (H) และ Rifampicin (R) พร้อมกันและอาจจะดื้อต่อยาชนิดอื่นๆ ด้วยหรือไม่ก็ได้ ซึ่งยา H และ R ถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาวัณโรค

ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (Risk group of MDR-TB) ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยต่างๆ ดังต่อไปนี้

- กลุ่ม Re-treatment หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่เคยได้รับการรักษามาก่อนแล้วกลับมาเป็นซ้ำ (Relapse) หรือ ผู้ป่วยกลับมารักษาซ้ำหลังขาดยา (After loss to follow-up)
- กลุ่ม On-treatment หรือ Persister หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่กำลังรักษาด้วยสูตรยาสำหรับผู้ป่วยใหม่ 6 เดือน หรือได้รับการรักษาด้วยสูตร

ยารักษาซ้ำ 8 เดือน เมื่อรักษาไปแล้วปรากฏว่าผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น (เดือนที่ 2-3) ยังตรวจพบเชื้ออยู่

- กลุ่ม Pre-treatment หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วย MDR-TB โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็นผู้สัมผัสร่วมบ้าน (household MDR contacts) มีโอกาสสูงที่จะรับเชื้อ MDR-TB
- การดื้อยาของเชื้อวัณโรค (Drug resistance in TB) หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของยีน (Mutation) ที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยารักษาวัณโรค สามารถเกิดขึ้นได้ในหลายรูปแบบ เช่น Point mutation, Insertion, deletion และ full-gene deletion จึงเกิดการแปลรหัส mRNA ที่ผิดไป เป็นผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์หรือโมเลกุลเป้าหมายต่างๆ ภายในตัวเชื้อที่ยารักษาวัณโรคจะต้องไปออกฤทธิ์

วิธีการศึกษา

1.การรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนดื้อยาจากสิ่งส่งตรวจ ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงวัณโรคดื้อยา ได้แก่ กลุ่ม Re-treatment, On-treatment และ Pre-treatment ของโรงพยาบาลต่างๆ ในเขตสุขภาพที่ 3 ด้วยวิธี Line probe assay (LPA) จำนวนทั้งสิ้น 104 ราย ในระหว่างเดือน เมษายน 2559 ถึง เดือน มีนาคม 2560

2. ขั้นตอนการศึกษา

การตรวจหายีนดื้อยารักษาวัณโรคโดยวิธี Line probe assay (LPA) อาศัยหลักการ Polymerase chain reaction (PCR) เพื่อเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมของเชื้อวัณโรค ร่วมกับหลักการ Hybridization โดยใช้ยีนที่จำเพาะ (Specific oligonucleotide probe) ที่ติดฉลากด้วยสาร Biotin ได้แก่ กลุ่ม Mutant probe ต่างๆ เพื่อตรวจจับชิ้นส่วน Nucleotide ในยีนของเชื้อวัณโรคที่เกิดการกลายพันธุ์ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อยา จะปรากฏเป็นแถบสีเกิดขึ้นบนแถบทดสอบบริเวณที่แปลผลการตรวจพบยีนดื้อยา ขณะเดียวกันจะทำให้กลุ่ม

Wild type probe ไม่สามารถจับกับยีนดั้งเดิม (Wild type gene) ได้เนื่องจากเกิดการกลายพันธุ์ไปแล้ว จึงทำให้ไม่ปรากฏแถบสีเกิดขึ้นบนแถบทดสอบบริเวณที่แปลผลการตรวจพบยีนดั้งเดิม

3. การวิเคราะห์ผลทางสถิติ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง (Cross-sectional descriptive study) ซึ่งวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ และสถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Fisher's Exact Test โดยกำหนดค่าความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 ยีนกลายพันธุ์ดื้อยารักษาวัณโรคที่ตรวจพบโดยเทคนิค Line probe assay (n = 104)

ยีนกลายพันธุ์ดื้อยา	Rifampicin wild type genes	Rifampicin resistant genes
Isoniazid wild type genes	87 (91.6%)	1 (11.1%)
Isoniazid resistant genes	8 (8.4%)	8 (88.9%)
$\alpha = 0.05$, p-value < 0.010		

ข้อมูลในตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่า เมื่อตรวจไม่พบยีนดื้อยา Rifampicin แล้ว ส่วนใหญ่จะตรวจไม่พบยีนดื้อยา Isoniazid ไปด้วย คิดเป็นร้อยละ 91.6% หากตรวจพบยีนดื้อยา Rifampicin แล้ว ส่วนใหญ่จะตรวจพบยีนดื้อยาทั้งสองขนาน (Multi-drug resistant genes) คิดเป็นร้อยละ 88.9 ทดสอบด้วย Fisher's exact Test ได้ค่า p-value < 0.010

ตารางที่ 2 กลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบยีนดื้อยาหลายขนานจำแนกตามอายุและประเภทกลุ่มเสี่ยง (n = 8)

กลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบยีน	กลุ่มอายุ	กลุ่มอายุ
ดื้อยาหลายขนาน	ไม่เกิน 60 ปี	เกิน 60 ปี
Re-treatment	0 (0.0%)	1 (12.5%)
On-treatment	6 (75.0%)	0 (0.0%)
Pre-treatment	0 (0.0%)	1 (12.5%)

$\alpha = 0.05$, p-value = 0.036

ข้อมูลในตารางที่ 2 แสดงให้เห็นว่า กลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนาน ส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยอายุไม่เกิน 60 ปี และเป็นกลุ่มเสี่ยงประเภท On-treatment คิดเป็นร้อยละ 75.0 ทดสอบด้วย Fisher's exact Test ได้ค่า p-value = 0.036

ตารางที่ 3 รูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนดื้อยารักษาวัณโรค (n = 17)

รูปแบบการกลายพันธุ์ของ	การกลายพันธุ์	พบ Mutant band ร่วม กับ Wild type band
ยีนดื้อยารักษาวัณโรค	แบบปกติ	
Mono-drug resistant genes (H or R)	5 (55.6%)	4 (50.0%)
Multi-drug resistant genes (MDR)	4 (44.4%)	4 (50.0%)

$\alpha = 0.05$, p-value = 1.000

ข้อมูลในตารางที่ 3 แสดงให้เห็นว่า รูปแบบการกลายพันธุ์แบบปกติ ซึ่งตรวจพบเพียงยีนดื้อยารักษาวัณโรคและตรวจไม่พบยีนดั้งเดิม (Wild type) ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มยีนดื้อยารักษาวัณโรคขนานเดียว (Mono-drug resistant genes) คิดเป็นร้อยละ 55.6 และกลุ่มยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนาน (Multi-drug resistant genes) คิดเป็นร้อยละ 44.4 ขณะเดียวกัน รูปแบบการกลายพันธุ์ซึ่งตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคร่วมกับยีนดั้งเดิม (Presence of mutant bands with their corresponding wild type band) ก็ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มยีนดื้อยารักษาวัณโรคเช่นกัน คิดเป็นร้อยละ 50 ทดสอบด้วย Fisher's exact Test ได้ค่า p-value = 1.000

สรุปและอภิปรายผล

ผลการวิจัยพบว่า เมื่อตรวจไม่พบยีนดื้อต่อยา Rifampicin แล้ว ส่วนใหญ่จะตรวจไม่พบยีนดื้อต่อยา Isoniazid ไปด้วย ในขณะที่เดียวกัน หากตรวจพบยีนดื้อต่อยา Rifampicin แล้ว ย่อมมีโอกาสตรวจพบยีนดื้อต่อยารักษาวัณโรคหลายขนาน (Multi-drug resistance genes) ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Muhammad Osman และ คณะ ซึ่งพบว่า ตัวอย่างเสมหะที่ให้ผลบวกด้วยวิธี GeneXpert MTB/RIF และทดสอบการดื้อต่อยา Rifampicin ด้วยการเพาะเชื้อ จำนวน 184 ตัวอย่าง เมื่อทดสอบด้วยเทคนิค Line probe assay (LPA) สามารถตรวจพบยีนดื้อต่อยารักษาวัณโรคหลายขนาน จำนวน 159 ราย คิดเป็นร้อยละ 86.4 ขณะที่ 25 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 13.6 ตรวจพบยีนดื้อยา Rifampicin เพียงขนานเดียว⁷

กลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนาน ส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยอายุไม่เกิน 60 ปี หรือวัยทำงาน และเป็นกลุ่มเสี่ยงประเภท On-treatment ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน เนื่องจากการดื้อต่อยาของเชื้อวัณโรค หนึ่งในสาเหตุดังกล่าวคือการได้รับเชื้อดื้อยามาจากบุคคลอื่นที่ติดเชื้อ กลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ที่มีผลการตรวจเสมหะในเบื้องต้นให้ผลเป็นบวก และไม่ได้ถูกจัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงประเภท Pre-treatment ทำให้ไม่สามารถทราบได้ว่ามีการติดเชื้อมาหรือไม่ว่าจะสิ้นสุดระยะเข้มข้นของการรักษา เมื่อได้รับการรักษาด้วยกลุ่มยารักษาวัณโรคลำดับแรก (First-line anti-tuberculosis drugs) จึงอาจทำให้กลุ่มเชื้อที่มีความไวต่อยาบางส่วนถูกกำจัดหมดไป แต่กลุ่มเชื้อที่ดื้อต่อยารักษาวัณโรคยังคงหลงเหลืออยู่ ส่งผล

ให้การรักษาไม่หายขาดและยกระดับกลายเป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงประเภท On-treatment⁸ ในที่สุด

รูปแบบการกลายพันธุ์แบบปกติ ซึ่งตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคเท่านั้น กับรูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนซึ่งตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคร่วมกับยีนดั้งเดิม (Presence of mutant bands with their corresponding wild type band) สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งในการตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคขนานเดียว (Mono-drug resistant genes) และการตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนาน (Multi-drug resistant genes) โดยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หนึ่งในสาเหตุของรูปแบบการกลายพันธุ์ที่ไม่ใช่รูปแบบปกติเกิดจากกลุ่มเชื้อวัณโรค 2 คุณลักษณะ (Heteroresistance)⁶ ซึ่งเป็นกลุ่มเชื้อที่มีเชื้อไวต่อยาและดื้อต่อยาอยู่ปะปนกัน แม้จะมาจากโคลนีเดียวกันก็ตาม จากการศึกษาของ Parveen Kumar⁹ และคณะ พบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ตรวจพบยีนดื้อต่อยา Rifampicin (Rifampicin mono-drug resistant genes) จำนวน 81 ราย พบกลุ่มเชื้อวัณโรค 2 คุณลักษณะที่ดื้อต่อยา Rifampicin (Rifampicin heteroresistance) จำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 32 สำหรับกลุ่มตัวอย่างที่ตรวจพบยีนดื้อต่อยา Isoniazid (Isoniazid mono-drug resistant genes) จำนวน 39 ราย พบกลุ่มเชื้อวัณโรค 2 คุณลักษณะที่ดื้อต่อยา Isoniazid (Isoniazid heteroresistance) จำนวน 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.2 ราย และในกลุ่มตัวอย่างที่ตรวจพบยีนดื้อยารักษาวัณโรคหลายขนาน (Multi-drug resistant genes) จำนวน 103 ราย พบ Rifampicin heteroresistance จำนวน 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.2 และพบ Isoniazid heteroresistance จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.3

ข้อเสนอแนะ

ผลการวิจัยนี้ดำเนินการกับกลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความเสี่ยงต่อการดื้อยารักษาวัณโรคจากโรงพยาบาลต่างๆ ในเขตสุขภาพที่ 3 อาจเป็นแนวคิดเพื่อนำไปพัฒนาต่อยอด หรือศึกษาในกลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความเสี่ยงต่อการดื้อยารักษาวัณโรคของเขตสุขภาพอื่นๆ ทั้งนี้หากพบกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากขึ้น อาจสามารถวิเคราะห์ข้อมูลได้ถึงลักษณะการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งโคดอนต่างๆ (D516V H526Y, H526D, S531L, S315T1, C15T) ก็ได้ นอกจากนี้ อาจมีการศึกษาการตรวจหายีนดื้อยารักษาวัณโรคในกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่ใช่กลุ่มเสี่ยง ซึ่งให้ผลการตรวจเสมหะเบื้องต้นเป็นบวกร่วมด้วย อาจค้นพบข้อมูลที่สำคัญและเป็นประโยชน์ต่อการป้องกันหรือรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาได้ในโอกาสต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ผู้วิจัยได้รับความกรุณาและความช่วยเหลือจากบุคคลหลายท่าน ขอขอบพระคุณอาจารย์ทั้งหลายผู้ประสิทธิประสาทความรู้ในการปฏิบัติงานและการทำวิจัย เจ้าหน้าที่งานห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ทุกท่าน ซึ่งได้ช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในด้านต่างๆ แก่งานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักวัณโรค. แนวทางการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานด้วยสูตรยาระยะสั้น 9 เดือน. นนทบุรี: สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2561.
2. สำนักวัณโรค. คู่มือประเมินมาตรฐาน

โรงพยาบาลคุณภาพการดูแลรักษาวัณโรค 2560: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิคแอนด์ดีไซน์; 2560.

3. สำนักวัณโรค. แนวทางการบริหารจัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2558.
4. เกวลี สุนทรมน, ลัดดาวัลย์ ปัญญา, ปัทมา มั่นคงดี, วิไลลักษณ์ หมดมลทิน, วิโรจน์ ตั้งเจริญเสถียร, นริศ บุญธนภัทร และคณะ. การประเมินอุปสรรคเชิงระบบในการบริหารจัดการวัณโรคดื้อยาหลายขนาน:กรณีศึกษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในจังหวัดลพบุรี วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2560;26(4):770-8
5. สำนักวัณโรค. การคัดกรองเพื่อค้นหาวัณโรคและวัณโรคดื้อยา. กทม.: สำนักพิมพ์ อักษรกราฟิค แอนด์ ดีไซน์; 2561.
6. Hain Lifescience. GenoType MTBDRplus. Nehren, Germany; 2012.
7. Muhammad Osman, John A. Simpson, Judy Caldwell, Marlein Bosman, Mark P. Nicol. GeneXpert MTB/RIF Version G4 for Identification of Rifampin-Resistant Tuberculosis in a Programmatic Setting 2014;52:635-7
8. รติพร แกมเงิน, ชัยญานุช ภูทิม, บดินทร์ บุตรอินทร์. วัณโรคดื้อยารุนแรง (Extensively-drug resistant tuberculosis): สายพันธุ์ใหม่และความท้าทายในอนาคต. วารสารเทคนิคการแพทย์ เชียงใหม่. 2558;48(1):18-28
9. Parveen Kumar, Veena Balooni, Brijesh Kumar Sharma, Virender Kapil, K.S. Sachdeva, Sarman Singh. High degree of multi-drug resistance and hetero-resistance in pulmonary TB patients from Punjab state of India 2013;94:1-8