

## นิพนธ์ต้นฉบับ

## Original Article

### Proportion of isoniazid resistance-associated genes of *Mycobacterium tuberculosis* complex detected by Xpert MTB/XDR assay in Regional Health 3

Supanat Promploy

Phanita Chomsri

Anugoon Bunkhong

Office of Disease Prevention and Control Region 3, Nakhon Sawan province

Received: July 17, 2025 | Revised: October 8, 2025 | Accepted: November 1, 2025

#### Abstract

The declining trend of Isoniazid (H)-sensitive *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) complex in Regional Health 3 from the fiscal year 2015 to 2024, decreasing from 83% to 68%. This trend reflects a rising prevalence of drug-resistant MTB. Various genes are associated with H-resistant MTB. This study aimed to determine the proportion of genes associated with H-resistant MTB among MTB-positive samples in Regional Health 3, using Xpert MTB/XDR (N = 655). The results showed that the proportion of mutations in *katG*, *inhA*, *fabG1*, and *oxyR-ahpC* was 72%, 23%, 4%, and 1%, respectively. The proportion of H-resistant isolates was higher among males than females; however, no significant differences were observed across age groups. The *katG* and *inhA* mutations were found in every province (Kamphaeng Phet, Phichit, Nakhon Sawan, Uthai Thani, and Chainat), while the *fabG1* mutation was detected in Kamphaeng Phet and Phichit, and the *oxyR-ahpC* mutation was found only in Chainat. Additionally, *fabG1* and *oxyR-ahpC* mutations were more frequently observed among newly diagnosed patients. These results indicate that the distribution patterns of H-resistant MTB vary by region, especially for genes with lower mutation frequencies. These findings can help identify transmission linkages among patient groups, genders, age groups, and geographic areas. This information is valuable for MTB investigations, which remain highly challenging at present.

**Correspondence:** Supanat Promploy

**E-mail:** Supanat.spp@gmail.com

## สัดส่วนยีนของเชื้อวัณโรคที่สัมพันธ์กับการดื้อยา isoniazid จากการตรวจด้วยวิธี Xpert MTB/XDR ในเขตสุขภาพที่ 3

ศุภณัฐ พรหมพลอย

ภนิตา โฉมศรี

อนุกุล บุญคง

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์

วันรับ: 17 กรกฎาคม 2568 | วันแก้ไข: 8 ตุลาคม 2568 | วันตอบรับ: 1 พฤศจิกายน 2568

### บทคัดย่อ

ความไวต่อยา Isoniazid (H) ของเชื้อวัณโรคในเขตสุขภาพที่ 3 พบแนวโน้มลดลงจากปีงบประมาณ 2558 ถึงปีงบประมาณ 2567 โดยลดลงจากร้อยละ 83 เหลือร้อยละ 68 แสดงให้เห็นถึงการดื้อยาที่เพิ่มขึ้น ซึ่งเชื้อวัณโรคมีหลายยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาสัดส่วนของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H ของตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อวัณโรคด้วยวิธี Xpert MTB/XDR ในเขตสุขภาพที่ 3 จำนวน 655 ตัวอย่าง ผลการตรวจคือต่อยาพบว่าสัดส่วนยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H คือ *katG inhA fabG1* และ *oxyR-ahpC* คิดเป็นร้อยละ 72 23 4 และ 1 ตามลำดับ โดยเพศชายนั้นมีการตรวจพบสัดส่วนของการดื้อต่อยา H มากกว่าเพศหญิง แต่สัดส่วนไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มอายุ การกลายพันธุ์ของยีน *katG* และ *inhA* พบได้ในทุกจังหวัดของเขตสุขภาพที่ 3 ในขณะที่การกลายพันธุ์ของยีน *fabG1* พบเฉพาะจังหวัดกำแพงเพชร พิจิตร และอุทัยธานี ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน *oxyR-ahpC* พบเพียงจังหวัดเดียว คือ ชัยนาท การกลายพันธุ์ของยีน *fabG1* และ *oxyR-ahpC* พบมากในผู้ป่วยรายใหม่ จากข้อมูลพบว่าสัดส่วนของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H แสดงให้เห็นลักษณะการกระจายของเชื้อวัณโรคดื้อยา H ที่แตกต่างกันในพื้นที่ โดยเฉพาะยีนที่มีสัดส่วนการกลายพันธุ์น้อยสามารถนำมาใช้ชี้บ่งความเชื่อมโยงของการแพร่กระจายเชื้อในกลุ่มประเภทผู้ป่วย กลุ่มเพศ กลุ่มอายุ ตลอดจนพื้นที่ได้ เป็นประโยชน์ต่อการสอบสวนวัณโรคที่ปัจจุบันยังทำได้ยากยิ่ง

ติดต่อผู้พิมพ์: ศุภณัฐ พรหมพลอย

อีเมล: Supanat.spp@gmail.com

#### Keywords

Isoniazid

Xpert MTB/XDR

genes associated with H-resistant

#### คำสำคัญ

Isoniazid

Xpert MTB/XDR

ยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H

## บทนำ

จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี 2567 (global tuberculosis report 2024) พบว่าทั่วโลกมีอุบัติการณ์การติดเชื้อวัณโรค ซึ่งเกิดจากการเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) ประมาณ 10.8 ล้านราย (134 รายต่อแสนประชากร) ในปี 2566 ซึ่งเพิ่มขึ้นจากปี 2565 และ 2564 ที่มีผู้ป่วย 10.7 และ 10.4 ล้านรายตามลำดับ<sup>(1)</sup> ผู้เสียชีวิตจากวัณโรค 1.25 ล้านราย (15.5 รายต่อแสนประชากร) ในปี 2566 ซึ่งอัตราการเสียชีวิตลดลงอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ในปี 2565 และ 2564 ที่มีผู้เสียชีวิตจากวัณโรค 1.32 และ 1.42 ล้านราย ตามลำดับ<sup>(2)</sup> สำหรับรายงานสถานการณ์และการดำเนินงานวัณโรคประเทศไทยในปี 2567 คาดการณ์ว่าประเทศไทยมีอุบัติการณ์วัณโรค 157 รายต่อแสนประชากรหรือจำนวน 113,000 คน ซึ่งเพิ่มขึ้นจากปี 2566 ที่คาดการณ์ว่าจะมีอุบัติการณ์วัณโรคประมาณ 155 รายต่อแสนประชากร และมีผู้ป่วยวัณโรค MDR-TB จำนวน 2,900 ราย<sup>(3)</sup> ซึ่งจากข้อมูลการทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธีอาหารเหลว (Liquid media technique) ในเขตสุขภาพที่ 3 ของห้องปฏิบัติการวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2558-2567 พบว่า ร้อยละความไวต่อยา Isoniazid (H) ของเชื้อวัณโรคนั้นลดลงจากร้อยละ 83 ในปีงบประมาณ 2558 เหลือร้อยละ 68 ในปีงบประมาณ 2567 แสดงให้เห็นถึงการดื้อยาที่เพิ่มขึ้น และตรวจพบเป็นการดื้อต่อยา H ชนิดเดียว (mono isoniazid resistance: mono-Hr) เป็นส่วนใหญ่

ในปัจจุบันเชื้อวัณโรคดื้อยายังคงเป็นภัยคุกคามที่สำคัญทั่วโลก โดยมีผู้ป่วยวัณโรคภาพรวมเพิ่มขึ้น แม้จำนวนผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานจะมีแนวโน้มลดลงในช่วงปี 2558-2563 และเริ่มมีจำนวนผู้ป่วยดื้อยาคงที่ในปี 2563-2566 ก็ตาม<sup>(4)</sup> มีงานวิจัยที่พบว่าความชุกของผู้ป่วยวัณโรคที่ดื้อต่อยา H ชนิดเดียวมีสัดส่วนที่มากกว่าการดื้อยา rifampicin<sup>(5)</sup> นอกจากนี้ยังมีการค้นพบว่าการดื้อต่อยา H ไม่เพียงแต่ลดความสำเร็จในการรักษาเชื้อวัณโรคเท่านั้น แต่ยังมีส่วนช่วยในการแพร่กระจายของ MDR-TB<sup>(6)</sup> และลดประสิทธิภาพของการรักษาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงด้วยยา H (isoniazid preventive therapy: IPT)<sup>(6,7)</sup> อีกทั้งยังส่งผลให้การรักษาผู้ป่วยล้มเหลวหรือกลับมาเป็นซ้ำได้<sup>(7)</sup> ในผู้ป่วย mono-Hr ทั้งองค์การอนามัยโลกและกองวัณโรคประเทศไทยแนะนำให้ใช้สูตรยาเข้มข้นนาน 6 เดือน โดยเปลี่ยนจากยา H เป็นใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolone (FQs) แทน (6RZEFQs)<sup>(8-11)</sup> จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาจะใช้ระยะเวลาการรักษาด้วยสูตรยาเข้มข้นที่นานกว่าวัณโรคไวต่อยา

กลไกการออกฤทธิ์ของยา H มีหลายแบบและยังไม่มีคำตอบชัดเจน แต่กลไกที่สำคัญคือการยับยั้งการสร้าง mycolic acid (MA) ซึ่งเป็นส่วนประกอบจำเป็นบนผนังเซลล์ของเชื้อวัณโรค<sup>(12)</sup> ทั้งนี้การออกฤทธิ์ของยา H ต้องอาศัยการทำงานของเอนไซม์ที่สำคัญโดยมีหลายชนิด ซึ่งมีเอนไซม์ที่สำคัญในการสร้างเอนไซม์ เช่น *katG inhA fabG1* และ *oxyR-ahpC* เป็นต้น มีงานวิจัยในต่างประเทศบ่งชี้ว่าสัดส่วนของยีนดื้อยา H คือ ยีน *katG* และ *inhA* ร้อยละ 65.1 และ 28.1 ตามลำดับ<sup>(13)</sup> และในประเทศไทยพบยีนดื้อยา *katG* และ *inhA* ร้อยละ 79.8 และ 16.1 ตามลำดับ<sup>(14)</sup> ทั้งนี้เป็นการศึกษาตัวอย่างเชื้อวัณโรคดื้อยาจากห้องปฏิบัติการวัณโรคของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 1 5 12 และสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุขเท่านั้น อีกทั้งยังขาดการศึกษาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา H และที่สำคัญคือ ยังไม่พบการศึกษาเชื้อดื้อยา H ในเขตสุขภาพที่ 3 ในปัจจุบันได้มีวิธีการทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธีทางอณูชีววิทยา ณ จุดบริการภายนอกห้องปฏิบัติการ (point-of-care testing: POCT) คือ Xpert MTB/XDR ที่สามารถ

ตรวจหาเชื้อวัณโรคและทดสอบความไวต่อยา isoniazid fluoroquinolone และกลุ่มยาฉีดได้พร้อมกัน ซึ่งเป็นวิธีทางอนุชีววิทยาที่ได้ผ่านการรับรองจากองค์การอนามัยโลก<sup>(15)</sup> โดยการตรวจหา H ให้ความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 94.2 และ 98.0 ตามลำดับ<sup>(16)</sup> และให้ผลการทดสอบที่รวดเร็วซึ่งใช้เวลาน้อยกว่า 2 ชั่วโมง<sup>(17, 18)</sup> จากที่ได้กล่าวมา ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาผลการตรวจยีนที่สัมพันธ์ต่อการดื้อต่อยา H ด้วยวิธี Xpert MTB/XDR ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคของเขตสุขภาพที่ 3 เนื่องจากวิธี Xpert MTB/XDR นั้น สามารถตรวจยีนดื้อต่อยา isoniazid ได้ถึง 4 ยีนที่สำคัญ ได้แก่ *katG inhA fabG1* และ *oxyR-ahpC* ซึ่งจะช่วยให้ทราบถึงสัดส่วนของยีนที่สัมพันธ์ต่อการดื้อต่อยา H และสามารถใช้เป็นฐานข้อมูลระดับโมเลกุลของเชื้อวัณโรคดื้อยาของเขตสุขภาพที่ 3 เป็นแนวทางในการวางแผนการรักษาวัณโรคดื้อต่อยา H นอกจากนี้ยังสามารถใช้ข้อมูลที่ได้เป็นฐานข้อมูลระดับโมเลกุลเพื่อใช้ประโยชน์ในการสอบสวนป้องกันควบคุมวัณโรคดื้อยา ต่อไป

### วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาสัดส่วนของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา isoniazid ของตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อวัณโรคด้วยวิธี Xpert MTB/XDR ในเขตสุขภาพที่ 3

### วัสดุและวิธีการศึกษา

ศึกษาจากการเก็บรวบรวมข้อมูลตัวอย่างที่ได้รับการทดสอบความไวต่อยา isoniazid ด้วยวิธี Xpert MTB/XDR ทั้งตัวอย่างในปอดและนอกปอดที่ส่งตรวจ ณ กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2565 ถึง เดือนมกราคม พ.ศ. 2567 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการ (inclusion criteria) คือ ตัวอย่างที่มีการตรวจพบเชื้อและไม่พบวัณโรคด้วยวิธี Xpert MTB/XDR เกณฑ์การไม่รับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (exclusion criteria) คือ ตัวอย่างที่ไม่มีข้อมูลส่วนบุคคล ได้แก่ เพศ โรงพยาบาลและจังหวัด รวมถึงตัวอย่างที่ให้ผลการตรวจ error หรือ invalid ด้วยวิธี Xpert MTB/XDR โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผลการตรวจวิเคราะห์จากเครื่อง Xpert MTB/XDR รวมทั้งเก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไปของตัวอย่างที่ส่งตรวจ ได้แก่ เพศ อายุ โรงพยาบาลที่ส่งตรวจ และข้อมูลประเภทการขึ้นทะเบียน นำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าร้อยละ ในการบรรยายลักษณะทั่วไปของข้อมูล

### ผลการศึกษา

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลการตรวจวิเคราะห์การติดเชื้อวัณโรคและทดสอบความไวต่อยา isoniazid ด้วยวิธี Xpert MTB/XDR ณ กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2565 ถึง เดือนมกราคม พ.ศ. 2567 มีผลการศึกษาเป็นดังนี้

#### 1. ผลการตรวจหาเชื้อวัณโรค ด้วยวิธี Xpert MTB/XDR

จากจำนวนการตรวจทั้งหมด 655 ตัวอย่าง พบว่าให้ผลตรวจพบเชื้อและไม่พบเชื้อวัณโรคจำนวน 392 และ 263 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 60 และ 40 ตามลำดับ จำนวนตัวอย่างที่ตรวจวิเคราะห์แบ่งเป็นเพศชายและเพศหญิง โดยในเพศชายตรวจพบเชื้อวัณโรค 301 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรค

จำนวน 177 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 63 และ 37 ตามลำดับ ในเพศหญิงตรวจพบเชื้อวัณโรค 91 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคจำนวน 86 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 51 และ 49 ตามลำดับ

ตัวอย่างแบ่งตามอายุออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี กลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี และกลุ่มไม่ระบุอายุ โดยในกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ตรวจพบเชื้อจำนวน 238 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคจำนวน 79 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 75 และ 25 ตามลำดับ ในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคจำนวน 183 ตัวอย่าง ตรวจพบเชื้อจำนวน 153 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 54 และ 46 ตามลำดับ ในกลุ่มไม่ระบุอายุ ตรวจพบเชื้อจำนวน 1 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคจำนวน 1 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 50 และ 50 ตามลำดับ

เมื่อแยกตามรายจังหวัด 5 จังหวัด พบว่า จังหวัดนครสวรรค์ ตรวจพบเชื้อวัณโรคจำนวน 133 ตัวอย่าง และตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคจำนวน 27 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 83 และ 17 ตามลำดับ จังหวัดกำแพงเพชร ตรวจพบเชื้อวัณโรคจำนวน 89 ตัวอย่าง และตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคจำนวน 31 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 74 และ 26 ตามลำดับ จังหวัดพิจิตร ตรวจพบเชื้อวัณโรค 95 ตัวอย่าง และตรวจไม่พบเชื้อ 183 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 34 และ 66 ตามลำดับ จังหวัดอุทัยธานี ตรวจพบเชื้อวัณโรคจำนวน 38 ตัวอย่าง และตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคจำนวน 15 คิดเป็นร้อยละ 71 และ 29 ตามลำดับ จังหวัดชัยนาท และตรวจพบเชื้อวัณโรคจำนวน 37 ตัวอย่าง และตรวจไม่พบเชื้อวัณโรค จำนวน 7 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 84 และ 16 ตามลำดับ

สำหรับการวิเคราะห์ตามกลุ่มการขึ้นทะเบียน พบกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ (new case) ตรวจพบเชื้อวัณโรคจำนวน 326 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อจำนวน 88 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 79 และ 21 ตามลำดับ กลุ่มผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (relapse) ตรวจพบเชื้อวัณโรคจำนวน 52 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อจำนวน 17 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 75 และ 25 ตามลำดับ กลุ่มผู้ป่วยรักษาซ้ำหลังจากขาดการรักษา (treatment after loss to follow-up: TALF) ตรวจพบเชื้อวัณโรคจำนวน 6 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อจำนวน 1 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 86 และ 14 ตามลำดับ และกลุ่มที่ไม่พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนตรวจพบเชื้อวัณโรคจำนวน 8 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อจำนวน 157 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 5 และ 95 ตามลำดับ ตามลำดับ ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการตรวจหาเชื้อวัณโรค ด้วยวิธี Xpert MTB/XDR

ข้อมูลทั่วไป	ผลการตรวจพบเชื้อวัณโรค		
	Not detected (ร้อยละ)	Detected (ร้อยละ)	รวม (ร้อยละ)
จำนวนทั้งหมด	263 (40)	392 (60)	655 (100)
<b>เพศ</b>			
ชาย	177 (37)	301 (63)	478 (100)
หญิง	86 (49)	91 (51)	177 (100)
<b>อายุ</b>			
≤ 60 ปี	79 (25)	238 (75)	317 (100)
> 60 ปี	183 (54)	153 (46)	336 (100)
ไม่ระบุอายุ	1 (50)	1 (50)	2 (100)
<b>จังหวัด</b>			
นครสวรรค์	27 (17)	133 (83)	160 (100)
กำแพงเพชร	31 (26)	89 (74)	120 (100)
พิจิตร	183 (66)	95 (34)	278 (100)
อุทัยธานี	15 (29)	38 (71)	53 (100)
ชัยนาท	7 (16)	37 (84)	44 (100)
<b>การขึ้นทะเบียน</b>			
New case	88 (21)	326 (79)	414 (100)
Relapse	17 (25)	52 (75)	69 (100)
TALF	1 (14)	6 (86)	7 (100)
ไม่พบข้อมูลการขึ้นทะเบียน	157 (95)	8 (5)	165 (100)

2. ผลดื้อยา isoniazid ด้วยวิธี Xpert MTB/XDR

จากตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อวัณโรคทั้งหมด 392 ตัวอย่าง พบการดื้อยา H ทั้งหมด 98 ตัวอย่าง ซึ่งยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ ได้แก่ ยีน *katG inhA fabG1* และ *oxyR-aphC* โดยมีจำนวนทั้งหมด 70 23 4 และ 1 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 72 23 4 และ 1 ตามลำดับ

การดื้อยา H ตามลักษณะของเพศพบว่า เพศชายตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *katG inhA fabG1* และ *oxyR-aphC* มีจำนวน 45 16 3 และ 1 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 69 25 5 และ 1 ในเพศหญิง ตรวจพบ เป็นจำนวน 25 7 1 และ 0 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 76 21 3 และ 0 ตามลำดับ ในด้านกลุ่มอายุ ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *katG inhA fabG1* และ *oxyR-aphC* ในกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีจำนวนเท่ากับ 41 10 1 และ 0 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 79 19 2 และ 0 ในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี มีจำนวน 29 13 3 และ 1 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 63 28 7 และ 2 ตามลำดับ ซึ่งในกลุ่มไม่ระบุอายุไม่พบยีนดื้อยา การดื้อยา H ตามรายจังหวัด พบการกลายพันธุ์ของยีน *katG inhA fabG1* และ *oxyR-aphC* ในจังหวัดนครสวรรค์ จำนวน 24 5 0 และ 0 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 83 17 0 และ 0 จังหวัดกำแพงเพชร จำนวน 16 5 2 และ 0 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 70 21 9 และ 0 ตามลำดับ จังหวัดพิจิตร จำนวน 20 7 1 และ 0 คิดเป็นร้อยละ 71 25 4 และ 0 จังหวัดอุทัยธานี จำนวน 7 3 1 และ 0 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 64 27 9 และ 0 และจังหวัดชัยนาท จำนวน 3 3 0 และ 1 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 43 43

0 และ 14 ตามลำดับ เมื่อพิจารณากลุ่มการขึ้นทะเบียนผู้ป่วย พบยีน *katG inhA fabG1* และ *oxyR-aphC* ในกลุ่มคนไข้ new case เป็นจำนวนเท่ากับ 56 20 3 และ 1 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 70 25 4 และ 1 กลุ่มกลับ relapse เป็นจำนวน 10 3 1 และ 0 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 71 22 7 และ 0 กลุ่ม TALF และ กลุ่มไม่พบข้อมูลการขึ้นทะเบียน ตรวจพบเฉพาะการกลายพันธุ์ของยีน *katG* เป็นจำนวน 3 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 100 ในทั้งสองกลุ่ม ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนและร้อยละการตรวจพบเชื้อวัณโรคและดื้อยา H

ข้อมูลทั่วไป	ผลตรวจยีนดื้อต่อยา H				
	<i>katG</i> (ร้อยละ)	<i>inhA</i> (ร้อยละ)	<i>fabG1</i> (ร้อยละ)	<i>oxyR-aphC</i> (ร้อยละ)	รวม (ร้อยละ)
จำนวนทั้งหมด	70 (72)	23 (23)	4 (4)	1(1)	98 (100)
<b>เพศ</b>					
ชาย	46 (69)	16 (25)	3 (5)	1 (1)	65 (100)
หญิง	25 (76)	7 (21)	1 (3)	0 (0)	33 (100)
<b>อายุ</b>					
≤ 60 ปี	41 (79)	10 (19)	1 (2)	0 (0)	52 (100)
> 60 ปี	29 (63)	13 (28)	3 (7)	1 (2)	46 (100)
<b>จังหวัด</b>					
นครสวรรค์	24 (83)	5 (17)	0 (0)	0 (0)	29 (100)
กำแพงเพชร	16 (70)	5 (21)	2 (9)	0 (0)	23 (100)
พิจิตร	20 (71)	7 (25)	1 (4)	0 (0)	28 (100)
อุทัยธานี	7 (64)	3 (27)	1 (9)	0 (0)	11 (100)
ชัยนาท	3 (43)	3 (43)	0 (0)	1 (14)	7 (100)
<b>การขึ้นทะเบียน</b>					
New case	56 (70)	20 (25)	3 (4)	1 (4)	80 (100)
Relapse	10 (71)	3 (22)	1 (7)	0 (0)	14 (100)
TALF	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
ไม่พบข้อมูลการขึ้นทะเบียน	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

## วิจารณ์

จากผลวิจัยพบว่า เพศชายมีการส่งตรวจและสัดส่วนการตรวจพบเชื้อมากกว่าเพศหญิง 3.3 เท่า ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยที่ผ่านมาพบว่าการติดเชื้อในเพศชายมากกว่าเพศหญิง เช่น งานวิจัยจากข้อมูลของประชากรทางตอนเหนือประเทศจีนพบว่าเพศชายติดเชื้อวัณโรคมากกว่าเพศหญิงถึง 2.3 เท่า<sup>(19)</sup> และจากข้อมูลที่ได้นี้ เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มเพศชายเองพบว่ามีสัดส่วนในกลุ่มการตรวจพบเชื้อมากกว่ากลุ่มตรวจไม่พบเชื้อถึง 1.7 เท่า โดยอาจมีสาเหตุมาจากพฤติกรรมการปฏิบัติตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น การสูบบุหรี่ การทานใบกระท่อม<sup>(20)</sup> การใช้สารเสพติด ดื่มแอลกอฮอล์ การเคยถูกจำคุก เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง<sup>(21)</sup> เป็นต้น ด้วยข้อจำกัดในงานวิจัยนี้ไม่ทราบถึงข้อมูลพฤติกรรมของกลุ่มตัวอย่าง จึงไม่สามารถวิเคราะห์พฤติกรรมเสี่ยงได้ ในงานวิจัยนี้พบว่าเพศหญิงมีสัดส่วนกลุ่มตรวจพบ

เชื้อที่มากกว่ากลุ่มตรวจไม่พบเชื้อเพียงเล็กน้อย และเมื่อวิเคราะห์ยีนดื้อยา H พบว่าเพศชายมีส่วนการดื้อยามากกว่าเพศหญิง 1.9 เท่า ซึ่งมีบางงานวิจัยที่ให้ผลสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ เช่น ในงานวิจัยของประเทศยูกันดา พบ mono-Hr ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 1.3 เท่า<sup>(22)</sup> เมื่อเปรียบเทียบจำนวนตัวอย่างที่มีการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H พบว่าสัดส่วนยีนกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุด คือ *katG* ตามด้วย *inhA fabG1* และ *oxyR-aphC* เหมือนกันทั้งเพศชายและหญิง ซึ่งงานวิจัยนี้ ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *oxyR-aphC* ในเพศหญิง

ในกลุ่มผู้ที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี พบว่ามีสัดส่วนในกลุ่มการตรวจพบเชื้อมากกว่ากลุ่มตรวจไม่พบเชื้อถึง 3 เท่า ต่างจากกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี ที่มีสัดส่วนในกลุ่มตรวจไม่พบเชื้อมากกว่ากลุ่มตรวจพบเชื้อเล็กน้อย แสดงให้เห็นว่าในกลุ่มประชากรที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี นั้น มีโอกาสเป็นวัณโรคสูงกว่ากลุ่มอายุอื่น ซึ่งมีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่ากลุ่มประชากรอายุน้อยกว่า 60 ปี มีสัดส่วนการตรวจพบเชื้อวัณโรคสูงกว่ากลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี เช่น งานวิจัยจากประเทศเอธิโอเปีย พบว่ากลุ่มประชากรที่ศึกษาโดยเฉลี่ยมีอายุ 31 ปี ซึ่งช่วงอายุที่พบการติดเชื้อมากที่สุด คือ ช่วงอายุ 30-44 ปี ซึ่งมีสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี ถึงประมาณ 6 เท่า<sup>(20)</sup> หรือในประเทศจีนพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี ติดเชื้อวัณโรคมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี ถึง 1.8 เท่า<sup>(23)</sup> โดยมีงานวิจัยของประเทศเกาหลีใต้ที่ให้ผลสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ ซึ่งพบสัดส่วนการตรวจพบเชื้อวัณโรคในกลุ่มผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี สูงกว่ากลุ่มที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ที่ร้อยละ 52.7 และ 47.3 ตามลำดับ<sup>(24)</sup> ส่วนในกลุ่มไม่ระบุอายุนั้นงานวิจัยฉบับนี้พบว่ามีส่วนการตรวจพบเชื้อและไม่พบเชื้อในอัตราร้อยละ 50 เท่ากัน ซึ่งในกลุ่มไม่ระบุอายุนั้นตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา mono-Hr โดยอาจเป็นตัวอย่างในกลุ่มอายุใดใน 2 กลุ่มนั้นและจำนวนตัวอย่างในกลุ่มนี้มีจำนวนน้อยมากเพียง 2 ตัวอย่าง จึงมาส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนในแต่ละกลุ่ม และเมื่อเปรียบเทียบการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H กับกลุ่มอายุพบว่าสัดส่วนยีนที่เกิดการกลายพันธุ์มากที่สุด คือ *katG* รองลงมาคือ *inhA fabG1* และ *oxyR-aphC* ตามลำดับ ซึ่งเหมือนกันในทั้งกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี และกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี โดยมีงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ได้ชี้ให้เห็นว่ามีการติดเชื้อวัณโรคดื้อยาในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่<sup>(20)</sup> สำหรับงานวิจัยในประเทศไทยพบว่า คนอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มีแนวโน้มจะพัฒนาเป็น mono-Hr มากกว่ากลุ่มคนที่มีอายุมากกว่า 50 ปี<sup>(25)</sup> และนอกจากนี้ในประเทศไทยยังมีการศึกษาที่พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยวัณโรค mono-Hr อยู่ที่ 53 ปี<sup>(26)</sup> หรือในบางงานวิจัยที่ผลการวิเคราะห์ได้แสดงให้เห็นว่าแม้ในกลุ่มผู้ติดเชื้อวัณโรคในที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี จะพบร้อยละการดื้อยาที่มากกว่า แต่เมื่อวิเคราะห์เฉพาะการดื้อยา H เพียงชนิดเดียวเท่านั้น กลับพบว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อที่อายุมากกว่า 60 ปี มีร้อยละการดื้อยา H ที่มากกว่า<sup>(23)</sup> สำหรับงานวิจัยนี้จำนวนตัวอย่างที่ตรวจพบการดื้อยา H ในกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี และมากกว่า 60 ปีนั้น มีจำนวนเท่ากับ 52 และ 46 ตัวอย่าง ซึ่งเป็นความแตกต่างเพียงเล็กน้อยเท่านั้น และมีงานวิจัยให้ผลคล้ายกัน คือแม้จำนวนผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่สำรวจในกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี มีจำนวนมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(27)</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นว่าแม้ในกลุ่มผู้ที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จะมีสัดส่วนการตรวจพบเชื้อวัณโรคที่สูงกว่าแต่ไม่ได้มีความแตกต่างในการตรวจพบการดื้อยา H

พื้นที่ตามรายจังหวัดพบว่า ในจังหวัดนครสวรรค์ จังหวัดกำแพงเพชร จังหวัดอุทัยธานีและจังหวัดชัยนาท มีจำนวนเท่าของสัดส่วนในกลุ่มตรวจพบเชื้อมากกว่ากลุ่มตรวจไม่พบเชื้อถึง 4.9 2.8 2.4 และ 5.3 เท่า ตามลำดับ แตกต่างจากจังหวัดพิจิตรที่กลับพบสัดส่วนในกลุ่มตรวจไม่พบเชื้อมากกว่ากลุ่มตรวจพบเชื้อ 1.9 เท่าซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาหาสาเหตุต่อไป เหตุผลความเป็นไปได้อาจเกิดจากจังหวัดพิจิตรนั้นอาจมีความชุกของเชื้อวัณโรคน้อยกว่าจังหวัดอื่น และเมื่อเปรียบเทียบการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H ตามรายจังหวัดพบว่าจำนวนตัวอย่างที่ตรวจพบการดื้อยาในจังหวัดนครสวรรค์ จังหวัดกำแพงเพชร และจังหวัดพิจิตร มีจำนวนใกล้เคียงกัน ส่วนจังหวัดอุทัยธานีและจังหวัดชัยนาทมีจำนวนตัวอย่างดื้อยาน้อยกว่า ซึ่งอาจเกิดจากจำนวนตัวอย่างส่งตรวจมีจำนวนน้อย จังหวัดนครสวรรค์ จังหวัดกำแพงเพชรและจังหวัดพิจิตร หรืออาจเกิดจากความชุกของวัณโรค mono-Hr ที่แตกต่างกันในแต่ละจังหวัด ซึ่งงานวิจัย ในประเทศจีนพบว่าแม้ในจังหวัดเดียวกันก็มีความแตกต่างของ mono-Hr ในแต่ละพื้นที่<sup>(28)</sup> สำหรับในจังหวัดนครสวรรค์พบยีนที่มีการกลายพันธุ์ที่มีสัดส่วนมากที่สุด คือ *katG* ตามด้วย *inhA* ในจังหวัดกำแพงเพชร จังหวัดพิจิตร และอุทัยธานี คือ *katG* ตามด้วย *inhA* และ *fabG1* และในจังหวัดชัยนาท คือ *katG* ตามด้วย *inhA* และ *oxyR-aphC* จากข้อมูลแสดงให้เห็นว่าแม้ในจังหวัดพิจิตรจะมีสัดส่วนการตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคมากกว่าก็ตาม แต่เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มที่ตรวจพบเชื้อเองแล้วพบจำนวนผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาไม่แตกต่างจากจังหวัดอื่น ๆ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าแม้ จังหวัดพิจิตรจะมีความชุกของวัณโรคน้อยกว่า แต่สัดส่วนการดื้อยา H ไม่ได้ลดลงตามไปด้วย

สำหรับประเภทการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มคนไข้รายใหม่ (new case) กลุ่มกลับเป็นซ้ำ (relapse) และกลุ่มรักษาซ้ำหลังขาดการรักษา (TALF) นั้น พบว่ามีสัดส่วนในกลุ่มตรวจพบเชื้อมากกว่าตรวจไม่พบเชื้อ โดยในกลุ่ม TALF มีสัดส่วนการตรวจพบเชื้อมากที่สุด ตามด้วยกลุ่ม new case และ relapse แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยส่วนมากเป็นกลุ่ม new case ซึ่งมีสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่ม relapse ถึง 5.3 เท่า<sup>(24)</sup> ซึ่งจากงานวิจัยนี้มีตัวอย่างตรวจพบเชื้อของกลุ่ม TALF จำนวนน้อย จึงอาจส่งผลต่อการคำนวณสัดส่วน ส่วนกลุ่มที่ไม่ขึ้นทะเบียนพบว่าสัดส่วนในกลุ่มตรวจไม่พบเชื้อมีมากกว่าในกลุ่มตรวจพบเชื้อถึง 19 เท่า ทั้งนี้กลุ่มไม่พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนนั้นอาจเป็นผู้ป่วยใน 3 กลุ่มผู้ป่วยกลุ่มอื่นหรือบุคคลที่ยังไม่ได้ถูกวินิจฉัยเป็นวัณโรค เมื่อเปรียบเทียบการตรวจพบการดื้อยา H ในกลุ่มผู้ป่วย new case มีสัดส่วนการดื้อยามากกว่ากลุ่ม relapse ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของประเทศจีน<sup>(19)</sup> และในแอฟริกาใต้ ซึ่งงานวิจัยของประเทศแอฟริกาใต้ระบุว่าแม้จะมีจำนวนผู้ป่วยกลุ่ม new case สูงกว่ากลุ่ม relapse แต่ก็ไม่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(29)</sup> นอกจากนี้ทางกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ยังได้รายงานว่าในระยะหลังพบสัดส่วนของภาวะดื้อยาวัณโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนหรืออยู่ระหว่างการรักษา (primary drug resistance) มีสัดส่วนที่มากขึ้น<sup>(11)</sup> แต่ก็มีงานวิจัยบางประเทศที่แสดงผลแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุ เช่นประเทศเกาหลีใต้ ในกลุ่มอายุ 35-60 ปี พบว่า new case มีสัดส่วนการดื้อยา H มากที่สุด แต่ในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี กลับเป็นกลุ่ม relapse ที่มีสัดส่วนการดื้อยา H มากที่สุด<sup>(24)</sup> ในขณะที่เดียวกันมีหลายงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าความชุกวัณโรคดื้อยา H ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อนมากกว่าในกลุ่ม new case<sup>(5, 32, 33, 34)</sup> ซึ่งชี้ให้เห็นว่าสัดส่วนการตรวจพบวัณโรคดื้อต่อยา H ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการขึ้นทะเบียน อาจมีความแตกต่างกันได้ในแต่ละพื้นที่ และเมื่อเปรียบเทียบการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H พบว่า

ในผู้ป่วยกลุ่ม new case และ relapse สัดส่วนของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาที่พบมากที่สุด คือ *katG* ตามด้วย *inhA fabG1* และ *oxyR-aphC* ตามลำดับ ส่วนในผู้ป่วย TALF และกลุ่มผู้ป่วยไม่พบข้อมูล การขึ้นทะเบียนพบเพียง *katG* เท่านั้น

สัดส่วนของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H ที่ตรวจพบในแต่ละกลุ่มการขึ้นทะเบียนนั้นอาจมีความแตกต่างกันเล็กน้อย แต่ยีนที่มีสัดส่วนการตรวจพบมากที่สุด คือ *katG* ตามด้วย *inhA* และยีนอื่น ๆ ซึ่งสอดคล้องกับหลาย ๆ งานวิจัยที่บ่งชี้ว่าตรวจพบยีน *katG* มากที่สุดในกลุ่มประชากรที่ศึกษา<sup>(13, 14, 35)</sup> และแม้ *katG* มีความเกี่ยวข้องกับการดื้อยา H ในระดับสูง (high-level resistance) แต่ก็ยังมีบางงานวิจัยที่พบว่าในกลุ่มประชากรที่ได้ศึกษานั้นยีน *katG* อาจไม่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาแบบ high-level resistance เสมอไป โดยเมื่อนำไปทดสอบหาความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการยับยั้งเชื้อวัณโรค (minimum inhibitory concentration: MIC) พบว่าเชื้อที่ให้ค่า MIC สูง ส่วนใหญ่เป็นเชื้อวัณโรค mono-Hr ที่มียีนดื้อยา *inhA* หรือ *inhA+katG*<sup>(36)</sup> นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่พบว่า แม้การดื้อยาแบบ high-level resistance ส่วนใหญ่ จะพบเป็นยีน *katG* แต่ก็พบว่ายังมีบางส่วนพบเป็นยีน *inhA* ถึงร้อยละ 5.8<sup>(37)</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นว่า การตรวจพบยีนดื้อยา *katG* หรือ *inhA* ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการดื้อยาในระดับสูงหรือต่ำเสมอไป และสัดส่วน ของ *katG* ก็อาจมีความแตกต่างกันได้ตามกลุ่มประชากรของแต่ละพื้นที่ที่ทำการศึกษา<sup>(38)</sup>

### ข้อเสนอแนะ

1. หน่วยบริการตรวจทางห้องปฏิบัติการควรเก็บข้อมูลยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาที่ตรวจพบ การกลายพันธุ์ เพื่อเป็นฐานข้อมูลทั้งในการดูแลรักษาผู้ป่วย และการสอบสวนโรค
2. ควรเฝ้าระวังแนวโน้มผู้ป่วยดื้อยา H เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ เพศชาย และกลุ่มผู้สูงอายุ โดยเฉพาะผู้สูงอายุควรทดสอบความไวต่อยาให้รวดเร็ว เพื่อให้ทำการรักษาได้อย่างรวดเร็วและเหมาะสม เพราะมีความเสี่ยงต่อผลการเสียชีวิต

### ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยครั้งต่อไป

ควรศึกษาถึงพฤติกรรมเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยเพศชายในเขตสุขภาพที่ 3 เพิ่มเติม เพื่อวิเคราะห์ว่าพฤติกรรมหลักที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อวัณโรค ในเขตสุขภาพที่ 3 เช่น การสูบบุหรี่ ประวัติการถูกจำคุก การดื่มแอลกอฮอล์ เป็นต้น โดยเก็บรวบรวมข้อมูลดังกล่าวจากใบนำส่ง มากไป กว่านั้นอาจศึกษาของลำดับของยีนดื้อยา H ด้วยวิธี Sequencing เพิ่มเติม เพื่อค้นหาตำแหน่ง การกลายพันธุ์ที่ชัดเจน ทั้งในยีน *katG inhA fabG1 oxyR-aphC* และยีนอื่นที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H

### สรุป

ผลการตรวจหาเชื้อวัณโรคและการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H ด้วยวิธี Xpert MTB/XDR จากตัวอย่างของกลุ่มประชากรในพื้นที่เขตสุขภาพที่ 3 สามารถสรุปได้ว่าในเพศชายนั้น มีการตรวจพบเชื้อวัณโรคและวัณโรคดื้อต่อยา H มากกว่าเพศหญิง โดยกลุ่มอายุที่ตรวจพบการติดเชื้อ วัณโรคมากที่สุด คือ กลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี แต่สัดส่วนการดื้อต่อยา H นั้น ไม่มีความ แตกต่างกันระหว่างกลุ่มอายุ จังหวัดที่ตรวจพบการติดเชื้อวัณโรคมากที่สุด คือ จังหวัดนครสวรรค์ แต่สัดส่วนการดื้อต่อยา H มีสัดส่วนใกล้เคียงกันในแต่ละจังหวัด ยกเว้นในจังหวัดอุทัยธานีและจังหวัด ชัยนาท ซึ่งการศึกษาในครั้งต่อไปควรมีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมหรือใช้การสุ่มตัวอย่างให้มีจำนวนใกล้เคียง

กันในแต่ละจังหวัด และประเภทกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบการติดเชื้อและสัดส่วนการดื้อยา H มากที่สุด คือ กลุ่มผู้ป่วยรายใหม่และยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์มากที่สุดในทุกกลุ่ม คือ *katG* **กิตติกรรมประกาศ**

งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ทางคณะผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย รวมทั้งขอขอบคุณเจ้าหน้าที่กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค ที่กรุณาช่วยให้การตรวจวิเคราะห์เป็นไปตามมาตรฐาน และมีถูกต้อง ท้ายที่สุดนี้ขอขอบพระคุณครอบครัวที่คอยสนับสนุนและเป็นกำลังใจ

หากผลการวิจัยนี้มีข้อบกพร่องประการใด คณะผู้วิจัยขอน้อมรับไว้เพื่อปรับปรุง แก้ไขในการศึกษาวิจัยครั้งต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. TB incidence [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 Jan. 31]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-disease-burden/1-1-tb-incidence>.
2. World Health Organization. TB mortality [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 Jan. 31]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-disease-burden/1-2-tb-mortalit>.
3. Division of Tuberculosis, Department of Disease Control. END TB Division of Tuberculosis. Bangkok: Division of Tuberculosis, Department of Disease Control; 2024.p.5.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. p.9.
5. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM, et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. PLoS Med. 2020;17:e1003008. doi: 10.1371/journal.pmed.1003008.
6. Jenkins HE, Zignol M, Cohen T. Quantifying the burden and trends of isoniazid resistant tuberculosis, 1994-2009. PLoS One. 2011;6:e22927. doi: 10.1371/journal.pone.0022927.
7. Stagg HR, Lipman MC, McHugh TD, Jenkins HE. Isoniazid-resistant tuberculosis: A cause for concern?. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2017;21:129-39.
8. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.p.18
9. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.p.9
10. Division of Tuberculosis, Department of Disease Control, Ministry of Public Health. Thailand National Tuberculosis Control Programme Guidelines 2021. 2nd ed. Bangkok: Auksorn Graphic and Design; 2022. (in Thai).

11. Division of Tuberculosis. Guideline for Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis 2024: PMDT 2024. Bangkok: Division of Tuberculosis; 2024.
12. Winder FG. Mode of action of the antimycobacterial agents and associated aspects of the molecular biology of the mycobacteria. In: Ratledge C, Stanford J, editors. The Biology of the Mycobacteria: vol. 1: Physiology, Identification and Classification. 1<sup>st</sup> Ed. London: Academic Press; 1982. p.353-438.
13. Charan AS, Gupta N, Dixit R, Arora P, Patni T, Antony K, et al. Pattern of *InhA* and *KatG* mutations in isoniazid monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. Lung India. 2020;37:227-31.
14. Rudeeaneksin J, Phetsuksiri B, Nakajima C, Fukushima Y, Suthachai W, Tipkrua N, et al. Molecular characterization of mutations in isoniazid- and rifampicin-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolated in Thailand. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2023;76:39-45.
15. World Health Organization. Xpert MTB/XDR endorsed by WHO [Internet]. 2021 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021/research-innovation>.
16. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021.p.92.
17. Cao Y, Parmar H, Gaur RL, Lieu D, Raghunath S, Via N, et al. Xpert MTB/XDR: a 10-color reflex assay suitable for point-of-care settings to detect isoniazid, fluoroquinolone, and second-line-injectable-drug resistance directly from *Mycobacterium tuberculosis*-positive sputum. Journal of Clinical Microbiology. 2021;59:e02314-20.
18. Saderi L, Puci M, Di Lorenzo B, Centis R, D'Ambrosio L, Akkerman OW, et al. Rapid diagnosis of XDR and pre-XDR TB: A systematic review of available tools. Archivos de Bronconeumologia. 2022;58:809-20.
19. Qi Z, Gao X, Wang YF, Liu C. Epidemic characteristics and drug resistance of tuberculosis in North China. Heliyon. 2020;6:e04945. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04945.
20. Diriba K, Awulachew E. Associated risk factor of tuberculosis infection among adult patients in Gedeo Zone, Southern Ethiopia. Sage Open Medicine. 2022;10:1-10. doi: 10.1177/20503121221086725.
21. Marçôa R, Ribeiro AI, Zão I, Duarte R. Tuberculosis and gender – factors influencing the risk of tuberculosis among men and women by age group. Pulmonology. 2018;24:199-202.
22. Baluku JB, Mukasa D, Bongomin F, Stadelmann A, Nuwagira E, Haller S, et al. Gender differences among patients with drug resistant tuberculosis and HIV co-infection in Uganda: A countrywide retrospective cohort study. BMC Infectious Diseases. 2021;21:1,093.

23. An Q, Song W, Liu J, Tao N, Liu Y, Zhang Q, et al. Primary drug-resistance pattern and trend in elderly tuberculosis patients in Shandong, China, from 2004 to 2019. *Infection and Drug Resistance*. 2020;13:4,133-45.
24. Lee EG, Min J, Kang JY, Kim SK, Kim JW, Kim YH, et al. Age-stratified anti-tuberculosis drug resistance profiles in South Korea: A multicenter retrospective study. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20:446.
25. Kaewthong P, Tragulpiankit P, Chuchottaworn C, Wattanapokayakit S, Prakongsup S, N Wichukchinda, et al. Risk factors of isoniazid mono-resistance among pulmonary tuberculosis patients at central chest institute of Thailand. *The Pharmaceutical Sciences Asia*. 2020;47:226-37.
26. Chierakul N, Saengthongpinij V, Foongladda S. Clinical features and outcomes of isoniazid mono-resistant pulmonary tuberculosis. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2014;97(suppl3):S86-90.
27. Salmanzadeh S, Karamian M, Alavi SM, Nashibi R. Evaluation of the frequency of resistance to 2 drugs (isoniazid and rifampin) by molecular investigation and it's risk factors in new cases of smear positive pulmonary tuberculosis in health centers under the cover of Jundishapur University of Medical Sciences in 2017. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9:1958-62.
28. Shao Y, Song W, Song H, Li G, Zhu L, Liu Q, et al. Incidence, outcomes, and risk factors for isoniazid-resistant tuberculosis from 2012 to 2022 in Eastern China. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13:378.
29. Sinthumule NP. Phenotypic and genotypic characterization of isoniazid resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from new and previously treated patients in the Tshwane region [Internet]. Pretoria: University of Pretoria; 2020 [cited 2024 Sep 11]. Available form: <https://repository.up.ac.za/handle/2263/75519>.
30. Das D, Satapathy P, Murmu B. First line anti-TB drug resistance in an urban area of Odisha, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10:DC04-06.
31. Mittal S, Tiwari P, Madan K, Khilnani GC, Mohan A, Hadda V. Isoniazid-resistant, rifampicin-susceptible tuberculosis in India. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6:e29.
32. Narmandakh E, Tumenbayar O, Borolzoi T, Erkhembayar B, Boldoo T, Dambaa N, et al. Genetic mutations associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Mongolia. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e00537-20. doi: 10.1128/AAC.00537-20.
33. Ando H, Miyoshi-Akiyama T, Watanabe S, Kirikae T. A silent mutation in *mabA* confers isoniazid resistance on *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Microbiology*. 2014;91:538-47.
34. Dhandayuthapani S, Zhang Y, Mudd MH, Deretic V. Oxidative stress response and its role in sensitivity to isoniazid in mycobacteria: Characterization and inducibility of *ahpC* by peroxides in

*Mycobacterium smegmatis* and lack of expression in *M. aurum* and *M. tuberculosis*. *Journal of Bacteriology*. 1996;178:3,641-9.

35. Bollela VR, Namburete EI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero JA. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20:1,099-104.

36. Lale Ngema S, Dookie N, Perumal R, Nandlal L, Naicker N, Peter Letsoalo M, et al. Isoniazid resistance-conferring mutations are associated with highly variable phenotypic resistance. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2023;33:100387.

37. Lempens P, Meehan CJ, Vandelannoote K, Fissette K, de Rijk P, Van Deun A, et al. Isoniazid resistance levels of *Mycobacterium tuberculosis* can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. *Scientific Reports*. 2018;8:3246.

38. Charoenpak R, Santimaleeworagun W, Suwanpimolkul G, Manosuthi W, Kongsanan P, Petsong S, et al. Association between the phenotype and genotype of isoniazid resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Thailand. *Infection and Drug Resistance*. 2020;13:627-34.