

# รูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* complex ที่ดื้อยา Isoniazid และกลุ่มยา Second-line drugs ด้วยวิธี Xpert MTB/XDR ในเขตสุขภาพที่ 12 ประเทศไทย

Mutation Patterns of Isoniazid and Second-Line Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Complex Using Xpert MTB/XDR in Health Region 12, Thailand

ดารีส มูเก็ม

Daris Mukem

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 12 สงขลา กรมควบคุมโรค

Office of Disease Prevention and Control Region 12 Songkhla

Corresponding author email: daris-ep@hotmail.com Tel: 0880213573

Received: October 7, 2025

Revised: April 3, 2026

Accepted: April 24, 2026

## บทคัดย่อ

วัณโรคดื้อยา Isoniazid (Hr-TB) เป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของสูตรยารักษาวัณโรคพื้นฐาน งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา Isoniazid (H) และ Second-line drug (SLD) ของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) ด้วยเทคนิค Xpert MTB/XDR โดยวิเคราะห์ค่า Melt Peak Temperature (MPT) จากตัวอย่างผู้ป่วยในเขตสุขภาพที่ 12 ณ ห้องปฏิบัติการชันสูตรวัณโรค ศูนย์วัณโรคที่ 12 ยะลา ในช่วงเดือนตุลาคม 2565 ถึงกันยายน 2567 การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังนี้พบผู้ป่วย Hr-TB ทั้งสิ้น 211 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชายในอัตราส่วนชายต่อหญิง 3:1 อายุมัธยฐาน 49.0 ปี (IQR 35–59 ปี) เป็นผู้ป่วยรายใหม่ร้อยละ 53.6 (n=113) และผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อนร้อยละ 46.4 (n=98) การกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา H พบ *inhA* mutation มากที่สุด (ร้อยละ 53.1) สัมพันธ์กับ low-level H resistance และ cross-resistance กับ Ethionamide (ETH) รองลงมาคือ *katG* mutation (ร้อยละ 42.7) ซึ่งสัมพันธ์กับ high-level H resistance ส่วน *fabG1* และ *oxyR-ahpC* mutation พบในสัดส่วนที่น้อย (ร้อยละ 3.3 และ 0.9 ตามลำดับ) โดยมักเป็น secondary mutation ที่เกิดร่วมกับ mutation ในยีนหลัก ในแง่ภูมิศาสตร์ *inhA* mutation กระจายตัวใน 5 จังหวัดหลัก ได้แก่ พัทลุง สงขลา ปัตตานี ยะลา และนราธิวาส ขณะที่ *katG* mutation พบมากในจังหวัดตรังและสตูล สำหรับการดื้อยากลุ่ม SLD พบการดื้อ Fluoroquinolone (FLO) จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.4) จากการกลายพันธุ์ที่ *gyrA* gene ในรูปแบบ low-level resistance และพบการดื้อยากลุ่ม Second-line injectable drug (SLID) 1 ราย (ร้อยละ 0.5) จากการกลายพันธุ์ที่ *rrs* gene โดยผู้ป่วยที่ดื้อต่อ SLD ทุกรายเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนทั้งสิ้น โดยสรุป การตรวจด้วยเทคนิค Xpert MTB/XDR เป็นวิธีที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพ การที่พบ *inhA* mutation สูงกว่า *katG* สะท้อนรูปแบบการดื้อยา H ที่จำเพาะในพื้นที่ และมีนัยสำคัญทางคลินิกอย่างยิ่ง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มากกว่าครึ่งหนึ่งน่าจะมี cross-resistance กับ ETH ร่วมด้วย ซึ่งควรนำมาพิจารณาในการออกแบบสูตรการรักษา MDR-TB ที่เหมาะสมในพื้นที่ สำหรับเชื้อวัณโรคดื้อยา SLD นั้น ทุกรายเป็นผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อน เน้นย้ำถึงความสำคัญของการตรวจการดื้อยาอย่างครอบคลุมตั้งแต่เริ่มต้นการรักษาซ้ำ ควรมีการศึกษาต่อเนื่องด้วยขนาดตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้นและการวิเคราะห์จีโนมทั้งหมดเพื่อเฝ้าระวังการแพร่กระจายและการดื้อยาที่เกิดขึ้นใหม่ต่อไป

**คำสำคัญ:** วัณโรคดื้อยา, การดื้อยา Isoniazid, การตรวจ Xpert MTB/XDR

## Abstract

Isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB) is a major public health problem affecting the efficacy of standard anti-tuberculosis treatment regimens. This study aimed to investigate the mutation patterns of genes associated with resistance to Isoniazid (H) and second-line drug (SLD) in *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) using the Xpert MTB/XDR technique in Health Region 12 at the Tuberculosis Laboratory, TB Center 12, Yala, from October 2022 to September 2024. This retrospective descriptive study identified 211 Hr-TB patients. Most patients were male (male-to-female ratio 3:1), with a median age of 49.0 years (IQR 35–59 years). Newly diagnosed and previously treated cases accounted for 53.6% (n=113) and 46.4% (n=98), respectively. Among mutations associated with H resistance, *inhA* mutations were most common (53.1%), associated with low-level H resistance and cross-resistance to ethionamide (ETH), followed by *katG* mutations (42.7%), associated with high-level H resistance. *fabG1* and *oxyR-ahpC* mutations were less frequently detected (3.3% and 0.9%, respectively). Regarding SLD resistance, fluoroquinolone (FLQ) resistance was detected in three cases (1.4%) due to *gyrA* mutations, and second-line injectable drug (SLID) resistance was identified in one case (0.5%) due to an *rrs* mutation. All SLD-resistant cases occurred in previously treated patients. In conclusion, the Xpert MTB/XDR assay is a rapid and effective tool for detecting drug resistance. The predominance of *inhA* over *katG* mutations reflects an area-specific pattern of H resistance and has important implications for treatment planning. The occurrence of SLD resistance exclusively among previously treated patients highlights the importance of comprehensive drug resistance testing at the initiation of retreatment. Further studies with larger sample sizes and whole-genome sequencing are recommended to monitor transmission dynamics and emerging drug resistance in this setting.

**Key words:** Drug-resistant tuberculosis, Isoniazid resistance, Xpert MTB/XDR assay

## 1. บทนำ

วัณโรคดื้อยาเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญที่ส่งผลต่อการดูแลรักษาและยุติวัณโรค แม้ปัจจุบันจะมีอุบัติการณ์ลดลง แต่ปัญหาการดื้อยาก็ยังคงอยู่และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะการดื้อยา Isoniazid (Hr-TB) เป็นรูปแบบการดื้อยาที่พบบ่อยที่สุดในยากลุ่มแรก (first-line drugs) ที่ใช้ในการรักษาวัณโรค การเกิดสายพันธุ์ของเชื้อวัณโรคดื้อยาเป็นอุปสรรคที่ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรคลดลง จากรายงานองค์การอนามัยโลกปี 2024 พบว่า ทั่วโลกมีผู้ป่วยวัณโรค 10.8 ล้านคน<sup>(1)</sup> โดยเป็นผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา Rifampicin (RR-TB) หรือวัณโรคดื้อยาหลายชนิด (MDR-TB) รายใหม่ 3.2% และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน 16%<sup>(2)</sup> สำหรับประเทศไทยจากการคาดการณ์อุบัติการณ์ พบว่า มีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน จำนวน 2,900 คน เป็นผู้ป่วยรายใหม่ 1.9% และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน 9% มีอัตราความสำเร็จของการรักษาแค่เพียงร้อยละ 70<sup>(3)</sup> เท่านั้น ยา Isoniazid (H) เป็นยาหลักที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อใช้ในการรักษาวัณโรคและใช้ในการป้องกันการเกิดวัณโรคแฝง<sup>(4)</sup> โดยในปี 2024 องค์การอนามัยโลกได้คาดการณ์อุบัติการณ์ของวัณโรคดื้อยา Isoniazid (H) 1.4 ล้านคน (2) โดยข้อมูลจากงานวิจัยของ Dean AS และคณะ<sup>(5)</sup> พบว่าความชุกของวัณโรคดื้อยา Isoniazid (H) ทั่วโลกอยู่ที่ 7.4% สำหรับผู้ป่วยรายใหม่ และ 11.4% สำหรับผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน และจากข้อมูลการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรคของประเทศไทยครั้งที่ 5 พบผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา H รายใหม่ร้อยละ 9.9 และร้อยละ 21.7 เป็นผู้ป่วยวัณโรคที่เคยได้รับการรักษามาก่อน<sup>(6)</sup> การดื้อยา H นั้นเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีนหลากหลาย เช่น *katG*, *inhA*, *fabG1*, *oxyR-ahpC*<sup>(7)</sup> ส่วนใหญ่พบการกลายพันธุ์ของยีน *katG* และ *inhA*<sup>(8)</sup> โดยกลไกของการดื้อยา H ที่สัมพันธ์กับ *katG* เป็นยีนที่เป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ catalase peroxidase ซึ่งใช้เปลี่ยนยา isoniazid จาก prodrug ให้เป็น active form เพื่อยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อ<sup>(9)</sup> ส่วนยีน *inhA* เป็นตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการสร้าง mycolic acid ซึ่งเป็นเป้าหมายของยา isoniazid มาออกฤทธิ์<sup>(10)</sup> นอกจากนี้ยังพบในตำแหน่ง *fabG1* ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง mycolic acid เช่นเดียวกันกับ *inhA*<sup>(11)</sup> สำหรับยีน *oxyR-ahpC* เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของเอนไซม์ alkyl hydroperoxide reductase เป็นเอนไซม์ในการต่อต้านสาร จำพวก peroxide ที่เป็นพิษกับเซลล์ ซึ่งมาจากฤทธิ์ของยา isoniazid (H)<sup>(12)</sup>

สำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยา Isoniazid (Hr-TB) นั้น องค์การอนามัยโลกได้นำสูตรยาที่ใช้ในการรักษาคือ Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide และ Levofloxacin เป็นระยะเวลา 6 เดือน<sup>(13)</sup> การทดสอบความไวต่อยา isoniazid (H) และยาตัวอื่น ๆ ด้วยวิธี Phenotypic DST หรือ Genotypic DST จึงเป็นสิ่งสำคัญในการวางแผนการรักษาของผู้ป่วยวัณโรค โดยวิธีมาตรฐานคือ การทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธี Phenotypic DST ใช้ระยะเวลานาน 6-8 สัปดาห์<sup>(14)</sup> ทำให้เกิดความล่าช้าในการเริ่มต้นการรักษาที่เหมาะสมทันที และเพิ่มโอกาสในการแพร่กระจายเชื้อได้ ปัจจุบันมีการใช้การตรวจหาการดื้อยาของเชื้อวัณโรคด้วยวิธีทางอณูชีววิทยา ซึ่งมีหลากหลายวิธี เช่น Real-time PCR, Line probe assay และ Next generation sequencing เป็นต้น<sup>(15)</sup>

ในปี คศ. 2021 องค์การอนามัยโลก (WHO)<sup>(16)</sup> ได้รับรองและแนะนำวิธี Xpert MTB/XDR ใช้เทคนิค Nested real-time polymerase chain reaction (PCR) ในการตรวจวินิจฉัยการดื้อยา isoniazid (H) และกลุ่มยา Second-line drug (SLD) ได้แก่ Fluoroquinolone (FLQ) และ Second-line injectable drug (SLID) ประกอบด้วย Amikacin (AMK), Kanamycin (KAN) และ Capreomycin (CAP) เป็นการทดสอบประเมินผลผู้ป่วยวัณโรคที่มีความเสี่ยงสูงในดื้อยา H รวมทั้งผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการดื้อยา SLD สำหรับรักษาวัณโรค โดยวิเคราะห์ค่า Melt peak temperature (MPT) ซึ่งเป็นค่าอุณหภูมิที่ทำให้สาย Deoxyribonucleic acid (DNA) เกลียวคู่คลาย ออกครั้งหนึ่งของความยาวทั้งหมด ค่า MPT แปรผันตามชนิดคู่เบสที่เกิดการกลายพันธุ์ โดยตรวจหาการดื้อยา H, FLQ และ SLID มีความไวเท่ากับ 94.2%, 93.2% และ 86.1% ตามลำดับ ส่วนความจำเพาะเท่ากับ 98.5%, 98.0% และ 98.9% ตามลำดับ<sup>(17)</sup> ใช้เวลาในการตรวจวิเคราะห์ที่รวดเร็วแค่ 90 นาที<sup>(18)</sup> สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา isoniazid (H) ในยีน *katG*, *fabG1*, *oxyR-ahpC* และ *inhA* สำหรับการดื้อยา FLQ ตรวจหาการกลายพันธุ์ที่ Quinolone Resistance-Determining Region (QRDR) โดยยีนที่สำคัญคือ *gyrA* และ *gyrB* ส่วนการดื้อยา SLID ได้แก่ AMK, KAN และ CAP เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ในยีน *rrs* และ *eis*

จะเห็นได้ว่าการดื้อยา H และกลุ่มยา SLD ของเชื้อวัณโรคมีความเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมหลากหลายตำแหน่ง ซึ่งยังไม่พบการศึกษาการดื้อยา H และ SLD ของเชื้อวัณโรคในพื้นที่เขตสุขภาพที่ 12 จึงนำมาสู่การศึกษครั้งนี้โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการดื้อยา H และ SLD ของเชื้อวัณโรค ที่ได้จากการตรวจ Xpert MTB/XDR ในเขตสุขภาพที่ 12 สามารถนำมาวิเคราะห์รูปแบบการดื้อยา และใช้เป็นฐานข้อมูลระดับโมเลกุลของการกลายพันธุ์ของเชื้อวัณโรคในพื้นที่ 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการดำเนินงานด้านดูแลรักษาวัณโรค ตลอดจนการสอบสวน ควบคุม ป้องกันปัญหาเชื้อดื้อยาในพื้นที่ต่อไป

## 2. วิธีดำเนินการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยภาคตัดขวาง (Cross-sectional study) โดยศึกษาข้อมูลตัวอย่างเสมอหะ ส่งตรวจหาเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* complex รวมถึงการดื้อยา Isoniazid และ Second-line anti-TB drugs ได้แก่ Fluoroquinolone (FLQ) และ Second-line injectable drug (SLID) ด้วยวิธี Xpert MTB/XDR จากโรงพยาบาลในเขตสุขภาพที่ 12 ซึ่งครอบคลุมพื้นที่รับผิดชอบ 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง ได้แก่ ตรัง พัทลุง สตูล สงขลา ปัตตานี ยะลา และนราธิวาส ตรวจวิเคราะห์ ณ ห้องปฏิบัติการชันสูตรวัณโรค ศูนย์วัณโรคที่ 12 ยะลา ในช่วงเดือนตุลาคม 2565 ถึงกันยายน 2567

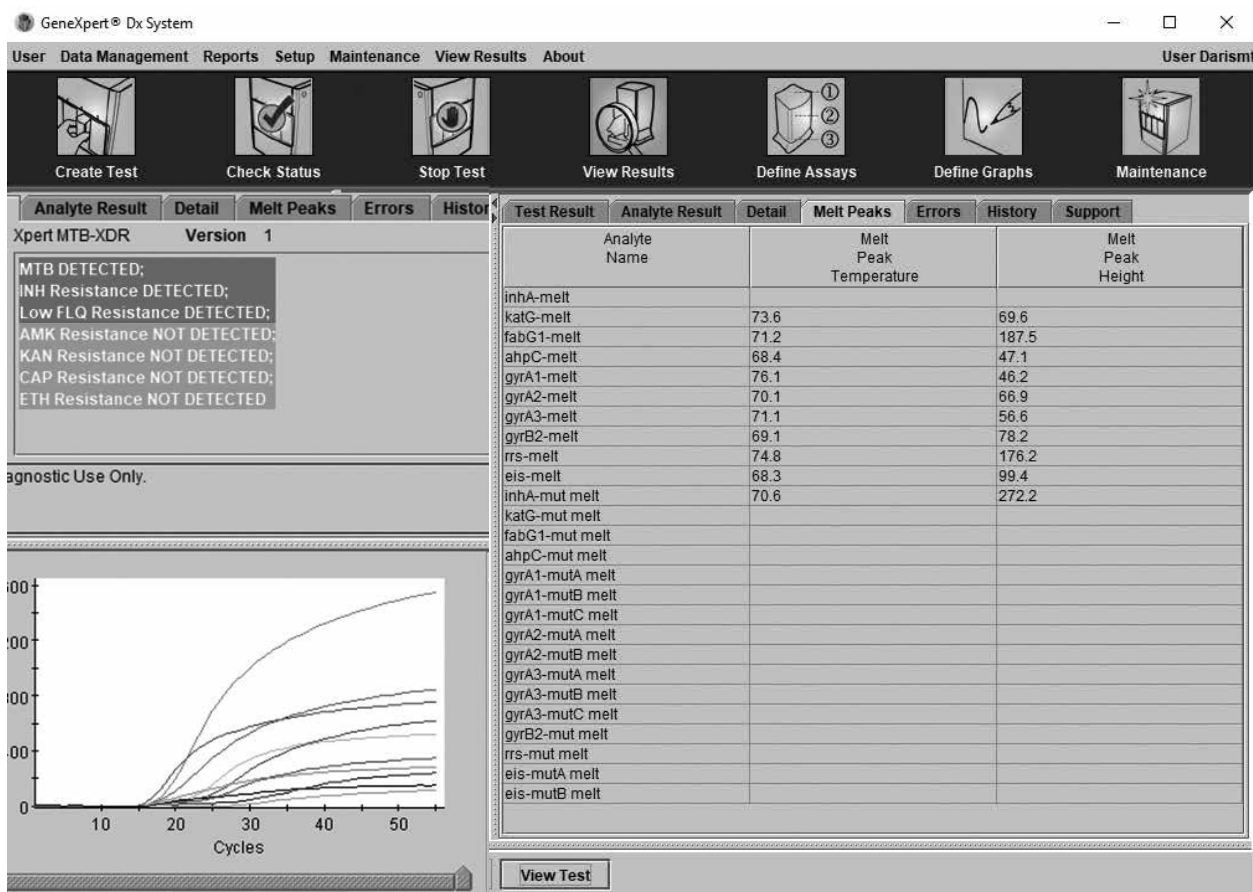
การทดสอบ Xpert MTB/XDR ใช้เทคนิค Nested real-time polymerase chain reaction (PCR) โดยวิเคราะห์ค่า Melt peak temperature (MPT) ซึ่งเป็นค่าอุณหภูมิที่ทำให้สาย Deoxyribonucleic acid (DNA) เกลียวคู่คลายออกครั้งหนึ่งของความยาวทั้งหมด ประกอบด้วยโพรบ 10 ตัว ใช้ตรวจหาเชื้อวัณโรค (MTBC) และการดื้อยา Isoniazid (H), Ethionamide (ETH), Fluoroquinolone (FLQ) และ Second-line injectable drug (SLID) ประกอบด้วย Amikacin (AMK), Kanamycin (KAN) และ Capreomycin (CAP) โดยการตรวจหาการดื้อยา H ใช้โพรบ 4 ตัว ได้แก่ *inhA*, *katG*, *fabG1* และ *oxyR-ahpC* intergenic นอกจากนี้ การระบุการกลายพันธุ์ที่ *inhA* มีความเกี่ยวข้องกับการดื้อยา ETH ด้วย การตรวจหาการดื้อยา FLQ ใช้โพรบ 3 ตัว ซึ่งครอบคลุม QRDR ของ *gyrA* และโพรบ 1 ตัวที่ครอบคลุม QRDR ของ *gyrB* สำหรับการตรวจ SLID ใช้โพรบ 1 ตัว โดยยีนเป้าหมายตรวจคือ *rrs* และโพรบอีก 1 ตัวที่มียีนเป้าหมายคือ *eis*

ตารางที่ 1 ยืนยันเป้าหมายของการตรวจหาการดื้อยาของเชื้อวัณโรค

| Drug                                 | Gene Target                        | Codon Regions        | Nucleotide                           |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| Isoniazid (H)                        | <i>inhA</i>                        | NA                   | -1 to -32 intergenic                 |
|                                      | <i>katG</i>                        | 311-319              | 939-957                              |
|                                      | <i>fabG1</i>                       | 199-210              | 597-630                              |
|                                      | <i>oxyR-ahpC</i> intergenic region | NA                   | -5 to -50 intergenic (or -47 to -92) |
| Ethionamide (ETH)                    | <i>inhA</i>                        | NA                   | -1 to -32 intergenic                 |
| Fluoroquinolone (FLQ)                | <i>gyrA</i>                        | 87-95                | 261-285                              |
|                                      | <i>gyrB</i>                        | 531-544 (or 492-505) | 1596-1632                            |
| Amikacin (AMK)                       | <i>rrs</i>                         | NA                   | 1396-1417                            |
| Kanamycin (KAN)<br>Capreomycin (CAP) | <i>eis</i>                         | NA                   | -6 to -42 intergenic                 |

ขั้นตอนการตรวจตัวอย่างเสมหะด้วยวิธี Xpert MTB/XDR ทำการตรวจวิเคราะห์ตามเอกสารกำกับน้ำยาของผู้ผลิตโดยใช้ตัวอย่างเสมหะหรือตะกอนเสมหะที่ผ่านการกำจัดเชื้อปนเปื้อน โดยสำหรับตัวอย่างเสมหะนั้นใช้ปริมาตร 1 - 4 มิลลิลิตร ผสมกับน้ำยา Sample reagent อัตราส่วน 1:2 ส่วนตะกอนเสมหะที่ผ่านการกำจัดเชื้อปนเปื้อนนั้นใช้ปริมาตร 0.5- 2.5 มิลลิลิตร ผสมกับน้ำยา Sample reagent อัตราส่วน 1:3 โดย sample reagent มีส่วนประกอบของ Sodium hydroxide และ Isopropanol ผสมให้เข้ากันด้วย Vortex mixer อย่างน้อย 10 วินาที ตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 10 นาที แล้วผสมให้เข้ากันอีกครั้งด้วย Vortex mixer อย่างน้อย 10 วินาที ตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้องอีก 5 นาที จากนั้นดูดตัวอย่างปริมาตร 2 มิลลิลิตร ใส่หลอดทดสอบ Xpert MTB/XDR นำใส่เครื่อง GeneXpert ใช้เวลาตรวจวิเคราะห์ไม่เกิน 90 นาที

การรายงานผลจากเครื่อง GeneXpert ตัวอย่างที่พบเชื้อวัณโรค จะแสดงค่า MTB Detected หากไม่พบเชื้อวัณโรคจะรายงานค่าเป็น MTB NOT detected สำหรับการตรวจหาการดื้อยาของเชื้อวัณโรค ได้แก่ Isoniazid (H), Ethionamide (ETH), Fluoroquinolone (FLQ), Second-line injectable drug (SLID) ประกอบด้วยยา Amikacin (AMK), Kanamycin (KAN) และ Capreomycin (CAP) แสดงเป็นค่า Melting Peak Temperature ของ Wild-type และ Mutant ของแต่ละยา โดย Wild type ของ H มีการรายงาน 4 ค่า ได้แก่ *inhA*-melt, *katG*-melt, *fabG1*-melt และ *ahpC*-melt ส่วน Mutant ของ H มีการรายงาน 4 ค่า ได้แก่ *inhA*-Mut melt, *katG*-Mut melt, *fabG1*-Mut melt และ *ahpC*-Mut melt นอกจากนี้ค่า Wild type และ Mutant ของ ETH ใช้ค่าเดียวกันกับค่า Wild type และ Mutant ของ H ที่ตำแหน่ง *inhA* สำหรับ Wild type ของ FLQ มีการรายงาน 4 ค่า ประกอบด้วย *gyrA1*-melt, *gyrA2*-melt, *gyrA3*-melt และ *gyrB2*-melt ส่วนค่า Mutant ของ FLQ มีการรายงาน 9 ค่า ได้แก่ *gyrA1*-mutA melt, *gyrA1*-mutB melt, *gyrA1*-mutC melt, *gyrA2*-mutA melt, *gyrA2*-mutB melt, *gyrA3*-mutA melt, *gyrA3*-mutB melt, *gyrA3*-mutC melt และ *gyrB2*-mut melt ในขณะที่ค่า Wild type ของ SLID มีการรายงาน 2 ค่า คือ *rrs*-melt และ *eis*-melt ส่วนค่า Mutant คือ *rrs*-mut melt และ *eis*-mut melt โดยตัวอย่างที่ตรวจวิเคราะห์ไม่พบการดื้อยาจะแสดงค่า MPT เฉพาะในส่วนของ Wild type ในขณะที่ตัวอย่างที่พบการดื้อยา จะแสดงค่า MPT ในส่วนของ Mutant ร่วมด้วย



รูปที่ 1 ตัวอย่างผลการทดสอบ Xpert MTB/XDR พบเชื้อวัณโรคดื้อยา H โดยมีการกลายพันธุ์ที่ inhA

การวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (Mean) ค่ามัธยฐาน (Median) และค่าพิสัยควอไทล์ (Interquartile range: IQR)

### 3. ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของตัวอย่างจากโรงพยาบาลในเขตสุขภาพที่ 12 ที่ตรวจพบเชื้อวัณโรคดื้อยา Isoniazid จาก Xpert MTB/XDR ณ ห้องปฏิบัติการชันสูตรโรค ศูนย์วัณโรคที่ 12 ยะลา ดังนี้

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปของตัวอย่าง

| ลักษณะทั่วไป                     | จำนวน          | ร้อยละ |
|----------------------------------|----------------|--------|
| <b>เพศ</b>                       |                |        |
| ชาย                              | 167            | 79.1 % |
| หญิง                             | 44             | 20.9 % |
| <b>อายุ</b>                      |                |        |
| ≤ 20 ปี                          | 6              | 2.8 %  |
| 21- 40 ปี                        | 62             | 29.4 % |
| 41- 60 ปี                        | 98             | 46.4 % |
| ≥ 60 ปี                          | 45             | 21.3 % |
| ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด) | 49.0 (13 – 85) |        |
| IQR (Q1, Q3)                     | 24.0 (35, 59)  |        |

ตารางที่ 2 (ต่อ)

| ลักษณะทั่วไป                                              | จำนวน         | ร้อยละ |
|-----------------------------------------------------------|---------------|--------|
| <b>ประเภทของผู้ป่วยวัณโรค</b>                             |               |        |
| ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ (New cases)                          | 113           | 53.6 % |
| ผู้ป่วยวัณโรคที่เคยรักษามาก่อน (Previously treated cases) | 98            | 46.4 % |
| <b>จังหวัด</b>                                            |               |        |
| ตรัง                                                      | 29            | 13.7 % |
| พัทลุง                                                    | 21            | 10.0 % |
| สตูล                                                      | 15            | 7.1 %  |
| สงขลา                                                     | 66            | 31.3 % |
| ปัตตานี                                                   | 38            | 18.0 % |
| ยะลา                                                      | 29            | 13.7 % |
| นราธิวาส                                                  | 13            | 6.2 %  |
| <b>ผลการตรวจวิเคราะห์จาก Xpert MTB/XDR</b>                | <b>N= 211</b> |        |
| Isoniazid resistance                                      | 211           | 100%   |
| FLQ resistance                                            | 3             | 1.4%   |
| SLID resistance                                           | 1             | 0.5%   |
| ETH resistance                                            | 112           | 53.1%  |

ลักษณะทั่วไปของตัวอย่างในด้านเพศ เป็นตัวอย่างเพศชาย 167 ราย (79.1%) มากกว่าเพศหญิงที่พบ 44 ราย (20.9%) ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 49.0 โดยมีช่วงอายุอยู่ระหว่าง 13 - 85 ปี พบว่ากลุ่มอายุที่พบมากที่สุดคือ 41-60 ปี คิดเป็นร้อยละ 46.4 รองลงมาคือกลุ่มอายุ 21-40 ปี (29.4%) ส่วนผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 20 ปี (2.8%) มีอายุมัธยฐาน 49.0 ปี (IQR 35-59 ปี) ในด้านประเภทการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ (New) พบ 113 ราย (53.6%) ในขณะที่ผู้ป่วยวัณโรคที่เคยรักษามาก่อน (Previously treated cases) พบ 98 ราย (46.4%) การกระจายตัวของผู้ป่วยวัณโรคตามจังหวัดพบว่าพบมากที่สุดในจังหวัดสงขลา (31.3%) รองลงมาคือจังหวัดปัตตานี (18 %) และยะลา (13.7%) พบน้อยที่สุดคือจังหวัดนราธิวาส (6.2%) สำหรับผลการตรวจวินิจฉัยวัณโรคด้วย Xpert MTB/XDR แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยทุกรายดื้อยา Isoniazid ขณะที่พบการดื้อยา Fluoroquinolone (FLQ) จำนวน 3 ราย (1.4) และการดื้อยา Second-line injectable drug (SLID) จำนวน 1 ราย (0.5%) นอกจากนี้ ยังพบว่าจำนวน 112 ราย (53.1%) ของผู้ป่วยมีการดื้อยา Ethionamide (ETH) ร่วมด้วย รายละเอียดดังตารางที่ 2

ตารางที่ 3 รูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา H, FLQ, SLID และ ETH ของเชื้อ MTBC

| Gene Target                                | N           | Mutant gene       | MUT melt peak Tm (°C) | Wild-type melt peak Tm (°C)   |
|--------------------------------------------|-------------|-------------------|-----------------------|-------------------------------|
| <b>Isoniazid (H)</b>                       |             |                   |                       |                               |
| <i>inhA</i>                                | 112 (53.1%) | <i>inhA</i> MUT   | 70.7 (70.4-74.7)      | 76.1 (75.5-76.4)              |
| <i>katG</i>                                | 90 (42.7%)  | <i>KatG</i> MUT   | 71.3 (71.0-71.6)      | 68.0 (67.8-68.4)              |
| <i>fabG1</i>                               | 7 (3.3%)    | <i>fabG1</i> MUT  | 75.7 (75.4-75.9)      | 71.3 (71.0-71.6)              |
| <i>oxyR-ahpC</i>                           | 2 (0.9%)    | <i>ahpC</i> MUT   | 66.8 (66.5-67.2)      | 68.4 (67.8-69.0)              |
| <b>Fluoroquinolone (FLQ)</b>               |             |                   |                       |                               |
| <i>gyrA</i>                                | 1 (0.5%)    | <i>gyrA1-MutA</i> | 78.6                  | 76.2 (75.9-76.4) <sup>a</sup> |
|                                            |             | <i>gyrA2-MutA</i> | 73.2                  | 70.2 (69.2-70.5) <sup>b</sup> |
|                                            | 1 (0.5%)    | <i>gyrA1-MutB</i> | 71.9                  | 71.2 (70.7-71.6) <sup>c</sup> |
|                                            |             | <i>gyrA3-MutB</i> | 76.2                  |                               |
|                                            | 1 (0.5%)    | <i>gyrA3-MutB</i> | 75.7                  |                               |
| <b>Second-line injectable drugs (SLID)</b> |             |                   |                       |                               |
| <i>rrs</i>                                 | 1 (0.5%)    | <i>rrs</i> Mut    | 70.8                  | 74.8 (74.3-75.1)              |
| <b>Ethionamide (ETH)</b>                   |             |                   |                       |                               |
| <i>inhA</i>                                | 112 (53.1%) | <i>inhA</i> MUT   | 70.7 (70.4-74.7)      | 76.1 (75.5-76.4)              |

“a” *gyrA1*-WT, “b” *gyrA2*-WT, “c” *gyrA3*-WT

รูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* โดยพิจารณาจากค่าจุดหลอมเหลวของ DNA (Melt peak Tm) ของยีนกลายพันธุ์ (MUT) และยีนปกติ (Wild-type) ในเชื้อวัณโรคดื้อยา โดยจำแนกตามกลุ่มยาต้านวัณโรค ได้แก่ Isoniazid (H), Fluoroquinolone (FLQ), Second-line injectable drug (SLID) และ Ethionamide (ETH)

Isoniazid (H) พบการกลายพันธุ์ในยีน *inhA* พบมากที่สุด จำนวน 112 ราย (53.1%) มีค่าจุดหลอมเหลวของยีนกลายพันธุ์ (MUT Melt peak Tm) อยู่ที่ 70.7°C (70.4–74.7°C) เมื่อเทียบกับยีนปกติ (Wild-type Tm) มีค่าเฉลี่ย 76.1°C (75.5–76.4°C) มีอุณหภูมิแตกต่างกัน รองลงมาคือ *katG* พบจำนวน 90 ราย (42.7%) โดยมีค่า MUT Melt peak Tm เท่ากับ 71.3°C (71.0–71.6°C) และ Wild-type Tm ที่ 68.0°C (67.8–68.4°C) นอกจากนี้พบการกลายพันธุ์ของยีน *fabG1* จำนวน 7 ราย (3.3%) และยีน *oxyR-ahpC* จำนวน 2 ราย (0.9%) โดยมีค่า MUT melt peak Tm เท่ากับ 75.7°C (75.4–75.9°C) และ 66.8°C (66.5–67.2°C) ตามลำดับ

Fluoroquinolone (FLQ) มีการตรวจพบการกลายพันธุ์ในยีน *gyrA* ไม่พบการกลายพันธุ์ในยีน *gyrB* พบจำนวน 3 ราย โดยมีรูปแบบการเปลี่ยนแปลงรหัสพันธุกรรมแตกต่างกัน 3 แบบ ได้แก่

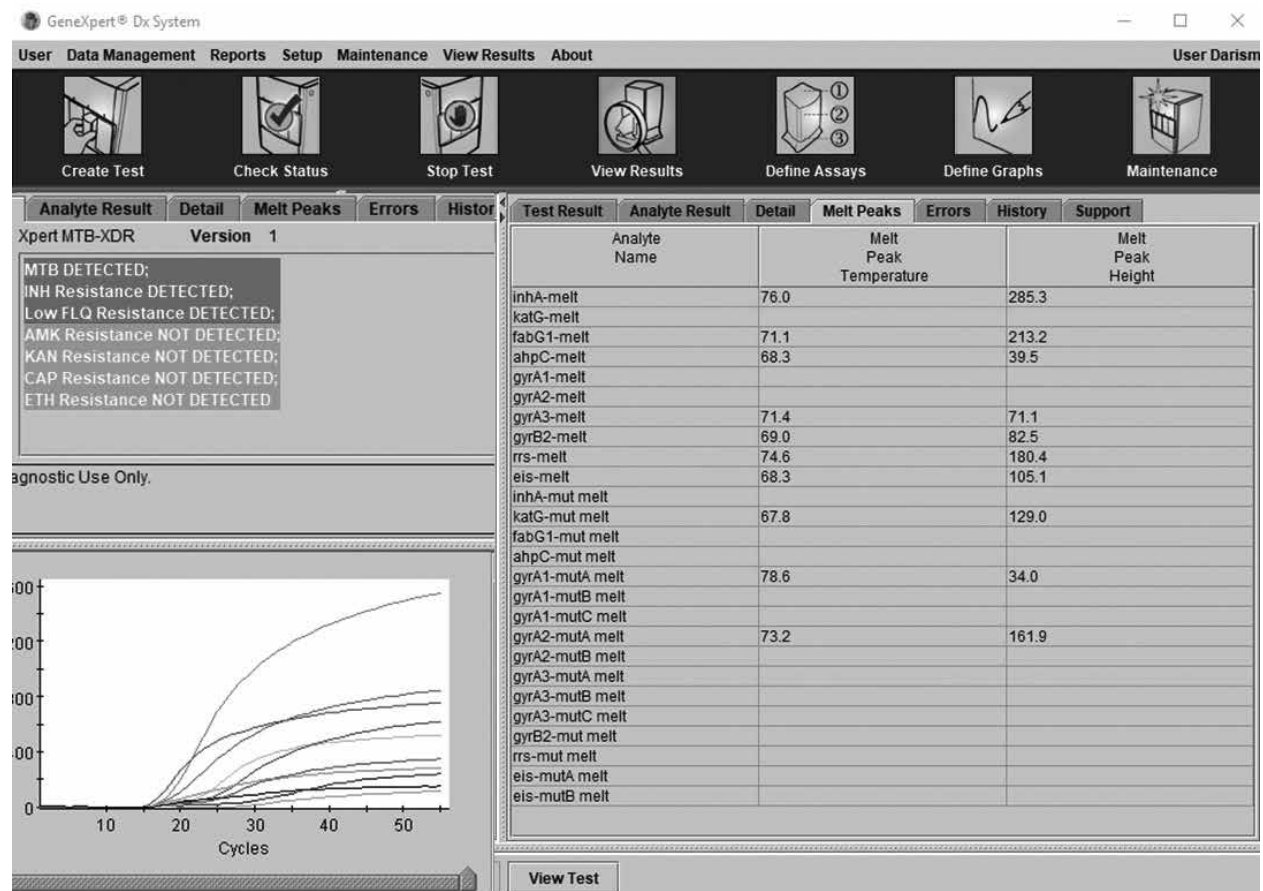
รูปแบบที่ 1 พบการกลายพันธุ์ที่ *gyrA1-MutA* และ *gyrA2-MutA* ซึ่งส่งผลให้ค่าจุดหลอมเหลวแตกต่างจากค่า Tm ปกติ คือ *gyrA1-MutA* มี Tm 78.6°C ขณะที่ยีนปกติ 76.2 °C (75.9-76.4°C) ส่วน *gyrA2-MutA* มีค่า Tm 73.2°C ยีนปกติมีค่า Tm แค่ 70.2°C (69.2-70.5°C)

รูปแบบที่ 2 พบการกลายพันธุ์ที่ *gyrA1*-MutB และ *gyrA3*-MutB มีค่าจุดหลอมเหลวของ *gyrA1*-MutB เท่ากับ 71.9°C ในขณะที่ยีนปกติเท่ากับ 76.2°C (75.9-76.4°C) ส่วน *gyrA3*-MutB มี Tm ของยีนกลายพันธุ์เท่ากับ 76.2°C ซึ่งต่างจากค่า Tm ของยีนปกติที่ 71.2°C (70.7-71.6°C)

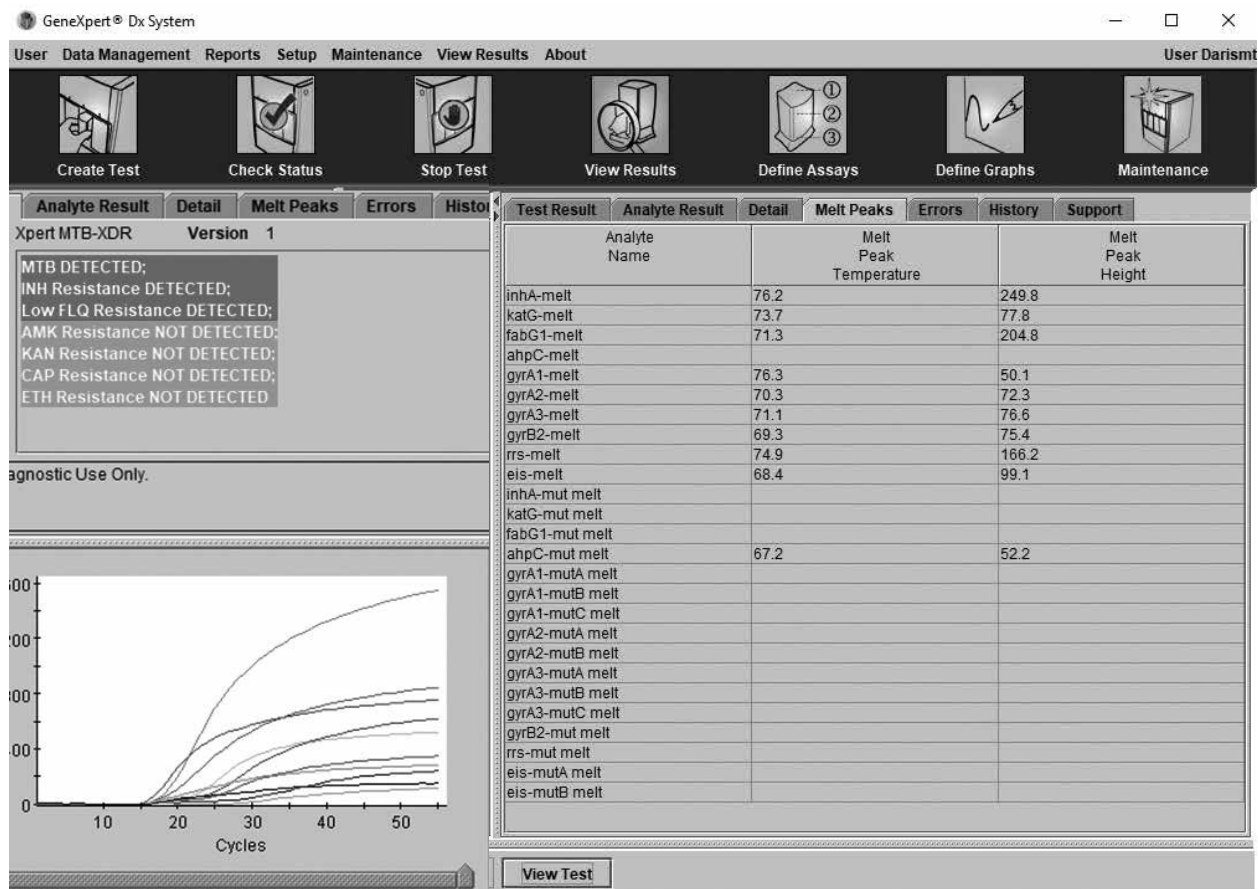
รูปแบบที่ 3 พบการกลายพันธุ์ที่ *gyrA3*-MutB มีค่าจุดหลอมเหลวของ *gyrA3*-MutB เท่ากับ 75.7°C ในขณะที่ยีนปกติเท่ากับ 71.2°C (70.7-71.6°C)

สำหรับ Second-line injectable drug (SLID) พบการกลายพันธุ์ในยีน *rrs* จำนวน 1 ราย (0.5%) มีค่าจุดหลอมเหลวลดลงจาก 74.8°C ในยีนปกติเป็น 70.8°C ในยีนกลายพันธุ์

นอกจากนี้ การดื้อยา Ethionamide จำนวน 112 ราย (53.1%) มี *inhA* เป็นยีนเป้าหมายเดียวกันกับยีนดื้อยา H



รูปที่ 2 ตัวอย่างผลการทดสอบ Xpert MTB/XDR ที่พบเชื้อวัณโรคดื้อยา H มีการกลายพันธุ์ที่ *katG* และพบการดื้อยา FLQ มีการกลายพันธุ์ที่ *gyrA* gene (*gyrA1*-MutA และ *gyrA2*-MutA)



รูปที่ 3 ตัวอย่างผลการทดสอบ Xpert MTB/XDR ที่พบเชื้อวัณโรคดื้อยา H มีการกลายพันธุ์ที่ *oxyR-ahpC* เมื่อพิจารณาการกระจายของยีนดื้อยา H ตามลักษณะทางประชากรศาสตร์ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การกระจายของยีนดื้อยา H และ ETH ตามลักษณะทางประชากรศาสตร์

| ลักษณะทั่วไปของตัวอย่าง | N   | H/ETH resistance gene   |             |              |                  |
|-------------------------|-----|-------------------------|-------------|--------------|------------------|
|                         |     | <i>inhA*</i><br>(H+ETH) | <i>katG</i> | <i>fabG1</i> | <i>oxyR-ahpC</i> |
| รวม                     | 211 | 112 (53.1%)             | 90 (42.7%)  | 7 (3.3%)     | 2 (0.9%)         |
| เพศ                     |     |                         |             |              |                  |
| ชาย                     | 167 | 85 (50.9%)              | 76 (45.5%)  | 4 (2.4%)     | 2 (1.2%)         |
| หญิง                    | 44  | 27 (61.4%)              | 14 (31.8%)  | 3 (6.8)      | 0                |
| อายุ                    |     |                         |             |              |                  |
| ≤ 20 ปี                 | 6   | 5 (83.3%)               | 1 (16.7%)   | 0            | 0                |
| 21- 40 ปี               | 62  | 30 (48.4%)              | 32 (51.6%)  | 0            | 0                |
| 41- 60 ปี               | 98  | 59 (60.2%)              | 34 (34.7%)  | 4 (4.1%)     | 1 (1.0%)         |
| ≥ 60 ปี                 | 45  | 18 (40.0%)              | 23 (51.1%)  | 3 (6.7%)     | 1 (2.2%)         |

ตารางที่ 4 (ต่อ)

| ลักษณะทั่วไปของตัวอย่าง                                      | N   | H/ETH resistance gene    |             |              |                  |
|--------------------------------------------------------------|-----|--------------------------|-------------|--------------|------------------|
|                                                              |     | <i>inhA</i> *<br>(H+ETH) | <i>katG</i> | <i>fabG1</i> | <i>oxyR-ahpC</i> |
| ประเภทของผู้ป่วยวัณโรค                                       |     |                          |             |              |                  |
| ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่<br>(New cases)                          | 113 | 65 (57.5%)               | 46 (40.7%)  | 2 (1.8%)     | 0                |
| ผู้ป่วยวัณโรคที่เคยรักษามาก่อน<br>(Previously treated cases) | 98  | 47 (48.0%)               | 44 (44.9%)  | 5 (5.1%)     | 2 (2.0%)         |
| จังหวัด                                                      |     |                          |             |              |                  |
| ตรัง                                                         | 29  | 10 (34.5%)               | 18 (62.1%)  | 0            | 1 (3.4%)         |
| พัทลุง                                                       | 21  | 14 (66.7%)               | 6 (28.6%)   | 0            | 1 (4.7%)         |
| สตูล                                                         | 15  | 6 (40.0%)                | 7 (46.7%)   | 2 (13.3%)    | 0                |
| สงขลา                                                        | 66  | 33 (50.0%)               | 32 (48.5%)  | 1 (1.5%)     | 0                |
| ปัตตานี                                                      | 38  | 22 (57.9%)               | 14 (36.8%)  | 2 (5.3%)     | 0                |
| ยะลา                                                         | 29  | 20 (69.0%)               | 8 (27.6%)   | 1 (3.4%)     | 0                |
| นราธิวาส                                                     | 13  | 7 (53.8%)                | 5 (38.5%)   | 1 (7.7%)     | 0                |

จากการศึกษาการดื้อยา H พบว่า *inhA* เป็นยีนที่พบการกลายพันธุ์มากที่สุด จำนวน 112 ราย (53.1%) รองลงมาคือ *katG* จำนวน 90 ราย (42.7%) ขณะที่ *fabG1* และ *oxyR-ahpC* พบในอัตราที่ต่ำกว่า (3.3% และ 0.9% ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบการกระจายตัวของยีนดื้อยา H ตามเพศ พบว่าเพศชายมีอัตราการดื้อยา H มากกว่าเพศหญิง โดยเพศชายพบการกลายพันธุ์ที่ *inhA* (50.9%), *katG* (45.5%), *fabG1* (2.4%) และ *oxyR-ahpC* (1.2%) ตามลำดับ ในขณะที่เพศหญิงพบการกลายพันธุ์ที่ *inhA* (61.4%) ซึ่งมากกว่าในเพศชายเล็กน้อย รองลงมาคือ *katG* (31.8%) และ *fabG1* (6.8%) ตามลำดับ แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ที่ *oxyR-ahpC* ในแง่ของอายุ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุ 20-60 ปี มีอัตราการพบรูปแบบการกลายพันธุ์ที่ *inhA* มากที่สุด โดยพบสูงสุดในกลุ่มอายุ 41-60 ปี (60.2%) รองลงมาคือการกลายพันธุ์ที่ *katG* พบมากในกลุ่มอายุ  $\geq 60$  ปี (51.1%) ขณะที่ *fabG1* และ *oxyR-ahpC* พบในกลุ่มอายุ 40 ปีขึ้นไป โดยพบจำนวน 2 ราย (4.1%) และ จำนวน 1 ราย (1.0%) ตามลำดับในกลุ่มอายุ 40-60 ปี ในขณะที่กลุ่มอายุ  $\geq 60$  ปี พบจำนวน 3 ราย (6.7%) และจำนวน 1 ราย (2.2%) เมื่อจำแนกตามประเภทการขึ้นทะเบียนผู้ป่วย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ มีการกลายพันธุ์ของ *inhA* มากที่สุด จำนวน 65 ราย (57.5%) รองลงมาคือ *katG* จำนวน 46 (40.7) และพบการกลายพันธุ์ของยีน *fabG1* จำนวน 2 ราย (1.8%) สำหรับผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน มีการกลายพันธุ์ของ *inhA* และ *katG* ใกล้เคียงกันคือ 47 ราย (48.0%) และ 44 (44.9%) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์ของ *fabG1* จำนวน 5 ราย (5.1%) และ *oxyR-ahpC* จำนวน 2 ราย (2.0%) ซึ่งไม่พบในกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ เมื่อพิจารณาการกระจายตัวของกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์ต่อการดื้อยา H ของเชื้อวัณโรคใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง พบว่า การกลายพันธุ์ที่ *inhA* พบมากสุดใน 5 จังหวัด ได้แก่ พัทลุง สงขลา ปัตตานี ยะลา และนราธิวาส ในขณะที่กลายพันธุ์ที่ *katG* พบมากในจังหวัดตรังและสตูล ส่วนการกลายพันธุ์ที่ *fabG1* จำนวน 7 ราย พบในจังหวัดสตูล ปัตตานี สงขลา ยะลา และนราธิวาส การกลายพันธุ์ที่ *oxyR-ahpC* จำนวน 2 ราย พบในตรัง และพัทลุง

สำหรับการดื้อยา ETH สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของ *inhA* พบจำนวน 112 ราย (53.1%) พบในเพศชายมากกว่าหญิง (3:1) ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือ 41-60 ปี โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยรายใหม่ (57.5%) พบกระจายทั้ง 7 จังหวัดในภาคใต้ตอนล่าง

ส่วนการกระจายตัวของเชื้อวัณโรคดื้อยา SLD กับลักษณะทางประชากร พบว่า วัณโรคดื้อยา FLQ มีการกลายพันธุ์ที่ *gyrA* พบจำนวน 3 ราย โดยพบในเพศหญิง (4.5%) มากกว่าชาย (0.6%) ช่วงอายุที่พบคือ 20-60 ปี โดยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน คิดเป็นร้อยละ 3.1 การกระจายตัวพบในจังหวัดตรัง ยะลา และนราธิวาส ส่วนเชื้อดื้อยา Second-line injectable

drug (SLID) มีการกลายพันธุ์ที่ *rrs* พบจำนวน 1 ราย (0.5%) เป็นเพศชายอยู่ในช่วงอายุมากกว่า 60 ปี โดยเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน พบในจังหวัดสงขลา ดังตารางที่ 5

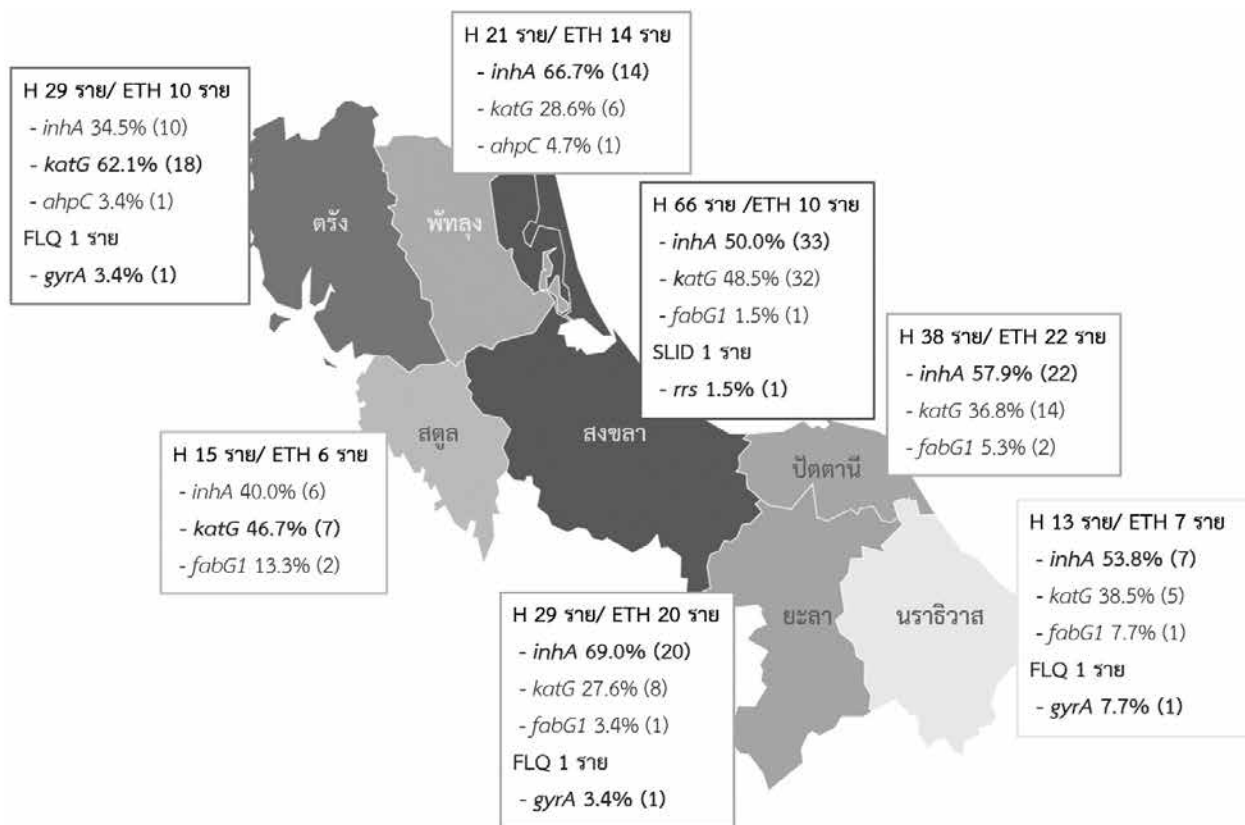
**ตารางที่ 5** การกระจายตัวของเชื้อวัณโรคดื้อยา SLD จำแนกตามลักษณะทางประชากร

| ลักษณะทั่วไปของตัวอย่าง                                   | N   | FLQ resistance | SLID resistance |
|-----------------------------------------------------------|-----|----------------|-----------------|
|                                                           |     | <i>gyrA</i>    | <i>rrs</i>      |
| จำนวน                                                     | 211 | 3 (1.4%)       | <b>1 (0.5%)</b> |
| เพศ                                                       |     |                |                 |
| ชาย                                                       | 167 | 1 (0.6%)       | 1 (0.6%)        |
| หญิง                                                      | 44  | 2 (4.5%)       | 0               |
| อายุ                                                      |     |                |                 |
| ≤ 20 ปี                                                   | 6   | 0              | 0               |
| 21- 40 ปี                                                 | 62  | 2 (3.2%)       | 0               |
| 41- 60 ปี                                                 | 98  | 1 (1.0%)       | 0               |
| ≥ 60 ปี                                                   | 45  | 0              | 1 (2.2%)        |
| ประเภทของผู้ป่วยวัณโรค                                    |     |                |                 |
| ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ (New cases)                          | 113 | 0              | 0               |
| ผู้ป่วยวัณโรคที่เคยรักษามาก่อน (Previously treated cases) | 98  | 3 (3.1%)       | 1 (1.0%)        |
| จังหวัด                                                   |     |                |                 |
| ตรัง                                                      | 29  | 1 (3.4%)       | 0               |
| พัทลุง                                                    | 21  | 0              | 0               |
| สตูล                                                      | 15  | 0              | 0               |
| สงขลา                                                     | 66  | 0              | 1 (1.5%)        |
| ปัตตานี                                                   | 38  | 0              | 0               |
| ยะลา                                                      | 29  | 1 (3.4%)       | 0               |
| นราธิวาส                                                  | 13  | 1 (7.7%)       | 0               |

การกระจายตัวของยีนดื้อยาในผู้ป่วยวัณโรคจาก 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง จากการศึกษาผู้ป่วย วัณโรคจำนวน 211 ราย ในพื้นที่ 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง ได้แก่ ตรัง พัทลุง สตูล สงขลา ปัตตานี ยะลา และนราธิวาส พบว่ามีการกระจายของยีนดื้อยาต่อ H อย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะยีน *inhA* และ *katG* ซึ่งเป็นยีนดื้อยาหลักของ H ทั้งนี้ จังหวัดที่พบผู้ป่วยมากที่สุด ได้แก่ สงขลา (66 ราย) รองลงมาได้แก่ ปัตตานี (38 ราย), ตรัง และ ยะลา (จังหวัดละ 29 ราย)

ยีน *inhA* ที่สัมพันธ์กับการดื้อยา H และ ETH แสดงให้เห็นการแพร่กระจายในทุกจังหวัดของภาคใต้ตอนล่าง โดยพบในสัดส่วนสูงสุดในจังหวัดยะลา (69.0%) รองลงมาคือพัทลุง (66.7%) และปัตตานี (57.9%) ขณะที่ยีน *katG* ตรวจพบมากที่สุดในพื้นที่ตรัง (62.1%) และสงขลา (50.0%) ส่วน *fabG1* ตรวจพบในสัดส่วนที่ต่ำและพบในบางจังหวัด ได้แก่ สงขลา (1.5%), สตูล (13.3%), ปัตตานี (5.3%) และนราธิวาส (7.7%)

สำหรับยีนดื้อยา Fluoroquinolone (FLQ) ซึ่งเป็นยีน *gyrA* นั้น พบเพียงใน 3 จังหวัด ได้แก่ ตรัง (3.4%), ยะลา (3.4%) และนราธิวาส (7.7%) โดยจังหวัดนราธิวาสมีสัดส่วนการพบสูงที่สุด ส่วนยีนดื้อยา Second-line injectable drug (SLID) พบเพียง 1 รายในจังหวัดสงขลา (1.5%)



#### 4. อภิปราย/ วิเคราะห์

จากผลการศึกษา ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา H ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 79.1) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานองค์การอนามัยโลก พบว่า ในปี 2023 เพศชายป่วยเป็นวัณโรคประมาณ 6.0 ล้านราย (95% UI: 5.5-6.4 ล้านราย) คิดเป็น 55% ของจำนวนประมาณการทั้งหมด<sup>(19)</sup> โดยปัจจัยที่ทำให้เพศชายเสี่ยงต่อการป่วยเป็นวัณโรคมากกว่าเพศหญิง เช่น การติดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ หรือติดสารเสพติด รวมถึงการกินยาไม่ต่อเนื่อง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบมากในกลุ่มเพศชายและมีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรคและการเกิดภาวะดื้อยา<sup>(20)</sup> เมื่อพิจารณาจากค่า IQR ซึ่งอยู่ในช่วงอายุ 35-59 ปี โดยกลุ่มอายุที่พบมากที่สุดคือช่วง 41-60 ปี (ร้อยละ 46.4) สอดคล้องกับรายงานสถานการณ์วัณโรคจากกองวัณโรค กรมควบคุมโรค<sup>(21)</sup> พบว่าในปี 2566 เพศชายมีอัตราการป่วยด้วยวัณโรคสูงกว่าเพศหญิงในทุกช่วงอายุ โดยผู้ป่วยวัณโรคส่วนใหญ่มีอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป ซึ่งเป็นประชากรวัยแรงงานที่มีโอกาสสัมผัสโรคสูง และกลุ่มผู้สูงอายุ จากข้อมูลจากเขตสุขภาพที่ 7<sup>(22)</sup> พบว่าผู้ป่วยวัณโรคมีอายุเฉลี่ย 56 ปี โดยมีช่วงอายุตั้งแต่ 18 ถึง 89 ปี การกระจายตัวของผู้ป่วยในกลุ่มอายุนี้นี้แสดงให้เห็นว่ากลุ่มอายุ 40-59 ปี คิดเป็นร้อยละ 40.27 และกลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 41.24 ของผู้ป่วยทั้งหมดในเขตสุขภาพดังกล่าว ในด้านประเภทการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา Isoniazid พบว่า ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่มีจำนวน 113 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.6 ขณะที่ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนมีจำนวน 98 ราย คิดเป็นร้อยละ 46.4 ซึ่งสะท้อนถึงสถานการณ์ที่น่ากังวลเกี่ยวกับการแพร่ระบาดของเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาในชุมชน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ที่มีสัดส่วนสูงกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด แสดงให้เห็นถึงการติดเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาแต่แรกเริ่ม (primary resistance) ซึ่งเป็นแนวโน้มที่น่าเฝ้าระวังมาก ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Van Deun และคณะ<sup>(23)</sup> ที่ชี้ให้เห็นว่าการพบผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาในอัตราสูงโดยเฉพาะในรายใหม่เป็นสิ่งที่ชี้ถึงปัญหาการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในชุมชน นอกจากนี้ Acosta และคณะ<sup>(24)</sup> ยังพบว่ามีผู้ป่วยรายใหม่ที่มีดื้อยามากกว่าร้อยละ 50 ถือเป็นสัญญาณเตือนถึงการระบาดของเชื้อดื้อยาที่เกิดจากการติดต่อโดยตรง

ไม่ใช่จากการรักษาที่ล้มเหลวเพียงอย่างเดียว ในขณะที่เดียวกัน สัดส่วนของผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนซึ่งคิดเป็นร้อยละ 46.4 บ่งชี้ถึงความเสี่ยงของการเกิดการดื้อยาแบบได้มา (acquired resistance) ซึ่งอาจเกิดจากการรับประทานยาไม่ครบ ขาดยา หรือ ไม่ได้รับการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้เชื้อวัณโรคมีโอกาพัฒนาความต้านทานต่อยา Isoniazid ซึ่งเป็นยาหลักในสูตร การรักษาวัณโรคระยะแรก

รูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา Isoniazid (H) ซึ่งเป็นยาที่เชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ดื้อได้ง่ายที่สุด เนื่องจากการกลายพันธุ์ในยีนหลายตำแหน่ง เช่น *inhA*, *katG*, *oxyR-ahpC*, และ *fabG1* <sup>(25)</sup> ในกลุ่มตัวอย่างนี้ พบยีน *inhA* มีการกลายพันธุ์มากที่สุด (53.1%) รองลงมาคือ *katG* (42.7%), *fabG1* (3.3%) และ *oxyR-ahpC* (0.9%) ตามลำดับ *inhA* มีความเกี่ยวข้องกับ low-level resistance ต่อยา H <sup>(26)</sup> โดยตำแหน่งที่พบมากที่สุดคือ -15C/T และยังมีตำแหน่งอื่น ๆ ได้แก่ -16A/G, -8T/C -17G/T เป็นต้น <sup>(27)</sup> และยีน *inhA* ยังสัมพันธ์กับการดื้อยา Ethionamide (ETH) ด้วย <sup>(28)</sup> ส่วน *katG* เกี่ยวข้องกับ high-level resistance ต่อ H และมีการรายงานว่าเป็นตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบมากในหลายประเทศทั่วโลก โดยมีผลต่อการลดประสิทธิภาพของยาอย่างมีนัยสำคัญ <sup>(29)</sup> ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ S315T และมีการกลายพันธุ์ตำแหน่งอื่น ๆ ได้แก่ S315N R463L R128Q A109T เป็นต้น <sup>(30)</sup> การที่ *inhA* mutation พบมากกว่า *katG* mutation เป็นประเด็นที่น่าสนใจ จากการทบทวนวรรณกรรม เมื่อเปรียบเทียบในระดับภูมิภาคต่าง ๆ Bollela และคณะ <sup>(31)</sup> รายงานว่าในบราซิลพบ *katG* mutation ร้อยละ 54.5 และ *inhA* mutation ร้อยละ 40.9 ของ Hr-TB ขณะที่ในโมซัมบิกพบ *katG* สูงถึงร้อยละ 84.2 และ *inhA* เพียงร้อยละ 10.5 โดยความแตกต่างระหว่างสองประเทศนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ในทำนองเดียวกัน การศึกษาในสาธารณรัฐเคอร์กีสถานรายงาน *katG* mutation พบสูงถึงร้อยละ 91.2 ของ Hr-TB ขณะที่ *inhA* mutation พบเพียงร้อยละ 7 <sup>(32)</sup> และในแซมเบียพบ *katG* mutation ใน MDR-TB สูงถึงร้อยละ 96.0 <sup>(33)</sup> ส่วนการศึกษาในแคนาดาเมื่อปี 2025 พบว่า *katG* S315T เป็น mutation หลักในกลุ่มประเทศแอฟริกา <sup>(34)</sup> ในภูมิภาคเอเชีย พบความหลากหลายของรูปแบบ mutation มากกว่าภูมิภาคอื่น การศึกษาในไต้หวันของ Tseng และคณะ <sup>(35)</sup> พบว่า *katG* mutation ที่พบบ่อยที่สุดใน Hr-TB ไม่ใช่ S315T (ร้อยละ 29) แต่กลับเป็น Arg463Leu ซึ่งพบสูงถึงร้อยละ 51 และ *inhA* mutation พบเพียงร้อยละ 2.44 และจากการศึกษาในอินเดียของ Charan AS และคณะ <sup>(36)</sup> รายงานว่า *katG* S315T พบสูงถึงร้อยละ 65.1 ของ Hr-TB และ *inhA* พบร้อยละ 28.1 สำหรับประเทศไทย การศึกษาในประเทศไทยของ Rudeeaneksin J และคณะ (8) ที่รวบรวมเชื้อวัณโรคจากหลายภูมิภาคของไทย พบ *katG* mutation สูงถึงร้อยละ 81.0 และ *inhA* mutation เพียงร้อยละ 17.3 นั้น ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษานี้ที่พบ *inhA* (53.1%) สูงกว่า *katG* (42.7%) โดยสอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาในภาคเหนือของไทยของ Jaksuwan และคณะ <sup>(37)</sup> รายงานในเชื้อ M/XDR-TB พบว่า *inhA* mutation พบสูงกว่า *katG* mutation โดย *inhA* พบในร้อยละ 79.4 และ *katG* ร้อยละ 58.7 และ mutation codons ที่พบบ่อยที่สุดคือ *katG* 315, *inhA* 14 และ *inhA* 114 ในสัดส่วนที่เท่ากัน (ร้อยละ 35.3 และ 32.4 ตามลำดับ) และสอดคล้องกับการศึกษาในภาคใต้ตอนบนของไทยโดย Karaipoom และคณะ <sup>(38)</sup> ที่รายงานว่าพบทั้ง *inhA* และ *katG* mutation ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน โดย *katG* mutation พบมากกว่าเล็กน้อยในทุกปีการศึกษา (พ.ศ. 2563–2565) ความแตกต่างดังกล่าวสามารถอธิบายได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ ความแตกต่างของ strain lineage ที่แพร่ระบาดในแต่ละพื้นที่ โดย Beijing lineage ซึ่งแพร่ระบาดมากในเอเชียมีความสัมพันธ์กับ *inhA* mutation มากกว่า *katG* mutation <sup>(39)</sup> และรายงานจาก Fenner และคณะ <sup>(40)</sup> สนับสนุนปัจจัยนี้เช่นกันโดยพบว่าสัดส่วนของการกลายพันธุ์ที่ *katG* S315T เทียบกับ *inhA* C15T นั้นแปรผันตามกลุ่มประชากรของเชื้อ (Phylogenetic lineage) โดยสายพันธุ์ Euro-American มักพบ *katG* mutation สูงถึง 90% ในขณะที่สายพันธุ์ Beijing จะพบสัดส่วนของ *inhA* mutation สูงกว่าค่าเฉลี่ยปกติ สอดคล้องกับการพบ *inhA* mutation ในสัดส่วนสูงกว่า *katG* ในการศึกษาในส่วนมากเป็น Beijing lineage ที่แพร่ระบาดในภาคเหนือของไทย <sup>(38)</sup> และมีนัยสำคัญทางคลินิกที่สำคัญ สำหรับ *fabG1* (3.3%) และ *oxyR-ahpC* (0.9%) พบในสัดส่วนที่น้อย สอดคล้องกับรายงานของ World Health Organization <sup>(41)</sup> โดยยีน *fabG1* เกิดการกลายพันธุ์ที่ Codon 203 (g609a) มีความชุกในระดับที่ต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับตำแหน่งหลักอย่าง *inhA* และ *katG* ในขณะที่ *oxyR-ahpC* (0.9%) มีการกลายพันธุ์ที่พบได้น้อยมาก

ในกลุ่ม Fluoroquinolone (FLQ) จากการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีน *gyrA* ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา FLQ จำนวน 3 ราย (1.4%) ซึ่งถือว่าเป็นอุบัติการณ์ที่ต่ำ สะท้อนว่าการดื้อยา FLQ ยังไม่เป็นปัญหาหลักในกลุ่มตัวอย่าง โดยรูปแบบการดื้อยาแตกต่างกันทั้ง 3 ราย ได้แก่

รูปแบบที่ 1 คือ pattern *gyrA1*-MutA ร่วมกับ *gyrA2*-MutA (Tm = 78.6 และ 73.2°C ตามลำดับ) โดยไม่พบ *gyrA3*

mutation pattern นี้เป็น tri-window Tm signature ที่จำเพาะต่อ D94A ที่ codon 94 ซึ่งจัดเป็น low-level FLQ resistance mutation สอดคล้องกับรายงานของ Chien และคณะ<sup>(42)</sup> ระบุว่า D94A สัมพันธ์กับการดื้อยา moxifloxacin (MXF) ในระดับต่ำ (Low-level resistance) เช่นเดียวกับ Farhat และคณะ<sup>(43)</sup> ที่พบความสัมพันธ์ของความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (MIC) ของยา moxifloxacin อยู่ที่เพียง 1 มิลลิกรัมต่อลิตร โดย D94A mutation เกิดจากการเปลี่ยน aspartate เป็น alanine บริเวณ QRDR ของ *gyrA* ซึ่งลดความสามารถในการเข้าจับ (Binding affinity) ของ Fluoroquinolone ต่อ DNA gyrase-DNA complex ได้บางส่วน แต่ยังไม่สูงพอที่จะทำให้ดื้อยาระดับสูง

รูปแบบที่ 2 คือ *gyrA1*-MutB ร่วมกับ *gyrA3*-MutB (ค่า Tm เท่ากับ 71.9 และ 76.2°C ตามลำดับ) โดยไม่พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง *gyrA2* รูปแบบที่ปรากฏเป็น 'MutB-WT-MutB' นี้มีความจำเพาะต่อการกลายพันธุ์ตำแหน่ง A90V (codon 90) ซึ่งจัดเป็นเชื้อดื้อยา Fluoroquinolone ระดับต่ำ (Low-level FLQ resistance) สอดคล้องกับการศึกษาของ Uddin MKM และคณะ<sup>(44)</sup> ในประเทศบังกลาเทศ โดยพบว่า A90V เป็นตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 38) ในกลุ่มเชื้อดื้อยา FLQ และสัมพันธ์กับค่า MIC ที่ต่ำกว่าการกลายพันธุ์ตำแหน่ง D94G ซึ่งส่งผลให้เชื้อดื้อยา Fluoroquinolone ทุกชนิดอย่างรุนแรง (High-level resistance)

รูปแบบที่ 3 คือ pattern *gyrA3*-MutB เพียงตัวเดียว (Tm = 75.7°C) โดยไม่พบ *gyrA1* หรือ *gyrA2* mutation ซึ่งเป็น pattern ที่อาจสอดคล้องกับ mutation ในบริเวณที่ *gyrA3* probe ครอบคลุมเพียงตัวเดียว เช่น codon 95 หรือบริเวณปลาย QRDR ซึ่งต่างจาก codon 94 ที่มักทำให้ *gyrA1* และ *gyrA2* แสดงผลร่วมด้วย โดยทั่วไปการกลายพันธุ์ที่ codon 94 (เช่น D94G หรือ D94H) มักสัมพันธ์กับ high-level FLQ resistance อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก S95T ที่ codon 95 อาจเป็น polymorphism ที่ไม่สัมพันธ์กับการดื้อยา จึงมีความจำเป็นต้องพิจารณาส่ง DNA sequencing เพื่อยืนยันตำแหน่งที่แน่นอนและจำแนกความรุนแรงของการดื้อยา

กรณีทั้ง 3 รูปแบบ ที่พบ FLQ resistance ทั้งหมดเป็น low-level resistance ไม่พบ high-level FLQ resistance (เช่น D94G, D94H, D94N) เลย ซึ่งมีนัยสำคัญทางคลินิก เนื่องจากการดื้อ FLQ ระดับต่ำอาจยังตอบสนองต่อ moxifloxacin ขนาดสูง (800 มิลลิกรัม) ภายใต้บางสถานการณ์ แม้ว่าแนวทางของ WHO จะแนะนำให้พิจารณาทางเลือกยาอื่นในกรณีที่ตรวจพบ mutation ได้ก็ตามใน QRDR

การกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับ Second-line injectable drug (SLID) พบการกลายพันธุ์ของ *rrs* gene ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อ SLID เพียง 1 ราย (0.5%) ซึ่งถือว่าต่ำมาก โดย mutation ที่พบบ่อยที่สุดคือ A1401G การพบ *rrs* mutation นี้บ่งชี้ว่าผู้ป่วยรายนี้น่าจะดื้อต่อยา Amikacin (AMK), Kanamycin (KAN) และ Capreomycin (CAP) พร้อมกัน สอดคล้องกับการศึกษาของ Du และคณะ<sup>(45)</sup> ที่ทำการวิเคราะห์เชื้อวัณโรคจากผู้ป่วยในประเทศจีน และพบว่าการกลายพันธุ์ตำแหน่ง A1401G สัมพันธ์กับการดื้อยาระดับสูง (High-level resistance) ต่อทั้งยา KAN, AMK และ CAP อย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับการดื้อยา ETH สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของ *inhA* พบจำนวน 112 ราย (53.1%) ซึ่งให้ค่า MUT melt peak Tm เฉลี่ยที่ 70.7°C รูปแบบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการบริหารจัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาในเขตสุขภาพที่ 12 เนื่องจากยีน *inhA* เป็นเป้าหมายร่วม (Common target) ของทั้งยา Isoniazid (H) และ Ethionamide (ETH) สอดคล้องกับรายงานของ Vilcheze และ Jacobs<sup>(28)</sup> ที่ระบุว่า การกลายพันธุ์ที่ *inhA* สัมพันธ์กับการดื้อยา ETH และส่งผลให้เกิดการดื้อยา Isoniazid ในระดับต่ำ (low-level H resistance) ความสัมพันธ์เชิงพันธุกรรมนี้ชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มีผลตรวจ *inhA* MUT (ร้อยละ 53.1) ในการศึกษา มีแนวโน้มดื้อต่อยา ETH ร่วมด้วย แม้ว่าจะเป็นการดื้อยา H เพียงระดับต่ำก็ตาม ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ที่ยีน *katG* (ร้อยละ 42.7) ซึ่งมักยังคงมีความไวต่อยา ETH อยู่ เนื่องจาก *katG* mutations ก่อให้เกิด high-level H resistance แต่ไม่มีกลไกที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา ETH ข้อมูลนี้จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งในการวางแผนสูตรยาในพื้นที่ โดยเฉพาะการพิจารณาหลีกเลี่ยงยา ETH ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ที่ *inhA* และอาจพิจารณาใช้ยาชนิดอื่นที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าแทน

เมื่อวิเคราะห์ลักษณะทางประชากรศาสตร์กับการกระจายตัวของยีนดื้อยา H นั้น ในด้านของเพศ ทั้งเพศชาย (50.9%) และเพศหญิง (61.4%) พบการกลายพันธุ์ที่ *inhA* มากที่สุด รองลงมาคือ กลายพันธุ์ที่ *katG* และ *fabG1* ตามลำดับ นอกจากนี้ พบการกลายพันธุ์ที่ *oxyR-ahpC* เฉพาะเพศชาย (1.2%) เท่านั้น สำหรับด้านอายุ พบว่า กลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี พบการกลายพันธุ์ที่ *inhA* มากที่สุด ในขณะที่ *katG* พบมากในกลุ่มอายุ  $\geq 60$  ปี (51.1%) ซึ่งอาจสะท้อนถึงการติดเชื้อซ้ำหรือการได้รับการรักษาไม่สมบูรณ์ในอดีตที่นำไปสู่การกลายพันธุ์สะสม สำหรับการกลายพันธุ์ที่ *fabG1* และ *oxyR-ahpC* พบได้ในกลุ่มอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป เมื่อพิจารณาประเภทของผู้ป่วย กลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ (57.5%) และกลุ่มที่เคยได้รับการรักษามาก่อน (48.0%) พบการกลายพันธุ์ที่

*inhA* มากที่สุด รองลงมาคือ *katG* และที่น่าสังเกตคือ การกลายพันธุ์ที่ *oxyR-ahpC* พบเฉพาะในกลุ่มที่เคยได้รับการรักษามาก่อนเท่านั้น ในขณะที่ *fabG1* พบในทั้งสองกลุ่ม แต่พบมากกว่าในกลุ่มที่เคยรักษามาก่อน (ร้อยละ 5.1) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยรายใหม่ (ร้อยละ 1.8) ในแง่ของภูมิศาสตร์ พบว่า การกลายพันธุ์ที่ *inhA* กระจายตัวหนาแน่นใน 5 จังหวัดหลักของภาคใต้ตอนล่าง ได้แก่ พัทลุง สงขลา ปัตตานี ยะลา และนราธิวาส ซึ่งอาจสะท้อนถึงสายพันธุ์ของเชื้อที่มีการกลายพันธุ์เฉพาะถิ่นหรือปัจจัยด้านการเข้าถึงการรักษา ส่วนการกลายพันธุ์ที่ *katG* พบมากในตรังและสตูล ขณะที่ *fabG1* และ *oxyR-ahpC* มีการกระจายตัวแบบกระจุกตัวในบางพื้นที่เท่านั้น โดย *fabG1* พบในพื้นที่ 5 จังหวัดตอนล่าง ได้แก่ สตูล สงขลา ปัตตานี ยะลา และนราธิวาส ส่วน *oxyR-ahpC* พบในจังหวัดตรัง และพัทลุง ซึ่งข้อมูลการกระจายตัวทางภูมิศาสตร์นี้สามารถนำไปใช้กำหนดพื้นที่เป้าหมายสำหรับการเฝ้าระวัง และวางแผนการจัดการทรัพยากรสำหรับการรักษาวัณโรคได้อย่างเหมาะสมในแต่ละจังหวัดต่อไป

ส่วนความสัมพันธ์ของลักษณะทั่วไปกับการดื้อยา ETH ซึ่งมียีน *inhA* เป็นยีนดื้อยาและเป็นเป้าหมายร่วม (Common target) กับยา H โดยลักษณะของประชากรในด้านเพศ อายุ ประเภทของผู้ป่วย และการกระจายตัวในแต่ละจังหวัดสอดคล้องเช่นเดียวกันกับการดื้อยา H จาก *inhA* mutation

ลักษณะทั่วไปกับเชื้อวัณโรคดื้อยา Second-line drug (SLD) พบการกลายพันธุ์ที่ *gyrA* gene ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อ Fluoroquinolone (FLQ) จำนวน 3 ราย พบใน 3 จังหวัด ได้แก่ ตรัง ยะลา และนราธิวาส จังหวัดละ 1 ราย โดยเป็นเพศหญิงมากกว่าชาย และพบเฉพาะในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนเท่านั้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ชี้ว่าการกลายพันธุ์ของ *gyrA* มักเกิดหลังการสัมผัสกับ FLQ อย่างต่อเนื่องหรือไม่เหมาะสม<sup>(46)</sup> ส่วนการกลายพันธุ์ของ *rrs* ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่ม Second-line injectable drug (SLID) พบเพียง 1 ราย (0.5%) พบในจังหวัดสงขลา เป็นผู้ป่วยชายอายุ  $\geq 60$  ปี ที่เคยได้รับการรักษามาก่อน ซึ่งสะท้อนถึงอัตราการดื้อยา SLID ที่ยังคงค่อนข้างต่ำในพื้นที่นี้

## 5. สรุป

จากผลการศึกษาการกระจายตัวของยีนดื้อยาในผู้ป่วยวัณโรคใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง พบว่าการกลายพันธุ์ในยีน *inhA* และ *katG* เป็นกลุ่มยีนดื้อยาที่พบบ่อยและกระจายอยู่ในทุกจังหวัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในจังหวัดสงขลาและปัตตานี ซึ่งสะท้อนถึงความจำเป็นในการเฝ้าระวังและติดตามสถานการณ์การดื้อยาอย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันการแพร่ระบาดและเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาในพื้นที่ นอกจากนี้ การกลายพันธุ์ในยีน *gyrA* และ *rrs* ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาระดับสูง แม้จะพบในสัดส่วนที่ต่ำ แต่ก็ต้องได้รับความสนใจเป็นพิเศษ เนื่องจากมีผลต่อความยากลำบากในการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

ดังนั้น ในการต่อยอดงานวิจัยนี้ ควรมีการพัฒนากระบวนการเฝ้าระวังทางพันธุกรรมที่มีความทันสมัยและครอบคลุมพื้นที่เป้าหมายอย่างต่อเนื่อง เพื่อช่วยในการตรวจจับและวิเคราะห์รูปแบบการกลายพันธุ์ที่อาจเปลี่ยนแปลงไปในอนาคต นอกจากนี้ ควรส่งเสริมการขยายการใช้เทคโนโลยีการตรวจวินิจฉัยแบบรวดเร็ว เช่น Xpert MTB/XDR และ Line Probe Assay (LPA) เพื่อช่วยให้การวินิจฉัยวัณโรคดื้อยามีความแม่นยำและรวดเร็วขึ้น ลดระยะเวลาการรักษาที่ล่าช้าและลดการแพร่กระจายของเชื้อ อีกทั้งควรให้ความสำคัญกับการพัฒนาระบบข้อมูลระดับภูมิภาคที่เชื่อมโยงข้อมูลการกลายพันธุ์และข้อมูลผู้ป่วยระหว่างจังหวัด เพื่อการวิเคราะห์เชิงพื้นที่และการวางแผนควบคุมวัณโรคอย่างเป็นระบบและมีประสิทธิภาพมากขึ้น นอกจากนี้ การให้ความรู้แก่บุคลากรสาธารณสุขและชุมชนในพื้นที่ โดยเฉพาะพื้นที่ชายแดน ซึ่งมีบริบททางสังคมและวัฒนธรรมเฉพาะตัว เป็นสิ่งจำเป็น เพื่อช่วยลดอุปสรรคในการเข้าถึงบริการสาธารณสุข และส่งเสริมให้เกิดการรับรู้เกี่ยวกับวัณโรคดื้อยาอย่างถูกต้อง ช่วยลดการตีตราและสนับสนุนให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาอย่างต่อเนื่อง

สุดท้ายนี้ การวิจัยเพิ่มเติมในกลุ่มยีนดื้อยาที่พบน้อย ควรได้รับการสนับสนุน โดยเฉพาะการใช้เทคโนโลยีทางพันธุกรรมขั้นสูง เช่น Next-Generation Sequencing (NGS) เพื่อศึกษารูปแบบการกลายพันธุ์ใหม่และความสัมพันธ์กับปัจจัยทางคลินิกที่อาจมีผลต่อการดื้อยา เพื่อเตรียมความพร้อมรับมือกับสถานการณ์วัณโรคดื้อยาในอนาคตอย่างมีประสิทธิภาพ

## 6.กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการชันสูตรวัณโรค ศูนย์วัณโรคที่ 12 จังหวัดยะลา กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 12 จังหวัดสงขลา และทุกท่านที่เกี่ยวข้อง ซึ่งกรุณาช่วยให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

## 7.เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. TB incidence [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 June 29]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-disease-burden/1-1-tb-incidence>
2. World Health Organization. Drug resistant TB [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 June 29]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-disease-burden/1-3-drug-resistant-tb>
3. World Health Organization. Country, regional and global profiles [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 June 29]. Available from: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&tab=%22tables%22&lan=%22EN%22&iso2=%22TH%22&entity\\_type=%22country%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&tab=%22tables%22&lan=%22EN%22&iso2=%22TH%22&entity_type=%22country%22)
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. p. 18. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM, et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. *PLoS Med* 2020;17:e1003008. doi: 10.1371/journal.pmed.1003008.
6. กองวินโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการบริหารจัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา พ.ศ.2567. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนดี้ไซน์; 2567.
7. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC. Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119628. doi: 10.1371/journal.pone.0119628
8. Rudeeaneksin J, Phetsuksiri B, Nakajima C, Fukushima Y, Suthachai W, Tipkrua N, et al. Molecular characterization of mutations in isoniazid- and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Thailand. *Jpn J Infect Dis*. 2023;76(1):39–45. doi:10.7883/yoken.JJID.2022.055
9. Harrison GA, Wang ER, Cho K, Mreyoud Y, Sarkar S, Almqvist F, Patti GJ, Stallings CL. Inducing vulnerability to *InhA* inhibition restores isoniazid susceptibility in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio*. 2024 Mar 13;15(3):e0296823. doi:10.1128/mbio.02968-23.
10. Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Genet Evol*. 2016 Nov;45 :474–92. doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.004.
11. Faïon L, Djaout K, Pintiala C, Piveteau C, Leroux F, Biela A, et al. Exploring the Antitubercular Activity of Anthranilic Acid Derivatives: From *MabA* (FabG1) Inhibition to Intrabacterial Acidification. *Pharmaceuticals* (Basel). 2023 Feb 22;16(3):335. doi: 10.3390/ph16030335.
12. Zhang Y, Dhandayuthapani S, Deretic V. Molecular basis for the exquisite sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Nov 26;93(24):13212–6. doi:10.1073/pnas.93.24.13212.
13. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.
14. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2018 Mar. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>
15. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 3rd ed. Geneva: WHO; Mar 20 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240089488>

16. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
17. Pillay S, Steingart KR, Davies GR, Chaplin M, De Vos M, Schumacher SG, et al. Xpert MTB/XDR for detection of pulmonary tuberculosis and resistance to isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide, and amikacin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 18;5(5):CD014841. doi:10.1002/14651858.CD014841.pub2.
18. Georghiou SB, Schumacher SG, Chakravorty S, Plisova T, Kim EY, Denking CM, et al. Analytical performance of the Xpert MTB/XDR assay for the detection of mutations associated with resistance to isoniazid, fluoroquinolones, and second-line injectable drugs. *J Clin Microbiol*. 2021 Jul;59(7):e00159-21. doi:10.1128/JCM.00159-21.
19. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
20. Kamolwat P, Nateniyom S, Chaiprasert A, Disratthakit A, Mahasirimongkol S, Yamada N, Smithtikarn S. Prevalence and associated risk factors of drug-resistant tuberculosis in Thailand: results from the fifth national anti-tuberculosis drug resistance survey. *Trop Med Int Health*. 2020 Nov;26(1):45–53.
21. กรมควบคุมโรค. สถานการณ์และผลการดำเนินการควบคุมวัณโรคของประเทศไทย ปี พ.ศ.2562-2566. กรุงเทพฯ: กระทรวงสาธารณสุข; 2566.
22. สุภาพร ทันตา, อีรศักดิ์ พาจันทร์, สุทิน ชนะบุญ, กฤษณ์ ชุนสิข. ความชุกและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับวัณโรคดื้อยาหลายขนานของผู้ป่วยวัณโรค เขตสุขภาพที่ 7. วารสารสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 ขอนแก่น. 2567;31(1):67–78.
23. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):684–92.
24. Acosta CD, Dadu A, Cegielski JP, Palmero D, Ködmön C, D'Ambrosio L, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901541.
25. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(11):1320–30.
26. Dokrungkoon T, Tulyaprawat O, Suwannakarn K, Ngamskulrungraj P. *In vitro* modeling of isoniazid resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Front Microbiol*. 2023;14:1171861. doi:10.3389/fmicb.2023.1171861
27. Hazbon MH, Brimacombe M, Bobadilla del Valle M, et al. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Aug;50(8):2640–2649. doi:10.1128/AAC.00112-06
28. Vilchèze C, Jacobs WR Jr. Resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*: genes, mutations, and causalities. *Microbiol Spectr*. 2014;2(4). doi:10.1128/microbiolspec.MGM2-0014-2013
29. Wang J, Yu C, Xu Y, Chen Z, Qiu W, Chen S, Pei H, Zhong Y. Analysis of drug-resistance characteristics and genetic diversity of multidrug-resistant tuberculosis based on whole-genome sequencing on the Hainan Island, China. *Infect Drug Resist*. 2023;16:4523–4534. doi:10.2147/IDR.S424243
30. Torres JN, Paul LV, Rodwell TC, Victor TC, Amallraja AM, Elghraoui A, et al. Novel katG mutations causing isoniazid resistance in clinical *M. tuberculosis* isolates. *Emerg Microbes Infect*. 2015;4(10):e42. doi:10.1038/emi.2015.42
31. Bollela VR, Namburete EI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero JA. Detection of katG and inhA mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Aug;20(8):1099-104. doi: 10.5588/ijtld.15.0864.

32. Isakova J, Sovkhozova N, Vinnikov D, Goncharova Z, Talaibekova E, Aldasheva N, et al. Mutations of *rpoB*, *katG*, *inhA* and *ahp* genes in rifampicin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Kyrgyz Republic. BMC Microbiol. 2018 Mar 22;18(1):22. doi: 10.1186/s12866-018-1168-x.
33. Solo ES, Nakajima C, Kaile T, Bwalya P, Mbulo G, Fukushima Y, et al. Mutations in *rpoB* and *katG* genes and the *inhA* operon in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Zambia. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Sep;22:302-307. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.026.
34. Nono VN, Nantia EA, Mutshembe A, Teagho SN, Simo YWK, Takong BS, et al. Prevalence of *katG* and *inhA* mutations associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Cameroon. BMC Microbiol. 2025 Mar 10;25(1):127. doi: 10.1186/s12866-025-03816-9.
35. Tseng ST, Tai CH, Li CR, Lin CF, Shi ZY. The mutations of *katG* and *inhA* genes of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2015 Jun;48(3):249-55. doi: 10.1016/j.jmii.2013.08.018.
36. Charan AS, Gupta N, Dixit R, Arora P, Patni T, Antony K, et al. Pattern of *InhA* and *KatG* mutations in isoniazid monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. Lung India. 2020 May-Jun;37(3):227-231. doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_204\_19.
37. Jaksuwan R, Tharavichikul P, Patumanond J, Chuchottaworn C, Chanwong S, Smithtikarn S, et al. Genotypic distribution of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in northern Thailand. Infect Drug Resist. 2017 Jul 3;10:201-209. doi: 10.2147/IDR.S130203.
38. Karaipoom P, Saengsawang P, Bromnavej A, Sangsong S, Waseewiwat P, Bunsanong B, et al. Occurrence of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in upper Southern Thailand. Vet World. 2024 Jun;17(6):1405-1412. doi: 10.14202/vetworld.2024.1405-1412.
39. Müller B, Borrell S, Rose G, Gagneux S. The heterogeneous evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Trends Genet. 2013 Mar;29(3):160-9. doi: 10.1016/j.tig.2012.11.005.
40. Fenner L, Egger M, Bodmer T, Altpeter E, Zwahlen M, Jaton K, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* lineage on drug resistance and clinical manifestations. J Clin Microbiol. 2012 Mar;50(3):822-6. doi: 10.1128/JCM.05613-11.
41. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021. p. 20.
42. Chien JY, Chiu WY, Chien ST, Chiang CJ, Yu CJ, Hsueh PR. Mutations in *gyrA* and *gyrB* among Fluoroquinolone- and Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(4):2090-6. doi: 10.1128/AAC.01049-15.
43. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, et al. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol. 2016;54(3):727-33. doi: 10.1128/JCM.02775-15.
44. Uddin MKM, Ather MF, Nasrin R, et al. Correlation of *gyr* Mutations with the Minimum Inhibitory Concentrations of Fluoroquinolones among Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in Bangladesh. Pathogens. 2021;10(11):1422. doi:10.3390/pathogens10111422.
45. Du Q, Dai G, Long Q, et al. *Mycobacterium tuberculosis rrs* A1401G mutation correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical isolates from mainland China. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;77(2):138-142. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.031.
46. Malik S, Willby M, Sikes D, Tsodikov OV, Posey JE. New insights into fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional genetic analysis of *gyrA* and *gyrB* mutations. PLoS One. 2012;7(6):e39754. doi:10.1371/journal.pone.0039754