

การพัฒนารูปแบบการควบคุมสถานการณ์การดื้อยาวัณโรคหลายขนาน

ในพื้นที่ภาคเหนือตอนบน

Development of MDR-TB Control Model in Northern Thailand

ปิยะดา คุณาวารักษ์ * วท.ม (วิทยาการระบาด)	Piyada Kunawarak , M.Sc. (Epidemiology)
ศักรินทร์ จันทรวงศ์ *วท.ม (จุลชีววิทยา)	Sakarin Chantawong , M.Sc
พัฒนา โพธิแก้ว * ส.ม.	Patana Pokeaw , MPH.
อนงค์พร ประพันธ์วงศ์ * วท.บ	Anongporn Prapanwong ,B.Sc.(Public Health Nurse)
สุนิสา สิริ * ภ.บ.	Sunisa Siri , B.Ph.
ทรงวุฒิ หุตามัย * พบ. สม	Songwut Hutamai , M.D., MPH.
ศุภชัย ถกษณาม **พบ., วว. (กุมารเวชศาสตร์)	Supachai Rerks-Ngarm , M.D., Diploma of Pediatrics
* สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 เชียงใหม่	Office of Disease Prevention and Control ,10th
** กรมควบคุมโรค	Department of Disease Control

บทคัดย่อ

ประเทศไทยได้นำเอากลยุทธ์ DOTS มาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการควบคุมวัณโรค ตั้งแต่ ปี 2540 อย่างไรก็ตาม จนถึงปัจจุบันก็ยังไม่สามารถบรรลุเป้าหมายที่สำคัญตามตัวชี้วัดในการควบคุมวัณโรคขององค์การอนามัยโลก ซึ่งรวมถึงอัตราการดื้อยาหลายขนานของเชื้อวัณโรค โดยเฉพาะในพื้นที่ภาคเหนือตอนบนที่สูงขึ้นเกินระดับ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบรูปแบบการควบคุมสถานการณ์การดื้อยาวัณโรคหลายขนานในพื้นที่ภาคเหนือตอนบน โดยกำหนดรูปแบบการควบคุมสถานการณ์การดื้อยาวัณโรคหลายขนานเป็น 2 รูปแบบ ซึ่งรูปแบบที่ 1 มี 3 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนที่ 1 นำเสมหะที่ตรวจพบเชื้อวัณโรคทุกราย ณ วันที่ตรวจพบเชื้อจากโรงพยาบาลทุกแห่งในเขต 3 จังหวัด ภาคเหนือตอนบน(เชียงใหม่ ลำพูนและพะเยา) ตั้งแต่ เมษายน 2551 - กันยายน 2552 มาตรวจคัดกรองแยกผู้ป่วยที่ไม่ใช่ วัณโรคปอด ขั้นตอนที่ 2 ทดสอบความไวต่อเชื้อวัณโรคทุกรายโดยทราบผลภายใน 1 เดือน ขั้นตอนที่ 3 ให้บริการดูแลรักษาตามแนวทางแห่งชาติสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน โดยวิธีปกติ ส่วนรูปแบบที่ 2 มี 3 ขั้นตอนเช่นเดียวกัน แต่ เสริมบริการสื่อสารเตือนผู้ป่วยให้กินยาทุกมื้อโดยใช้โทรศัพท์เคลื่อนที่ ในขั้นตอนที่ 3 นี้ใช้การศึกษาทดลองแบบ Randomized controlled trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ดื้อยาหลายขนาน ระหว่างรูปแบบที่ 1 และรูปแบบที่ 2 โดยผู้ป่วยวัณโรคที่ดื้อยาจะถูกสุ่มตัวอย่างแบบง่ายให้อยู่ในกลุ่มรูปแบบที่ 1 และรูปแบบที่ 2 อย่างต่ำกลุ่มตัวอย่างละ 19 ราย โดยติดตามทุกรายจนครบ 18 เดือนจึงประเมินผล พบว่ารูปแบบที่ 2 มี conversion rate ที่เดือนที่ 1 เป็นร้อยละ 84.2 เดือน 3 เป็น ร้อยละ 89.5 เดือนที่ 5 เป็น ร้อยละ 100 ในขณะที่กลุ่มรูปแบบที่ 1 มี conversion rate ที่เดือนที่ 1 ร้อยละ 57.9 เดือนที่ 2 เป็นร้อยละ 73.7 เดือนที่ 3 กับ 5 เป็นร้อยละ 84.2 และ 94.7 ตามลำดับ และเป็นร้อยละ 100 ณ เดือนที่ 9 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $p < 0.001$ อัตราการรักษาสำเร็จของรูปแบบที่ 2 สูงกว่ารูปแบบที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.024$) โดยรูปแบบที่ 2 พบการรักษาสำเร็จสูงถึงร้อยละ 100 ในขณะที่ กลุ่มรูปแบบที่ 1 มีการรักษาสำเร็จเพียงร้อยละ 73.7 สำหรับอัตราการดื้อยาหลายขนานในพื้นที่ศึกษา มีแนวโน้มลดลงจากร้อยละ 4.1 ในช่วงเมษายน-กันยายน 2551 เป็นร้อยละ 3.3 ในช่วงตุลาคม

2551- มีนาคม 2552 และคงเหลือร้อยละ 1.8 ในช่วงเดือน เมษายน-กันยายน 2552 จากผลสำเร็จของรูปแบบที่ 2 ถือว่าเป็นกลยุทธ์สำคัญที่ช่วยให้อัตรา การดื้อยาหลายขนานในพื้นที่ 3 จังหวัดภาคเหนือตอนบนที่เคยมีอัตรา การดื้อยาหลายขนานสูง ลดลง ต่ำกว่าระดับ Hot Spot ได้ในระยะเวลาเพียง 1 ปี จึงเห็นว่า กลวิธี DOTS -PLUS ที่เสริมด้วยโทรศัพท์เคลื่อนที่ ตามรูปแบบที่ 2 เป็นสิ่งที่ควรสนับสนุนให้มีการขยายพื้นที่ดำเนินการเพื่อให้ การควบคุมวัณโรคของประเทศไทยมีประสิทธิภาพ และสามารถประสบความสำเร็จตามเป้าหมาย Millennium Development Goals พ.ศ.2558

Abstract

Thailand has implemented DOTS strategy to increase TB control program efficacy since 1997. However, Thailand couldn't achieve key TB control program indicators as indicated by the WHO. The MDR-TB rate in northern Thailand has increased above hot spot level. The objective of this study was to compare new MDR-TB control program strategy to the conventional one in upper northern Thailand. We defined two MDR-TB control models. The first model had 3 steps. For step 1, all AFB positive sputum specimens from all hospitals located in 3 upper northern provinces (Chiang Mai, Lumphoon, and Phayao), were screened for Non Tuberculous Mycobacterium. For step 2, all MTB specimens were tested for drug sensitivity testing to identify MDR-TB cases with 1 month turn around time. For step 3, the patients would then be taking care with routine DOTS strategy. There were also 3 steps for the second model. The first two steps were the same as in model 1. But for the third steps, the patients would be communicated via mobile phone from the care giver to remind them about the medication time. In this third step, the MDR-TB patients were randomized to either be in model 1 or model 2. There were at least 19 patients in each arm. We followed the patients 18 months for measuring the treatment outcomes. It was found that the second model had significantly better sputum conversion rates when compared to the first model ($p < 0.001$). The conversion rates of model 2 were 84.2%, 89.5%, and 100% at month 1, 3, and 5 respectively. For model 1, the conversion rates were 57.9, 73.7, 84.2, and 94.7 at month 1, 2, 3, 5 and 9 respectively. The treatment success rate of model 2 (100%) was also significantly higher than model 1 (73.7%) ($p = 0.024$). The MDR-TB rates in the region were decreased from 4.1% during April-September 2008, to 3.3% during October 2008-March 2009, and to 1.8% during April-September 2009. Successfulness of model 2 could be seen as an important strategy to decrease MDR-TB rate in 3 provinces of northern Thailand below hot spot level within 1 year. The DOT-PLUS strategies together with mobile phone communication as used in model 2 should be promoted in phase manner in order to improve TB control program efficacy. This could lead to achieve the Millennium Development Goals in 2015

ประเด็นสำคัญ-

รูปแบบการควบคุมการดื้อยาวัณโรคหลายขนาน
ภาคเหนือตอนบน

Keywords

MDR-TB control model
Northern Thailand

บทนำ

วัณโรคได้กลับมาเป็นปัญหาสาธารณสุขอีกครั้งหนึ่ง สาเหตุจากการแพร่ระบาดของโรคเอดส์และการเคลื่อนย้ายของประชากรที่มีการติดเชื้อวัณโรค กอปรกับการขาดการใส่ใจของผู้บริหาร องค์การอนามัยโลก ได้รายงานไว้ ประมาณ 1 ใน 3 ของประชากรทั่วโลกติดเชื้อวัณโรค และมีผู้ป่วยวัณโรคในขณะนี้อยู่ประมาณ 16 - 20 ล้านคน โดยที่ประมาณร้อยละ 50 เป็นกลุ่มที่กำลังแพร่เชื้อ รวมทั้งในแต่ละปีจะมีผู้ป่วยใหม่เกิดขึ้นอีกกว่า 8 ล้านคน เสียชีวิตอีกปีละเกือบ 2 ล้านคน โดยที่ ร้อยละ 95- 98 อยู่ในประเทศที่กำลังพัฒนา จึงเป็นสาเหตุให้องค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้วัณโรคอยู่ในภาวะฉุกเฉินที่ต้องการการแก้ไขอย่างเร่งด่วน⁽¹⁾ และโดยที่ องค์การอนามัยโลกได้จัดประเทศไทยอยู่ในลำดับที่ 18 จาก 22 ประเทศทั่วโลกที่มีปัญหาวัณโรค⁽²⁾ ทั้งที่ประเทศไทยได้นำกลยุทธ์การรักษาวัณโรคด้วยสูตรยามาตรฐานระยะสั้น ภายใต้การสังเกตโดยตรง (Directly Observed Treatment, Short course หรือ DOTS) มาใช้ในแผนงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ (NTP) ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2540 ถึงปัจจุบัน⁽³⁾ แต่พบว่ายังไม่สามารถเพิ่มอัตราการรักษาหายในผู้ป่วยวัณโรคให้สูงจนบรรลุเป้าหมายขององค์การอนามัยโลก หรือลดอัตราการดื้อยาหลายขนานได้ชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพื้นที่ภาคเหนือตอนบน ซึ่งเป็นพื้นที่ที่มีการแพร่ระบาดของโรคเอดส์สูง คือ มีผู้ป่วยเอดส์สูงถึงร้อยละ 30⁽⁴⁾ จึงเป็นพื้นที่ที่ต้องประสบปัญหาวัณโรคหลายด้าน กล่าวคือ มีจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตสูงเกือบร้อยละ 30⁽⁵⁾ มีการติดเชื้อเอดส์และติดเชื้อกลุ่ม NTM (Non Tuberculous Mycobacteria) ซึ่งไม่สามารถแยกออกอย่างชัดเจนจากวัณโรคปอด (Mycobacterium tuberculosis) โดยการตรวจเสมหะด้วยกล้องจุลทรรศน์หาเชื้อ Acid Fast Bacilli (AFB) อีกทั้งอัตราการดื้อยาวัณโรคหลายขนาน ก็เพิ่มสูงขึ้นทั้งประเภท Primary drug resistance และ Acquired drug resistance กล่าวคือ อัตราการดื้อยา MDR-TB ในผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาวัณโรคมาก่อนในเขตพื้นที่รับผิดชอบของสำนักงานป้องกัน

ควบคุมโรคที่ 10 เชียงใหม่ สูงถึงร้อยละ 4⁽⁶⁾ และจากการศึกษาของ Yoshiyama T⁽⁷⁻⁸⁾ และคณะฯ ซึ่งศึกษาถึงอัตราการดื้อยาวัณโรคในพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคเอดส์สูงของประเทศไทยคือ ในพื้นที่จังหวัดเชียงราย พบว่า อัตราการดื้อยาวัณโรคหลายขนานมีสูงถึง ร้อยละ 6.3 และการรักษาวัณโรคในกลุ่มผู้ที่เคยรักษาวัณโรคมาก่อนพบว่ามีโอกาสดื้อยาหลายขนานสูง

กลยุทธ์ DOTS-Plus for MDR-TB⁽⁹⁾ ที่องค์การอนามัยโลกแนะนำ ซึ่งถือว่าเป็นกลยุทธ์ที่เพิ่มผลสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค โดยทำการเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อวัณโรค ร่วมกับการจัดหายาสำรองที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยาที่เพียงพอ การจัดสูตรยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งควรดำเนินการในพื้นที่ที่มีความชุกของเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายชนิดสูง และมีพื้นฐานการทำ DOT ที่ดี จึงเหมาะสมที่จะนำมาพัฒนาใช้แก้ไขปัญหาดังกล่าว ผู้วิจัยและทีมงานของศูนย์วัณโรค เขต 10 ได้ประเมินผลแล้วว่า ในพื้นที่ภาคเหนือตอนบน มีการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคโดยกลยุทธ์ DOT ที่ดี จนเป็นที่ยอมรับของทีมงานองค์การอนามัยโลกที่ติดตามประเมินผล⁽¹⁰⁾ ขณะเดียวกันศูนย์วัณโรคเขต 10 สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 เชียงใหม่ มีศักยภาพด้านขั้นสุดที่สามารถตรวจทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคที่ให้ผลรวดเร็วใน 1 เดือน และข้อมูลจากการศึกษาของทันตแพทย์สุรสิงห์ วิศรุตรัตน์ ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชกรรมป้องกัน สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเชียงใหม่ เรื่อง การใช้โทรศัพท์เคลื่อนที่ เพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค⁽¹¹⁾ ใน 2 พื้นที่ คือ อำเภอสันป่าตอง และอำเภอสาร์ภี พบว่า ให้ผลสำเร็จในการให้การรักษาคือทำให้น่าพึงพอใจ คือ ทำให้การรักษาหายขาดเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้น DOTS-Plus และการใช้โทรศัพท์เคลื่อนที่สื่อสารกับผู้ป่วยให้กินยาอย่างสม่ำเสมอ จึงเป็นแนวคิดที่น่าจะส่งผลให้การควบคุมสถานการณ์การดื้อยาวัณโรคหลายขนานในพื้นที่ภาคเหนือตอนบนดีขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบรูปแบบการควบคุมสถานการณ์การดื้อยาวัณโรคหลายขนานในพื้นที่ภาคเหนือตอนบน

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้กำหนดรูปแบบเพื่อการควบคุมสถานการณ์การดื้อยาวัณโรคหลายขนานออกเป็น 2 รูปแบบ คือ

รูปแบบที่ 1

ขั้นตอนที่ 1 คือ คัดกรองผู้ป่วย NTM ออกจากผู้ป่วยวัณโรคเสมหะพบเชื้อ AFB

ขั้นตอนที่ 2 คือ ดำเนินการทดสอบความไวต่อเชื้อวัณโรค Drug Sensitivity Test (DST)

ขั้นตอนที่ 3 คือ ให้บริการดูแลรักษาตามแนวทางขององค์การอนามัยโรค⁽¹²⁾ สำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ด้วยวิธี DOT ปกติ

รูปแบบที่ 2

มี 3 ขั้นตอนเช่นเดียวกับรูปแบบที่ 1 แต่แตกต่างกัน ตรงขั้นตอนที่ 3 ที่มีการเสริมบริการสื่อสารเตือนผู้ป่วยให้กินยาทุกมื้อ โดยโทรศัพท์เคลื่อนที่

วิธีการดำเนินงาน

ขั้นตอนที่ 1-2 เป็นกระบวนการวัดผลลัพธ์ของรูปแบบในการควบคุมสถานการณ์การดื้อยาวัณโรคหลายขนาน

ขั้นตอนที่ 3 เป็นส่วนของการศึกษาเชิงทดลองแบบ True Experimental study (Randomized controlled trial) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ดื้อยาหลายขนานระหว่างรูปแบบที่ 1 และรูปแบบที่ 2

ประชากรศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคที่เสมหะพบเชื้อวัณโรค (AFB) ทุกราย ของโรงพยาบาลในพื้นที่จังหวัดเชียงใหม่ ลำพูน และพะเยา ตั้งแต่ เมษายน 2551 ถึงกันยายน 2552 โดยเสมหะที่ตรวจพบเชื้อทุกราย จะถูกคัดกรองเชื้อวัณโรคที่ไม่ใช่วัณโรคปอดออก และได้รับการตรวจทดสอบความไวของยารักษาวัณโรค กรณีที่พบมีการดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) จะได้รับการคัดเลือกเข้าโครงการศึกษาวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย เข้าโครงการคือ มีอายุ 15 ปีขึ้นไป โดยเป็นผู้ป่วย MDR-TB ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย Second-line drug (ผู้ป่วย MDR-

TB ใหม่) มีการ Identify ว่าเป็นวัณโรคปอด Mycobacterium tuberculosis รวมทั้งมีผลการตรวจ DST ที่พบมีการดื้อยารักษาวัณโรค MDR-TB (ดื้อยา HR, HRS, HRE, HRSE) มีผลการตรวจ HIV และมีผลตรวจเลือดเพื่อดูสภาพการทำงานของตับ ซึ่งต้องมีค่าไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติ โดยมีการยกเว้นผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีการดื้อยา XDR ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น Epilepsy และ Alcoholism รวมถึงผู้ป่วยที่ไม่สามารถพูดจาโต้ตอบกับผู้วิจัยได้เข้าใจ และไม่สามารถเข้ารับการรักษาจนครบกำหนดการรักษา

ขนาดตัวอย่างประชากรศึกษา

$$\text{คำนวณจากสูตร}^{(13)} N = \frac{Z\alpha\sqrt{2pq} + Z\beta\sqrt{P_1[1+R-P_1(1+R^2)]}}{\{P_1(1-R)\}^2}$$

ได้ขนาดตัวอย่างของแต่ละกลุ่ม อย่างต่ำที่สุดกลุ่มละ 19 ราย เมื่อค่า Relative Risk = 2 ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าโครงการจะถูกสุ่มเป็น 2 กลุ่มโดยวิธี simple random sampling โดย

กลุ่มรูปแบบที่ 1 จะเป็นกลุ่มอาสาสมัครที่มีผลตรวจ DST (Drug Sensitivity test) พบว่าดื้อยาวัณโรคหลายขนานและได้รับการยินยอมเข้าร่วมโครงการ ซึ่งจะได้รับการรักษาด้วยสูตรยาตามแนวทางของแผนงานวัณโรคของประเทศไทย ในการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน⁽¹⁷⁾ คือ 6K₅OPEZ/12OPEZ ถ้าผู้ป่วยดื้อยา HR, HRS และหากผู้ป่วยดื้อยา HRE หรือ HRSE จะให้การรักษาด้วยสูตรยา 6K₅OPEZ/12OPEZ โดยผู้ป่วยจะต้องมารับยาที่โรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไป ในพื้นที่จังหวัดที่อาศัยของผู้ป่วย หรือศูนย์วัณโรคเขต 10 เชียงใหม่ ทุกราย และได้รับการเยี่ยมบ้านจากอาสาสมัครวัณโรคเดือนละ 1 ครั้ง มีการนัดให้ไปฉีดยา ณ สถานบริการใกล้บ้าน และติดตามตรวจเสมหะและร่างกายทุก 1 เดือน จนครบกำหนดการรักษา คือ 18 เดือน

กลุ่มรูปแบบที่ 2 จะเป็นกลุ่มที่มีการให้การดูแลรักษาวัณโรคเช่นเดียวกับกลุ่มรูปแบบที่ 1 ทุกประการ แต่จะได้รับคำปรึกษาพร้อมเตือนให้กินยาด้วยโทรศัพท์เคลื่อนที่ทุกมื้อที่ต้องรับประทานยา จาก

เจ้าหน้าที่ของศูนย์วัณโรคเขต 10 เชียงใหม่ โดยกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีโทรศัพท์ ผู้ป่วยจะได้รับโทรศัพท์พร้อม SIM Card ที่จะสามารถรับโทรศัพท์เตือนการกินยา หรือให้คำปรึกษากรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาต่อยาที่กินทุกมื้อ และนัดให้มาติดตามรับยาและตรวจเสมหะทุกเดือน โดยมีการชี้แจงให้ผู้ป่วยรับทราบและเข้าใจว่าจะมีเจ้าหน้าที่โทรศัพท์ไปเตือนให้กินยาทุกมื้อ ขอให้ผู้ป่วยเปิดโทรศัพท์มือถือตลอดเวลา

ขั้นตอนการดำเนินงาน

มีการจัดประชุมเชิงปฏิบัติการเพื่อชี้แจงขั้นตอนการดำเนินงานและการกรอกแบบฟอร์มของโครงการศึกษาวิจัยฯ แก่เครือข่ายที่เข้าร่วมโครงการ คือ

ขั้นตอนที่ 1 การคัดกรองผู้ป่วย NTM โดยใช้เทคนิคทางโมเลกุล⁽¹⁴⁻¹⁶⁾จะดำเนินการที่ศูนย์วัณโรคเขต 10 เชียงใหม่ เมื่อได้รับเสมหะที่พบเชื้อ AFB จากโรงพยาบาลในพื้นที่ศึกษา

ขั้นตอนที่ 2 ดำเนินการทดสอบความไวของยารักษาวัณโรค โดยใช้วิธี Proportional Method ของ National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ซึ่งจะมียาทั้ง First line drugs และ Second Line Drugs คือยา ไอโซไนอาซิด (H) ไรแฟมพิซิน (R) สเตรปโตมัยซิน (S) อีแอมบูทอล(E) กานามัยซิน(K) และโอฟลอกซาซิน(O) โดยมีการดำเนินการที่ศูนย์วัณโรคเขต 10 เชียงใหม่ และกระบวนการในขั้นตอนที่ 1 และ 2 จะใช้เวลา 1 เดือน

ขั้นตอนที่ 3 โรงพยาบาลในพื้นที่ศึกษา ให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย กรณีที่พบว่าผู้ป่วยมีผลการดื้อยาวัณโรคหลายขนานและได้รับการสุ่มเข้าโครงการ เมื่อผู้ป่วยเซ็นใต้ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ จึง enroll ผู้ป่วยเข้าโครงการ และให้บริการดูแลรักษาตามแนวทางของแผนงานวัณโรคแห่งชาติสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ด้วยวิธี DOT ปกติในกลุ่มรูปแบบที่ 1

และ DOT โดย โทรศัพท์เคลื่อนที่ ในกลุ่มรูปแบบที่ 2 และมีการให้ คำปรึกษา แก่แพทย์ เจ้าหน้าที่ที่รับผิดชอบดูแลคลินิกวัณโรคของโรงพยาบาลในพื้นที่ ศึกษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ทางโทรศัพท์ กรณีพบว่ามีปัญหาในการดูแลรักษาตลอดเวลา

นิยาม

1. การดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) หมายถึง การดื้อยาวัณโรคอย่างน้อย 2 ขนานที่สำคัญ คือ HR โดยอาจมีการดื้อยาชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ XDR(HR, HRS,HRE,HRSE) ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

2. DOTS-Plus for MDR-TB หมายถึง การดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคเพื่อแก้ไขและลดปัญหา MDR-TB ด้วยการให้ยา Second line ภายใต้ระบบ DOTS ที่มีอยู่เดิมเป็นหลัก โดยมีผลการทดสอบความไวของผู้ป่วยแต่ละรายมาใช้ประกอบการพิจารณาเลือกสูตรยา (ในการศึกษานี้ เพิ่มเติมการ Identify แยกผู้ป่วย NTM ออกก่อนเข้าสู่ระบบการรักษา MDR-TB และเพิ่มกระบวนการให้การดูแลรักษา โดย Mobile phone)

3. DOT โดยระบบปกติ หมายถึง การเตือนให้ผู้ป่วยกินยา โดยบุคคลในครอบครัวและมีอาสาสมัครคอยเตือนให้มารับยาและนำเสมหะส่งตรวจ ทุกเดือน

4. Treatment Outcome⁽¹⁷⁾ใช้เกณฑ์ตามแนวทางแห่งชาติสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ดังนี้

4.1 Cured หมายถึง ผู้ป่วยระบบยา CAT4 ที่กินยาครบตามแนวทางแผนงานวัณโรคแห่งชาติ มีผลเสมหะด้วยวิธีเพาะเชื้ออย่างน้อย 5 ครั้ง ติดต่อกันในช่วง 12 เดือนสุดท้ายของการรักษา โดยที่เสมหะต้องเก็บห่างกันไม่น้อยกว่า 30 วัน

4.2 Treatment completed หมายถึง ผู้ป่วยระบบยา CAT4 ที่กินยาครบตามแนวทางแผนงานวัณโรคแห่งชาติ แต่ไม่มีหรือมีไม่ครบ ผลตรวจเสมหะยืนยัน ด้วยวิธีเพาะเชื้อว่าเป็นลบในช่วง 12 เดือนสุดท้ายของการศึกษา

4.3 Dead หมายถึง ผู้ป่วยระบบยา CAT4

ที่ตายระหว่างการรักษาไม่ว่าด้วยสาเหตุใด

4.4 Failed หมายถึง ผู้ป่วยระบบยา CAT4 ที่มีผลเพาะเชื้อเป็นบวก ไม่น้อยกว่า 2 ครั้ง ใน 5 ครั้ง ติดต่อกัน ในช่วง 12 เดือนสุดท้ายของการรักษา หรือ มีผลเพาะเชื้อเป็นบวก 1 ครั้ง ใน 3 ครั้งสุดท้ายของการรักษา หรือแพทย์ให้หยุดยา เนื่องจากไม่สนองการรักษา

4.5 Success rate หมายถึง ผลรวมของ Cure rate และ Complete rate

การรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลผลการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรคจากฐานข้อมูล access จากโปรแกรม TB system ของ Thailand MOPH - U.S. CDC Collaboration (TUC) และวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา โดยดูอัตราการดื้อยา

หลายขนาน ด้วยโปรแกรม Epi Info ส่วนข้อมูลของกลุ่มศึกษาที่ดื้อยาทุกราย จะถูกเก็บรวบรวมในโปรแกรม Epi Info และนำมาวิเคราะห์ เพื่อดูประสิทธิผลของการรักษาของทั้ง 2 กลุ่ม สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล คือ Chi-Square, Survival ของ Kaplan-Meier, และค่าร้อยละของ Treatment outcome คือ Cure rate, Complete rate, Success rate, Failure rate, Death rate และ Conversion rate

ผลการศึกษา

ขั้นตอนที่ 1-2 จากการคัดกรองผู้ป่วยวัณโรคที่เสมหะพบเชื้อวัณโรค โดยวิธีทางกล้องจุลทรรศน์ตั้งแต่ เมษายน 2551 ถึง กันยายน 2552 จำนวนทั้งหมด 3993 ราย พบว่าพบเชื้อ NTM 264 ราย คิดเป็น ร้อยละ 6.6 ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของผลการตรวจคัดกรองผู้ป่วยวัณโรคเสมหะพบเชื้อวัณโรค (AFB) ที่ติดเชื้อ NTM ในพื้นที่รับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 ในช่วงระยะเวลา เมษายน 2551 - กันยายน 2552

ผลการตรวจ	จำนวน (ราย) N = 3993	ร้อยละ
No growth	495	12.3
Contaminate	174	4.4
ติดเชื้อ NTM	264	6.6
ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ติดเชื้อ NTM	3060	76.6

และจากจำนวนทั้งหมดที่คัดแยก NTM พบอัตราการดื้อยาหลายขนานทั้งหมด 87 ราย คิดเป็น ร้อยละ 2.8 รายละเอียดตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยวัณโรคเสมหะพบเชื้อวัณโรค (AFB) และเพาะเชื้อ พบการดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ในพื้นที่รับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 ในช่วงระยะเวลา เมษายน 2551 - กันยายน 2552

จังหวัด	จำนวน		ร้อยละ
	ตรวจ	MDR-TB	
รวม 3 จังหวัด	3060	87	2.8

ขั้นตอนที่ 3 จากจำนวนผู้ป่วยที่ดื้อยาวัณโรคหลายขนาน MDR-TB จำนวน 87 รายสามารถ Enroll

เข้าโครงการได้เป็นจำนวน 38 ราย โดยแยกตามกลุ่มศึกษา และลักษณะประชากรได้ ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนและร้อยละของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามกลุ่มศึกษาและลักษณะประชากร

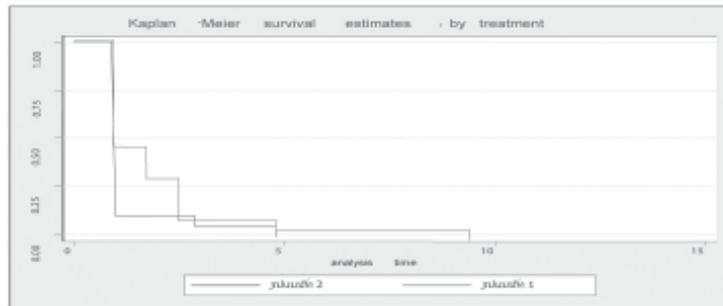
คุณลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	กลุ่มรูปแบบที่ 2	กลุ่มรูปแบบที่ 1
1. เพศ ชาย	12(63.2%)	12(63.2%)
หญิง	7(36.8%)	7(36.8%)
2. อายุ 15-34 ปี	8(42.1%)	5(26.3%)
35-54 ปี	8(42.1%)	9(47.4%)
55-64 ปี	2(10.5%)	3(15.8%)
> 64 ปี	1(5.3%)	2(10.5%)
3. การติดเชื้อ HIV ติดเชื้อ	2(10%)	1(5%)
ไม่ติดเชื้อ	17(90%)	18(95%)
4. ป่วยเป็นเบาหวาน ป่วย	5(25%)	2(10%)
ไม่ป่วย	14(75%)	17(90%)

ทั้งนี้ โดยพบว่า ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น คุณลักษณะของการป่วยเป็นเบาหวาน ซึ่งพบว่ากลุ่มรูปแบบที่ 2 จะพบอัตราการป่วยเป็นเบาหวานสูงกว่ากลุ่มรูปแบบที่ 1

เมื่อติดตามผลการรักษาผู้ป่วยที่ enroll

รูปที่ 1 แสดงผลเปรียบเทียบระยะเวลาที่เริ่มต้นการรักษา จนถึงเสมอผลเปลี่ยนจากบวกเป็นลบของการรักษาวัณโรคดื้อยา MDR-TB ระหว่างกลุ่มรูปแบบที่ 1 และกลุ่มรูปแบบที่ 2

เข้าโครงการของทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มรูปแบบที่ 2 จะมีอัตราการเปลี่ยนผลเสมหะจากบวกเป็นลบ ในช่วงเดือนที่ 1 สูงกว่ากลุ่มรูปแบบที่ 1 ถึงเกือบหนึ่งเท่าตัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ P= 0.0003 ตามรูปที่ 1



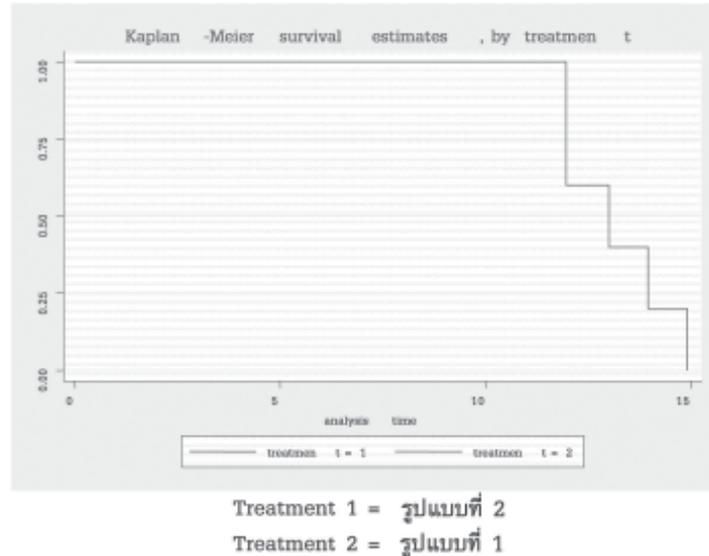
เมื่อติดตามผลการรักษา (Treatment Outcome) ของกลุ่มตัวอย่าง ที่มีการรักษาครบ 18 เดือน จำนวนทั้งสิ้น 38 ราย พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่เป็นกลุ่มรูปแบบที่ 2 พบอัตราการรักษาสำเร็จ (Success rate) สูงถึงร้อยละ 100 ในขณะที่กลุ่มรูปแบบที่ 1 พบ Success rate สูงเพียง ร้อยละ

73.7 โดยที่กลุ่มรูปแบบที่ 2 ไม่พบการล้มเหลวของการรักษาเลย ในขณะที่กลุ่มรูปแบบที่ 1 พบความล้มเหลวของการรักษา (Failure rate) สูงถึงร้อยละ 26.3 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ P=0.024 ตามผลในรูปที่ 2 และตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงผล Treatment Outcome ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดแยกตามรูปแบบ

ผลการรักษา	กลุ่มรูปแบบที่ 2	กลุ่มรูปแบบที่ 1
(Treatment out come)	(N = 19 ราย)	(N = 19 ราย)
1. Cure rate	19(100%)	6(31.6%)
2. Complete rate	0(0%)	8(42.1%)
3. Failure rate	0(0%)	5(26.3%)
4. Success rate	19(100%)	14(73.7%)

รูปที่ 2 เปรียบเทียบผลการล้มเหลวของการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน(MDR-TB)ระหว่างกลุ่มรูปแบบที่ 1 และกลุ่มรูปแบบที่ 2



และเมื่อติดตามแนวโน้มของการดื้อยาวัณโรค พบแนวโน้มของสถานการณ์การดื้อยาหลายขนานลดลงหลายขนาน (MDR-TB) ในเขตภาคเหนือ ตอนบน ตามรายละเอียดในตารางที่ 5 ตั้งแต่ เมษายน 2551 จนถึง กันยายน 2552

ตารางที่ 5 ร้อยละของอัตราการดื้อยาหลายขนานแยกรายจังหวัด และช่วงระยะเวลาที่ตรวจพบจังหวัด ร้อยละของการดื้อยาหลายขนาน

	เมย51-กย51	ตค51-มีค52	เมย52-กย52
เชียงใหม่	4.6	4.7	2.5
ลำพูน	2.2	0	0
พะเยา	3.7	2.2	1.8
รวม 3 จังหวัด	4.1	3.2	1.8

โดยสรุปจากผลการวิเคราะห์การศึกษาเชิงทดลองแบบ True Experimental study (Randomized controlled trial) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ดื้อยาหลายขนานระหว่างรูปแบบที่ 1 และรูปแบบที่ 2 พบว่า

1. รูปแบบที่ 2 สามารถช่วยให้ผู้ป่วยวัณโรคเสมหะพบเชื้อกลับเป็นไม่พบเชื้อได้ในระยะเวลาอันสั้นที่เดือนที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระดับความเชื่อมั่นที่ $P= 0.0003$

2. รูปแบบที่ 2 ช่วยลดการรักษาล้มเหลว หรือเพิ่มอัตราการรักษาสำเร็จได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $P= 0.024$

วิจารณ์

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น พบว่า DOTS-Plus และการใช้ reminding phone ทำให้สถานการณ์การดื้อยาวัณโรคหลายขนาน ในเขตภาคเหนือตอนบน มีแนวโน้มลดลง จากร้อยละ 4.1 เมื่อช่วงเดือนเมษายน

2551-กันยายน 2551 เป็นร้อยละ 1.8 ในช่วงเดือน เมษายน 2552 - กันยายน 2552 ฉะนั้นวิธีการดังกล่าว จึงเป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยเสริมการแก้ปัญหาการดื้อยา หลายขนาน ในพื้นที่เขตภาคเหนือตอนบน ที่เคยมีอัตรา การดื้อยาหลายขนานสูงมาก ให้ลดต่ำกว่าระดับ Hot spot โดยเฉพาะอย่างยิ่ง DOTS-Plus ในรูปแบบที่ 2 ซึ่งมีการสื่อสารเพื่อเตือนให้ผู้ป่วยกินยาทุกมื้อ และ มีการตรวจร่างกายพร้อมตรวจเสมหะ และรับยาไปกิน อย่างต่อเนื่องทุกเดือน โดยใช้โทรศัพท์เคลื่อนที่ เป็น กระบวนการที่เสริมให้การรักษามีประสิทธิผลมากขึ้น เพราะสามารถเพิ่มผลการรักษาสำเร็จ (Success rate) ได้ ถึงร้อยละ 100 เมื่อเปรียบเทียบกับรูปแบบที่ 1 ที่มีผล สำเร็จของการรักษาเพียงร้อยละ 73.7 อีกทั้งยังช่วยทำ ให้อัตราเสมหะเปลี่ยนจากบวกเป็นลบ (conversion rate) ได้เร็วขึ้น กล่าวคือ ในเดือนที่ 1 สูงถึงร้อยละ 84.2 ในขณะที่กลุ่มรูปแบบที่ 1 ซึ่งดำเนินการตามระบบบริการ สาธารณสุขปกติ และมีอาสาสมัครคอยเตือนให้ กินยานั้น พบว่า (conversion rate) ในเดือนที่ 1 สูง เพียงร้อยละ 57.9 ทั้งนี้เนื่องจากกระบวนการใช้โทรศัพท์เคลื่อนที่ สื่อสารนั้น ได้ช่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ของผู้ป่วยดังนี้

1) ช่วยเตือนให้ผู้ป่วยนำเสมหะมาตรวจได้ อย่างมีคุณภาพอย่างสม่ำเสมอ โดยพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม รูปแบบที่ 2 มีผลการตรวจเสมหะเพาะเชื้อครบทุกเดือน ซึ่งต่างจากกลุ่มรูปแบบที่ 1 โดยสังเกตในผลการประเมิน cure rate และ complete rate หากมีผลการตรวจเสมหะ ครบ complete rate ต่ำ แต่ cure rate จะสูง

2) ช่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมหยุดกินยาเอง จากการเข้าใจผิดคิดว่าอาการดีขึ้น และเสมหะก็ตรวจ ไม่พบเชื้อเป็น กินยาสม่ำเสมอตามคำแนะนำของแพทย์

3) ช่วยลดการหลงลืมกินยา หรือการกินยา ไม่ครบในแต่ละมื้อ ซึ่งมีตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มรูปแบบ ที่ 2 1 ราย ที่มีกิจกรรมทำงานเพลิน หากไม่โทรศัพท์ เตือนก็จะลืมกินยาในช่วงระยะหลัง 6 เดือน

4) ช่วยลดพฤติกรรมการละเว้นการกินยา บางขนาน ที่เข้าใจว่ากินแล้วจะรู้สึกไม่สบายตนเอง ทำให้ได้รับยาไม่ครบ ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพยาลดลง

โดยพบในผู้ป่วยรูปแบบที่ 1 จำนวน 1 ราย

5) ช่วยเสริมความตั้งใจและเข้าใจเหตุผล ในการกินยาเพื่อให้ผลการรักษามีประสิทธิภาพ โดย เกิดในผู้ป่วยกลุ่มรูปแบบที่ 2 เกือบทุกราย

6) เป็นการลดการถูกรังเกียจของผู้ป่วย และ เป็นการรักษาความลับของผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยสามารถอยู่ใน สังคมได้อย่างปกติ ทั้งนี้เห็นได้จากตัวอย่างของผู้ป่วยใน รูปแบบที่ 2 ที่ผู้ป่วยให้ความร่วมมือกินยาครบและมีผล เสมหะตรวจครบทุกระยะ และไม่พบมีการรักษาล้มเหลว ในขณะที่ ในรูปแบบปกติ หรือรูปแบบที่ 1 พบว่ามีผล การรักษาล้มเหลวถึง ร้อยละ 26.3 โดยมีตัวอย่างของ กลุ่มศึกษาในรูปแบบที่ 1 จำนวน 1 ราย ซึ่งเจ้าหน้าที่มี การติดตามและเอาใจใส่ที่จะให้ผู้ป่วยได้รับยาอย่างสม่ำเสมอ ติดตามให้ญาติ และครูที่โรงเรียนช่วยดูแลให้กินยา แต่ครูได้แสดงความต้องการที่จะให้นักเรียนที่ป่วยหยุด เรียน ทำให้นักเรียนไม่สบายใจ จนพบว่านักเรียนคนนี้มี ผลการรักษาล้มเหลว ซึ่งประเด็นตรงนี้มีมีความสำคัญ มาก คือ การคำนึงถึงความรู้สึกของผู้ป่วย ซึ่งจะสอดคล้อง กับการศึกษา ของทันตแพทย์สุรสิงห์ วิศวรัตน์ ผชชว. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเชียงใหม่⁽¹¹⁾ เรื่องการใช้ โทรศัพท์เคลื่อนที่ เพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ที่พบว่า เมื่อใช้โทรศัพท์เคลื่อนที่ติดตามผู้ป่วยผู้ป่วย จะรู้สึกอบอุ่นใจที่ไม่ถูกทอดทิ้ง ไม่ถูกรังเกียจและ ทำให้ผู้ป่วยมีกำลังใจที่จะดูแลตนเองจนมีสุขภาพที่ดี

จากการประมวลผลในภาพรวมแล้ว การศึกษานี้ ประสบความสำเร็จสูง เพราะผลของการดูแลรักษาใน กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ดื้อยา ซึ่งผู้ป่วยกินยานานเพียง 6 เดือน และยาที่กินมีจำนวนและอาการข้างเคียงไม่มากเท่ากับของ กลุ่มที่ดื้อยา ในภาพรวมของภาคเหนือตอนบน สามารถ ดำเนินการโดยมี Success rate สูงเพียง ร้อยละ 72⁽¹⁸⁾ ซึ่งต่ำกว่าระดับที่องค์การอนามัยโลกตั้งเป้าหมายไว้ อีกทั้งเมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาเรื่อง DOTS-Plus ในระดับต่างๆ ในหลายประเทศ ตามการสรุป วิเคราะห์ผลเรื่อง Treatment of MDR-TB :TRC Ex-perience (1980-2005) ของ Tuberculosis Centre Chennai⁽¹⁹⁾ พบว่าการรักษาหายขาด (Cure rate)

อยู่ในระดับต่ำ เฉลี่ยที่ร้อยละ 65 ซึ่งต่ำกว่าผลของรูปแบบที่ 2 และรูปแบบที่ 1 ของการศึกษานี้ อีกทั้งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาขององค์การอนามัยโลกที่ประเทศฟิลิปปินส์ เอลโดเนีย และรัสเซีย ถึงประสิทธิภาพของการดำเนินการโดยกลวิธี DOTS-Plus ซึ่งเปรียบเทียบช่วงที่ยังไม่ได้ดำเนินการกับช่วงที่ดำเนินการ DOTS-Plus⁽²⁰⁻²²⁾ พบว่าหลังดำเนินการ Cure rate สูงขึ้นมาในระดับ ร้อยละ 60-75 (กลุ่มผู้ป่วยใหม่จะสูงกว่ากลุ่มที่เคยได้รับการรักษามาก่อน) โดยที่กระบวนการDOTS-Plus เน้นที่การเลือกสูตรยา ตามผลการดื้อยาของผู้ป่วยแต่ละคน ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้ตามรูปแบบที่ 1 โดยแม้ว่า จะต่ำกว่ารูปแบบที่ 2 แต่ก็ให้ผลที่คุ้มค่าที่องค์การอนามัยโลก เห็นควรให้ดำเนินการต่อไป จึงเห็นควรสนับสนุนให้

1) พัฒนาเอากระบวนการใช้โทรศัพท์เคลื่อนที่ สื่อสารเตือนผู้ป่วย เนื่องจากมีความเป็นไปได้สูงเพราะ ผู้ป่วยในโครงการกว่าร้อยละ 80 มีโทรศัพท์เคลื่อนที่ใช้งาน และค่าใช้จ่ายของ call center. ในการสื่อสารกับผู้ป่วยก็สูงไม่เกิน 500 บาทต่อเดือนโดยใช้วิธีเหมาจ่ายรายเดือน

2) นำขบวนการในรูปแบบที่ 2 ไปขยายต่อในพื้นที่ที่มีอัตราการดื้อยาหลายขนานสูง

3) เสนอให้มีการศึกษาถึง Cost benefit และ feasibility ในการนำเอาโทรศัพท์เคลื่อนที่ไปพัฒนาใช้ต่อไป ทั้งนี้เพื่อให้การควบคุมวัณโรคในเขตพื้นที่ภาคเหนือตอนบน และประเทศไทย ประสบความสำเร็จตามเป้าหมาย Millinium Development Goals พ.ศ.2558

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ แพทย์ พยาบาล เกษัชกร เจ้าหน้าที่ด้านชั้นสูตรของโรงพยาบาลในจังหวัดเชียงใหม่ ลำพูน พะเยา เชียงราย แพร่ และน่าน ที่ได้ให้ความร่วมมือในการส่งตัวอย่างมารับการตรวจอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง ขอขอบพระคุณ นายแพทย์ยุทธชัย เกษตรเจริญ ที่สนับสนุนให้มีการศึกษาครั้งนี้ นายแพทย์เกรียงไกร ศรีธวัชวิบูลย์ชัย ที่ให้ข้อเสนอแนะรูปแบบของการศึกษา

นายแพทย์เจริญ ชูโชติถาวร ที่ให้คำปรึกษาแก่แพทย์ พยาบาล ในด้านการให้การรักษาผู้ป่วยด้วยดีตลอดโครงการ

เอกสารอ้างอิง

1. Global tuberculosis control: planning, financing. WHO report 2007. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2007.376)
2. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, financing. WHO Report 2008. Geneva, World Health Organization
3. เอกสารการดำเนินงานป้องกันควบคุมวัณโรค โดยสำนักงานบริหารโครงการกองทุนโลกด้านวัณโรค
4. <http://203.157.19.193/aids/aidatab8.html>.
5. เอกสารรายงานการกำกับติดตามประเมินผลงาน วัณโรคระดับชาติ ปีงบประมาณ 2544-2548 . รายงานการขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรค ประจำปี 2548 (1 ตุลาคม 2547- 30 กันยายน 2548)
6. Kunawararak P, Chanwong S, Pokeaw P, Siri S, Prapanwong A, Lergngarm S, The situation of nontuberculous mycobacterium (NTM) in UpperNorth of Thailand. Abstract : 9th International conference on AIDS in Asia and the Pacific, Bali, Indonesia 9-13 August 2009.
7. Yoshiyama T, Supawitkul S, Kunyanone N, et al. Prevalence of drug-resistance tuberculosis in an area with human immunodeficiency virus epidemics in northern Thailand. Int J Tuberc Lung Dis. 2001; 5: 32-39
8. Yoshiyama T, Yanai H, Rhiengtong D, Palittapong ampim P, Nampaisan O, Supawitkul S, Uthaiworawit W, Mori T. Development of acquired drug resistance in recurrent tuberculosis patients with various previous treatment outcomes. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8(1): 31-37
9. Tuberculosis Control in the South-East Asia

- Region: Advocacy and planning, WHO Support to TB Control in Region . The Regionnal Report: New Delhi, WHO : 2006
10. เอกสารสรุปรายงานการประเมินผลการดำเนินงานควบคุมวัณโรค ของ Team องค์การอนามัยโลกในประเทศไทย เดือนกันยายน 2550
 11. สุรสิงห์ วิศวธรรัตน์ และคณะ. การใช้ Mobile phone เพื่อช่วยการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค : สรุปรายงานเบื้องต้น. หนังสือพิมพ์ The Nation : Bangkok, 28 มกราคม 2550
 12. Treatment of drug-resistance tuberculosis in special condition and situation . Guidelines for the programmatic management of drug-resistance tuberculosis, Geneva, WHO. 2006
 13. ทศนีย์ นุชประยูร, เต็มศรี ชำนิจารกิจ. การวิจัยชุมชนทางการแพทย์. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; พิมพ์ครั้งที่ 2 :2533
 14. Boom R, Soi CIA, Salimans MMM, et al. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. J Clin Microbiol; 1990; 28: 495-503
 15. Van Der Vliet G, Schukkink R, van Gemen B, et al. Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) for the identification of mycobacterie J General Microbiol. 1993; 139: 2423-2429.
 16. Tyagi,S. and Kramer,F.R. Molecular beacons: Probes that fluoresce upon hybridaization. Nature Biotechnol. 1996; 14: 303-308
 17. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางแห่งชาติสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB). 2551: 1-30.
 18. <http://203.157.45.99/epinorth/tb/tb.pdf>
 19. Tuberculosis Research Center Chennai; India. Low rate of Emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2001; 5(1): 40-45
 20. Nathanson E, Lambregts-van Weezenbeek C, Rich ML, Gupta R, Bayona J, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. Emerg Infect Dis. 2006; 12: 1389-1397.
 21. Tupasl TE, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: A cohort study in the Philippines. Plos Med 3:e352.doi:10.1371/journal.pmed.0030352
 22. World Health Organization. The feasibility and efficiency of controlling MDR -TB using the DOTS-Plus strategy in the Russian Federation. WHO/HTM/TB/2005.357c. Available: http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_HTM_TB_2005.357_3_eng.pdf. Accessed 2 october 2007.