



Received date: April 20, 2026

Revised date: May 29, 2026

Accepted date: June 02, 2026

อุบัติการณ์ของจีโนไทป์ N-acetyltransferase 2 ในผู้ป่วยวัณโรค ในโรงพยาบาลจังหวัดภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย

ธัมฤกษ์ แสงเงิน^{1*}, วณิดา แสนเมือง²

¹กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลร้อยเอ็ด อำเภอเมือง จังหวัดร้อยเอ็ด 45000

²กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลร้อยเอ็ด อำเภอเมือง จังหวัดร้อยเอ็ด 45000

Incidence of N-acetyltransferase 2 Genotype Testing of Tuberculosis Patients in a Provincial Hospital, Northeastern of Thailand

Thamarerk Sangnguan^{1*}, Wanida Sanmuang ²

¹Department of Internal Medicine, Roi Et Hospital, Mueang District,
Roi Et Province, Thailand 45000

²Department of Pharmacy, Roi Et Hospital, Mueang District, Roi Et Province,
Thailand 45000

DOI: <https://doi.org/10.64960/srimedj.v41i5.271706>

บทคัดย่อ

ภูมิหลังและวัตถุประสงค์: ความแปรผันทางพันธุกรรมของจีน N-acetyltransferase 2 (NAT-2 gene) มีบทบาทสำคัญต่อการเมตาบอไลซ์ยา isoniazid และสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรค การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และการกระจายของจีโนไทป์ NAT2 รวมถึงความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรค

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการตรวจ NAT-2 gene ในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2566 จำนวน 343 ราย วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและ Chi-square test

ผลการศึกษา: จากผู้ป่วยทั้งหมด 343 ราย พบการกระจายของชนิด acetylator ดังนี้ กลุ่ม intermediate acetylator ร้อยละ 43.1, ultra-slow acetylator ร้อยละ 34.4, rapid acetylator ร้อยละ 13.7 และ slow acetylator ร้อยละ 8.7 เมื่อพิจารณาภาวะตับอักเสบ พบว่ากลุ่ม rapid และ intermediate acetylator มีอัตราการเกิดต่ำ ร้อยละ 11.9 และ 15.5 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่ม slow และ ultra-slow acetylator มีอัตราการเกิดสูงอย่างชัดเจน ร้อยละ 51.9 และ 50.4 ตามลำดับ นอกจากนี้ ผู้ป่วยในกลุ่ม rapid และ intermediate acetylator ส่วนใหญ่สามารถใช้นาตามาตรฐานได้ ขณะที่กลุ่ม slow และ ultra-slow acetylator มีแนวโน้มต้องปรับขนาดยา โดยเฉพาะการลดขนาด isoniazid หรือเปลี่ยนสูตรการรักษา เนื่องจากการเกิดภาวะตับอักเสบ

Citation example: Sangnguan T, Sanmuang W. Incidence of N-acetyltransferase 2 genotype of tuberculosis patients in a provincial hospital, Northeastern of Thailand. Srinagarind Med J 2026;41(5):594-06. doi:0.64960/srimedj.v41i5.271706

*Corresponding author: Thamarerk Sangnguan, E-mail: jojampunprin@gmail.com

สรุป: การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน NAT2 มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับการเกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา isoniazid โดยพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะตับอักเสบแตกต่างกันตามชนิดของ acetylator อย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือ กลุ่ม slow และ ultra-slow acetylator มีอุบัติการณ์สูง (ร้อยละ 51.9 และ 50.4 ตามลำดับ) ขณะที่กลุ่ม rapid และ intermediate acetylator มีอุบัติการณ์ต่ำกว่าอย่างชัดเจน (ร้อยละ 11.9 และ 15.5 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าการกระจายของชนิด acetylator ในประชากรส่วนใหญ่เป็นกลุ่ม intermediate และ ultra-slow acetylator ซึ่งสะท้อนถึงความสำคัญของการเฝ้าระวังภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยกลุ่มนี้

คำสำคัญ: ยีน NAT-2, วัณโรค, ยาด้านวัณโรค, ภาวะตับอักเสบ, เกล็ดพันธุศาสตร์เชิงจีโนม

Abstract

Background and objectives: Genetic polymorphisms of the N-acetyltransferase 2 (NAT-2 gene) play a crucial role in the metabolism of isoniazid and are associated with adverse drug reactions, particularly hepatotoxicity in patients with tuberculosis. This study aimed to investigate the incidence and distribution of NAT2 genotypes, as well as their association with hepatotoxicity among tuberculosis patients.

Methods: A retrospective study was conducted using medical records of tuberculosis patients who underwent NAT-2 gene at Roi Et Hospital between October 2021 and December 2023. A total of 343 patients were included. Descriptive statistics and Chi-square test.

Results: Among the 343 patients, the distribution of acetylator phenotypes was as follows: intermediate acetylators 43.1%, ultra-slow acetylators 34.4%, rapid acetylators 13.7%, and slow acetylators 8.7%. The incidence of hepatotoxicity was lower in rapid and intermediate acetylators 11.9% and 15.5%, respectively, whereas it was markedly higher in slow and ultra-slow acetylators 51.9% and 50.4%, respectively. In terms of treatment outcomes, most patients in the rapid and intermediate acetylator groups were able to tolerate standard dosing regimens. In contrast, patients in the slow and ultra-slow acetylator groups were more likely to require dose adjustments, particularly dose reduction of isoniazid or modification of treatment regimens, due to hepatotoxicity.

Conclusions: This study demonstrates that genetic polymorphisms of the NAT2 gene are strongly associated with the development of hepatotoxicity in patients with tuberculosis receiving isoniazid. The incidence of hepatotoxicity varies significantly across acetylator phenotypes. Specifically, the slow and ultra-slow acetylator groups showed markedly higher incidence rates (51.9% and 50.4%, respectively), whereas the rapid and intermediate acetylator groups had substantially lower incidence rates (11.9% and 15.5%, respectively). In addition, the distribution of acetylator phenotypes in this population was predominantly intermediate and ultra-slow, highlighting the importance of close monitoring for hepatotoxicity in these patient groups.

Keywords: NAT-2 gene, tuberculosis, isoniazid, hepatotoxicity, pharmacogenomics

บทนำ

ยีน N-acetyltransferase 2 (NAT-2 gene) เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมของยาหลายชนิด โดยเฉพาะยากลับด้านเชื้อแบคทีเรีย เช่น ยาไอโซไนอาซิด (isoniazid, INH) ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาวัณโรค NAT-2 gene มีบทบาทสำคัญในการแปลงสภาพยาไอโซไนอาซิดในร่างกาย โดยแบ่งกลุ่มประชากรออกเป็น 3 กลุ่มตามความสามารถในการเมแทบอลิซึม คือ กลุ่มที่มีการเมแทบอลิซึมอย่างรวดเร็ว (rapid acetylators) กลุ่มที่มีการเมแทบอลิซึมช้า (slow acetylators) และกลุ่มที่มีการเมแทบอลิซึมปานกลาง (intermediate acetylators) [1-4] การแปรผันของ NAT-2 gene ส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาและความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา โดยผู้ป่วยที่มีการเมแทบอลิซึมช้าอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยาไอโซไนอาซิด เช่น พิษต่อตับและเส้นประสาทส่วนปลาย ในทางกลับกัน ผู้ป่วยที่มีการเมแทบอลิซึมรวดเร็วอาจทำให้ยาถูกขับออกจากร่างกายเร็วเกินไป ทำให้ระดับยาที่มีผลในการรักษาต่ำและอาจนำไปสู่การดื้อยา [5]

ในประเทศไทย พบว่าอุบัติการณ์ของการแปรผันของ NAT-2 gene มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วยวัณโรค โดยเฉพาะในผู้ป่วยวัณโรคปอด ซึ่งเป็นรูปแบบที่พบได้บ่อยที่สุด การศึกษาพบว่าประมาณร้อยละ 40-60 ของประชากรไทยมีการเมแทบอลิซึมช้า (slow acetylators) ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาไอโซไนอาซิด [6] NAT-2 gene มีบทบาทสำคัญในการกำหนดขนาดยาและระยะเวลาการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยวัณโรค โดยเฉพาะในกรณีที่มีการดื้อยาหรือการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา การตรวจหาความแปรผันทางพันธุกรรมของยีนนี้จึงสามารถช่วยปรับปรุงผลการรักษาและลดความเสี่ยงจากการเกิดพิษของยาได้ [7-9]

การศึกษาหลายชิ้นพบว่าความแปรผันของ NAT-2 gene มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดวัณโรค โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) ซึ่งการมีการแปรผันของยีนนี้อาจทำให้การตอบสนองต่อการรักษาล่าช้าหรือไม่สมบูรณ์ [10,11] นอกจากนี้ การศึกษายังชี้ให้เห็นว่า NAT-2 gene อาจมีผลกระทบต่อการใช้ยาต้านวัณโรคดื้อยา Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องการการรักษาด้วยยาหลายชนิด [12] ความเข้าใจเกี่ยวกับบทบาทของ NAT-2 gene ในการรักษาวัณโรคมีความสำคัญต่อการปรับปรุงผลการรักษาและการป้องกันการดื้อยา การตรวจยีนนี้ในผู้ป่วยวัณโรคจึงอาจช่วยให้แพทย์สามารถ

ปรับขนาดยาและเลือกแนวทางการรักษาที่เหมาะสมได้มากขึ้น [13]

ปัจจุบัน การวิจัยเกี่ยวกับ NAT-2 gene ในผู้ป่วยวัณโรคยังคงดำเนินไปอย่างต่อเนื่อง เพื่อหาวิธีการรักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น [14] นอกจากนี้ การศึกษาเกี่ยวกับการแปรผันของ NAT-2 gene ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ ยังช่วยให้เกิดความเข้าใจในด้านการแพร่กระจายของวัณโรคในระดับโลก และการพัฒนามาตรการควบคุมโรคที่เหมาะสมกับแต่ละพื้นที่ [15,16] ความก้าวหน้าในด้านพันธุศาสตร์และการแพทย์แม่นยำ (precision medicine) จะช่วยเพิ่มโอกาสในการรักษาวัณโรคให้ประสบความสำเร็จมากยิ่งขึ้นในอนาคต แม้ว่าจะมีหลักฐานจำนวนมากสนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่าง NAT-2 gene กับการตอบสนองต่อการรักษาวัณโรค โดยเฉพาะยา isoniazid (INH) แต่ยังคงมีช่องว่างทางองค์ความรู้ในหลายประเด็น

การศึกษาส่วนใหญ่มุ่งเน้นในประชากรบางกลุ่ม เช่น ชาวเอเชียและยุโรป ขณะที่ข้อมูลในประชากรอื่นยังมีจำกัด อีกทั้งยังขาดการศึกษาเชิงลึกในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา ซึ่งมีความซับซ้อนของการรักษามากกว่า รวมถึงการศึกษาที่พิจารณาปฏิสัมพันธ์ระหว่าง NAT-2 gene กับยีนอื่นที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของยาและระบบภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ งานวิจัยส่วนใหญ่ยังไม่ครอบคลุมผู้ป่วยที่มีภาวะร่วม เช่น การติดเชื้อ HIV ซึ่งอาจมีผลต่อการตอบสนองต่อยาแตกต่างออกไปในบริบทของประเทศไทย โดยเฉพาะในระดับโรงพยาบาลจังหวัด ยังมีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับความหลากหลายทางพันธุกรรมของ NAT-2 gene และความสัมพันธ์กับผลลัพธ์การรักษาในผู้ป่วยวัณโรคปอด ทั้งที่ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม พฤติกรรมการใช้ยา และลักษณะประชากรในแต่ละพื้นที่อาจส่งผลต่อการแปรผันของยีนและการตอบสนองต่อการรักษาได้ ดังนั้น การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นวิเคราะห์บทบาทของ NAT-2 gene ในผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เข้ารับการรักษาในคลินิกวัณโรคของโรงพยาบาลร้อยเอ็ด เพื่อสร้างองค์ความรู้ที่จำเพาะต่อพื้นที่และสนับสนุนการพัฒนาแนวทางการรักษาแบบเฉพาะบุคคลให้มีประสิทธิภาพและเหมาะสมยิ่งขึ้น

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การกระจายของจีโนไทป์ NAT-2 รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างการแปรผันทางพันธุกรรมของ NAT-2 gene กับผลลัพธ์การรักษาและความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

โดยเฉพาะยาไอโซไนอาซิด (isoniazid) ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาวัณโรค

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลร้อยเอ็ดและมีการยินยอมให้ตรวจเลือดเพื่อศึกษา NAT-2 gene ช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2566

เกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดจากแพทย์ที่โรงพยาบาลร้อยเอ็ด อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป มีการเจาะเลือดเพื่อตรวจหา NAT-2 gene ในระหว่างการรักษาวัณโรค ยินยอมให้ใช้ข้อมูลเวชระเบียนในการศึกษาได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคตามมาตรฐาน (เช่น isoniazid, rifampicin) ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเป็นวัณโรคมาก่อนหรือไม่มีการรักษาวัณโรคมาก่อนและมีเวชระเบียนที่สมบูรณ์และพร้อมสำหรับการวิเคราะห์

เกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV หรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส HIV ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาหรือการรักษาวัณโรค เช่น มะเร็งระยะสุดท้ายหรือภาวะไตวายรุนแรง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับการตรวจจัน NAT-2 ณ โรงพยาบาลร้อยเอ็ด ในช่วงเดือน ตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2566 โดยมีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 343 ราย เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในช่วงระยะเวลาที่กำหนดมีจำกัดและสามารถรวบรวมข้อมูลได้ครบถ้วน การศึกษานี้จึงใช้วิธีการเก็บข้อมูลจากประชากรทั้งหมด (total population sampling) โดยไม่ได้มีการคำนวณขนาดตัวอย่าง ดังแสดงใน flow diagram (Figure 1)

การตรวจ NAT-2 gene polymorphisms

ผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะเลือดจะมีการส่งเลือดไปตรวจที่สำนักงานป้องกันควบคุมโรค (สคร.) 7 จังหวัดขอนแก่น

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลร้อยเอ็ด (เลขที่ RE005/2568) เมื่อวันที่ 23 ธันวาคม 2567 และภายหลังได้รับการอนุมัติแล้ว ผู้วิจัยได้ดำเนินการทำหนังสือถึงผู้อำนวยการโรงพยาบาลร้อยเอ็ด เพื่อขออนุญาตเก็บรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นทางการ โดยใช้แบบแบบฟอร์มสำหรับการเก็บข้อมูลเพื่อบันทึกข้อมูลด้านประวัติการรักษาและข้อมูลทางพันธุกรรมของผู้ป่วยอย่างเป็นระบบ การเก็บข้อมูลดำเนินการโดยรวบรวมจากเวชระเบียนผู้ป่วย ได้แก่ ผลการรักษา และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา รวมถึงข้อมูลผลการตรวจวิเคราะห์ NAT-2 gene ข้อมูลทั้งหมดได้รับการจัดเก็บอย่างเป็นระบบในฐานข้อมูลที่เตรียมไว้สำหรับการวิเคราะห์ทางสถิติ ภายหลังการเก็บรวบรวมข้อมูล ผู้วิจัยได้ตรวจสอบความครบถ้วนและความถูกต้องของข้อมูลอย่างรอบคอบ ก่อนนำข้อมูลเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์เพื่อเตรียมสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลในขั้นตอนต่อไป

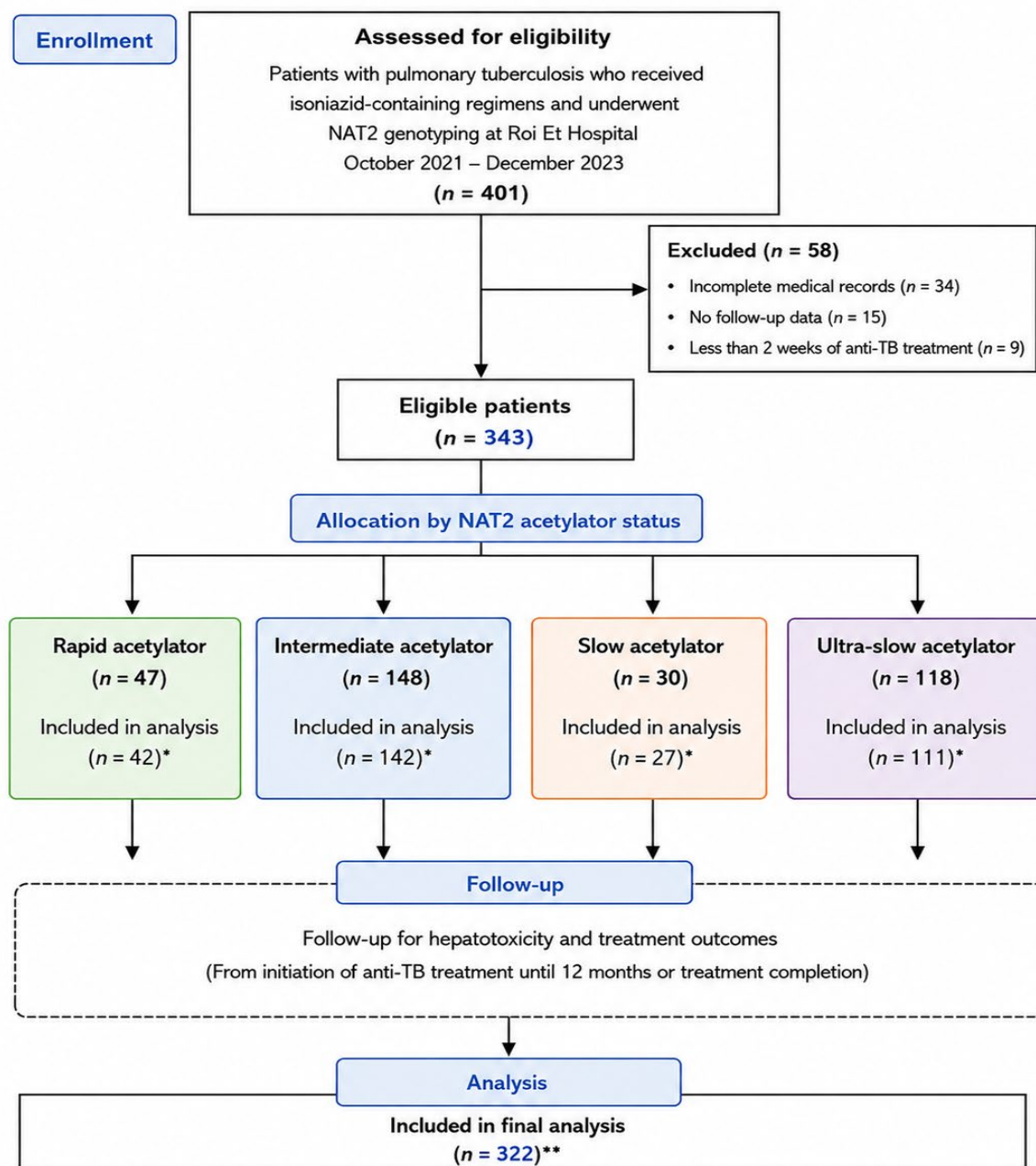
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ และ Chi-square test

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยทั้งหมด 343 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 65.9) มีอายุเฉลี่ย 56.8 ± 15.2 ปี สถานภาพสมรส (ร้อยละ 62.4) และประกอบอาชีพเกษตรกร (ร้อยละ 37.3) สำหรับโรคประจำตัวมีโรคร่วม (ร้อยละ 62.4) โดยโรคที่พบบ่อย ได้แก่ โรคเบาหวาน (ร้อยละ 35.3) และโรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 28.6) (ตารางที่ 1)



* Excluded from analysis due to incomplete follow-up and/or outcome data within 12 months or until treatment completion.

** Exclusions after allocation (n = 63): 25 loss to follow-up, 12 died during treatment, and 26 with incomplete outcome data.

Figure 1. Study flow diagram of patient enrollment and analysis.

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n=343)

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	226 (65.9)
หญิง	117 (34.1)
อายุ (ปี)	
< 40	62 (18.1)
41–50	58 (16.9)
51–60	74 (21.6)
61–70	82 (23.9)
71–80	49 (14.3)
> 80	18 (5.2)
Mean ± SD	56.8± 15.2
สถานภาพสมรส	
โสด	68 (19.8)
สมรส	214 (62.4)
หม้าย/หย่า	61 (17.8)
อาชีพ	
เกษตรกรกรรม	174 (50.7)
รับจ้าง	96 (28.0)
ค้าขาย	41 (12.0)
ข้าราชการ/พนักงาน	32 (9.3)
โรคประจำตัว	
ไม่มีโรคประจำตัว	129 (37.6)
มีโรคประจำตัว ได้แก่	214 (62.4)
– โรคความดันโลหิตสูง	98 (28.6)
– โรคเบาหวาน	121 (35.3)
– โรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง	27 (7.9)
– อื่น ๆ	54 (15.7)

อุบัติการณ์ของจีโนไทป์ N-acetyltransferase 2 ในผู้ป่วยวัณโรค

อุบัติการณ์ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ NAT-2 gene จำนวน 343 ราย พบว่า กลุ่ม intermediate acetylator มีสัดส่วนมากที่สุด ร้อยละ 43.1 (148 ราย) รองลงมาคือ ultra-slow acetylator ร้อยละ 34.4 (118 ราย) rapid acetylator ร้อยละ 13.7 (47 ราย) และ slow acetylator ร้อยละ 8.7 (30 ราย) เมื่อพิจารณาการเกิดภาวะตับอักเสบโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม rapid/intermediate กับกลุ่ม slow/ultra-slow acetylator พบว่า สัดส่วนของการเกิดภาวะตับอักเสบในกลุ่ม slow/ultra-slow สูงกว่ากลุ่ม rapid/intermediate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) (ตารางที่ 2)

ผลการรักษาผู้ป่วย NAT-2 gene ชนิด rapid acetylator

การรักษาผู้ป่วยที่มีผล NAT-2 gene ชนิด rapid acetylator จำนวน 42 ราย จากจำนวนทั้งหมด 47 ราย (โดยผู้ป่วย 5 รายถูกคัดออกเนื่องจากข้อมูลไม่ครบถ้วน/ขาดการติดตามผล) พบผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบ 5 ราย โดย 1 รายได้รับการปรับขนาดยา INH ขนาด 7.5 mg/kg/day และ 4 รายได้รับขนาดยามาตรฐาน (Standard dose: 5 mg/kg/day) ต่อมาทั้ง 4 รายมีการเปลี่ยนสูตรยาเนื่องจาก ADR โดยเป็น rifampicin 2 ราย (สูตร 3IZEL/9IEL (3IZEL/9IEL = Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol + Levofloxacin (3 เดือน) ต่อด้วย Isoniazid + Ethambutol + Levofloxacin (9 เดือน)) และ pyrazinamide 2 ราย (สูตร 2IRE/7IR (2IRE/7IR = Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol (2 เดือน) ต่อด้วย Isoniazid + Rifampicin (7 เดือน)) ในกลุ่มที่ไม่พบภาวะตับอักเสบ 37 ราย พบว่า 13 รายได้รับการปรับขนาดยา INH เป็น 7.5 mg/kg/day ขณะที่ 24 รายได้รับขนาดยามาตรฐาน และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 1 รายจากภาวะปอดอักเสบ (ตารางที่ 3)

ผลการรักษาผู้ป่วย NAT-2 gene ชนิด Intermediate acetylator

ผลการรักษาผู้ป่วยที่มีผล NAT-2 gene ชนิด intermediate acetylator จำนวนทั้งหมด 148 ราย พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนเข้ารับการรักษา 6 ราย คงเหลือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาและนำมาวิเคราะห์จำนวน 142 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษานี้ พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบ (hepatitis) จำนวน 22 ราย ซึ่งทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยขนาดยามาตรฐานของ INH ขนาด 5 mg/kg/day ขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่พบภาวะตับอักเสบจำนวน 120 ราย ก็ได้รับการรักษาด้วยขนาดยามาตรฐานเช่นเดียวกัน เมื่อพิจารณาผลการรักษาภายหลังพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งจำนวน 8 รายสามารถดำเนินการรักษาด้วยสูตรมาตรฐาน (standard regimen) ได้อย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยจำนวน 14 รายที่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนสูตรยา (regimen change)

โดยสูตรยาที่มีการเปลี่ยนแปลง ได้แก่ 2IRE/7IR จำนวน 2 ราย (2 months of Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol followed by 7 months of Isoniazid + Rifampicin) 2RZE/7RE จำนวน 1 ราย (2 months of Rifampicin + Pyrazinamide + Ethambutol followed by 7 months of Rifampicin + Ethambutol) 3IZEL/9IEL จำนวน 7 ราย (3 months of Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol + Levofloxacin followed by 9 months of

Isoniazid + Ethambutol + Levofloxacin) 18–24EL
จำนวน 1 ราย (18–24 months of Ethambutol +
Levofloxacin) 9RZL จำนวน 1 ราย (9 months of
Rifampicin + Pyrazinamide + Levofloxacin) 12IZE

จำนวน 1 ราย (12 months of Isoniazid + Pyrazinamide
+ Ethambutol) นอกจากนี้ ยังพบผู้ป่วยขาดการติดตาม
การรักษา (loss to follow-up) จำนวน 1 ราย และมีผู้ป่วย
เสียชีวิตเพิ่มเติมระหว่างการรักษา จำนวน 2 ราย (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 ผลการเปรียบเทียบกลุ่ม Rapid/Intermediate vs Slow/Ultra-slow

กลุ่ม	ตัวอักษร จำนวน (ร้อยละ)	ไม่มีตัวอักษร จำนวน (ร้อยละ)	p-value (Chi-square test)
Rapid + Intermediate	27 (14.7)	157 (85.3)	<0.001
Slow + Ultra-slow	70 (50.7)	68 (49.3)	

ตารางที่ 3 ผลการรักษาผู้ป่วย NAT-2 gene ชนิด Rapid acetylator (n = 42)

รูปแบบการรักษา	รายละเอียดเพิ่มเติม
Hepatitis (5 ราย)	
Dose adjustment	1 ราย ได้รับ INH 7.5 mg/kg/day
Standard dose	4 ราย
Regimen change	4 ราย จาก ADR
ADR: R	2 ราย → 3IZEL/9IEL
ADR: Z	2 ราย → 2IRE/7IR
Without Hepatitis (37 ราย)	
Dose adjustment	13 ราย ได้รับ INH 7.5 mg/kg/day
Standard dose	24 ราย
Outcome	เสียชีวิต 1 ราย (pneumonia)

หมายเหตุ: INH = isoniazid , ADR = adverse drug reaction , R = rifampicin, Z = pyrazinamide 3IZEL/9IEL = Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol + Levofloxacin (3 เดือน) ต่อด้วย Isoniazid + Ethambutol + Levofloxacin (9 เดือน), 2IRE/7IR = Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol (2 เดือน) ต่อด้วย Isoniazid + Rifampicin (7 เดือน)

ตารางที่ 4 สรุปผลการรักษาผู้ป่วย NAT-2 gene ชนิด Intermediate acetylator (n = 142)

รายการ	จำนวน (ราย)
ลักษณะผู้ป่วย	
ตัวอักษร	22
ไม่มีภาวะตัวอักษร	120
รูปแบบการรักษา (INH ขนาด 5 mg/kg/day)	
ได้รับยาตามขนาดมาตรฐาน	142
ผลการรักษา	
แนวทางการรักษามาตรฐาน	8
การปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษา	14
2IRE/7IR	2

ตารางที่ 4 สรุปผลการรักษาผู้ป่วย NAT-2 gene ชนิด Intermediate acetylator (n = 142) (ต่อ)

รายการ	จำนวน (ราย)
2RZE/7RE	1
3IZEL/9IEL	7
18-24EL	1
9RZL	1
12IZE	1
ขาดการติดตามการรักษา	1
เสียชีวิตระหว่างการรักษา	2

หมายเหตุ: INH = isoniazid (ขนาดมาตรฐาน 5 mg/kg/day) , I = isoniazid, R = rifampicin, E = ethambutol, Z = pyrazinamide, L = levofloxacin, 2IRE/7IR = 2 months of Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol followed by 7 months of Isoniazid + Rifampicin, 2RZE/7RE = 2 months of Rifampicin + Pyrazinamide + Ethambutol followed by 7 months of Rifampicin + Ethambutol, 3IZEL/9IEL = 3 months of Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol + Levofloxacin followed by 9 months of Isoniazid + Ethambutol + Levofloxacin, 18-24EL = 18-24 months of Ethambutol + Levofloxacin, 9RZL = 9 months of Rifampicin + Pyrazinamide + Levofloxacin, 12IZE = 12 months of Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol

ผลการรักษาผู้ป่วย NAT-2 gene ชนิด Slow acetylator

พบว่าการรักษาผู้ป่วยที่มีผล NAT-2 gene ชนิด slow acetylator จำนวน 27 ราย จากจำนวนทั้งหมด 30 ราย (ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนเข้ารับการรักษา 3 ราย) พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบ (hepatitis) จำนวน 14 ราย โดยในกลุ่มนี้มีผู้ป่วย 8 รายได้รับการปรับขนาดยา (dose adjustment) โดยให้ INH ขนาด 2.5 mg/kg/day ขณะที่อีก 6 รายได้รับการรักษาด้วยขนาดยามาตรฐาน (standard dose) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่พบภาวะตับอักเสบจำนวน 13 ราย ได้รับการรักษาด้วยขนาดยามาตรฐานทั้งหมด เมื่อพิจารณาแนวทางการรักษาในผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบ 14 ราย พบว่ามีการกลับมาให้ยาสูตรมาตรฐานอีกครั้ง (rechallenge to standard regimen) จำนวน 11 ราย

โดยในจำนวนนี้ 3 รายได้รับขนาดยามาตรฐาน และ 8 รายได้รับ INH ขนาด 2.5 mg/kg/day นอกจากนี้ พบว่ามีผู้ป่วย 3 รายที่จำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยา (regimen change) 3IZEL/9IEL จำนวน 1 ราย (3 months of Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol + Levofloxacin followed by 9 months of Isoniazid + Ethambutol + Levofloxacin) และ 2IRE/3IR/7IE จำนวน 1 ราย (2 months of Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol followed by 3 months of Isoniazid + Rifampicin and 7 months of Isoniazid + Ethambutol) และมีผู้ป่วยขาดการติดตามการรักษา (loss to follow-up) จำนวน 1 ราย (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ผลการรักษาผู้ป่วย NAT-2 gene ชนิด Slow acetylator (n=27)

ข้อมูล	จำนวน	รายละเอียด
ลักษณะผู้ป่วย		
ตับอักเสบ	14	ไม่มี
ไม่มีภาวะตับอักเสบ	13	
การรักษาเบื้องต้น		
การปรับขนาดยา	8	INH 2.5 mg/kg/day
ขนาดยามาตรฐาน	6	(ในกลุ่มตับอักเสบ)
ขนาดยามาตรฐาน	13	(ในกลุ่มไม่มีภาวะตับอักเสบ)
ผลการรักษา กลุ่มตับอักเสบ (n=14)		
เริ่มให้สูตรการรักษามาตรฐานซ้ำอีกครั้ง	11	ไม่มี
ขนาดยามาตรฐาน	3	
INH 2.5 mg/kg/day	8	
การปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษา	3	
3IZEL/9IEL	1	ไม่มี
2IRE/3IR/7IE	1	
Loss to follow-up	1	

หมายเหตุ: INH = isoniazid, การปรับขนาดยาในผู้ที่มีการกำเริบซ้ำ = 2.5 mg/kg/day, I = isoniazid, R = rifampicin, E = ethambutol, Z = pyrazinamide, L = levofloxacin, 3IZEL/9IEL = 3 months of Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol + Levofloxacin followed by 9 months of Isoniazid + Ethambutol + Levofloxacin, 2IRE/3IR/7IE = 2 months of Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol followed by 3 months of Isoniazid + Rifampicin and 7 months of Isoniazid + Ethambutol

การรักษาผู้ป่วยที่มีผล NAT-2 gene ชนิด Ultra-slow acetylator

ข้อมูลพื้นฐาน ผู้ป่วยทั้งหมด 118 ราย เสียชีวิตก่อนการวิเคราะห์ 7 ราย คงเหลือผู้ป่วยที่วิเคราะห์ 111 ราย พบว่าผลการรักษาผู้ป่วยที่มีผล NAT-2 gene ชนิด ultra-slow acetylator แบ่งเป็นกลุ่มที่มีภาวะตับอักเสบ 56 ราย และไม่มีภาวะตับอักเสบ 55 ราย ในกลุ่มที่มีภาวะตับอักเสบพบว่า 21 รายได้รับ INH ขนาดมาตรฐาน (5 mg/kg/day) โดยมี 4 รายสามารถกลับมาใช้สูตรมาตรฐานได้อีกครั้ง

(rechallenge) ขณะที่ 17 รายต้องปรับเปลี่ยนสูตรยา นอกจากนี้พบขาดการติดตาม 3 ราย และหยุดการรักษา 1 ราย สำหรับกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบ 55 ราย ทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยขนาดยามาตรฐาน โดย 48 รายสามารถรักษาด้วยสูตรมาตรฐานได้ต่อเนื่อง และ 7 รายมีการปรับเปลี่ยนการรักษา ร่วมกับพบผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน (Multidrug Resistant; MDR) 1 ราย หยุดการรักษา 1 ราย ส่งต่อ 1 ราย และเสียชีวิตระหว่างการรักษา 2 ราย (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ผลการรักษาผู้ป่วยที่มีผล NAT-2 gene ชนิด Ultra-slow acetylator (n=111)

ข้อมูล	จำนวน
ลักษณะผู้ป่วย	
ตับอักเสบ	56
ไม่มีภาวะตับอักเสบ	55
กลุ่มตับอักเสบ (n=56)	
ขนาดยามาตรฐาน (INH 5 mg/kg/day)	21
การกลับมาใช้สูตรการรักษามาตรฐานซ้ำอีกครั้ง	4
การปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษา	17
2IRE/10IE	1
2IRE/10IR	1
2IRE/7IR	1
2REL/7RE	2
3IZEL/9IEL	6
6RZE	1
18EL	1
ขาดการติดตามการรักษา	3
หยุดการรักษา	1
กลุ่มไม่มีภาวะตับอักเสบ (n=55)	
แนวทางการรักษามาตรฐาน	48
การปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษา	7
2IRE/7IR	1
2REL/7RE	1
MDR	1
หยุดการรักษา	1
ส่งต่อไปรับการรักษาที่อื่น	1
เสียชีวิต	2

หมายเหตุ: INH = isoniazid (5 mg/kg/day), I = isoniazid, R = rifampicin, E = ethambutol, Z = pyrazinamide, L = levofloxacin, 2IRE/10IE = 2 months of Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol followed by 10 months of Isoniazid + Ethambutol, 2IRE/10IR = 2 months of Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol followed by 10 months of Isoniazid + Rifampicin, 2IRE/7IR = 2 months of Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol followed by

7 months of Isoniazid + Rifampicin, 2REL/7RE = 2 months of Rifampicin + Ethambutol + Levofloxacin followed by 7 months of Rifampicin + Ethambutol, 3IZEL/9IEL = 3 months of Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol + Levofloxacin followed by 9 months of Isoniazid + Ethambutol + Levofloxacin 6RZE = 6 months of Rifampicin + Pyrazinamide + Ethambutol, 18EL = 18 months of Ethambutol + Levofloxacin

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่า อุบัติการณ์ของภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา isoniazid มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนตามชนิดของ NAT2 acetylator โดยกลุ่ม slow และ ultra-slow acetylator มีอุบัติการณ์สูง (ร้อยละ 51.9 และ 50.4 ตามลำดับ) ขณะที่กลุ่ม rapid และ intermediate acetylator มีอุบัติการณ์ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 11.9 และ 15.5 ตามลำดับ) ผลลัพธ์ดังกล่าวสอดคล้องกับกลไกทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยา isoniazid ซึ่งในผู้ป่วยที่มีการเมตาบอไลซ์ช้า จะเกิดการสะสมของสารเมตาบอไลต์ที่เป็นพิษต่อเซลล์ตับ ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบ การศึกษานี้พบประเด็นสำคัญคือการกระจายของจีโนไทป์ NAT2 ในผู้ป่วยวัณโรคมีความแตกต่างอย่างชัดเจน โดยพบกลุ่ม intermediate acetylator และ ultra-slow acetylator เป็นสัดส่วนหลักของประชากร และที่สำคัญคือกลุ่มที่มีการเมตาบอไลซ์ยาช้า (slow และ ultra-slow acetylator) มีอัตราการเกิดภาวะตับอักเสบสูงกว่ากลุ่มที่เมตาบอไลซ์ยาได้เร็วอย่างชัดเจน

นอกจากนี้ ผลการรักษายังแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีแนวโน้มต้องปรับขนาดยาหรือเปลี่ยนสูตรการรักษา มากกว่า สะท้อนถึงความสำคัญของพันธุกรรมต่อความปลอดภัยและประสิทธิผลของการรักษาวัณโรค ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษา โดยพบแนวโน้มที่คล้ายคลึงกันในด้านความสัมพันธ์ระหว่าง NAT-2 gene กับการเกิดภาวะตับอักเสบจากยา ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Huang และคณะ [17] พบว่ากลุ่ม slow acetylator มีความเสี่ยงต่อ hepatotoxicity สูงกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบอัตราการเกิดตับอักเสบสูงในกลุ่ม slow และ ultra-slow acetylator เช่นเดียวกับการศึกษาของ Cheng และคณะ [18] ที่รายงานว่า การกลายพันธุ์ของ NAT-2 gene มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มระดับเอนไซม์ตับระหว่างการรักษาวัณโรค อีกทั้งงานวิจัยของ Roy และคณะ [19] ในประชากรเอเชีย พบว่ากลุ่ม

intermediate acetylators เป็นกลุ่มที่พบมากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับโครงสร้างประชากรในการศึกษานี้

การศึกษาของ Azuma และคณะ [11] พบว่า การปรับขนาดยา INH ตาม NAT-2 gene สามารถลดอุบัติการณ์ hepatotoxicity ได้ ขณะที่งานของ Singla และคณะ [13] พบว่าผู้ป่วย slow acetylators มีโอกาสเกิด adverse drug reactions สูงขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาของ Leiro-Fernandez และคณะ [20] ที่แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่าง NAT-2 gene และการตอบสนองต่อยา INH รวมถึงการศึกษาของ Lee และคณะ [21] ซึ่งรายงานว่า การตรวจ NAT-2 gene สามารถช่วยทำนายความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบได้ และการศึกษาของ Chen และคณะ [22] ที่สนับสนุนบทบาทของ pharmacogenomics ในการรักษาวัณโรค

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้มีความแตกต่างจากบางงานวิจัยที่ผ่านมาในหลายประเด็น โดยการศึกษาของ Gupta และคณะ [23] รายงานว่า ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง NAT-2 gene กับ hepatotoxicity ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาที่พบความสัมพันธ์อย่างชัดเจน เช่นเดียวกับงานของ Sharma และคณะ [9] ที่พบอัตราการเกิด hepatotoxicity ใกล้เคียงกันในทุกกลุ่ม acetylators นอกจากนี้ การศึกษาของ Cho และคณะ [24] รายงานสัดส่วนของ rapid acetylators สูงกว่า ซึ่งแตกต่างจากประชากรในการศึกษานี้ การศึกษาของ Heinrich และคณะ [25] ยังพบว่า ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมมีบทบาทมากกว่าปัจจัยทางพันธุกรรม ขณะที่การศึกษาของ Wang และคณะ [15] พบว่า ปัจจัยร่วม เช่น อายุและโรคร่วม มีผลต่อ hepatotoxicity มากกว่า NAT2 เพียงอย่างเดียว เช่นเดียวกับงานของ Post และคณะ [26] ที่พบว่าการดื้อยาไม่ได้สัมพันธ์กับ NAT2 อย่างมีนัยสำคัญ และการศึกษาของ Lv และคณะ [27] ที่ไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์การรักษาระหว่างกลุ่ม acetylators

จุดแข็งของการศึกษานี้คือการมีขนาดตัวอย่างที่ค่อนข้างมาก และเป็นข้อมูลจากสถานพยาบาลจริง ซึ่งสะท้อนบริบทของการรักษาในพื้นที่ได้อย่างชัดเจน รวมถึงการวิเคราะห์ทั้งด้านพันธุกรรมและผลลัพธ์ทางคลินิก อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัด ได้แก่ การเป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ซึ่งอาจมีข้อมูลสูญหายหรือไม่ครบถ้วน ความแปรปรวนของการบันทึกข้อมูลทางคลินิก รวมถึงการไม่สามารถควบคุมปัจจัยกวนอื่นๆ เช่น โรคร่วม พฤติกรรม ผู้ป่วย หรือการใช้ยาอื่นได้ นอกจากนี้ การศึกษานี้เป็นข้อมูลจากโรงพยาบาลเพียงแห่งเดียว อาจจำกัดการนำไปอ้างอิงในระดับประเทศ

สรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน NAT2 มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับการเกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วย วัณโรค ที่ได้รับยา isoniazid โดยพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะตับอักเสบแตกต่างกันตามชนิดของ acetylators อย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือ กลุ่ม slow และ ultra-slow acetylators มีอุบัติการณ์สูง (ร้อยละ 51.9 และ 50.4 ตามลำดับ) ขณะที่กลุ่ม rapid และ intermediate acetylators มีอุบัติการณ์ต่ำกว่าอย่างชัดเจน (ร้อยละ 11.9 และ 15.5 ตามลำดับ) นอกจากนี้ ยังพบว่าการกระจายของชนิด acetylators ในประชากรส่วนใหญ่เป็นกลุ่ม intermediate และ ultra-slow acetylators ซึ่งสะท้อนถึงความสำคัญของการเฝ้าระวังภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผลการศึกษานี้สนับสนุนการนำข้อมูลทางพันธุกรรมมาใช้ในการวางแผนการรักษาแบบเฉพาะบุคคล เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคในอนาคต

การขัดกันแห่งผลประโยชน์

ผู้วิจัยขอยืนยันว่าไม่มีการขัดกันแห่งผลประโยชน์ใดๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Lopes MQP, Teixeira RLF, Cabello PH, Nery JAC, Sales AM, Nahn JREP, et al. Human N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene variability in Brazilian populations from different geographical areas. *Front Pharmacol* 2023;14:1278720. doi:10.3389/fphar.2023.1278720
2. Mortensen HM, Froment A, Lema G, Bodo JM, Ibrahim M, Nyambo TB, et al. Characterization of genetic variation and natural selection at the arylamine N-acetyltransferase genes in global human populations. *Pharmacogenomics* 2011; 12(11):1545-58. doi:10.2217/pgs.11.88
3. Gutiérrez-Virgen JE, Piña-Pozas M, Hernández-Tobías EA, Taja-Chayeb L, López-González MdL, Meraz-Ríos MA, et al. NAT2 global landscape: genetic diversity and acetylation statuses from a systematic review. *PLoS One* 2023;18(4):e0283726. doi:10.1371/journal.pone.0283726

4. Chang CH, Huang YS, Perng CL, Lin HC. N-Acetyltransferase 2 (NAT2) genetic variation and the susceptibility to noncardiac gastric adenocarcinoma in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2016;79(3):105-10. doi:10.1016/j.jcma.2015.08.011
5. Sabbagh A, Langaney A, Darlu P, Gérard N, Krishnamoorthy R, Poloni ES. Worldwide distribution of NAT2 diversity: implications for NAT2 evolutionary history. *BMC Genet* 2008;9:21. doi:10.1186/1471-2156-9-21
6. Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Wichukchinda N, Chuchottawon C, Nedsuwan S, et al. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20(10):1364-9. doi:10.5588/ijtld.15.0310
7. Werely CJ, Donald PR, van Helden PD. NAT2 polymorphisms and their influence on the pharmacology and toxicity of isoniazid in TB patients. *Pers Med* 2007;4(2):123-31. doi:10.2217/17410541.4.2.123
8. Sotsuka T, Sasaki Y, Hirai S, Yamagishi F, Ueno K. Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients. *In Vivo* 2011;25(5):803-12. [cited Jan 25, 2026] Available from <https://iv.iiar-journals.org/content/25/5/803>
9. Sharma SK, Jha BK, Sharma A, Sreenivas V, Upadhyay V, Jaisinghani C, et al. Genetic polymorphisms of N-acetyltransferase 2 & susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res* 2016;144(6):924-8. doi:10.4103/ijmr.IJMR_684_14
10. Chen B, Li JH, Xu YM, Wang J, Cao XM. The influence of NAT2 genotypes on the plasma concentration of isoniazid and acetylisoniazid in Chinese pulmonary tuberculosis patients. *Clin Chim Acta* 2006;365(1-2):104-8. doi:10.1016/j.cca.2005.08.012
11. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(5):1091-101. doi:10.1007/s00228-012-1429-9
12. Yuliwulandari R, Prayuni K, Razari I, Susilowati RW, Zulhamidah Y, Soedarsono S, et al. Genetic characterization of N-acetyltransferase 2 variants in acquired multidrug-resistant tuberculosis in Indonesia. *Pharmacogenomics* 2021;22(3):157-63. doi:10.2217/pgs-2020-0163
13. Singla N, Gupta D, Birbian N, Singh J. Association of NAT2, GST and CYP2E1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Tuberculosis* 2014;94(3):293-8. doi:10.1016/j.tube.2014.02.003
14. Dobbs TE, Webb RM. Chemotherapy of tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(2):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0040-2017. doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0040-2017
15. Wang PY, Xie SY, Hao Q, Zhang C, Jiang BF. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(5):589-95. doi:10.5588/ijtld.11.0377
16. Yang S, Hwang SJ, Park JY, Chung EK, Lee JI. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(8):e027940. doi:10.1136/bmjopen-2018-027940
17. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002;35(4):883-9. doi:10.1053/jhep.2002.32102

18. Cheng F, Jiang XG, Zheng SL, Wu T, Zhang Q, Ye XC, et al. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and anti-tuberculosis-drug-induced liver injury: a correlation study. *Front Pharmacol* 2023;14:1171353. doi:10.3389/fphar.2023.1171353
19. Roy PD, Majumder M, Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics* 2008;9(3):311-21. doi:10.2217/14622416.9.3.311.
20. Leiro-Fernandez V, Valverde D, Vázquez-Gallardo R, Constenla L, Fernández-Villar A. Genetic variations of NAT2 and CYP2E1 and isoniazid hepatotoxicity in a diverse population. *Pharmacogenomics* 2010;11(9):1205-6. doi:10.2217/pgs.10.109
21. Lee SW, Chung LSC, Huang HH, Chuang TY, Liou YH, Wu LSH. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to first-line anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(5):622-6 Available from: <https://kku.word/0ugca0>
22. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology* 2013;58(1):388-96. doi:10.1002/hep.26208
23. Gupta VH, Amarapurkar DN, Singh M, Sasi P, Joshi JM, Baijal R, et al. Association of N-acetyltransferase 2 and cytochrome P450 2E1 gene polymorphisms with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Western India. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(8):1368-74. doi:10.1111/jgh.12194
24. Cho HJ, Koh WJ, Ryu YJ, Ki CS, Nam MH, Kim JW, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis* 2007;87(6):551-6. doi:10.1016/j.tube.2007.05.012
25. Heinrich MM, Zembruski VM, Ota MM, Sacchi FP, Teixeira RLF, Cabello Acero PH, et al. Factors associated with anti-TB drug-induced hepatotoxicity and genetic polymorphisms in indigenous and non-indigenous populations in Brazil. *Tuberculosis* 2016;101:15-24. doi:10.1016/j.tube.2016.07.006
26. Post FA, Willcox PA, Mathema B, Steyn LM, Shean K, Ramaswamy SV, et al. Genetic polymorphism in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients with chronic multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2004;190(1):99-106. doi:10.1086/421501
27. Lv X, Tang S, Xia Y, Zhang Y, Wu S, Yang Z, et al. NAT2 genetic polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese community population. *Ann Hepatol* 2012;11(5):700-7. doi:10.1016/S1665-2681(19)31446-2

SMJ