

# ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอด

สุชาติ กองแป้น พ.ว.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม อำเภอเมือง จังหวัดมหาสารคาม 44000

## Abstract: Factors Associated Multidrug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis in Pulmonary Tuberculosis Patients

Tongpan S

Department of Medicine, Maha Sarakham Hospital, Mueang Maha Sarakham, Maha Sarakham, 44000  
(E-mail: Morpaen\_2012@hotmail.com)

**Objective:** To investigate the factors associated with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* influencing in pulmonary tuberculosis patients. **Method:** This study was hospital based match cases - controls study (Case: control=1: 4) and were matched for age ( $\pm$  5 years). All data were collected from medical records of 49 pulmonary tuberculosis patients who were multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection and controls were 196 pulmonary tuberculosis patients without multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection between January 1, 2012 and September 30, 2017 at MahaSarakhm Hospital. The statistical analyses were descriptive statistics, *McNemar's* Chi-square test, univariable analysis and multivariable analysis by conditional logistic regression. **Result:** Most of the subjects were male 89.80 %, mean age was 50.78 years (S.D.=15.46), graduated primary school 51.02 % and occupation was farmer 32.65%. Of control group, most of them were male 62.76%, mean age of 50.06 years (S.D.=14.99), graduated primary school 47.96%, and most of them were unemployed 34.69%. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* mostly found resistant to isoniazid, Rifampicin 53.06%. After adjusted by sex and age, factors associated multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* influencing in pulmonary tuberculosis patients were smoking (OR Adjusted = 5.34: 95% CI = 2.30- 12.42), irregular medication (OR Adjusted = 2.43: 95% CI = 1.08-5.42) and co-morbidity of diabetes mellitus (OR Adjusted= 1.96: 95% CI = 1.02-3.85). **Conclusion:** This study revealed that pulmonary tuberculosis patients who had smoking and irregular medication with co-morbidity of diabetes mellitus were factors associated multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* influence. **Keywords:** Pulmonary tuberculosis, Multidrug-resistant, Factors associated

50

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอด **วิธีการ:** รูปแบบการศึกษา Hospital base match cases - controls study ใช้อัตราส่วนระหว่าง case : control เป็น 1 : 4 โดยทำการจับคู่อายุ ( $\pm$  5 ปี) เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ติดวัณโรคปอดที่ดื้อยาหลายขนานจำนวน 49 ราย และกลุ่มควบคุมเป็นผู้ป่วยติดวัณโรคที่ไม่ดื้อยาจำนวน 196 ราย ที่คลินิกวัณโรคโรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างวันที่ 1 เดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 30 เดือนกันยายน พ.ศ. 2560 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา *McNemar's* Chi-square test การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว และการวิเคราะห์แบบตัวแปรพหุ โดยใช้ Conditional logistic regression **ผล:** กลุ่มศึกษาส่วนมากเป็นเพศชายร้อยละ 89.80 มีอายุเฉลี่ย 50.78 ปี (S.D.=15.46) จบการศึกษาระดับประถมศึกษาร้อยละ 51.02 ประกอบอาชีพเกษตรกรร้อยละ 32.65 กลุ่มควบคุมส่วนมากเป็นเพศชายร้อยละ 62.76 มีอายุเฉลี่ย 50.06 ปี (S.D.=14.99) จบการศึกษาระดับมัธยมศึกษาร้อยละ 47.96 ส่วนมากเป็นผู้สูงอายุไม่ได้ทำงานร้อยละ 34.69 ส่วนมากเชื้อวัณโรคดื้อยา Isoniazid, Rifampicin ร้อยละ 53.06 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอดหลังปรับค่าด้วยเพศและอายุ พบว่าการสูบบุหรี่ (OR Adjusted = 5.34: 95%=2.30- 12.42) และการที่ผู้ป่วยกินยาไม่สม่ำเสมอ (OR Adjusted = 2.43: 95%=1.08-5.42) และการที่ผู้ป่วยมีโรคป่วยเป็นโรคเบาหวาน (OR Adjusted= 1.96: 95%=1.02-3.85) **สรุป:** การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการที่ผู้ป่วยมีประวัติการสูบบุหรี่และการที่ผู้ป่วยกินยาไม่สม่ำเสมอ และการที่ผู้ป่วยมีโรคป่วยเป็นโรคเบาหวาน เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอด

**คำสำคัญ:** วัณโรคปอด ดื้อยาหลายขนาน ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์

### บทนำ

เชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB) กำลังเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขในประเทศต่างๆ ทั่วโลกภูมิภาคของโลก<sup>1-5</sup> ปัญหาของวัณโรคดื้อยาหลายขนานเกิดจากการดื้อยา isoniazid และ rifampicin (R)<sup>6</sup> โดยในปี ค.ศ. 2010 จากการสำรวจผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อวัณโรคจากทั่วโลกประมาณ 999,792 ราย โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานจำนวน 31,948 ราย<sup>3</sup> และข้อมูลในปี ค.ศ. 2012 ทั่วโลกมีผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานรายใหม่ประมาณ 450,000 ราย และ 170,000 ราย เสียชีวิต<sup>6</sup> ในปี ค.ศ. 2015 องค์การอนามัยโลกรายงานสถานการณ์วัณโรคดื้อยาของผู้ป่วยวัณโรคทั่วโลกพบว่า มีผู้ป่วยดื้อต่อยา rifampicin จำนวน 340,000 และดื้อยาหลายขนานจำนวน 580,000 ราย<sup>7</sup>

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรคจากการศึกษาที่ผ่านมาจากประเทศอินเดียพบว่า อายุ เพศ การติดเชื้อ HIV การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา<sup>8</sup> การศึกษาที่ประเทศจีนพบว่าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการติดเชื้อวัณโรคมาก่อน มีโอกาสเกิดการดื้อยา 1.37 เท่า รวมถึงการสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา<sup>9-10</sup> ที่ประเทศเกาหลีมีดัชนีมวลกายต่ำกว่า  $<18.5 \text{ kg/m}^2$  มีความเสี่ยง 1.74 เท่า ผู้ที่มีเสมหะบวกตอนรักษาเริ่มแรกมีความเสี่ยง 8.44 เท่า<sup>11</sup> ที่ประเทศจอร์เจีย พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมีความเสี่ยง 2.51 เท่า<sup>12</sup> ที่ประเทศบราซิลพบว่าคนขาวมีความเสี่ยง 2.54 เท่า ส่วนคนที่ติดเชื้อ HIV มีความเสี่ยง 16.83 เท่า<sup>13</sup> ที่ประเทศยูเครนผู้ป่วยติดเชื้อ HIV และมีการรักษาไม่ตีมีความเสี่ยง 10.07 เท่า<sup>14</sup> ที่ประเทศเอธิโอเปียพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อนมีความเสี่ยง 5.42 เท่า<sup>15-16</sup> ที่ประเทศ

ฝรั่งเศสพบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับยารักษาวัณโรคมักก่อนมีความเสี่ยง 2.6 เท่า เสมหะบวก 4.5 เท่า<sup>17</sup> ที่ประเทศบราซิลพบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมีความเสี่ยง 7.72 เท่า สูบบุหรี่มีความเสี่ยง 3.93 เท่า<sup>18</sup> ที่ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการรักษาวัณโรคมีความเสี่ยง 51.7 เท่า แพทย์รักษาตัวในโรงพยาบาลนานมากกว่า 14 วัน มีความเสี่ยง 3.8 เท่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV มีความเสี่ยง 5.3 เท่า<sup>19</sup> และที่ประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยที่เคยรักษาวัณโรคมักก่อน ผู้ป่วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคคือยาหลายขนาน<sup>20</sup>

สำหรับประเทศไทยเชื้อวัณโรคยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญและเป็นภัยคุกคามต่อความมั่นคงทางด้านสุขภาพของประชาชน ประเทศไทยยังเป็นหนึ่งในประเทศที่มีปัญหาวัณโรคสูง วัณโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV และวัณโรคคือยาหลายขนาน ซึ่งค่าใช้จ่ายเฉพาะยาและเวชภัณฑ์ของผู้ป่วยวัณโรคอยู่ที่ประมาณ 2,500 - 5,000 บาท ต่อราย แต่หากมีการคือยาค่าใช้จ่ายจะสูงขึ้น ประมาณ 120,000 - 200,000 บาทต่อราย ในประเทศไทยวัณโรคคือยาหลายขนานมีโอกาสพบในผู้ป่วยที่เคลื่อนย้ายที่อยู่บ่อย ทำให้ขาดการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยได้รับยาไม่ครบหรือไม่ได้รับการรักษาจนหายขาด ประกอบกับผู้ป่วยวัณโรคส่วนมากจะมีฐานะทางครอบครัวที่ยากจน ผู้ป่วยรู้สึกว่าการเข้าถึงการรักษาและดูแลจนหาย และถึงแม้ว่าจะมีรายงานการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ทำให้เกิดการเกิดวัณโรคคือยาหลายขนานในต่างประเทศและในประเทศไทย แต่การศึกษาในผู้ป่วยในจังหวัดมหาสารคามยังไม่มี ซึ่งลักษณะของประชากรทางด้านสังคมและสิ่งแวดล้อมของพื้นที่นี้มีลักษณะแตกต่างจากที่อื่น ดังนั้นผู้ศึกษาจึงมีความประสงค์ที่จะศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดเชื้อวัณโรคคือยาหลายขนานในเขตพื้นที่จังหวัดมหาสารคามเพื่อที่จะนำองค์ความรู้มาประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมกับพื้นที่ต่อไป

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ แบบ Hospital base match case - control study โดยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนที่เข้ารับการรักษาและวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคคือยาทั้งสองชนิดคือ วัณโรคคือยาหลายขนาน และวัณโรคคือยานิทรุนแรง ที่โรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างวันที่ 1 เดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 30 เดือนกันยายน พ.ศ. 2560 โดยใช้อัตราส่วนระหว่าง case: control เป็น 1: 4 โดยทำการจับคู่อายุ โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกคือผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นวัณโรคคือยาหลายขนาน และ/หรือคือยานิทรุนแรง ซึ่งเป็นผู้ป่วยโดยมีทั้ง กลุ่มประวัติขาดยา (TAD = treatment after default) ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ และผู้ป่วยรักษาวัณโรคเป็นผู้ที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป เป็นผู้ป่วยที่รับการรักษา ณ คลินิกวัณโรคที่มารับการรักษาและขึ้นทะเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาสารคาม มีผลการตรวจยืนยันจากห้องปฏิบัติการกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ใช่วัณโรคคือยาหลายขนาน และ/หรือวัณโรคคือยานิทรุนแรง และตัดสินใจให้การรักษาวัณโรคเต็มระยะสูตรยา ส่วนเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี ผู้ป่วยที่มีประวัติและผลการรักษาไม่ครบถ้วนสมบูรณ์หลังจากยืนยันกลุ่มผู้ป่วยแน่นอนแล้ว ได้ทำการสุ่มกลุ่มเปรียบเทียบจากเวชระเบียนโดยการจับคู่ด้วยเพศ อายุ ( $\pm 5$  ปี)

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้กลุ่มตัวอย่างได้แก่ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมหาสารคามที่เป็นไปตามเกณฑ์นำเข้าและเกณฑ์คัดออกโดยมีจำนวนและวิธีการได้มาของกลุ่มตัวอย่างตามวิธีการคำนวณขนาดตัวอย่างและการสุ่มตัวอย่าง ดังนั้นการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างในรูปแบบการศึกษา

แบบ (Matched Case-control study) โดยใช้สูตรในการคำนวณขนาดตัวอย่างดังนี้<sup>21</sup> กลุ่มศึกษาทำการสุ่มจากผู้ป่วยที่ให้ผลตรวจยืนยันจากห้องปฏิบัติการว่าติดเชื้อวัณโรคคือยาหลายขนานจากเวชระเบียนผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนไว้โดยทำการสุ่มอย่างง่าย กลุ่มควบคุมทำการสุ่มจากผู้ป่วยที่ให้ผลการตรวจที่แตกต่างจากกลุ่มศึกษาคือผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคและไม่คือยาหลายขนานหรือไม่คือยาอย่างรุนแรงโดยทำการสุ่มอย่างง่ายและจับคู่กับกลุ่มศึกษาในเพศเดียวกันและอายุ  $\pm 5$  ปี ตัวแปรและที่ต้องเก็บข้อมูล ประกอบด้วยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ อาชีพ การศึกษา สถานะทางครอบครัว วันที่เข้ารับการรักษา โรคป่วยร่วม การมีภาวะแทรกซ้อน ประวัติการสูบบุหรี่และการดื่มสุรา โรคประจำตัว ประกอบด้วยโรคเบาหวาน ภูมิคุ้มกันบกพร่อง มะเร็ง โรคที่ต้องกินยากดภูมิคุ้มกันและโรคติดเชื้อ HIV ชนิดและขนาดยาลักษณะการกินยาและผลการทดสอบความไวของยาที่ใช้ในการรักษาประกอบด้วย Isoniazid Rifampicin Pyrazinamid Steptomycin Ethambutol ความสม่ำเสมอของการกินยา วิเคราะห์ข้อมูลได้แก่สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว ใช้ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการติดเชื้อโดยใช้สถิติ McNemar's Chi-square test และ Bivariate analysis ในการวิเคราะห์ นำเสนอในรูปแบบของค่า Odds ratio (OR) และค่าช่วงเชื่อมั่นที่ 95% และกำหนดระดับนัยสำคัญที่ค่า p-value <0.05 และการวิเคราะห์แบบตัวแปรพหุ ใช้ในการ Adjusted OR เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ ที่สนใจกับการติดเชื้อโดยใช้สถิติ Conditional logistic regression ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ดังกล่าว โดยนำเสนอข้อมูลในรูปแบบของค่า Adjusted Odds ratio (OR<sub>Adj</sub>) และค่าช่วงเชื่อมั่นที่ 95% และกำหนดระดับนัยสำคัญที่ค่า p-value <0.05 การศึกษาได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาสารคาม

## wa

กลุ่มศึกษาส่วนมากเป็นเพศชายร้อยละ 89.80 มีอายุเฉลี่ย 50.78 ปี (S.D. =15.46) จบการศึกษาระดับประถมศึกษาร้อยละ 51.02 ประกอบอาชีพเกษตรกรร้อยละ 32.65 สิทธิการรักษาเป็นบัตรทองร้อยละ 91.84 กลุ่มควบคุมส่วนมากเป็นเพศชายร้อยละ 62.76 มีอายุเฉลี่ย 50.06 ปี (S.D. =14.99) จบการศึกษาระดับมัธยมศึกษาร้อยละ 47.96 เป็นผู้สูงอายุไม่ได้ทำงานร้อยละ 34.69 สิทธิการรักษาเป็นบัตรทองร้อยละ 81.63 (ตารางที่ 1)

สถานที่ทำงานก่อนการเกิดการคือยาส่วนมากผู้ป่วยทำงานที่หมู่บ้านร้อยละ 54.17 สูตรยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยส่วนมากเป็น Kana + Levoflox + Ethionamide + PZA+PAS + Cycloserine ร้อยละ 67.35 ตามด้วย Kana + Levoflox + Ethionamide + PAS + Cycloserine ร้อยละ 28.57 Kana + Levoflox + Ethionamide + Cycloserine ร้อยละ 2.04 และ Kana + Levoflox +PAS + Cycloserine ร้อยละ 2.04 โดยเชื้อวัณโรคคือยา Isoniazid, Rifampicin ร้อยละ 53.06 Isoniazid, Rifampicin, Streptomycin ร้อยละ 34.69 Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol ร้อยละ 10.20 และ Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Streptomycin ร้อยละ 2.04 โดยผู้ป่วยส่วนมากมีภาวะแทรกซ้อนเป็น Hypothyroid ร้อยละ 22.45 (ตารางที่ 2)

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรเชิงเดี่ยวพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคคือยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอด ได้แก่ การสูบบุหรี่ (OR crude= 3.39: 95%=1.76- 6.51; p<0.001) การที่ผู้ป่วยกินยาไม่สม่ำเสมอ (OR crude= 2.44: 95%=1.22-4.88; p<0.001) ส่วนการที่ผู้ป่วยมีโรคป่วยร่วม พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR crude= 1.20: 95%=0.64-2.25; p=0.564) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา		กลุ่มควบคุม		p-value	
	จำนวน (49)	ร้อยละ	จำนวน (196)	ร้อยละ		
<b>เพศ</b>					<0.001	
ชาย	44	89.80	123	62.76		
หญิง	5	10.20	73	37.24		
<b>อายุ(ปี)</b>					0.025	
≤ 60	41	83.67	132	67.35		
> 60	8	16.33	64	32.65		
Mean(S.D.)	50.78(15.46)		50.06(14.99)			
Min: Max	16:84		16:84			
<b>ระดับการศึกษา</b>					0.003	
ไม่ได้เรียนหนังสือ	0	-	19	9.69		
ประถมศึกษา	25	51.02	58	29.59	47.96	
มัธยมศึกษา	24	48.98	94	3.06		
อนุปริญญา	0	-	6	9.69		
ปริญญาตรี/สูงกว่า	0	-	19			
<b>อาชีพ</b>					0.001	
เกษตรกร	15	30.61	10.20	35	17.86	13.27
ค้าขาย	5	2.04		26	2.55	
รับราชการ	1	0.00		5	9.69	
นักโทษ	0	4.08		19	1.02	
นักบวช	2	2.04		2	7.14	
พนักงานบริษัท	1	32.65		14	13.78	
รับจ้างทั่วไป	16	18.37		27	34.69	
ผู้สูงอายุไม่ได้ทำงาน	9			68		
<b>สิทธิการรักษา</b>					0.081	
บัตรทอง	45	91.84		160	81.63	
ข้าราชการ	4	8.16		18	9.18	
ประกันสังคม	0	0.00		18	9.18	

p-value from Chi-square test

ตารางที่ 2 ข้อมูลด้านการดื้อยาและผลการรักษาของกลุ่มศึกษา

ตัวแปร	จำนวน(49)	ร้อยละ
<b>สถานที่ทำงานก่อนดื้อยา</b>		
หมู่บ้าน	26	54.17
โรงงาน	5	10.42
วัด	2	4.17
ตลาด	7	14.58
ขับรถประจำทาง/บริษัท	2	4.17
รับจ้าง/กรุงเทพมหานคร	4	8.33
สถานีตำรวจ/ร้านเสริมสวย	2	4.17
<b>สูตรยา</b>		
kana+levoflox+ethionamide+PZA+PAS+cycloserine	33	67.35
kana+levoflox+ethionamide+PAS+cycloserine	14	28.57
kana+levoflox+ethionamide+cycloserine	1	2.04
kana+levoflox+PAS+cycloserine	1	2.04
<b>การดื้อยา</b>		
Isoniazid, Rifampicin	26	53.06
Isoniazid, Rifampicin, Streptomycin	17	34.69
Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol	5	10.20
Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Streptomycin	1	2.04

ตารางที่ 2 ข้อมูลด้านการดื้อยาและผลการรักษาของกลุ่มศึกษา (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน(49)	ร้อยละ
ภาวะแทรกซ้อน		
ไม่มี	27	55.10
Hypothyroid	11	22.45
Hypothyroid / hearing loss	2	4.08
Hypothyroid/ Psychosis	2	4.08
CIDP	1	2.04
Diarrhea/Hepatitis	2	4.08
CIDP / Achillistendinitis	1	2.04
AKI/ hearing loss	1	2.04
Psychosis/ Vertigo/dizziness	2	4.08

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอดด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดียว

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา		กลุ่มควบคุม		Crude OR	95 % CI	p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ			
<b>เพศ</b>							0.201
ชาย	44	89.80	123	62.76	1		
หญิง	5	10.20	73	37.24	0.19	0.07- 1.50	
<b>อายุ(ปี)</b>							0.228
≤ 60	41	83.67	132	67.35	1		
> 60	8	16.33	64	32.65	0.41	0.17-1.90	
<b>การมีโรคปวยร่วม</b>							0.564
ไม่มี	25	51.02	109	55.61	1		
มี	24	48.98	87	44.39	1.20	0.64-2.25	
<b>โรคปวยร่วม</b>							
ไม่มี	25	51.02	109	55.61	1		
เบาหวาน	24	48.98	61	31.12	1.72	1.90-3.25	0.009
ความดัน	-	-	8	4.08	-	-	-
อื่นๆ	-	-	18	9.19	-	-	-
<b>สูบบุหรี่</b>							<0.001
ไม่ใช่	18	36.73	130	66.33	1		
ใช่	31	63.27	66	33.67	3.39	1.76- 6.51	
<b>ดื่มแอลกอฮอล์</b>							0.472
ไม่ใช่	32	65.31	117	59.69	1		
ใช่	17	34.69	79	40.31	0.77	0.41-1.51	
<b>เป็นผู้ต้องโทษในเรือนจำ</b>							0.150
ไม่ใช่	47	95.92	174	88.78	1		
ใช่	2	4.08	22	11.22	0.36	0.07-1.48	
<b>เป็นผู้ป่วยติดเชื้อ HIV</b>							0.115
ไม่ใช่	48	97.96	177	90.31	1		
ใช่	1	2.04	19	9.69	0.19	0.02- 1.48	
<b>กินยาไม่สม่ำเสมอ</b>							0.011
ไม่ใช่	32	65.31	161	82.14	1		
ใช่	17	34.69	35	17.86	2.44	1.22-4.88	
<b>กินยาเอง</b>							0.679
ไม่ใช่	6	12.24	20	10.20	1		
ใช่	43	87.76	176	89.80	0.81	0.30-2.15	
<b>ผู้อื่นจัดยาให้กิน</b>							0.948
ไม่ใช่	28	57.14	113	57.65	1		
ใช่	21	42.86	83	42.35	1.02	0.54-1.92	

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอดด้วยการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร หลังปรับค่าด้วยเพศและอายุผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าการสูบบุหรี่ (OR Adjusted = 5.34: 95%=2.30 - 12.42) และการกินยา

ไม่สม่ำเสมอ (OR Adjusted = 2.43: 95%=1.08-5.42) และการที่ผู้ป่วยมีโรคป่วยเป็นโรคเบาหวาน (OR Adjusted= 1.96: 95%=1.02-3.85) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดการดื้อยาหลายขนานของเชื้อวัณโรค (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4** ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอดด้วยการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา		กลุ่มควบคุม		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR(95 % CI)	p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ			
<b>การมีโรคป่วยร่วม</b>							0.190
ไม่มี	25	51.02	109	55.61	1	1	
มี	24	48.98	87	44.39	1.20(0.64-2.25)	0.58(0.25-1.31)	
<b>โรคป่วยร่วม</b>							0.002
ไม่มี	25	51.02	109	55.61	1	1	
เบาหวาน	24	48.98	61	31.12	1.72(1.90-3.25)	1.96(1.02-3.85)	
ความดัน	-	-	8	4.08	-	-	
อื่นๆ	-	-	18	9.19	-	-	
<b>สูบบุหรี่</b>							<0.001
ไม่สูบ	18	36.73	130	66.33	1	1	
สูบ	31	63.27	66	33.67	3.39(1.76- 6.51)	5.34(2.30- 12.42)	
<b>ดื่มแอลกอฮอล์</b>							0.337
ไม่ดื่ม	32	65.31	117	59.69	1	1	
ดื่ม	17	34.69	79	40.31	0.77(0.41-1.51)	0.50(0.12- 2.03)	
<b>กินยาไม่สม่ำเสมอ</b>							0.030
ไม่สูบ	32	65.31	161	82.14	1	1	
สูบ	17	34.69	35	17.86	2.44(1.22-4.88)	2.43 (1.08-5.42)	
<b>กินยาเอง</b>							0.261
ไม่สูบ	6	12.24	20	10.20	1	1	
สูบ	43	87.76	176	89.80	0.81(0.30-2.15)	1.92(0.61-5.97)	
<b>ผู้อื่นจัดยาให้กิน</b>							0.212
ไม่สูบ	28	57.14	113	57.65	1	1	
สูบ	21	42.86	83	42.35	1.02(0.54-1.92)	1.38(0.61-9.30)	

### วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอด เนื่องจากเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุข โดยในปี ค.ศ. 2012 ทั่วโลกมีผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานรายใหม่ประมาณ 450,000 ราย และ 170,000 รายเสียชีวิต<sup>6</sup> ปี ค.ศ. 2015 WHO รายงานทั่วโลกมีผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคดื้อยา rifampicin จำนวน 340,000 และดื้อยาหลายขนานจำนวน 580,000 คน<sup>7</sup>ทั่วโลกมีผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อประมาณ 999,792 ราย เป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนานจำนวน 31,948 ราย<sup>3</sup> โดยประเทศไทยมีปัญหาโรควัณโรคสูงมีค่าใช้จ่ายในการรักษาเชื้อดื้อยาประมาณ 120,000 - 200,000 บาทต่อราย การดื้อยาหลายขนานมีโอกาพบในผู้ป่วยที่เคลื่อนย้ายที่อยู่บ่อยทำให้ขาดการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยได้รับยาไม่ครบหรือไม่ได้รับการรักษาจนหายขาด โดยการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอดในคนไทยได้แก่การที่ผู้ป่วยมีการสูบบุหรี่และกินยาไม่สม่ำเสมอ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมาที่ประเทศการศึกษาที่ประเทศจีน

พบว่าผู้ป่วยที่มีการสูบบุหรี่มีความเสี่ยงต่อการเกิดการดื้อยาของเชื้อวัณโรคมากกว่าคนที่ไม่ได้สูบบุหรี่<sup>9-10</sup> มีสอดคล้องกับการศึกษาที่ประเทศบราซิลพบว่าผู้ป่วยดื้อยาหลายขนานของเชื้อวัณโรคมีความเสี่ยงในผู้ที่สูบบุหรี่สูงถึง 3.93 เท่า<sup>18</sup> และสอดคล้องกับการศึกษาที่ประเทศอินเดียที่พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการสูบบุหรี่จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดการดื้อยาสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้สูบบุหรี่<sup>9</sup> ส่วนปัจจัยเสี่ยงด้านการดื่มสุราก็การศึกษาในครั้งนี้พบว่าไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการดื้อยาหลายขนานของเชื้อวัณโรคซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาในหลายๆ ประเทศ เช่น การศึกษาที่ประเทศอินเดีย ประเทศจีนและประเทศบราซิลที่พบว่าผู้ป่วยดื่มสุราเป็นสาเหตุของการก่อให้เกิดการดื้อยาหลายขนานของเชื้อวัณโรคปอด<sup>8-10, 18</sup> สาเหตุของความแตกต่างอาจจะเป็นเนื่องมาจากการศึกษาในครั้งนี้มีกลุ่มศึกษาจำนวนน้อยซึ่งอาจจะส่งผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลในการหาขนาดและความสัมพันธ์ได้ การศึกษาครั้งนี้ยังแสดงให้เห็นถึงความไม่สม่ำเสมอในการกินยาของผู้ป่วยเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ก่อให้เกิดการดื้อยาหลายขนานของเชื้อวัณโรคซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการรักษาล้มเหลวมีความเสี่ยงที่ก่อให้เกิดการดื้อยาของเชื้อวัณโรคสูงถึง 51.7 เท่า

การศึกษาในครั้งนี้ยังมีความแตกต่างจากหลายงานวิจัยในหลายประเทศที่ผ่านมาที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดการดื้อยาหลายขนานของเชื้อวัณโรคซึ่งได้แก่ การที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติการติดเชื้อวัณโรคมาก่อน มีโอกาสเกิดการดื้อยา 1.37 เท่า<sup>9,10</sup> ผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกายต่ำกว่า <math>18.5 \text{ kg/m}^2</math> มีความเสี่ยง 1.74 เท่า ผู้ป่วยที่มีเสมหะบวกตอนรักษาเริ่มแรก มีความเสี่ยง 8.44 เท่า<sup>11</sup> ที่ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมีความเสี่ยง 2.51 เท่า<sup>12</sup> ที่ประเทศบราซิลพบว่าคนที่ติดเชื้อ HIV มีความเสี่ยง 16.83 เท่า<sup>13</sup> ที่ประเทศยูเครนผู้ป่วยติดเชื้อ HIV และมีการรักษาไม่เต็มที่มีความเสี่ยง 10.07 เท่า<sup>14</sup> ที่ประเทศเอธิโอเปียผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อนมีความเสี่ยง 5.42 เท่า<sup>15-16</sup> ที่ประเทศฝรั่งเศสพบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับยารักษาวัณโรคมาก่อนมีความเสี่ยง 2.6 เท่า เสมหะบวก 4.5 เท่า<sup>17</sup> ที่ประเทศบราซิลพบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมีความเสี่ยง 7.72 เท่า<sup>18</sup> ที่ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV มีความเสี่ยง 5.3 เท่า<sup>19</sup> ที่ประเทศปากีสถานพบว่าผู้ป่วยที่ดื้อ second-line drugs มีความเสี่ยง 2.61 เท่า<sup>22</sup> ที่ประเทศพม่าพบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 55 ปี มีความเสี่ยง 3.2 เท่า และผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV มีความเสี่ยง 2.2 เท่า<sup>23</sup> และที่ประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยที่เคยรักษาวัณโรคมาก่อน ผู้ป่วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน<sup>20</sup>

จากที่กล่าวมาทั้งหมดจะเห็นว่าปัจจัยที่ก่อให้เกิดการดื้อยาหลายขนานของเชื้อวัณโรคมีหลายปัจจัย ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่ก่อให้เกิดการดื้อยาในคนไทยซึ่งได้แก่การที่ผู้ป่วยมีประวัติการสูบบุหรี่และการกินยาไม่สม่ำเสมอซึ่งก็สอดคล้องกับการศึกษาในหลายๆ ประเทศที่ผ่านมาและการศึกษาครั้งนี้ยังแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างจากงานวิจัยอื่นๆ ในหลายๆ ด้านอาจจะเนื่องมาจากตัวแปรที่สนใจในการศึกษามีความแตกต่างกันและขนาดจำนวนประชากรมีความแตกต่างกัน สำหรับจุดแข็งในการศึกษาครั้งนี้ได้แก่ผู้ป่วยทุกรายสามารถติดตามการรักษาได้และมีการจับคู่ระหว่างอายุของผู้ป่วยโดยใช้อัตราส่วนระหว่าง Case: control เป็น 1: 4 โดยทำการจับคู่อายุ ( $\pm 5$  ปี) เพื่อป้องกันอคติที่เกิดจากงานวิจัยและป้องกันตัวแปรกวนที่อาจจะส่งผลกระทบต่องานวิจัยและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูลเป็นสถิติ Conditional logistic regression และการรักษาและวินิจฉัยผู้ป่วยโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สำหรับจุดอ่อนในการศึกษาในครั้งนี้ได้แก่ การศึกษาในครั้งนี้มีจำนวนขนาดตัวอย่างค่อนข้างน้อย ทำให้ผลการวิเคราะห์ข้อมูลไม่เห็นความสัมพันธ์โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อ HIV มีจำนวนมากทำให้ผลการศึกษาที่ได้ไม่สอดคล้องและแตกต่างจากการศึกษาในหลายๆ ที่ สำหรับข้อเสนอนะในการศึกษาครั้งต่อไปควรจะมีการศึกษาในระดับ DNA ของเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาควรจะมีการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่ขึ้นครอบคลุมในหลายๆ พื้นที่ควรจะมีการศึกษาเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรควัณโรคปอดที่ดื้อยาและควรจะมีการศึกษาถึงพฤติกรรมของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ทำให้เกิดการดื้อยาเชื้อ

## สรุป

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนมากเป็นเพศชาย จบการศึกษาระดับประถมศึกษา ส่วนมากประกอบอาชีพเกษตรกรกรรมและเป็นผู้สูงอายุที่ไม่ได้ทำงาน กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคส่วนมากดื้อยารักษาชนิด Isoniazid, Rifampicin โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอดที่สำคัญได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการสูบบุหรี่ การกินยาไม่ต่อเนื่อง และการที่ผู้ป่วยมีโรคป่วยเป็นโรคเบาหวาน

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาสารคามที่อนุญาตให้ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล ขอขอบคุณ ดร.นันทิพัฒน์ พัฒนโชติ คุณสุภาพร ผ่องอุดม บรรณารักษ์ห้องสมุดโรงพยาบาลมหาสารคาม คุณอดุลลักษณ์ สุทธิเจริญ พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ ประจำคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลมหาสารคามผู้ป่วยและเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้งานศึกษาครั้งนี้สำเร็จด้วยดี

## References

- Francis JR, Manchikanti P, Blyth CC, Denholm J, Lowbridge C, Coulter C, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Australia, 1998-2012. *Int J Tuberc Lung* 2018 1;22:294 - 9.
- Bastos ML, Cosme LB, Fregona G, do Prado TN, Bertolde AI, Zandonade E, et al. Treatment outcomes of MDR-tuberculosis patients in Brazil: a retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17:718.
- Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet* 2014 ;383:1572 - 9.
- Baird T, Donnan E, Coulter C, Simpson G, Konstantinos A, Eather G. Multidrug-resistant tuberculosis in Queensland, Australia: an ongoing cross-border challenge. *Int J Tuberc* 2018 1;22:206 - 11.
- Devaux I, Manissero D, Fernandez de la Hoz K, Kremer K, van Soolingen D, EuroTB network. Surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe, 2003-2007. *Euro Surveill* 2010;15. 301-20.
- Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5:a017863.
- Dean AS, Cox H, Zignol M. Epidemiology of Drug-resistant tuberculosis. *Adv Exp Med Biol* 2017;1019:209 - 20.
- Sinha P, Srivastava GN, Gupta A, Anupurba S. Association of risk factors and drug resistance pattern in tuberculosis patients in north India. *J Glob Infect Dis* 2017;9:139 - 45.
- Lu P, Ding X, Liu Q, Lu W, Martinez L, Sun J, et al. Mediating effect of repeated tuberculosis exposure on the risk of transmission to household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. *Am J Trop Med Hyg* 2018;98:364 - 71.
- Liu Q, Lu P, Martinez L, Yang H, Lu W, Ding X, et al. Factors affecting time to sputum culture conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis in China. *BMC Infect Dis* 2018;18:114.

11. Park HO, Kim SH, Moon SH, Byun JH, Kim JW, Lee CE, et al. Association between body mass index and sputum culture conversion among south Korean patients with multidrug resistant tuberculosis in a tuberculosis referral hospital. *Infect Chemother* 2016;48:317 - 23.
12. Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N, et al. Diabetes reduces the rate of sputum culture conversion in patients with newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis. *Open Forum Infect Dis* 2016 ;3:ofw126.
13. Gomes T, Vinhas SA, Reis-Santos B, Palaci M, Peres RL, Aguiar PP, et al. Extrapulmonary tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis strains and host risk factors in a large urban setting in Brazil. *PLoS One* 2013;8:e74517.
14. Aibana O, Bachmaha M, Krsiuk V, Rybak N, Flanigan TP, Petrenko V, et al. Risk factors for poor multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Kyiv Oblast, Ukraine. *BMC Infect Dis* 2017; 17:129.
15. Adane K, Ameni G, Bekele S, Abebe M, Aseffa A. Prevalence and drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis isolated from pulmonary tuberculosis patients attending two public hospitals in East Gojjam zone, northwest Ethiopia. *BMC Public Health* 2015;15:572.
16. Mekonnen F, Tessema B, Moges F, Gelaw A, Eshetie S, Kumera G. Multidrug resistant tuberculosis: prevalence and risk factors in districts of metema and west armachiho, Northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis* 2015;15:461.
17. Guglielmetti L, Veziris N, Aubry A, Brossier F, Bernard C, Sougakoff W, et al. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a case-case study. *Int J Tuberc* 2018 ;22:54 - 9.
18. Fregona G, Cosme LB, Moreira CMM, Bussular JL, Dettoni VDV, Dalcolmo MP, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. *Rev Saude Publica* 2017;51:41.
19. Andrews JR, Shah NS, Weissman D, Moll AP, Friedland G, Gandhi NR. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PLoS One* 2010 ;5:e15735.
20. Boonsarngsuk V, Mangkang K, Santanirand P. Prevalence and risk factors of drug-resistant extrapulmonary tuberculosis. *Clin Respir J* 2018; 12:2101-9.
21. Schlesselman JJ. Sample size calculation match Case-Control Studies. New York: Oxford University Press; 1982.
22. Javaid A, Ullah I, Masud H, Basit A, Ahmad W, Butt ZA, et al. Predictors of poor treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis patients: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2018 ;24:612-7.
23. Thu MK, Kumar AMV, Soe KT, Saw S, Thein S, Mynit Z, et al. High treatment success rate among multidrug-resistant tuberculosis patients in Myanmar, 2012-2014: a retrospective cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2017;111:410 - 7.