

## วัณโรคคือยา

วิภา รีชัยพิชิตกุล

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

## Drug-Resistant Tuberculosis

Wipa Reechaipichitkul

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,  
Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002

### บทนำ

อุบัติการณ์ของวัณโรคมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยประมาณว่าเพิ่มขึ้นจาก 8.8 ล้านคนในปี ค.ศ. 1995 เป็น 10.2 ล้านคนในปี ค.ศ. 2000 และเป็น 11.9 ล้านคนในปี ค.ศ. 2005 ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากวัณโรคเพิ่มขึ้นจาก 3 ล้านคนในปี ค.ศ. 1995 เป็น 3.5 ล้านคนในปี ค.ศ. 2000 ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยโรคเอดส์ร้อยละ 4.6 ในปี ค.ศ. 1990 และจะเพิ่มขึ้นเป็นผู้ป่วยโรคเอดส์มากกว่าร้อยละ 14 ในปี ค.ศ. 2000<sup>1</sup> เชื้อวัณโรคเป็นเชื้อที่ถูกค้นพบตั้งแต่ปี ค.ศ. 1882 โดย Robert Koch หลังจากมีการค้นพบยารักษาวัณโรคจะพบว่าผู้ป่วยวัณโรคลดลงเป็นอย่างมากในช่วงปี ค.ศ. 1950 ถึงปลายปี ค.ศ. 1980 จนกระทั่งมีบางคนคิดว่าวัณโรคจะหมดปัญหาไปจากโลก แต่หลังจากปี ค.ศ. 1980 มีรายงานของวัณโรคเพิ่มมากขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับการติดเชื้อโรคเอดส์<sup>2</sup> วัณโรคจึงกลับมามีปัญหาอีกครั้งจนกระทั่งในปี ค.ศ. 1993 WHO จึงประกาศวัณโรคเป็นโรคที่ต้องรับผิดชอบต่อทั่วโลก<sup>3</sup> ปัญหาสำคัญอย่างหนึ่งของการรักษาคือวัณโรคคือยา เชื้อวัณโรคที่ดื้อต่อยา Isoniazid (INH) และ Rifampicin (RIF) เป็นอย่างน้อยเรียกว่า Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) ซึ่งถือว่าการติดเชื้อที่รุนแรงที่สุดของวัณโรค<sup>4</sup> WHO ให้คำจำกัดความของวัณโรคคือยาออกเป็น 2 กลุ่ม คือ acquired drug resistance และ primary drug resistance<sup>5</sup> Acquired drug resistance หมายถึงวัณโรคคือยาที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคมาแล้วซึ่งกลุ่ม acquired drug resistance นี้จะรวมถึงผู้ป่วยที่รักษาล้มเหลว (treatment failure) ผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ (relapse) และผู้ป่วยที่ขาดการรักษา (defaulter cases) ส่วน primary drug resistance หมายถึงวัณโรคคือยาที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษา

ก่อนหรือประวัติการรักษาไม่ชัดเจน ในปี ค.ศ. 1994-1997 WHO ได้ทำการสำรวจการดื้อยาของเชื้อวัณโรคต่อยาหลัก (first-line drugs) 4 ตัว คือ Isoniazid (INH), Rifampicin (RIF), Ethambutol (EMB), และ Streptomycin (SM) ใน 35 ประเทศ พบว่าอัตราการเกิด acquired drug resistance มากกว่า primary drug resistance<sup>6</sup> ผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษามาก่อนจะมีการดื้อต่อยาต้านวัณโรคอย่างน้อยหนึ่งชนิดร้อยละ 9.9 (ร้อยละ 2 ถึง 41) โดยดื้อต่อ INH ร้อยละ 7.3, SM ร้อยละ 6.5, RIF ร้อยละ 1.8 และ EMB ร้อยละ 1 ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนจะมีการดื้อต่อยาวัณโรคอย่างน้อยหนึ่งชนิดร้อยละ 36 (ร้อยละ 5.3 ถึง 100) พบ primary MDR-TB ร้อยละ 1.4 (ร้อยละ 0 ถึง 14.4) และเป็น acquired MDR-TB ร้อยละ 13 (ร้อยละ 0 ถึง 54) ส่วนในประเทศไทยจากการสำรวจของ WHO ในปี ค.ศ. 1996-1997 พบ primary drug resistance ต่อ INH ร้อยละ 11.5, RIF ร้อยละ 16.8, EMB ร้อยละ 9.9, SM ร้อยละ 18.3 และ primary MDR-TB ร้อยละ 3.8 จะเห็นได้ว่าประเทศไทยมีปัญหา primary MDR-TB สูงกว่าโดยเฉลี่ยของทั่วโลก และปัญหาสำคัญอีกอย่างหนึ่งคือมีปัญหาดื้อต่อยา RIF ค่าเฉลี่ยสูงคือร้อยละ 16.8 เมื่อเทียบกับโดยเฉลี่ยของทั่วโลกคือ ร้อยละ 1.8

### กลไกการเกิดวัณโรคคือยา

โดยธรรมชาติเชื้อวัณโรคเมื่อแบ่งตัวมากขึ้นจะมีการผ่าเหล่าปนแท่งโครโมโซม (chromosomal mutation)<sup>7</sup> เช่น จะพบว่าเชื่อดื้อต่อยา RIF ประมาณ 1 ครั้งต่อการแบ่งตัว 10<sup>8</sup> หรือโอกาส 10<sup>-8</sup> เชื่อดื้อต่อ INH, SM, EMB, kanamycin และ para-aminosalicylic acid ประมาณ 10<sup>-6</sup> และเชื่อดื้อต่อ ethionamide, capreomycin, cycloserine และ thiacetazone ประมาณ

$10^3$  ดังนั้น การดื้อยาของเชื้อวัณโรคจึงขึ้นกับปริมาณเชื้อและอัตราการแบ่งตัวของเชื้อ ผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้ออยู่ปริมาณมากจึงมีโอกาสที่จะเกิดเชื้อดื้อยาได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีเชื้ออยู่ปริมาณน้อย เช่น ถ้าภาพรังสีทรวงอกมีลักษณะเป็นโพรงจะพบว่าเชื้ออยู่มากกว่า  $10^9$  และหลักการรักษาวัณโรคจึงต้องให้ยาหลายชนิดร่วมกันเพื่อให้โอกาสที่เชื้อจะดื้อยาน้อยลง ในทางตรงกันข้ามการให้ยารักษาวัณโรคเพียงชนิดเดียวจะทำให้เกิดเชื้อดื้อยาที่ใช้ไม่ได้ในที่สุด

การดื้อยาของเชื้อที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาด้านวัณโรคมาก่อน เรียกว่า primary drug resistance ความชุกของ primary drug resistance จึงขึ้นกับการฆ่าเชื้อที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติของเชื้อในชุมชนนั้น ๆ ประเทศที่มีนโยบายควบคุมและรักษาวัณโรคระดับชาติได้ผล เช่น ประเทศเกาหลี ประเทศแทนซาเนีย จะพบว่ามี primary MDR-TB น้อยกว่าร้อยละ 1<sup>9</sup> ส่วน acquired drug resistance ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาด้านวัณโรคมาก่อน สาเหตุการเกิดส่วนใหญ่เกิดจากแพทย์ให้ระบบยาในการรักษาวัณโรคไม่เหมาะสม หรือผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ พบว่ามีรายงานของ acquired MDR-TB ค่อนข้างสูงในบางพื้นที่ เช่น นิวยอร์ก (อเมริกา) พบร้อยละ 30.1 และประเทศเนปาล พบร้อยละ 48<sup>8</sup> รูปที่ 1<sup>9</sup> แสดงถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านวัณโรคจะพบว่า INH และ RIF เป็นยาหลักที่สำคัญในการรักษาวัณโรค ดังนั้นถ้าเชื้อดื้อยาทั้งสองดังกล่าว จะทำให้การเลือกใช้อาหารรักษายากยิ่งขึ้น การป้องกันไม่ให้เกิด MDR-TB จึงเป็นหนทางที่ดีที่สุดโดยเลือกระบบยาให้เหมาะสม และผู้ป่วยรับประทานยาสม่ำเสมอ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาด้านวัณโรคหลายชนิดร่วมกัน แต่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอก็จะเกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า “killing

and regrowth” โดยช่วงที่ระดับยาสูงเพียงพอจะเกิดการฆ่าเชื้อและในช่วงที่ระดับยาดำลงเชื้อจะกลับเติบโตเพิ่มขึ้น ดังนั้น ปรากฏการณ์นี้จะขึ้นกับความเข้มข้นของยาที่ลดต่ำกว่า inhibitory concentration และช่วงระยะเวลาดังกล่าว (lag period) ของยาแต่ละชนิดในช่วงที่เชื้อกลับเติบโตใหม่ ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง acquired และ primary drug resistance ดังรูปที่ 2<sup>10</sup> เชื้อวัณโรคจะมีการฆ่าเหล่าเกิดขึ้นโดยธรรมชาติ การเกิด acquired drug resistance เป็นผลจากผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอทำให้เกิดการคัดเลือกสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา เมื่อสายพันธุ์ที่ดื้อยาแพร่ระบาดไปสู่บุคคลอื่นก็จะเป็น primary drug resistance ที่ดื้อต่อยามากขึ้น

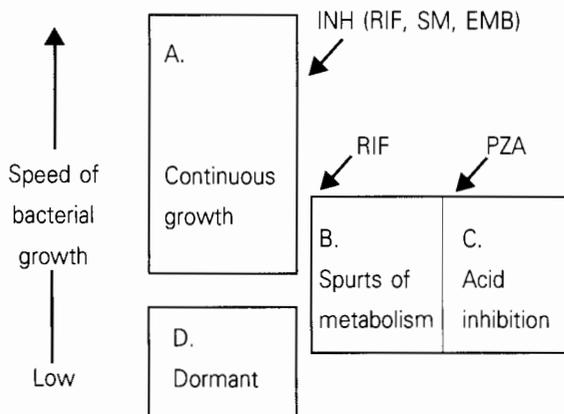
เมื่อเกิดปัญหาเชื้อดื้อยาวัณโรคเกิดขึ้น ปัจจุบันทางการแพทย์ได้ค้นพบตำแหน่งการฆ่าเหล่าบนแท่งโครโมโซมที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาของเชื้อแต่ละชนิด ดังตารางที่ 1<sup>11</sup> กลไกการดื้อยาของ INH และ EMB เกิดจากการฆ่าเหล่าของโครโมโซมตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการสร้างผนังเซลล์ (cell wall) ของเชื้อ ยา SM ตำแหน่งฆ่าเหล่าเกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนของเชื้อ ส่วน RIF และ fluoroquinolone ตำแหน่งฆ่าเหล่าเกี่ยวข้องกับการสร้างกรดนิวคลีอิก (nucleic acid) ของเชื้อ โดยโครโมโซมที่เกี่ยวข้องของ INH ประมาณร้อยละ 50 อยู่ที่จีน kat G<sup>12</sup> ส่วน RIF ประมาณร้อยละ 98 อยู่ที่จีน rpo B<sup>13</sup> ดังนั้นการตรวจจีน rpo B จะเป็นประโยชน์ในการบ่งชี้ว่าเชื่อนั้นดื้อต่อยา RIF

**ปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการวัณโรคดื้อยา และ MDR-TB คือ**

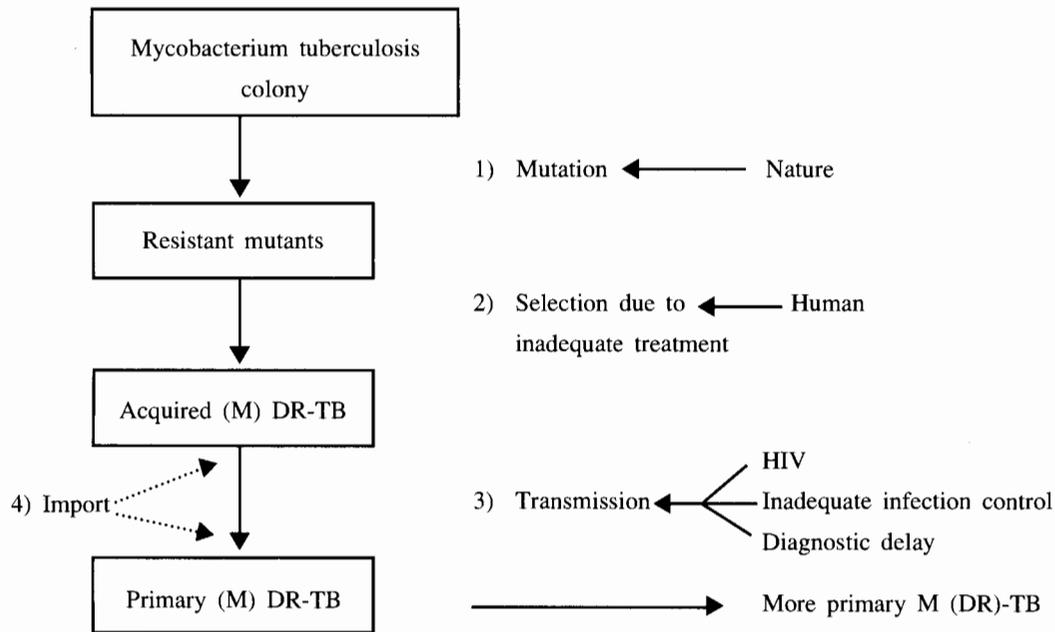
1. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่ถูกต้อง เนื่องจากจากรัฐบาลไม่มียาให้เพียงพอ ระบบยาที่แพทย์ใช้ไม่เหมาะสม หรือผู้ป่วยเองรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ
2. มีอุบัติการของเอดส์เพิ่มขึ้น ผู้ที่ติดเชื้อเอดส์มีโอกาสเกิดวัณโรคดื้อยาหรือ MDR-TB มากกว่าคนทั่วไปประมาณ 4 เท่า<sup>14</sup>
3. การติดต่อจากผู้ป่วยที่มีเชื้อวัณโรคดื้อยา ทำให้มีการแพร่ระบาดในชุมชนหรือโรงพยาบาล

**สถานการณ์ในประเทศไทย**

จากการรายงานของโรงพยาบาลโรคทรวงอก ได้รวบรวมผู้ป่วยในช่วงปี ค.ศ. 1988-1993<sup>15</sup> ผู้ป่วย 406 ราย ที่เป็นวัณโรคและมีการติดเชื้อเอดส์ พบว่า ผลการทดสอบเชื้อดื้อยาก่อนการรักษาโดยดื้อต่อ INH ร้อยละ 13.8, RIF ร้อยละ 8.9, EMB ร้อยละ 1.5, SM ร้อยละ 15.8 และ MDR-TB ร้อยละ 2.7 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยวัณโรคกลุ่มควบคุม 475 ราย ที่ไม่มีการติดเชื้อเอดส์ มีผลดื้อต่อ INH ร้อยละ 12.8, RIF ร้อยละ 10.9, EMB ร้อยละ 0.4, SM ร้อยละ 9.7 และ



รูปที่ 1 Hypothesis for sterilising activity<sup>9</sup>



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่าง acquired และ primary drug resistance<sup>10</sup>

ตารางที่ 1 ยีนที่ควบคุมการดื้อยาและกลไกการดื้อยา<sup>11</sup>

ยา	ยีนที่ควบคุม	กลไกการดื้อยา
1. INH	kat G, inh A, aph C	Inhibition of mycolic acid biosynthesis
2. RIF	rpoB	inhibition of transcription
3. SM	rpsL, rrS	Inhibition of protein synthesis
4. EMB	embAB	Inhibition of arabinogalactan and lipoarabinomannan biosynthesis
5. PZA	pcnA	unknown
6. Fluoroquinolone	gyrA	Inhibition of the DNA gyrase

MDR-TB ร้อยละ 2.7 จากรายงานนี้ พบว่าความชุกของวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโรคเอดส์ในประเทศไทย ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ยกเว้น streptomycin ส่วนอุบัติการณ์การวัณโรคดื้อยาหลายขนานจากโรงพยาบาลรามารัตติซึ่งรวบรวมผู้ป่วยในช่วงปี ค.ศ.1990-1994 พบร้อยละ 5.2<sup>16</sup> ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยาหลายขนานจากรายงานนี้คือประวัติการได้รับการรักษามาก่อนโดยเฉพาะกลุ่มที่มีการรักษาล้มเหลวหรือกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือน ในช่วงปี ค.ศ.

1996 โรงพยาบาลโรคทรวงอกได้ทำการทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคที่เพาะเชื้อขึ้นจากผู้ป่วย 1861 สายพันธุ์<sup>17</sup> ผลพบว่า primary drug resistance ต่อ INH ร้อยละ 8.3, RIF ร้อยละ 12.6, EMB ร้อยละ 0.8, SM ร้อยละ 6.6, ofloxacin ร้อยละ 1.8, kanamycin ร้อยละ 1.1 และ MDR-TB ร้อยละ 4.2 ส่วน acquired drug resistance ต่อ INH ร้อยละ 29.2, RIF ร้อยละ 43, EMB ร้อยละ 4.8, SM ร้อยละ 21.1, ofloxacin ร้อยละ 9.7, kanamycin ร้อยละ 8.1 และ MDR-TB ร้อยละ 25.2 จะเห็นได้ว่าปัญหาวัณโรคดื้อยาเริ่มมีแนวโน้มมากขึ้นโดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น acquired drug resistance ต่อยา rifampicin และ acquired MDR-TB ในผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อโรคเอดส์ได้มีการศึกษาต่อมาโดยความร่วมมือของโรงพยาบาลโรคทรวงอกและศูนย์ควบคุมโรคติดต่อประเทศสหรัฐอเมริกาโดยศึกษาระหว่างปี ค.ศ.1995 และ 1996 ในผู้ป่วยของโรงพยาบาลโรคทรวงอกพบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อโรคเอดส์จะมีอัตราการดื้อยา INH, RIF และ MDR-TB สูงกว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่มีการติดเชื้อโรคเอดส์ แต่สำหรับการดื้อยา SM และ EMB ไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างผู้ป่วยวัณโรคที่มีหรือไม่มีติดเชื้อโรคเอดส์<sup>18</sup> กล่าวคือในประเทศไทยผู้ป่วยที่ติดเชื้อโรคเอดส์มีโอกาสติดเชื้อ MDR-TB สูงกว่าคนทั่วไปเช่นเดียวกับในต่างประเทศ

### การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ<sup>19, 20</sup>

ผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยวัณโรคดื้อยาควรส่งเสมหะหรือ

สิ่งส่งตรวจเพาะเชื้อพร้อมกับทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษามาก่อน ผู้ป่วยที่สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคคือยา ผู้ป่วยที่ติดเชื้อโรคเอดส์ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค IRZE มาแล้วมากกว่า 2 เดือน ยังให้ผลเสมหะเป็นบวก หรือผลเสมหะเป็นบวกอีกภายหลังจากที่เคยเป็นลบมาแล้ว การเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาโดยวิธีมาตรฐานจะใช้เวลามากกว่า 6-8 สัปดาห์ ในการรายงานผล วิธีดังกล่าวคือการเพาะเชื้อบนอาหารแข็ง Lowenstein - Jensen (LJ) media เมื่อมีเชื้อขึ้นจะนำไปทดสอบว่าเป็นเชื้อวัณโรคโดยวิธีทดสอบทางชีวเคมี (biochemical test) ซึ่งเชื้อวัณโรคจะให้ผลบวกเมื่อทดสอบด้วย niacin และ nitrate และให้ผล unstable catalase test หลังจากนั้นจึงนำไปทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ที่ใช้กันอยู่ทั่วไปคือวิธี proportional method, วิธี absolute concentration และวิธี resistance ratio วิธี proportion method เป็นวิธีการเปรียบเทียบ ดูการเจริญเติบโตของเชื้อบนอาหารแข็งที่มีและไม่มียาต้านวัณโรค ถ้าโคโลนีบนอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียามีปริมาณมากกว่าร้อยละ 1 ของโคโลนีบนอาหารเลี้ยงเชื้อที่ไม่มียาก็คือพิจารณาว่าเชื้อต่อยาดังกล่าว วิธี proportional method นี้เป็นวิธีที่ใช้บ่อยที่สุด สำหรับวิธี absolute concentration นั้นจะเพาะเลี้ยงเชื้อบนอาหารแข็งที่มียาต้านวัณโรคแต่ละชนิดเพียงความเข้มข้นเดียว แล้วดูว่ามีเชื้อเจริญหรือไม่ ถ้ามีโคโลนีขึ้นก็แสดงว่าเชื้อต่อยาด้านวัณโรคชนิดนั้น วิธี resistance ratio เป็นการหา ratio ระหว่าง MIC ของเชื้อที่จะทดสอบ (unknown) กับ MIC ของเชื้อมาตรฐาน (control หรือ standard strain) และถือเอาสัดส่วนที่มีค่าเกินกว่า 4 เป็นค่าที่แสดงว่าเชื้อต่อยา ปัจจุบันมีความพยายามที่จะตรวจและวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการให้รวดเร็วขึ้น โดยการเพาะเลี้ยงเชื้อในอาหารเหลว เช่น Middlebrook 7H9 แล้วตรวจสอบว่ามีเชื้อเจริญโดยใช้ radioactive substrate (<sup>14</sup>C- labelled CO<sub>2</sub>) หรือ fluorescence หรือ color หรือการตรวจการเปลี่ยนแปลงความดันของก๊าซ O<sub>2</sub> และ CO<sub>2</sub> ซึ่งจะใช้เวลาเพียง 10-12 วัน ก็สามารถตรวจพบได้ วิธีนี้ได้แก่ BACTEC 460, BACTEC 9000 MB, MB/Bac T system, BACTEC MGIT 960 และ ESP Myco II เมื่อมีเชื้อเจริญก็นำมาทดสอบว่าเป็นเชื้อวัณโรคโดยวิธี NAP (para-nitro- $\alpha$ -acetamino- $\beta$ -hydroxypropriophenone) differentiation test โดย NAP จะยับยั้งการเจริญเติบโตของ M. tuberculosis complex แต่ไม่ยับยั้งการเจริญของ non-tuberculous mycobacteria (ใช้เวลา 4-7 วัน) ซึ่งปัจจุบันวิธีนี้เป็นส่วนหนึ่งของ BACTEC 460 system หรือถ้าต้องการได้ผลรวดเร็วยิ่งขึ้นอาจใช้ DNA probe ต่อเชื้อ M.tuberculosis complex ซึ่งใช้เวลา 2-3 ชั่วโมงก็ทราบผล ส่วนการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาที่ให้ผลรวดเร็วกว่าวิธีเดิมได้แก่

1. BACTEC method<sup>21</sup> โดยนำเชื้อไปเจริญในอาหารเหลว Middlebrook 7H9 ที่มีความเข้มข้นของยาต้านวัณโรคแต่ละชนิดที่มีความเข้มข้นหนึ่ง และมี radiolabelled substrate เพื่อตรวจว่ามีเชื้อเจริญขึ้นหรือไม่ ถ้าอัตราการเจริญของเชื้อในหลอดที่มียาอยู่มากกว่าอัตราการเจริญของเชื้อที่ถูกทำให้เจือจางลง 1:100 inoculum ในหลอดที่ไม่มียาแสดงว่าเชื้อต่อยาด้านวัณโรคชนิดนั้น ๆ ปัจจุบันที่มีขายในท้องตลาดสามารถทดสอบความไวของเชื้อต่อยาได้ 5 ชนิดคือ SM, RIF, INH, EMB และ PZA ซึ่งเป็นยาหลักที่ใช้รักษาวัณโรค วิธีนี้ใช้เวลา 5-7 วัน ดังนั้นสามารถรายงานผลความไวของเชื้อต่อยาแต่ละชนิดได้ภายใน 3-4 สัปดาห์หลังจากที่ห้องปฏิบัติการได้รับสิ่งส่งตรวจ ข้อจำกัดของวิธีนี้คือทดสอบได้เฉพาะยาหลักและราคาค่อนข้างแพง นอกจากนั้นวิธี BACTEC system นี้ยังสามารถนำมาใช้หา minimal inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อต่อยาแต่ละชนิดได้

2. E-test susceptibility testing<sup>22</sup> โดยเตรียมเชื้อให้เจริญบนอาหารแข็ง Middlebrook 7H11 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะวางแผ่น E-test strips แต่ละแผ่นจะมียาแต่ละชนิดคือ INH, RIF, EMB, และ SM ซึ่งมีความเข้มข้นของยา 15 ความเข้มข้นโดยถูกทำให้เจือจางลงทีละ 2 เท่า (two-fold dilutions) โดย INH, EMB และ SM จะมีความเข้มข้นของยาดังแต่ 0.016 ถึง 256 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และยา RIF จะมีความเข้มข้นของยาดังแต่ 0.002 ถึง 32 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร หลังจากวางแผ่น E-test strips แล้วนำไปเพาะเชื้อต่ออีก 5-10 วัน จุดตัดระหว่างตำแหน่งของเชื้อไม่ขึ้นและเชื้อขึ้นบน E-test strips จะเป็น MIC ของยาซึ่งจะนำไปแปลผลต่อว่าเชื้อคือหรือไวต่อยา ข้อเสียของวิธีนี้คือจะต้องเปิดอาหารเลี้ยงเชื้อเพื่อวาง E-test strips ซึ่งต้องทำด้วยความระมัดระวังเนื่องจากอาจจะมีการแพร่กระจายของเชื้อได้ นอกจากนั้นยังมีบางรายงานว่ามี false - resistance จึงควรทำการทดสอบมาตรฐานร่วมด้วย ข้อดีคือง่ายและรวดเร็ว แต่ราคาค่อนข้างแพง

3. Microplate - based Alamar Blue assay (MABA)<sup>23</sup> โดยนำเชื้อไปเจริญในอาหารเหลว Middlebrook 7H9 ที่มียา INH, RIF, SM และ EMB ที่ถูกเจือจางลงด้วยความเข้มข้นต่าง ๆ กันบน microplate ใช้ปฏิกิริยา oxidation-reduction ของสีในการตรวจดูว่ามีเชื้อเจริญ ถ้าเป็นสีฟ้าแสดงว่าไม่มีการเจริญของเชื้อถ้าเป็นสีชมพูแสดงว่ามีการเจริญของเชื้อ ทำให้สามารถหาค่า MIC ของเชื้อต่อยาแต่ละชนิดได้ โดย MIC คือค่าความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุดที่ยับยั้งการเปลี่ยนสีจากสีฟ้าเป็นสีชมพู วิธีนี้ง่าย ราคาถูก และสามารถรายงานผลได้ภายใน 8 วัน

4. Genotyping assay<sup>24,25</sup> เช่นการตรวจหา rifampicin-

resistant mutants จากสิ่งส่งตรวจโดยตรงโดยวิธี polymerase chain reaction single-stranded conformation polymorphism (PCR-SSCP) ซึ่งใช้เวลาเพียง 1 วัน หรือการตรวจหาจีน rpoB ซึ่งเกี่ยวข้องกับการดื้อยา RIF ร้อยละ 98

จากที่กล่าวมาทั้งหมดจะเห็นว่าวิธีการส่วนใหญ่จะทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาเมื่อมีเชื้อเจริญบนอาหารเลี้ยงเชื้อก่อนซึ่งเรียกว่า indirect test และส่วนใหญ่ยังมีราคาค่อนข้างแพงเมื่อเทียบกับวิธีมาตรฐาน สำหรับประเทศที่กำลังพัฒนามีการแนะนำการเพาะเชื้อโดย Heifets L และคณะ<sup>26</sup> โดยการเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาจากสิ่งส่งตรวจโดยตรงเรียกว่า direct test สิ่งส่งตรวจที่ย้อม AFB ได้ผลบวกจะนำมาเพาะเชื้อบนอาหารแข็ง Middle brook 7H11 ที่มียาด้านวัณโรคยาหลัก วิธีนี้ราคาถูก และสามารถบอกผลได้ภายใน 3-4 สัปดาห์หลังจากห้องปฏิบัติการได้รับสิ่งส่งตรวจ ซึ่งมีประโยชน์ต่อแพทย์ในการปรับเปลี่ยนยาในการรักษา ส่วนเชื้อที่ย้อม AFB ได้ผลบวกจะต้องนำไปเพาะเชื้อต่อเพื่อทดสอบว่าเป็นเชื้อวัณโรคหรือ non-tuberculous mycobacterium

### การรักษา

ในกรณีที่สงสัย MDR-TB ผู้ป่วยมักจะต้องได้รับยา 5, 6 หรือ 7 ชนิดจนกว่าจะทราบผลการเพาะเชื้อและผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ยาที่เลือกใช้อาจเป็นยาหลักหรือยาสารรองดังตารางที่ 2 และ 3<sup>27,29</sup> การเลือกใช้อาชนิดใดขึ้นกับ

ประวัติการรักษามาก่อนหน้านี้ว่าเคยได้รับยาชนิดใดมาก่อน และคาดว่าเชื้อยังไวต่อยาชนิดใด ยาบางชนิดอาจจะมีการดื้อยาข้ามจำพวกได้ (cross resistance) เช่น thiacetazone และ ethionamide ยาในกลุ่ม fluoroquinolone เช่น ofloxacin, ciprofloxacin, และ sparfloxacin และ levofloxacin ยาในกลุ่ม rifamycin derivative เช่น rifampicin, rifabutin และ rifapentine ส่วนในกลุ่ม aminoglycoside นั้น เชื้อที่ดื้อต่อ streptomycin จะยังคงไวต่อ kanamycin และ amikacin เชื้อที่ดื้อต่อ kanamycin จะดื้อต่อ amikacin เชื้อที่ดื้อต่อ kanamycin และ amikacin จะดื้อต่อ streptomycin และเชื้อที่ดื้อต่อ streptomycin, kanamycin และ amikacin จะยังคงไวต่อ capreomycin กล่าวโดยสรุปแล้วหลักการรักษา MDR-TB โดยทั่วไปคือ<sup>21, 27, 28, 29</sup>

1. เพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัย MDR-TB ก่อนให้การรักษาแบบ MDR-TB
2. ไม่ควรเพิ่มยาทีละ 1 ชนิดเข้าไปในระบบยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิมที่คิดว่าไม่ได้ผล (failing regimen) ให้ยาใหม่อย่างน้อย 3 ชนิดขึ้นไปผู้ป่วยไม่เคยได้รับมาก่อนและคิดว่ายังไวต่อยาแทนที่หรือร่วมกับระบบยาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อน จนกระทั่งทราบผลเพาะเชื้อและผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ควรให้ยาชนิดในกลุ่ม aminoglycoside ร่วมด้วยในระยะแรกและให้ต่ออีก 2 เดือน หลังจากผลเพาะเชื้อให้ผลลบ ซึ่งส่วนใหญ่แล้วมักจะต้องฉีดยา aminoglycoside ร่วมด้วยใน 4-6 เดือนแรกโดยอาจจะฉีดทุกวันหรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์

ตารางที่ 2 ยาหลักที่ใช้ในการรักษาวัณโรค<sup>27, 29</sup>

ยาหลัก (first-line drugs)	ขนาดยา		ผลข้างเคียง
	ใช้ทุกวัน	ใช้สัปดาห์ละ 3 ครั้ง	
1. Isoniazid (INH)	300 มก/วัน	10 มก/กก (8-12)	ตับอักเสบ, ปลายประสาทชา
2. Rifampicin (RIF)	> 50 กก ให้ 600 มก/วัน < 50 กก ให้ 450 มก/วัน	10 มก/กก (8-12)	ตับอักเสบ, ผื่น, อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (ถ้าได้สัปดาห์ละ 3 ครั้ง)
3. Streptomycin* (SM)	> 50 กก ให้ 1 ก/วัน < 50 กก ให้ 0.75 ก/วัน	15 มก/กก (12-18)	หูตึง, เสียการทรงตัว, พิษต่อไต
4. Pyrazinamide (PZA)	20-30 มก/กก/วัน	35 มก/กก (30-40)	ตับอักเสบ, ผื่น, ปวดข้อ, กรดยูริกสูงขึ้น
5. Ethambutol (EMB)	15-25 มก/กก/วัน	30 มก/กก (25-30)	ตามัว (optic neuritis), ผื่น

\*เป็นยาชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ, ยาอื่นเป็นชนิดรับประทาน

ตารางที่ 3 ยาสำรองที่ใช้ในการรักษาวัณโรค<sup>27,29</sup>

ยาสำรอง (second-line drug)	ขนาดยา	ผลข้างเคียง
1. Thiacetazone	150 มก./วัน	ผื่นชนิด Stevens-Johnson syndrome, คลื่นไส้, อาเจียน
2. Amikacin, Kanamycin, Capreomycin*	15 มก./กก./วัน (หรือ 15 มก./กก. 3 ครั้งต่อสัปดาห์)	หูตึง, เสียการทรงตัว, พิษต่อไต
3. Ethionamide	15-20 มก./กก./วัน	ตับอักเสบ, คลื่นไส้, อาเจียน, ผื่น
4. Cycloserine	15-20 มก./กก./วัน	จิตประสาท (psychosis), ชัก, ผื่น
5. Para-aminosalicylic acid (PAS)	150 มก./กก./วัน	คลื่นไส้, แน่นท้อง, ท้องเสีย, ตับอักเสบ, เกลือเกิน (sodium load)
6. Ofloxacin	400-600 มก./วัน	คลื่นไส้, ปวดศีรษะ
7. Ciprofloxacin	750-1000 มก./วัน	คลื่นไส้, ปวดศีรษะ
8. Levofloxacin	400-600 มก./วัน	คลื่นไส้, ปวดศีรษะ
9. Clofazimine	100-300 มก./วัน	ผิวสีคล้ำ, ปวดท้อง

\* เป็นยาชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ, ยาอื่นเป็นชนิดรับประทาน

3. ควรให้การรักษาแบบ directly observed therapy (DOT) ทุกราย เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาอย่างสม่ำเสมอ

4. ติดตามดูการตอบสนองต่อการรักษาและภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา ตรวจเสมหะหะย้อม AFB ทุกเดือนขณะทำการรักษา

5. เมื่อทราบผลความไวของเชื้อต่อยา ปรับยาโดยให้ผู้ป่วยได้รับยาน้อย 3 ชนิดที่เชื้อไวต่อยา ให้ยาต่อ 18-24 เดือน หลังจากเสมหะเพาะเชื้อไม่ขึ้น โดยส่วนใหญ่ มักต้องให้ยานานมากกว่าหรือเท่ากับ 24 เดือน

6. การผ่าตัดจะทำในกรณีที่รอยโรคเป็นเฉพาะที่และผู้ป่วยมีสภาพร่างกายทนต่อการผ่าตัดได้ ผู้ป่วยควรรับประทานยาน้อย 2-3 เดือน ก่อนการผ่าตัด และควรให้ยาต่อ 18-24 เดือน หลังการผ่าตัด

จะเห็นได้ว่ายาที่ใช้ในการรักษาโดยเฉพาะยาสำรองมีประสิทธิภาพสู้ยาหลักไม่ได้ นอกจากนั้นยังมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาสูงกว่า ผู้ป่วยต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงและระยะเวลาในการรักษานาน ผลการรักษาจากการรายงานของ Goble M และคณะ<sup>30</sup> โดยให้ยาน้อย 3 ชนิดที่ไม่เคยได้รับมาก่อนโดยเป็นยาฉีด 1 ชนิดและยารับประทานอย่างน้อย 2 ชนิดพบว่าร้อยละ 65 ได้ผลคือ เสมหะเพาะเชื้อไม่ขึ้นอย่างน้อย 3 เดือนติดต่อกัน ในกลุ่มที่ได้ผลนี้พบว่ามีบางรายกลับเป็นซ้ำ ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 56 เท่านั้นที่ได้ผลจากการรักษาหลังจากติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย

นาน 51 เดือน มีรายงานผลของการรักษาในระยะต่อมาพบว่าวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโรคเอดส์ได้ผลไม่ดีเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อไวรัสโรคเอดส์<sup>31,32</sup> กล่าวคืออัตราตายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโรคเอดส์ร้อยละ 72 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อไวรัสโรคเอดส์ร้อยละ 20 อย่างมีนัยสำคัญ<sup>32</sup> ผลของการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อไวรัสโรคเอดส์ได้ผลค่อนข้างดีคือร้อยละ 96<sup>33</sup> ปัญหาที่สำคัญคือการวินิจฉัยและการเริ่มการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมค่อนข้างช้าระยะเวลาในการรักษานาน และค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง

## การป้องกัน

การป้องกันการเกิดวัณโรคดื้อยาเป็นสิ่งที่ดีที่สุด ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคครั้งแรก ควรให้การรักษาแบบ Directly observed therapy short course regimen (DOTS)<sup>34</sup> คือให้การรักษาด้วย 2IRZE+4IR โดยอยู่ในความดูแลของเจ้าหน้าที่สาธารณสุข หรือญาติ เพื่อให้แน่ใจว่าได้รับยาอย่างสม่ำเสมอ ส่วนยาต้านวัณโรคที่อยู่ในรูปยาเม็ดที่มียาหลายชนิดรวมกันในเม็ดเดียว (fixed dose combination pill) อาจจะมีประโยชน์ในการเพิ่มความสม่ำเสมอในการรับประทานยาของผู้ป่วยเนื่องจากจำนวนเม็ดยาที่จะรับประทานแต่ละครั้งจะลดลง<sup>35</sup> แต่จะต้องระวังเรื่องขนาดของยาแต่ละชนิดที่ผสมอยู่เป็นขนาดที่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย การดูดัชนีและระดับของยาแต่ละชนิดในเลือด

เมื่อผู้ป่วยรับประทานยาที่อยู่ในรูปเม็ดยาที่มียาหลายชนิดร่วมกันไม่แตกต่างจากการรับประทานยาแต่ละชนิดแยกเม็ดต่อกัน ในกรณีนี้ที่สงสัยว่าจะเกิดปัญหาเชื้อดื้อยาการส่งสิ่งตรวจเพาะเชื้อเพื่อทราบความไวของเชื้อดื้อยาจะช่วยทำให้ปรับระบบยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วย การวินิจฉัยด้วยโรคเชื้อดื้อยาได้เร็ว และให้การรักษาด้วยยาได้ถูกต้องจะทำให้โอกาสที่ผู้ป่วยจะแพร่เชื้อลดลง และโอกาสหายสูงขึ้น ควรแนะนำให้ผู้ป่วยปิดปากขณะไอ จาม และแยกผู้ป่วยในระยะแรกเพื่อไม่ให้แพร่เชื้อโดยเฉพาะผู้ป่วยวัณโรคเชื้อดื้อยา เนื่องจากบุคลากรทางสาธารณสุขมีโอกาสติดเชื้อสูงกว่าบุคคลทั่วไป ในตำแหน่งที่มีเชื้ออยู่ปริมาณมาก เช่น ห้องตรวจของวัณโรค ห้องกระตุ้นให้ผู้ป่วยไอเพื่อเก็บเสมหะ ห้องส่องกล้องทางเดินหายใจ ห้องผ่าตัดชิ้นเนื้อที่มีเชื้อวัณโรคการใช้ High-efficiency particulate air (HEPA) filters และแสง ultraviolet (UV-C) จะช่วยลดปริมาณเชื้อลงได้<sup>36</sup> และห้องควรมีระบบระบายอากาศที่เพียงพอ (อย่างน้อย 6 air changes/hour) บุคลากรที่มีโอกาสสัมผัสเชื้อปริมาณมากควรมีการป้องกันการติดเชื้อวัณโรคเช่นการสวมใส่ mask ที่มีประสิทธิภาพในการกรองฝอยละอองขนาด 1 ไมครอนได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 95 หรือการใช้ HEPA respirator<sup>37</sup> การให้วัคซีน BCG ในบุคลากรทางสาธารณสุขสามารถป้องกัน MDR-TB ได้ร้อยละ 26<sup>38</sup> ส่วนยาที่ใช้ในการป้องกันในผู้สัมผัสกับผู้ป่วย MDR-TB ที่แนะนำโดย CDC มีอยู่ 2 สูตรคือ PZA ร่วมกับ EMB หรือ PZA ร่วมกับ ciprofloxacin (หรือ ofloxacin) โดยให้นาน 12-24 เดือน<sup>39</sup> และบุคคลในกลุ่มนี้ควรได้รับการติดตามอาการทางคลินิกและเอ็กซเรย์ปอดเป็นระยะ

## สรุป

สรุปแล้วแนวโน้มของปัญหา MDR-TB มีเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะประเทศที่มีระบบการรักษาวัณโรคระดับชาติยังไม่ดีพอ วัณโรคดื้อยาเป็นปัญหาที่เกิดจากการกระทำของมนุษย์เช่น การให้ยาไม่ถูกต้องหรือรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ดังนั้นจึงสามารถที่จะควบคุมและป้องกันได้ การป้องกันการเกิดวัณโรคดื้อยาจะลดการสูญเสียเงินตราและเวลาในการรักษา และที่สำคัญคือลดการแพร่กระจายของ MDR-TB ไปให้บุคคลอื่น ซึ่งเป็นการลดปัญหาการเกิด MDR-TB ในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis : Morbidity and mortality of worldwide epidemic. JAMA 1995 ; 273: 220-6.
2. Grange JM. Epidemiology and control of mycobacteria disease. In : Grange JM, ed. Mycobacteria and human

- disease. 2<sup>nd</sup> ed. London : Arnold, 1996: 116-37.
3. World Health Organization. Tuberculosis : A global emergency. Geneva : WHO, 1994.
4. McDonald RJ, Reichman LB. Tuberculosis. In : Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlimsky JB, eds. Textbook of Pulmonary Disease. 6 th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven , 1998 : 603-30.
5. WHO/IUATLD Global working group on antituberculosis drug resistance surveillance. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva : WHO, 1997.
6. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis - drug resistance, 1994-1997. N Engl J Med 1998; 338 : 1641-9.
7. Rastogi N, David HL. Mode of action of antituberculous drugs and mechanisms of resistance in Mycobacterium tuberculosis. Res Microbiol 1993; 144: 133-43.
8. Chaulet P, Raviglione M, Bustreo F. Epidemiology, control and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Drugs 1996; 52: 103-8.
9. Michison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1996; 2: 10-5.
10. Lambegts-Van, Weczenbeek CSB. Drug resistant tuberculosis. In : Wilson R, ed. Tuberculosis : European respiratory monograph. London : Sheffred, 1997: 298-326.
11. Telenti A. Genetics of drug resistance in tuberculosis. In : Iseman MD, Huitt GA, eds. Clinics in Chest Medicine : tuberculosis. Philadelphia : W.B. Saunders, 1997: 55-64.
12. Hegm B, Alzari PM, Honore N. Missense mutations in the catalase - peroxidase gene, kat G, are associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis. Mol Microbiol 1995; 15: 235-45.
13. Cole ST. Rifamycin resistance in mycobacteria. Res Microbiol 1996 ; 147 : 48-52.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and treatment of tuberculosis among patient infected with Human Immunodeficiency virus : Principles of therapy and revised recommendations. MMWR 1998; 47: RR20.
15. Hongthiamthong P, Chuchottaworn C, Amatayakul N. Prevalence of drug resistance in thai human immunodeficiency virus seropositive tuberculosis patients. J Med Assoc Thai 1994; 77: 363-7.
16. Thanakitcharu S, Charoenpan P, Kiatboonsri S, Saenghiranvattana S, Prajaktam R. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) at Ramathibodi Hospital : Current status. Thai J Tuberc Chest Dis 1996; 17: 209-15.
17. Riantawan P, Punnotok J, Chaisuksuan R, Pransujarit V. Resistance of Mycobacterium tuberculosis drugs in the central region of Thailand, 1996. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 616-20.
18. Punnotok J, Pumprueg U, Naiwattanukul T. HIV infection and TB associated with injecting drug use and resistant M.TB. Bangkok, Thailand. Abstract 13264. The 12<sup>th</sup> World conference, Geneva, June 28-July 3, 1998.

19. Van der Kuyp F. The microbiology of mycobacteria. In : Fishman AP, ed. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3<sup>rd</sup> ed. New York : McGraw-Hill, 1998 : 2441-5.
20. Heifets L. Mycobacteriology laboratory. In : Iseman MD, Huitt GA, eds. Clinics in Chest Medicine : tuberculosis. Philadelphia : W.B. Saunders 1997: 35-53.
21. Bradford WZ, Daled CL. Multiple drug-resistant tuberculosis. Infectious Disease Clinics of North America 1998; 12: 157-73.
22. Wanger A, Mills K. Testing of Mycobacterium tuberculosis susceptibility to Ethambutol, Isoniazid, Rifampin, and Streptomycin by using E test. J clin Microbiol 1996; 34: 1672-6.
23. Franzblau SG, Witzig RS, McLaughlin JC, Torrers P, Madico G, Hernandez A, et al. Rapid, low-technology MIC determination with clinical Mycobacterium tuberculosis isolates by using the Microplate Alamar Blue Assay. J Clin Microbiol 1998; 36: 362-6.
24. Martin-Casabona N, Mimo DX, Gonzalez T, Rossello J, Arealis L. Rapid method for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis by using DNA probes. J Clin Microbiol 1997; 35: 3521-5.
25. Goyal M, Shaw RJ, Banerjee DK, Coker RJ, Robertson BD, Young DB. Rapid detection of multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 1997; 10: 1120-4.
26. Heifets L, Lindholm-Levy P. Dilemmas and realities in the laboratory diagnosis of tuberculosis in low income countries. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 88-9.
27. Dutt AK, Stead W. The treatment of tuberculosis. In : LoBue PA, Catanzaro A, Dutt AK, Stead W, eds. Disease-a-Month : tuberculosis. St.Louis : Mosby-Year Book, 1997 : 247-68.
28. Crofton SJ, Chaulet P, Maher D. Guideline for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210. Geneva : WHO, 1997.
29. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ร่วมกับกรมควบคุมโรคติดต่อกระทรวงสาธารณสุขและสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาวัณโรคในประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 2 (ฉบับปรับปรุง). กุมภาพันธ์ 2543.
30. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh RJr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Engl J Med 1993; 328: 527-32.
31. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France : A nationwide case-control study. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 587-93.
32. Park MM, Davis AL, Schluger NW, Cohen H, Rom WN. Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993 : Prolonged survival with appropriate therapy. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 317-24.
33. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, EL-Sadr W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. N Engl J Med 1995; 333: 907-11.
34. Chaisson RE, Coberly JS, DeCock KM. DOTS and drug resistance : a silver lining to a darkening cloud. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 1-3.
35. Sbarbaro JA. Multidrug-resistant tuberculosis : it is time to focus on the private sector of medicine. Chest 1997; 111: 1149-51.
36. Davis YM, McCray E, Simone PM. Hospital infection control practice for tuberculosis. In : Iseman MD, Huitt GA, eds. Clinics in chest medicine : tuberculosis. Philadelphia : W.B. Saunders, 1997 : 19-33.
37. Fennelly KD. Personal respiratory protection against mycobacterium tuberculosis. In : Iseman MD, Huitt GA, eds. Clinics in chest medicine : tuberculosis. Philadelphia : W.B. Saunders, 1997 : 1-17.
38. Stevens JP, Daniel JM. Bacilli Calmette-Guerin immunization of health care workers exposed to multidrug resistant tuberculosis : A decision analysis. Tuberc Lung Dis 1996; 77 : 315-321.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Management of persons exposed to multi-drug resistant tuberculosis. MMWR 1992; 40: 61-71.

