



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ “ปัจจัยเสี่ยงของการติดยา ไอโซในอะสิด
ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย”

โดย ภัทรีณี ไตรสถิตย์และคณะ

มีนาคม 2553

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ “ปัจจัยเสี่ยงของการติดยา ไอโซในอะลิต ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย”

คณะผู้วิจัย สังกัด

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. ดร. ภาทรี ไตรสถิตย์ | ภาควิชาสถิติ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 2. คุณศักรินทร์ จันทรวงศ์ | งานวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 |
| 3. คุณพัฒนา โพธิ์แก้ว | งานวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 |
| 4. นายแพทย์วิรัช กลิ่นบัวแย้ม | โรงพยาบาลสันป่าตอง จังหวัดเชียงใหม่ |

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา

และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ศูนย์โรค ที่ 10 ที่ช่วยให้คำปรึกษาและการติดต่อประสานงาน
ต่างๆ และขอขอบคุณแพทย์ พยาบาล และเจ้าหน้าที่คลินิกโรค ของโรงพยาบาลที่อยู่ในเขตรับผิดชอบของ
สำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 ทุกท่าน ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บรวบรวมข้อมูลในการทำวิจัย
ครั้งนี้เป็นอย่างดี ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ นายแพทย์ เจริญ ชูโชติถาวร จากสถาบันโรคทรรวงอก กรมการแพทย์
ที่กรุณารับเป็นนักวิจัยที่ปรึกษาและกรุณาให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่ง และสุดท้ายนี้ขอขอบคุณ
สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยสำหรับทุนอุดหนุนการวิจัยครั้ง
นี้

บทคัดย่อ

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าภาวะเชื้อวัณโรคดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง นับเป็นปัญหาที่สำคัญที่สุดในการควบคุมและรักษาวัณโรค การดื้อยาไอโซไนอะไซด์ (isoniazid; INH) ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค เป็นสาเหตุสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อความสำเร็จของการรักษา นอกจากนี้จะเป็นการเพิ่มโอกาสให้เกิดการดื้อยาหลายขนาน (Multi drug resistance, MDR) และส่งผลกระทบต่อแผนการรักษาที่ต้องมีการปรับเปลี่ยน การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยา isoniazid ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชนที่อยู่ในความรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 เชียงใหม่ จำนวน 36 โรงพยาบาล โดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษาระหว่างปี พ.ศ. 2546–พ.ศ. 2550 จากข้อมูลผู้ป่วยที่สามารถนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข (Conditional logistic regression) จำนวน 504 ราย เมื่อกำหนดให้กลุ่ม case คือ ผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา isoniazid และกลุ่มควบคุมหรือ control คือ ผู้ป่วยที่ไม่ดื้อต่อยา isoniazid ควบคุมปัจจัยกวนโดยทำการจับคู่ (matching) 1:3 ตัวแปรเพศและอายุ แบ่งเป็นกลุ่ม case 126 ราย และจับคู่ได้กลุ่ม control 378 ราย พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม case ร้อยละ 23 เป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม control มีเพียงร้อยละ 7.4 ที่เป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ และในจำนวนนี้เป็นผู้ที่เคยรับการรักษาก่อนการรักษาครั้งปัจจุบัน 2 ครั้งขึ้นไป ร้อยละ 27.6 และร้อยละ 10.7 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม case ร้อยละ 15.1 เป็นผู้ได้รับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา ขณะที่พบเพียงร้อยละ 2.6 ผู้ป่วยในกลุ่ม control โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่ม case รับการรักษาด้วยระบบยามาตรฐาน Category II, III, IV และประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยในกลุ่ม case พบการดื้อยาอื่นนอกเหนือจากยา isoniazid อีกอย่างน้อยหนึ่งชนิด เช่นยา rifampicin, ethambutol หรือ streptomycin

เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบมีเงื่อนไขตัวแปรเดียว (Univariate conditional logistic regression) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยา isoniazid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ 1) ชนิดของผู้ป่วย 2) การรับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา 3) การรับเชื้อวัณโรคเทียม 4) ระบบยามาตรฐานที่ใช้ และ 5) การเกิดอาการข้างเคียงต่อยา อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาตัวแปรเพื่อนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุแบบมีเงื่อนไข (Multivariate conditional logistic regression) พบว่าส่วนใหญ่มีข้อมูลสูญหายเกินร้อยละ 30 จึงทำการคัดเลือกเฉพาะตัวแปรที่มีข้อมูลสูญหายไม่เกินร้อยละ 30 เข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบมีเงื่อนไข เมื่อควบคุมให้ตัวแปรอื่นคงที่ พบว่าผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เกิดโรคกลับ มีโอกาสดื้อยา isoniazid เป็น 5.5 เท่า (95% confidence interval: 2.3-13.0) ของผู้ป่วยใหม่

ผลการศึกษาในครั้งนี้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอดเพื่อไม่ให้เกิดการดื้อยา isoniazid ในผู้ป่วยวัณโรคปอดเพิ่มมากขึ้น และชี้ให้เห็นว่า แพทย์และผู้ที่เกี่ยวข้องควรตระหนักถึงการที่ผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ และควรติดตามการตอบสนองต่อการรักษา ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด เนื่องจากลักษณะธรรมชาติของโรควัณโรค เป็นโรคที่มีความรุนแรง แต่สามารถป้องกันได้ การ คัดกรองผู้ที่เป็นโรค และให้การรักษาร่วมกันได้ อาจช่วยลดความรุนแรงของโรค ลดการป่วย ลดการตาย และลดการกระจายของโรคได้

Abstract

The number of drug resistant tuberculosis cases has been proven to be continuously increasing in recent years. This is one of the major problems in controlling and curing the disease. Resistance to Isoniazid (INH) which is the primary drug used in tuberculosis treatment is an important factor affecting the success rate. In addition, this can lead to resistance to other kind of drugs as known as Multi Drug Resistance (MDR) condition which directly affect treatment plan in that it requires the plan to be altered. The objective of this research was to analyze the risk factor of resistance to Isoniazid in tuberculosis patient in Northern Thailand. Data was obtained from 36 hospitals in the area under supervision of The Office of Communicable Disease Prevention and Control Region 10 (CDC 10), Chiangmai, in which information of tuberculosis patients who received Isoniazid and was tested for resistance to the drug between 2003-2007 was collected. According to the data, there were 504 patients who could be included in the Conditional Logistic Regression Analysis. These patients were divided into 2 groups through Matching method (1:3) using genders and age variables to control interference. There were 126 patients who were put into a "Case" group where patients showed resistance to Isoniazid and 378 patients who were put into a "Control" group where patients showed no signs of resistance to the drug. It was found that 23 percents of patients in the case group and only 7.4 percents in the control group were relapsed patients. And, of these relapsed patients, the percentages of patients who had received treatment more than twice before were 27.6 and 10.7, respectively. Furthermore, 15.1 percents of the case group and 2.6 percents of the control group patients were infected with drug resistant tuberculosis mycobacterium. Most of the patients in case group were treated with standard drug treatment (Category II, III, and IV) and about 60 percents of them were found to be resistant to one or more type of drugs other than Isoniazid such as Rifampicin, Ethambutol and/or Streptomycin.

After a Univariate Conditional Logistic Regression analysis, the following statistically significant factors contributing to the drug resistant condition were found: 1) type of patient 2) drug resistant tuberculosis mycobacterium infection 3) nontuberculous mycobacterium infection 4) type of standard drug treatment used, and 5) drugs' side effect. However, as we considered the variables to be included in a Multivariate Conditional Logistic Regression analysis, more than 30 percents of the data were lost. So, only the variables with no more than 30 percents lost were included in the analysis. When other variables were controlled, it was found that relapsed patient is 5.5 times more likely to be drug resistant than new patient. (95% confidence interval: 2.3-13.0)

The results of this research can be used to help in the consideration of what type of treatment can be used to prevent Isoniazid drug resistance in tuberculosis patient. It also indicated that doctors and healthcare personnel should be aware of whether the patient is a relapsed or a new patient and to closely monitor patient's reaction to the treatment in order to detect any side effect of the drug. Tuberculosis is a contagious disease which can be prevented by early detection and treatment of person who is infected because it will help decrease severity, transmission, and casualty.

Keyword: Pulmonary tuberculosis, drug-resistance, isoniazid, case-control study, conditional logistic regression.

Executive Summary

อุบัติการณ์ของวัณโรคมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ แม้ว่าหลังจากมีการค้นพบยารักษาวัณโรค ซึ่งช่วยให้จำนวนผู้ป่วยวัณโรคลดลงเป็นอย่างมาก แต่หลังจากปี ค.ศ. 1980 กลับมีรายงานของวัณโรคเพิ่มมากขึ้นสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HIV วัณโรคจึงกลับมามีปัญหาอีกครั้ง จนกระทั่งปี ค.ศ. 1993 WHO จึงประกาศวัณโรคเป็นโรคที่ต้องเร่งควบคุมทั่วโลก ปัญหาสำคัญอย่างหนึ่งของการรักษาคือวัณโรคดื้อยา เชื้อวัณโรคที่ดื้อต่อยา Isoniazid (INH) ถือว่าเป็นการติดเชื้อที่รุนแรงที่สุดของวัณโรค การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยา isoniazid ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชนที่อยู่ในความรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 เชียงใหม่ จำนวน 36 โรงพยาบาล โดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรค และได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษาระหว่างปี พ.ศ. 2546–พ.ศ. 2550 จากข้อมูลผู้ป่วยที่สามารถนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข (Conditional logistic regression) จำนวน 504 ราย เมื่อกำหนดให้ กลุ่ม case คือ ผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา isoniazid และกลุ่มควบคุมหรือ control คือ ผู้ป่วยที่ไม่ดื้อต่อยา isoniazid ควบคุมปัจจัยกวนโดยทำการจับคู่ (matching) 1:3 ตัวแปรเพศและอายุ แบ่งเป็นกลุ่ม case 126 ราย และจับคู่ได้กลุ่ม control 378 ราย

พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม case ร้อยละ 23 เป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม control มีเพียงร้อยละ 7.4 ที่เป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ และในจำนวนนี้เป็นผู้ที่เคยได้รับการรักษาก่อนการรักษารั้งปัจจุบัน 2 ครั้งขึ้นไป ร้อยละ 27.6 และร้อยละ 10.7 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม case ร้อยละ 15.1 เป็นผู้ได้รับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา ขณะที่พบเพียงร้อยละ 2.6 ผู้ป่วยในกลุ่ม control โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่ม case รับการรักษาด้วยระบบยามาตรฐาน Category II, III, IV และประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยในกลุ่ม case พบการดื้อต่อยาอื่นนอกเหนือจากยา isoniazid อีกอย่างน้อยหนึ่งชนิด เช่นยา rifampicin, ethambutol หรือ streptomycin

เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบมีเงื่อนไขตัวแปรเดียว (Univariate conditional logistic regression) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยา isoniazid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ 1) ชนิดของผู้ป่วย 2) การรับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา 3) การรับเชื้อวัณโรคเทียม 4) ระบบยามาตรฐานที่ใช้ และ 5) การเกิดอาการข้างเคียงต่อยา อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาตัวแปรเพื่อนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุแบบมีเงื่อนไข (Multivariate conditional logistic regression) พบว่าส่วนใหญ่มีข้อมูลสูญหายเกินร้อยละ 30 จึงทำการคัดเลือกเฉพาะตัวแปรที่มีข้อมูลสูญหายไม่เกินร้อยละ 30 เข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบมีเงื่อนไข เมื่อควบคุมให้ตัวแปรอื่นคงที่ พบว่าผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เกิดโรคกลับ มีโอกาสดื้อยา isoniazid เป็น 5.5 เท่า (95% confidence interval: 2.3-13.0) ของผู้ป่วยใหม่ ผลการศึกษาในครั้งนี้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอด เพื่อไม่ให้เกิดการดื้อยา isoniazid ในผู้ป่วยวัณโรคปอดเพิ่มมากขึ้น ซึ่งให้เห็นว่า แพทย์และผู้ที่เกี่ยวข้องควรตระหนักถึงการที่ผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ และควรติดตามการตอบสนองต่อการรักษา ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด เนื่องจากลักษณะธรรมชาติของโรควัณโรค เป็นโรคที่มีความรุนแรง แต่สามารถป้องกันได้ การ คัดกรองผู้ที่เป็นโรค และให้การรักษารวมได้ อาจช่วยลดความรุนแรงของโรค ลดการป่วย ลดการตาย และลดการกระจายของโรคได้

สารบัญเรื่อง

สารบัญตาราง	10
สารบัญภาพ.....	10
บทที่ 1	11
บทนำ	11
1.1 หลักการและเหตุผล.....	11
1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา.....	12
1.3 ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษา	12
1.4 นิยามคำศัพท์.....	12
บทที่ 2	14
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	14
2.1 ความรู้เกี่ยวกับวัณโรค	14
2.2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	24
บทที่ 3	28
ระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย.....	28
3.1 ข้อมูลและแหล่งข้อมูล	28
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา	30
บทที่ 4	35
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	35
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	35
4.2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยาไอโซไนอะซิด ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของ ประเทศไทย ด้วยการวิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข.....	43
บทที่ 5	48
สรุป อภิปราย และเสนอแนะ	48
5.1 สรุปผลการศึกษา	48
5.2 อภิปราย	49
5.3 เสนอแนะ	50

เอกสารอ้างอิง.....	50
ภาคผนวก – ก แบบสำรวจผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่ได้รับยา ISONIAZID เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา ISONIAZID	54
ภาคผนวก – ข ข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่ได้รับยา ISONIAZID เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา ISONIAZID ที่เข้ารับการรักษจากโรงพยาบาลที่อยู่ในเขตรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค เขต 10 (CDC 10) ระหว่างปี พ.ศ. 2546–พ.ศ. 2550 ...	54
ภาคผนวก – ค MANUSCRIPT	54
ภาคผนวก – ง บทความสำหรับการเผยแพร่	54
ภาคผนวก – จ ยาไอโซไนอะไซด์ (ISONIAZID)	97

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 สูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น.....	18
ตารางที่ 2 ขนาดของยาให้ตามน้ำหนักเมื่อเริ่มต้นการรักษา	19
ตารางที่ 3 อัตราการกลายพันธุ์เป็นเชื้อดื้อยา	22
ตารางที่ 4 สรุปรายงานผลการเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาเบื้องต้น ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค	24
ตารางที่ 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	36
ตารางที่ 6 Odds ratio สำหรับปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือ ของประเทศไทย.....	43
ตารางที่ 7 Multivariate analysis สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขต ภาคเหนือของประเทศไทย.....	47
ตารางที่ ข- 1 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามปีที่มีผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid	58
ตารางที่ ข- 2 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid จำแนกตามเพศ	59
ตารางที่ ข- 3 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid จำแนกตามโรงพยาบาล..	59
ตารางที่ ข- 4 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid.....	62
ตารางที่ ข- 5 จำนวนของผู้ป่วยจำแนกตามผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid และปีที่มาทำการทดสอบ	63
ตารางที่ ข- 6 จำนวนของผู้ป่วยจำแนกตามเพศ และปีที่มาทำการทดสอบการดื้อยา isoniazid	64
ตารางที่ ข- 7 จำนวนของผู้ป่วยจำแนกตามโรงพยาบาล และปีที่มาทำการทดสอบการดื้อยา isoniazid.....	65
ตารางที่ ข- 8 จำนวนของผู้ป่วยจำแนกตามโรงพยาบาลและปีที่มาทำการทดสอบการดื้อยาและผลทดสอบการ ดื้อยา isoniazid.....	67

สารบัญภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงเชื้อแบคทีเรีย Mycobacterium tuberculosis	14
รูปภาพที่ 2 แสดงการแพร่กระจายของเชื้อวัณโรคทางการหายใจ	15
รูปภาพที่ 3 แสดงตัวอย่างยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค.....	18
รูปภาพที่ 4 แสดงแผนที่จังหวัดที่อยู่ในความรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 เชียงใหม่ ...	28
รูปภาพที่ 5 แสดงจำนวนข้อมูลผู้ป่วยที่สามารถนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข	33

บทนำ

1.1 หลักการและเหตุผล

วัณโรค (Tuberculosis) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย เป็นโรคติดต่อที่เป็นสาเหตุการตาย 10 อันดับแรก จากการประมาณการพบว่ามีผู้ป่วยวัณโรคเกิดขึ้นใหม่ปีละประมาณ 100,000 ราย การรักษาผู้ป่วยวัณโรคทั่วไป มักทำโดยการให้ยาในลักษณะแบบ short course regimen หรือการรักษาในระยะสั้น โดยให้ยาสี่ชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampin, pyrazinamide และ ethambutol หรือ streptomycin เป็นเวลาสองเดือน จากนั้นให้ยา isoniazid และ rifampin ต่อไปอีกสี่เดือน การที่ผู้ป่วยละทิ้งการรักษา หรือรับประทานยาไม่สม่ำเสมอเป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดปัญหาวัณโรคดื้อยา (drug resistance) วัณโรคดื้อยาเป็นการดื้อยารักษาวัณโรคอย่างน้อยหนึ่งชนิดขึ้นไป ถ้าเชื้อวัณโรคดื้อยาแล้วทำให้ผู้ป่วยวัณโรคล้มเหลวต่อการรักษาด้วยระบบยามาตรฐานระยะสั้น โอกาสที่จะรักษาหายขาดเป็นไปได้น้อย มีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง และการที่ผู้ป่วยวัณโรคมีเชื้อดื้อยาอยู่ในร่างกายนั้น อาจส่งผลให้เกิดการแพร่กระจายเชื้อดื้อยาไปสู่คนในชุมชน ถ้าจำนวนผู้ป่วยที่มีการดื้อยามีมากเท่าใด การแพร่เชื้อไปยังคนในชุมชนให้เกิดผู้ป่วยใหม่ที่มีการดื้อยาแบบปฐมภูมิก็จะมีมากขึ้นไปด้วย จึงเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การควบคุมวัณโรคล้มเหลว และทำให้วัณโรคซึ่งโดยทั่วไปเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้กลับกลายเป็นโรคที่รักษาไม่หาย โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีการระบาดของ การติดเชื้อเอช ไอ วี (HIV) ร่วมด้วย

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าภาวะเชื้อวัณโรคดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง นับเป็นปัญหาที่สำคัญที่สุดในการควบคุมและรักษาวัณโรค การดื้อยาไอโซไนอะไซด์ (isoniazid; INH) ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค เป็นสาเหตุสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อความสำเร็จของการรักษา นอกจากนี้จะเป็นการเพิ่มโอกาสให้เกิดการดื้อยาหลายขนาน (Multi drug resistance, MDR) และส่งผลกระทบต่อแผนการรักษาที่ต้องมีการปรับเปลี่ยน จากข้อมูลของศูนย์วัณโรคเขต 10 จังหวัดเชียงใหม่ พบว่าในปี พ.ศ. 2550 มีการดื้อยา isoniazid ของผู้ป่วยวัณโรคปอด (Pulmonary tuberculosis) มากกว่าร้อยละ 20 ของจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในบางโรงพยาบาล เช่นโรงพยาบาลสันป่าตอง และโรงพยาบาลดอกคำใต้ ซึ่งสูงมากเมื่อเทียบกับอุบัติการณ์ที่มีการรายงานไว้ก่อนหน้านี้ (ประมาณร้อยละ 13) โดยพื้นที่นี้เป็นพื้นที่ที่มีการระบาดของ การติดเชื้อ HIV ค่อนข้างสูง จึงเป็นที่น่าสนใจอย่างยิ่งว่ามีปัจจัยใดบ้างที่มีอิทธิพลต่อผลการดื้อต่อยา isoniazid ดังกล่าว กล่าวคือ เป็นการศึกษาว่าในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ดื้อและกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ดื้อต่อยา isoniazid ทั้งที่เป็น การดื้อยาปฐมภูมิ (Primary drug resistance) และการดื้อยาระหว่างการรักษา (Secondary or Acquired drug resistance) ว่ามีข้อมูลทางด้านประชากร สังคม และ เศรษฐฐานะ ประวัติการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอมาก่อน การเคยได้รับการรักษาด้วยสูตรยาและระยะเวลาที่ไม่เหมาะสม การเคยอาศัยอยู่ในเขตที่มีความชุกของวัณโรคดื้อยาสูง มีประวัติสัมผัสหรือใกล้ชิดกับผู้ป่วยที่มีวัณโรคดื้อยา เคยติดยาเสพติดมาก่อน มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาวัณโรคในระยะแฝง (Treatment of Latent TB Infection) ความร่วมมือในการรับประทานยา ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาวัณโรคต่างกันหรือไม่ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน

ให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้องในการหาแนวทางปรับปรุง เพื่อให้ไม่ให้เกิดการดื้อยา isoniazid ในผู้ป่วยระยะบาดมากขึ้น และพัฒนาแผนการดำเนินงานควบคุมวัณโรคต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยา ไอโซไนอะไซด์ (isoniazid) ในผู้ป่วยวัณโรคปอด

1.3 ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษา

- ☒ แก้ปัญหาในการดำเนินงานของหน่วยงานที่ทำการวิจัย
กลุ่มเป้าหมาย งานวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10
- ☒ เป็นประโยชน์ต่อประชากรกลุ่มเป้าหมาย
กลุ่มเป้าหมาย ผู้ป่วยวัณโรคปอด
- ☒ เป็นองค์ความรู้ในการวิจัยต่อไป
กลุ่มเป้าหมาย นักศึกษาภาควิชาชีพ คณาจารย์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
นักวิชาการ งานวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10
- ☒ อื่นๆ ผลของการศึกษาจะนำไปเพื่อเป็น
 - ข้อมูลการดื้อยาวัณโรคปอดของผู้ป่วยในเขตภาคเหนือของไทย
 - แนวทางในการวางแผนป้องกันควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อวัณโรคดื้อยา
 - แนวทางในการศึกษาวิจัยเชื้อวัณโรคในด้านอื่น ๆ ต่อไป

1.4 นิยามคำศัพท์

1. ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อ หมายถึง

- 1.1 ผู้ป่วยที่มีผลตรวจตรวจเสมหะโดยวิธี direct smear เป็นบวกอย่างน้อย 2 ครั้ง หรือ
- 1.2 ผู้ป่วยที่มีผลตรวจตรวจเสมหะเป็นบวก 1 ครั้ง ร่วมกับ ภาพรังสีทรวงอกผิดปกติเข้าได้กับวัณโรคปอด หรือ
- 1.3 ผู้ป่วยที่มีผลตรวจตรวจเสมหะเป็นบวก 1 ครั้ง และมีผลการเพาะเชื้อเป็นบวก 1 ครั้ง

2. ผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ หมายถึง

- 2.1 ผู้ป่วยที่ไม่เคยป่วยเป็นวัณโรคมาก่อน หรือ
- 2.2 ผู้ป่วยที่เคยได้รับยารักษาวัณโรคไม่เกิน 1 เดือน

3. การดื้อยาปฐมภูมิ (Primary drug resistance) หมายถึง การดื้อยารักษาวัณโรคชนิดใดชนิดหนึ่งในผู้ป่วยใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อนหรือเคยรักษาแต่ไม่เกิน 1 เดือน การดื้อยาปฐมภูมิเกิดจากการที่

ผู้ป่วยได้รับเชื้อดื้อยาจากผู้ป่วยที่มีการดื้อยาทุติยภูมิ (Secondary or Acquired drug resistance) ความชุกของการดื้อยาปฐมภูมิจะสะท้อนให้ทราบถึงประสิทธิภาพของการควบคุมโรค ในประเทศที่มีการควบคุมวัณโรคที่ดีจะพบว่ามี ความชุกของการดื้อยาปฐมภูมิต่ำกว่าร้อยละ 5 ในทางตรงกันข้ามประเทศที่มีการควบคุมวัณโรคไม่ดีจะมีความชุกมากกว่าร้อยละ 15 และถ้าหากมีแผนการควบคุมที่มีประสิทธิภาพความชุกจะลดต่ำลง

4. การดื้อยาทุติยภูมิหรือการดื้อยาระหว่างการรักษา (Secondary or Acquired drug resistance) หมายถึง การดื้อยารักษาวัณโรคชนิดใดชนิดหนึ่งซึ่งเกิดระหว่างการรักษาหรือภายหลังการรักษา การดื้อยาทุติยภูมิเป็นการดื้อยาที่มีความสำคัญมากเนื่องจากทั้งหมดเป็นการดื้อยาซึ่งเกิดจากการรักษาที่ไม่ถูกต้องของแพทย์ หรือการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอของผู้ป่วย

5. การดื้อยาหลายชนิด (Multidrug resistance, MDR) หมายถึง การดื้อยาของเชื้อวัณโรคต่อยา Isoniazid และ Rifampicin ซึ่งเป็นยาหลักในสูตรการรักษาระยะสั้น โดยที่เชื้อดื้อต่อยาชนิดอื่นหรือไม่ก็ตาม การที่เชื้อดื้อยาทั้งสองชนิดจะทำให้การรักษาระยะสั้นไม่ได้ผลและการใช้ยาอื่นรักษาจะมีประสิทธิภาพต่ำลงมาก

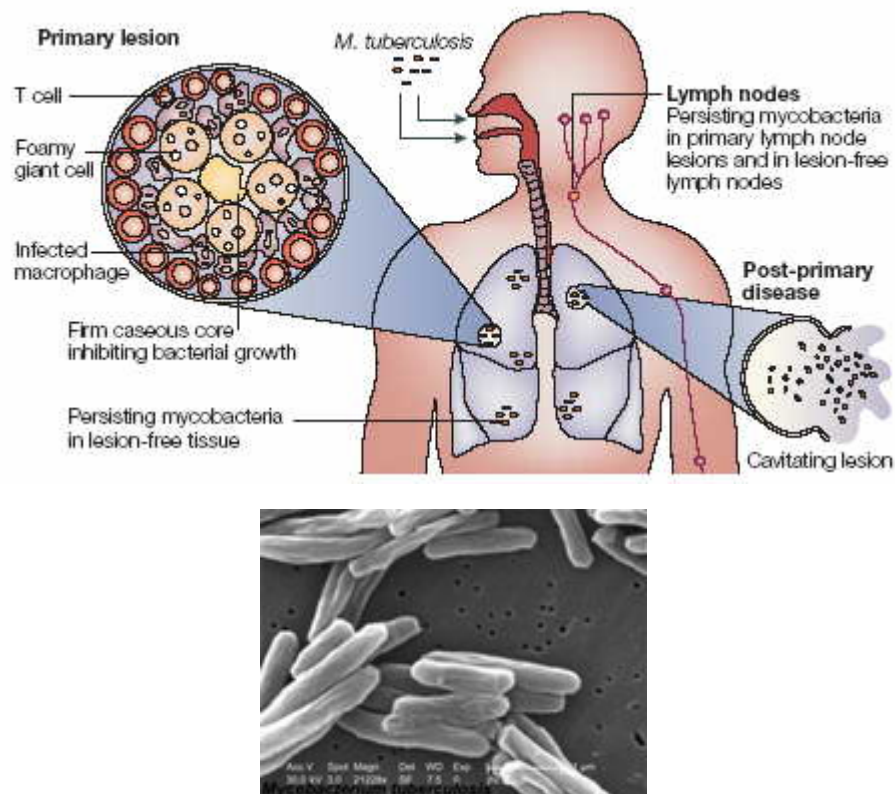
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ความรู้เกี่ยวกับวัณโรค

2.1.1 วัณโรคคืออะไร

วัณโรค (Tuberculosis หรือ TB) เป็นโรคติดต่อระบบทางเดินหายใจ ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium* ถูกค้นพบโดย โรเบิร์ต ค็อค (Robert Kock) นายแพทย์ชาวเยอรมัน ในปี พ.ศ. 2425 [บัญญัติ ปริขญาณนท์, 2542]



รูปภาพที่ 1 แสดงเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis*

2.1.2 อาการของวัณโรค

อาการของวัณโรคขึ้นอยู่กับเชื้อวัณโรคจะไปเติบโตที่ส่วนใดของร่างกาย แต่โดยทั่วไปเชื้อวัณโรคมักเติบโตที่ปอด ทำให้กลายเป็นวัณโรคปอด ซึ่งมีอาการสำคัญ [บัญญัติ ปริขญาณนท์, 2542] ดังนี้

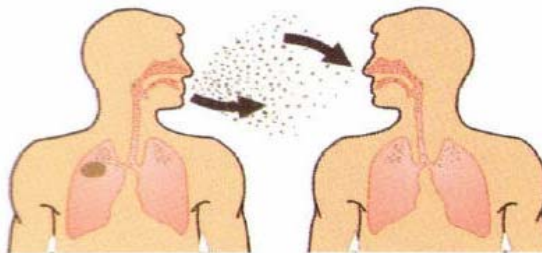
1. ไอ ระยะแรกๆ ไอแห้งๆ อยู่นานกว่า 2 อาทิตย์ ต่อมาอาจจะมีเสมหะร่วมด้วย เจ็บชายโครงขณะไอ บางรายเป็นมากเสมหะจะเหนียวมีสีเขียวกลิ่นเหม็น ถ้าไอมากๆ บางครั้งมีเลือดปนเสมหะออกมาด้วย ทำให้เสมหะเป็นสีน้ำตาลหรือแดง อาจพบหายใจลำบากร่วมด้วย

2. ไข้ เป็นอาการตั้งแต่เริ่มแรกและมีความสำคัญที่จะชี้ถึงความรุนแรงของโรค เมื่อเป็นน้อยๆ ไข้ไม่สูง มักมีไข้ตอนบ่าย แต่ถ้าได้พักผ่อนมากๆ ไข้จะหายไปเอง ลักษณะของไข้จะขึ้นลงเปลี่ยนแปลงไปแต่ละวัน มีไข้ต่ำๆ
3. อ่อนเพลีย และเหนื่อยง่ายเมื่อออกแรงเล็กน้อย อาการดังกล่าวจะมากขึ้นนับแต่เริ่มเป็นจนกระทั่งเป็นมากขึ้น ไม่มีแรงเมื่อทำงานเล็กๆ น้อยๆ
4. น้ำหนักตัวลดลง โดยเฉพาะในรายที่โรคกำลังเป็นมากขึ้น หรือรุนแรงมักจะผอมซีด
5. มีเหงื่อออกผิดปกติในตอนกลางคืน อาจจะมีตั้งแต่ระยะเริ่มเป็นวัณโรค โดยเฉพาะระยะที่มีไข้
6. เบื่ออาหาร บางรายพบว่า การย่อยอาหารไม่ปกติ โดยผู้ป่วยจะให้ประวัติว่า มีท้องเสียบ่อยๆ หรือมีคลื่นไส้อาเจียน
7. ไอมีเลือดปน (Hemoptysis) เลือดมักออกเวลาไอ อาจออกเพียงเล็กน้อย บางครั้งออกเป็นเลือดสดๆ

2.1.3 การติดต่อของวัณโรค

1. การติดต่อระบบทางเดินหายใจ

เชื้อวัณโรคจะแพร่กระจายจากปอดของผู้ป่วยวัณโรค เมื่อผู้ป่วยไอ จาม หรือบ้วนเสมหะ จะทำให้ละอองฝอย (Droplet nuclei) ขนาดเล็ก ซึ่งมีเชื้อวัณโรคอยู่เข้าสู่ปอดของบุคคลทั่วไปที่หายใจสูดเอาละอองซึ่งมีเชื้อวัณโรคเข้าไปในถุงลม ถ้าหากผู้รับเชื้อมีสุภาพและภูมิคุ้มกันที่ดี ก็จะไม่ป่วยเป็นวัณโรค ในขณะที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น อยู่ในภาวะขาดสารอาหาร เป็นเบาหวาน ติดเชื้อเอช ไอ วี เป็นต้น โอกาสป่วยเป็นวัณโรคก็มากขึ้น [นงเยาว์ มีสิทธิ์, 2547]



รูปภาพที่ 2 แสดงการแพร่กระจายของเชื้อวัณโรคทางการหายใจ

2. การติดต่อของเชื้อวัณโรค นอกเหนือจากการหายใจ

การติดต่อของเชื้อวัณโรค นอกเหนือจากการหายใจ [นงเยาว์ มีสิทธิ์, 2547] พบได้น้อย ได้แก่

1. การกลืนกินเชื้อเข้าไป จากการที่เชือบนเปื้อนในนมหรืออาหาร ซึ่งในอดีตเป็นทางติดต่อที่สำคัญของเชื้อ *Mycobacterium bovis* จากวัวสู่คน เพราะการดื่มนมสดที่ไม่ผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อ
2. การติดเชื้อโดยการสัมผัส พบในกรณีมีรอยโรค หรือมีแผลในผิวหนัง

3. การติดเชื้อจากการฉีดสารเข้าสู่ร่างกายหรือขณะทำหัตถการ เช่น การติดเชื้อ BCG แพร่กระจายหลังฉีดวัคซีน BCG ในเด็กติดเชื้อเอชไอวี หรือเป็นวัณโรคผิวหนังหลังจากการสัก หรือการเจาะหู เป็นต้น

4. การติดเชื้อจากการดามาสู่ทารกในครรภ์ ซึ่งอาจติดเชื้อผ่านทางรกตั้งแต่อยู่ในครรภ์ หรือจากการสัมผัส การกลืน หรือสัมผัสเชื้อลงปอดระหว่างการคลอด ในมารดาที่มีวัณโรคระยะลุกลาม บริเวณช่องคลอด

2.1.4 การวินิจฉัยวัณโรค [สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ และคณะ 2543]

1. อาการและอาการแสดง อาการที่น่าสงสัยว่าเป็นวัณโรคปอด ได้แก่ อาการไอเรื้อรัง โดยเฉพาะหากไอนานเกิน 2 สัปดาห์ หรือไอเป็นเลือดสำหรับอาการอื่นๆ เช่น อาการเหนื่อย อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ เหงื่อออกตอนกลางคืนหรือเจ็บหน้าอก อาจเป็นอาการของวัณโรคได้ แต่มีความเฉพาะเจาะจงน้อยกว่าอาการไอเป็นเลือด

2. การถ่ายภาพรังสีทรวงอก เป็นการตรวจที่มีความไวสูง แต่มีความจำเพาะต่ำ คือ ความผิดปกติที่เห็นอาจจะไม่ใช่เกิดจากวัณโรคก็ได้ โดยอาจจะเป็นเงาเปรอะเป็นบนฟิล์ม เป็นเนื้องอกหรือมะเร็ง หรือเกิดจากโรคติดเชื้ออื่นๆ การที่จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นวัณโรคปอด จึงต้องการทำการร่วมกับการตรวจเสมหะหาเชื้อวัณโรคด้วยเสมอ เพื่อหลีกเลี่ยงการวินิจฉัยผิดพลาดและการรักษาที่ไม่จำเป็นให้เหลือน้อยที่สุด

3. การตรวจเสมหะหาเชื้อวัณโรค

3.1 วิธีการตรวจเสมหะหาเชื้อวัณโรคด้วยกล้องจุลทรรศน์ [บัญญัติ ปริชญานนท์, 2542]

3.1.1 วิธีป้ายจากเสมหะโดยตรง (Direct smear) เตรียมโดยใช้ไม้เขี่ยเสมหะแล้วป้ายลงบนแผ่นกระจกสไลด์โดยตรงวิธีนี้เป็นที่นิยมใช้กันมาก เพราะเป็นวิธีที่ง่าย สะดวก และรวดเร็ว สามารถทำได้ในสถานบริการสาธารณสุขทุกระดับ ผลการตรวจพบเชื้อวัณโรคขึ้นอยู่กับจำนวนเชื้อในเสมหะจะต้องมีมากพอควร ข้อเท็จจริงที่ควรปฏิบัติคือ การกระจายของเชื้อวัณโรคในเสมหะไม่เท่ากัน ดังนั้นการเลือกเขี่ยเสมหะมาป้ายบนกระจกสไลด์จึงสำคัญมาก ถ้าเขี่ยบริเวณที่ไม่มีเชื้อหรือมีเชื้อจำนวนน้อยมาป้ายก็จะตรวจไม่พบหรือพบเชื้อได้ยาก จึงจำเป็นต้องเลือกเขี่ยส่วนที่น่าจะมีเชื้อมากที่สุดมาตรวจ คือ ส่วนที่เป็นก้อนเมือกเหนียว สีขุ่น สีเข้ม คล้ายหนอง จะพบเชื้อได้ง่ายขึ้น

3.1.2 วิธีป้ายจากตะกอนเสมหะ (Concentrated smear) เตรียมโดยผ่านกรรมวิธีย่อยเสมหะด้วยสารเคมีก่อน ทำให้เชื้อกระจายสม่ำเสมอแล้วนำมาปั่นด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยง เอาเฉพาะตะกอนที่เข้มข้นมาป้ายบนแผ่นกระจกสไลด์ จะทำให้ตรวจพบเชื้อได้ง่ายขึ้น แต่ต้องใช้เครื่องปั่นเหวี่ยงที่มีแรงปั่นเหวี่ยงสูงถึง 3000 xg จึงจะทำให้เชื้อตกตะกอนดีขึ้น การย่อยเสมหะโดยใช้สารเคมีที่แนะนำให้ใช้คือ น้ำยาฟอกผ้าขาว ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดทั่วไป เช่น Clorox ที่มีส่วนผสมของ Sodium hypochlorite ประมาณร้อยละ 5-10 โดยผสมลงในเสมหะปริมาณเท่าตัว เขย่าให้เข้ากันดีประมาณ 5 นาที แล้วนำมาปั่นในเครื่อง Centrifuge ความเร็ว 3,000 รอบต่อนาทีหรือเทียบเป็นค่า Relative Centrifugation Force (RCF) ได้เท่ากับ 3,000 xg หรือมากกว่าเป็น เวลานาน 15 นาที เพื่อให้เชื้อวัณโรคในเสมหะตกตะกอนที่ด้านล่างใสทิ้ง แล้วนำตะกอนเสมหะมาป้ายบนกระจกสไลด์ เพื่อย้อมสีจะทำให้มีโอกาสตรวจพบเชื้อได้มากขึ้น และหากทำด้วยความ

ระมัดระวังก็จะมีอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงาน เพราะสารนี้ฆ่าเชื้อวัณโรคในเสมหะได้ดีจึงเหมาะใช้เฉพาะวิธีตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์เท่านั้นจะนำไปเพาะเชื้อไม่ได้ เนื่องจากเชื้อวัณโรคจะตายหมด

3.2 การเพาะเชื้อวัณโรค และการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา มีวัตถุประสงค์เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยเป็นวัณโรคจริงเพราะมีเชื้ออยู่ในร่างกาย และเพื่อต้องการได้เชื้อวัณโรคมาทดสอบการดื้อยาของเชื้อวัณโรค เพื่อเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย ควรทำการเพาะเชื้อในรายที่อยู่โรงพยาบาลที่สามารถจะทำการเพาะเชื้อได้ หรือในรายสงสัยว่าจะเป็นวัณโรคแต่เสมหะไม่พบเชื้อเพื่อยืนยันการวินิจฉัย การส่งเสมหะเพาะเชื้อวัณโรคและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาวัณโรคก่อนการรักษาจะต้องทำในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่จะมีเชื้อวัณโรคดื้อยา ในกรณีต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาไม่สม่ำเสมอ
2. ผู้ป่วยที่รักษาหายแล้วกลับเป็นซ้ำ
3. ผู้ป่วยที่มีการรักษาล้มเหลว
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยดื้อยา หรือมีประวัติวัณโรคดื้อยาในครอบครัว
5. ผู้ป่วยที่ติดยาเสพติด

4. การตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ

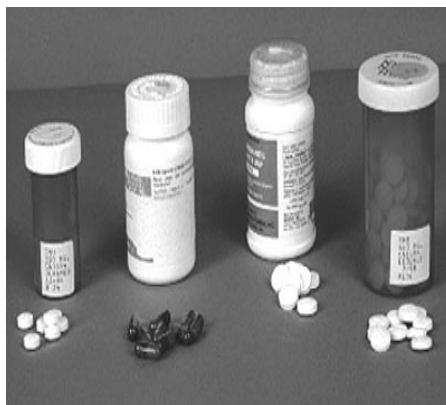
5. การใช้เทคนิคใหม่อย่างอื่น เช่น Polymerase chain reaction (PCR), Ligase chain reaction (LCR), Transcription mediated amplification (TMA) ยังไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการวินิจฉัยวัณโรคปอดตามห้องปฏิบัติการทั่วไป เนื่องจากค่าใช้จ่ายสูงและต้องอาศัยความชำนาญของเจ้าหน้าที่เทคนิคมาก การประเมินค่าใช้จ่ายต่อผลประโยชน์จะไม่คุ้มค่า ยกเว้นในบางกรณีโดยเฉพาะการวินิจฉัยวัณโรคนอกปอด เช่น การใช้ PCR ในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มสมอง Adenosine deaminase activity ในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด เป็นต้น

2.1.5 การรักษาผู้ป่วยวัณโรค

ปัจจุบันมียาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคที่มีประสิทธิภาพ สามารถใช้รักษาให้หายขาดได้ แต่การรักษาจะได้ผลหรือไม่ขึ้นอยู่กับการใช้ยาอย่างถูกต้องทั้งชนิด จำนวน ขนาด และผู้ป่วยกินยาโดยครบถ้วน [เจนจิรา บุราคร, 2547]

ยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษาวัณโรคในปัจจุบัน คือ

- ไอโซไนอะไซด์ (Isoniazid : H)
- ไรแฟมปีซิน (Rifampicin : R)
- พัยราซิनाไมด์ (Pyrazinamide : Z)
- สเตรปโตมัยซิน (Streptomycin : S)
- อีธามบูตอล (Ethambutol : E)



รูปภาพที่ 3 แสดงตัวอย่างยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค

การรักษาด้วยระบบมาตรฐานระยะสั้น โดยทั่วไปแบ่งเป็น 2 ระยะคือ ระยะแรกหรือระยะเข้มข้น (Intensive phase) และระยะที่สองหรือระยะต่อเนื่อง (Continuation phase)

การรักษาในระยะแรก เป็นระยะที่สำคัญมาก ถ้าได้รับการรักษาโดยถูกต้องสามารถทำให้เสมหะปราศจากเชื้อวัณโรคได้กว่าร้อยละ 80 การบริหารจัดการให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยระบบยาระยะสั้นภายใต้การสังเกตโดยตรง (Directly Observed Treatment, short course: DOTS) เป็นกลวิธีที่สำคัญที่นำมาใช้ เพื่อป้องกันการแพร่เชื้อ และลดอัตราการเกิดภาวะเชื้อดื้อยาต่อไป [บัญญัติ ปริชานนท์, 2542]

สูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น ตามแผนงานวัณโรคแห่งชาติ (National Tuberculosis Programme: NTP) [กระทรวงสาธารณสุข, 2548] ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น

Category	สูตรยา	ประเภทผู้ป่วย
1	2HRZE(S)/ 4HR	- ผู้ป่วยรายใหม่เสมหะบวก ผู้ป่วยรายใหม่เสมหะลบที่มีอาการรุนแรง เช่น มีแผลโพรง หรือแผลขนาดใหญ่ในเนื้อปอด - ผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดชนิดรุนแรง - ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย
2	2HRZES/ 1HRZE/ 5HRE	- ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน และเสมหะเป็นบวก ได้แก่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยรักษาซ้ำ หลังจากขาดยา 2 เดือนติดต่อกัน - ผู้ป่วยรักษาซ้ำ หลังจากล้มเหลว ซึ่งไม่ใช่ผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน
3	2HRZ/ 4HR	- ผู้ป่วยรายใหม่เสมหะลบ มีแผลโพรงไม่มาก - ผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดชนิดไม่รุนแรง
4	Second line drugs	- ผู้ป่วยเรื้อรัง - ผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน

หมายเหตุ

H = ยาไอโซไนอะไซด์ (Isoniazid), R = ยาไรแฟมปีซิน (Rifampicin)

Z = ยาพัยราซิनाไมด์ (Pyrazinamide), S = ยาสเตร็ปโตมัยซิน (Streptomycin)

E = ยาอีแธมบูตอล (Ethambutol), Second line drugs = ยาสำรองที่ใช้รักษาวัณโรค เช่น กานาไมซิน (Kanamycin), อะมิกาซิน (Amikacin), โอฟลอกซาซิน (Ofloxacin) เป็นต้น

ตารางที่ 2 ขนาดของยา ให้ตามน้ำหนักเมื่อเริ่มต้นการรักษา

น้ำหนัก (กก.)	DAILY DOSE (mg)				
	H	R	Z	E	S
30-39	300	300	1000	800	500
40-49	300	450	1250	1000	750
≥ 50	300	600	1500	1200	1000

2.1.6 การจำแนกประเภทผู้ป่วยตามประวัติการรักษา

การจำแนกตามประวัติการรักษา หลังจากที่เราวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็นวัณโรคแล้ว จะต้องซักประวัติว่าผู้ป่วยเคยรักษาวัณโรคมาก่อนหรือไม่ เพราะประวัติการรักษาจะมีผลต่อการจัดระบบยา World Health Organization (WHO) แบ่งประเภทการขึ้นทะเบียนของผู้ป่วยออกเป็น 6 ประเภทดังต่อไปนี้ [กระทรวงสาธารณสุข, 2548]

1. ผู้ป่วยใหม่ (New) ได้แก่

1.1 ผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาวัณโรคมาก่อน

1.2 ผู้ป่วยที่เคยได้ยาต้านวัณโรคมาไม่เกิน 1 เดือน และไม่เคยขึ้นทะเบียนในแผนงานวัณโรคแห่งชาติมาก่อน

2. เกิดโรคกลับ (Relapse) ได้แก่ ผู้ป่วยที่เคยรักษาวัณโรคและได้รับการวินิจฉัยว่าหายแล้ว หรือได้รับการรักษาครบแล้ว แต่กลับมาเป็นวัณโรคอีกโดยมีผลตรวจด้วยวิธีปายจากเสมหะโดยตรง และ/หรือการเพาะเชื้อวัณโรค

3. รักษาซ้ำหลังจากล้มเหลว (Treatment after failure) ได้แก่

3.1 ผู้ป่วยที่รักษาด้วย Category 1 แต่ผลเสมหะเมื่อเดือนที่ 5 เป็นบวก หรือหลังจากนั้นยังคงเป็นบวก (Remained positive) หรือกลับเป็นบวกอีก (Become positive)

3.2 ผู้ป่วยวัณโรคเสมหะลบเมื่อเริ่มการรักษา เมื่อได้รับการรักษาแต่ผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 2 กลับเป็นบวก

3.3 ผู้ป่วยที่เริ่มรักษาด้วยระบบยารักษาซ้ำ หลังจากล้มเหลวต่อระบบยาที่รักษามาก่อน

4. รักษาซ้ำหลังจากขาดยา (Treatment after default) ได้แก่ ผู้ป่วยที่กลับมารักษาอีกหลังจากขาดการรักษาไปมากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน

5. รับโอน (Transfer in) ได้แก่ ผู้ป่วยซึ่งรับโอนจากสถานพยาบาลอื่นโดยขึ้นทะเบียนและได้รับการรักษาแล้วระยะหนึ่ง

6. อื่นๆ (Other) ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่สามารถจัดกลุ่มเข้าในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้น ตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่น Bacteriologically negative relapse (M-C-) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคจากคลินิกหรือหน่วยงานเอกชนมากกว่า 1 เดือน โดยที่ยังไม่เคยขึ้นทะเบียนในแผนงานวัณโรคแห่งชาติมาก่อน และ chronic case ได้แก่ ผู้ป่วยที่เมื่อสิ้นสุดการรักษาแล้วเสมหะยังคงเป็นบวก

2.1.7 วัณโรคดื้อยา

วัณโรคดื้อยา (Drug resistance tuberculosis) หมายถึง การดื้อยารักษาวัณโรคอย่างน้อยหนึ่งชนิดขึ้นไป [บัญญัติ ปริชญาณนท์, 2542]

ลักษณะการดื้อยาของเชื้อวัณโรค มีดังนี้

1. การดื้อปฐมภูมิ (Primary drug resistance or initial drug resistance) หมายถึง การดื้อยาในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยารักษาวัณโรคมาก่อน เรียกว่า Primary drug resistance ส่วนกรณีที่สงสัยหรือไม่แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับการรักษามาก่อน เรียกว่า Initial drug resistance

2. การดื้อทุติยภูมิ (Secondary drug resistance) หรือการดื้อยาในผู้ที่เคยรักษา วัณโรคมาก่อน (Acquired drug resistance) หมายถึง การดื้อยาของเชื้อวัณโรคที่ตรวจพบในผู้ป่วยที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับการรักษาวัณโรค โดยอาจมีสาเหตุจากการรับประทานยาที่ไม่สม่ำเสมอของผู้ป่วย โดยที่ก่อนการรักษาตรวจไม่พบเชื้อ ผู้ป่วยที่มีอาการดื้อทุติยภูมิจะมี 4 ลักษณะ [ประมนัส ตุ่มทอง, 2544] ดังนี้

2.1 การรักษาล้มเหลว (Treatment failure) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครั้งแรก (Initial treatment) หรือการรักษาใหม่ (Retreatment) มีผลตรวจเสมหะพบเชื้อวัณโรค (ผลตรวจเสมหะเป็นบวกตลอดหรือผลตรวจเสมหะเป็นลบแล้วบวก) หลังจากได้รับการรักษาติดต่อกันไม่น้อยกว่า 5 เดือน

2.2 การเกิดโรคกลับ (Relapse) คือ ผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาครบตามแผน ได้รับการวินิจฉัยว่าหายแล้ว โดยมีผลการตรวจเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค ต่อมากลับเป็นวัณโรคอีก โดยมีผลตรวจเสมหะพบเชื้อวัณโรค

2.3 การเกิดโรคกลับหลังจากขาดยาติดต่อกันนาน 2 เดือน (Return after default) และมีผลตรวจเสมหะพบเชื้อวัณโรค

2.4 ผู้ป่วยเรื้อรัง (Chronic case) คือ ผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษาซ้ำด้วยยาต้านวัณโรคสูตร 8 เดือน จากการสังเกตโดยตรง ผู้ป่วยเรื้อรังมักจะได้รับยาต้านวัณโรคมาแล้วอย่างน้อย 2 ครั้ง (อาจจะครบ หรือไม่ครบก็ได้) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะเป็นผู้ป่วยที่แพร่เชื้อวัณโรคที่ดื้อต่อยา แต่ไม่ทุกราย และที่พบบ่อยจะเป็นผู้ที่แพร่เชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน

3. วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) หมายถึง การดื้อยารักษาวัณโรคอย่างน้อยสองชนิด คือ ยาไอโซไนอะซิด (Isoniazid) และยาไรแฟมปีซิน (Rifampicin) ซึ่งเป็นยาหลักของการรักษา การดื้อยา

หลายขนานนี้ถือว่าเป็นความรุนแรง เพราะรักษาให้หายขาดได้ยาก ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานาน และเสียค่าใช้จ่ายสูง มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคมาก่อนอย่างไม่ถูกต้องเป็นเวลาหลายครั้ง

2.1.8 วัณโรคดื้อยาหลายชนิด (Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB))

วัณโรคดื้อยาหลายชนิด หมายถึงวัณโรคที่เกิดจากเชื้อวัณโรคที่ดื้อต่อยาที่ใช้ในการรักษาโรคอย่างน้อย 2 ชนิดขึ้นไป ซึ่งมักจะได้แก่ Isoniazid และ Rifampin ซึ่งเป็นยาอันดับแรกที่ต้องใช้ในการรักษาโรคนี้ ถ้าหากดื้อยาในยาในอันดับที่สอง (second-line drug) อาจเรียกว่าเป็นวัณโรคดื้อยาอย่างรุนแรง (Extensively drug resistant tuberculosis; XDR TB) รายงานจากองค์การอนามัยโลกแสดงความชุกของโรค MDR TB ว่าเท่ากับ 1.1% ในผู้ป่วยใหม่และ 7.0% ใน ผู้ป่วยเก่าที่เคยได้รับยาต้านวัณโรคมาแล้ว และรายงานจากวารสารชั้นนำของโลก เช่น Lancet ได้รายงานการพบ MDR-TB ถึง 20% จากผู้ป่วยทั้งหมด 17,690 คนระหว่างปี ค.ศ. 2000-2004 และพบ XDR TB 2% ค่าใช้จ่ายในการรักษาในปี พ.ศ.2552 คาดว่าจะมีมูลค่าประมาณ 42,000 ล้านบาท

1. การดื้อยาเกิดขึ้นได้อย่างไร

สาเหตุหลักๆคือ ประเด็นแรกผู้ป่วยไม่ได้รับยาสม่ำเสมอ ผู้ป่วยรับ(บริโภค)ยาไม่ครบ รวมทั้งที่เกิดจาก ผู้ป่วย วัณโรคที่หยุดยาเองหลังจากได้รับยา 2-4 สัปดาห์เนื่องจากรู้สึกสบายขึ้นหรือเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา และอื่นๆ เช่น บริโภคยาไม่ถูกขนาด และระยะเวลาของการบริโภคยาไม่เหมาะสม และยามีคุณภาพไม่ดี

2. กลไกการดื้อยา

จากเหตุผลที่กล่าวข้างต้นทำให้เชื่อเกิดการกลายพันธุ์ทำให้เป้าหมายที่ยาต้านวัณโรคไปออกฤทธิ์เปลี่ยนไป เช่น การดื้อต่อ isoniazid เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างผนังเซลล์ทำให้ยาไปออกฤทธิ์ไม่ได้ เป็น ต้น

3. การป้องกัน MDR TB

หลังปี ค.ศ. 1984 มีการระบาดของโรคเอดส์ พบว่ามีการติดเชื้อวัณโรคเพิ่มขึ้น และพบเชื้อดื้อยาหลายขนาน(ชนิด)เพิ่มขึ้นด้วย สิ่งที่สำคัญที่สุดที่จะป้องกันการแพร่กระจายของโรคนี้ได้คือการที่ผู้ป่วยได้รับ (บริโภค)ยารักษาโรคถาวรและนานตามระยะเวลาที่แพทย์กำหนด ส่วนการควบคุมโรคก็เช่นเดียวกันกับโรคติดเชื้อทุกโรค คือ แพทย์ต้องตรวจพบผู้ป่วยโดยเร็วที่สุดและให้การรักษารวมทั้งติดตามการรักษาให้ถูกต้องครบถ้วน นอกจากนี้ต้องแนะนำผู้ใกล้ชิดและผู้ป่วยหลีกเลี่ยง โอกาสการสัมผัสและอยู่ในที่อับหรือที่มีคนหนาแน่น เช่น ศูนย์การค้า โรงพยาบาล เป็นต้น ในกรณีผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงสูงในการสัมผัสโรคเช่นคนในครอบครัว แพทย์มักจะแนะนำให้ปฏิบัติ ดังนี้

(1) X-ray ทุกปีเฉพาะในผู้ใหญ่ ถ้า x-ray ปกติไม่ต้องตรวจอะไร ถ้ามีความผิดปกติแพทย์จะตรวจร่างกาย และ ตรวจเสมหะ (ถ้ามี) ส่วนเด็กนั้นกุมารแพทย์ไม่ค่อยแนะนำ X-ray เพราะเห็นว่า ไม่ควรสัมผัส x-ray โดยไม่ จำเป็น

(2) ทดสอบ tuberculin test (ซึ่งเป็นการทดสอบดูภูมิคุ้มกันต่อเชื้อวัณโรค) โดยการฉีดสารโปรตีนที่สกัดจากตัวเชื้อเข้าใต้ผิวหนังแล้วดูรอยนูนแดงที่บริเวณที่ฉีดหลังฉีด 48-72 ชั่วโมง ถ้าพบรอยแดงขนาด เกินกว่า 10-15 mm ถือว่า เกิดผลบวก แปลว่าผู้นั้นอาจเคยได้รับเชื้อวัณโรคหรือกำลังเริ่มป่วยหรือเคยได้รับวัคซีน (Bacille Calmette Gue'rin (BCG))

(3) ผู้ที่การทดสอบให้ผลลบ แพทย์จะแนะนำให้สร้างภูมิคุ้มกันด้วยการฉีดวัคซีนบี ซี จี (BCG) แม้ว่าประสิทธิภาพในการป้องกันโรคจะไม่สูง แต่ช่วยลดความรุนแรงของโรค สำหรับประเทศไทย การฉีดวัคซีนนี้ต้องฉีดในเด็กทารกทุกคนตามกฎหมายบังคับ

4. ยาที่ใช้ในการรักษา MDR TB

โดยมากมักจะเลือกให้ยาร่วมกัน 5 ชนิดขึ้นไป โดยเป็นยาที่ทดสอบแล้วว่าเชื่อยังคงไวต่อยานั้นๆอยู่ และใช้ติดต่อกันไม่ น้อยกว่า 18 เดือน ตัวอย่างยาที่แนะนำสำหรับ MDR TB ได้แก่

2 เดือนแรก : Kanamycin (Streptomycin) + Ofloxacin + PAS + Ethambutol + Pyrazinamide

16 เดือน : Ofloxacin + PAS + Ethambutol + Pyrazinamide

หากไม่ได้ผล :

2 เดือนแรก : Kanamycin (Streptomycin) + Ofloxacin + PAS + Pyrazinamide + Ethionamide

16 เดือน: Ofloxacin + PAS + Pyrazinamide + Ethionamide

2.1.9 กลไกการเกิดวัณโรคดื้อยา

การเกิดวัณโรคดื้อยาเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในระดับโครโมโซม เมื่อเชื้อวัณโรคแบ่งตัวมากขึ้นก็ จะเกิดการกลายพันธุ์ (Mutation) ซึ่งโอกาสที่เชื้อวัณโรคแบ่งตัวหนึ่งครั้ง จะเกิดการกลายพันธุ์ตามธรรมชาติ เป็นวัณโรคดื้อยาดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อัตราการกลายพันธุ์เป็นเชื้อดื้อยา

ยา	อัตราการกลายพันธุ์
Rifampicin	10^{-8}
Isoniazid, Streptomycin, Ethambutol, Kanamycin, PAS	10^{-6}
Ethionamide, Capreomycin, Cycloserine, Thiacetazone	10^{-3}

การดื้อยาของเชื้อวัณโรคจึงขึ้นกับปริมาณเชื้อ และอัตราการแบ่งตัวของเชื้อ ผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อ วัณโรคอยู่มาก จะมีโอกาสที่จะเกิดเชื้อวัณโรคดื้อยาได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อ วัณโรคอยู่น้อย และ หลักการรักษาวัณโรคควรให้ยาหลายชนิดร่วมกัน เพื่อให้โอกาสที่เชื้อวัณโรคดื้อยาน้อยลง [วิภา รัชชพิชิตกุล, 2543]

2.1.10 แนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยา

1. เพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่าดื้อยาก่อนการรักษา
2. ควรให้การรักษาแบบการสังเกตโดยตรงทุกราย เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาอย่างสม่ำเสมอ

3. ติดตามดูการตอบสนองต่อการรักษา และสภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา ตรวจเสมหะทุกเดือน ขณะทำการรักษา

4. เมื่อทราบผลความไวต่อยาว่าเป็นวัณโรคดื้อยา ควรปรับยาที่ใช้ในการรักษาใหม่

2.1.11 สถานการณ์วัณโรค

วัณโรค เป็นโรคติดต่อที่สำคัญและยังเป็นปัญหาสาธารณสุข เป็นสาเหตุของการป่วยและการตาย ในหลายๆ ประเทศทั่วโลก [กระทรวงสาธารณสุข, 2548] จากรายงานขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) มีการจัดอันดับประเทศที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดในโลก ซึ่ง 3 ประเทศแรกอยู่ที่ในทวีป เอเชีย ได้แก่ประเทศอินเดีย จีน และอินโดนีเซีย สำหรับประเทศไทยถูกจัดอยู่ในอันดับที่ 18 นอกจากนี้ องค์การอนามัยโลก ยังได้รายงานอุบัติการณ์ของวัณโรคในปี พ.ศ. 2548 ว่าพบผู้ป่วยวัณโรครายใหม่เสมหะ บวกทั้งหมดประมาณ 2.4 ล้านราย จาก 199 ประเทศทั่วโลก มีอัตราการป่วย 218 ต่อแสนประชากร และ อัตราการตายประมาณ 24 ต่อแสนประชากร [World Health Organization: WHO, 2007] สำหรับประเทศไทย สำนักโรคติดต่อวิทยา กระทรวงสาธารณสุขได้รายงานข้อมูลเฝ้าระวังโรค ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม ถึงวันที่ 6 ตุลาคม พ.ศ. 2550 พบผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมด 17,878 ราย จาก 76 จังหวัด มีอัตราการป่วย 28.46 ต่อแสน ประชากร และอัตราการตาย 0.16 ต่อแสนประชากร [สำนักโรคติดต่อวิทยา กระทรวงสาธารณสุข, 2551] และ สถานการณ์วัณโรคในเขตภาคเหนือตอนบน ของศูนย์วัณโรค เขต 10 เชียงใหม่ พบผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ขึ้น ทะเบียนรักษาทั้งหมด 5,939 ราย มีอัตราการค้นพบผู้ป่วยวัณโรค (Detection rate) 100.88 ต่อแสนประชากร และอัตราการผู้ป่วยเป็นวัณโรคระยะแพร่ 51.04 ต่อแสนประชากร ซึ่งการระบาดของวัณโรคในเขตภาคเหนือ ตอนบนมีอัตราที่สูง

ปัญหาวัณโรคมีความสำคัญมากขึ้น เมื่อมีการระบาดของโรคเอดส์เข้ามาเกี่ยวข้อง เพราะวัณโรค ปอดเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาส (Opportunistic infection) อย่างหนึ่งของโรคเอดส์ ส่งผลให้ผู้ป่วยวัณโรคมี จำนวนมากขึ้นตามไปด้วย องค์การอนามัยโลก จึงได้เสนอกลวิธีในการควบคุม ป้องกันวัณโรค ที่เรียกว่า การ รักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้นภายใต้การสังเกตโดยตรง (Directly Observed Treatment, short course: DOTS) และประเทศไทยได้นำแนวทางนี้มาใช้ในการควบคุมวัณโรค ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2539 อย่างไรก็ตาม กระทรวงสาธารณสุขของไทยได้กำหนดการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้นภายใต้การสังเกตโดยตรงใน การรักษาผู้ป่วยวัณโรค แต่การควบคุมวัณโรคยังไม่ได้ผลเท่าที่ควร เนื่องจากปัญหาการเพิ่มขึ้นของการดื้อยา รักษาวัณโรค จากการสำรวจ พบว่า มีอัตราการดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยรายใหม่ คิดเป็นร้อยละ 1.06 และใน ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน คิดเป็นร้อยละ 20.3 (National Surveys-cluster sampling proportional to size) และจากสรุปรายงานผลการเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาเบื้องต้น ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 ใน ปีงบประมาณ พ.ศ. 2550 ได้ผลดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 สรุปรายงานผลการเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาเบื้องต้น ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค
ที่ 10 ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2550 (Preliminary MDR-TB Surveillance)

จังหวัด	ผลทดสอบความไวต่อยา						
	ผู้ป่วย ใหม่	ผู้ป่วย ที่ ส่งผล ตรวจ	ดื้อยา อย่าง น้อย 1 ชนิด	ดื้อยา Isoniazid	ดื้อยา Isoniazid ร่วมกับ	ดื้อยา หลาย ขนาน	ดื้อยาทุก ขนาน
1. เชียงใหม่	683	606	16.2	7.9	13.4	4.1	0.2
2. เชียงราย	764	75	13.3	5.3	9.3	2.6	0
3. ลำพูน	202	82	12.2	4.9	11.0	4.9	0
4. ลำปาง	367	251	15.1	7.9	12.0	2.0	0
5. พะเยา	260	151	18.5	10.6	16.6	4.0	0
6. แม่ฮ่องสอน	93	78	11.5	3.8	7.6	1.3	0
7. แพร่	235	98	16.3	5.1	11.2	6.1	1.0
8. น่าน	181	91	17.6	5.5	11.0	6.6	0
รวม	2,785	1,384	16.1	7.6	12.8	4.0	0.2

การที่ผู้ป่วยวัณโรคล้มเหลวต่อการรักษาด้วยระบบยาระยะสั้นภายใต้การสังเกตโดยตรง จะส่งผลให้เกิดการแพร่เชื้อวัณโรคดื้อยาไปสู่ชุมชนมากขึ้นไปด้วย การควบคุมและรักษาวัณโรค การรณรงค์และป้องกันการเกิดเชื้อวัณโรคดื้อยาจึงมีความสำคัญ เพื่อเป็นการลดการแพร่ระบาดของเชื้อวัณโรคสู่ชุมชน

2.2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ณัฐยา อมาตยกุล และคณะ [ณัฐยา อมาตยกุล, 2541] ศึกษาความชุกของการดื้อยาวัณโรคในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสโรคเอดส์ร่วมด้วยของโรงพยาบาลโรคทรวงอก ปี 2539 และเปรียบเทียบความชุกของการดื้อยากับผลการศึกษาของโรงพยาบาล ปี 2531-2536 ในปี 2539 มีผู้ป่วยใหม่ของโรงพยาบาลโรคทรวงอกที่มีการติดเชื้อไวรัสโรคเอดส์ 1,002 ราย จำนวนนี้มีผู้ป่วย 376 ราย ที่มีผลการเพาะเชื้อจากเสมหะพบเชื้อวัณโรค และได้รับการทดสอบการดื้อยาต่อยาวัณโรค ความชุกของการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ พบร้อยละ 15.7, ไรแฟมปีซิน ร้อยละ 14.3, สเตอริฟโตมัยซิน ร้อยละ 9.3, อีแรมบูตอล ร้อยละ 1.3, การดื้อยาหลายขนาน (MDR) ร้อยละ 8.8, กานามัยซิน ร้อยละ 2.1 การศึกษารังนี้ได้อธิบายอย่างชัดเจนว่าความชุกของการดื้อยาไรแฟมปีซิน และ MDR ของผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อไวรัสเอดส์มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นอย่างมาก

สุนี อัครวรุณ และคณะ [สุนี อัครวรุณ, 2545] เป็นการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ ช่วงปี 2542 ที่เพาะเชื้อขึ้นและทำการทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาต้านวัณโรคจำนวน 143 รายมีผลการตรวจ Anti-HIV 108 ราย เป็นผู้ติดเชื้อติดเชื้เอชไอวี 17 ราย ไม่ติดเชื้อเอชไอวี 91 ราย พบอุบัติการณ์การดื้อยาของผู้ป่วยวัณโรคปอดร่วมกับติดเชื้อเอชไอวี ดื้อต่อยาไอโซไนอะไซด์ ร้อยละ 23.5, สเตอริฟโตมัยซินร้อยละ 23.5

และไม่พบ MDR-TB ส่วนผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาไอโซไนอะซิดร้อยละ 9.9, สเตรปโตไมซินร้อยละ 22.0, ไรแฟมปีซินร้อยละ 4.4, อีแทมบูตอล ร้อยละ 4.4, โอฟลอกซาซินร้อยละ 1.1 และเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวี มีการดื้อยาโดยรวมร้อยละ 29.4 (5/17) กับผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี มีการดื้อยาโดยรวมร้อยละ 25.3 (23/91) พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กัลยาณี ลิขิตพงศ์ธร และคณะ [กัลยาณี ลิขิตพงศ์ธร, 2541] ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ระหว่างปี 2536-2538 จำนวน 597 ราย พบว่า อัตราเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะทั้งหมด 19.1% (ปี 2536 20.7%, 2537 17.3%, 2538 19.8%); ดื้อ ไอโซไนอะซิด (Isoniazid : H) ทั้งหมด 12.4% (2536 13.6%, 2537 9.9%, 2538 14.4%); ดื้อ สเตรปโตไมซิน (Streptomycin : S) ทั้งหมด 11.4% (2536 11.6%, 2537 10.8%, 2538 11.9%); ดื้อ ไรแฟมปีซิน (Rifampicin : R) ทั้งหมด 4.0% (2536 3.5%, 2537 4.7%, 2538 3.6%); ดื้อ อีแทมบูตอล (Ethambutol : E) ทั้งหมด 2.0% (2536 1.5%, 2537 2.6%, 2538 1.8%); MDR 2.7% (2536 2.5%, 2537 3.0%, 2538 2.4%) พบว่าแนวโน้มการดื้อยาในช่วง 3 ปี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ชูชัย ตูลาภรณ์ [ชูชัย ตูลาภรณ์, 2541] สถานการณ์วัณโรคในเขตภาคตะวันออก และอัตราการดื้อยาของศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี ระหว่างปี 2536-2539 จำนวน 725 ราย พบอัตราการดื้อยาไอโซไนอะซิด 11.7% (2536 13.6%, 2537 9.9%, 2538 14.4%, 2539 7.8%); ดื้อ สเตรปโตไมซิน 10.6% (2536 11.6%, 2537 10.8%, 2538 11.9%, 2539 10.9%); ดื้อ ไรแฟมปีซิน 4.3% (2536 3.5%, 2537 4.7%, 2538 3.6%, 2539 9.4%); ดื้อ อีแทมบูตอล 1.9% (2536 1.5%, 2537 2.6%, 2538 1.8%, 2539 3.9%); MDR 2.6% (2536 2.5%, 2537 3.0%, 2538 2.4%, 2539 2.4%) โดยผู้ศึกษาเห็นว่า อัตราการดื้อยา MDR ที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ยังต่ำเมื่อเทียบกับอัตราของประเทศไทยที่รายงานโดยองค์การอนามัยโลก (3.8%) แต่อัตราการดื้อยาไรแฟมปีซิน เพิ่มขึ้น จึงเห็นด้วยกับการมุ่งเน้นการรักษาโดยวิธี DOTS เพื่อป้องกันการเกิดเชื้อ MDR-TB

เสรี สิงห์ทอง และคณะ [เสรี สิงห์ทอง, 2541] ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ที่ได้รับการตรวจและรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 6 ขอนแก่น ระหว่างเดือนตุลาคม 2540 - กันยายน 2541 จำนวน 83 ราย พบว่าดื้อต่อไอโซไนอะซิด 11%, ดื้อ สเตรปโตไมซิน 6%, ดื้อ ไรแฟมปีซิน 5%, ดื้อ อีแทมบูตอล 8% และ MDR 2.0%

Yoshiyama T และคณะ [Yoshiyama T, 2000] ได้ทำการศึกษา อุบัติการณ์ของการดื้อยารักษาวัณโรค ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 1077 ราย จากจังหวัดเชียงราย ในช่วงปี 1996 ถึง 1998 พบผู้ป่วย ดื้อต่อ isoniazid, rifampicin, ethambutol และ streptomycin คิดเป็นร้อยละ 13.2, 10.8, 5.8 และ 15.6 ตามลำดับ โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อการดื้อยาลายขนาน ได้แก่ การติดเชื้อ HIV (OR 2.2, 95%CI 1.3-3.9), อายุ <50 ปี (OR 2.0) และ การรักษาในโรงพยาบาลประจำจังหวัด (OR 2.3)

จากรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการป้องกันวัณโรค [Natpratan C, 1996] โดยการให้ยา isoniazid เป็นเวลา 9 เดือนแก่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV จำนวน 416 รายในจังหวัดเชียงใหม่ มีเพียงผู้ป่วยร้อยละ 77 ที่ได้รับ isoniazid ครบ จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยเจ้าหน้าที่ พบว่าปัจจัยที่ทำให้การรับยาป้องกันวัณโรคเป็นไปได้ด้วยดี ได้แก่ การให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย การยอมรับสถานะภาพการติดเชื้อ HIV ของตนเอง การไม่พบปัญหาเรื่องการรังเกียจจากสังคม และการมีครอบครัวที่สนับสนุนในการรักษา

Saenghirunvattana S [Saenghirunvattana S, 1996] ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการป้องกันวัณโรค ด้วยยา isoniazid แก่ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV จำนวน 10 รายเป็นเวลา 1 ปี เทียบกับ ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV

จำนวน 36 ราย ที่ไม่ได้รับ isoniazid พบว่า ภายหลังการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid ในช่วงปีแรก ไม่พบผู้ป่วยที่ป่วยด้วยวัณโรค อย่างไรก็ตามขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ค่อนข้างน้อย

Asch S และคณะ [Asch S, 1996] ศึกษาความสัมพันธ์ของการดื้อยา isoniazid และการติดเชื้อ HIV ของผู้ป่วยวัณโรค จำนวน 1,506 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า การดื้อยา isoniazid ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ (Odds ratio = 0.4)

Ngamvithayapong J และคณะ [Ngamvithayapong J, 1997] ได้ทำการศึกษาการให้ความร่วมมือในการรับประทานยาป้องกันวัณโรค จากผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ในจังหวัดเชียงราย จำนวน 412 ราย พบว่า มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 69.4 ที่ได้รับยา isoniazid ครบระยะเวลา 9 เดือน และร้อยละ 67.5 ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา สาเหตุของการขาดยา ได้แก่ การย้ายถิ่น การไม่ยอมรับสถานภาพการติดเชื้อของตนเอง และการแพ้ยา isoniazid

Piyaworawong S และคณะ [Piyaworawong, S, 2001] ได้ทำการศึกษาปัจจัยของการไม่ขาดยา isoniazid ในการป้องกันวัณโรคในผู้ติดเชื้อ HIV จำนวน 412 ราย ในอำเภอแม่จัน จังหวัดเชียงราย พบว่า อัตราการขาดยาลดลงจาก ร้อยละ 57 ในปี 1995 เหลือ ร้อยละ 17 ในปี 1999 โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการไม่ขาดยา isoniazid ได้แก่ เพศหญิง การพำนักในอำเภอแม่จัน และการเป็นสมาชิกในโครง People living with HIV

Churchyard GJ และคณะ [Churchyard GJ, 2002] ได้ทำการศึกษาในประเทศแอฟริกาใต้ เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเป็นวัณโรค ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีประวัติเคยเป็นวัณโรค ในกลุ่มที่ได้ และกลุ่มที่ไม่ได้รับ การป้องกันวัณโรค ด้วยยา isoniazid จำนวน 362 และ 241 รายตามลำดับ พบว่าอุบัติการณ์การเป็นวัณโรคลดลงถึงร้อยละ 54 ในกลุ่มที่ได้รับ isoniazid

Wongsilp N [Wongsilp N, 2004] ได้ศึกษาระบาดวิทยาเชิงพรรณนา เพื่อศึกษาแนวโน้ม ของผู้ป่วยเอดส์ที่ป่วยด้วยวัณโรคของประเทศไทย ผลการศึกษาพบว่าร้อยละของผู้ป่วยเอดส์ ที่ติดเชื้อวัณโรคเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 9.49 ในปี พ.ศ. 2536 เป็นร้อยละ 33.92 ในปี พ.ศ. 2547 และได้เสนอให้มีการพัฒนาระบบเฝ้าระวังโดยตรวจคัดกรองวัณโรคเชิงรุก เพื่อรักษาแต่แรกพบ เพื่อควบคุมการแพร่ระบาด และขยายโอกาสการให้ยาวัณโรคในระยะติดเชื้อแฝงเพื่อป้องกันในกลุ่มที่ยังไม่ป่วย

Grant AD และคณะ [Grant AD, 2005] ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ของการเป็นวัณโรค ภายหลังการรับยา isoniazid เพื่อป้องกันวัณโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ในประเทศแอฟริกาใต้ พบว่า การรักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงด้วยยา isoniazid สามารถลดอุบัติการณ์ของการเป็นวัณโรคลงได้ถึง ร้อยละ 38 และ ร้อยละ 46 ในกลุ่มที่ไม่มีประวัติการเป็นวัณโรคมาก่อน อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของการเป็นวัณโรค ภายหลังการรับยา isoniazid ก็ยังคงสูงอยู่

Hiransuthikul N และคณะ [Hiransuthikul N, 2005] ได้ศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เข้ารับการรักษาที่ 2 คลินิก ในกรุงเทพฯ จำนวน 914 คน โดยสุ่มผู้ป่วยให้ได้รับหรือไม่ได้รับการทดสอบวัณโรคผิวหนัง พบว่า การทดสอบวัณโรคผิวหนังไม่สัมพันธ์กับความร่วมมือในการรับประทานยา แต่สัมพันธ์กับการไม่รับยา โดยพบว่า ความร่วมมือในการรับประทานยา ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังสนับสนุนแนวทางในการ

รักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงด้วยยา isoniazid ให้ยา แก่ผู้ติดเชื้อ HIV ในประเทศที่มีอัตราการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงสูง

Balcells ME และคณะ [Balcells ME, 2006] ได้ทำการศึกษา แบบ systematic review จากงานวิจัยที่เผยแพร่ตั้งแต่ ปี 1951 เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการดื้อยารักษาวัณโรค ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยา isoniazid เพื่อป้องกันวัณโรค พบว่า กลุ่มผู้ที่ได้รับยา isoniazid มีค่า relative risk เท่ากับ 1.45 (95% confidence interval 0.85–2.47) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

Sungkanuparph S และคณะ [Sungkanuparph S, 2007a] ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ของการดื้อยารักษาวัณโรค ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV และวัณโรค ที่ได้รับยาต้านไวรัส จำนวน 225 ราย ในช่วงปี 1999 ถึง 2004 พบการลดลงของการดื้อยา isoniazid ซึ่งอาจเป็นผลสืบเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสที่เพิ่มสูงขึ้นจากร้อยละ 18.5 ในปี 1999 เป็น ร้อยละ 92.1 ในปี 2004

Sungkanuparph S และคณะ [Sungkanuparph S, 2007b] ได้ทำการศึกษาผลกระทบจากการดื้อยารักษาวัณโรค ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV และวัณโรค จำนวน 225 ราย ในช่วงปี 1999 ถึง 2004 พบว่า ร้อยละ 28 ของผู้ป่วยดื้อยารักษาวัณโรคอย่างน้อย 1 ชนิด โดย ดื้อต่อ isoniazid (INH), rifampicin (RMP), ethambutol และ streptomycin คิดเป็นร้อยละ 6.4, 9.3, 5.3 และ 12.9 ตามลำดับ และปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยคือ การดื้อยาหลายขนาน การไม่ได้รับยาต้านไวรัส และการเป็นวัณโรคนอกปอด

บทที่ 3

ระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นแบบ case-control เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย มีระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย 5 ส่วนคือ

- 3.1 ข้อมูลและแหล่งข้อมูล
- 3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา
- 3.3 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา
- 3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล
- 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.1 ข้อมูลและแหล่งข้อมูล

ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นข้อมูลทุติยภูมิ โดยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชนที่อยู่ในความรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 เชียงใหม่ โดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษาในระหว่างปี พ.ศ. 2546–พ.ศ. 2550

สำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 เชียงใหม่ เป็นศูนย์กลางในการป้องกันควบคุมโรค ในเขตภาคเหนือตอนบนของประเทศไทย โดยจังหวัดที่อยู่ในความรับผิดชอบ ได้แก่ จังหวัดเชียงใหม่ เชียงราย แม่ฮ่องสอน ลำพูน ลำปาง พะเยา แพร่ และน่าน



รูปภาพที่ 4 แสดงแผนที่จังหวัดที่อยู่ในความรับผิดชอบ
ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 เชียงใหม่

การศึกษารัั้งนี้ ได้ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชน
จำนวน 36 โรงพยาบาล ประกอบด้วย

จังหวัดเชียงใหม่

	รายชื่อโรงพยาบาล
1	จอมทอง
2	ดอยสะเก็ด
3	สันป่าตอง
4	สันกำแพง
5	สันทราย
6	หางดง
7	สารภี
8	แม่วาง
9	ช้างเผือก
10	ศูนย์วิถึโรค เขต 10
11	แม่แจ่ม
12	เชียงดาว
13	สะเมิง
14	แม่อาว
15	พร้าว
16	ดอยเต่า
17	ไชยปราการ
18	แม่ออน
19	ดอยหล่อ
20	ดาร์รัศมี
21	เซ็นทรัลเชียงใหม่
22	ลานนา
23	ทัศนสถานหญิงเชียงใหม่

จังหวัดลำพูน

	รายชื่อโรงพยาบาล
24	ป่าซาง
25	หริภุญชัยเมมโมเรียล

จังหวัดลำปาง

	รายชื่อโรงพยาบาล
26	ลำปาง
27	ห้างฉัตร

จังหวัดแพร่

	รายชื่อโรงพยาบาล
28	แพร่
29	จุน
30	ดอกคำใต้

จังหวัดน่าน

	รายชื่อโรงพยาบาล
31	น่าน
32	ปัว

จังหวัดพะเยา

	รายชื่อโรงพยาบาล
33	เชียงคำ

จังหวัดเชียงราย

	รายชื่อโรงพยาบาล
34	แม่ฟ้าหลวง

จังหวัดแม่ฮ่องสอน

	รายชื่อโรงพยาบาล
35	ขุนยวม
36	สบเมย

3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา คือ แบบสำรวจผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรค และได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid (ภาคผนวก ก) ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลจากบัตรบันทึกการรักษาวัณโรค (TB 01) เวชระเบียนผู้ป่วยนอก (OPD Card) และผลทดสอบการดื้อยา

3.3 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

- **ข้อมูลพื้นฐาน**

อายุ อาชีพ ภูมิสำเนา ส่วนสูง น้ำหนักตัวเมื่อเริ่มรักษา ข้อมูลด้านสภาวะสุขภาพร่างกายและความรุนแรงของการเจ็บป่วย

- **ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาวัณโรค**

1. ประเภทผู้ป่วย
2. น้ำหนักตัวเมื่อเริ่มรักษา
3. ระบบยามาตรฐานที่ใช้
4. การรับการรักษาแบบมีพี่เลี้ยง
5. โรคที่เป็นร่วม
6. อาการแพ้ยาวัณโรค
7. จำนวนวันที่ไม่ได้รับประทานยา
8. ลักษณะภาพรังสีทรวงอก
9. อาการเสมหะเป็นเลือด
10. อาการเจ็บหน้าอก
11. อาการหอบเหนื่อย
12. ประวัติการมีบุคคลในครอบครัวป่วยเป็นวัณโรค
13. ผลตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น
14. ผลตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษา
15. การมีโรคเป็นร่วม

- **กรณีที่ เป็นโรคเอดส์ร่วม ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคเอดส์ เช่น**

1. HIV Classification
2. การรับยาต้านไวรัส: ประวัติการรับยา สูตรยาที่ได้รับ
3. ระดับ CD4
4. ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด

- **กรณีที่เคยรักษาวัณโรคในระยะแฝง : Latent Tuberculosis infection –LTBI**

1. ช่วงเวลาที่ได้รับยา isoniazid
2. ความร่วมมือในการรับประทานยา

- **ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการติดต่อยา isoniazid**

1. ผลการตรวจหาเชื้อติดต่อยา isoniazid

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล

ประชากรในการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่ได้รับยา isoniazid

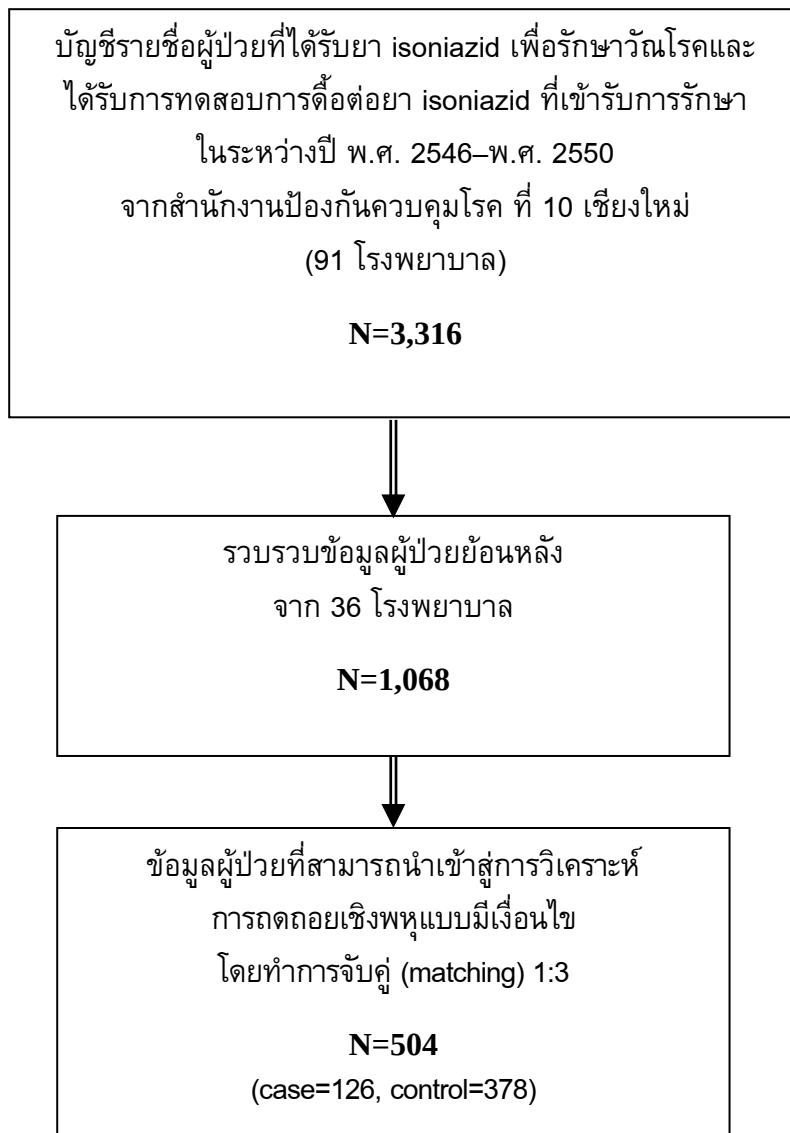
ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษามาจากโรงพยาบาลที่อยู่ในเขตรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค เขต 10 (CDC 10) ระหว่างปี พ.ศ. 2546–พ.ศ. 2550 โดยดำเนินการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของแต่ละโรงพยาบาล ระหว่างวันที่ 1 พฤษภาคม ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2552 โดยมีขั้นตอนในการดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลดังนี้

1. ขอการรับรองเชิงจริยธรรมในการทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับคนจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
2. จัดทำบัญชีรายชื่อผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษาระหว่างปี พ.ศ. 2546–พ.ศ. 2550 ที่ต้องใช้ในการเก็บข้อมูล โดยประสานงานกับงานวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 เชียงใหม่
3. ขอความอนุเคราะห์เก็บข้อมูลเพื่อทำวิจัยไปยังผู้อำนวยการโรงพยาบาล จำนวน 36 โรงพยาบาล
4. ดำเนินการเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลที่อยู่ในเขตรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค เขต 10 และวิเคราะห์ข้อมูลที่ภาควิชาสถิติ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

จากข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษาระหว่างปี พ.ศ. 2546–พ.ศ. 2550 จำนวน 1,068 ราย (36 โรงพยาบาล) สามารถนำเข้าสู่การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข (Conditional logistic regression) โดยทำการจับคู่ (matching) 1:3 ได้แก่ ตัวแปรเพศและอายุ มีจำนวน case เท่ากับ 126 ราย และจำนวน control เท่ากับ 378 ราย (ดูรูปภาพ 5 ประกอบ) รวมทั้งสิ้น 504 ราย

การปกปิดความลับ

โครงการวิจัยใช้หมายเลขรหัสในการระบุตัวอย่างทั้งหมด ทำการเก็บแบบเก็บข้อมูลและเอกสารทั้งหมดไว้ในตู้เอกสารที่ปกปิดมิดชิด การบันทึกข้อมูล ในคอมพิวเตอร์ใช้หมายเลขรหัสเท่านั้น



รูปภาพที่ 5 แสดงจำนวนข้อมูลผู้ป่วยที่สามารถนำเข้าสู่
การวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิธีการทางสถิติที่ใช้ ได้แก่ สถิติพรรณนา เพื่ออธิบายข้อมูลทั่วไป เช่น ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน พร้อมทั้งตรวจสอบความผิดปกติของข้อมูล โดยใช้แผนภาพกล่อง (Boxplot) และ Histogram และสถิติเชิงวิเคราะห์ เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยาไอโซไนอะซิด ในผู้ป่วยวัณโรค ได้แก่ วิธีการวิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข (Conditional logistic regression) โดยกำหนดให้ กลุ่ม case คือ ผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาไอโซไนอะซิด และกลุ่มควบคุมหรือ control คือ ผู้ป่วยที่ไม่ดื้อต่อยาไอโซไนอะซิด ควบคุมปัจจัยกวนโดยการจับคู่ (matching) 1:3 ได้แก่ ตัวแปรเพศและอายุ นั่นคือ มี case 126 ราย และจับคู่ได้กลุ่ม control 378 ราย

ในกรณีที่ข้อมูลเป็นเชิงปริมาณจัดให้เป็นเชิงกลุ่มโดยใช้เกณฑ์ Quartile หรือใช้หลักเกณฑ์ทางคลินิกที่เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป ในบางกรณีหากค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแต่ละกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน ก็จะมีการ

ยุบรวมกลุ่มดังกล่าวเข้าไว้ด้วยกัน จากนั้นคัดเลือกตัวแปรอิสระที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์กับตัวแปรตามเข้าสมการที่ละ 1 ตัว (Univariate conditional logistic regression) ซึ่งเกณฑ์การตัดสินใจว่าตัวแปรใดจะเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยา isoniazid คือ ค่า $P\text{-value} < 0.05$ จากนั้นวิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariate conditional logistic regression) โดยคัดเลือกตัวแปรอิสระที่มีค่า $P\text{-value} \leq 0.20$ ที่ได้จากการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกตัวแปรเดียว เพื่อนำมาเข้าสู่การทดสอบในการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกหลายตัวแปร ซึ่งเกณฑ์การตัดสินใจว่าตัวแปรใดจะเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยา คือ ค่า $P\text{-value} < 0.05$ โดยการคัดเลือกตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก จะใช้วิธี Backward Likelihood Ratio พร้อมทั้งตรวจสอบการมีอิทธิพลร่วม (Interaction) ระหว่างตัวแปรอิสระที่มีผลต่อการดื้อยาในทางคลินิก โดยใช้โปรแกรม SPSS (version 11.5, SPSS Inc., 444 N. Michigan, Chicago, Illinois, USA) และ STATA (version 9)

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย มีผลการวิเคราะห์ดังนี้

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

4.2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย ด้วยการวิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข (Conditional logistic regression)

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid จำนวน 504 ราย ที่สามารถนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข โดยทำการจับคู่ (matching) 1:3 (case=126, control=378)¹ เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไป ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 5 พบว่า โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยเป็นเพศชาย คิดเป็นร้อยละ 76 ในกลุ่ม case และร้อยละ 77 ในกลุ่ม control ตามลำดับ มีอายุเฉลี่ย 50 ปี และมีน้ำหนักตัวเมื่อเริ่มการรักษาเฉลี่ย 46 กิโลกรัม ในทั้งสองกลุ่ม ส่วนใหญ่เป็นคนในพื้นที่ราบ คิดเป็นร้อยละ 87 ในกลุ่ม case และร้อยละ 89 ในกลุ่ม control ตามลำดับ เคยได้รับการรักษาก่อนการรักษารั้งปัจจุบัน 2 ครั้งขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 28 ในกลุ่ม case และร้อยละ 11 ในกลุ่ม control ลักษณะภาพรังสีทรวงอกมีแผลโพรง คิดเป็นร้อยละ 28 ในกลุ่ม case และร้อยละ 30 ในกลุ่ม control บุคคลที่ทำหน้าที่พี่เลี้ยงในการกินยา (DOT Watcher) เป็นสมาชิกในครอบครัว คิดเป็นร้อยละ 32 ในกลุ่ม case และร้อยละ 33 ในกลุ่ม control และประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยในกลุ่ม case พบการดื้อต่อยาอื่นนอกเหนือจากยา isoniazid อีกอย่างน้อย 1 ชนิด เช่นยา Rifampicin, Streptomycin หรือ Ethambutol

เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง พบว่ามีข้อมูลในบางตัวแปรที่มีข้อมูลสูญหายมากกว่าร้อยละ 50 เช่น ข้อมูลระดับการศึกษา ประวัติการมีผู้ป่วยวัณโรคในครอบครัว รายได้ต่อเดือน เสมหะมีเลือดปน อาการเจ็บหน้าอก การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ เป็นต้น

¹ Case หมายถึงผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและมีผลการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid เป็นบวก ; Control หมายถึงผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและมีผลการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid เป็นลบ

ตารางที่ 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ตัวแปร	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
1. เพศ		
ชาย	96 (76.0)	291 (77.0)
หญิง	30 (24.0)	87 (23.0)
2. สถานภาพสมรส		
โสด	18 (14.3)	62 (16.4)
สมรส/อยู่ด้วยกัน	57 (45.2)	173 (45.8)
อื่นๆ	7 (5.6)	22 (5.8)
ไม่มีข้อมูล	44 (34.9)	121 (32.0)
3. การศึกษา		
ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า	22 (17.5)	47 (12.4)
สูงกว่าประถมศึกษา	3 (2.4)	14 (3.7)
ไม่มีข้อมูล	101 (80.2)	317 (83.9)
4. อาชีพ		
รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ/พนักงานบริษัท	5 (3.9)	22 (5.8)
ประกอบธุรกิจส่วนตัว/ช่วยงานครอบครัว	2 (1.6)	21 (5.6)
เกษตรกร	25 (19.9)	58 (15.3)
แม่บ้าน/นักเรียน/นักศึกษา/ว่างงาน	22 (17.5)	66 (17.5)
อื่นๆ	28 (22.2)	93 (24.6)
ไม่มีข้อมูล	44 (34.9)	118 (31.2)
5. ประเภทผู้ป่วย		
คนในพื้นที่ราบ	109 (86.5)	338 (89.4)
ชาวเขา/ชนเผ่า/อยู่ในเรือนจำ/ชาวต่างชาติ	13 (10.3)	30 (7.9)
ไม่มีข้อมูล	4 (3.2)	10 (2.7)
6. ประวัติการมีผู้ป่วยวัณโรคในครอบครัว		
มี /เคยมี	3 (2.4)	11 (2.9)
ไม่มี	26 (20.6)	82 (21.7)
ไม่มีข้อมูล	97 (77.0)	285 (75.4)

ตารางที่ 5 (ต่อ)

ตัวแปร	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
7. รายได้ต่อเดือน		
ไม่เกิน 5,000 บาท	15 (11.9)	40 (10.6)
5,000 บาทขึ้นไป	4 (3.2)	17 (4.5)
ไม่มีรายได้	20 (15.9)	62 (16.4)
ไม่มีข้อมูล	87 (69.0)	259 (68.5)
8. อาการไอติดต่อกัน		
ใช่	63 (50.0)	219 (57.9)
ไม่ใช่	11 (8.7)	34 (9.9)
ไม่มีข้อมูล	52 (41.3)	125 (33.1)
9. สีของเสมหะ		
ขาวขุ่น/ขุ่น	42 (33.3)	133 (35.2)
เหลืองขุ่น/ขุ่น หรือเขียวขุ่น/ขุ่น	16 (12.7)	53 (14.0)
ไม่มีข้อมูล	68 (54.0)	192 (50.8)
10. เสมหะ		
เป็นเลือด หรือมีเลือดปน	21 (16.7)	51 (13.5)
ไม่มีเลือด	24 (19.1)	86 (22.8)
ไม่มีข้อมูล	81 (64.3)	241 (63.8)
11. อาการเจ็บหน้าอก		
เจ็บหน้าอก	32 (25.4)	94 (24.9)
ไม่เจ็บหน้าอก	17 (13.5)	65 (17.2)
ไม่มีข้อมูล	77 (61.1)	219 (57.9)
12. อาการหอบเหนื่อย		
หอบเหนื่อย	49 (38.9)	121 (32.0)
ไม่หอบเหนื่อย	17 (13.5)	81 (21.4)
ไม่มีข้อมูล	60 (47.6)	176 (46.6)
13. ชนิดผู้ป่วย		
ผู้ป่วยใหม่	93 (73.8)	345 (91.3)
ผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ	29 (23.0)	28 (7.4)
ไม่มีข้อมูล	4 (3.2)	5 (1.3)

ตารางที่ 5 (ต่อ)

ตัวแปร	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
14. จำนวนครั้งของการรักษาก่อนการรักษารั้งปัจจุบัน		
1 ครั้ง	11 (37.9)	14 (50.0)
2 ครั้งขึ้นไป	8 (27.6)	3 (10.7)
ไม่มีข้อมูล	10 (34.5)	11 (39.3)
15. ลักษณะรอยโรคทางด้านรังสี		
มีแผลโพรง	35 (27.8)	113 (29.9)
ไม่มีแผลโพรง	40 (31.8)	137 (36.2)
ไม่มีข้อมูล	51 (40.5)	128 (33.9)
16. รับการรักษาแบบมีที่เลี้ยง (DOT)		
ไม่ใช่	32 (25.4)	112 (29.6)
ใช่	67 (53.2)	184 (48.7)
ไม่มีข้อมูล	27 (21.4)	82 (21.7)
17. บุคคลที่ทำหน้าที่ที่เลี้ยง		
เจ้าหน้าที่โรงพยาบาล/เจ้าหน้าที่สถานเอนามัย	22 (17.5)	41 (10.9)
อาสาสมัครสาธารณสุข (อสม.)/อื่น ๆ	5 (4.0)	18 (4.5)
สมาชิกในครอบครัว	40 (31.8)	126 (33.3)
ไม่มีข้อมูล	59 (46.8)	193 (51.1)
18. การสูบบุหรี่		
สูบเป็นบางครั้ง/สูบทุกวัน	20 (15.9)	48 (12.7)
เคยสูบ	17 (13.5)	37 (9.8)
ไม่สูบ	16 (12.7)	56 (14.8)
ไม่มีข้อมูล	73 (57.9)	237 (62.7)
19. การดื่มแอลกอฮอล์		
ดื่มเป็นบางครั้ง /ดื่มทุกวัน/เคยดื่ม	27 (21.4)	77 (20.4)
ไม่ดื่ม	12 (9.5)	37 (9.8)
ไม่มีข้อมูล	87 (69.1)	264 (69.8)
20. โรคประจำตัว		
มี	21 (16.7)	45 (11.9)
ไม่มี	33 (26.2)	135 (35.7)
ไม่มีข้อมูล	72 (57.1)	198 (52.4)

ตารางที่ 5 (ต่อ)

ตัวแปร	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
21. โรคเบาหวาน		
เป็น	4 (3.2)	15 (4.0)
ไม่เป็น	49 (38.9)	166 (43.9)
ไม่มีข้อมูล	73 (57.9)	197 (52.1)
22. โรคที่ต้องรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน		
เป็น	0	2 (0.5)
ไม่เป็น	53 (42.1)	177 (46.8)
ไม่มีข้อมูล	73 (57.9)	199 (52.6)
23. การติดเชื้อ HIV		
ติด	22 (17.5)	45 (11.9)
ไม่ติด	43 (34.1)	127 (33.6)
ไม่มีข้อมูล	61 (48.4)	206 (54.5)
24. HIV Classification		
N: Asymptomatic	0	2 (0.5)
A: Mild symptoms	1 (0.8)	1 (0.3)
B: Advanced symptoms	0	3 (0.8)
C: Severe symptoms	4 (3.2)	6 (1.6)
ไม่มีข้อมูล	121 (96.0)	366 (96.8)
25. การได้รับยาต้านไวรัส		
ได้รับ	6 (4.8)	15 (4.0)
ไม่ได้รับ	5 (4.0)	6 (1.6)
ไม่มีข้อมูล	115 (91.3)	357 (94.4)
26. สูตรยาที่ได้รับ		
Dual antiretroviral	2 (1.6)	3 (0.8)
Non nucleoside reverse transcriptase inhibitor	2 (1.6)	0
อื่น ๆ	1 (0.8)	9 (2.4)
ไม่มีข้อมูล	121 (96.0)	366 (96.8)

ตารางที่ 5 (ต่อ)

ตัวแปร	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
27. ได้รับการตรวจระดับ CD4 ในช่วงเดือนที่รักษาวัณโรค		
เดือนแรก	5 (4.0)	10 (2.6)
2-3 เดือนแรก	2 (1.6)	2 (0.6)
ไม่มีข้อมูล	119 (94.5)	366 (96.8)
28. การรับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา		
ได้รับ	19 (15.1)	7 (1.9)
ไม่ได้รับ	18 (14.3)	103 (27.2)
ไม่มีข้อมูล	89 (70.6)	268 (71.0)
29. เชื้อวัณโรคเทียม (nontuberculoses mycobacterium)		
ได้รับ	6 (4.8)	2 (0.5)
ไม่ได้รับ	26 (20.6)	82 (21.6)
ไม่มีข้อมูล	94 (74.6)	294 (77.8)
30. ระบบยามาตรฐานที่ใช้		
Category i	101 (80.2)	353 (93.4)
Category ii / iii / iv	23 (18.3)	21 (5.6)
ไม่มีข้อมูล	2 (1.6)	4 (1.1)
31. การใช้ยา Rifampicin: R		
ใช้	35 (27.8)	111 (29.4)
ไม่ใช้	5 (4.0)	7 (1.9)
ไม่มีข้อมูล	86 (68.3)	260 (68.8)
32. การใช้ยา Pyrazinamide : Z		
ใช้	8 (6.4)	24 (6.3)
ไม่ใช้	32 (25.4)	94 (24.9)
ไม่มีข้อมูล	86 (68.3)	260 (68.8)
33. การใช้ยา Streptomycin: S		
ใช้	33 (26.2)	103 (27.3)
ไม่ใช้	7 (5.6)	15 (4.0)
ไม่มีข้อมูล	86 (68.3)	260 (68.8)

ตารางที่ 5 (ต่อ)

ตัวแปร	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
34. การใช้ยา Ethambutol: E		
ใช้	33 (26.2)	106 (28.0)
ไม่ใช้	7 (5.6)	12 (3.2)
ไม่มีข้อมูล	86 (68.3)	260 (68.8)
35. การเกิดอาการข้างเคียงต่อยา		
เกิด	16 (12.7)	46 (12.2)
ไม่เกิด	23 (18.3)	117 (31.0)
ไม่มีข้อมูล	87 (69.1)	215 (56.9)
36. ความสม่ำเสมอสำหรับการกินยา		
กินทุกวัน	47 (37.3)	163 (43.1)
ลืมบางครั้ง / ลืมบ่อยครั้ง	17 (13.5)	34 (9.0)
ไม่มีข้อมูล	62 (49.2)	181 (47.9)
37. จำนวนวันที่ขาดยาในระยะเวลาการรักษาเข้มข้น		
0 วัน	47 (37.3)	163 (43.1)
1-2 วัน	6 (4.8)	20 (5.3)
3 วัน ขึ้นไป	9 (7.1)	13 (3.4)
ไม่มีข้อมูล	62 (49.2)	182 (48.2)
38. ระยะเวลาที่ได้รับยา isoniazid (กรณีที่เคยรักษาวัณโรคในระยะแฝง)		
< 6 เดือน	4 (3.2)	5 (1.3)
6-9 เดือน	5 (4.0)	15 (4.0)
> 9 เดือน	4 (3.2)	5 (1.3)
ไม่เคยรักษาวัณโรคในระยะแฝง/ไม่มีข้อมูล	113 (89.7)	353 (93.4)
39. การดื้อยา Rifampicin		
ดื้อ	77 (60.8)	0
ไม่ดื้อ	49 (39.2)	378 (100.0)

ตารางที่ 5 (ต่อ)

ตัวแปร	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
40. การดื้อยา Streptomycin		
ดื้อ	75 (59.2)	0
ไม่ดื้อ	51 (40.8)	378 (100.0)
41. การดื้อยา Ethambutol		
ดื้อ	81(64.0)	0
ไม่ดื้อ	45 (36.0)	378 (100.0)

ตัวแปร (ข้อมูล ณ ขณะที่ เข้ารับการรักษา)	Case (N=126)					Control (N=378)				
	ค่าเฉลี่ย	มัธยฐาน	IQR	SD	n	ค่าเฉลี่ย	มัธยฐาน	IQR	SD	n
42. อายุ (ปี)	49.8	48	30	17.7	126	49.8	48	30	17.6	378
43. ส่วนสูง (ซม)	160.3	161	10	6.9	26	160.2	160	9	7.6	60
44. น้ำหนัก (กก.)	46.3	46	12	9.7	112	46.9	47	13	10.5	339
45. CD4%	1.3	1	1	0.5	7	1.3	1	0	0.6	12
46. CD4 cell count (cells/mL)	180.2	91	217	260.1	9	68.1	54	55	80.1	25
47. ปริมาณไวรัส (copies/mL)	249.7	48.2	607	350.1	3	0	0	0	0	0

IQR: Interquartile range; SD: Standard Deviation; n: จำนวนผู้ป่วย

4.2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการติดยาไอโซโทนอะสิด ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย ด้วยการวิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข (Conditional logistic regression)

การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการติดยา โดยทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบมีเงื่อนไข ตัวแปรเดียว (Univariate conditional logistic regression) ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 Odds ratio สำหรับปัจจัยเสี่ยงของการติดยาไอโซโทนอะสิดในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย

ปัจจัยที่ศึกษา	Odds Ratio	95%C.I. for OR	P-Value
1. สถานภาพสมรส			
โสด	1		0.28
สมรส/อยู่ด้วยกัน/อื่นๆ	0.43	0.36-1.22	
2. ประเภทผู้ป่วย			
คนในพื้นที่ราบ	1		0.88
ชาวเขา/อยู่ในเรือนจำ/ชาวต่างชาติ	0.91	0.28 - 2.93	
3. ประวัติการมีผู้ป่วยวัณโรคในครอบครัว			
ไม่มี	1		0.56
มี	0.50	0.04 - 5.51	
4. อาการไอ			
ไม่ไอติดต่อกัน	1		0.83
ไอติดต่อกัน	0.91	0.41 - 2.04	
5. สีของเสมหะ			
ขาวขุ่น/ขุ่น	1		0.75
เหลืองขุ่น/ขุ่น หรือ เขียวขุ่น/ขุ่น	1.14	0.49- 2.62	
6. ลักษณะของเสมหะ			
ไม่มีเลือด	1		0.59
เป็นเลือด หรือมีเลือดปน	1.25	0.54 - 2.91	
7. อาการเจ็บหน้าอก			
ไม่เจ็บหน้าอก	1		0.47
เจ็บหน้าอก	1.36	0.58 - 3.17	

ตารางที่ 6 (ต่อ)

ปัจจัยที่ศึกษา	Odds Ratio	95%C.I. for OR	P-Value
8. อาการหอบเหนื่อย			
ไม่หอบเหนื่อย	1		0.07
หอบเหนื่อย	1.84	0.91 - 3.72	
9. ชนิดผู้ป่วย			
ผู้ป่วยใหม่	1		< 0.01*
ผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ	4.86	2.50 - 9.16	
10. ลักษณะรอยโรคทางด้านรังสี			
ไม่มีแผลโพรง/ ไม่ทราบ	1		0.46
มีแผลโพรง	1.78	0.35 – 2.13	
11. การรับการรักษา			
แบบมีฟิเลียง	1		0.48
แบบไม่มีฟิเลียง	0.84	0.51 - 1.38	
12. บุคคลที่ทำหน้าที่ Directly observed treatment			
เจ้าหน้าที่โรงพยาบาล/เจ้าหน้าที่สถานเฝ้าระวัง	1		0.35
สมาชิกในครอบครัว/อื่น ๆ	0.73	0.38 - 1.39	
13. การสูบบุหรี่			
ไม่สูบ	1		0.51
เคยสูบ/สูบเป็นบางครั้ง/สูบทุกวัน	0.70	0.25 – 1.99	
14. การดื่มแอลกอฮอล์			
ไม่ดื่ม	1		0.40
เคยดื่ม / ดื่มเป็นบางครั้ง/ดื่มทุกวัน	0.48	0.08 - 2.73	
15. โรคประจำตัว			
ไม่มีโรคประจำตัว	1		0.07
มีโรคประจำตัว	2.19	0.90 - 5.33	
16. โรคเบาหวาน			
ไม่เป็น /ไม่ทราบ	1		0.67
เป็น	0.78	0.25 - 2.45	

ตารางที่ 6 (ต่อ)

ปัจจัยที่ศึกษา	Odds Ratio	95%C.I. for OR	P-Value
17. โรคที่ต้องรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน			
ไม่เป็น / ไม่ทราบ	1		0.39
เป็น	1.20	0.78 - 1.83	
18. การติดเชื้อ HIV			
ไม่ติดเชื้อ HIV / ไม่ทราบ	1		0.06
ติดเชื้อ HIV	1.78	0.98 - 3.24	
19. การรับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา			
ไม่ได้รับ / ไม่ทราบ	1		< 0.01*
ได้รับ	9.19	3.66 - 23.08	
20. เชื้อวัณโรคเทียม			
ไม่ได้รับ / ไม่ทราบ	1		<0.01*
ได้รับ	8.99	1.81 - 44.59	
21. ระบบยามาตรฐานที่ใช้			
Category I	1		<0.01*
Category II/ III / IV	3.30	1.63 - 6.70	
22. การเกิดอาการข้างเคียงต่อยา			
ไม่เกิด	1		0.01*
เกิด	3.23	1.13 - 9.21	
23. ความสม่ำเสมอสำหรับการกินยา			
กินทุกวัน	1		0.08
ลืมบางครั้ง / ลืมบ่อยครั้ง	2.01	0.91 - 4.41	
24. จำนวนวันที่ขาดยาในระยะเวลาการรักษา			
เข้มข้น			
0 วัน / 1-2 วัน	1		0.10
> 2 วัน	1.97	0.87 - 4.47	

95% C.I. = 95% Confidence Interval, * มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากตารางที่ 6 พบว่า

✚ ชนิดของผู้ป่วยมีผลต่อการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) โดยผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดโรคกลับมีความเสี่ยงต่อการดื้อยาเป็น 4.86 เท่า (95% CI = 2.5-9.16) ของผู้ป่วยใหม่

✚ การรับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยามีผลต่อการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) โดยผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยามีความเสี่ยงต่อการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ เป็น 9.19 เท่า (95% CI = 3.66 - 23.08) ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา

✚ การรับเชื้อวัณโรคเทียม มีผลต่อการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) โดยผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรับเชื้อวัณโรคเทียม มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ เป็น 8.99 เท่า (95% CI = 1.81 - 44.59) ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเชื้อวัณโรคเทียม

✚ ระบบยามาตรฐานที่ใช้มีผลต่อการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) โดยผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรับยามาตรฐาน Category II/ III / IV มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ เป็น 3.30 เท่า (95% CI = 1.63 - 6.70) ของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรับยามาตรฐาน Category I

✚ การเกิดอาการข้างเคียงต่อยา มีผลต่อการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) โดยผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดอาการข้างเคียงต่อยา มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาไอโซไนอะไซด์ เป็น 3.23 เท่า (95% CI = 1.13 - 9.21) ของผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่เกิดอาการข้างเคียงต่อยา

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาตัวแปรที่มีค่า P-Value < 0.20 เพื่อนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบมีเงื่อนไข (Multivariate conditional logistic regression) พบว่ามีจำนวน 10 ตัวแปร ได้แก่ 1) การมีอาการหอบเหนื่อย, 2) เป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ, 3) มีโรคประจำตัว, 4) การติดเชื้อ HIV, 5) การได้รับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา, 6) ได้รับเชื้อวัณโรคเทียม, 7) ระบบยามาตรฐานที่ใช้ Category II/ III / IV 8) เกิดอาการข้างเคียงต่อยา 9) ความสม่ำเสมอสำหรับการกินยาเต็มบางครั้ง/ลืมน้อยครั้ง และ 10) จำนวนวันที่ขาดยาในระยะเวลาการรักษาเข้มข้น แต่ในจำนวนนี้ส่วนใหญ่มีข้อมูลสูญหายเกินร้อยละ 30

ตารางที่ 7 **Multivariate analysis** สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยาไอโซไนอะสิด ในผู้ป่วยวัณโรคปอด ในเขตภาคเหนือของประเทศไทย (N=486)

ปัจจัยที่มีนัยสำคัญ

ปัจจัยที่ศึกษา	Odds Ratio	95%C.I. for OR	P-Value
ผู้ป่วยเกิดโรคกลับ	5.5	2.3-13.0	< 0.01*

ปัจจัยที่ไม่มีนัยสำคัญ

ปัจจัยที่ศึกษา	Odds Ratio	95%C.I. for OR	P-Value
ใช้ระบบยามาตรฐาน Category II/III/ IV	0.8	0.3-2.3	0.71

95% C.I. = 95% Confidence Interval, * มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยาไอโซไนอะสิด ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย โดยทำการวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบมีเงื่อนไข (Multivariate conditional logistic regression) ซึ่งทำการคัดเลือกตัวแปรในการสร้างตัวแบบจากตัวแปรที่มี P-Value < 0.20 ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว และมีข้อมูลสูญหายไม่เกินร้อยละ 30 ซึ่งประกอบด้วย ชนิดของผู้ป่วยและระบบยามาตรฐานที่ใช้ รวมถึงทำการศึกษาการมีอิทธิพลร่วมกันระหว่างตัวแปรอิสระ ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 7 พบว่า เมื่อควบคุมให้ตัวแปรอื่นคงที่ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เกิดโรคกลับ มีโอกาสดื้อยาไอโซไนอะสิดเป็น 5.5 เท่า (95% confidence interval: 2.3-13.0) ของผู้ป่วยใหม่ และไม่พบการมีอิทธิพลร่วมกันระหว่างตัวแปรอิสระ

บทที่ 5

สรุป อภิปราย และเสนอแนะ

อุบัติการณ์ของวัณโรคมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ แม้ว่าจะมีการค้นพบยารักษาวัณโรค ซึ่งช่วยให้จำนวนผู้ป่วยวัณโรคลดลงเป็นอย่างมาก จนกระทั่งมีความเชื่อกันว่าวัณโรคจะหมดไปจากโลก แต่หลังจากปี ค.ศ. 1980 มีรายงานของวัณโรคเพิ่มมากขึ้นสัมพันธ์กับการติดเชื้อโรคเอดส์ วัณโรคจึงกลับมามีปัญหาอีกครั้ง จนกระทั่งปี ค.ศ. 1993 WHO จึงประกาศวัณโรคเป็นโรคที่ต้องเร่งควบคุมทั่วโลก ปัญหาสำคัญอย่างหนึ่งของการรักษาคือวัณโรคดื้อยา เชื้อวัณโรคที่ดื้อต่อยา Isoniazid (INH) ซึ่งถือว่าการติดเชื้อที่รุนแรงที่สุดของวัณโรค ในปี ค.ศ. 1994-1997 WHO ได้ทำการสำรวจการดื้อยาของเชื้อวัณโรคต่อยาหลัก (first-line drugs) 4 ตัว คือ isoniazid (INH), rifampicin (RIF), ethambutol (EMB) และ streptomycin (SM) ใน 35 ประเทศ พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษามาก่อนจะมีการดื้อต่อยาต้านวัณโรคอย่างน้อยหนึ่งชนิดร้อยละ 9.9 (ร้อยละ 2 ถึง ร้อยละ 41) โดยดื้อต่อ isoniazid ร้อยละ 7.3, rifampicin ร้อยละ 1.8, ethambutol ร้อยละ 1 และ streptomycin ร้อยละ 6.5 ในประเทศไทยจากการสำรวจของ WHO ในปี ค.ศ. 1996-1997 พบ Primary drug resistance ต่อ isoniazid ร้อยละ 11.5 จะเห็นได้ว่า ประเทศไทยมีปัญหา primary MDR-TB สูงกว่าโดยเฉลี่ยของทั่วโลก คือมีปัญหาเชื้อดื้อต่อ isoniazid ก่อนข้างสูงคือร้อยละ 11.5 เมื่อเทียบกับโดยเฉลี่ยของทั่วโลกคือ ร้อยละ 7.3

5.1 สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยา isoniazid ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชนที่อยู่ในความรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 เชียงใหม่ จำนวน 36 โรงพยาบาล โดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษาในระหว่างปี พ.ศ. 2546-พ.ศ. 2550 จากข้อมูลผู้ป่วยที่สามารถนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข (Conditional logistic regression) เมื่อกำหนดให้ กลุ่ม case คือ ผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา isoniazid และกลุ่มควบคุมหรือ control คือ ผู้ป่วยที่ไม่ดื้อต่อยา isoniazid ความคุมปัจจัยกวนโดยการจับคู่ (matching) 1:3 ตัวแปรเพศและอายุ แบ่งเป็นกลุ่ม case 126 ราย และจับคู่ได้กลุ่ม control 378 ราย พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม case ร้อยละ 23 เป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม control มีเพียงร้อยละ 7.4 ที่เป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ และในจำนวนนี้เป็นผู้ที่เคยได้รับการรักษาก่อนการรักษาครั้งปัจจุบัน 2 ครั้งขึ้นไป ร้อยละ 27.6 และร้อยละ 10.7 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม case ร้อยละ 15.1 เป็นผู้ได้รับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา ขณะที่พบเพียงร้อยละ 2.6 ผู้ป่วยในกลุ่ม control โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ ในกลุ่ม case รับการรักษาด้วยระบบยามาตรฐาน Category II, III, IV และประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยในกลุ่ม case พบการดื้อต่อยาอื่น นอกเหนือจากยา isoniazid อีกอย่างน้อยหนึ่งชนิด เช่นยา rifampicin, ethambutol หรือ streptomycin

เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบมีเงื่อนไขตัวแปรเดียว (Univariate conditional logistic regression) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยา isoniazid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ 1) ชนิดของผู้ป่วย 2)

การรับเชื้อที่เป็นวัณโรคคือยา 3) การรับเชื้อวัณโรคเทียม 4) ระบบยามาตรฐานที่ใช้ และ 5) การเกิดอาการข้างเคียงต่อยา อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาตัวแปรเพื่อนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุแบบมีเงื่อนไข (Multivariate conditional logistic regression) พบว่าส่วนใหญ่มีข้อมูลสูญหายเกินร้อยละ 30 จึงทำการคัดเลือกเฉพาะตัวแปรที่มีข้อมูลสูญหายไม่เกินร้อยละ 30 เข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบมีเงื่อนไขเมื่อควบคุมให้ตัวแปรอื่นคงที่ พบว่าผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เกิดโรครีกลับ มีโอกาสดื้อยาไอโซไนอะไซด์เป็น 5.5 เท่า (95% confidence interval: 2.3-13.0) ของผู้ป่วยใหม่

5.2 อภิปราย

สาเหตุหลักของการดื้อยาคือ ผู้ป่วยไม่ได้รับยาสม่ำเสมอ ผู้ป่วยรับยาไม่ครบ รวมทั้งที่เกิดจาก ผู้ป่วยวัณโรคที่หยุดยาเองหลังจากได้รับยา 2-4 สัปดาห์เนื่องจากรู้สึกสบายขึ้นหรือเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาและอื่นๆ จากเหตุผลที่กล่าวข้างต้นทำให้เชื่อเกิดการกลายพันธุ์ทำให้เป้าหมายที่ยาต้านวัณโรคไปออกฤทธิ์เปลี่ยนไป เช่น การดื้อต่อ isoniazid เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างผนังเซลล์ทำให้ยาไปออกฤทธิ์ไม่ได้ ในการศึกษาครั้งนี้ได้รวบรวมข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี โดยจัดทำบัญชีรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษาระหว่างปี พ.ศ. 2546-พ.ศ. 2550 จากสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 เชียงใหม่ จำนวนทั้งสิ้น 91 โรงพยาบาล (ผู้ป่วยจำนวน 3,316 ราย) จัดได้ว่าเป็นฐานข้อมูลที่ค่อนข้างใหญ่ ซึ่งสามารถช่วยสะท้อนภาพการดื้อยา isoniazid ในผู้ป่วยวัณโรคปอด ในเขตภาคเหนือของประเทศไทยได้เป็นอย่างดี ผลการศึกษานี้ได้แสดงอย่างชัดเจนว่าสถานการณ์การดื้อยา isoniazid ยังคงอยู่ในระดับที่สูง ดังจะเห็นได้จากข้อมูลในตารางที่ 4 พบว่าในปี พ.ศ. 2550 จากผู้ป่วยใหม่จำนวน 1,384 ที่ได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา ร้อยละ 7.6 ดื้อต่อยา isoniazid ขณะที่เมื่อพิจารณาจากผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid พบว่ามีถึงร้อยละ 13.6 ที่ดื้อต่อยา isoniazid ความแตกต่างระหว่างค่าร้อยละดังกล่าว เป็นผลอันเนื่องมาจากส่วนหนึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยเกิดโรครีกลับ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานวิจัยที่มีมาก่อนหน้านี้ Yoshiyama T และคณะ [Yoshiyama T, 2000] พบว่าอุบัติการณ์ของการดื้อยารักษาวัณโรคในจังหวัดเชียงราย ในช่วงปี 1996 ถึง 1998 พบผู้ป่วยดื้อต่อ isoniazid คิดเป็นร้อยละ 13.2 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับค่าที่พบในการศึกษาครั้งนี้ ทั้งนี้จังหวัดเชียงรายจัดเป็นอันดับต้นๆ ของประเทศไทยที่มีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ค่อนข้างสูง

จากผลการศึกษาครั้งนี้ ที่พบว่าผู้ป่วยเกิดโรครีกลับมีโอกาสดื้อยาไอโซไนอะไซด์เป็น 5.5 เท่า (95% confidence interval: 2.3-13.0) ของผู้ป่วยใหม่ สอดคล้องกับรายงานวิจัยที่ได้ถูกเผยแพร่ไว้ เช่น ในกลุ่มผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาก่อนการรักษารั้งปัจจุบัน 2 ครั้งขึ้นไป จะมีโอกาสที่เสี่ยงต่อการดื้อยาสูง อาจมีสาเหตุเนื่องมาจากการรักษาวัณโรคในครั้งก่อน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่สมบูรณ์หรือขาดยามาก่อน จากหลายๆ การศึกษา [Toungoussova OS, 2002; Barroso EC, 2003 และ Ottmani SE, 2006] พบว่า สาเหตุดังกล่าวเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการดื้อยา เนื่องจากปริมาณยาที่ใช้ฆ่าเชื้อวัณโรคไม่เพียงพอ ทำให้เชื้อวัณโรคที่ยังไม่ตายกลับมาเจริญเติบโตได้ดี และเชื้อวัณโรคอาจกลายพันธุ์เป็นเชื้อดื้อยาสะสมในร่างกายเพิ่มมากขึ้น ซึ่ง Toungoussova OS และคณะ [Toungoussova OS, 2002] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่สมบูรณ์จะมีความเสี่ยงต่อการดื้อยาหลายขนานเป็น 7.01 เท่า (95%CI, 3.9-12.6) และผู้ป่วยที่ขาดยาจะมีความเสี่ยงต่อการดื้อยาหลายขนานเป็น 2.73 เท่า (95%CI , 1.8-4.1) นอกจากนี้ อาจเป็นไปได้ว่ามีสาเหตุมา

จากการที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด [โอภาส การย์กวินพงศ์, 2548] หรือไม่มีพี่เลี้ยงในการกำกับการกินยา

เมื่อพิจารณาข้อมูลด้านการติดเชื้อ HIV แม้ว่าจะมีข้อมูลสูญหายค่อนข้างมาก เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง แต่อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มีอยู่ ก็พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อยา isoniazid (กลุ่ม case) มีการติดเชื้อ HIV รวมด้วยถึงร้อยละ 18 ขณะที่พบว่าในกลุ่ม control มีการติดเชื้อ HIV รวมด้วยร้อยละ 12 ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ขาดข้อมูลด้านการรักษา HIV ในผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อ HIV รวมด้วย ทำให้ไม่สามารถศึกษาเชิงลึกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการติดเชื้อยา isoniazid และการติดเชื้อ HIV ของผู้ป่วยวัณโรค จากการศึกษาที่มีการรายงานไว้ก่อนหน้านี้ พบว่าผลกระทบของการติดเชื้อ HIV ต่อวัณโรค เช่น ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับเชื้อวัณโรคมาก่อน การติดเชื้อเอชไอวีจะทำให้ติดเชื้อวัณโรคได้ง่ายขึ้น ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการติดเชื้อวัณโรคมาก่อน โดยที่จะเป็นโรคหรือไม่ก็ได้ เมื่อมีการติดเชื้อ HIV พบว่ามีอัตราการป่วยเป็นวัณโรคเกิดขึ้นใหม่ประมาณ 20 - 30 เท่า ของผู้ที่ไม่มีติดเชื้อ HIV รวมด้วย ขณะเดียวกันผลกระทบของการป่วยเป็นวัณโรคต่อการติดเชื้อ HIV มีรายงานจากการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยเป็นวัณโรคในผู้ป่วยที่เป็นโรคเอดส์ จะทำให้ภูมิคุ้มกันลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้อาการของโรครุนแรงและเกิดโรคแทรกซ้อนอื่นๆของโรคเอดส์ได้มากขึ้น จากข้อเท็จจริงดังกล่าวนี้สะท้อนให้เห็นถึงความจำเป็นในการเชื่อมโยงข้อมูลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อ HIV เข้าด้วยกันด้วย เพื่อให้ได้รับประโยชน์สูงสุดจากการทำงานการดำเนินงานการควบคุมวัณโรคในอันที่จะลดอัตราป่วย อัตราตาย และการแพร่เชื้อ ของวัณโรค จนกระทั่งไม่เป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขของประเทศ

5.3 ข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษาในครั้งนี้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอด เพื่อไม่ให้มีการติดเชื้อยา isoniazid ในผู้ป่วยวัณโรคปอดเพิ่มมากขึ้น และชี้ให้เห็นว่า แพทย์และผู้ที่เกี่ยวข้องควรตระหนักถึงการที่ผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ และควรติดตามการตอบสนองต่อการรักษา ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด เนื่องจากลักษณะธรรมชาติของโรควัณโรค เป็นโรคที่มีความรุนแรง แต่สามารถป้องกันได้ การคัดกรองผู้ที่เป็นโรค และให้การรักษาเริ่มแรกได้ อาจช่วยลดความรุนแรงของโรค ลดการป่วย ลดการตาย และลดการกระจายของโรคได้

แม้ว่า ในปัจจุบันกระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดนโยบายเร่งรัดในการควบคุมวัณโรค คือ การค้นหาผู้ป่วยให้ครอบคลุมทุกกลุ่มเป้าหมาย และการรักษาผู้ป่วยให้หายขาดทุกรายภายใน 6 เดือน โดยมีเจ้าหน้าที่สาธารณสุข หรือ อาสาสมัครสาธารณสุขประจำหมู่บ้านเป็นพี่เลี้ยงกำกับการกินยา เพื่อให้ประเทศไทยหลุดจากรายชื่อกลุ่มประเทศ High Burden Countries อย่างไรก็ตามทุกหน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรดำเนินการผสมผสานงานวัณโรคและโรคเอดส์เข้าด้วยกัน เพราะผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อ HIV รวมด้วย มีแนวโน้มที่จะทำให้ภาวะโรครุนแรงขึ้น เช่น กำหนดให้ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายที่ขึ้นทะเบียนรักษาได้รับการบริการ การปรึกษาด้านโรคเอดส์และมีการบันทึกในประวัติการรักษา และให้ผู้ติดเชื้อ HIV/ ผู้ป่วยเอดส์ใหม่ทุกราย ได้รับการคัดกรองวัณโรคปอดและได้รับการตรวจเพื่อวินิจฉัยอย่างเหมาะสม เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. บัญญัติ ปรีชญานนท์, ชัยเวช นุชประยูร และสงคราม ทรัพย์เจริญ บรรณาธิการ. (วัณโรค. พิมพ์ครั้งที่ 4 (ฉบับปรับปรุง): โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2548.
2. นงเยาว์ มีสิทธิ์, ประเทือง ส่งสมบุญ และสุทธิพร ผสมทรัพย์. 2547. “การดื้อยาของเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่เสมหะพบเชื้อ จังหวัดชลบุรี.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.kmdcc.go.th/kmcms/upFile/kanderya_full%20paper.pdf (29 มกราคม 2552)
3. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ร่วมกับกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข และสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย .แนวทางการวินิจฉัยและการรักษา วัณโรคในประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 2 (ฉบับปรับปรุง) สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์, 2543.
4. เจนจิรา บุราคร .“ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการขาดยาของผู้ป่วยวัณโรคปอด ในจังหวัดชัยภูมิ.” วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น. 2547.
5. World Health Organization: WHO. “Global tuberculosis control - surveillance, planning, financing 2007.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.who.int/tb/publications/global_report/2007/en/ (29 มกราคม 2552)
6. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด. 2548.
7. กลุ่มระบาดวิทยา สำนักงานป้องกันควบคุมโรค เขต 10. 2548 “ข้อมูลการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา (รง. 506) โรควัณโรค.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://dpc10.ddc.moph.go.th> (29 มกราคม 2552)
8. สำนักระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข. 2551 “สรุปสถานการณ์โรควัณโรค.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://203.157.15.4/surdata/disease.php?ds=32> (29 มกราคม 2552)
9. ประมณัส ตุ่มทอง. สูตรยาที่ใช้ในการรักษาและการค้นคว้าในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน .วารสารวิชาการสาธารณสุข 2544; 16:146-136.
10. วิภา รัชชพิชิตกุล. วัณโรคดื้อยา. ศรีนครินทร์เวชสาร 2543;15:181-188.
11. ณัฐยา อมาตยกุล และคณะ ความชุกของการดื้อยาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อไวรัสเอดส์ของโรงพยาบาลโรคทรวงอก.วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก, เมษายน-มิถุนายน 2541.
12. สุนี อัสววรรณ และคณะ การดื้อยาด้านวัณโรคในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับวัณโรคปอด ของโรงพยาบาลรามารบิตี ปี พ.ศ.2542. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 23, ตุลาคม-ธันวาคม 2545.
13. กัลยาณี ลิขิตพงศ์ธร และคณะ การดื้อยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยใหม่วัณโรคปอดที่รักษา ณ ศูนย์วัณโรค เขต 3 วารสารโรงพยาบาลชลบุรี, มกราคม-เมษายน 2541.

14. ชูชัย ตูลาภรณ์ การเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อโรคเอดส์ร่วมด้วยและสถานการณ์วัณโรคในเขตภาคตะวันออก วารสารสาธารณสุขมูลฐาน ภาคกลาง 13, มิถุนายน-กรกฎาคม 2541.
15. เสรี สิงห์ทอง และคณะ.การเฝ้าระวังการดื้อยาของผู้ป่วยวัณโรคที่ศูนย์วัณโรคเขต 6 ขอนแก่น. บทคัดย่อการนำเสนอผลงานวิชาการ.กรมควบคุมโรคติดต่อ 2542.
16. Yoshiyama T, Supawitkul S, Kunyanone N, Riangthong D, Yanai H, Abe C, Ishikawa N, Akarasewi P, Payanandana V, Mori T. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;5:32-9.
17. Natpratan C, Akarasewi P, Kongsin S, Prapanwong A. Feasibility of isoniazid preventive therapy (IPT) in HIV-infected persons, Chiang Mai, Thailand. (First year report). *Int Conf AIDS*. 1996 Jul 7-12; 11: 34.
18. Saenghirunvattana S. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis among Thai HIV-infected individuals. *J Med Assoc Thai*. 1996;79:285-7.
19. Asch S, Knowles L, Rai A, Jones BE, Pogoda J, Barnes PF. Relationship of isoniazid resistance to human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1472-3.
20. Ngamvithayapong J, Uthaivoravit W, Yanai H, Akarasewi P, Sawanpanyalert P. Adherence to tuberculosis preventive therapy among HIV-infected persons in Chiang Rai, Thailand. *AIDS*. 1997;11:107-12.
21. Piyaworawong, S, Yanai, H, Nedsuwan S, Akarasewi P, Moolphate S, Sawanpanyalert P. Tuberculosis preventative therapy as part of a care package for people living with HIV in a district of Thailand. *AIDS*. 2001;15:1739-41.
22. Churchyard GJ, Fielding KL, Charalambous S, Day JH, Mantsoe I, Corbett EL, Hayes RJ, Samb B, Grant AD; International Conference on AIDS. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy (IPT) among HIV-infected Southern Africans. *Int Conf AIDS*. 2002 Jul 7-12;14.
23. Wongsilp N. Epidemiological Characteristics and Trend of Tuberculosis in AIDS Cases in Thailand *Disease Control Journal* 2004;30:363-71.
24. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*. 2005;293:2719-25.
25. Hiransuthikul N, Nelson KE, Hiransuthikul P, Vorayingyong A, Paewplot R. INH preventive therapy among adult HIV-infected patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005; 9:270–5.
26. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid Preventive Therapy and Risk for Resistant Tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12:744-51.

27. Sungkanuparph S, Eampokalap B, Chottanapund S, Bed ST, Manosuthi W. Declining prevalence of drug-resistant tuberculosis among HIV/tuberculosis co-infected patients receiving antiretroviral therapy. *J Med Assoc Thai*. 2007a; 90:884-8.
28. Sungkanuparph S, Eampokalap B, Chottanapund S, Thongyen S, Manosuthi W. Impact of drug-resistant tuberculosis on the survival of HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007b;11:325-30.
29. Tounghousova OS, Caugant DA., Sandven P, *et al*. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in Archangels, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:406-14.
30. Barroso EC, Mota Salani RM, SanTos RO, Sousa O AL., Barroso JB., Rodrigues NJL. Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis. *Journal de Pneumologia* 2003; 29:89-97.
31. Ottmani SE., Zignol M, Bencheikh N, *et al*. Results of cohort analysis by category of tuberculosis retreatment case in Morocco from 1996 to 2003. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10: 1367-72.
32. โอภาส การย์กวินพงศ์ .การเพิ่มประสิทธิภาพงานควบคุมวัณโรค ด้วยวิธีการแบบมีพี่เลี้ยงโดยการติดตามประเมินผลเชิงรุกแบบใหม่ .วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2548;26:199-209.

ภาคผนวก – ก	แบบสำรวจผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid
ภาคผนวก – ข	ข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษจากโรงพยาบาลที่อยู่ในเขตรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค เขต 10 (CDC 10) ระหว่างปี พ.ศ. 2546–พ.ศ. 2550
ภาคผนวก – ค	Manuscript
ภาคผนวก – ง	บทความสำหรับการเผยแพร่

ภาคผนวก - ก

รหัสแบบสำรวจ .

ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยา ไอโซไนอะสิด ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย



โดย งานวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 และ ภาควิชาสถิติ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Patient Number.....สถานที่เก็บข้อมูล.....จังหวัด.....วันที่เก็บข้อมูล.....

คำชี้แจง : แบบสอบถามชุดนี้ใช้เพื่อเก็บข้อมูลในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยา ไอโซไนอะสิด ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอดให้ได้ผลดียิ่งขึ้น

เงื่อนไข : เป็นผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา Isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา

Isoniazid

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

1. เพศ ☐ (1) ชาย ☐ (2) หญิง
2. อายุ ปี
3. สถานภาพสมรส ☐ (1) โสด ☐ (2) สมรส ☐ (3) อยู่ด้วยกัน ☐ (4) อื่นๆ (โปรดระบุ.....)
4. การศึกษาสูงสุด ☐ (1) ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า ☐ (2) มัธยมศึกษา/ปวช.
☐ (3) อนุปริญญา/ปวส. ☐ (4)ปริญญาตรีขึ้นไป
5. อาชีพหลัก ☐ (1) รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ ☐ (2) พนักงาน/ลูกจ้างบริษัท ☐ (3) ประกอบธุรกิจส่วนตัว
☐ (4) ช่วยธุรกิจ/งานครอบครัว ☐ (5) เกษตรกร ☐ (6) แม่บ้าน
☐ (7) นักเรียน/นักศึกษา ☐ (8) ว่างาน ☐ (9) อื่นๆ(โปรดระบุ.....)
6. ประเภทผู้ป่วย ☐ (1) คนในพื้นที่ราบ ☐ (2) ชาวเขา/ชนเผ่า ☐ (3) อยู่ในเรือนจำ ☐ (4) ชาวต่างชาติ
7. ประวัติการมีผู้ป่วยวัณโรคในครอบครัว ☐ (1) มี ☐ (2) เคยมี ☐ (3) ไม่มี
8. รายได้ต่อเดือน ☐ (1) ไม่เกิน 5,000 บาท ☐ (2) 5,001-10,000 บาท ☐ (3) 10,001-15,000 บาท
☐ (4) มากกว่า 15,000 บาท ☐ (5) ไม่มีรายได้

ส่วนที่ 2 ข้อมูลด้านสภาวะสุขภาพร่างกายและความรุนแรงของการเจ็บป่วย (ในการตรวจครั้งแรก)

9. ส่วนสูง เมตร
10. น้ำหนักตัวเมื่อเริ่มการรักษา กิโลกรัม
11. อาการไอ ☐ (1) ไอติดต่อกัน ☐ (2) ไม่ไอติดต่อกัน
12. สีของเสมหะ ☐ (1) ขาวขุ่น/ ขัน ☐ (2) เหลืองขุ่น/ ขัน
13. เสมหะ ☐ (1) เป็นเลือด หรือมีเลือดปน ☐ (2) ไม่มีเลือด
14. อาการเจ็บหน้าอก ☐ (1) เจ็บหน้าอก ☐ (2) ไม่เจ็บหน้าอก
15. อาการหอบเหนื่อย ☐ (1) หอบเหนื่อย ☐ (2) ไม่หอบเหนื่อย

ส่วนที่ 3 ข้อมูลปัจจัยสำคัญที่อาจมีผลต่อการดื้อยา ไอโซไนอะไซด์

16. ชนิดผู้ป่วย ☐ (1) ผู้ป่วยใหม่ (ข้ามไปตอบข้อ 18) ☐ (2) ผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ
17. จำนวนครั้งของการรักษาก่อนการรักษาครั้งปัจจุบัน ☐ (1) 1 ครั้ง ☐ (2) 2 ครั้ง ☐ (3) 3 ครั้งขึ้นไป
18. ลักษณะรอยโรคทางด้านรังสี ☐ (1) มีแผลโพรง ☐ (2) ไม่มีแผลโพรง ☐ (3) ไม่ทราบ
19. การรับการรักษา ☐ (1) แบบไม่มีฟี่เลี้ยง (ข้ามไปตอบข้อ 21) ☐ (2) แบบมีฟี่เลี้ยง (DOT)
20. บุคคลที่ทำหน้าที่ Directly observed treatment (DOT)
☐ (1) เจ้าหน้าที่โรงพยาบาล/เจ้าหน้าที่สถานีนามัย ☐ (2) อาสาสมัครสาธารณสุข (อสม.)
☐ (3) ผู้นำชุมชน ☐ (4) สมาชิกในครอบครัว ☐ (5) อื่น ๆ ระบุ.....
21. การสูบบุหรี่ ☐ (1) สูบเป็นบางครั้ง ☐ (2) สูบทุกวัน ☐ (3) เคยสูบ ☐ (4) ไม่สูบบุหรี่
22. การดื่มแอลกอฮอล์ ☐ (1) ดื่มเป็นบางครั้ง ☐ (2) ดื่มทุกวัน ☐ (3) เคยดื่ม ☐ (4) ไม่ดื่ม
23. โรคประจำตัว ☐ (1) มีโรคประจำตัว โปรดระบุ ☐ (2) ไม่มีโรคประจำตัว
24. โรคเบาหวาน ☐ (1) เป็น ☐ (2) ไม่เป็น ☐ (3) ไม่ทราบ
25. โรคที่ต้องรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน ☐ (1) เป็น ☐ (2) ไม่เป็น ☐ (3) ไม่ทราบ
26. การติดเชื้อ HIV ☐ (1) ติดเชื้อ HIV ☐ (2) ไม่ติดเชื้อ HIV (ข้ามไปตอบข้อ 33) ☐ (3) ไม่ทราบ

กรณีติดเชื้อ HIV

27. HIV Classification ☐ (1) N ☐ (2) A ☐ (3) B ☐ (4) C
28. การได้รับยาต้านไวรัส ☐ (1) ได้รับ ☐ (2) ไม่ได้รับ (ข้ามไปตอบข้อ 30)
29. สูตรยาที่ได้รับ ☐ (1) Dual ARV ☐ (2) NRTI ☐ (3) NNRTI
☐ (4) PI ☐ (5) อื่นๆ(โปรดระบุ.....)
30. ตรวจระดับ CD4 ในช่วงเดือนที่.....ของการรักษาวัณโรค
31. ระดับ CD4 cell count cells/mL (ในการตรวจครั้งแรก)
32. ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด copies/mL (ในการตรวจครั้งแรก)

ปัจจัยด้านเชื้อ

33. การรับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา ☐ (1) ได้รับ ☐ (2) ไม่ได้รับ ☐ (3) ไม่ทราบ
34. เชื้อวัณโรคเทียม (non Tuberculoses mycobacterium) ☐ (1) ได้รับ ☐ (2) ไม่ได้รับ ☐ (3) ไม่ทราบ

ปัจจัยด้านยา

35. ระบบยามาตรฐานที่ใช้ ☐ (1) Category I ☐ (2) Category II ☐ (3) Category III ☐ (4) Category IV

36. ชนิดและขนาดยาที่ใช้

☐ (1) Isoniazid: H ขนาดมก./วัน ☐ (2) Rifampicin: R ขนาดมก./วัน

☐ (3) Pyrazinamide: Z ขนาดมก./วัน ☐ (4) Streptomycin: S ขนาดมก./วัน

☐ (5) Ethambutol : E ขนาดมก./วัน

37. มีผลการทดสอบความไวต่อยารักษาโรค ☐ (1) Isoniazid ☐ (2) Rifampicin

(ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

☐ (3) Pyrazinamide ☐ (4) Streptomycin ☐ (5) Ethambutol

38. การเกิดอาการข้างเคียงต่อยา ☐ (1) มาก ☐ (2) ปานกลาง ☐ (3) น้อย ☐ (4) ไม่เกิด

39. ความสม่ำเสมอสำหรับการกินยา ☐ (1) กินทุกวัน ☐ (2) ลืมบางครั้ง ☐ (3) ลืมบ่อยครั้ง

40. จำนวนวันที่ขาดยาในระหว่างการรักษาเข้มข้น ☐ (1) 0 วัน ☐ (2) 1-2 วัน ☐ (3) 3-5 วัน ☐ (4) >5 วัน

กรณีที่เคยรักษาวัณโรคในระยะแฝง : Latent Tuberculosisinfection –LTBI

41. ระยะเวลาที่ได้รับยา Isoniazid

☐ (1) <6 เดือน

☐ (2) 6-9 เดือน

☐ (3) >9 เดือน

ขอขอบคุณ

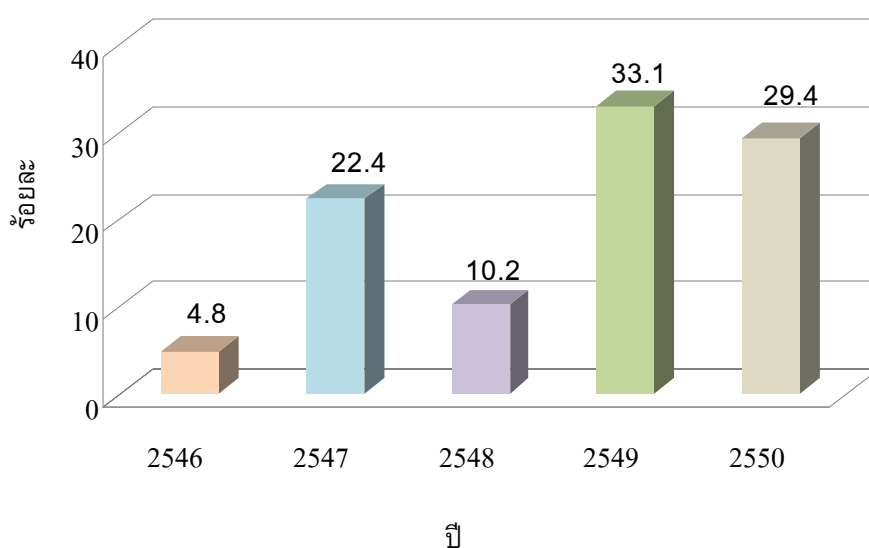
ภาคผนวก – ข

ข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษากรงพยาบาลที่อยู่ในเขตรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค เขต 10 (CDC 10) ระหว่างปี พ.ศ. 2546–พ.ศ. 2550

ตารางที่ ข- 1 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามปีที่มีผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid

ปี	จำนวน	ร้อยละ
2546	160	4.8
2547	744	22.4
2548	339	10.2
2549	1,098	33.1
2550	975	29.4
รวม	3,316	100.0

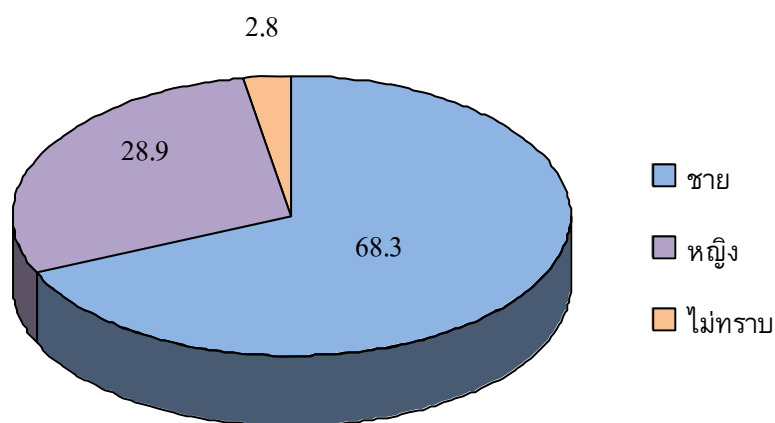
แผนภูมิที่ ข-1 ร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามปีที่มีผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid



ตารางที่ ข- 2 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid จำแนกตามเพศ

เพศ	จำนวน	ร้อยละ
ชาย	2266	68.3
หญิง	958	28.9
ไม่ทราบ	92	2.8
รวม	3316	100.0

แผนภูมิที่ ข-2 ร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid จำแนกตามเพศ



ตารางที่ ข- 3 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid จำแนกตามโรงพยาบาล

Site		จำนวน	ร้อยละ
จังหวัด	โรงพยาบาล		
เชียงใหม่	นครพิงค์ รพท.	217	6.5
	จอมทอง รพช.	59	1.8
	แม่แจ่ม รพช.	3	0.1
	เชียงดาว รพช.	26	0.8
	ดอยสะเก็ด รพช.	96	2.9
	แม่แตง รพช.	9	0.3
	สะเมิง รพช.	3	0.1
	ฝาง รพช.	26	0.8

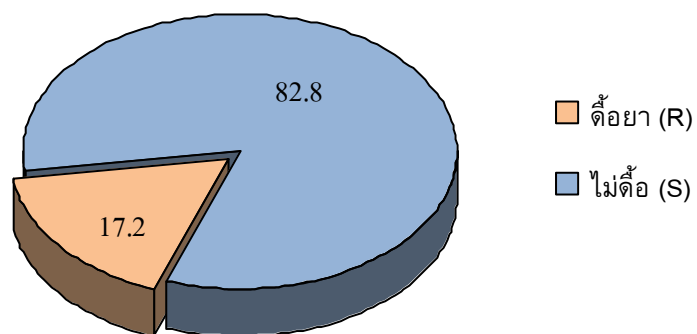
Site		จำนวน	ร้อยละ
จังหวัด	โรงพยาบาล		
เชียงใหม่	แม่อาว รพช.	17	0.5
	พร้าว รพช.	1	0.0
	สันป่าตอง รพช.	135	4.1
	สันกำแพง รพช.	45	1.4
	สันทราย รพช.	68	2.1
	หางดง รพช.	54	1.6
	ฮอด รพช.	8	0.2
	ดอยเต่า รพช.	1	0.0
	อมก๋อย รพช.	2	0.1
	สารภี รพช.	112	3.4
	เวียงแหง รพช.	2	0.1
	ไชยปราการ รพช.	20	0.6
	แม่วาง รพช.	33	1.0
	แม่ออน รพช.	7	0.2
	ดอยหล่อ	17	0.5
	เชียงใหม่ราม	39	1.2
	ดาราวัศมี	11	0.3
	แมคคอร์มิค	118	3.6
	ราชเวช	59	1.8
	ช้างเผือก	57	1.7
	เทพปัญญา	19	0.6
	เซ็นทรัลเชียงใหม่	13	0.4
	ลานนา	21	0.6
	รวมแพทย์	11	0.3
	มหาราชนครเชียงใหม่	6	0.2
	เทศบาลเชียงใหม่	9	0.3
	แมคเคน	3	0.1
	เรือนจำหญิง	16	0.5
	บ้านพักพิ้น	37	1.1
	ศูนย์วัณโรค เขต 10	252	7.6

Site		จำนวน	ร้อยละ
จังหวัด	โรงพยาบาล		
ลำพูน	ลำพูน รพท.	182	5.5
	บ้านโฮ้ง รพช.	3	0.1
	ป่าซาง รพช.	2	0.1
	บ้านธิ รพช.	1	0.0
	หริภุญชัยเมมโมเรียล	19	0.6
ลำปาง	ลำปาง รพศ.	680	20.5
	เถิน รพช.	1	0.0
	ห้างฉัตร รพช.	1	0.0
แพร่	แพร่ รพท.	15	0.5
	สูงเม่น รพช.	1	0.0
น่าน	น่าน รพท.	76	2.3
	ปัว รพร.	5	0.2
พะเยา	พะเยา รพท.	231	7.0
	จุน รพช.	4	0.1
	เชียงคำ รพท.	129	3.9
	ดอกคำใต้ รพช.	13	0.4
	แม่ใจ รพช.	1	0.0
เชียงราย	เชียงรายประชานุเคราะห์ รพศ.	60	1.8
	แม่ฟ้าหลวง รพช.	1	0.0
แม่ฮ่องสอน	ศรีสังวาลย์ รพท.	135	4.1
	ขุนยวม รพช.	13	0.4
	แม่สะเรียง รพช.	70	2.1
	สบเมย รพช.	1	0.0
	ปางมะผ้า รพช.	4	0.1
ไม่ทราบ		36	1.1
รวม		3316	100.0

ตารางที่ ข- 4 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid

ผลการทดสอบ การดื้อยา isoniazid	จำนวน	ร้อยละ
ดื้อยา (R)	572	17.2
ไม่ดื้อ (S)	2,744	82.8
รวม	3,316	100.0

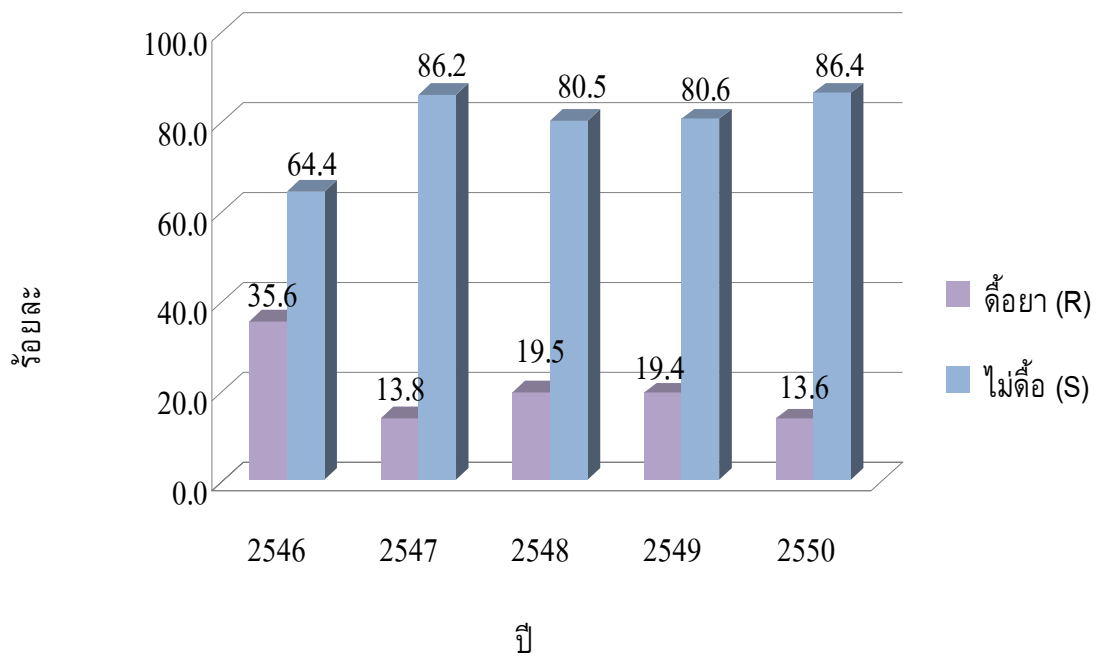
แผนภูมิที่ ข-4 ร้อยละของผู้ป่วย จำแนกตามผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid



ตารางที่ ข- 5 จำนวนของผู้ป่วยจำแนกตามผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid และปีที่มาทำการทดสอบการดื้อยา isoniazid

ผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid	จำนวนผู้ป่วยในปี				
	2546	2547	2548	2549	2550
ดื้อยา (R)	57	103	66	213	133
ไม่ดื้อ (S)	103	641	273	885	842
รวม	160	744	339	1,098	975

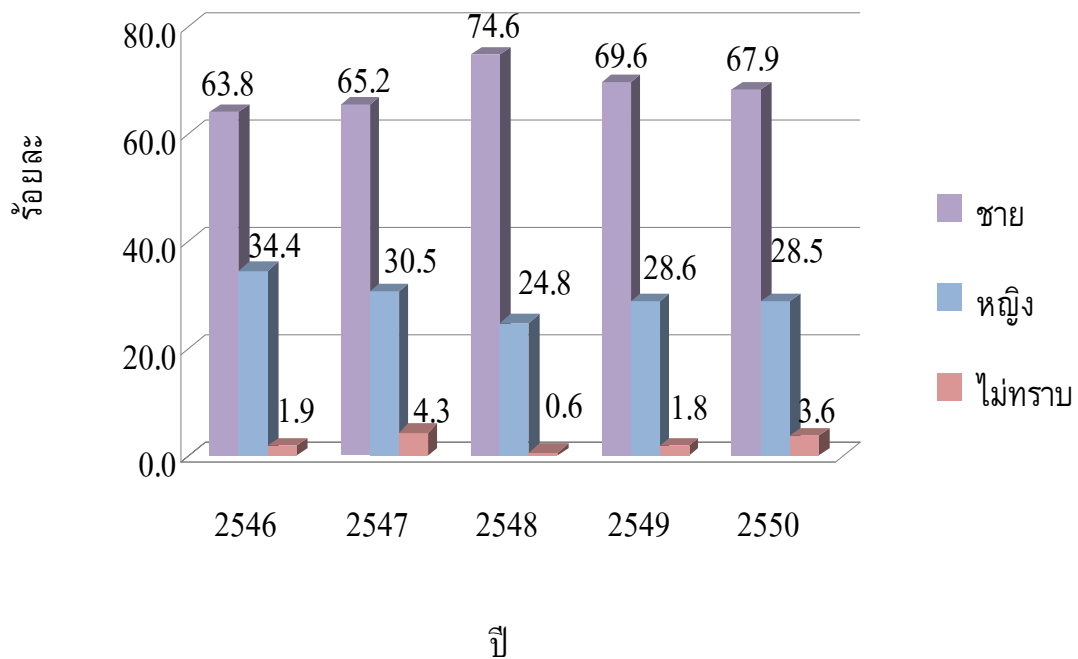
แผนภูมิที่ ข-5 ร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามผลการทดสอบการดื้อยา isoniazid และปีที่มาทำการทดสอบการดื้อยา isoniazid



ตารางที่ ข- 6 จำนวนของผู้ป่วยจำแนกตามเพศ และปีที่มาทำการทดสอบการดื้อยา isoniazid

เพศ	จำนวนผู้ป่วยในปี				
	2546	2547	2548	2549	2550
ชาย	102	485	253	764	662
หญิง	55	227	84	314	278
ไม่ทราบ	3	32	2	20	35
รวม	160	744	339	1098	975

แผนภูมิที่ ข-6 ร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามเพศ และปีที่มาทำการทดสอบการดื้อยา isoniazid



ตารางที่ ข- 7 จำนวนของผู้ป่วยจำแนกตามโรงพยาบาล และปีที่มาทำการทดสอบการดื้อยา isoniazid

Site		จำนวนผู้ป่วยในปี					รวม
จังหวัด	โรงพยาบาล	2546	2547	2548	2549	2550	
เชียงใหม่	นครพิงค์ รพท.	4	95	8	75	35	217
	จอมทอง รพช.	3	13	9	23	11	59
	แม่แจ่ม รพช.	0	0	0	0	3	3
	เชียงดาว รพช.	0	3	0	23	0	26
	ดอยสะเก็ด รพช.	2	37	13	26	18	96
	แม่แตง รพช.	0	1	0	8	0	9
	สะเมิง รพช.	0	0	0	3	0	3
	ฝาง รพช.	0	0	0	25	1	26
	แม่อาย รพช.	1	2	3	5	6	17
	พร้าว รพช.	0	0	0	0	1	1
	สันป่าตอง รพช.	3	25	24	45	38	135
	สันกำแพง รพช.	0	4	8	15	18	45
	สันทราย รพช.	1	4	6	30	27	68
	หางดง รพช.	1	0	15	18	20	54
	ฮอด รพช.	2	3	1	1	1	8
	ดอยเต่า รพช.	0	0	0	1	0	1
	อมก๋อย รพช.	0	0	0	0	2	2
	สารภี รพช.	6	16	12	52	26	112
	เวียงแหง รพช.	0	0	0	2	0	2
	ไชยปราการ รพช.	0	0	4	14	2	20

Site		จำนวนผู้ป่วยในปี					รวม
จังหวัด	โรงพยาบาล	2546	2547	2548	2549	2550	
เชียงใหม่	แม่วาง รพช.	6	7	2	10	8	33
	แม่ออน รพช.	0	1	0	3	3	7
	ดอยหล่อ	0	1	0	9	7	17
	เชียงใหม่ราม	4	19	3	10	3	39
	ดารารัศมี	1	2	1	5	2	11
	แมคคอร์มิค	0	2	30	45	41	118
	ราชเวช	2	8	10	24	15	59
	ช้างเผือก	2	16	7	12	20	57
	เทพปัญญา	0	0	2	8	9	19
	เซ็นทรัลเชียงใหม่	1	1	0	6	5	13
	ลานนา	1	2	5	7	6	21
	รวมแพทย์	0	0	1	6	4	11
	มหาราชนครเชียงใหม่	0	0	0	3	3	6
	เทศบาลเชียงใหม่	0	4	1	3	1	9
	แมคเคน	0	0	0	0	3	3
	เรือนจำหญิง	4	9	0	2	1	16
	บ้านพักฟื้น	0	0	0	27	10	37
	ศูนย์วัดโรค เขต 10	27	119	0	30	76	252
ลำพูน	ลำพูน รพท.	6	20	26	58	72	182
	บ้านโฮ่ง รพช.	0	3	0	0	0	3
	ป่าซาง รพช.	0	0	0	2	0	2
	บ้านธิ รพช.	0	1	0	0	0	1
	หริภุญชัยเมมโมเรียล	1	10	0	2	6	19
ลำปาง	ลำปาง รพศ.	48	165	85	206	176	680
	เถิน รพช.	1	0	0	0	0	1
	ห้างฉัตร รพช.	0	1	0	0	0	1
แพร่	แพร่ รพท.	0	0	3	0	12	15
	สูงเม่น รพช.	0	0	0	0	1	1
น่าน	น่าน รพท.	0	0	0	36	40	76
	ปัว รพร.	0	0	0	2	3	5

Site		จำนวนผู้ป่วยในปี					รวม
จังหวัด	โรงพยาบาล	2546	2547	2548	2549	2550	
พะเยา	พะเยา รพท.	9	38	23	74	87	231
	จุน รพช.	0	0	1	2	1	4
	เชียงคำ รพท.	0	46	7	61	15	129
	ดอกคำใต้ รพช.	1	0	5	1	6	13
	แม่ใจ รพช.	0	0	0	1	0	1
เชียงราย	เชียงรายประชานุเคราะห์ รพศ.	0	0	0	0	60	60
	แม่ฟ้าหลวง รพช.	0	1	0	0	0	1
แม่ฮ่องสอน	ศรีสังวาลย์ รพท.	8	35	11	47	34	135
	ขุนยวม รพช.	0	1	5	3	4	13
	แม่สะเรียง รพช.	0	4	8	27	31	70
	สบเมย รพช.	0	1	0	0	0	1
	ปางมะผ้า รพช.	0	3	0	0	1	4
ไม่ทราบ		15	21	0	0	0	36
รวม		160	744	339	1098	975	3316

ตารางที่ ข- 8 จำนวนของผู้ป่วยจำแนกตามโรงพยาบาลและปีที่มาทำการทดสอบการดื้อยาและผลทดสอบการดื้อยา isoniazid (S: ไม่ดื้อยา, R: ดื้อยา)

Site		จำนวนผู้ป่วยในปี										รวม
		2546		2547		2548		2549		2550		
จังหวัด	โรงพยาบาล	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	
เชียงใหม่	นครพิงค์ รพท.	3	1	82	13	3	5	44	31	31	4	217
	จอมทอง รพช.	2	1	12	1	9	0	20	3	11	0	59
	แม่แจ่ม รพช.	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
	เชียงดาว รพช.	0	0	3	0	0	0	11	12	0	0	26
	ดอยสะเก็ด รพช.	2	0	30	7	10	3	23	3	13	5	96
	แม่แตง รพช.	0	0	1	0	0	0	8	0	0	0	9
	สะเมิง รพช.	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	3
	ฝาง รพช.	0	0	0	0	0	0	22	3	0	1	26
	แม่อาย รพช.	0	1	2	0	3	0	3	2	6	0	17

Site		จำนวนผู้ป่วยในปี										รวม
		2546		2547		2548		2549		2550		
จังหวัด	โรงพยาบาล	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	
เชียงใหม่	พริ้ว รพช.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	สันป่าตอง รพช.	0	3	23	2	18	6	38	7	30	8	135
	สันกำแพง รพช.	0	0	4	0	7	1	13	2	16	2	45
	สันทราย รพช.	1	0	3	1	5	1	24	6	23	4	68
	หางดง รพช.	0	1	0	0	13	2	15	3	20	0	54
	ฮอด รพช.	0	2	2	1	1	0	1	0	1	0	8
	ดอยเต่า รพช.	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	อมก๋อย รพช.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	สารภี รพช.	2	4	16	0	12	0	39	13	22	4	112
	เวียงแหง รพช.	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
	ไชยปราการ รพช.	0	0	0	0	3	1	11	3	2	0	20
	แม่วาง รพช.	5	1	6	1	1	1	9	1	7	1	33
	แม่ออน รพช.	0	0	1	0	0	0	3	0	3	0	7
	ดอยหล่อ	0	0	0	1	0	0	7	2	5	2	17
	เชียงใหม่ราม	4	0	17	2	2	1	9	1	2	1	39
	ดาร์รัศมี	1	0	2	0	1	0	4	1	2	0	11
	แมคคอร์มิค	0	0	2	0	24	6	41	4	38	3	118
	ราชเวช	1	1	7	1	9	1	22	2	11	4	59
	ช้างเผือก	2	0	16	0	6	1	11	1	19	1	57
	เทพปัญญา	0	0	0	0	2	0	6	2	8	1	19
	เซ็นทรัลเชียงใหม่	0	1	1	0	0	0	4	2	4	1	13
	ลานนา	0	1	2	0	3	2	7	0	6	0	21
	รวมแพทย์	0	0	0	0	0	1	6	0	2	2	11
	มหาราชนครเชียงใหม่	0	0	0	0	0	0	1	2	2	1	6
	เทศบาลเชียงใหม่	0	0	3	1	1	0	3	0	1	0	9
	แมคเคน	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
เรือนจำหญิง	2	2	7	2	0	0	0	2	1	0	16	
บ้านพักพิ้น	0	0	0	0	0	0	5	22	7	3	37	
ศูนย์วันโรค เขต 10	16	11	95	24	0	0	26	4	65	11	252	

Site		จำนวนผู้ป่วยในปี										รวม
		2546		2547		2548		2549		2550		
จังหวัด	โรงพยาบาล	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	
ลำพูน	ลำพูน รพท.	4	2	13	7	16	10	41	17	61	11	182
	บ้านโฮ้ง รพช.	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3
	ป่าซาง รพช.	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
	บ้านธิ รพช.	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	หริภุญชัยเมมโมเรียล	1	0	10	0	0	0	2	0	5	1	19
ลำปาง	ลำปาง รพศ.	39	9	147	18	70	15	178	28	161	15	680
	เถิน รพช.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ห้างฉัตร รพช.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
แพร่	แพร่ รพท.	0	0	0	0	1	2	0	0	10	2	15
	สูงเม่น รพช.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
น่าน	น่าน รพท.	0	0	0	0	0	0	30	6	32	8	76
	ปัว รพร.	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	5
พะเยา	พะเยา รพท.	5	4	34	4	22	1	61	13	70	17	231
	จุน รพช.	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	4
	เชียงคำ รพท.	0	0	39	7	6	1	56	5	14	1	129
	ดอกคำใต้ รพช.	1	0	0	0	5	0	1	0	5	1	13
	แม่ใจ รพช.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
เชียงราย	เชียงรายประชานุเคราะห์	0	0	0	0	0	0	0	0	54	6	60
	แม่ฟ้าหลวง รพช.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
แม่ฮ่องสอน	ศรีสังวาลย์ รพท.	7	1	32	3	9	2	44	3	29	5	135
	ขุนยวม รพช.	0	0	1	0	4	1	3	0	3	1	13
	แม่สะเรียง รพช.	0	0	4	0	6	2	24	3	27	4	70
	สบเมย รพช.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	ปางมะผ้า รพช.	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	4
ไม่ทราบ		15		21		0		0		0		36
รวม		160		744		339		1098		975		3316

ภาคผนวก – ค

Manuscript

Title page

**Title: Risk factor for isoniazid-resistance among pulmonary tuberculosis patients
in Northern Thailand**

Author: Patrinee Traisathit^{a*}, Pattana Pokaew^b, Sakarin Chanwong^b,

Virat klinbuayaem^c, Jiratchaya Wongsabut^a, Charoen Chuchottaworn^d

^a Department of Statistics, Faculty of Science, Chiang Mai University, Thailand,

^b The Office of Communicable Disease Prevention and Control Region 10, Thailand,

^c Sanpatong Hospital, Chiang Mai, Thailand,

^d Division of Respiratory Medicine, Chest Disease Institute, Thailand

Correspondence and requests for reprints should be address to:

Patrinee Traisathit,

Department of Statistics, Faculty of Science,

Chiang Mai University, Thailand, 50200

Email: patrinee@gmail.com

Tel: +66 53 94 3381 Ext 14

Fax: +66 53 94 3346

Abstract

Objective: To analyze factors associated with isoniazid-resistance among pulmonary tuberculosis patients in Northern Thailand.

Methods: Data was obtained from 36 hospitals in the area under supervision of The Office of Communicable Disease Prevention and Control Region 10, Chiang Mai, in which information of tuberculosis patients who had received isoniazid and was tested for resistance to the drug between 2003 and 2007 was collected. There were 504 patients who could be included in the analysis. These patients were divided into 2 groups through matching method (1:3) by using genders and age variables. There were 126 patients who were put into a “Case” group where patients showed resistance to isoniazid and 378 patients who were put into a “Control” group where patients showed no signs of resistance to the drug. Factors associated with isoniazid-resistance were assessed using univariate and multivariate conditional logistic regression analyses. Multivariate analysis was performed using a stepwise conditional logistic regression model for significant variables with $p < 0.20$ in the univariate analysis.

Results: It was found that 23.0% of patients in the case group and only 7.4% in the control group were relapsed patients. And, of these relapsed patients, the percentages of patients who had received treatment more than twice before were 27.6 and 10.7, respectively. After a univariate

analysis, the following statistically significant factors contributing to the drug resistant condition were found: 1) type of patient 2) drug resistant tuberculosis mycobacterium infection 3) nontuberculous mycobacterium infection 4) type of standard drugs treatment used, and 5) drugs' side effect. When other variables were controlled, it was found that relapsed patient is 5.5 times more likely to be drug resistant than new patient. (95% confidence interval: 2.3-13.0)

Conclusion: The results of this research indicated that doctors and healthcare personnel should be aware of whether the patient is a relapsed or a new patient and to closely monitor patient's reaction to the treatment.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, drug-resistance, isoniazid, case-control study, conditional logistic regression.

Introduction

Tuberculosis (TB) is an important cause of death due to infectious disease. There are an estimated 8.8 million new TB cases in the world annually from which 1.6 million deaths occur every year [1]. Moreover, the emergence of drug resistance TB is one of the major threats to the control and prevention of TB. Most patients discontinue their treatment programs or take their medicine irregularly causing relapse [2-3]. Drug-resistance tuberculosis refers to resistance to at least one type of medicine which, if occurs, is not likely to be completely cured. The cost of treatment is high. And, there are chances that these patients will spread the disease to their family members and community. This is one of the reasons for failure in the control of tuberculosis and turning a once curable disease into an incurable one.

It has recently been admitted that the case of drug-resistance TB is continuously increasing [4]. This is the most serious problem in controlling and treating the disease. Resistance to isoniazid, a primary medicine in the treatment of tuberculosis, is an important factor affecting the success of treatment because it increases the chance for multiple drugs resistance and directly affect the treatment plan. According to the data from The Office of Communicable Disease Prevention and Control Region 10 (CDC 10), Thailand, out of all patients who were admitted for treatment at some hospitals such as Sanpatong Hospital and Dokkamtai Hospital, more than 20% of the patients with

TB are resistant to isoniazid which is considerably higher than in the previous report [5]. Therefore, it is interesting to identify what factors are contributing to the isoniazid resistance, including: number of previous TB treatments, treatment interruption underlying disease such as diabetes mellitus, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and others information related to treatment of latent TB infection.

The objective of this study was to analyze the risk factors associated with isoniazid-resistance among pulmonary tuberculosis patients in Northern Thailand, using conditional logistic regression.

Materials and methods

For the purpose of this study, a case-control study was conducted using data collected from hospitals in the area under supervision of The Office of CDC 10, Thailand. Information of tuberculosis patients who received isoniazid and was tested for resistance to the drug between 2003 and 2007 was collected. Out of 1,068 tuberculosis patients from 36 hospitals, there were only 504 patients who could be included in the Conditional Logistic Regression Analysis. These patients were divided into 2 groups through Matching method (1:3) using genders and age variables to control interference. There were 126 patients who were put into a “Case” group where patients showed resistance to isoniazid and 378 patients who were put into a “Control” group where patients showed

no signs of resistance to the drug. Data was collected from the tuberculosis chart. The protocol of this study was approved by the Faculty of Medicine, Chiang Mai University Institutional Review Board and ethics committee.

The statistical method consisted of conditional logistic regression [6]. The continuous variables were transformed into categorical variables using cut-off values with limits corresponding to the rounded values of each quartile criterion [7]. Adjacent categories were then grouped if the coefficients obtained through the univariate analysis were similar [8]. All variables with a P-value < 0.20 [6] in univariate analysis were included into a multivariate analysis. Pairwise interactions between variables that independently associated with the outcome, which had a plausible clinical significance, were evaluated for possible inclusion in the multivariate conditional logistic regression model. Tests for interaction were performed by likelihood-ratio tests. Statistical analyses were performed by using SPSS statistical software (version 13.0, SPSS Inc., 444 N. Michigan, Chicago, Illinois, USA).

Results

Out of 504 TB patients that were followed in the study, 126 and 378 were matched in case and control group. Majority was male (77%), and town resident (89%), mean of age were 50 years

and mean of weight at baseline were 46 kg. in both groups. All patient characteristics are presented in Table 1. The percentage of patients who had received treatment more than twice before were 27.6 in case group and 10.7 in control group. The percentage of patients whose chest x-ray showed cavity were 28 in case group and 30 in control group. The percentage of DOT Watchers who are the patients' family members were 32 in case group and 33 in control group. About 60 percents of the patients were found to be resistant to one or more type of drugs other than Isoniazid such as Rifampicin (61%), Streptomycin (59%), or Ethambutol (64%). 23% of patients in the case group and only 7.4% in the control group were relapsed patients. 15.1% of the case group and 2.6% of the control group patients were infected with drug resistant tuberculosis mycobacterium. Most of the patients in the case group were treated with standard drug treatment, Category II, III, and IV.

For univariate conditional logistic regression analysis, Table 2 displays the result of isoniazid-resistance risk factors in pulmonary tuberculosis patients. Variables associated with isoniazid-resistance were: (1) relapsed patients [odds ratio (OR) =4.9; 95% confidence interval (95%CI), 2.5-9.2]; (2) receiving drug resistance of mycobacterium tuberculosis (OR=9.2; 95%CI, 3.7-23.1); (3) receiving nontuberculous mycobacterium (OR=9.0; 95%CI, 1.8-44.6); (4) using drug in category II, III or IV (OR=3.3; 95%CI, 1.6 -6.7) and (5) side effect (OR=3.2; 95%CI, 1.1-9.2).

However, as we considered the variables to be included in a multivariate conditional logistic regression analysis, more than 30 percents of the data were missing. Therefore, only the variables with no more than 30% missing were included in the analysis. After adjustment for confounding variables, only relapses patients [OR=5.5; 95%CI, 2.3-13.0] were associated with isoniazid-resistance. Data was available for 486 patients (Table 3).

Discussion

This study represents first attempt at determining the risk factors of isoniazid-resistance in pulmonary tuberculosis patients in northern Thailand. The final conditional logistic regression model found that the only one risk factor associated with isoniazid-resistance in pulmonary tuberculosis was relapses patients. This factor has already been described in studies of drug-resistance among pulmonary tuberculosis patients [9-10]. Several studies [9-10] have found such conditions to be the major cause of drug resistance because the amount of drug received was not enough to kill the virus and, hence, allows the virus to recover, multiply, and/or mutate into the drug resistant type. Tounougousova OS *et al.*, 2002 [9], reported that patients who received incomplete treatment are 7.01 (95%CI, 3.9-12.6) times more likely to develop multiple drugs resistant condition and under-dosed patients are 2.73 (95%CI, 1.8-4.1) times more likely to develop multiple drugs resistant condition.

Moreover, this may be caused by the reason that this group of patients were not closely monitored [11] or did not have a directly observed treatment watcher.

A major limitation of this study was some potential of risk factors that could not be considered, such as the result of previous treatment, severity and side-effects in previous treatment episodes, length of disease recurrence, underlying disease such as AIDS and others information related to treatment of latent TB infection. These factors may have had effects on isoniazid resistance in relevant populations. Given this limitation, the findings of this study should be considered as preliminary, and much more research is clearly needed. Although, a lot of information was missing as a result of historical data collection, it was found that 18% of isoniazid drug resistant patients are also HIV infected. In the control group, 12% of the patients are HIV infected. Due to the lack of HIV treatment records of those HIV infected tuberculosis patients, detail study about relationship between isoniazid drug resistance and HIV infection in tuberculosis patients could not be done.

Study of previous reports shows effects of HIV infection in tuberculosis patients. For example, for patients who had never been infected with tuberculosis, HIV infection can make them to be infected with tuberculosis easier. And, for those patients who were infected with tuberculosis mycobacterium with or without actually having the disease, HIV infection increased the chance of

having tuberculosis 20-30 times more than without HIV infection. At the same time, an effect of tuberculosis on HIV infection is that tuberculosis infection in HIV patient will increase the speed of immune system deterioration causing more severe symptom and complication. So, it is necessary to combine treatment records of tuberculosis patients who are also HIV infected in order to minimize infection, transmission, and death rates most effectively.

Although it is important to replicate the findings presented here for future research, this study suggests that the treatment of relapse patients, should be subjected to a drug susceptibility test so that an appropriate form of treatment can be prescribed in order to prevent the number of drug-resistant in patients from increasing. The results of this research can be used to help in the consideration of what type of treatment can be used to prevent Isoniazid drug resistance in tuberculosis patient. It also indicated that doctors and healthcare personnel should be aware of whether the patient is a relapsed or a new patient and to closely monitor patient's reaction to the treatment in order to detect any side effect of the drug. Tuberculosis is an infectious disease which can be prevented by early detection and treatment of person who is infected because it will help decrease severity, transmission, and casualty.

Even though, the health ministry has recently launched an intensive policy in the control of tuberculosis where detection of people with tuberculosis are demographically targeted and

eradication of the disease from each patient within 6 months by putting healthcare officers and volunteers in charge of administering drug in order to remove Thailand from the High Burden Countries list, every organization and agency involved should combine both tuberculosis and AIDS operations together because HIV infected tuberculosis patients are likely to have a more severe symptom of the disease. This can be done by requiring all registered tuberculosis patients to receive service and advice relating to AIDS, keeping treatment records, and screening all HIV infected and AIDS patients for pulmonary tuberculosis and providing proper diagnosis.

Acknowledgement

We would like to thank the staff and patients of the Office of Communicable Disease Prevention and Control Region 10. We are particularly thankful to Robert Kimmins for his help in editing this paper.

Funding: The Office of the Higher Education Commission and The Thailand Research Fund.

Competing interests: None of authors are aware of any potential conflict of interest.

Ethical approval: The study was approved by Faculty of Medicine, Chiang Mai University Institutional Review Board and ethics committee.

Reference

- [1] World Health Organization, Global tuberculosis control: *Surveillance, Planning, Financing*. WHO report 2007, Geneva: Switzerland, 2007.
- [2] Nunn P, Felten M. Surveillance of resistance to antituberculosis drugs in developing countries. *Tuber Lung Dis*. 1994;75:163-7.
- [3] Jain A, Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? *J Biosci*. 2008;33:605-16.
- [4] Migliori GB, Centis R, Lange C, Richardson MD, Sotgiu G. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Feb 3.
- [5] Bureau of Epidemiology. Department of Disease Control, Ministry of Public Health. TB Surveillance in Thailand, 2008, [online: <http://203.157.15.4/surdata/disease.php?ds=32>].
- [6] Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York: John Wiley. 1989.
- [7] Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977;35:1-39.
- [8] Byar D. Identification of prognostic factors. Oxford medical publications. 1988.

- [9] Toungoussova S, Caugant DA, Sandven P, Mariandyshev AO, Bjune G. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in Archangels, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002; 6: 406-14.
- [10] Ottmani SE, Zignol M, Bencheikh N, et al. Results of cohort analysis by category of tuberculosis retreatment case in Morocco from 1996 to 2003. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10: 1367–72.
- [11] Karnkawinpong O. The improvement of tuberculosis control (DOTS) outcome by using new active monitoring and evaluation. *Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care* 2005;26:199-209.

Table 1 Characteristics of pulmonary tuberculosis patients (N=504)

Variables	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
1. Gender		
Male	96 (76.0)	291 (77.0)
Female	30 (24.0)	87 (23.0)
2. Marital status		
Single	18 (14.3)	62 (16.4)
Married	57 (45.2)	173 (45.8)
Other	7 (5.6)	22 (5.8)
Missing	44 (34.9)	121 (32.0)
3. Education		
Primary school or below	22 (17.5)	47 (12.4)
Higher than primary school	3 (2.4)	14 (3.7)
Missing	101 (80.2)	317 (83.9)
4. Occupation		
Government official / Enterprise	5 (3.9)	22 (5.8)
Trade	2 (1.6)	21 (5.6)
Agriculturist	25 (19.9)	58 (15.3)
Housekeeper /student/unemployment	22 (17.5)	66 (17.5)
Other	28 (22.2)	93 (24.6)
Missing	44 (34.9)	118 (31.2)
5. Domicile		
Town resident	109 (86.5)	338 (89.4)
Hills men/ hill tribe people/ foreigner	13 (10.3)	30 (7.9)
Missing	4 (3.2)	10 (2.7)
6. Family history in tuberculosis		
Yes	3 (2.4)	11 (2.9)
No	26 (20.6)	82 (21.7)
Missing	97 (77.0)	285 (75.4)

Table 1 *Continues*

Variables	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
7. Income (Baths)		
< 5,000	15 (11.9)	40 (10.6)
>=5,000	4 (3.2)	17 (4.5)
No income	20 (15.9)	62 (16.4)
Missing	87 (69.0)	259 (68.5)
8. Cough		
Continuously	63 (50.0)	219 (57.9)
Non-continuously	11 (8.7)	34 (9.9)
Missing	52 (41.3)	125 (33.1)
9. Color of sputum		
Turbid white / condensation	42 (33.3)	133 (35.2)
Turbid yellow or turbid green/ condensation	16 (12.7)	53 (14.0)
Missing	68 (54.0)	192 (50.8)
10. Sputum		
Blood or with blood	21 (16.7)	51 (13.5)
Without blood	24 (19.1)	86 (22.8)
Missing	81 (64.3)	241 (63.8)
11. Chest pain		
Yes	32 (25.4)	94 (24.9)
No	17 (13.5)	65 (17.2)
Missing	77 (61.1)	219 (57.9)
12. Shortness of breath		
Yes	49 (38.9)	121 (32.0)
No	17 (13.5)	81 (21.4)
Missing	60 (47.6)	176 (46.6)
13.Type of patient		
New	93 (73.8)	345 (91.3)
Relapse	29 (23.0)	28 (7.4)
Missing	4 (3.2)	5 (1.3)

Table 1 *Continues*

Variables	Case (N=126)	Control (N=378)
	n(%)	n(%)
14. Number of treatment before current treatment		
1	11 (37.9)	14 (50.0)
≥2	8 (27.6)	3 (10.7)
Missing	10 (34.5)	11 (39.3)
15. Chest radiograph		
Cavity	35 (27.8)	113 (29.9)
Non cavity	40 (31.8)	137 (36.2)
Missing	51 (40.5)	128 (33.9)
16. Directly observed treatment (DOT)		
No	32 (25.4)	112 (29.6)
Yes	67 (53.2)	184 (48.7)
Missing	27 (21.4)	82 (21.7)
17. Type of DOT Watcher		
Health care worker	22 (17.5)	41 (10.9)
Public health volunteer/other	5 (4.0)	18 (4.5)
Member of family	40 (31.8)	126 (33.3)
Missing	59 (46.8)	193 (51.1)
18. Smoking		
Sometime/everyday	20 (15.9)	48 (12.7)
Use to	17 (13.5)	37 (9.8)
No	16 (12.7)	56 (14.8)
Missing	73 (57.9)	237 (62.7)
19. Alcohol consuming		
Everyday/ sometime/ used to	27 (21.4)	77 (20.4)
No	12 (9.5)	37 (9.8)
Missing	87 (69.1)	264 (69.8)
20. Underlying disease		
Yes	21 (16.7)	45 (11.9)
No	33 (26.2)	135 (35.7)
Missing	72 (57.1)	198 (52.4)

Table 1 *Continues*

Variables	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
21. Diabetes		
Yes	4 (3.2)	15 (4.0)
No	49 (38.9)	166 (43.9)
Missing	73 (57.9)	197 (52.1)
22. Diseases that required immunology control drug		
Yes	0	2 (0.5)
No	53 (42.1)	177 (46.8)
Missing	73 (57.9)	199 (52.6)
23. HIV infection		
Yes	22 (17.5)	45 (11.9)
No	43 (34.1)	127 (33.6)
Missing	61 (48.4)	206 (54.5)
24. HIV Classification		
N: Asymptomatic	0	2 (0.5)
A: Mild symptoms	1 (0.8)	1 (0.3)
B: Advanced symptoms	0	3 (0.8)
C: Severe symptoms	4 (3.2)	6 (1.6)
Missing	121 (96.0)	366 (96.8)
25. Antiretroviral therapy		
Yes	6 (4.8)	15 (4.0)
No	5 (4.0)	6 (1.6)
Missing	115 (91.3)	357 (94.4)
26. Regimen		
Dual antiretroviral	2 (1.6)	3 (0.8)
Non nucleoside reverse transcriptase inhibitor	2 (1.6)	0
Other	1 (0.8)	9 (2.4)
Missing	121 (96.0)	366 (96.8)

Table 1 *Continues*

Variables	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
27. Timing of CD4 test during tuberculosis treatment		
Within the first month	5 (4.0)	10 (2.6)
After the first month	2 (1.6)	2 (0.6)
Missing	119 (94.5)	366 (96.8)
28. Drug resistant tuberculosis mycobacterium infection		
Yes	19 (15.1)	7 (1.9)
No	18 (14.3)	103 (27.2)
Missing	89 (70.6)	268 (71.0)
29. Non-tuberculoses mycobacterium		
Yes	6 (4.8)	2 (0.5)
No	26 (20.6)	82 (21.6)
Missing	94 (74.6)	294 (77.8)
30. Type of standard drugs treatment used		
Category I	101 (80.2)	353 (93.4)
Category II / III / IV	23 (18.3)	21 (5.6)
Missing	2 (1.6)	4 (1.1)
31. Receiving rifampicin: R		
Yes	35 (27.8)	111 (29.4)
No	5 (4.0)	7 (1.9)
Missing	86 (68.3)	260 (68.8)
32. Receiving pyrazinamide : Z		
Yes	8 (6.4)	24 (6.3)
No	32 (25.4)	94 (24.9)
Missing	86 (68.3)	260 (68.8)
33. Receiving Streptomycin: S		
Yes	33 (26.2)	103 (27.3)
No	7 (5.6)	15 (4.0)
Missing	86 (68.3)	260 (68.8)

Table 1 *Continues*

Variables	Case (N=126)	Control (N=378)
	n(%)	n(%)
34. Receiving ethambutol: E		
Yes	33 (26.2)	106 (28.0)
No	7 (5.6)	12 (3.2)
Missing	86 (68.3)	260 (68.8)
35. Side effect		
Yes	16 (12.7)	46 (12.2)
No	23 (18.3)	117 (31.0)
Missing	87 (69.1)	215 (56.9)
36. Treatment interruption		
No	47 (37.3)	163 (43.1)
Sometime / often	17 (13.5)	34 (9.0)
Missing	62 (49.2)	181 (47.9)
37. Treatment interruption during the intensive treatment period (days)		
0	47 (37.3)	163 (43.1)
1-2	6 (4.8)	20 (5.3)
3	9 (7.1)	13 (3.4)
Missing	62 (49.2)	182 (48.2)
38. Duration of receiving isoniazid (months)		
(In case of latent Tuberculosis infection –LTBI)		
< 6	4 (3.2)	5 (1.3)
6-9	5 (4.0)	15 (4.0)
> 9	4 (3.2)	5 (1.3)
Missing	113 (89.7)	353 (93.4)
39. Resistance of Rifampicin		
Yes	77 (60.8)	0
No	49 (39.2)	378 (100.0)

Table 1 *Continues*

Variables	Case (N=126) n(%)	Control (N=378) n(%)
40. Resistance of Streptomyci		
Yes	75 (59.2)	0
No	51 (40.8)	378 (100.0)
41. Resistance of Ethambutol		
Yes	81(64.0)	0
No	45 (36.0)	378 (100.0)

Variables	Case (N=126)					Control (N=378)				
(at baseline)	Mean	Median	IQR	SD	n	Mean	Median	IQR	SD	n
42. Age (Years)	49.8	48	30	17.7	126	49.8	48	30	17.6	378
43. Height (cm.)	160.3	161	10	6.9	26	160.2	160	9	7.6	60
44. Weight (kg.)	46.3	46	12	9.7	112	46.9	47	13	10.5	339
45. CD4%	1.3	1	1	0.5	7	1.3	1	0	0.6	12
46. CD4 cell count (cells/mL)	180.2	91	217	260.1	9	68.1	54	55	80.1	25
47. Viral load (copies/mL)	249.7	48.2	607	350.1	3	0	0	0	0	0

IQR: Interquartile range; SD: Standard Deviation; n: Number of patients

Table 2. Odds ratio for risk factor for isoniazid-resistance among pulmonary tuberculosis patients in Northern Thailand

Variables	Odds Ratio	95%C.I. for OR	P-Value
1. Marital status			
Single	1		0.28
Married/other	0.43	0.36-1.22	
2. Domicile			
Town resident	1		0.88
Hills men / hill tribe people / foreigner	0.91	0.28 - 2.93	
3. Family history in tuberculosis			
No	1		0.56
Yes	0.50	0.04 - 5.51	
4. Cough			
Continuously	1		0.83
Non-continuously	0.91	0.41 - 2.04	
5. Color of sputum			
turbid white/ condensation	1		0.75
turbid yellow or turbid green / condensation	1.14	0.49- 2.62	
6. Sputum			
Without blood	1		0.59
Blood or with blood	1.25	0.54 - 2.91	
7. Chest pain			
No	1		0.47
Yes	1.36	0.58 - 3.17	

Table 2 *Continues*

Variables	Odds Ratio	95%C.I. for OR	P-Value
8. Shortness of breath			
No	1		0.07
Yes	1.84	0.91 - 3.72	
9. Type of patient			
New	1		< 0.01*
Recurrent	4.86	2.50 - 9.16	
10. Chest radiograph			
Non Cavity	1		0.46
cavity	1.78	0.35 – 2.13	
11. Directly observed treatment			
Yes	1		0.48
No	0.84	0.51 - 1.38	
12. Type of DOT Watcher			
Health care worker	1		0.35
Family member /other	0.73	0.38 - 1.39	
13. Smoke			
No	1		0.51
Use to/sometime/everyday	0.70	0.25 – 1.99	
14. Alcohol consuming			
No	1		0.40
Use to/sometime/everyday	0.48	0.08 - 2.73	
15. Underlying of disease			
No	1		0.07
Yes	2.19	0.90 - 5.33	
16. Diabetes			
No	1		0.67
Yes	0.78	0.25 - 2.45	

Table 2 *Continues*

Variables	Odds Ratio	95%CI[†] for OR	P-Value
17. Diseases that required immunology control drug			
No	1		0.39
Yes	1.20	0.78 - 1.83	
18. HIV infection			
No	1		0.06
Yes	1.78	0.98 - 3.24	
19. Drug resistant tuberculosis mycobacterium infection			
No	1		< 0.01*
Yes	9.19	3.66 - 23.08	
20. Non-tuberculoses mycobacterium			
No	1		<0.01*
Yes	8.99	1.81 - 44.59	
21. Type of standard drugs treatment used			
Category I	1		<0.01*
Category II/ III / IV	3.30	1.63 - 6.70	
22. Side effect			
No	1		0.01*
Yes	3.23	1.13 - 9.21	
23. Treatment interruption			
No	1		0.08
Sometime /often	2.01	0.91 - 4.41	
24. Treatment interruption during the intensive treatment period (days)			
0 / 1-2	1		0.10
> 2	1.97	0.87 - 4.47	

[†]95% CI, 95% confidence interval. * Significant level at 0.05

Table 3. Multivariate analysis of risk factors

Characteristics	Odds ratio estimate (95% CI) [‡]	P-Value
Associated with isoniazid-resistance [†]		
Relapses Patient	5.5 (2.3-13.0)	< 0.01*
Not associated with isoniazid-resistance		
Drug used: category II/III/IV	0.8 (0.3-2.3)	0.71

[†]Data were available for 486 patients. [‡]95% CI, 95% confidence interval. * Significant level at 0.05.

ภาคผนวก – ง

บทความสำหรับการเผยแพร่

ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยาไอโซในอะสิดในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย

โดย ดร.ภัทรี ไตรสภิตย์ (หัวหน้าโครงการ)

ภาควิชาสถิติ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ประจำปีงบประมาณ 2552 ระยะเวลาในการทำการวิจัย 1 ปี

งบประมาณ 240,000 บาท

ประเด็นปัญหาก่อนการวิจัย

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าภาวะเชื้อวัณโรคดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง นับเป็นปัญหาที่สำคัญที่สุดในการควบคุมและรักษาวัณโรค การดื้อยาไอโซในอะสิด (isoniazid; INH) ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค เป็นสาเหตุสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อความสำเร็จของการรักษา นอกจากนี้จะเป็นการเพิ่มโอกาสให้เกิดการดื้อยาหลายขนาน (Multi drug resistance, MDR) และส่งผลกระทบโดยตรงต่อแผนการรักษาที่ต้องมีการปรับเปลี่ยน การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยา isoniazid ในผู้ป่วยวัณโรคปอดในเขตภาคเหนือของประเทศไทย ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชนที่อยู่ในความรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 เชียงใหม่ จำนวน 36 โรงพยาบาล โดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคและได้รับการทดสอบการดื้อต่อยา isoniazid ที่เข้ารับการรักษาระหว่างปี พ.ศ. 2546–พ.ศ. 2550 จากข้อมูลผู้ป่วยที่สามารถนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุแบบมีเงื่อนไข (Conditional logistic regression) จำนวน 504 ราย เมื่อกำหนดให้ กลุ่ม case คือ ผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา isoniazid และกลุ่มควบคุม หรือ control คือ ผู้ป่วยที่ไม่ดื้อต่อยา isoniazid ควบคุมปัจจัยกวนโดยการจับคู่ (matching) 1:3 ตัวแปรเพศและอายุ แบ่งเป็นกลุ่ม case 126 ราย และจับคู่ได้กลุ่ม control 378 ราย

การแก้ปัญหาโดยใช้ผลงานวิจัย

จากการศึกษา พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม case ร้อยละ 23 เป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม control มีเพียงร้อยละ 7.4 ที่เป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ และในจำนวนนี้เป็นผู้ที่เคยได้รับการรักษาก่อนการรักษารั้งปัจจุบัน 2 ครั้งขึ้นไป ร้อยละ 27.6 และร้อยละ 10.7 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม case ร้อยละ 15.1 เป็นผู้ได้รับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา ขณะที่พบเพียงร้อยละ 2.6 ผู้ป่วยในกลุ่ม control โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ ในกลุ่ม case ได้รับการรักษาด้วยระบบยามาตรฐาน Category II, III, IV และประมาณ

ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยในกลุ่ม case พบการดื้อต่อยาอื่นนอกเหนือจากยา isoniazid อีกอย่างน้อยหนึ่งชนิด เช่นยา rifampicin, ethambutol หรือ streptomycin

เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบมีเงื่อนไขตัวแปรเดียว (Univariate conditional logistic regression) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยา isoniazid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ 1) ชนิดของผู้ป่วย 2) การรับเชื้อที่เป็นวัณโรคดื้อยา 3) การรับเชื้อวัณโรคเทียม 4) ระบบยามาตรฐานที่ใช้ และ 5) การเกิดอาการข้างเคียงต่อยา อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาตัวแปรเพื่อนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุแบบมีเงื่อนไข (Multivariate conditional logistic regression) พบว่าส่วนใหญ่มีข้อมูลสูญหายเกินร้อยละ 30 จึงทำการคัดเลือกเฉพาะตัวแปรที่มีข้อมูลสูญหายไม่เกินร้อยละ 30 เข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบมีเงื่อนไข เมื่อควบคุมให้ตัวแปรอื่นคงที่ พบว่าผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เกิดโรคกลับ มีโอกาสดื้อยา isoniazid เป็น 5.5 เท่า (95% confidence interval: 2.3-13.0) ของผู้ป่วยใหม่

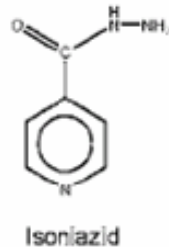
ข้อเสนอแนะที่ได้จากการวิจัย

ผลการศึกษาในครั้งนี้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอด เพื่อไม่ให้เกิดการดื้อยา isoniazid ในผู้ป่วยวัณโรคปอดเพิ่มมากขึ้น และชี้ให้เห็นว่า แพทย์และผู้ที่เกี่ยวข้องควรตระหนักถึงการที่ผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับ และควรติดตามการตอบสนองต่อการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด เนื่องจากลักษณะธรรมชาติของโรควัณโรค เป็นโรคที่มีความรุนแรง แต่สามารถป้องกันได้ การคัดกรองผู้ที่เป็นโรค และให้การรักษาร่วมกันได้ อาจช่วยลดความรุนแรงของโรค ลดการป่วย ลดการตาย และลดการกระจายของโรคได้

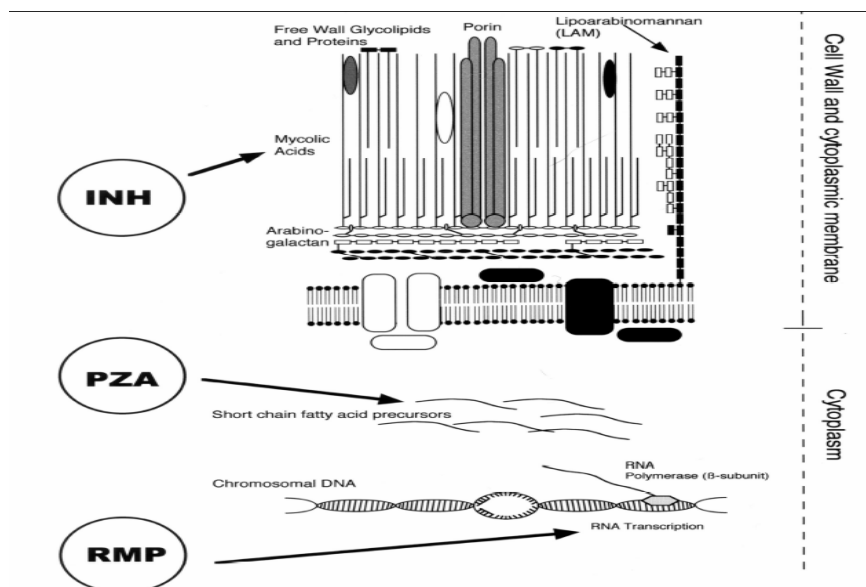
แม้ว่า ในปัจจุบันกระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดนโยบายเร่งรัดในการควบคุมวัณโรค คือ การค้นหาผู้ป่วยให้ครอบคลุมทุกกลุ่มเป้าหมาย และการรักษาผู้ป่วยให้หายขาดทุกรายภายใน 6 เดือน โดยมีเจ้าหน้าที่สาธารณสุข หรือ อาสาสมัครสาธารณสุขประจำหมู่บ้านเป็นพี่เลี้ยงกำกับการกินยา เพื่อให้ประเทศไทยหลุดจากรายชื่อกลุ่มประเทศ High Burden Countries อย่างไรก็ตามทุกหน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรดำเนินการผสมผสานงานวัณโรคและโรคเอดส์เข้าด้วยกัน เพราะผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยมีแนวโน้มที่จะทำให้ภาวะโรครุนแรงขึ้น เช่น กำหนดให้ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายที่ขึ้นทะเบียนรักษาได้รับบริการ การปรึกษาด้านโรคเอดส์และมีการบันทึกในประวัติการรักษา และให้ผู้ติดเชื้อ HIV/ ผู้ป่วยเอดส์ใหม่ทุกราย ได้รับการคัดกรองวัณโรคปอดและได้รับการตรวจเพื่อวินิจฉัยอย่างเหมาะสม เป็นต้น

ภาคผนวก - จ

ยาไอโซไนอะไซด์ (isoniazid)



ยา isoniazid เริ่มนำมาใช้ในปี พ.ศ.2495 ใช้รักษาทั้งการติดเชื้อหลบซ่อนและการติดเชื้อแบบแสดงอาการ ออกฤทธิ์ขัดขวางการสร้างกรดไมโคลิก (mycolic acid) ในขั้นตอนที่ต้องใช้ออกซิเจน ซึ่งกรดไมโคลิกเป็นกรดไขมันขนาดยาวซึ่งส่วนประกอบของผนังเซลล์ (รูปภาพที่ จ-1) ยา isoniazid ฆ่าเชื้อที่กำลังแบ่งตัวได้อย่างรวดเร็ว สามารถรับประทานหรืออาจใช้การฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำได้ ขนาดปกติ 3-5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ขนาดยาสูงสุด 300 มิลลิกรัมต่อวัน ระดับยาสูงสุด 1-2 ชั่วโมง หลังรับประทาน ระดับยาอาจถูกดูดซึมน้อยลงหากรับประทานร่วมกับน้ำตาลกลูโคสหรือแอลกอฮอล์ ยาผ่านเข้าระบบประสาทส่วนกลางได้ดี ถูกกำจัดทางตับโดยวิธีอะเซทิลเลชัน (acetylation)



รูปภาพที่ จ-1 แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยา isoniazid

ผลข้างเคียงของยา isoniazid ทำให้ระดับเอนไซม์อะมิโนทรานเฟอเรส (aminotranferases) เพิ่มขึ้นได้ถึง 5 เท่าของค่าปกติ โดยไม่มีอาการทางคลินิก พบประมาณร้อยละ 10-20 และสามารถกลับลงสู่ระดับปกติได้เอง