

การศึกษายีนดื้อยาของเชื้อไวรัสเอชไอวี ในผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้าน ในโรงพยาบาลเชิงคำ จังหวัดพะเยา

Study of HIV Drug Resistance Mutations in Treated HIV Infected Patients in Chiangkham Hospital, Phayao Province

เผด็จ อนุกุล

Phadet Anukul

กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลเชิงคำ

บทคัดย่อ

ปัจจุบันความสำเร็จของการติดตามดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในระบบสาธารณสุขเป็นผลสืบเนื่องมาจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างทันท่วงทีภายหลังการวินิจฉัยภาวะการติดเชื้อ อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่าผู้ติดเชื้อในแต่ละรายมักมีการตอบสนองต่อยาต้านไวรัสที่แตกต่างกันอันเนื่องมาจากปัจจัยหลาย ๆ ด้าน ดังนั้นจึงศึกษาถึงลักษณะกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในกลุ่มผู้ติดเชื้อ ซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ก่อให้เกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัส

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาด้วยข้อมูลย้อนหลังในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่มีอาการเสี่ยงต่อการดื้อต่อยาต้านไวรัสทั้งประเภท Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) และ Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) จำนวน 3,028 ราย ที่รับยาต้านไวรัส ณ โรงพยาบาลเชิงคำ ในช่วงระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึง เดือน กันยายน พ.ศ. 2562 พบว่ามีจำนวน 48 รายมีผลปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสูงกว่า 1,000 copies/ml และถูกนำมาศึกษาการกลายพันธุ์ระดับยีน จากการวิเคราะห์ลำดับเบสของไวรัสเอชไอวีและแปลผลการพบยีนดื้อยาของไวรัสด้วยฐานข้อมูลของ Stanford University HIV Drug Resistance Database วิเคราะห์ผลทางสถิติจากการคำนวณความถี่ และค่าการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไวรัส และซีดีโฟร์ด้วย Multiple T test จากการศึกษาพบว่าเป็นการดื้อยา กลุ่ม NRTIs 25 ราย (52.0%) และยาในกลุ่ม NNRTIs 27 ราย (56.2%) อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีกรณีการดื้อยาในกลุ่ม PI เลยในกลุ่มตัวอย่าง ลักษณะการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs ที่พบได้บ่อย 3 ลำดับแรก คือยา FTC, 3TC, DDI ที่ร้อยละ 43.8, 43.8 และ 22.9 ตามลำดับ ส่วนยาในกลุ่ม NNRTIs พบ NVP, EFV, PRV ร้อยละ 54.2, 54.2 และ 33.6 ตามลำดับ ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนดื้อยาของยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs พบมาก 3 ตำแหน่งตามลำดับคือ M184V, D67N, K65R ที่ร้อยละ 39.6, 12.5, 10.4 ตามลำดับ ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนดื้อยามากที่สุด 3 ลำดับคือ K103N/R, K101E/P/Q, G190A/V/S กับ Y181C ร้อยละ 35.4, 14.6, 12.5 ตามลำดับ ทั้งนี้พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับไวรัสในกระแสเลือดที่สัมพันธ์ต่อการพบยีนกลายพันธุ์ดังกล่าว มักพบในช่วง 1-3 ปีหลังจากการรับยาต้านไวรัสเริ่มต้น

จะเห็นได้ว่าการพิจารณาปริมาณไวรัสที่มีค่ามากกว่า 1,000 copies/ml ในช่วง 1-3 ปีแรกของการรับยา ยังคงเป็นแนวทางที่เหมาะสมในการเฝ้าระวังการดื้อยา FTC และ 3TC ได้ ส่วนตำแหน่งยีนกลายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุของการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ควรเฝ้าติดตามต่อไปคือยีนกลายพันธุ์ตำแหน่ง M184V ในกลุ่มที่ใช้ยา

NTRIs และยีนกลายพันธุ์ในตำแหน่ง K103N/R ในกลุ่มที่ใช้ยา NNTIRs ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะถูกใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อให้แพทย์นำไปใช้ในการพิจารณาเลือกใช้ยาต้านไวรัสที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ: เอชไอวี ยาต้านไวรัส การกลายพันธุ์ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด เอ็นอาร์ทีไอ เอ็นเอ็นอาร์ทีไอ

Abstract

Present, the success of the monitoring of HIV patients in the public health system is due to a sudden treatment of these patients after HIV infection was detected. However, some patients show a different response to the anti-retroviral drug due to multiple factors. Then, the study of genetic mutation of drug resistance gene is one of the important factors causing anti-retroviral drug resistance.

This study is retrospective research, which uses the clinical data of 3,028 HIV patients at Chiangkham hospital from October 2016 to September 2019, who presented with a resistance phenotype to Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs), Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), and Proteins Inhibitor (PI). Only 48 patients presented the sign of poor antiretroviral drug responses, the viral load more than 1,000 copies/ml. Then, the mutations of drug resistance genes were assessed. The data of drug responses were analyzed based on the Stanford University HIV Drug Resistance Database protocol. The frequencies of all mutations were analyzed, also the changes of patient viral load of each mutation at time points after treatment were analyzed using multiple T-tests.

Finding revealed that the antiretroviral drug resistance gene was identified for the NRTIs and NNRTIs mutation as 25 (52.0%) and 27 (56.2%), respectively. However, no mutation involved in PI activity was detected. The first three high frequencies type of mutation with NRTIs response are FTC, 3TC, and DDI with found in 43.8, 43.8, and 22.9 percent of cases, respectively. Three major drugs in NNRTIs resistance are NVP, EFV, and PRV with the percentage of 54.2, 54.2, and 33.6, respectively. In addition, the three major mutations in the NRTIs resistance were M184V, D67N, K65R at 39.6, 12.5, and 10.4 percent, respectively. The K103N/R, K101E/P/Q, G190A/V/S, and Y181C have been found as the tree mutation involved in NNRTIs mutation at 35.4, 14.6, and 12.5 percent, respectively. In addition, the increase of viral load in patients infected with this mutant type was found during 1-3 year after treatment.

The results suggest that the monitoring of the antiretroviral drug resistance process, using viral load by more than 1,000 copies/ml, in the 1-3 years period after starting treatment is still being an appropriate procedure in order to surveillance the resistance of FTC and 3TC drugs in addition, the mutation genes that must be concerned for NRTIs and NNRTIs resistance

are M184V and K103N/R, respectively. Therefore, these findings might be beneficial for physicians to consider the appropriate antiretroviral therapy in HIV-infected patients.

Keywords: HIV, Antiretroviral drug, Mutation, Viral load, NRTI, NNRTI

1. บทนำ

ปัจจุบันการให้บริการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี ในประเทศไทยได้มีการพัฒนามาเป็นลำดับอย่างต่อเนื่อง ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีโอกาสเข้าถึงยาต้านอย่างครอบคลุมและมีการขยายไปยังสิทธิประโยชน์ของกองทุนประกันสุขภาพทุกกองทุน ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าติดเชื้อเอชไอวีทุกรายนั้นจะได้รับยาต้านไวรัสโดยเร็วที่สุด โดยไม่มีการนำปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ (CD4 count) มาเป็นปัจจัยในการพิจารณาการให้ยา สำหรับการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ในประเทศไทยนั้น (กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2560) ได้กำหนดสูตรยาที่ควรใช้ประกอบด้วยยา 2 กลุ่มคือ 2 NRTIs ร่วมกับ 1 NNRTIs เป็นสูตรยาพื้นฐาน ซึ่งมีเป้าหมายในการรักษาเพื่อลดระดับไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ให้ต่ำลงจนไม่สามารถตรวจพบได้ในกระแสเลือด อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัสระยะหนึ่งเกิดการดื้อยาขึ้นและนำไปสู่การรักษาที่ล้มเหลว ดังที่รายงานไว้โดย Ekachai และคณะในปี 2003 พบว่าความชุกของการดื้อยาต้านไวรัสเอช ไอ วี Protease inhibitor 12%, NRTIs 48%, NNRTIs 21% (Ekachai Jenwitheesuk, 2003) เช่นเดียวกับ ไกรฤกษ์ สุธรรม และคณะ (2556) ที่ได้พบว่า ตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PI ในจังหวัดราชบุรีโดยส่วนใหญ่มีการกลายพันธุ์ในลักษณะ M184V, Y181C/I/V และ M36I/L/V ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยา Lamivudine (3TC), Emtricitabine (FTC), Nevirapine (NVP)/Efavirine (EFV) และ Saquinavir/Ritonavir (SQV/r) ร้อยละ 67.6, 67.3, 74.0 และ 6.4 ตามลำดับ อีกทั้ง วิภาวี แสงวงษา และคณะ (2556) ยังแสดงให้เห็นว่ามีการกลายพันธุ์ที่แตกต่างออกไปในกลุ่มผู้ป่วยในจังหวัดอุบลราชธานี โดยพบผลการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่ง Y181C/I, M184V และ K103N/S มากเป็นพิเศษ จึงเป็นข้อบ่งชี้ได้ว่ากลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสของเอชไอวีในแต่ละพื้นที่จะแตกต่างกันออกไป ทั้งนี้ผู้ป่วยในโรงพยาบาลเชียงคานนั้นเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสตามสูตรยาพื้นฐานของประเทศไทยระยะหนึ่งและมีการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันซึ่งอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนตั้งแต่ปีแรกที่ได้รับประทานยาดังนั้นหากทราบถึงอุบัติการณ์และรูปแบบของการกลายพันธุ์ในโรงพยาบาลเชียงคานจังหวัดพะเยาก็จะสามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ในการวางแผนเลือกสูตรยาให้กับผู้ติดเชื้อ เอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ให้เหมาะสมและมีประสิทธิภาพต่อไป

2. วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาลักษณะของการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้รับบริการของโรงพยาบาลเชียงคาน อำเภอเชียงคาน จังหวัดพะเยา
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของลักษณะการกลายพันธุ์ที่พบต่อข้อมูลพื้นฐาน และการเปลี่ยนแปลงของระดับปริมาณไวรัสในกระแสเลือดหรือปริมาณเม็ดเลือดขาวของผู้ติดเชื้อเอชไอวี

3. วิธีการศึกษา

3.1 กลุ่มตัวอย่าง การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 3,028 ราย ในช่วงระหว่าง เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึง เดือน กันยายน พ.ศ. 2562 จากโรงพยาบาลเชิงคำ อำเภอเชิงคำ จังหวัดพะเยา โดยพิจารณาจากปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (Viral load) ที่มีมากกว่า 1,000 copies/ml ร่วมกับการประเมินวินัยในการกินยา (Drug adherence) ซึ่งต้องมีระดับการรับยามากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้สามารถคัดเลือกตัวอย่างที่มีความเสี่ยงของการดื้อยาจากปริมาณไวรัสในกระแสเลือดได้จำนวน 69 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 21 รายที่ได้รับการประเมินว่าวินัยในการกินยาน้อยกว่า 90% (poor adherence) จึงถูกคัดออกจากงานวิจัย ทำให้งานวิจัยในครั้งนี้ รวบรวมข้อมูลจากผู้ติดเชื้อเอชไอวี หรือผู้ป่วยเอดส์จำนวนรวมสุทธิ 48 ราย

3.2 ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา งานวิจัยนี้ได้รวบรวมข้อมูลย้อนหลัง โดยทบทวนข้อมูลตัวแปรที่สนใจศึกษาได้แก่ เพศ อายุ สถานภาพ สุตรยาต้านไวรัสที่ได้รับ ระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัส จากระยะประวัติของผู้ป่วย ส่วนข้อมูลปริมาณไวรัสในกระแสเลือดและปริมาณเม็ดเลือดขาวที-ลิมโฟไซต์ชนิดซีดี 4 (CD4 T lymphocyte) เป็นข้อมูลที่ได้จากการส่งตรวจประเมินความรุนแรงตามกระบวนการมาตรฐานการตรวจประเมินของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ข้อมูลทั้งหมดจะถูกนำมาทดสอบทางสถิติร่วมกับการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนไวรัสต่อไป ทั้งนี้การศึกษาในครั้งนี้ผ่านการพิจารณาการดำเนินงานตามขั้นตอนของการทำวิจัยในมนุษย์เป็นที่เรียบร้อยแล้ว ตามเลขที่ใบอนุญาต 013/2562

3.3 การตรวจหาชนิดกลายพันธุ์ของยีนต้านไวรัส ยีนกลายพันธุ์ในเชื้อเอชไอวีที่มีความเกี่ยวข้องกับการดื้อยาด้านไวรัสที่พบได้ในประเทศไทย จำนวน 15 ชนิดประกอบด้วย M184V, D67N, K65R, T69N, L210W, Y115F, A62V, K70R, K103N/R, K101E/P/Q, G190A/V/S, Y181C, V106I, Y188L/H/I และ K238T ถูกทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์ข้างต้น โดยอาศัยการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี ด้วยวิธีการตรวจวิเคราะห์ลำดับกรดนิวคลีอิก ที่คณะเทคนิคการแพทยมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จากการเก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำปริมาตร 3 มิลลิลิตร บรรจุในหลอดที่มีสารกันเลือดแข็งชนิดอีดีทีเอ (EDTA tube)

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล ตัวแปรของผู้ป่วยทั้งหมดได้แก่ เพศ อายุ สถานภาพ สุตรยาต้านไวรัสที่ได้รับ ระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัส ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด และตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีน ถูกนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ โดยใช้โปรแกรม SPSS Statistic version 21 โดยวิเคราะห์และแสดงผลในรูปของ Frequency (%) ร่วมกับการวิเคราะห์ค่าความสัมพันธ์กับตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนทางสถิติ ด้วยค่าสถิติไคสแควร์ (Pearson Chi-square) และวิเคราะห์ความแตกต่างของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดในแต่ละช่วงเวลาและชนิดของการกลายพันธุ์ด้วย multiple T test

4. ผลการศึกษา

4.1 ความถี่ของการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs

ในการศึกษาพบว่าข้อมูลผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสตามสูตรเริ่มต้นตามกระบวนการมาตรฐาน และมีการดื้อต่อ Initial ART regimens มีระยะเวลาที่ได้รับยาเริ่มตั้งแต่ 1 ปี จนถึงสูงสุดที่ 13 ปี เฉลี่ย 7 ปี จำนวน 48 ราย พบว่ายาในกลุ่ม NRTIs พบเป็นกลุ่มที่มีอุบัติการณ์การดื้อยามากที่สุดคือยา FTC และ 3TC ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 21 คนเท่ากัน คิดเป็นร้อยละ 43.8 รองลงมาคือ ABC ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 11 คน คิดเป็นร้อยละ 22.9 ส่วนยาในกลุ่ม NNRTIs ที่พบว่ามีอุบัติการณ์การดื้อยามากที่สุดคือยา NVP และ EFV ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 26 คน คิดเป็นร้อยละ 54.2 ยาที่พบอุบัติการณ์การดื้อยารองลงมาคือ PRV และ ERT ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 16 คน คิดเป็นร้อยละ 33.3 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์และประเภทของการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ที่พบในกลุ่มตัวอย่าง (n=48)

ชนิดยาต้านไวรัส	จำนวนตัวอย่างที่พบ	อุบัติการณ์การดื้อยาต้านไวรัส (%)
กลุ่ม NRTIs	FTC	21
	3TC	21
	ABC	11
	ddl	9
	D4T	8
	TDF	6
	ZDV	3
กลุ่ม NNRTIs	NVP	26
	EFV	26
	PRV	16
	ERT	16

4.2 อุบัติการณ์ของการกลายพันธุ์ที่พบในกลุ่มตัวอย่าง

เมื่อศึกษาลักษณะการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีที่นำไปสู่การดื้อยาต้านไวรัสพบว่าอุบัติการณ์การกลายพันธุ์ของยีนที่นำไปสู่การดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ที่ร้อยละ 52.0 และ 56.2 ตามลำดับ การพิจารณาร้อยละการพบการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีแต่ละรูปแบบในกลุ่มประชากรพบว่าไม่มีการกลายพันธุ์ชนิดใดเป็นการกลายพันธุ์ชนิดหลักของกลุ่มตัวอย่าง แต่พบว่าการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีที่นำไปสู่การดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ที่เป็นการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V มากที่สุด พบในผู้ป่วยจำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 39.6 ในขณะที่การกลายพันธุ์ที่นำไปสู่การดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs พบเป็นการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง K103N/R มากที่สุด พบในจำนวนผู้ป่วย 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.4 ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์การกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ในกลุ่มตัวอย่าง (n=48)

ตำแหน่งการกลายพันธุ์	จำนวนตัวอย่างที่พบ	อุบัติการณ์ที่พบในกลุ่มตัวอย่าง (%)
ตำแหน่งการกลายพันธุ์ในกลุ่ม NRTIs	25	52.0
M184V	19	39.6
D67N	6	12.5
K65R	5	10.4
T69N	4	8.3
L210W	2	4.2
Y115F	2	4.2
A62V	2	4.2
K70R	2	4.2
ตำแหน่งการกลายพันธุ์ในกลุ่ม NNRTIs	27	56.2
K103N/R	17	35.4
K101E/P/Q	7	14.6
G190A/V/S	6	12.5
Y181C	6	12.5
V106I	4	8.3
Y188L/H/I	3	6.3
K238T	3	6.3

หากพิจารณาจำนวนของการกลายพันธุ์ที่พบในแต่ละตัวอย่างจะพบว่า การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีที่นำไปสู่การดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs พบมีการกลายพันธุ์เพียงตำแหน่งเดียวมากที่สุด พบในผู้ป่วยจำนวน 14 คน คิดเป็นร้อยละ 29.2 รองลงมาคือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์มากกว่า 2 ตำแหน่ง พบในผู้ป่วยจำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 ในขณะที่จำนวนของการกลายพันธุ์ในเชื้อเอชไอวีที่นำไปสู่การดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs พบว่าส่วนใหญ่มีการกลายพันธุ์มากกว่า 2 ตำแหน่งในแต่ละตัวอย่าง พบในผู้ป่วยจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.0 รองลงมาคือกลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ 2 ตำแหน่งจำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.7 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบในเชื้อเอชไอวีของกลุ่มตัวอย่างทดสอบ (n=48)

จำนวนการกลายพันธุ์	จำนวนตัวอย่างที่พบ	สัดส่วนจำนวนการกลายพันธุ์ที่พบในแต่ละตัวอย่าง (%)
การกลายพันธุ์ในกลุ่ม NRTIs		
ไม่พบการกลายพันธุ์	23	47.9
1 ตำแหน่ง	14	29.2
2 ตำแหน่ง	5	10.4
> 2 ตำแหน่ง	6	12.5
การกลายพันธุ์ในกลุ่ม NNRTIs		
ไม่พบการกลายพันธุ์	21	43.8
1 ตำแหน่ง	6	12.5
2 ตำแหน่ง	9	18.7
> 2 ตำแหน่ง	12	25.0

4.3 ความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างกับการกลายพันธุ์ที่ส่งผลทำให้ดื้อต่อยากลุ่ม NRTIs และ NNRTIs

เมื่อนำข้อมูลการกลายพันธุ์มาวิเคราะห์ร่วมกับข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย ประกอบด้วย เพศ อายุ สถานภาพ ระยะเวลาที่รับยา สูตรยาที่ได้รับ ค่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า กลุ่มตัวอย่างเพศชายและเพศหญิงมีขนาดที่ใกล้เคียงกัน ที่ร้อยละ 54.2 ในเพศชาย และ 45.8 ในเพศหญิง อายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างคือ 39.5 ปี (19 – 71 ปี) กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีสถานภาพแต่งงานแล้วคิดเป็นร้อยละ 64.6 และเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสมากกว่า 3 ปี เมื่ออาศัยการวิเคราะห์ทางสถิติ Pearson Chi-square เข้ามาศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการพบการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาด้านไวรัส พบว่ากลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ โดยพบมากในกลุ่มที่ได้รับยาช่วง 1 – 3 ปี และมักพบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีค่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดอยู่ในช่วง 4 – 5 Log copies/ml ที่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์แบบ M184V เช่นกันที่ $p\text{-value} < 0.05$ ทั้งนี้จะเห็นได้ว่าสูตรยาต้านไวรัสหลักที่กลุ่มผู้ป่วยได้รับคือ AZT ตามมาด้วย D4T และ TDF ซึ่งมีจำนวนเท่ากัน และพบว่าการกลายพันธุ์แบบ K65R มีความสัมพันธ์กับสูตรยาต้านไวรัสเริ่มต้นที่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ โดยสูตรยาที่พบว่าถูกใช้เป็นกลุ่มยาเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีในตำแหน่ง K65R คือสูตรยา TDF จำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 8.3 รองลงมาคือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร AZT จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 2.1

4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณไวรัสและ CD4 lymphocyte ในกระแสเลือดกับชนิดการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเอชไอวี

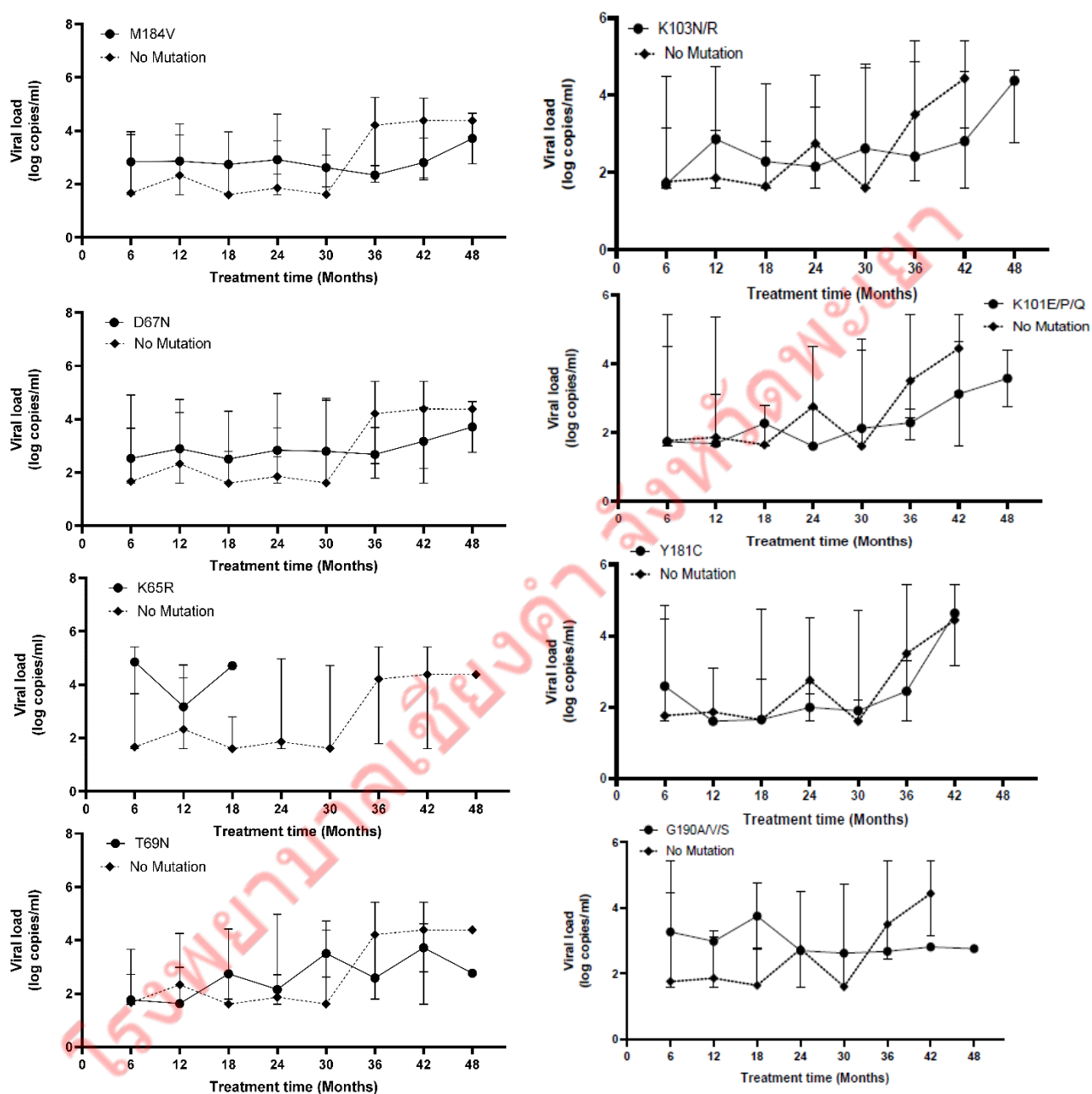
เมื่อวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเอชไอวีก็ระยะเวลาของการรับยาต้านไวรัสพบว่า เชื้อไวรัสที่มีการกลายพันธุ์ใน 4 ตำแหน่งของการกลายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs มีแนวโน้มของค่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสูงขึ้นทุกกลุ่มเมื่อได้รับยาอย่างต่อเนื่องในระยะเวลา 48 เดือน เช่นเดียวกันกับกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ใด ๆ นอกจากนี้ผลของการศึกษาการกลายพันธุ์ทั้ง 4 ตำแหน่งของกลุ่ม NNRTIs ยังพบผลในลักษณะเดียวกัน คือไม่มีความแตกต่างของค่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดในแต่ละกลุ่ม และมีแนวโน้มการพบปริมาณไวรัสที่เพิ่มสูงขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 1

เช่นเดียวกับความสัมพันธ์กับปริมาณ CD4 lymphocyte ในกระแสเลือดกับชนิดการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีพบว่า การกลายพันธุ์ในทุกตำแหน่งที่นำไปสู่การดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ไม่ส่งผลต่อความแตกต่างของปริมาณ CD4 lymphocyte ในกระแสเลือดเมื่อรับยาต้านไวรัสไป 48 เดือน ยกเว้นการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีชนิด K65R ที่มีแนวโน้มส่งเสริมให้ CD4 lymphocyte ในกระแสเลือดลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกันกับการกลายพันธุ์ชนิด T69N ในขณะที่การศึกษาในกลุ่มของการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีที่นำไปสู่การดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ CD4 lymphocyte เมื่อติดตามการรักษาไป 48 เดือนในทุกรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี ดังแสดงในรูปที่ 2

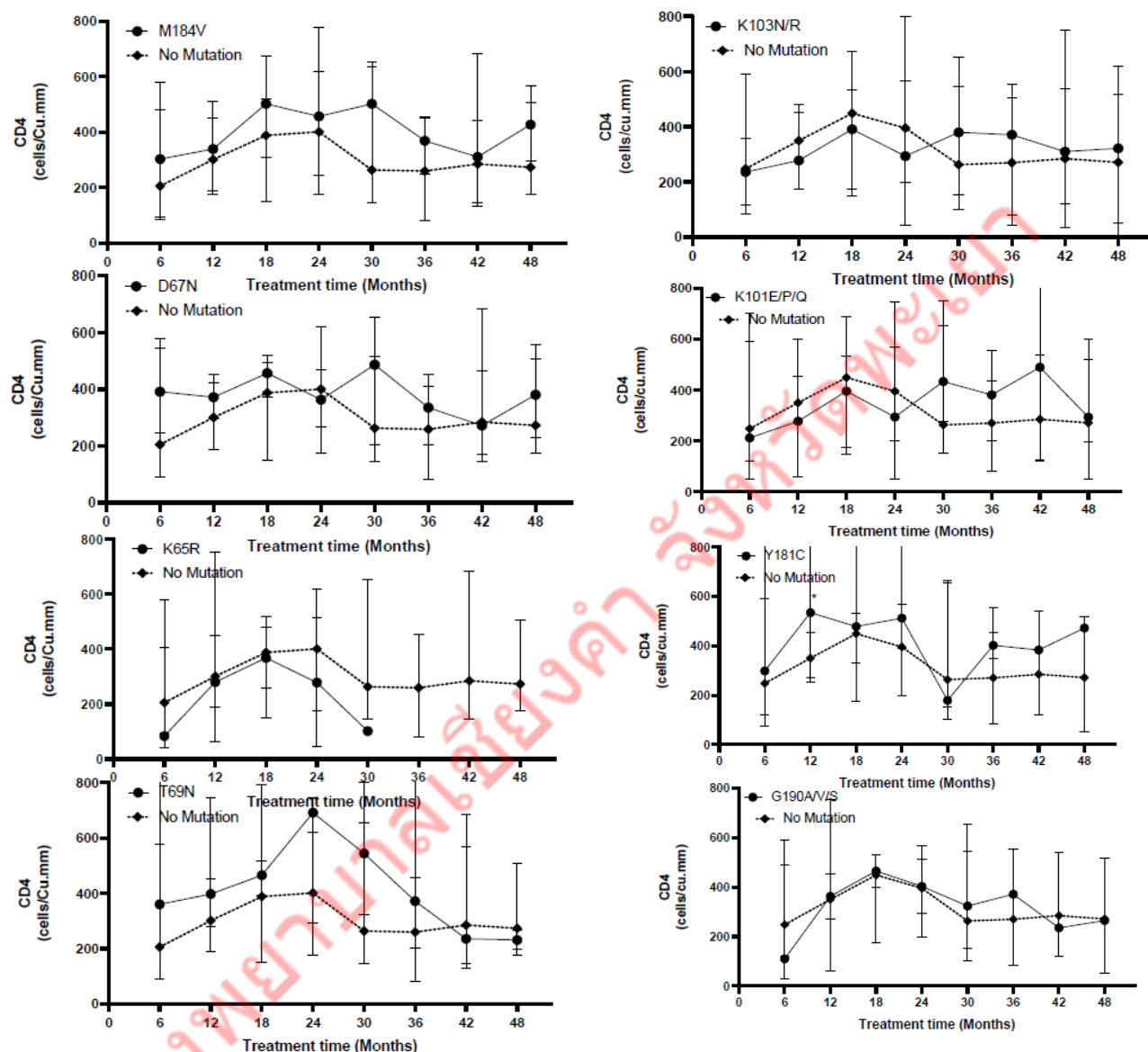
ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางคลินิกของผู้ติดเชื้อในกลุ่มตัวอย่างกับตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเอชไอวี

ข้อมูลทางคลินิก			จำนวน (%)	ชนิดการกลายพันธุ์ในกลุ่ม NRTIs				ชนิดการกลายพันธุ์ในกลุ่ม NNRTIs						
				M184V		D67N		K65R		K103N/R		K101E/P/Q		Y181C
จำนวนตัวอย่างทั้งหมด			48 (100)	จำนวน (%)	p-value	จำนวน (%)	p-value	จำนวน (%)	p-value	จำนวน (%)	p-value	จำนวน (%)	p-value	
เพศ	ชาย	26 (54.2)	10 (20.8)	0.413	2 (4.2)	0.274	3 (6.3)	0.782	11 (22.9)	0.072	1 (2.1)	0.049*	4 (8.3)	0.511
	หญิง	22 (45.8)	6 (12.5)		4 (8.3)		2 (4.2)		4 (8.3)		5 (10.4)		2 (4.2)	
อายุ (ปี)	≤30	15 (31.3)	7 (14.6)	0.408	2 (4.2)	0.122	0 (0)	0.229	5 (10.4)	0.274	1 (2.1)	0.598	2 (4.2)	0.964
	30-50	23 (47.9)	6 (12.5)		1 (2.1)		4 (8.3)		9 (18.8)		4 (8.3)		3 (6.3)	
	>50	10 (20.8)	3 (6.3)		3 (6.3)		1 (2.1)		1 (2.1)		1 (2.1)		1 (2.1)	
	รวม		16 (33.3)		6 (12.5)		5 (10.4)		15 (31.3)		6 (12.5)		6 (12.5)	
สถานภาพ	โสด	14 (29.2)	6 (12.5)	0.352	1 (2.1)	0.458	2 (4.2)	0.744	8 (16.7)	0.033*	4 (8.3)	0.092	1 (2.1)	0.557
	แต่งงาน	31 (64.6)	10 (20.8)		4 (8.3)		3 (6.3)		7 (14.6)		2 (4.2)		5 (10.4)	
	หย่าร้าง	3 (6.3)	0 (0)		1 (2.1)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	รวม		16 (33.3)		6 (12.5)		5 (10.4)		15 (31.3)		6 (12.5)		6 (12.5)	
ระยะเวลาที่ได้รับยา (ปี)	1-3	12 (25)	10 (20.8)	0.001*	0 (0)	0.131	3 (6.3)	0.056	4 (8.3)	0.857	2 (4.2)	0.813	3 (6.3)	0.131
	>3	36 (75)	8 (16.7)		6 (12.5)		2 (4.2)		11 (22.9)		5 (10.4)		3 (6.3)	
				18 (37.5)		6 (12.5)		5 (10.4)		15 (31.3)		7 (14.6)		6 (12.5)
Initial ART regimens	AZT	22 (45.8)	8 (16.7)	0.779	2 (4.2)	0.489	1 (2.1)	0.027*	6 (12.5)	0.637	4 (8.3)	0.417	4 (8.3)	0.725
	D4T	12 (25.0)	4 (8.3)		3 (6.3)		0 (0)		5 (10.4)		0 (0)		1 (2.1)	
	TDF	12 (25.0)	4 (8.3)		1 (2.1)		4 (8.3)		4 (8.3)		2 (4.2)		1 (2.1)	
	Others	2 (4.2)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	Total		16 (33.3)		6 (12.5)		5 (10.4)		15 (31.3)		6 (12.5)		6 (12.5)	
ปริมาณไวรัส	3-4	18 (37.5)	10 (20.8)	0.038*	3 (6.3)	0.483	0 (0)	0.169	6 (12.5)	0.446	3 (6.3)	0.524	3 (6.3)	0.483
ในกระแส	4-5	22 (45.8)	4 (8.3)		3 (6.3)		4 (8.3)		8 (16.7)		2 (4.2)		3 (6.3)	
เลือด (lg)	>5	8 (16.7)	2 (4.2)		0 (0)		1 (2.1)		1 (2.1)		2 (4.2)		0 (0)	
	Total		16 (33.3)		6 (12.5)		5 (10.4)		15 (31.3)		7 (14.6)		6 (12.5)	

รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดต่อระยะเวลาการรับยากับตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่นำไปสู่การดื้อยาต้านไวรัส



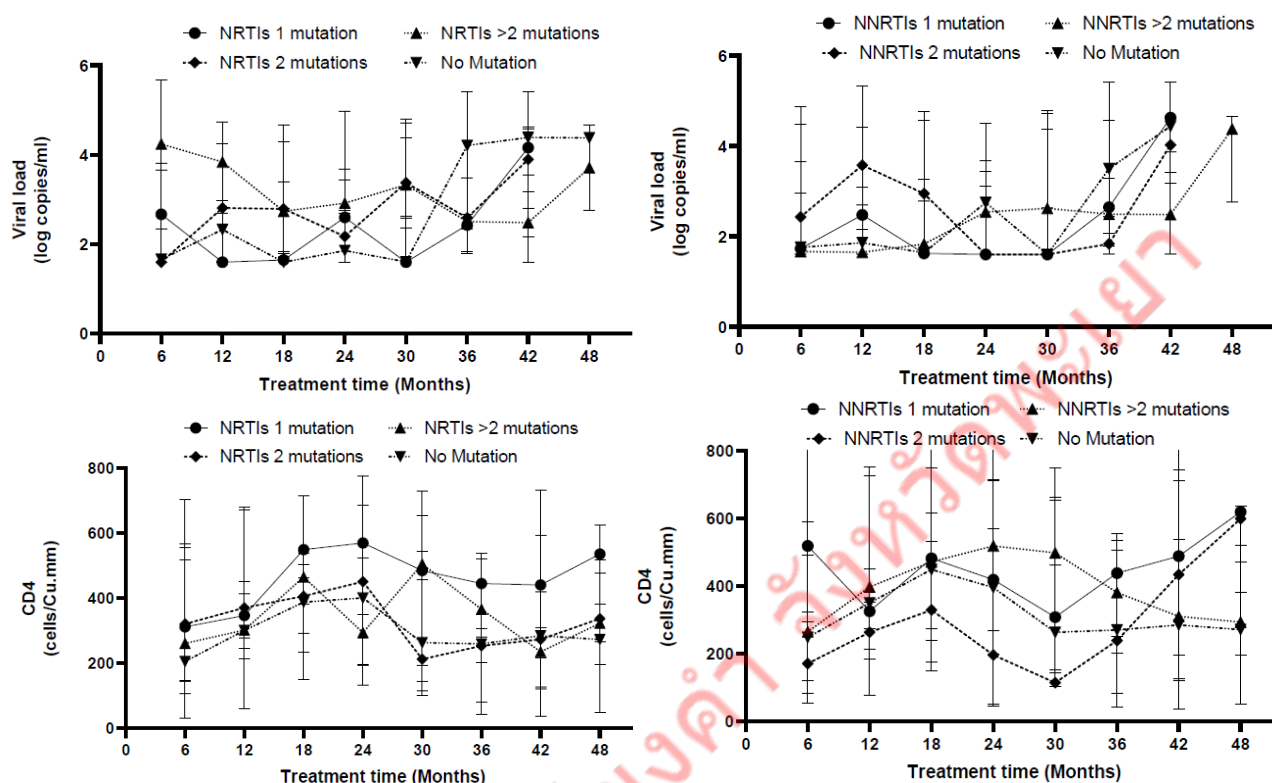
รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของปริมาณ CD4 lymphocyte ในกระแสเลือดต่อระยะเวลาการรับยากับตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่นำไปสู่การดื้อยาต้านไวรัส



4.5 ความสัมพันธ์ระหว่าง viral load และ CD4 count กับจำนวนของตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบ

ผลการศึกษพบว่าจำนวนของตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบในแต่ละตัวอย่าง ทั้งกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ไม่มีความแตกต่างกันของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบอีกว่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมีแนวโน้มสูงขึ้นตามระยะเวลาการได้รับยาต้านไวรัส แม้จะเป็นตัวอย่างในกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์เลย ดังแสดงในรูปที่ 3

รูปที่ 3 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วยเปรียบเทียบกับจำนวนของการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัส



ผลการศึกษาของปริมาณ CD4 lymphocyte ในกระแสเลือดพบว่าในกลุ่มของการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยา กลุ่ม NRTIs นั้นไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบในแต่ละตัวอย่าง แต่พบแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของ CD4 lymphocyte ในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์เพียงตำแหน่งเดียวเมื่อได้รับยาไปแล้ว 48 เดือน ในขณะที่กลุ่มอื่น ๆ มีค่าไม่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นก่อนได้รับยา และเมื่อพิจารณาในกลุ่ม NNRTIs พบว่าปริมาณ CD4 lymphocyte ในกระแสเลือดไม่สัมพันธ์กับจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ในแต่ละตัวอย่าง เช่นเดียวกัน ยกเว้นในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่งเดียวที่ส่งผลให้ระดับของ CD4 lymphocyte เพิ่มขึ้นต่างจากกลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value 0.004 ในช่วง 6 เดือนแรกหลังการรักษา

5. อภิปรายผล

ในงานวิจัยเรื่องนี้ได้สะท้อนให้เห็นว่าลักษณะการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัส ของการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในพื้นที่ควบคุมของโรงพยาบาลเชิงคำ จังหวัดพะเยานั้น ซึ่งสามารถพบการกลายพันธุ์ได้ในระดับที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรในภูมิภาคอื่น ๆ ที่ได้รับการศึกษามาในประเทศไทย ทั้งนี้อาจเนื่องจากเกณฑ์ในการคัดตัวอย่างเข้าสู่การวิเคราะห์หาการกลายพันธุ์และลักษณะเฉพาะของกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกันออกไปในแต่ละการศึกษา อาทิเช่น ในการศึกษาของ Sirivichayakul (2015) และคณะ

ที่ทำการศึกษาลักษณะการกลายพันธุ์ในผู้ติดเชื้อที่เป็นชายรักชาย (299 ราย) จะมีอัตราการพบการกลายพันธุ์เพียง 4.9% และการศึกษาของ Podjanee Jittamala (2009) และคณะซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก (330 ราย) และพบการกลายพันธุ์เพียง 20% อย่างไรก็ตามจากข้อมูลดังกล่าวสามารถใช้เป็นข้อเฝ้าระวังเบื้องต้นได้ว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประชากรที่มีการแพร่ระบาดอยู่นั้นมีโอกาที่จะก่อให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาได้สูงจำเป็นต้องเฝ้าระวังผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอหากเทียบกับประชากรกลุ่มอื่น ๆ เนื่องจากการกลายพันธุ์ระดับยีนของเชื้อเอชไอวีนั้นส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของเอนไซม์หลายๆ ส่วนของเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยาต้านไวรัส อาทิเช่น การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์โพลิเมอเรส Oon Tek Ng (2014) และ Andargachew Mulu (2014) ซึ่งมักถูกนำมาใช้เพื่อเป็นตัวชี้วัดในการติดตามการรักษาในบางพื้นที่อย่างต่อเนื่อง Soo-Yon Rhee (2015)

เช่นเดียวกันกับข้อมูลลักษณะของการกลายพันธุ์ที่ตรวจพบในกลุ่มประชากร ที่จะเห็นได้กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี จากโรงพยาบาลเชียงคำ อำเภอเชียงคำ จังหวัดพะเยา พบอุบัติการณ์การติดต่อ Initial ART regimens ในกลุ่ม NRITs ชนิด FTC และ 3TC สูงสุด ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่ศึกษาพบอุบัติการณ์การติดยาชนิด FTC และ 3TC สูงที่สุดในกลุ่มของ NRITs และเช่นเดียวกับการติดยาในกลุ่ม NNRTIs นั้นพบว่า สูตรยาชนิด NVP และ EFV เป็นกลุ่มที่มีการติดยาสูงที่สุด สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่ทำการศึกษากลุ่มประชากรไทยที่แตกต่างกัน อาทิเช่น การศึกษาในจังหวัดราชบุรีของ ไกรฤกษ์ สุธรรม (2556) การศึกษาในกลุ่มชายรักชายของ Sunee Sirivichayakul (2015) หรือ การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กของ Podjanee Jittamala (2009) ก็ตาม เช่นเดียวกับการศึกษาของ Luo XL และคณะ (2019) ที่ทำการศึกษากลุ่มประชากรเชื้อชาติจีน ซึ่งบ่งชี้ให้เห็นว่าการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสเอชไอวีในประเทศหรือภูมิภาคอาเซียนนั้น ยังไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะของยีนกลายพันธุ์ไปมากนัก การแพร่กระจายของเชื้อยังคงเป็นในลักษณะของการได้รับเชื้อที่เกิดขึ้นในภูมิภาคนั้นๆ ตามเดิม จึงทำให้ลักษณะทางพันธุกรรมของเชื้อยังคงที่อยู่ แต่จะเห็นได้ว่าจากอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนดื้อยาต้านไวรัสที่เพิ่มมากขึ้นในการศึกษานี้กลับสะท้อนให้เห็นว่าการรักษาด้วยยาช่วยกำจัดการแพร่กระจายของเชื้อสายพันธุ์ที่ไวต่อยาต้านไวรัสได้เป็นอย่างดี ทำให้การแพร่กระจายของเชื้อในปัจจุบันเป็นกลุ่มของเชื้อที่มียีนดื้อต่อยาต้านไวรัสมากขึ้นและจำเป็นต้องให้ความสนใจและวางมาตรการในการเฝ้าระวังเพื่อให้การรักษาด้วย Initial ART regimens ที่เหมาะสมมากยิ่งขึ้น

เมื่อพิจารณาในรายละเอียดของลักษณะการกลายพันธุ์ที่พบจะเห็นได้ว่า ชนิดการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีที่นำไปสู่การดื้อยากกลุ่ม NRTIs ที่พบมากที่สุดคือการกลายพันธุ์ชนิด M184V ในขณะที่การกลายพันธุ์ที่นำไปสู่การดื้อยากกลุ่ม NNRTIs ที่พบมากที่สุดคือการกลายพันธุ์ชนิด K103N/R อุบัติการณ์ดังกล่าวสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ของ Shabani Ramadhani Mziray (2019), Annemarie M Wensing (2019), Michael D Miller (2004) และ Adhikarimayum Lakhikumar Sharma (2016) ยิ่งไปกว่านั้นการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่มีการกลายพันธุ์แบบ M184V มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบมากในกลุ่มที่ได้รับยา

ช่วง 1 – 3 ปี นอกจากนี้ยังพบว่า การกลายพันธุ์แบบ M184V มีความสัมพันธ์กับระดับปริมาณไวรัสในกระแสเลือดที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พร้อมกันนี้กลายพันธุ์ชนิด M184V ยังมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยเช่นกัน โดยพบมากในกลุ่มที่ได้รับยาเป็นระยะเวลาในช่วง 1-3 ปี ซึ่งอาจเป็นผลมาจากที่กลุ่มประชากรส่วนใหญ่ในงานวิจัยนี้ ได้รับยาต้านไวรัสสูตร 3TC และ FTC เช่นเดียวกับการกลายพันธุ์แบบ M184V ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์ที่พบได้บ่อยในทุกๆกลุ่มประชากรเช่นกันจากรายงานของ Joel E Gallant (2006) การศึกษานี้ยังพบอีกว่า การกลายพันธุ์ชนิด K65R มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาต้านไวรัสชนิด TDF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยซึ่งศึกษาพบว่า การกลายพันธุ์ชนิด K65R มีส่วนทำให้เชื้อไวรัสต่อต้านยา TDF ได้ตามรายงานของ Bluma G Brenner (2009) จากข้อมูลและผลการศึกษาดังกล่าวจะนำไปสู่ข้อมูลการเฝ้าระวังที่สำคัญอย่างหนึ่ง คือการเกิดการดื้อยาจากการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีประเภท M184V ที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา 3TC และ FTC ที่พบได้บ่อยในกลุ่มประชากร ณ โรงพยาบาลเชียงค่านี้นสามารถตรวจพบได้จากการเฝ้าระวังติดตามระดับ viral load ในช่วง 1-3 ปีหลังจากการรักษาได้ และควรให้ความสำคัญเป็นพิเศษสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF นั้นเอง

การพิจารณาหาจุดชี้วัดที่เหมาะสมจากความแตกต่างของระดับ viral load หรือ CD4 count ในกลุ่มประชากร ที่จะสามารถนำมาใช้เป็นจุดชี้วัดสำคัญสำหรับการตรวจหายีนกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาเหล่านี้ กลับพบว่าไม่สามารถใช้ค่า viral load หรือ CD4 count ที่เก็บหลังจากการรักษาเกิน 12 เดือนในการเฝ้าระวังการดื้อยาจากการกลายพันธุ์ลักษณะต่าง ๆ ได้ เมื่อติดตามค่าของตัวบ่งชี้ดังกล่าวในระยะเวลาสั้นขึ้น กลับพบว่าระดับของ viral load และ CD4 count ไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มประชากรที่มีรูปแบบและจำนวนการกลายพันธุ์ที่แตกต่างกัน รวมถึงกลุ่มผู้ติดเชื้อที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเอชไอวีก็กลับมีค่า viral load และ CD4 count ในกระแสเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสอีกด้วย ทั้งนี้แสดงให้เห็นว่า นอกจากความหลากหลายทางพันธุกรรมของเชื้อเอชไอวีที่ส่งผลต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตามที่ได้กล่าวข้างต้นแล้วนั้น การดำเนินการรักษาด้วยยาต้านไวรัสให้มีประสิทธิภาพยังควรต้องคำนึงถึงปัจจัยทางพันธุกรรมในด้านบุคคลเพิ่มเติม อาทิเช่น กระบวนการส่งเสริมการจัดและควบคุมเชื้อของระบบภูมิคุ้มกัน และการเข้าสู่เซลล์เป้าหมายใหม่ของเชื้อไวรัสเอชไอวีตามที่ได้ถูกนำเสนอไว้ในการศึกษาของ Paul J. McLaren (2021)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยใช้ข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ที่เข้ามาใช้บริการที่โรงพยาบาลเชียงคำ อำเภอเชียงคำ จังหวัดพะเยา ดังนั้นการคัดเลือกตัวอย่างโดยอาศัยการประเมินวินัยในการกินยาน้อยกว่า 90% (poor adherence) จึงเป็นการคัดเลือกตามที่มีหลักฐานในเวชระเบียนตามการสัมภาษณ์เท่านั้น ดังนั้นผลการศึกษาจึงไม่อาจตัดปัจจัยรบกวนที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาจาก poor adherence ออกได้อย่างสิ้นเชิง เช่นเดียวกับปัจจัยความแตกต่างทางพันธุกรรมในกลุ่มอาสาสมัครที่เป็นประเด็นหนึ่งซึ่งส่งผลต่อความสามารถในการทำงานของยาต้านไวรัส และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ส่งผลถึงระดับปริมาณไวรัสในกระแสเลือดของอาสาสมัครที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงนั่นเอง

ซึ่งอาจกล่าวโดยสรุปได้ว่าการพิจารณาปริมาณไวรัสที่มีค่ามากกว่า 1,000 copies/ml ในช่วง 1-3 ปีแรกของการรับยายังคงเป็นแนวทางที่เหมาะสมในการเฝ้าระวังการดื้อยา FTC, 3TC และ TDF ได้ ส่วนตำแหน่งยีนกลายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุของการดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวีที่ควรเฝ้าติดตามต่อไปคือยีนกลายพันธุ์ตำแหน่ง M184V ในกลุ่มที่ใช้ยา NTRIs และยีนกลายพันธุ์ในตำแหน่ง K103N/R ในกลุ่มที่ใช้ยา NNTIRs ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะถูกใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อให้แพทย์นำไปใช้ในการพิจารณาเลือกใช้ยาด้านไวรัสที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. ไกรฤกษ์ สุธรรม ณฑ, กฤษณดินันท์ นวพงษ์ปวีณา, สุธาสินี เฉาฆานกุล. การกลายพันธุ์และรูปแบบการดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อ เอช ไอ วี ในผู้ติดเชื้อ เอช ไอ วี และผู้ป่วยเอดส์ในพื้นที่รับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 4 จังหวัดราชบุรี. วารสารโรคเอดส์ 2556;3:165-74.
2. วิภาวี แสนวงษา สง, ศรายุทธ อุตตมาภพพงศ์. ความชุกของการกลายพันธุ์ยีนรีเวิร์สทรานสคริปเทสที่สัมพันธ์กับการดื้อยาของเชื้อเอชไอวี ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กำลังรับประทานยาด้านไวรัสสูตรพื้นฐาน ในพื้นที่บริการของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดอุบลราชธานี. วารสารโรคเอดส์ 2556;2:71-6.
3. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อ เอช ไอ วี ประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560.
4. Bitwale NZ, Mnzava DP, Kimaro FD, Jacob T, Mpondo BCT, Jumanne S. Prevalence and Factors Associated With Virological Treatment Failure Among Children and Adolescents on Antiretroviral Therapy Attending HIV/AIDS Care and Treatment Clinics in Dodoma Municipality, Central Tanzania. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2021;10(2):131-40.
5. Brenner BG, Coutsinos D. The K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase: genetic barriers, resistance profile and clinical implications. HIV Ther. 2009;3(6):583-94.
6. Gallant JE. The M184V mutation: what it does, how to prevent it, and what to do with it when it's there. AIDS Read. 2006;16(10):556-9.
7. Jenwitheesuk E, Watitpun C, Vibhagool A, Chantratita W. Prevalence of genotypic HIV-1 drug resistance in Thailand, 2002. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2003;2(1):4.
8. Jittamala P, Puthanakit T, Chaiinseeard S, Sirisanthana V. Predictors of virologic failure and genotypic resistance mutation patterns in thai children receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. Pediatr Infect Dis J. 2009 Sep;28(9):826-30
9. Lakhikumar Sharma A, Ramsing Singh T, Ranjana Devi K, Shanjukumar Singh L. Prevalence of Drug Resistance Associated Mutations Among the Anti Retroviral Therapy Exposed HIV-1 Infected Individuals in Manipur, Northeast India. Curr HIV Res. 2016;14(4):360-70.

10. Luo XL, Mo LD, Su GS, Huang JP, Wu JY, Su HZ, et al. Incidence and types of HIV-1 drug resistance mutation among patients failing first-line antiretroviral therapy. *J Pharmacol Sci.* 2019;139(4):275-9.
11. McLaren, P.J., Fellay, J. HIV-1 and human genetic variation. *Nat Rev Genet* (2021).
12. Miller MD, Margot N, Lu B, Zhong L, Chen S-S, Cheng A, et al. Genotypic and Phenotypic Predictors of the Magnitude of Response to Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment in Antiretroviral-Experienced Patients. *The Journal of Infectious Diseases.* 2004;189(5):837-46.
13. Mulu A, Lange T, Liebert UG, Maier M. Clade homogeneity and Pol gene polymorphisms in chronically HIV-1 infected antiretroviral treatment naive patients after the roll out of ART in Ethiopia. *BMC Infectious Diseases.* 2014;14(1):158.
14. Mziray SR, Kumburu HH, Assey HB, Sonda TB, Mahande MJ, Msuya SE, et al. Patterns of acquired HIV-1 drug resistance mutations and predictors of virological failure in Moshi, Northern Tanzania. *PLOS ONE.* 2020;15(9):e0232649.
15. Ng OT, Laeyendecker O, Redd AD, Munshaw S, Grabowski MK, Paquet AC, et al. HIV Type 1 Polymerase Gene Polymorphisms Are Associated With Phenotypic Differences in Replication Capacity and Disease Progression. *The Journal of Infectious Diseases.* 2014;209(1):66-73.
16. Rhee SY, Jordan MR, Raizes E, Chua A, Parkin N, Kantor R, et al. HIV-1 Drug Resistance Mutations: Potential Applications for Point-of-Care Genotypic Resistance Testing. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145772.
17. Sirivichayakul S, Kantor R, DeLong AK, Wongkunya R, Mekprasan S, Ruxrungtham K, Sohn AH, Phanuphak P. Transmitted HIV drug resistance at the Thai Red Cross anonymous clinic in Bangkok: results from three consecutive years of annual surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr;70(4):1146-9.
18. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, Charpentier C, Günthard HF, Paredes R, et al. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2019;27(3):111-21.