

## รูปแบบความไวและค่า MICs ต่อยาของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ที่แยกได้จากเสมหะผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และไม่ติดเชื้อเอชไอวีในเขตจังหวัดขอนแก่น\*

พิพัฒน์ ศรีเบญจลักษณ์<sup>1</sup>, วรางคณา สังสิทธิสวัสดิ์<sup>2</sup>, โชคชัย วิลาชัย<sup>3</sup>, มยุรี เคนพรม<sup>3</sup>

### บทคัดย่อ

การทดสอบความไวของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ด้วยวิธี absolute concentration เป็นวิธีที่สะดวก สามารถลดภาระงานลงได้มาก แต่วิธีดังกล่าวจะได้ผลที่น่าเชื่อถือต้องใช้ความเข้มข้นของยาที่เหมาะสมในการทดสอบ ซึ่งค่าดังกล่าวได้มาจากค่า MICs ของเชื้อที่แยกได้ในท้องถิ่นนั้นๆ คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษารูปแบบความไวและค่า MICs ของเชื้อ *M. tuberculosis* ที่แยกได้จากเสมหะผู้ป่วยในเขตจังหวัดขอนแก่นจำนวน 153 ตัวอย่าง เป็นเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 46 ตัวอย่าง และผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 107 ตัวอย่าง จากการศึกษาพบว่า เชื้อจากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้มีรูปแบบความไวต่อยาที่ใช้ทดสอบ 6 ชนิดได้แก่ เอทรามบูทอล, ไอโซไนเอซิด, กานามัยซิน, ริแฟมปีน, สเตรปโตมัยซิน และ ออฟลอกซาซิน ไม่แตกต่างกันโดยเชื้อที่แยกได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีแนวโน้มที่จะมีค่า MICs ต่ำกว่าเชื้อที่แยกได้จากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี เชื้อ *M. tuberculosis* จำนวน 153 ตัวอย่างนี้มีค่า MICs ต่อยา 5 ชนิดได้แก่ เอทรามบูทอล, ไอโซไนเอซิด, กานามัยซิน, สเตรปโตมัยซิน และ ออฟลอกซาซิน เท่ากับ 0.31-1.25, 0.0125-0.8, 0.25-4.0, 1.25-10.0 และ 0.125-4.0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ จากผลการศึกษาพบว่าค่าความเข้มข้นของยาทั้ง 5 ชนิดนี้ที่เหมาะสมในการทดสอบการต้านยาของเชื้อ *M. tuberculosis* ด้วยวิธี absolute concentration เท่ากับ 8, 4, 10, 20 และ 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ สำหรับยาริแฟมปีน พบว่าเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด (ร้อยละ 100) ไวต่อยาริแฟมปีน ขณะที่เชื้อที่แยกจากผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีต้านยาริแฟมปีนร้อยละ 4.7 (5 จาก 107 ตัวอย่าง) และค่า MICs ของเชื้อที่ไม่ต้านยาริแฟมปีนมีค่าเท่ากับ 2.5-40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ค่าความเข้มข้นของริแฟมปีนที่เหมาะสมสำหรับการทดสอบการต้านยาด้วยวิธี absolute concentration คือ 60 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร อย่างไรก็ตามการนำค่าความเข้มข้นเหล่านี้ไปใช้ทดสอบควรประเมินผลการทดสอบที่ได้กับผลการรักษาผู้ป่วยทางคลินิก เพื่อปรับค่าความเข้มข้นของยาให้เหมาะสมยิ่งขึ้น

คำรหัส: *Mycobacterium tuberculosis* • MIC • AIDS

### บทนำ

วัณโรคเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของประเทศต่างๆ ทั่วโลกในปัจจุบันนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการระบาดอย่างรวดเร็วและแพร่หลายของเชื้อ

ไวรัสโรคเอดส์เป็นปัจจัยที่ทำให้การระบาดของวัณโรคเพิ่มมากขึ้น มาตรการที่สำคัญในการแก้ไขปัญหาดังกล่าวคือการให้การรักษาที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยเพื่อเป็นการป้องกันการแพร่เชื้อ ดังนั้นการวินิจฉัยชนิดตลอดจนความไวต่อ

<sup>1</sup> ภาควิชาจุลชีววิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup> ภาควิชานามัยและสิ่งแวดล้อม คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>3</sup> หน่วยงานจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

\* เสนอด้วยวาจาในการประชุมวิชาการ 20 ปีกายภาพบำบัดและ 25 ปีเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นวันที่ 19-21 มีนาคม พ.ศ. 2546



## Susceptibility patterns and MICs of *Mycobacterium tuberculosis* from sputum in AIDS and non AIDS patients in Khon Kaen province

Pipat Sribenjalux<sup>1</sup>, Warangkana Sungsitthiswad<sup>2</sup>, Chockchai Wilachai<sup>3</sup>, Mayuree Kanprom<sup>3</sup>

### Abstract

Absolute concentration method is a conventional method for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. This technique is inexpensive and easy to perform. To improve the reliability of this method, antibiotic concentrations used should be generated from MICs of local strains. Therefore, we conducted the study of susceptibility patterns and MICs of *M. tuberculosis* from sputum in AIDS and non AIDS patients in Khon Kaen province. A total of 153 *M. tuberculosis* isolated from sputum of 46 AIDS patients and 107 non AIDS patients were tested. The results revealed that susceptibility patterns of ethambutol, isoniazid, kanamycin, rifampin, streptomycin and ofloxacin for *M. tuberculosis* from both groups were not different but the ranges of MICs for *M. tuberculosis* from AIDS patients were lower than those from non AIDS patients. The MICs of ethambutol, isoniazid, kanamycin, streptomycin and ofloxacin were 0.31-1.25, 0.0125-0.8, 0.25-4.0, 1.25-10 and 0.125-4.0 µg/ml respectively. The concentrations of these 5 antimycobacterial drugs suitable for susceptibility testing by absolute concentration method were 8, 4, 10, 20 and 8 µg/ml respectively. All isolates (100%) from AIDS patients were susceptible to rifampin while 4.7% from non AIDS patients (5 from 107 isolates) were resistant to rifampin. The MICs of rifampin for the susceptible strains were 2.5-40 µg/ml and the suitable concentration for detection of susceptible strains by absolute concentration method was 60 µg/ml.

However, The drug concentrations suggested from this study should be evaluated with clinical response of patients to these antimycobacterial drugs and readjusted to provide better concentrations for susceptibility testing of *M. tuberculosis*.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis* • MIC • AIDS

ยาปฏิชีวนะของเชื้อจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อให้การรักษาของแพทย์ถูกต้อง ลดการดื้อยาที่อาจเกิดขึ้นตามมา ซึ่งเป็นปัญหาที่ยุ่งยากมากยารักษาที่เหลืออยู่ก็มีราคาแพง ประกอบกับมีผลข้างเคียงมาก<sup>2</sup> สำหรับประเทศไทย วัณโรคยังเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของประเทศ โดยเฉพาะ *Mycobacterium tuberculosis* ก่อให้เกิดวัณโรคปอดทั้งผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติด

เชื้อเอชไอวี นอกจากนั้นยังมีรายงานการดื้อยาของเชื้อ วัณโรคเพิ่มขึ้น มนุษย์ ไลเชวงวงษ์ และคณะ ได้รายงาน เชื้อวัณโรคที่ดื้อยา (multi-drug resistant *M. tuberculosis* หรือ MDR-TB) ซึ่งพบที่โรงพยาบาล ศิริราชและโรงพยาบาลวิชัยยุทธ กรุงเทพฯ ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวี สาเหตุการดื้อยาอาจเกิดจากการได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมหรือ

<sup>1</sup> Department of Clinical Microbiology, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

<sup>2</sup> Department of Health and Environment, Faculty of Health, Khon Kaen University

<sup>3</sup> Clinical Microbiology Unit, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

การแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังพบว่าคนไทยมีการแพ้ยา rifampicin ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาวัณโรคในอัตราสูงถึงร้อยละ 12 และสูงถึงร้อยละ 18 ในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่โรงพยาบาลบำรุงราศนราจารย์<sup>3</sup> เมื่อเทียบกับในอเมริกาซึ่งมีเพียงร้อยละ 1.7<sup>4</sup> จากการศึกษาของ Nitipatana Chierakul และคณะ<sup>5</sup> ได้รายงานพบเชื้อดื้อยาซึ่งศึกษาโดยวิธี proportion method โดยใช้ความเข้มข้นยา เอทามบูทอล 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร(มก/มล) ไอโซไนเอซิด 0.2 และ 1 มก/มล สเตอริptomycin 2 และ 10 มก/มล ออฟลอกซาซิน 1 มก/มล และ rifampicin 1 และ 5 มก/มล ที่โรงพยาบาลศิริราชพยาบาล กรุงเทพฯ พบเชื้อดื้อต่อยา เอทามบูทอล ไอโซไนเอซิด สเตอริptomycin ออฟลอกซาซิน และ rifampicin เท่ากับร้อยละ 33, 20, 13, 7 และ 6 ตามลำดับ ในขณะที่ อภิวัฒน์ และคณะ<sup>6</sup> ได้รายงานผลการศึกษาค่าความต้านยาเชื้อวัณโรคที่ศูนย์วัณโรคเขต 5 จังหวัดนครราชสีมา ด้วยวิธี Resistance Ratio โดยใช้ความเข้มข้น เอทามบูทอล 2, 4, 8 และ 16 มก/มล ไอโซไนเอซิด 0.5 และ 10 มก/มล สเตอริptomycin 16 และ 32 มก/มล และ rifampicin 16, 32, 64 และ 128 มก/มล พบเชื้อวัณโรคต้านยาคิดเป็นร้อยละ 10.6, 22.7, 11.9 และ 29 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานผลการตรวจของห้องปฏิบัติการวัณโรค หน่วยจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในปี 2539 ซึ่งพบเชื้อดื้อยา เอทามบูทอล ไอโซไนเอซิด สเตอริptomycin ออฟลอกซาซิน และ rifampicin ร้อยละ 0, 8.3, 1.4, 0.5 และ 6 ตามลำดับ (unpublished data) โดยใช้วิธี absolute concentration ซึ่งเป็นวิธีที่สะดวกไม่มีภาระงานยุ่งยากเกินไป และใช้ความเข้มข้นของยาตามเอกสารอ้างอิงค่าความเข้มข้นของยาที่เหมาะสมที่ใช้ในการวินิจฉัยการศึกษาค่า MICs ของเชื้อในท้องถิ่นจำนวนมากพอที่จะเป็นตัวแทนเพื่อกำหนดค่าความเข้มข้นของยาที่เหมาะสมในการทดสอบการดื้อยาด้วยวิธี absolute concentration ซึ่งโดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ความเข้มข้น

ประมาณ 2-4 เท่าของค่า MICs<sup>7</sup> นอกจากนั้นรูปแบบการไวต่อยาของเชื้อวัณโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์และไม่ติดเชื้อเอดส์ จะเป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการป้องกันและรักษาวัณโรคซึ่งกำลังเป็นปัญหาที่ทวีความรุนแรงในปัจจุบันนี้

## วัสดุและวิธีการ

### 1. เชื้อที่ใช้ในการศึกษา

เป็นเชื้อ *M. tuberculosis* จำนวน 153 ตัวอย่างที่แยกได้จากเสมหะผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอดส์ 46 ตัวอย่าง และไม่ติดเชื้อเอดส์ 107 ตัวอย่าง และเชื้อควบคุมใช้เชื้อ *M. tuberculosis* H37RV

### 2. วิธีการศึกษา

2.1 การทดสอบเพื่อพิสูจน์เชื้อ *M. tuberculosis* อาศัยคุณสมบัติของเชื้อ ได้แก่ อัตราการเจริญเติบโตช้า ลักษณะผิวของนิคมขรุขระแห้ง ไม่สร้างสารสี ให้ผลการทดสอบ niacin ด้วยวิธี niacin strip (Difco) เป็นบวก ให้ปฏิกิริยา nitrate reduction เป็นบวกแรงและให้ผลปฏิกิริยา catalase บวกอ่อน

#### 2.2 การเตรียมยาด้านจุลชีพ

ยาด้านจุลชีพทั้ง 6 ชนิด ได้แก่ เอทามบูทอล, ไอโซไนเอซิด, กานามัยซิน, rifampicin, สเตอริptomycin และออฟลอกซาซินใช้ Standard power ของ Sigma โดยเตรียมให้มีความเข้มข้นต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

2.3 การเตรียมเชื้อและการทดสอบค่า MICs เมื่อทดสอบยืนยันว่าเป็นเชื้อ *M. tuberculosis* แล้วนำเชื้อที่ได้มาตรวจหาค่า MICs ต่อยาด้านจุลชีพทั้ง 6 ชนิดบนอาหารเพาะเชื้อ Lowenstein Jensen โดยเจือเชื้อจำนวนประมาณ 1 มิลลิกรัม ใส่ลงในหลอดขนาด 13x100 มม. ผสมกับน้ำกลั่นปราศจากเชื้อโดยใช้ลูกแก้ว (glass bead) 3 ลูก ช่วยเขย่าให้เชื้อกระจายจนมีความขุ่นเท่ากับ McFarland No. 1 ซึ่งมีเชื้อประมาณ  $10^7$  เซลล์/มล. จากนั้นเจือจางเชื้อให้ได้จำนวน  $10^3$  เซลล์/มล. โดยทำ serial dilution 1:100 และ 1:10,000 จุดเชื้อที่เจือจางเป็น  $10^3$  เซลล์/มล. จำนวน 0.1 มล.

ตารางที่ 1 ความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการศึกษา

ยาต้านจุลชีพ	ระดับความเข้มข้น (มก/มล) ในขวดต่างๆ					
	ขวดที่ 1	ขวดที่ 2	ขวดที่ 3	ขวดที่ 4	ขวดที่ 5	ขวดที่ 6
เอทธานูทอล	0.31	0.62	1.25	2.5	5	10
ไอโซไนเอซิด	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4
กานามัยซิน	0.25	0.5	1	2	4	8
ริแฟมปีน	2.5	5	10	20	40	80
สเตรปโตมัยซิน	1.25	2.5	5	10	20	40
ออฟลอกซาซิน	0.125	0.25	0.5	1	2	4

ลงในแต่ละขวดของอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียาต้านจุลชีพที่ความเข้มข้นต่างๆ ให้ทั่วผิวหน้าอาหารเลี้ยงเชื้อ พร้อมทั้งทำ Control คือ ขวดที่ไม่ใส่ยาต้านจุลชีพ และทดสอบกับเชื้อควบคุม *M. tuberculosis* H37RV ควบคู่ไปด้วยการอ่านผล ขวดที่มียาต้านจุลชีพที่ความเข้มข้นต่ำที่สุดที่เชื้อขึ้นน้อยกว่า 1% ของขวดที่ไม่มียาต้านจุลชีพ คือ เป็นค่า MICs ของยาต้านจุลชีพตัวนั้นต่อเชื้อที่ทดสอบ

### ผลการศึกษา

ผลการศึกษารูปแบบความไวและค่า MICs ต่อยาของเชื้อ *M. tuberculosis* ที่แยกได้จากผู้ป่วยติดเชื้อเอ็ดส์ จำนวน 46 ตัวอย่าง และผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอ็ดส์ จำนวน 107 ตัวอย่าง ค่า MICs ของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพโดยใช้อาหารเพาะเชื้อ Lowenstein Jensen ดังนี้ เอทธานูทอล เท่ากับ 0.31-1.25 มก/มล. และ 0.31-1.25 มก/มล. ค่า MICs ของเชื้อต่อยาไอโซไนเอซิด เท่ากับ 0.0125-0.05 มก/มล. และ 0.0125-0.8 มก/มล. ค่า MICs ของเชื้อต่อยากานามัยซิน เท่ากับ 0.25-1.0 มก/มล. และ 0.25-4.0 มก/มล. ค่า MICs ของเชื้อต่อยาริแฟมปีน เท่ากับ 2.5 มก/มล. และ 2.5-160 มก/มล. ค่า MICs ของเชื้อต่อยา สเตรปโตมัยซิน เท่ากับ 1.25-5.0 มก/มล. และ 1.25-10 มก/มล. ค่า MICs ของเชื้อต่อยาออฟลอกซาซิน เท่ากับ 0.125-4 มก/มล. และ 0.125-4 มก/มล. (ตารางที่ 2)

### วิจารณ์และสรุป

Absolute concentration เป็นค่าที่กำหนดขึ้นเพื่อใช้ในการทดสอบว่าเชื้อ *Mycobacterium* นั้นคือต่อยาหรือไม่เมื่อใช้ยานั้นรักษาผู้ป่วย เพราะฉะนั้นค่า absolute concentration จึงอาจแตกต่างกันตามลักษณะของเชื้อในห้องกลั่นนั้นๆ ซึ่งจะได้มาจากการประมาณค่าจากค่า MIC ของ wild type อย่างน้อย 20 ตัวอย่าง และประเมินผลการทดสอบเทียบกับ clinical response เพื่อปรับค่าให้สอดคล้องกับการนำผลไปใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย<sup>7</sup>

ผลการศึกษารูปแบบความไวและค่า MICs ของเชื้อ *M. tuberculosis* ที่แยกได้จากผู้ป่วยติดเชื้อเอ็ดส์จำนวน 46 ตัวอย่าง และผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอ็ดส์จำนวน 107 ตัวอย่าง พบว่าเชื้อ *M. tuberculosis* จากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ มีรูปแบบความไวต่อยา เอทธานูทอล, กานามัยซิน, สเตรปโตมัยซิน และ ออฟลอกซาซิน เหมือนกัน โดยมีค่า MICs ต่อยาทั้ง 4 ตัวนี้ อยู่ในช่วงเดียวกัน สำหรับยาไอโซไนเอซิดและยาริแฟมปีน พบว่าเชื้อจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอ็ดส์ จะมีค่า MICs ต่ำ ในขณะที่เชื้อจากผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอ็ดส์มีค่า MICs ในช่วงกว้างและบางตัวอย่างมีค่า MICs สูง

เมื่อวิเคราะห์ค่า MICs ของเชื้อ *M. tuberculosis* จากผลการศึกษานี้เปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้นของยาในซีรัม (serum levels of antimycobacterial

ตารางที่ 2 ค่า MICs ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ของเชื้อ *M. tuberculosis* จากเสมหะผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอ็ดส์จำนวน 46 ตัวอย่าง และไม่ติดเชื้อเอ็ดส์จำนวน 107 ตัวอย่าง

ยาต้านจุลชีพ	MIC (มคก/มล.)	จำนวน ตัวอย่าง AIDS	จำนวน ตัวอย่าง nonAIDS
เอทราเมบูทอล	0.31	43	89
	0.62	-	11
	1.25	3	7
	2.5	-	-
	5.0	-	-
	10.0	-	-
ไอโซไนเอซิด <sup>A</sup>	0.0125	12	30
	0.025	16	27
	0.05	16	29
	0.1	-	8
	0.2	-	8
	0.4	-	-
	0.8	-	5
กานามัยซิน	0.25	28	50
	0.5	15	28
	1.0	3	23
	2.0	-	4
	4.0	-	2
	8.0	-	-
ริแฟมปีน	2.5	46	89
	5.0	-	1
	10.0	-	3
	20.0	-	5
	40.0	-	4
	80.0	-	1
	160.0	-	4
สเตอริปโตมัยซิน	1.25	36	80
	2.5	5	17
	5.0	5	9
	10	-	1
	20	-	-
	40	-	-
ออฟลอกซาซิน	0.125	20	36
	0.25	-	6
	0.5	-	10
	1.0	15	11
	2.0	8	31
	4.0	3	13

A จำนวนตัวอย่าง AIDS 44 ตัวอย่าง

drug)<sup>8</sup> หรือความเข้มข้นของยาใน tissue target โดยใช้เกณฑ์ว่าเชื้อไวต่อยาล้ามีความเข้มข้นของยาสูงกว่าหรือเป็น 2-4 เท่าของค่า MICs ได้ผลดังนี้

เอทราเมบูทอล ค่า MICs ของเชื้อจากผู้ป่วยทั้งที่ติดเชื้อเอ็ดส์และไม่ติดเชื้อเอ็ดส์ มีค่าอยู่ในช่วงไม่เกิน 1.25 มคก/มล. ซึ่งอยู่ในระดับความเข้มข้นที่ต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้นของยาในซีรัมที่มีค่า peak เท่ากับ 6 มคก/มล. และค่าความเข้มข้นของยาในปอดซึ่งมีค่าประมาณ 3-5 เท่าของในซีรัมแล้ว สรุปได้ว่าเชื้อ *M. tuberculosis* ทั้ง 153 ตัวอย่างนี้ไวต่อยาเอทราเมบูทอล และค่าความเข้มข้นของยาเอทราเมบูทอลที่เสนอให้ใช้ในการทดสอบการดื้อยาของเชื้อด้วยวิธี absolute concentration บนอาหารเพาะเชื้อ Lowenstein Jensen เท่ากับ 8 มคก/มล.

ไอโซไนเอซิด ค่า MICs ของเชื้อจากผู้ป่วยเอ็ดส์ มีค่าอยู่ในช่วงต่ำ คือ 0.0125-0.05 มคก/มล. ในขณะที่เชื้อจากผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอ็ดส์สูงกว่าโดยอยู่ในช่วง 0.0125 ถึง 0.8 มคก/มล. และเมื่อเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้นของไอโซไนเอซิดในซีรัม ซึ่งมีค่า peak เท่ากับ 4 มคก/มล. แล้วจะเห็นได้ว่าเชื้อ 151 ตัวอย่างนี้น่าจะไวต่อไอโซไนเอซิดทั้งหมด และค่าความเข้มข้นของยาที่เสนอให้ใช้ทดสอบการดื้อยาของเชื้อต่อไอโซไนเอซิดด้วยวิธี absolute concentration คือ ความเข้มข้นของยา เท่ากับ 4 มคก/มล.

กานามัยซิน ค่า MICs ของเชื้อจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอ็ดส์ และไม่ติดเชื้อเอ็ดส์ต่อยากานามัยซิน เท่ากับ 0.25-1.0 มคก/มล. และ 0.25-4.0 มคก/มล.ตามลำดับ ซึ่งเป็นช่วงความเข้มข้นของยาที่ไม่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับความเข้มข้นของยากานามัยซินในซีรัมที่มี peak ประมาณ 30 มคก/มล. จึงกล่าวได้ว่าเชื้อที่ศึกษาทั้ง 153 ตัวอย่างนี้ไวต่อยากานามัยซิน และความเข้มข้นของยากานามัยซินที่เสนอให้ใช้ทดสอบการดื้อยาของเชื้อด้วยวิธี absolute concentration ควรมีค่าเท่ากับ 10 มคก/มล.

ริแฟมปีน ค่า MICs ของเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอ็ดส์เท่ากับ 2.5 มคก/มล. ซึ่งมีค่าต่ำและแสดง

ให้เห็นว่าเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยเอดส์ทั้ง 46 ตัวอย่างนี้ ไวต่อยาริแฟมปีน ส่วนเชื้อ 107 ตัวอย่างที่แยกได้จากผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอดส์มีค่า MICs อยู่ระหว่าง 2.5-160 มกค/มล. ในขณะที่ค่าความเข้มข้นของริแฟมปีนในซีรัมมีค่า peak ประมาณ 15 มกค/มล. ค่าความเข้มข้นในปอดประมาณ 45 มกค/มล. ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าเชื้อจำนวน 5 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.7) ที่มีค่า MICs สูงกว่า 40 มกค/มล. น่าจะเป็นเชื้อที่ต้านยาริแฟมปีน และค่าความเข้มข้นที่เสนอให้ใช้ในการทดสอบการดื้อยาริแฟมปีน ด้วยวิธี absolute concentration ควรจะมีค่าเท่ากับ 60 มกค/มล.

สเตรปโตมัยซิน ผลการศึกษาเชื้อจากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่าค่า MICs ต่อยาสเตรปโตมัยซิน อยู่ในช่วง 1.25 ถึง 10 มกค/มล. ซึ่งมีค่าค่อนข้างต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้นของยานี้ในซีรัมที่มีค่า peak เท่ากับ 30 มกค/มล. แสดงให้เห็นว่า เชื้อที่ศึกษากลุ่มนี้ไวต่อยาสเตรปโตมัยซิน และค่าความเข้มข้นของยานี้ที่เสนอให้ใช้ในการทดสอบการดื้อยาของเชื้อด้วยวิธี absolute concentration ควรจะมีค่าเท่ากับ 20 มกค/มล.

ออฟลอกซาซิน ผลการศึกษาค่า MICs ของเชื้อ *M. tuberculosis* ต่อยาออฟลอกซาซิน พบว่าเชื้อที่แยกจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์และไม่ติดเชื้อเอดส์มีค่า MICs อยู่ในช่วงเดียวกันคือ 0.125-4.0 มกค/มล. และมีการกระจายของเชื้อที่ความเข้มข้นต่างๆ เหมือนกัน ค่าความเข้มข้นของออฟลอกซาซินในซีรัมประมาณ 4 มกค/มล. ดังนั้นเชื้อทั้ง 153 ตัวอย่างที่นำมาศึกษาเป็นเชื้อที่ไวต่อยานี้ และค่าความเข้มข้นของออฟลอกซาซินที่เสนอให้ใช้ในการทดสอบการดื้อยาด้วยวิธี absolute concentration ควรจะมีค่าเท่ากับ 8 มกค/มล.

จากผลการศึกษาสามารถกำหนดความเข้มข้นของยาทั้ง 6 ชนิด ที่เหมาะสมในการทดสอบการดื้อยาด้วยวิธี absolute concentration แต่อย่างไรก็ตามควรมีการประเมินผลการทดสอบที่ได้ด้วยข้อมูลผลทางคลินิกจากแพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วย เพื่อปรับค่าความเข้มข้นของยาที่ใช้ทดสอบให้เหมาะสมยิ่งขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy by WHO tubercle 1991;72:1-6.
2. มนูญ ลิเชวงวงษ์, สมพงษ์ กนกพันธรากร, สมพันธ์ บุญยุคปต์. เหตุใดเชื้อวัณโรคต้านยาริแฟมปีนในประเทศไทยจึงเพิ่มขึ้นมาก. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2537; 15: 163-6.
3. Tansuphaswasdikul S. Thai experience on the diagnostic approaches and management of pulmonary complications in HIV infection. Abstracts the 7<sup>th</sup> eastern regional conference on tuberculosis and respiratory disease of IUATLD eastern region. Bangkok Thailand 1993:41.
4. Slutkin G, Schechter GF, Hopewell PC. The results of 9-month isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis under program conditions in San Francisco. Am Rev Respin Dis 1988;138:1622-4.
5. Chierakul N, Imvidhaya P, Jearanaisilavong J, Suthiravitayavanij K. Ofloxacin susceptibility of Mycobacterium tuberculosis in Siriraj Hospital. Thai J Tuberc Chest Dis 1994;16:67-71.
6. อภิวัฒน์ อรรถกระวีสุนทร, สุนันทา วาชะเจริญกิจ, จรัส เผือดจันทิก. การศึกษาการต้านยาของเชื้อวัณโรคจากผู้ป่วยวัณโรคใหม่ ของศูนย์วัณโรคเขต 5 นครราชสีมา. วารสารโรคติดเชื้อ 2528;11:217-25.
7. ชัยเวช นุชประยูร. วัณโรคปฏิบัติการ พ.ศ. 2529 สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ กรุงเทพมหานคร
8. Mc Clatchy JK. Antimycobacterial drugs. In: Lorian V ed., Antibiotics in laboratory medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore:Williams and Wilkins, 1986:181-281.