

Risk factors of Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB) at Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital in 2018-2020

*Apinya Nakapong, M.D.**

Dip. Thai Board of Internal Medicine

Dip. Thai Board of Pulmonary and Pulmonary Critical Care Medicine

Abstract

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is an important health burden in Thailand. The objective was to study risk factors of multi-drug resistant tuberculosis. A retrospective cohort study was conducted by collecting data from 180 patients aged more than 15 years old in Tuberculosis clinic at Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital between 2018 to 2020.

Results: 180 patients were enrolled with mean age 48 ([SD=18] years. There were 33.9% smear-positive patients. There were 10.6% of patients with HIV infection. 15% had history of previous tuberculosis. 15.6% had history of prisoners. In this group, there were 30 patients diagnosed with MDR-TB. The risk factors of MDR-TB at Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital were history of previous tuberculosis, diabetes mellitus, HIV infection and age > 45 years old with Odds ratio 13.97, 6.74, 4.54 and 4.01 respectively. Adverse events occurred in patients with MDR-TB more than non MDR-TB 33.75 times. One of the most common side effects was hypothyroidism. Outcome in treatment: 83.33% cured and 11.11% dead. Death in patients with MDR-TB was more than non MDR-TB 4.18 times.

The author recommended that we should promote screening system to detect MDR-TB in Tuberculosis clinic at Phra Nakhon Sri Ayutthaya hospital in patients with history of previous tuberculosis, diabetes mellitus and HIV

infection, which leads to appropriate investigation and treatment for better outcome, decrease side effects and improve survival.

Keywords: Tuberculosis; Multidrug-resistant; Tuberculosis clinic; Xpert MTB/RIF; Line probe assay

*Department of Medicine, Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital

Received: May 20, 2021; Revised: June 11, 2021; Accepted: July 28, 2021

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยวัณโรค ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ปี พ.ศ. 2561-2563

อภิณูญา นาคะพงศ์, พ.บ.*

(ว.ว.อายุรศาสตร์, ว.ว.อายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตระบบการหายใจ)

บทคัดย่อ

วัณโรคดื้อยาหลายขนานเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย การศึกษานี้ต้องการศึกษาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา โดยการศึกษาแบบพรรณนาศึกษาย้อนหลัง ประชากรที่ศึกษาคือ ผู้ป่วยวัณโรคและวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ที่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนการรักษาในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ปี พ.ศ. 2561-2563 ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคปอดจำนวน 180 ราย อายุเฉลี่ย 48 ปี (SD=18) เป็นผู้ป่วยเสมหะบวกร้อยละ 33.9 ติดเชื้อ HIV ร้อยละ 10.6 ส่วนใหญ่มีประวัติเคยรักษาวัณโรคมาก่อนร้อยละ 15.0 มีประวัติต้องขังร้อยละ 15.6 พบการดื้อยาวัณโรคหลายขนานจำนวน 30 ราย โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานที่คลินิกวัณโรคโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ได้แก่ ประวัติการรักษาวัณโรคในอดีต, เบาหวาน, การติดเชื้อ HIV และอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป คิดเป็น Odds ratio 13.97, 6.74, 4.54 และ 4.01 ตามลำดับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งพบผลข้างเคียงในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานสูงกว่าวัณโรคไม่ดื้อยาถึง 33.75 เท่า โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ส่วนผลการรักษาวัณโรค พบว่า รักษาหายในสัดส่วนร้อยละ 83.33 เสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 11.11 โดยพบการเสียชีวิตในกลุ่มวัณโรคที่ดื้อยาหลายขนานมากกว่าในกลุ่มวัณโรคที่ไม่ดื้อยาถึง 4.18 เท่า

ผู้วิจัยให้ข้อเสนอแนะว่าควรจัดให้มีมาตรการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงวัณโรค ดื้อยาหลายขนานในคลินิกวัณโรคโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ได้แก่ ผู้ป่วยที่เคยมี ประวัติรักษาวัณโรคมาก่อน ติดเชื้อ HIV เบาหวาน เพื่อนำไปสู่การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษาวัณโรคที่เหมาะสม เพื่อให้ผลการรักษาวัณโรคดีขึ้น รวมทั้งการลดผลข้างเคียงจากการรักษา และลดอัตราการเสียชีวิต

คำสำคัญ: วัณโรค ดื้อยาหลายขนาน คลินิกวัณโรค การตรวจทางอณูชีววิทยา

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

ได้รับต้นฉบับ 20 พฤษภาคม 2564; แก้ไขบทความ: 11 มิถุนายน 2564; รับลงตีพิมพ์: 28 กรกฎาคม 2564

บทนำ

วัณโรคเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย องค์การอนามัยโลก ได้จัดให้ประเทศไทยเป็น 1 ใน 14 ประเทศของโลกที่มีปัญหาวัณโรครุนแรงระดับโลก ทั้งวัณโรคทั่วไป วัณโรคและเอดส์ และวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ในปีพ.ศ. 2559 พบว่ามีผู้ป่วยขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรค 70,114 ราย พบเป็นผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 955 ราย⁽¹⁾

วัณโรคดื้อยาหลายขนาน หมายถึง วัณโรคที่ดื้อยา Isoniazid และ Rifampicin พร้อมกัน และอาจจะดื้อต่อยาขนานอื่นๆด้วยเช่นกัน⁽²⁾ ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญเนื่องจากมีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงประมาณสองแสนบาทต่อราย เมื่อเทียบกับวัณโรคไม่ดื้อยาซึ่งใช้ค่ารักษาประมาณสองถึงสี่พันบาทต่อราย โดยจากผลการสำรวจเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาของประเทศไทย พบวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ไม่ถึงร้อยละ 3 โดยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อ MDR-TB ^(1, 2, 3) ได้แก่

1. เบาหวาน : ผู้ป่วยเบาหวานพบว่าป่วยเป็นวัณโรคสูงกว่าบุคคลทั่วไปถึง 3 เท่า⁽⁴⁾ และข้อมูลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบความสัมพันธ์ระหว่างเบาหวานกับวัณโรคดื้อยาหลายขนานถึง 1.97 เท่า⁽⁵⁾

2. การสัมผัสใกล้ชิดผู้ป่วยวัณโรคหรือวัณโรคดื้อยา โดยผู้ป่วยที่มีประวัติเคยสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาร่วมบ้าน (household contact) มีความเสี่ยงเป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนานถึง 4.7 เท่า ส่วนผู้ป่วยที่สัมผัสวัณโรคร่วมบ้านมีความเสี่ยงเป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 1.7 เท่า⁽⁶⁾

3. ประวัติการรักษาวัณโรคในอดีต โดยเพิ่มความเสี่ยงเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 4.1-10.2 เท่า^(4, 6, 7)

4. การติดเชื้อ HIV โดยผู้ติดเชื้อ HIV มีโอกาสเสี่ยงวัณโรคมากกว่าคนทั่วไป 20-30 เท่า โดยพบว่า HIV มีความเสี่ยงตลอดช่วงอายุต่อการป่วยเป็นวัณโรค ร้อยละ 50 แต่ผู้ไม่ติดเชื้อ HIV มีความเสี่ยงเพียงร้อยละ 5-10^(1, 3) ส่วนผู้ป่วยติดเชื้อ HIV มีโอกาสเสี่ยงเป็นวัณโรคต่อยาถึง 3.5 เท่า⁽⁶⁾

5. ประวัติต้องขัง ความชุกวัณโรคในเรือนจำสูงกว่าในประชากรทั่วไปเกือบ 10 เท่า^(2, 4) เนื่องจากการย้ายเข้าออกของผู้ต้องขังตลอดเวลา โดยผู้มีประวัติต้องขังมีความเสี่ยงเกิดวัณโรคต่อยาหลายขนาน 0.9-1.2 เท่า⁽⁶⁾

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ในการเกิดวัณโรคต่อยาหลายขนาน ได้แก่ น้ำหนักตัวน้อย กว้างปกติ (ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ภาวะติดเชื้อ การสูบบุหรี่ โรคไตวายเรื้อรัง⁽⁴⁾ ผู้อพยพ เป็นต้น⁽⁶⁾ เป็นต้น การเพาะเชื้อวัณโรคเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยโรค แต่ปัจจุบันมีการตรวจทางอณูชีววิทยา เพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัยวัณโรคปอดในผู้ที่สงสัยวัณโรคแต่ไม่พบเชื้อจากการย้อมเสมหะด้วยกล้องจุลทรรศน์ และในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดวัณโรคต่อยา ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคที่มีประวัติเคยรักษาวัณโรคหรือมีประวัติขาดยา ผู้ป่วยวัณโรคที่มีประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคต่อยา และผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง กล่าวคือ ติดเชื้อ HIV เบาหวาน ฤๅมล โป่งพอง ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ไตวายเรื้อรัง ขาดสารอาหาร เป็นต้น ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจทางอณูชีววิทยา เพื่อการวินิจฉัยโรคและตรวจพบภาวะต่อยาได้ไวและรักษาที่รวดเร็ว อันนำไปสู่การลดอัตราการเสียชีวิต⁽²⁾

การตรวจทางอณูชีววิทยา ได้แก่

1. Xpert MTB/RIF สามารถวินิจฉัยการต่อยา Rifampicin ตัวเดียว โดยทั่วไปให้ส่งทดสอบยืนยันด้วยการเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อเชื้อ ในทางปฏิบัติ หากพบผลการต่อยาต่อ Rifampicin ให้รักษาด้วยยาต้านวัณโรคสูตรต่อยาหลายขนานได้ระหว่างรอผลตรวจยืนยันจากการเพาะเชื้อ⁽²⁾

2. Line probe assay สามารถวินิจฉัยการต่อยาทั้ง Isoniazid และ Rifampicin รวมถึงการต่อยาในกลุ่ม Second-line drug DST (SL-DST) ด้วย ซึ่งหากไม่ติดต่อ Fluoroquinolones สามารถให้การรักษาด้วยสูตรระยะสั้น 9 เดือน⁽⁸⁾

จากข้อมูลสถิติในคลินิกวัณโรคโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา พบผู้ป่วยจำนวน 293, 360, 301 ราย ในปีงบประมาณ 2561-2563 ตามลำดับ ส่วนวัณโรคต่อยาหลายขนาน พบผู้ป่วยจำนวน 15, 5, 10 รายในปีงบประมาณดังกล่าว ตามลำดับ โดยมีสัดส่วนผู้ป่วยเสียชีวิตจากวัณโรค ร้อยละ 3

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาผลข้างเคียงจากยาและผลการรักษาวัณโรคและวัณโรคดื้อยาหลายขนานในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

วิธีการศึกษา

ใช้การศึกษาเชิงวิเคราะห์ในรูปแบบ retrospective cohort study เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในปี 2561-2563 โดยการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนในด้านข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อันประกอบด้วย ปัจจัยความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยา ผลการตรวจเสมหะเพาะเชื้อวัณโรค ผลการตรวจทางอณูชีววิทยา รวมถึงการรักษาและผลการรักษาของผู้ป่วยในคลินิกวัณโรคในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

เกณฑ์คัดเข้า

ผู้ป่วยวัณโรคและวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ที่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนการรักษาในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ปีงบประมาณ พ.ศ. 2561-2563

เกณฑ์คัดออก

ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนการวินิจฉัยในภายหลังจากพบว่าไม่ได้ป่วยจากวัณโรค ผู้ป่วยที่ย้ายหรือได้รับการส่งต่อรักษาต่อเนื่องจากที่โรงพยาบาลอื่น และผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษาการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป Software SPSS version 18 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois, USA) และในกรณีที่ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงข้อมูลแบบปกติจะแสดงลักษณะของปัจจัยที่ศึกษาโดยแสดงในรูปตาราง จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน และในกรณีที่ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงข้อมูลแบบอื่นๆ จะแสดงค่ามัธยฐานและ Interquartile range สำหรับ

ในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคคือยาหลายขนาน ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ประวัติติดเชื้อ HIV ประวัติต้องซัง ประวัติเบาหวาน เป็นต้น ใช้การทดสอบทางสถิติ Chi-square และ Fisher's exact test, Odds ratio โดยมีค่านัยสำคัญคือ $p\text{-value} < 0.05$ ความเชื่อมั่น 95% ของตัวแปรเดียวและการวิเคราะห์หลายตัวแปร ซึ่งเลือกมาจากตัวแปรเดียวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทราบจากการศึกษาในอดีตหรือตัวแปรเดียวที่มีค่า $p\text{-value} < 0.2$

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมเกี่ยวกับการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา เลขที่ 036/63 ลงวันที่ 24 ธันวาคม 2563

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ปี 2561-2563 จำนวน 180 ราย พบว่าเป็นเพศชายร้อยละ 68.3 เพศหญิงร้อยละ 31.7 อายุเฉลี่ย 48 ปี ($SD=18$) เป็นผู้ป่วยเสมหะบวกร้อยละ 33.90 ติดเชื้อ HIV ร้อยละ 10.60 ส่วนใหญ่มีประวัติเคยรักษาวัณโรคมาก่อนร้อยละ 15 มีประวัติต้องซังร้อยละ 15.60 ตรวจพบมีการดื้อยาวัณโรคหลายขนานจำนวน 30 ราย โดยลักษณะของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานทั้งหมด 30 ราย มีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อนถึง 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.30 และกลุ่มที่มีประวัติสัมผัสวัณโรคดื้อยา 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.30 (ดังตารางที่ 1) โดยการวินิจฉัยวัณโรคดื้อยาหลายขนานอาศัยจากการตรวจเพาะเชื้อวัณโรคพบการดื้อยา 14 ราย การตรวจ Xpert MTB/RIF 12 ราย และการตรวจ Line probe assay 4 ราย

หลังจากนำข้อมูลที่ได้มาทำการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานที่คลินิกวัณโรคโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ได้แก่ ประวัติการรักษาวัณโรคในอดีต, การติดเชื้อ HIV, โรคตับ, อายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไปและเบาหวาน โดยประวัติการรักษาวัณโรคในอดีตเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยเป็นวัณโรค 16.42 เท่า ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานมากกว่าผู้ไม่ติดเชื้อ 6 เท่า ผู้ป่วยด้วยโรคตับเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 4.80 เท่า ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 45 ปีเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานมากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 45 ปี 3.60 เท่า และพบว่าผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานมากกว่าผู้ที่ไม่เป็น

เบาหวาน 2.67 เท่า ส่วนปัจจัยเรื่องดัชนีมวลกาย เพศ ความดันโลหิตสูง ไตวายเรื้อรัง ประวัติต้องขัง ยังไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ดังตารางที่ 2

และจากการวิเคราะห์การถดถอยลอจิสติกหลายตัวแปร พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานที่คลินิกวัณโรคโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ได้แก่ ประวัติการรักษาวัณโรคในอดีต เบาหวาน การติดเชื้อ HIV และอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป โดยผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาวัณโรคในอดีตเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานถึง 13.97 เท่า ขณะที่ผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานถึง 6.74 เท่า ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานถึง 4.54 เท่า และผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไปเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานถึง 4.01 เท่า ดังตารางที่ 2 โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ Xpert MTB/RIF จัดเป็นในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 45 ปี, ติดเชื้อ HIV, ประวัติการเข้าเรือนจำ และผู้ป่วยที่ตรวจเจอเสมหะลบในสัดส่วนที่มากกว่า ดังตารางที่ 3

ผลข้างเคียงในการรักษาพบร้อยละ 18.33 โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ อาการชัก/จิตเวช ตับอักเสบ ตามัว เป็นต้น ซึ่งผลข้างเคียงในการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานพบมีสูงกว่าวัณโรคไม่ดื้อยาถึง 33.75 เท่า ดังตารางที่ 4 ส่วนผลการรักษาวัณโรค พบว่าผู้ป่วยที่รักษาหายคิดเป็นร้อยละ 83.33 เสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 11.11 โดยพบการเสียชีวิตในกลุ่มวัณโรคดื้อยาหลายขนานมากกว่าวัณโรคไม่ดื้อยาถึง 4.18 เท่า

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างประชากรผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน เทียบกับวัณโรคไม่ดื้อยา

ลักษณะทั่วไป	วัณโรคดื้อยา หลายขนาน 30 ราย จำนวน (ร้อยละ)	วัณโรคไม่ดื้อยา 150 ราย จำนวน (ร้อยละ)	รวม 180 ราย จำนวน (ร้อยละ)
เพศ			
ชาย	21 (70.0)	102 (68.0)	123 (68.3)
หญิง	9 (30.0)	48 (32.0)	57 (31.7)
อายุเฉลี่ย (ปี)	47 (SD=18)	49 (SD=18)	48 (SD=18)
น้อยกว่า 45 ปี	22 (73.3)	63 (42.0)	85 47.2)
ตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป	8 (26.7)	87 (58.0)	95 (52.8)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างประชากรผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน เทียบกับวัณโรคไม่ดื้อยา (ต่อ)

ลักษณะทั่วไป	วัณโรคดื้อยา หลายขนาน 30 ราย จำนวน (ร้อยละ)	วัณโรคไม่ดื้อยา 150 ราย จำนวน (ร้อยละ)	รวม 180 ราย จำนวน (ร้อยละ)
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (กก./ม.²)	20.6 (SD=3.6)	20.2 (SD=3.8)	
น้อยกว่า 18.5 กก./ม. ²	8 (26.7)	50 (33.3)	58 (32.2)
18.5-25.0 กก./ม. ²	20 (66.7)	84 (56.0)	104 (57.8)
25.1-30.0 กก./ม. ²	1 (3.3)	13 (8.7)	14 (7.8)
มากกว่า 30 กก./ม. ²	1 (3.3)	3 (2.0)	4 (2.2)
โรคประจำตัว	20 (66.7)	56 (37.3)	76 (42.2)
เบาหวาน	8 (26.7)	18 (12.0)	26 (14.4)
ความดันโลหิตสูง	4 (13.3)	19 (12.7)	23 (12.8)
การติดเชื้อ HIV	9 (30.0)	10 (6.7)	19 (10.6)
ตับ	5 (16.7)	6 (4.0)	11 (6.1)
ไตวาย	1 (3.3)	4 (2.7)	5 (2.8)
ประวัติการรักษาวัณโรค มาก่อน	16 (53.3)	11 (7.3)	27 (15.0)
ประวัติการเข้าเรือนจำ	4 (13.3)	24 (16.0)	28 (15.6)
ประวัติสัมผัสวัณโรคดื้อยา	1 (3.3)	0	1 (0.6)
การตรวจพบเสมหะบวก	17 (56.7)	44 (29.3)	61 (33.9)

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยมีความสัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานที่คลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

ปัจจัย	วัณโรคดื้อยาหลายขนาน		Univariate		Multivariate***	
	ใช่	ไม่ใช่	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
อายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป	8	85*	3.60 (1.50-8.60)	0.003 ^{##}	4.01 (1.36-11.80)	0.012 ^{##}
ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 กก./ม.2	8	50*	1.38 (0.57-3.31)	0.476		
เพศหญิง	9	48*	1.10 (0.47-2.58)	0.830		
เบาหวาน	8	18**	2.67 (1.03-6.90)	0.048 ^{##}	6.74 (1.97-23.07)	0.002 ^{##}
ความดันโลหิตสูง	4	19**	1.06 (0.33-3.38)	1.000		
ไตวายเรื้อรัง	1	4**	1.26 (0.14-11.67)	1.000		
โรคตับ	5	6**	4.80 (1.36-16.93)	0.021 ^{##}	2.66 (0.34-20.96)	0.352
การติดเชื้อ HIV	9	10**	6.00 (2.18-16.48)	0.001 ^{##}	4.54 (1.15-17.93)	0.031 ^{##}
ประวัติการรักษาวัณโรคในอดีต	16	11**	16.42 (5.62-37.12)	<0.001 ^{##}	13.97 (4.72-41.35)	<0.001 ^{##}
ประวัติต้องซัง	4	24*	0.81 (0.26-2.52)	1.000		

*Chi-square test

**Fisher's exact test

[#]Logistic regression

^{##}แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการส่งตรวจ Xpert MTB/RIF ในผู้ป่วยวัณโรคโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

	การได้ตรวจ Xpert MTB/RIF (N=82)	การไม่ได้ตรวจ Xpert MTB/RIF (N=98)	OR (95%CI)	p-value
อายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป	33	60*	0.43 (0.23-0.78)	0.005 [#]
เพศหญิง	28	29*	0.81 (0.43-1.52)	0.513
ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5	25	33*	1.16 (0.62-2.17)	0.649
เบาหวาน	10	16*	0.71 (0.30-1.67)	0.432

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการส่งตรวจ Xpert MTB/RIF ในผู้ป่วยวัณโรคโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา (ต่อ)

	การได้ตรวจ Xpert MTB/RIF (N=82)	การไม่ได้ตรวจ Xpert MTB/RIF (N=98)	OR (95%CI)	p-value
ความดันโลหิตสูง	11	12*	1.11 (0.46-2.67)	0.815
ไตวายเรื้อรัง	3	2**	1.82 (0.30-11.18)	0.661
โรคตับ	3	8*	0.43 (0.11-1.67)	0.209
การตรวจเจอ เสมหะลบ	67	52*	3.95 (1.99-7.87)	<0.001[#]
ประวัติการรักษา วัณโรคมาก่อน	13	14*	1.13 (0.50-2.57)	0.769
ประวัติการเข้า เรือนจำ	21	7*	4.48 (1.79-11.17)	0.001[#]
ภูมิคุ้มกันบกพร่อง	13	6*	2.89 (1.05-7.98)	0.034[#]
ประวัติการขาดยา	4	4**	1.36 (0.33-5.65)	0.725

*Chi-square test **Fisher's exact test [#]แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 แสดงผลข้างเคียงการรักษาของกลุ่มตัวอย่างประชากรผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานเทียบกับวัณโรคไม่ดื้อยา

ผลข้างเคียง	วัณโรคดื้อยา หลายขนาน	วัณโรค ไม่ดื้อยา	OR (95%CI)	p-value
ทั้งหมด	22	11*	33.75 (12.22-93.23)	<0.001[#]
- ภาวะพร่อง ฮอร์โมนไทรอยด์	11	0		
- ชัก/จิตเวช	5	0		
- ตับอักเสบ	3	9**	1.70 (0.43-6.71)	0.431
- ตามัว	2	2**	5.18 (0.70-38.31)	0.134
- การได้ยินลดลง	1	0		
- ปวดข้อ	1	0		
- ผื่นผิวหนัง	0	2		

*Chi-square test **Fisher's exact test [#]แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์

จากการศึกษาพบผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา 30 ราย ส่วนใหญ่มีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อนถึง 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.30 และ 1 รายมีประวัติสัมผัสวัณโรคดื้อยา คิดเป็นร้อยละ 3.30 สอดคล้องกับการศึกษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา พ.ศ. 2556-2558 ซึ่งพบผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 42 ราย โดยมีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อนถึง 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 74.1 กลุ่มที่มีประวัติสัมผัสกับวัณโรคดื้อยา 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.7⁽⁹⁾ ส่วนการศึกษาที่โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ในปี 2561 พบผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 48 ราย โดยมีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.0⁽¹⁰⁾ และจากการสำรวจวัณโรคดื้อยาในประเทศไทยครั้งที่ 5 ในปี 2560-2561 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากประชากรทั้งหมด 1,728 ราย พบว่ามีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 21 ราย ซึ่งมีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน 8 ราย⁽¹¹⁾

จะเห็นได้ว่าประวัติการรักษาวัณโรคในอดีตนับว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนาน การศึกษานี้พบว่าเพิ่มความเสี่ยงถึง 13.97 เท่า การศึกษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา พ.ศ. 2556-2558 พบเพิ่มความเสี่ยง 5.33 เท่า⁽⁹⁾ การศึกษาที่โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ในปี 2561 พบเพิ่มความเสี่ยง 22.8 เท่า⁽¹⁰⁾ และการสำรวจวัณโรคดื้อยาในประเทศไทยครั้งที่ 5 ในปี 2560-2561 พบเพิ่มความเสี่ยง 2.9 เท่า⁽¹¹⁾

การศึกษานี้พบว่าเบาหวานเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานถึง 6.74 เท่า ซึ่งจากการวิเคราะห์ห่อถักพบเบาหวานเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 1.97 เท่า⁽⁵⁾ เนื่องจากเบาหวานทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายที่จะต่อสู้กับเชื้อวัณโรคลดลง และระดับน้ำตาลที่สูงอาจส่งผลให้ระดับยาในเลือดต่ำลง ทำให้การรักษาล้มเหลว นำไปสู่การเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานได้⁽¹²⁾

วัณโรคและ HIV มีความสัมพันธ์กัน เนื่องจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV มีผลทำให้ระบบภูมิคุ้มกันต่ำลง ทำให้เกิดวัณโรคได้ง่ายกว่าคนปกติ และวัณโรคดื้อยามากขึ้น⁽⁶⁾ ซึ่งการศึกษานี้สนับสนุนโดยพบการติดเชื้อ HIV เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 4.54 เท่า เช่นเดียวกับการสำรวจวัณโรคดื้อยาในประเทศไทยครั้งที่ 5 ในปี 2560-2561 พบว่าเพิ่มความเสี่ยง 1.6 เท่า และการศึกษาในยุโรป พบว่าเพิ่มความเสี่ยง 3.5 เท่า⁽¹³⁾

สำหรับในเรื่องปัจจัยด้านอายุยังมีความแตกต่างกัน การศึกษานี้พบอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไปเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 4.01 เท่าเช่นเดียวกับ

การสำรวจวัณโรคดื้อยาในประเทศไทยครั้งที่ 5 ในปี 2560-2561 พบอายุ 45-54 ปี เพิ่มความเสี่ยง 1.6 เท่า⁽¹¹⁾ แต่ต่างจากการศึกษาของโรงพยาบาลเจริญกรุงที่พบว่าอายุ ที่น้อยกว่า 45 เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 2.8 เท่า⁽¹⁰⁾

การศึกษานี้พบวัณโรคในผู้ป่วยต้องซังถึงร้อยละ 15 แต่ยังไม่พบการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^(6, 8, 9, 14-15) เช่นเดียวกับภาวะน้ำหนักตัวน้อยกว่าปกติ เพศ และผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่พบความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนาน

ผู้ป่วยวัณโรคในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ส่วนใหญ่ที่ตรวจเสมหะเป็นบวก มีเพียงร้อยละ 33.9 ซึ่งเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ปี พ.ศ. 2550 พบตรวจเสมหะเป็นบวกถึงร้อยละ 77.3⁽¹⁶⁾ จากการทบทวนพบว่าแพทย์ให้การวินิจฉัยจากอาการทางคลินิกร่วมกับภาพรังสีวินิจฉัยได้แก่ เอกซเรย์ปอด และ/หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ที่พบว่าเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกมีส่วนช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคปอดในผู้ป่วยที่ตรวจเสมหะเป็นลบได้มาก⁽¹⁷⁾

การตรวจเสมหะ Xpert MTB/RIF มักได้รับการตรวจในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 45 ปี, ติดเชื้อ HIV, ประวัติการเข้าเรือนจำ และผู้ป่วยที่ตรวจเจอเสมหะลบในสัดส่วน ที่มากกว่า การศึกษานี้ช่วยเน้นย้ำให้เห็นประโยชน์ในการตรวจ Xpert MTB/RIF ช่วย ในการวินิจฉัยวัณโรคมากขึ้นในผู้ป่วยเสมหะเป็นลบ และเนื่องจากการศึกษานี้ พบประวัติ การรักษาวัณโรคมาก่อนและเบาหวานเป็นความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคดื้อยา หลายขนาน ดังนั้นควรมีการส่งตรวจเสมหะ Xpert MTB/RIF ในผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษา วัณโรคมาก่อนและเบาหวานมากขึ้นด้วย

การส่งตรวจเพาะเชื้อวัณโรค มีการส่งตรวจถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วยวัณโรค ดื้อยาหลายขนาน แต่มีผลการตรวจเพาะเชื้อวัณโรคเพียงร้อยละ 46.7 ในกลุ่มนี้ ซึ่งเมื่อ เทียบกับการศึกษาของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในจังหวัดลพบุรีปี 2559 พบการส่งเพาะเชื้อ วัณโรคร้อยละ 30 พบผลการเพาะเชื้อวัณโรคร้อยละ 51.5⁽¹⁸⁾ ซึ่งโดยทั่วไปผู้ป่วยกลุ่ม วัณโรคดื้อยาหลายขนานนี้ควรได้รับการส่งตรวจเพาะเชื้อวัณโรคทุกราย ตัวชี้วัดของประเทศ มีเป้าหมายให้ผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อนได้รับการส่งเสมหะและมีผลทดสอบความไวของเชื้อ ดื้อยาร้อยละ 90⁽¹⁹⁾ เห็นได้ว่า การส่งตรวจเพาะเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลาย ขนานที่โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยามีการส่งตรวจได้มาตรฐาน แต่สาเหตุที่ผลการตรวจ เพาะเชื้อวัณโรคของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยาน้อย ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นจากการ ไม่ได้ส่งเสมหะที่มีคุณภาพหรือปัญหาทางห้องปฏิบัติการที่ใช้เวลานาน ไม่สามารถตามผล

เสมอได้ ต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมและควรมีการพัฒนาศักยภาพในการตรวจสอบเฉพาะเชื้อวัณโรคที่โรงพยาบาลเอง หรือจัดระบบการส่งตรวจให้สามารถติดตามผลได้

การรักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ทุกคนได้รับการรักษาด้วยสูตรมาตรฐาน เนื่องจากไม่สามารถเข้าถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จึงไม่สามารถให้การรักษาด้วยสูตรระยะสั้น 9 เดือนได้ ทำให้มีระยะเวลาการรักษาที่ยาวนาน และผลการรักษาที่ไม่ดีนัก มีอัตราเสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 11.11 ซึ่งจากการทบทวนพบว่าสาเหตุหลักที่เสียชีวิตได้แก่ ปอดติดเชื้อ มีภาวะช็อค และระบบหายใจล้มเหลวก่อนหน้านี้ จากการศึกษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ในปี 2556-2558 พบมีผู้ป่วยเสียชีวิต 10 รายใน 42 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.8⁽⁹⁾ แต่จากข้อมูลการรักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนาน โดยสูตรระยะสั้น 9 เดือนในปี 2559-2561 ในผู้ป่วย 56 ราย พบมีการเสียชีวิตระหว่างการรักษาเพียง 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.9⁽²⁰⁾ จึงควรมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สามารถวินิจฉัยภาวะดื้อยาได้รวดเร็ว เพื่อให้ผู้ป่วยได้เข้าถึงการรักษาด้วยสูตรระยะสั้น 9 เดือน อันนำไปสู่การลดการเสียชีวิต

การตรวจ Xpert MTB/RIF ทำให้วินิจฉัยวัณโรคได้รวดเร็วมากขึ้น และสามารถคัดกรองวัณโรคดื้อยาต่อ Rifampicin โดยในทางปฏิบัติสามารถให้การรักษาด้วยยาต้านวัณโรคสูตรดื้อยาหลายขนาน เนื่องจากส่วนใหญ่เป็น MDR-TB ทำให้เพิ่มโอกาสเข้าถึงยาวัณโรคดื้อยาหลายขนานรวดเร็วขึ้น และสามารถส่งตรวจ line probe assay เพื่อดูภาวะดื้อยาต่อ Fluoroquinolones ได้ไวกว่าการรอผลเพาะเชื้อวัณโรคจากเสมหะ ทำให้เพิ่มโอกาสการเข้าถึงสูตรระยะสั้น 9 เดือน ซึ่งทำให้ประสิทธิผลในการรักษาดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ผล line probe assay ที่ดูการดื้อยา Fluoroquinolones มักได้ผลช้า ทำให้บ่อยครั้ง ผู้ป่วยเสียโอกาสการได้สูตรระยะสั้น 9 เดือน จึงเสนอแนวทางการแก้ไขปรับระบบการส่งผลตรวจให้รวดเร็วขึ้น⁽³⁾

ผลข้างเคียงในการรักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา สูงถึงร้อยละ 73.3 โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่โรงพยาบาลสระบุรี พบผู้ป่วยวัณโรคด้วยยาหลายขนาน 59 ราย มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ 37 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.7⁽²¹⁾ จึงแนะนำพิจารณาตรวจคัดกรองภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานร่วมด้วย⁽²⁾

การศึกษานี้มีข้อเด่นคือเป็นการศึกษาที่มีการรวบรวมข้อมูลวัณโรคทั้งเสมหะ บวกและลบ ทำให้เห็นว่า การวินิจฉัยวัณโรคเสมหะลบพบมากในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น Xpert MTB/RIF นับว่ามีความ

สำคัญในการช่วยวินิจฉัยแม่นยำมากขึ้น และการศึกษานี้อาศัยการวินิจฉัยวัณโรคด้วยยาหลายขนาน ทั้งจากเพาะเชื้อเสมหะวัณโรคและการตรวจเสมหะ Xpert MTB/RIF รวมถึง Line probe assay ทำให้สามารถรวบรวมผู้ป่วยวัณโรคด้วยยาหลายขนานได้มากขึ้น

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ข้อมูลอาศัยจากเวชระเบียนและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีอยู่เท่านั้น ประวัติเรื่องผลข้างเคียงอาจไม่ได้บันทึกครบถ้วน เป็นผลให้ตัวเลขผลข้างเคียงอาจน้อยกว่าความเป็นจริง และไม่ได้มีการบันทึกปัจจัยเสี่ยงบางอย่างชัดเจนลงไปในเวชระเบียน เช่น ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการสัมผัสวัณโรคด้วยยา หรือสัมผัสวัณโรคในบ้าน เป็นต้น

สรุป

เนื่องจากวัณโรคด้วยยาเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย จึงจำเป็นต้องมีมาตรการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงวัณโรคด้วยยา เช่น ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติรักษาวัณโรคมาก่อน ติดเชื้อ HIV เบาหวาน ด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่รวดเร็วและแม่นยำ เพื่อเข้าถึงการรักษาวัณโรคสูตรยาระยะสั้น 9 เดือน เพื่อให้ผลการรักษาวัณโรคด้วยยาดีขึ้น ลดผลข้างเคียงจากการรักษา และลดอัตราการเสียชีวิต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค และคุณสุทธิรัตน์ งามเขตต์ ในการอำนวยความสะดวกและให้ข้อมูลภาพรวมผู้ป่วยวัณโรคในคลินิกวัณโรคโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค. สถานการณ์วัณโรค Hfocus 2019 [เข้าถึงเมื่อ 1 ก.ย. 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.hfocus.org/content/2019/09/17640>.
2. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย. นนทบุรี: กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2561.
3. เพชรวรรณ พิงค์รศมี, วีระศักดิ์ จงสุวิวัฒน์วงศ์. รายงานการทบทวนเอกสารทางวิชาการ ชุดโครงการเรื่องวัณโรค หัวเรื่อง วัณโรคชนิดดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) คุณภาพประเทศไทยจริงหรือ?: ผลการทบทวนรายงานการวิจัย 55 เรื่อง ระหว่าง พ.ศ. 2511-2541. นนทบุรี: สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข; 2542.
4. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค. การคัดกรองเพื่อค้นหาวัณโรคและวัณโรคดื้อยา. นนทบุรี: สำนักวัณโรค; 2560.
5. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA, Awoke MA, Habtewold TD. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2018;7:161.
6. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JWC, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/ extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2014;44:23-63.
7. Sinha P, Srivastava GN, Gupta A, Anupurba S. Association of risk factors and drug resistance pattern in tuberculosis patients in North India. J Glob Infect Dis 2017;9:139-45.
8. กองวัณโรค กรมควบคุมโรค. แนวทางบริหารจัดการและการปฏิบัติทางห้องปฏิบัติการด้านวัณโรค. กรุงเทพฯ: กองวัณโรค กรมควบคุมโรค; 2562.
9. ปิยะพร มนต์ชาติรี, กาญจนา ช้างแก้ว. วัณโรคดื้อยาหลายขนานและค่ารักษาในคลินิกวัณโรคโรงพยาบาลมหาสารคามราชสีมา พ.ศ. 2556-2558. วารสารควบคุมโรค 2563;46:173-84.
10. ชเลวัน ภิญโญโชติวงศ์. ความชุกและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยวัณโรคที่โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์. วารสารโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ 2561; 2:1-10.

11. Kamolwat P, Nateniyom S, Chaiprasert A, Disratthakit A, Mahasirimongkol S, Yamada N, et al. Prevalence and associated risk factors of drug-resistant tuberculosis in Thailand: results from the fifth national anti-tuberculosis drug resistance survey. *Trop Med Int Health* 2021;26:45-53.
12. Liu Q, Li W, Xue M, Chen Y, Du X, Wang C, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:1090.
13. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006 61:158-63.
14. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, Caoili JC, Cho SN, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet* 2012; 380:1406-17.
15. Brewer TF, Choi HW, Seas C, Krapp F, Zamudio C, Shah L, et al. Self-reported risks for multiple-drug resistance among new tuberculosis cases: implications for drug susceptibility screening and treatment. *PLoS One* 2011; 6:e25861.
16. อติภา กมลวัฒน์, นาทยา พันธุ์รอด. วัณโรคดื้อยาหลายขนานและผลการรักษาด้วยระบบยาระยะสั้นในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ปี พ.ศ. 2550. *วารสารควบคุมโรค* 2551;34:204-14.
17. อรวรรณ จุลปานนท์. ลักษณะภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยวัณโรคปอดในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา. *วารสารสมาคมเวชศาสตร์ป้องกันแห่งประเทศไทย* 2563;3:383-96.
18. เกวลี สุนทรมน, นริศ บุญธนภัทร, ลัดดาวัลย์ ปัญญา, ภัทรา ทองสุข, ปัทมา มั่นคงดี, สุภาภรณ์ วัฒนาร, และคณะ. การประเมินอุปสรรคเชิงระบบในการบริหารจัดการวัณโรคดื้อยาหลายขนาน: กรณีศึกษาโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในจังหวัดลพบุรี. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2560;4:770-8.
19. หทัยา ธีบุญญ. เทคนิค Xpert MTB/RIF ในการวินิจฉัยกลุ่มผู้ป่วยที่น่าจะเป็นวัณโรคในโรงพยาบาลตากสิน. *วารสารเทคนิคการแพทย์* 2562;1:6842-58.

20. พลิน กมลวัฒน์. โครงการประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (XDR-TB), ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง (pre XDR-TB) และผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ที่รักษายาก (difficult to treat MDR-TB) ที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยสูตรยารักษาใหม่ ปีงบประมาณ 2559-2561. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2563;2:46-54.
21. ดวงขวัญ เปรมพินิจพงศ์. ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจากยารักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานในโรงพยาบาลสระบุรี. เชียงรายวารสาร 2562;2:34-41.