

ผลการตรวจการดื้อยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัส  
ในตัวอย่างส่งตรวจที่สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น  
ระหว่างปี พ.ศ. 2562-2564

Drugs resistance testing of HIV infected and AIDS patients that antiviral  
drugs treatment plasma specimen at Office of Disease prevention and  
Control, region 7 Khon Kaen from 2019-2021

ผู้วิจัยหลัก/ผู้ร่วมวิจัย

ไชยเชษฐ์ นานอก  
ธีระพจน์ สิงห์โตหิน  
สุกัญญา สุทธิภิบาล

ที่ปรึกษา/ที่ปรึกษาร่วม

ชิตชไม คิวเจริญวงศ์  
กมลทิพย์ กฤษณารักษ์

## สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 ทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้อง	4
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	16
บทที่ 4 ผลการวิจัย	17
บทที่ 5 สรุป วิเคราะห์ ข้อเสนอแนะ	25
เอกสารอ้างอิง	28
ภาคผนวก	30

## บทที่ 1 บทนำ

### 1. ความเป็นมา

การติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เป็นปัญหาด้านสุขภาพและสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก โดยข้อมูลปี พ.ศ. 2563 พบว่ามีผู้ติดเชื้อเอชไอวี 37.6 ล้านคน เป็นผู้ป่วยรายใหม่ จำนวน 1.5 ล้านคน เสียชีวิตประมาณ 690,000 คน และมีผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี 27.4 ล้านคน<sup>(1)</sup> สำหรับประเทศไทยผู้ป่วยที่ตรวจพบการติดเชื้อเอชไอวีทุกคนจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสทันทีทำให้มีการใช้ยาต้านไวรัสอย่างแพร่หลายส่งผลให้เกิดการดื้อยามากขึ้น ข้อมูลจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (NAP Program) ในปี 2563 พบว่า มีผู้ที่ทราบสถานะการติดเชื้อเอชไอวีและมีชีวิตอยู่จำนวน 431,270 คน ได้รับยาต้านไวรัสและมีชีวิตอยู่จำนวน 361,317 คน และตรวจพบว่ามีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 1,000 copies/mL จำนวน 250,653 คน<sup>(2)</sup>

เป้าหมายของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสคือการลดปริมาณไวรัสให้ต่ำที่สุด (<50 copies/mL) และนานที่สุด ซึ่งจำเป็นต้องมีการติดตามผลการรักษาอย่างสม่ำเสมอ เพื่อประเมินผลการรักษาและผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการรักษา การติดตามประเมินผลการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน คือ การตรวจหาปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด (HIV Viral Load; HIV-VL) เมื่อปริมาณไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ยืนยันว่ากินยาอย่างสม่ำเสมอมีมากกว่า 1,000 copies/mL สามารถใช้วินิจฉัยการรักษาล้มเหลวด้วยยาต้านไวรัส และให้พิจารณาส่งตรวจการดื้อต่อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี (HIV drug resistance testing; HIV-DR) เพื่อหาการเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสในสารพันธุกรรมของเชื้อเอชไอวี และเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการตัดสินใจในการเลือกใช้และปรับเปลี่ยนสูตรยา และใช้ในการติดตามเชิงระบาดวิทยาของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส<sup>(3)</sup> ในปัจจุบันยาต้านไวรัสที่ใช้อย่างแพร่หลายมีอยู่ 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม Protease Inhibitor (PIs) และยากกลุ่ม Reverse Transcriptase Inhibitor (RTIs) รายงานของห้องปฏิบัติการเอชไอวี กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น (สคร. 7 ขอนแก่น) ปี 2561 พบการดื้อต่อยา NRTIs+NNRTIs ร้อยละ 67 ดื้อต่อ NRTIs+NNRTIs+PIs ร้อยละ 1<sup>(4)</sup> ในขณะที่ต่างประเทศมีการนำยากกลุ่ม Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) มาใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ โดยยาต้านไวรัสกลุ่ม Integrase inhibitors เช่น Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir และ Bictegravir เป็นยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ผลข้างเคียงของยาน้อยกว่ายาในกลุ่ม NNRTIs แต่สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ยังไม่ได้นำยากกลุ่มนี้มาเป็นสูตรยาปกติที่ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย

ห้องปฏิบัติการเอชไอวี สคร. 7 ขอนแก่นได้รับตัวอย่างส่งตรวจ HIV-VL จากโรงพยาบาลในเขตสุขภาพที่ 7 และ 8 ในปี พ.ศ. 2562-2564 ประมาณปีละ 19,000 ราย และมีการส่งตรวจ HIV-DR ปีละประมาณ 700 ราย และเมื่อปี พ.ศ. 2562 เป็นต้นมา สคร. 7 ขอนแก่นได้ตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสโดยชุดน้ำยาสำเร็จรูปที่สามารถบอกถึงการดื้อยาต้านไวรัสได้ทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ ยากกลุ่ม Protease Inhibitor (PIs) ยากกลุ่ม Reverse Transcriptase Inhibitor (RTIs) และยากกลุ่ม Integrase Inhibitors (INIs) ด้วยวิธี Next-Generation Sequencing (NGS) โดยใช้น้ำยา Sentosa SQ HIV Genotyping Assay (VELA DIAGNOSTICS) ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาผลการตรวจการดื้อยา เมื่อตรวจด้วยวิธี Next-Generation Sequencing (NGS) ศึกษารูปแบบของการดื้อยาแต่ละชนิด และลักษณะการกลายพันธุ์ของยากกลุ่ม Integrase Inhibitors (INIs) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสในตัวอย่างส่งตรวจที่ สคร. 7 ขอนแก่นซึ่งมีมากกว่า 80 โรงพยาบาลจาก 11 จังหวัด ซึ่งอาจจะนำมาใช้ทำนายโอกาสการดื้อยาตัวใหม่ ๆ และเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการตัดสินใจในการเลือกใช้และปรับเปลี่ยนสูตรยา รวมไปถึงใช้การติดตามการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยากกลุ่ม Integrase Inhibitors

## 2. วัตถุประสงค์

- 2.1 เพื่อศึกษาสัดส่วนของการดื้อยาต้านไวรัสในตัวอย่างที่ส่งตรวจ HIV-DR ที่ สคร. 7 ขอนแก่นด้วยการตรวจด้วยวิธี Next-Generation Sequencing โดยเป็นการศึกษาย้อนหลัง
- 2.2 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบ หรือจำแนกรูปแบบของการดื้อยาต้านไวรัสแต่ละชนิด
- 2.3 เพื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับการดื้อยาในผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ ปริมาณไวรัส

## 3. ขอบเขตการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) มีการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ร่วมกับ สถิติเชิงอนุมาน โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลการตรวจ HIV-DR ของผู้ป่วยทั้งหมด ที่ตรวจด้วยวิธี Next-Generation Sequencing ณ สคร. 7 ขอนแก่นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2562 ถึง 2564 และรวบรวมข้อมูลด้วยโปรแกรม Microsoft excel ประกอบด้วย รหัส NAP Number เพศ อายุ ข้อมูลการกลายพันธุ์ (mutation) ซึ่งเป็นข้อมูลที่ใช้เพียงรหัส NAP Number และ Lab number ในการระบุตัวอย่างทดสอบ จึงไม่สามารถระบุข้อมูลส่วนบุคคล หรือระบุตัวตนของผู้ป่วยได้ โดยรหัสผู้ป่วยที่จะนำมาวิเคราะห์ข้อมูลจะต้องมีผลการตรวจการดื้อยา

## 4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 4.1 สามารถนำข้อมูลมาใช้ทำนายโอกาสการดื้อยาตัวใหม่ ๆ และเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการตัดสินใจในการเลือกใช้และปรับเปลี่ยนสูตรยา
- 4.2 สามารถนำข้อมูลมาใช้ในการติดตามการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยากลุ่ม Integrase Inhibitors

## 5. สถานที่ศึกษาวิจัยและระยะเวลาศึกษาวิจัย

สถานที่ ห้องปฏิบัติการเอชไอวี กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น ถ.ศรีจันทร์ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น ระยะเวลา 1 ปี (ตุลาคม 2564 - กันยายน 2565)

## 6. นิยามศัพท์

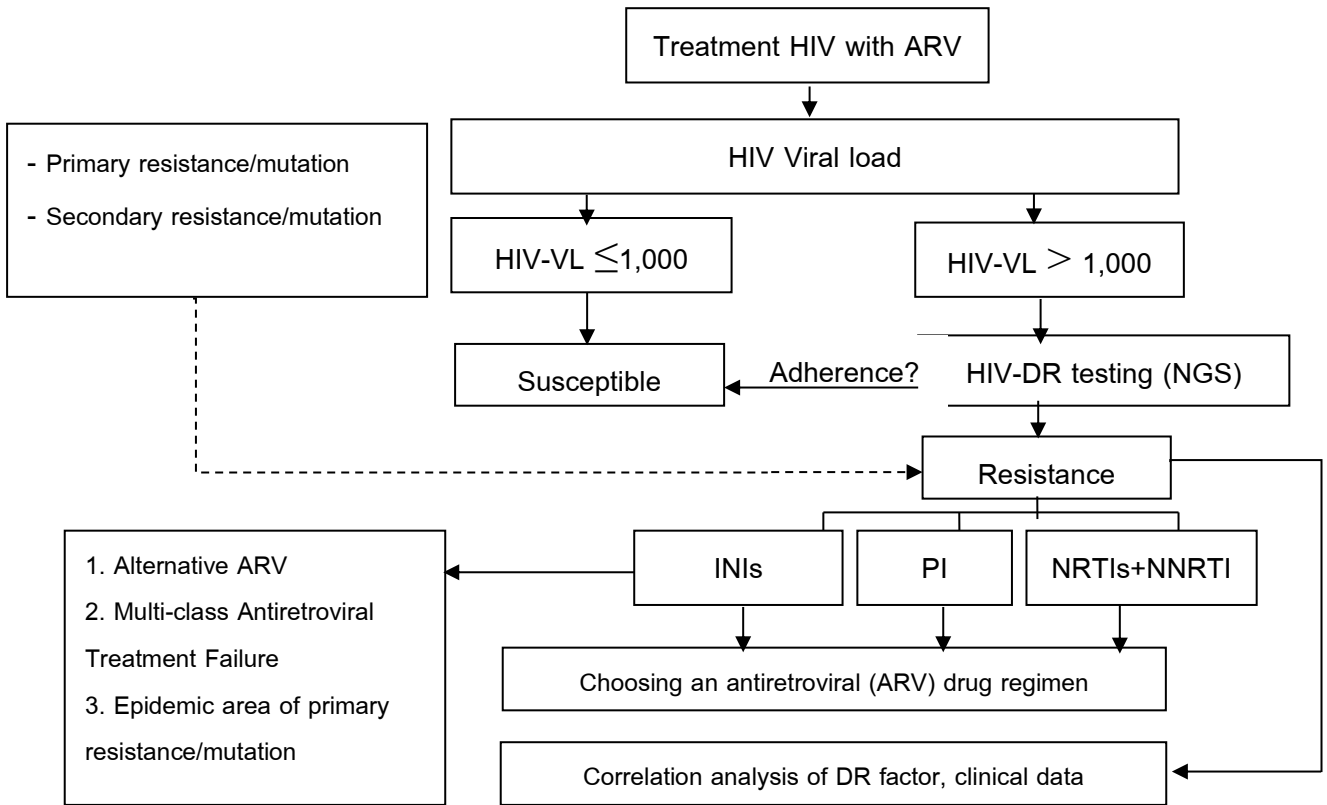
**Viral load** หมายถึง ปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด หากผู้ป่วยเอดส์กินยาต้านไวรัสต่อเนื่อง สม่ำเสมอ เชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดจะมีปริมาณต่ำมาก ๆ จนไม่สามารถตรวจวัดได้ (Viral load < 50 copies/ml)

**การดื้อยาต้านไวรัส** หรือ Human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance หมายถึง ภาวะที่ยาต้านไวรัสไม่สามารถยับยั้งหรือกดปริมาณไวรัสลงได้ สาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ทำให้รหัสพันธุกรรมบน genome ของเชื้อเอชไอวีเกิดการเปลี่ยนแปลง

**การตรวจจีโนไทป์ของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี** (Genotypic HIV drug resistance testing) หมายถึง การตรวจโดยการเปรียบเทียบลำดับสารพันธุกรรมของเชื้อเอชไอวีของผู้ติดเชื้อกับเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์ที่ไวต่อยา (wild type virus) เพื่อหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัส (mutant virus)

**เทคโนโลยีเน็กซ์เจเนอเรชันซีควเอนซิ่ง** (Next generation sequencing; NGS) หมายถึง เทคโนโลยีการหาลำดับนิวคลีโอไทด์หรือลำดับเบสของดีเอ็นเอ เพื่อศึกษาความผันแปรทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับลักษณะต่าง ๆ ที่สามารถทำงานได้ในปริมาณมาก และมีความเร็วในการทำงานสูงกว่าเทคโนโลยีแบบเดิม ซึ่งสามารถตรวจพบแม้มีจำนวนของไวรัสกลายพันธุ์ร้อยละ 5 หรือน้อยกว่าร้อยละ 20 ของประชากรไวรัสสายพันธุ์ที่ไวต่อยาทั้งหมด และถอดรหัสลำดับสารพันธุกรรมทำให้ทราบสายพันธุ์ของเชื้อรวมทั้งผลการดื้อยาถึง 4 กลุ่ม ได้แก่ NNRTIs, NRTIs, PIs และ INSTIs

7. กรอบแนวคิด



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เอชไอวี (Human immunodeficiency virus, HIV) คือไวรัสที่เป็นสาเหตุของภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือเอดส์ (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) ซึ่งการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีสามารถพบได้ในทุกอายุ ตั้งแต่ทารกในครรภ์ไปจนถึงผู้สูงอายุโดยโรคที่จากติดเชื้อเอชไอวีเป็นโรคระบาดที่พบได้ทั่วโลก และเป็นโรคติดต่อร้ายแรง

#### 1. โรคเอดส์ (Acquired Immune deficiency Syndrome; AIDS) <sup>(5, 6)</sup>

เกิดจากเชื้อเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus; HIV) เชื้อเอชไอวีเข้าสู่ร่างกายทางเลือด เพศสัมพันธ์ การสัมผัสกับสารคัดหลั่งต่างๆ จากผู้ติดเชื้อ จากมารดาสู่ทารกในครรภ์และขณะคลอด เซลล์ที่ไวรัสเพิ่มจำนวนครั้งแรกในบริเวณที่ได้รับเชื้อยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ซึ่งเชื่อว่าเป็น lymphoid tissue บริเวณใกล้เคียง และ dendritic monocyte-macrophage lineage เช่น Langerhans cells หลังจากนั้นเชื้อแพร่ทางกระแสเลือดในลักษณะที่อยู่ในเซลล์ หรือ cell free virus ไปสู่ target organs ได้แก่ CD4 lymphocyte และ lymphoid tissues อื่น ๆ ในระยะนี้จะมีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันทั้งชนิดผ่านเซลล์ และแอนติบอดีต่าง ๆ มีผลทำให้จำนวนไวรัสลดต่ำลงเข้าสู่ระยะแฝง (clinical latency period) โดยไม่แสดงอาการใด ๆ พบว่าเชื้อส่วนใหญ่จะอยู่ในต่อมน้ำเหลือง และมีการเพิ่มจำนวนตลอดเวลา ตรวจพบไวรัสในเลือดได้ในระดับต่ำ หรืออาจตรวจไม่พบเลยในระยะแรก เนื่องจากถูกควบคุมโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หลังจากนั้นจะตรวจพบไวรัสได้มากขึ้น ขณะเดียวกันพบ CD4 T lymphocyte ถูกทำลายเพิ่มขึ้น ปริมาณไวรัส (Viral load) ในกระแสเลือดจะสัมพันธ์กับการแสดงอาการของโรค และใช้เป็นตัวบ่งชี้การดำเนินโรคและระยะรอดชีวิตได้อย่างแม่นยำ ระยะเวลาดังกล่าวตั้งแต่ติดเชื้อจนแสดงอาการจะแตกต่างกันในแต่ละคน ตั้งแต่ 3 เดือนถึงมากกว่า 10 ปี ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ชนิดของเชื้อ การเปลี่ยนแปลงของเชื้อภายหลังการติดเชื้อ และสถานะของโฮสต์หรือผู้ติดเชื้อนั้น ๆ สามารถตรวจพบเชื้อเอชไอวีในเม็ดเลือดขาวได้ 2 – 6 สัปดาห์ภายหลังการติดเชื้อ และตรวจพบแอนติบอดีได้ 3 – 6 สัปดาห์หลังได้รับเชื้อ ซึ่งจะเห็นว่ามียุคที่มีเชื้อในร่างกายและก่อนที่จะตรวจพบแอนติบอดีประมาณ 1 สัปดาห์ เรียก window period ผู้ติดเชื้อสามารถแพร่เชื้อได้

#### ลักษณะอาการทางคลินิก

ลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ติดเชื้อเอชไอวี แบ่งออกได้เป็นระยะต่าง ๆ ดังนี้

1. ระยะติดเชื้อเฉียบพลัน (Acute primary infection) ภายหลังได้รับเชื้อ 2 – 6 สัปดาห์ ซึ่งเป็นช่วงที่ไวรัสเพิ่มจำนวนในร่างกาย ผู้ติดเชื้ออาจมีอาการไข้คล้าย infectious mononucleosis หรือไข้หวัดใหญ่ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย เจ็บคอ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสีย และอาจมีผื่นผิวหนัง จะเป็นอยู่ประมาณ 1 – 2 สัปดาห์ และหายเป็นปกติได้เอง

2. ระยะไม่แสดงอาการ และต่อมน้ำเหลืองทั่วไปโต (Asymptomatic infection and generalized lymphadenopathy) ผู้ติดเชื้อไม่แสดงอาการ ตรวจพบ seroconversion ต่อเชื้อเอชไอวี และมักพบต่อมน้ำเหลืองทั่วไปโตขนาดมากกว่า 1 เซนติเมตร ไม่มีประวัติการติดเชื้ออื่นนอกจากเอชไอวี เชื้อไวรัสเพิ่มจำนวนในต่อมน้ำเหลือง ระยะนี้อาจคงอยู่ได้นานเป็นปี บางรายอาจถึง 10 ปี ก่อนที่จะพัฒนาไปสู่ระยะแสดงอาการ

3. ระยะแสดงอาการ (Symptomatic HIV infection) ระยะแสดงอาการเป็นระยะสุดท้ายของผู้ป่วยโรคเอดส์ เชื้อไวรัสเพิ่มจำนวนมากทั้งในกระแสเลือด และใน lymphoid tissue ตรวจพบ viral load สูง CD4 Cell ลดลง (<200 เซลล์/ไมโครลิตร) อาการทั่วไปพบมีไข้เรื้อรัง เหงื่อออกกลางคืน ท้องเสียเรื้อรัง น้ำหนักลด ติดเชื้อจุลชีพฉวยโอกาสหลายชนิด เช่น ริมฝีปาก เชื้อราที่ลิ้นและผิวหนัง ปอดอักเสบจากเชื้อ *Pneumocystis carinii* สมองอักเสบ Toxoplasmosis

และ Cryptococcosis ผื่นผิวหนังที่เกิดจากไวรัส และมีอาการทางระบบประสาท ผู้ป่วยระยะสุดท้ายมักมีชีวิตรอด 6 เดือน ถึง 3 ปี ทารกที่ติดเชื้อจากแม่แสดงอาการภายใน 2 ปี และจะเสียชีวิตในที่สุด

## 2. Human Immunodeficiency virus (HIV)

เชื้อเอชไอวี-1 (HIV-1) เป็นอาร์เอ็นเอไวรัสชนิดสายเดี่ยวจีโนมมีความยาว 9 กิโลเบส ประกอบไปด้วยยีน 9 ชนิด ควบคุมการสร้างโปรตีน โปรตีนที่สำคัญของเชื้อไวรัสเอชไอวี ได้แก่ โปรตีนโครงสร้างหรือที่เรียกว่า structural proteins ได้แก่ Gag, Pol และ Env โปรตีนควบคุมการทำงานของไวรัส เรียกว่า regulatory proteins คือ Tat และ Rev โปรตีนที่ทำหน้าที่เสริมหรือ accessory proteins ได้แก่ Vpu, Vpr, Vif, และ Nef เชื้อเอชไอวี-1 แบ่งเป็นชนิดหลัก ๆ ได้แก่ M (main), N (new), และ O (outlier) ซึ่งกลุ่ม M group พบได้ร้อยละ 90 ทั่วโลก เอชไอวีสามารถแบ่งตัวในเซลล์ของคน เช่น เม็ดเลือดขาว เซลล์สมอง เมื่อติดเชื้อร่างกายจะสร้างภูมิคุ้มกัน (Antibody) ต่อต้านเชื้อไวรัส แต่ไม่สามารถกำจัดให้หมดไป เชื้อจะยังคงอยู่ในเม็ดเลือดและแพร่ต่อไป และจะไปทำลายเม็ดเลือดขาวชนิด T-cell (CD4) ของผู้ป่วย<sup>(2)</sup>

เชื้อเอชไอวีเป็นไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคเอดส์ (Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS) เชื้อ HIV มีอนุภาคกลมขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 100 – 200 nm. ภายในประกอบด้วยแกนกลาง (Core) เป็น capsid ลักษณะเป็นทรงกระบอกคล้ายรูปกรวย บรรจุด้วยจีโนมซึ่งเป็น RNA สายบวกเหมือนกัน 2 สาย จับกันที่ปลาย 5' เป็น dimer, เอนไซม์ reverse transcriptase (RT), integrase และโปรตีนอื่น ๆ ชั้นถัดมาเป็น matrix protein เรียงตัวอยู่ด้านในของ envelope ชั้น envelope เป็นชั้นที่อยู่นอกสุดมีลักษณะเป็น lipid bilayer ได้มาจากการ budding ผ่าน cell membrane ที่ผิวของอนุภาคประกอบด้วย glycoprotein ของไวรัสหลายชนิดมีลักษณะเป็นปุ่มยื่นออกมาได้แก่ gp160 ซึ่งประกอบด้วย gp120 เป็นส่วนของปุ่มนอกติดอยู่บนแกน gp41 ที่เสียบอยู่กับชั้น envelope โดยปลายด้านในจับอยู่กับ matrix protein

### จีโนม (Genome)

จีโนมของเชื้อ HIV เป็น RNA สายเดี่ยว ขนาดประมาณ 9 kb ลักษณะคล้าย mRNA มี poly A ที่ปลาย 3' และ capping ที่ปลาย 5' โครงสร้างของจีโนมประกอบด้วยยีนที่ทำหน้าที่ต่าง ๆ เรียงลำดับจากปลาย 5' ไป 3' ดังนี้

- Terminal sequence เป็นส่วนที่มีลำดับนิวคลีโอไทด์ซ้ำกัน (repetitive sequence) อยู่ที่ปลายทั้ง 2 ข้างของจีโนม ประกอบด้วย repetitive sequence (R) และ unique sequence (U) เรียงต่อกันที่ปลาย 5' เริ่มจาก R-U5 และปลาย 3' เป็น U3-R ตามลำดับ มีลำดับนิวคลีโอไทด์ที่ทำหน้าที่เป็น enhancer และ promoter ควบคุมการ transcription ของยีนต่าง ๆ ของไวรัส R เป็นส่วนที่มีลำดับนิวคลีโอไทด์ซ้ำ ๆ กันมีความสำคัญในการเกิด reverse transcription เพื่อสร้าง provirus และ U5 เป็นส่วนที่มีการเติม adenine เป็น poly A หรือเป็น poly A addition sequence ในขั้นตอนการเพิ่มจำนวน จีโนม RNA เปลี่ยนเป็น proviral DNA โดยเอนไซม์ reverse transcriptase นั้น DNA จะเริ่มสร้างจาก U5 โดย tRNA ที่ทำหน้าที่เป็น primer จับกับจีโนม RNA ที่ตำแหน่ง primer binding site (PBS) และสร้าง DNA ต่อจนถึงปลาย R เอนไซม์ RNase H ย่อยส่วนที่เป็น RNA hybrid (U5-R) ทำให้การเกาะที่ตำแหน่ง PBS ไม่แน่นพอ ทำให้ U5 ที่ปลายของ DNA ข้ามไปเกาะกับ PBS ที่ปลาย 3' และทำการสร้าง DNA ต่อจนครบความยาวของ RNA ต่อมาเอนไซม์ RNase H จะย่อย RNA hybrid เหลือเพียงสาย DNA ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นแม่พิมพ์สร้าง DNA สายคู่ต่อไป จะเห็นได้ว่าที่ปลาย DNA จะแตกต่างจากจีโนม RNA โดยมี U3-R-U5 เหมือนกันทั้ง 2 ข้าง เรียก LTR (Long Terminal repeat)

- Primer binding site (PBS) อยู่ถัดจาก U5 ทำหน้าที่จับกับ tRNA ที่ทำหน้าที่เป็น primer ในการสร้างสาย DNA

- Leader sequence หรือ packaging sequence อยู่ระหว่าง PB กับจุดเริ่มต้นของการแปลรหัส (Translation) ทำหน้าที่ในการนำจีโนม RNA บรรจุในอนุภาคไวรัส

- *gag* เป็นยีนที่สร้าง core protein ได้แก่ capsid, matrix และ nucleoproteins อื่น ๆ โดยสร้างเป็น gag precursor protein (p55) หรือ gag – pol precursor protein (p160) และถูกย่อยต่อยด้วย protease ได้เป็นโปรตีนชนิดต่าง ๆ ดังกล่าว ยีนส่วนนี้มีมักคงที่ไม่พบว่ามีเปลี่ยนแปลงมากนัก และจะเหมือนกันในไวรัสกลุ่มเดียวกัน โปรตีนเหล่านี้จึงจัดเป็น group antigens

- *pol* เป็นยีนที่สร้างเอนไซม์ชนิดต่าง ๆ ของไวรัส ได้แก่ reverse transcriptase, protease และ integrase โดยสร้างเป็น gag-pol precursor protein (p160) ก่อนและถูกย่อยด้วย protease ได้เป็น gag proteins และเอนไซม์ชนิดต่าง ๆ ต่อไป

- *vif* เป็นยีนที่สร้าง vif protein ซึ่งจำเป็นต่อการติดเชื้อไวรัสในเซลล์ กลไกการทำงานยังไม่ทราบแน่ชัด พบว่าไวรัสที่เป็น vif negative mutant สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ แต่ไม่เพิ่มจำนวน

- *vpr* สร้าง vpr protein ที่ทำหน้าที่นำ preintegration complex เข้าสู่นิวเคลียส ในขณะเดียวกันยังทำหน้าที่ขัดขวางการเพิ่มจำนวนของเซลล์ติดเชื้อเหล่านั้น เชื่อว่ามีส่วนให้ไวรัสเพิ่มจำนวนได้ดี

- *vpu* พบเฉพาะใน HIV-1 สร้าง vpu protein อยู่บน membrane ทำหน้าที่ช่วยในการ budding ของไวรัส โดยสามารถทำลาย CD4 ทำให้ envelope protein หลุดออกจากการจับของ CD4

- *tat* เป็น regulator gene ควบคุมการถอดรหัสของไวรัส โดย tat protein ทำหน้าที่เป็น transactivator protein

- *rev* เป็น regulatory gene สร้าง rev protein ควบคุมการแปลรหัสของ mRNA และนำ RNA ออกจากนิวเคลียส

- *env* เป็นยีนที่สร้าง env proteins มีลักษณะเป็นปุ่ม (spike) ยื่นออกจาก envelope ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ส่วนที่เป็นปุ่ม (gp120) ติดอยู่กับส่วนแกน (gp41) เสียอยู่ที่ membrane ในการเข้าสู่เซลล์ gp120 จะทำหน้าที่จับกับ CD4 บนผิวเซลล์ และมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ gp41 ทำให้เกิด fusion ระหว่างไวรัสและเซลล์

- *nef* เป็นยีนที่สร้าง nef protein ทำหน้าที่ลดการสร้าง และเพิ่มการทำลาย CD4 นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับ infectivity และการก่อโรคของไวรัส โดยพบว่า nef negative mutant มักพบในผู้ติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการเป็นเวลานาน

### การจำแนกชนิด (Classification)

HIV จัดอยู่ใน Family: Retroviridae, Genus: Lentivirus ใน genus นี้มีไวรัสอยู่หลายชนิดรวมทั้ง Simian Immunodeficiency virus (SIV) ซึ่งก่อโรคคล้ายเอดส์ในลิงบางชนิด และมีความคล้ายคลึงกับ HIV ในคน เชื้อ HIV แบ่งเป็น 2 Type ตามความแตกต่างของลำดับนิวคลีโอไทด์ของจีโนม ได้แก่ HIV-1 และ HIV-2 และแบ่งออกเป็น subtype (clade) ต่าง ๆ ตามความแตกต่างของ env gene และ gag gene เชื้อ HIV-1 ที่พบในปัจจุบันแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม คือ M, N และ O กลุ่ม M หรือ major group เป็นกลุ่มที่พบได้มากที่สุด กลุ่ม O หรือ Outer group มีความแตกต่างจากกลุ่ม M มากจึงจัดเป็นกลุ่มใหม่ ส่วนกลุ่ม N เป็น subtype ใหม่จัดแยกจากกลุ่ม M และ O กลุ่ม M ประกอบด้วย subtype ต่าง ๆ ที่แบ่งตามความแตกต่างในลำดับนิวคลีโอไทด์ของ env gene จำนวน 10 subtypes คือ A-H และ I-J ซึ่ง subtype O จะแยกอยู่ในกลุ่ม O โดยใน subtype ต่างกันจะมีลำดับนิวคลีโอไทด์แตกต่างกัน 20 – 30 % และใน subtype เดียวกันมีความแตกต่างน้อยกว่า 15% เมื่อแบ่งตามความแตกต่างของ gag gene แบ่งได้เป็น 7 subtypes คือ A-D และ F-H โดยชื่อของ gag subtype จะตรงกับ env subtype เพื่อป้องกันการสับสน เชื้อ HIV-2 แบ่งออกเป็น 5 subtype (A-E)

HIV subtype ที่พบในประเทศไทยนับตั้งแต่มีการระบาดครั้งแรกในปี 2530 เป็นต้นมาเป็น subtype B และ E โดยตรวจพบ subtype B ก่อนเป็นครั้งแรกในกลุ่มผู้ใช้ยาเสพติด ซึ่งมีการเรียงลำดับของกรดอะมิโนตรงกลาง V3 ของ env gene เหมือนกับที่พบแพร่ระบาดในยุโรปและสหรัฐอเมริกา ต่อมาตรวจพบ HIV subtype E ในกลุ่มผู้มีประวัติการ



ติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์จากหญิงบริการ และในปัจจุบันยังคงพบ subtype E ได้สูง หรือเกือบทั้งหมดในกลุ่มที่ติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ ในขณะที่ subtype B ยังคงพบในกลุ่มผู้ใช้ยาเสพติดแต่เริ่มน้อยลง

### ความหลากหลายทางพันธุกรรมของเชื้อ HIV-1

เนื่องจากลำดับนิวคลีโอไทด์ในจีโนมของ HIV มีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว โดยมีการเปลี่ยนแปลงประมาณ 0.5 – 1% ในทุกปี ทำให้พบความแตกต่างของลำดับนิวคลีโอไทด์ใน subtype เดียวกัน (intra subtype variation) ได้สูง ซึ่งมักเกิดจาก genetic mutation ในขณะที่มีการเพิ่มจำนวนของเชื้อ เนื่องจากเอนไซม์ reverse transcriptase ที่สร้าง DNA provirus จากจีโนม RNA นั้น ไม่มีคุณสมบัติในการตรวจสอบความผิดพลาด (proof reading activity) ในลำดับนิวคลีโอไทด์ของกรดนิวคลีอิกที่สร้างขึ้นใหม่ โดยจะพบความผิดพลาดได้ 1 เบสต่อความยาว 10,000 เบส ซึ่งเท่ากับ ความยาวของจีโนมของ HIV ทำให้ทุกครั้งที่มีการสร้าง provirus จะพบการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น ซึ่งหมายถึงการที่ไวรัสเข้าติดเชื้อใหม่ จะมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นเสมอ ทำให้พบว่าในผู้ติดเชื้อแต่ละรายจะมีไวรัสที่แตกต่างกันสะสมอยู่เรียก quasi species ความแตกต่างมากน้อยขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ติดเชื้อในผู้ป่วยนั้น ๆ ตำแหน่งที่พบการเปลี่ยนแปลงได้บ่อยคือ env gene เมื่อคำนวณค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงในทุกตำแหน่ง (% genetic divergence) แล้ว สามารถบอกถึงระยะเวลาในการแพร่ระบาดของเชื้อในท้องถิ่นนั้น ๆ ได้โดยเทียบกับการที่เชื้อ HIV มีการเปลี่ยนแปลงโดยเฉลี่ย 1% ต่อปี ตัวอย่างเช่น ตัวอย่างเชื้อ HIV-1 subtype E ที่แยกได้ในประเทศไทยในปี 1991 มีค่าเฉลี่ย genetic divergence เท่ากับ 2.3% แสดงว่าเชื้อดังกล่าวเข้ามาแพร่ระบาดในประเทศไทยไม่เกิน 3 ปี เป็นต้น

### Recombinant HIV

Recombinant HIV หรือ HIV ลูกผสม ซึ่งเกิดจาก genetic recombination ระหว่าง HIV-2 subtypes ที่ติดเชื้อในโฮสต์เดียวกัน (dual infection) ทำให้มีการแลกเปลี่ยนบางส่วนของยีนระหว่างไวรัสนั้น ๆ ที่พบบ่อยมักเป็น gag และ env gene ตัวอย่าง recombinant HIV ที่พบในปัจจุบันได้แก่ A/E หรือ Eenv/Agag พบในประเทศไทย Aenv/Ggag พบในประเทศคองโก กาบอง เคนยา อูกานดา และรัสเซีย Denv/Agag พบในประเทศซาอีร์ เคนยา และ อูกานดา แต่ไวรัสชนิดหลังนี้แตกต่างจาก 2 ชนิดแรกโดยมีตำแหน่งของ recombinant ไม่คงที่จะต่างกันในแต่ละสายพันธุ์ พบว่า HIV subtype E ที่ระบาดในประเทศไทยในขณะนี้ทั้งหมดเป็น A/E recombinant และไม่พบ subtype E แบบ wild type การเกิด recombination เกิดขึ้นในหลายตำแหน่ง โดยมีส่วนของ gag, pol และบางส่วนของ LTR จาก subtype A และ env ส่วนที่อยู่นอกเซลล์ และบางส่วนของ vif, nef, vpr จาก subtype E เชื่อว่าการเกิด recombinant virus อาจเป็นกลไกอย่างหนึ่งที่ช่วยให้ไวรัสติดเชื้อและแพร่กระจายได้ดีขึ้น

## 3. การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีทางห้องปฏิบัติการ <sup>(7, 8)</sup>

### 3.1 การตรวจหาแอนติบอดี

การตรวจหาแอนติบอดีต่อเอชไอวี จะทำเป็น 2 ขั้นตอนคือ การตรวจคัดกรอง (Screening test) และการตรวจยืนยัน (confirmatory test) วิธีการตรวจคัดกรองที่นิยมใช้และมีจำหน่ายทั่วไปมีหลายวิธี ได้แก่

3.1.1 ELISA ซึ่งมีทั้ง indirect ELISA, Sandwich ELISA และ competitive ELISA ใช้หลักการของ enzyme immunoassay ทำในภาชนะหลุมพลาสติก

3.1.2 Latex agglutination (LA) test โดยใช้ HIV antigens เคลือบบนเม็ดลาเท็กซ์ หยดแอนติบอดี แล้วดูปฏิกิริยาผลบวกจะพบเม็ดลาเท็กซ์เกาะกลุ่ม

3.1.3 Gelatin particle agglutination (GPA) test มีหลักการเช่นเดียวกับ LA แต่เคลือบ HIV antigen บนเม็ดเจลาติน เมื่อหยดแอนติบอดี ดูปฏิกิริยาเกาะกลุ่มในซีรัมที่ให้ผลบวก

3.1.4 Immunodot binding assay ใช้หลักการเช่นเดียวกับ ELISA แต่ทำปฏิกิริยาบนแผ่น Membrane ที่มี HIV antigens ซึ่ง HIV antigens ที่ใช้ในการตรวจคัดกรองเป็นแอนติเจนของ HIV-1 ในส่วนของ p24, gp41 หรือ gp120 และ gp36 ของ HIV-2

3.2 การตรวจหาโปรตีนของไวรัส ขณะที่มีการเพิ่มจำนวนของไวรัสจะมีการปล่อยโปรตีนบางชนิดของไวรัส ออกมาในกระแสเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง p24 หรือ core protein อย่างไรก็ตาม ระดับ p24 Ag ในกระแสเลือดอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ในเวลาที่ต่างกัน การแปลผลการตรวจหา p24 Ag จึงต้องทำด้วยความระมัดระวัง สามารถตรวจได้โดยวิธี ELISA โดยใช้ specific HIV antibody ใช้เพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีในระยะเริ่มแรก ซึ่งตรวจพบได้ก่อนตรวจพบ antibody อย่างน้อย 5 วัน สามารถช่วยวินิจฉัยการติดเชื้อได้ไวมากขึ้นซึ่งจะตรวจพบได้ 2 – 4 สัปดาห์หลังการติดเชื้อ แต่ให้ความไว้น้อยกว่าการตรวจสารพันธุกรรมประมาณ 5 วัน จึงเหมาะสำหรับผู้ที่ยังไม่มีการสร้างแอนติบอดี เช่น กรณีที่หญิงตั้งครรภ์ได้ผลการทดสอบแอนติบอดีไม่ชัดเจน (inconclusive) และไม่สามารถรอผลการตรวจติดตาม รวมทั้งการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อในทารกที่ได้รับเชื้อจากแม่

3.3 การตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อเอชไอวี (Nucleic acid Amplification Test: NAT) การตรวจหาสารพันธุกรรมชนิด RNA ของเชื้อเอชไอวีเชิงคุณภาพเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อจากพลาสมา (Quantitative RNA) หรือตรวจหา proviral DNA ในเซลล์ที่ติดเชื้อ เป็นการตรวจที่มีความไวสูง การตรวจหา RNA ทำได้โดยวิธี RT-PCR ส่วนการตรวจหา proviral DNA ทำโดยวิธี PCR ทั้ง 2 วิธีเป็นวิธีที่มีความไวสูง และมีชุดน้ำยาสำเร็จรูปจำหน่ายหลายบริษัท นิยมนำมาใช้ในการวินิจฉัยผู้ติดเชื้อเอชไอวีในระยะแรกหลังรับเชื้อ ในขณะที่ระดับแอนติบอดียังไม่เพิ่มขึ้นถึงระดับสูงพอที่จะตรวจพบ และตรวจไม่พบ p24 Ag วิธีนี้เหมาะสำหรับใช้วินิจฉัยทารกที่เกิดจากการติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากแอนติบอดีที่ตรวจพบในทารกอายุน้อยกว่า 18 เดือน อาจเป็นแอนติบอดีของมารดาที่ส่งผ่านรก

#### การแปลผลการตรวจหาส่วนประกอบของไวรัส

- เมื่อผลการตรวจหาสารพันธุกรรมหรือโปรตีนของเชื้อเอชไอวีให้ผลบวก (positive) แสดงว่ามีการติดเชื้อ
- เมื่อผลการตรวจหาสารพันธุกรรมหรือโปรตีนของเชื้อเอชไอวีได้ผลลบ (negative) หมายถึง ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี หรือมีการติดเชื้อเอชไอวีแต่ปริมาณสารพันธุกรรมหรือโปรตีนของเชื้อเอชไอวีต่ำกว่าขีดความสามารถของวิธีการตรวจ หรือติดเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์อื่น ๆ ที่วิธีการตรวจที่ใช้ไม่สามารถครอบคลุมถึงได้

อย่างไรก็ตาม ไม่ว่าจะการตรวจจะมีผลบวกหรือผลลบ ควรตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีซ้ำในระยะเวลาต่อมาเมื่อแอนติบอดีสามารถตรวจพบได้

#### 3.4 การเพาะเลี้ยงเชื้อ

ตัวอย่างที่ใช้แยกเชื้อไวรัสได้แก่ PBMC ซึ่งมีโอกาสแยกเชื้อได้มากที่สุด รองลงมาคือพลาสมา น้ำจากช่องคลอด และน้ำอสุจิ เซลล์ที่ใช้เพาะเลี้ยงเชื้อไวรัสคือ PBMC จากคนปกตินำมากระตุ้นด้วยสาร phytohemagglutinin ไว้ก่อนประมาณ 3 วัน และทำการเพาะเลี้ยงร่วมกับเซลล์จากผู้ป่วย (co-cultivation) ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มี interleukin – 2 (T cell growth factor) เพาะเลี้ยงเป็นเวลา 1 เดือน ในระหว่างนั้นควรเติม activated PBMC ทุกสัปดาห์ ตรวจหาการเจริญของเชื้อโดยการตรวจ p24 antigen

#### 4. การรักษาโรคเอดส์ (3, 9)

ยังไม่มียาที่สามารถรักษาผู้ป่วยเอดส์ให้หายขาดได้ การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเป็นการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส ซึ่งจะส่งผลให้ลดอัตราการตายและการเกิดโรคจากเชื้อฉวยโอกาสที่เกิดจากการติดเชื้อเอชไอวี ทำให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้น มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ภูมิคุ้มกันดีขึ้น และเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก ยาต้านไวรัสที่มีจำหน่ายในประเทศไทย แบ่งเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่

4.1 Nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs or NtRTI) ได้แก่ Zidovudine (AZT), Stavudine (d4T), Lamivudine (3TC), Emtricitabine (FTC), Didanosine (ddl), Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF) ยาในกลุ่มนี้ถูกสร้างให้มีโครงสร้างทางโมเลกุลคล้ายกับเบสที่เป็นองค์ประกอบสำคัญในการสร้าง DNA ของไวรัส เนื่องจากเอนไซม์ reverse transcriptase ของเชื้อเอชไอวีไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่างเบสธรรมชาติที่ร่างกายมนุษย์สร้างขึ้น กับยาในกลุ่ม NRTIs เมื่อเอนไซม์ reverse transcriptase นำเอา nucleoside/nucleotide สังเคราะห์ใช้ในการสร้าง DNA สายใหม่ ยาที่สังเคราะห์ไม่มีสูตรโครงสร้างของกลุ่ม 3' hydroxyl ทำให้ nucleotide อื่นไม่สามารถมาเกาะต่อได้ จึงทำให้การสร้าง DNA ยุติลง ไวรัสจึงไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้

4.2 Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ได้แก่ Nevirapine (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirine (ETR) ยาในกลุ่มนี้เป็นสารสังเคราะห์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็กซึ่งถูกออกแบบให้สามารถเข้าไปจับอย่างแน่นหนากับเอนไซม์ reverse transcriptase ส่วนของ hydrophobic pocket-link binding site ซึ่งอยู่ในบริเวณข้างเคียงกับ catalytic domain ของเอนไซม์ reverse transcriptase เมื่อ NNRTI เข้าจับกับ binding site ดังกล่าวจะส่งผลให้ความอ่อนตัว (flexibility) ของโมเลกุลเอนไซม์ reverse transcriptase ลดลง ทำให้ในส่วนของ polymerase active site ไม่สามารถสังเคราะห์ DNA ของเอชไอวีได้ ส่งผลให้ไวรัสไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้

4.3 Protease inhibitors (PIs) ได้แก่ Indinavir (IDV), Ritonavir (RTV), Nelfinavir (NFV), Saquinavir (SQV), Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV) การเพิ่มปริมาณของเอชไอวีในร่างกายของผู้ติดเชื้อเริ่มจากการสร้างสาย RNA ด้วยกระบวนการ transcription โดยใช้ proviral DNA ของเอชไอวีที่แฝงตัวอยู่บนสาย DNA ที่โครโมโซมผู้ติดเชื้อเป็นแม่พิมพ์ สาย RNA จะถูกส่งออกมาสู่ cytoplasm ส่วนหนึ่งจะผ่านกระบวนการ translation สร้างเป็นเอนไซม์และโปรตีนสายยาวเพื่อประกอบเข้ากับสาย RNA ส่วนที่สองที่ทำหน้าที่เป็นจีโนมของไวรัส กลายเป็นอนุภาคไวรัสที่สมบูรณ์ เอนไซม์ protease ที่ไวรัสสร้างขึ้นมีบทบาทสำคัญในการตัดแต่งสายโปรตีนบางชนิดให้ได้ขนาดที่เหมาะสม และบรรจุลงในอนุภาคไวรัส ถ้าเอนไซม์ protease ไม่สามารถทำงานได้จะทำให้เอชไอวีที่มีการเพิ่มจำนวนในเซลล์นั้นไม่สามารถกลายเป็นไวรัสที่สมบูรณ์และไม่สามารถออกจากเซลล์ได้ ยาต้านไวรัสในกลุ่มของ PI จะมีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ peptide ของเอชไอวี ทำให้ถูกจับกับเอนไซม์ protease ด้วยพันธะไฮโดรเจนกับ pocket เล็กๆ กลางโมเลกุลของเอนไซม์โดยจะมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ทำให้อนุภาคไวรัสไม่ได้ตกแต่งโปรตีนภายในให้สมบูรณ์ จึงไม่สามารถแพร่ขยายเพิ่มจำนวนต่อไปได้

4.4 Integrase inhibitors (INSTIs) ได้แก่ Raltegravir (RAL) ยาต้านไวรัสในกลุ่มนี้จะรบกวนการทำงานของเอนไซม์ integrase ป้องกันไม่ให้ proviral DNA ของเอชไอวีเข้าเชื่อมต่อกับสาย DNA ที่โครโมโซมใน nucleus ของ CD4 ของผู้ติดเชื้อ ไวรัสจึงไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้

4.5 Fusion inhibitors ได้แก่ Enfuvirtide (ENF) ยังไม่เป็นที่ใช้กันมากนัก

ตารางที่ 1 สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำเป็นสูตรแรก และสูตรทางเลือก (9)

NRTIs backbone		NNRTIs		ยาตัวที่สามอื่นๆ	
แนะนำ	+	แนะนำ	+	แนะนำ	
TDF/FTC		EFV หรือ RPV		LPV/r	
TDF+3TC		หรือ		หรือ	
หรือทางเลือก		NVP		ในกรณีที่ผู้ป่วย ไม่สามารถกินยา สูตร NNRTIs ได้	ATV/r
ABC + 3TC AZT + 3TC					หรือทางเลือก
			ยากลุ่ม INSTI - RAL - EVG/c/TDF/FTC หรือ - DTG		

ที่มา: แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติปี 2560

## 5. สาเหตุของการกลายพันธุ์

คุณสมบัติของเอชไอวีที่ทำให้กลายพันธุ์ได้ง่าย ประกอบด้วย

5.1 เอชไอวีมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ที่สั้น ส่วนใหญ่จะน้อยกว่า 2 ชั่วโมง ทำให้มีการผลิตเปลี่ยน (turnover rate) ของเชื้อที่เร็ว

5.2 มีการเพิ่มจำนวน (replication) ในปริมาณมาก โดยมีการเพิ่มจำนวนในปริมาณหมื่นล้าน ( $10^{10}$ ) อนุภาค (viral particle) ต่อวัน และการเพิ่มจำนวนนี้เกิดขึ้นเป็นเวลานาน โดยมักจะนาน 5 – 10 ปีก่อนที่ผู้ติดเชื้อจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

- ขนาดจีโนมของเอชไอวีมีขนาดใหญ่ประมาณ 1,000 นิวคลีโอไทด์
- เอนไซม์ reverse transcriptase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญที่เอชไอวีใช้ในการเพิ่มจำนวน ไม่มีกระบวนการตรวจสอบความถูกต้อง (proof reading) ของสาย DNA ที่สร้างใหม่ ทำให้ไวรัสเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ได้ง่าย โดยอาจเกิดการกลายพันธุ์ได้ถึง  $3 \times 10^5$  base pairs ต่อ 1 replication cycle

## 6. การกลายพันธุ์และการดื้อยาต้านไวรัส<sup>(10)</sup>

การกลายพันธุ์ทำให้รหัสพันธุกรรมบนจีโนมของเอชไอวีเกิดการเปลี่ยนแปลง ส่งผลให้มีการสร้างเอนไซม์ที่สำคัญของไวรัส เช่น reverse transcriptase, protease และ integrase ที่มีกรดอะมิโนต่างไปจากไวรัสเดิมที่ไวต่อยาต้านไวรัส (wild-type virus) ปกติเอชไอวีที่กลายพันธุ์จะเพิ่มจำนวนในร่างกายผู้ติดเชื้อได้ในปริมาณต่ำกว่าไวรัสสายพันธุ์เดิมที่เพิ่มจำนวนได้ดีกว่า แม้เมื่อผู้ติดเชื้อเอชไอวีใช้ยาต้านไวรัส ยาต้านไวรัสจะกดและลดปริมาณไวรัสที่ไวต่อยาลง เปิดโอกาสให้ไวรัสกลายพันธุ์ที่ไม่ไวต่อยาต้านไวรัสที่ใช้อยู่เพิ่มจำนวนในร่างกายผู้ติดเชื้อ เกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า “การดื้อยา” การกลายพันธุ์ในแต่ละตำแหน่งเกิดขึ้นได้ในความเร็วที่แตกต่างกัน และมีผลทำให้เกิดการดื้อยาต่างกันทั้งชนิดของยาและความรุนแรงของการดื้อยา การกลายพันธุ์บางอย่าง เช่น Y181C อาจเกิดขึ้นได้ในเวลาไม่กี่สัปดาห์ และมีผลให้ดื้อยาเต็มทั้ง Nevirapine และ Efavirenz เป็นต้น ในขณะที่การดื้อยาในกลุ่ม Thymidine analogue เช่น Zidovudine และ Stavudine จะค่อย ๆ ทวีความรุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ ตามจำนวนการกลายพันธุ์ในกลุ่ม TAMs (Thymidine Analogue Mutations) ที่ค่อย ๆ สะสมมากขึ้นเรื่อย ๆ เป็นต้น

ประเภทของการดื้อยาของเอชไอวีแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ

1. Primary drug resistance พบในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยการรับเชื้อที่มีการดื้อยาอยู่แล้ว มาจากผู้อื่น เช่น คู่นอนของตน หรือการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก

2. Secondary drug resistance หมายถึงการดื้อยาด้านไวรัสในผู้ติดเชื้อที่เคยหรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยา ด้านเอชไอวีและมีการรักษาที่ล้มเหลว

การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีอาจก่อให้เกิดสิ่งต่อไปนี้

1. ความสามารถในการเพิ่มจำนวน (viral fitness) ของไวรัสเปลี่ยนไป เช่น การเกิดการกลายพันธุ์ที่ M184V จะ ทำให้เชื้อเอชไอวีเพิ่มจำนวนน้อยลง

2. ความไวต่อยาด้านไวรัส (susceptibility) ชนิดอื่นเปลี่ยนไป เช่น การดื้อยาข้ามชนิด (cross-resistance) หรือ ไวต่อยามากกว่าเดิม (hyper-susceptibility) เป็นต้น

3. Tropism (Co-receptor ที่อยู่บน CD4 T cell) ของเชื้อเอชไอวีเปลี่ยนไป เช่น มีการเปลี่ยนจาก CCR5 เป็น CXCR4

การรักษาด้วยยาด้านไวรัสที่เป็นสูตรยา 3 ชนิดขึ้นไปที่มีประสิทธิภาพ หรือที่เรียกว่า HAART (highly active antiretroviral therapy) และผู้ติดเชื้อรับประทายาครบจะสามารถป้องกันการเกิดการกลายพันธุ์ด้วยเหตุผลหลัก 2 ประการ คือ

1. มียาที่มีกลไกในการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันอยู่ในสูตรยาเดียวกัน ทำให้การดื้อยาเกิดขึ้นได้ยากกว่าเพราะต้องอาศัยการเกิดการกลายพันธุ์ที่มากกว่า

2. การใช้ยาหลายชนิดสามารถลดการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีได้ดีกว่าการใช้ยาเพียง 1 หรือ 2 ชนิด และเมื่อมีการเพิ่มจำนวนของไวรัสที่ลดลงมาก ก็จะมีโอกาสที่ไวรัสจะมีการกลายพันธุ์ลดลงเช่นกัน

ความล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาด้านไวรัส แบ่งเป็น 3 ลักษณะ ดังนี้

ลักษณะที่ 1 ความล้มเหลวทางไวรัส (virological failure) หมายถึง การที่ยาด้านไวรัสไม่สามารถกดและคงระดับ HIV-RNA ในเลือดไว้ในระดับที่ต่ำกว่า 200 copies/mL ได้หลังได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสนานอย่างน้อย 6 เดือน

ลักษณะที่ 2 ความล้มเหลวทางภูมิคุ้มกัน (immunological failure) หมายถึง ร่างกายไม่สามารถมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้งในด้านของจำนวน CD4 และการคงจำนวน CD4 ให้อยู่ในระดับสูงเป็นเวลานานหลังได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัส

ลักษณะที่ 3 ความล้มเหลวทางคลินิก (clinical failure) หมายถึง มีการเกิดขึ้นใหม่หรือการกลับเป็นซ้ำของเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี (HIV-related complication) หลังจากเริ่มยาด้านไวรัสไปแล้วอย่างน้อย 3 เดือน ทั้งนี้ไม่รวมถึงกลุ่มอาการ immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) ซึ่งมักเกิดภายใน 3 เดือนแรกหลังเริ่มยาด้านไวรัส

สิ่งสำคัญที่ควรทราบคือ การวินิจฉัยการล้มเหลวลักษณะที่ 1 ให้รวดเร็วโดยไม่รอจนผู้ป่วยมีผลการรักษาล้มเหลว ถึงลักษณะที่ 2 และ 3 จะเป็นประโยชน์อย่างมาก เพราะจะป้องกันไม่ให้เกิดการสะสมของเชื้อดื้อยาจนทำให้ดื้อต่อยาอื่น ๆ รวมทั้งยาใหม่ในกลุ่มยานั้นได้

การดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTI (Nucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitor)

การดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTI เกิดจาก 2 กลไกหลัก คือ

1. ทำให้ยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTI ไม่สามารถจับกับสาย DNA ได้เช่น การกลายพันธุ์ที่ Q151M, M184V และ K65R เป็นต้น

2. ทำการแยกสาย nucleoside/nucleotide ที่สังเคราะห์ขึ้นที่จับกับสาย DNA และหยุดการสร้างสาย DNA อยู่ (terminated DNA chain) หลุดออก โดยใช้ ATP หรือ pyrophosphate จูโจมที่ phosphodiester bond ที่เชื่อม nucleoside/nucleotide กับสาย DNA โดยปกติ ATP และ pyrophosphate จะมีอยู่มากในเซลล์ lymphocyte แต่ไม่ได้มีส่วนร่วมในปฏิกิริยา DNA polymerization แต่หากเกิดการกลายพันธุ์ กลุ่ม Tumor Associated Macrophages (TAMs) จะทำให้ ATP และ pyrophosphate เข้ามาจุดที่มีปฏิกิริยาดังกล่าว กลไกนี้จะทำงานได้น้อยลง ถ้าไวรัสชนิดนั้นมีการกลายพันธุ์ M184V อยู่ก่อนแล้ว

#### การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม PI (Protease Inhibitor)

การใช้ยาต้านไวรัสสูตรยาที่มี PI อยู่จะมีโอกาสเกิดการรักษาล้มเหลวน้อยกว่าถ้าผู้ติดเชื้อสามารถรับประทานยาได้เนื่องจากยามี high genetic barrier แต่ถ้ารับประทานยาไม่สม่ำเสมอก็สามารถทำให้เกิดการดื้อยาได้ โดยการกลายพันธุ์หลัก (Major) เป็นการกลายพันธุ์ที่มีผลทำให้ดื้อต่อยาต้านเอชไอวีชนิดนั้น เช่น การกลายพันธุ์ I47A จะทำให้เกิดการดื้อยา Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ระดับ high-level resistance ในขณะที่การกลายพันธุ์ชนิด Accessory จะมีผลทำให้ดื้อยาได้นั้นต้องเกิดร่วมกับการกลายพันธุ์หลัก (major) โดยหากมีการกลายพันธุ์เฉพาะชนิด Accessory ถึง 5 ตำแหน่ง ได้แก่ การกลายพันธุ์ที่ L10F, L24I, L33F, M46V และ G73S จึงจะสามารถพบการดื้อยา Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ระดับ intermediate ได้

#### การดื้อยาต้านเอชไอวีกลุ่ม INSTI (Integrase Inhibitor)

เชื้อเอชไอวีเกิดการดื้อยา Raltegravir อย่างน้อย 3 pathway โดยเกิดการกลายพันธุ์อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง บนยีนที่สร้างเอนไซม์ integrase และต้องมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งหลัก (Major) ได้แก่ การกลายพันธุ์ที่ Y143RCH, Q148HRK และ N155H อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง ร่วมกับการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งอื่นอีกอย่างน้อย 1 ตำแหน่ง โดยพบการกลายพันธุ์ชนิด Q148H ร่วมกับ G140S มากที่สุด

#### การดื้อยากกลุ่ม FI (Fusion inhibitor)

การดื้อยากกลุ่ม Fusion inhibitor เกิดจากการกลายพันธุ์ของ gp41 บริเวณ HR1 ทำให้ Fusion inhibitor เข้าจับไม่ได้ อย่างไรก็ตามการกลายพันธุ์ที่บริเวณอื่นก็อาจมีผลต่อการดื้อยาได้เช่นกัน

#### การดื้อยาต้านเอชไอวีกลุ่ม CCR5 antagonist (Chemokine co-receptor-5 antagonist)

การดื้อยา Maraviroc สามารถเกิดได้ 2 กลไก ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงของ tropism ซึ่งเชื้อเอชไอวีได้กลายพันธุ์ไปเลือกจับกับ CXCR4 co-receptor เพียงชนิดเดียว หรือจับกับ CCR5 และ CXCR4(dual/mixed virus)

2. การเปลี่ยนแปลงที่ gp120 บริเวณ V3 loop โดยชนิดและตำแหน่งของกรดอะมิโนที่เปลี่ยนแปลง ได้แก่ การกลายพันธุ์ที่ I20F, A25D และ I26V โดยที่หากเกิดความล้มเหลวทางไวรัส (virological failure) หลังใช้ CCR5 antagonist ควรมีการตรวจ Co-receptor tropism ร่วมด้วย

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่เป็นสูตรยาแบบยา 3 ชนิดขึ้นไปที่มีประสิทธิภาพ หรือที่เรียกว่า HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) และผู้ติดเชื้อรับประทานยาครบสมบูรณ์ จะสามารถป้องกันการเกิดการกลายพันธุ์ได้ด้วยเหตุผลหลักสองประการ คือ

1. มียาที่มีกลไกในการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันอยู่ในสูตรยาเดียวกัน ทำให้การดื้อยาเกิดขึ้นได้ยากกว่า เพราะต้องอาศัยการเกิดการกลายพันธุ์ที่มากกว่า

2. การใช้ยาหลายชนิดสามารถลดการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีได้ดีกว่าการใช้ยาเพียงหนึ่งหรือสองชนิด และเมื่อมีการเพิ่มจำนวนของไวรัสที่ลดลงมาก ก็จะมีโอกาสที่ไวรัสจะมีการกลายพันธุ์ลดลงเช่นกัน

อย่างไรก็ตาม ถ้าผู้ติดเชื้อเอชไอวีรับประทานยาไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ รับประทานยาผิดวิธี หรือมีการรับประทานยาอื่นที่มีการรบกวนทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านไวรัส ระดับยาที่ลดลงนี้จะไม่สามารถลดการเพิ่มจำนวนของเอชไอวี

ได้เต็มที่ และจะกลายเป็นความกดดัน (Selective pressure) ทำให้เอชไอวีเกิดการกลายพันธุ์ไปในรูปแบบที่ทำให้เกิดการดื้อยาได้ง่ายขึ้น ดังนั้น ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ายาต้านไวรัสระยะหนึ่งและรับประทานยาไม่ครบถ้วน จะพบว่าเชื้อเอชไอวีจะกลายเป็นสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส และไม่สามารถที่จะรักษาด้วยยาชนิดเดิมได้ นอกจากนี้ การกลายพันธุ์ของเอชไอวียังอาจก่อให้เกิดสิ่งต่อไปนี้

- ความสามารถในการเพิ่มจำนวน (viral fitness) ของไวรัสเปลี่ยนไป เช่น การเกิด M184V จะทำให้เอชไอวีมีการเพิ่มจำนวนน้อยลง

- ความไวต่อยาต้านเอชไอวี (Susceptibility) ชนิดอื่นเปลี่ยนไป เช่น การดื้อยาข้ามชนิด (cross-resistance) หรือไวต่อยามากกว่าเดิม (hyper susceptibility) เป็นต้น

- Tropism ของเอชไอวีเปลี่ยนไป เช่น มีการเปลี่ยนจาก CCR5 เป็น CXCR4 เป็นต้น

การกลายพันธุ์ของเอชไอวีสามารถตรวจได้ด้วยการตรวจจีโนไทป์ (genotypic resistance testing) ซึ่งการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นในแต่ละตำแหน่งมีหลักการเรียกชื่อดังนี้ ถ้าการกลายพันธุ์เกิดขึ้นตำแหน่ง (codon) ที่ 184 บนยีน (gene) ของ reverse transcriptase โดยทำให้มีการเปลี่ยนจากกรดอะมิโน M (methionine) เป็น V (Valine) จะเรียกการกลายพันธุ์ตำแหน่งนี้ว่า M184V เป็นต้น ในบางตำแหน่งที่การกลายพันธุ์เกิดขึ้นได้มากกว่า 1 แบบ เช่น การกลายพันธุ์เกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 219 บนยีนของ reverse transcriptase โดยมีการเปลี่ยนจากกรดอะมิโน K (Lysine) เป็น Q (Glutamine) หรือ E (Glutamate) จะเรียกการกลายพันธุ์ตำแหน่งนี้ว่า K219Q/E เป็นต้น การดื้อยาต้านเอชไอวีสามารถตรวจได้ด้วยการตรวจฟีโนไทป์ (Phenotypic resistance testing) เพื่อการวัดความไวต่อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีที่แยกได้จากผู้ติดเชื้อ หรือการตรวจจีโนไทป์และนำชนิดและตำแหน่งของกรดอะมิโนที่เปลี่ยนแปลงมาวิเคราะห์หาระดับการดื้อยาได้โดยเทียบกับฐานข้อมูลการกลายพันธุ์ และดื้อยาต้านเอชไอวีที่มีการเก็บรวบรวมไว้ในระบบการแปลผลต่าง ๆ

### ผลกระทบของการดื้อยาต้านไวรัส

การดื้อยาของเชื้อเอชไอวีจะมีผลกระทบโดยตรงต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส กล่าวคือ เมื่อผู้ติดเชื้อได้รับเชื้อเอชไอวีดื้อยามา ไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อเอชไอวีครั้งแรก หรือเป็นการติดเชื้อเพิ่ม จะทำให้ยาต้านไวรัสที่ใช้ในการรักษาเอชไอวีทั่ว ๆ ไป เช่น ยาที่ใช้ในสูตรยาแรก ไม่สามารถกวดการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้อย่างเต็มที่หรือไม่ได้เลย ทำให้ผู้ติดเชื้อไม่ได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้านไวรัส อันเป็นการรักษาที่สำคัญที่สุด ที่จะทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์มีสุขภาพแข็งแรงและมีชีวิตยืนยาว

## 7. การตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาทางห้องปฏิบัติการ (HIV Drug Resistance Testing)

ปัจจุบันมีวิธีการตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสทางห้องปฏิบัติการอยู่หลายวิธี แต่วิธีที่เป็นที่ยอมรับและใช้กันอย่างกว้างขวางขณะนี้ มี 3 วิธี ได้แก่

1. การตรวจจีโนไทป์ (Genotypic drug resistance testing)
2. การตรวจฟีโนไทป์ (Phenotypic drug resistance Testing)
3. การตรวจเวอชวลฟีโนไทป์ ((Virtual phenotype Testing)

ในที่นี้จะอธิบายเฉพาะการตรวจจีโนไทป์ (Genotypic drug resistance testing) ซึ่งเกี่ยวกับการศึกษานี้เท่านั้น

### การตรวจจีโนไทป์ (Genotypic drug resistance testing)

เป็นการตรวจหาตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี โดยใช้เทคนิคด้านอณูชีวโมเลกุล (Molecular Microbiology) เป็นเทคนิคที่นำมาใช้ตรวจหาการดื้อยาของเชื้อเอชไอวี type 1 (HIV-1) แบบ genotypic drug resistance assay วิธีการตรวจหายีนดื้อยานี้เป็นการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์

protease, reverse transcriptase และ Integrase ของยีน pol ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มักเกิดการกลายพันธุ์ ทำให้กรดอะมิโนบนสาย peptide ของเอนไซม์ทั้งสามเปลี่ยนแปลงต่างไปจากเชื้อที่ไวต่อยาต้านไวรัส ตัวอย่างตรวจคือพลาสมาที่ถูกนำมาแยกกรดนิวคลีอิกชนิดอาร์เอ็นเอของไวรัส ซึ่งต้องมีปริมาณไวรัสในพลาสมาอย่างน้อย 500 – 1,000 copies/ml. ถูกนำไปเพิ่มปริมาณยีน pol ด้วยวิธี RT-PCR ผลผลิตของ PCR ที่ได้ถูกนำมาตรวจหาการเรียงลำดับเบสของยีน pol ด้วยวิธี nucleotide sequencing หรือที่เรียกกันทั่วไปว่า DNA Sequencing จะตรวจพบตำแหน่งของนิวคลีโอไทด์ที่กลายพันธุ์ซึ่งต้องมีอยู่อย่างน้อย 10-50% ของไวรัสทั้งหมดจึงจะตรวจพบ ถ้าเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์ดื้อยามีอยู่น้อยกว่า 10% เมื่อถูกเพิ่มปริมาณ จะมีปริมาณน้อยกว่าสายพันธุ์ที่ไม่ดื้อยา และจะตรวจไม่พบด้วยการทำ sequencing สามารถนำชนิดและตำแหน่งของกรดอะมิโนที่เปลี่ยนแปลงมาวิเคราะห์หาระดับการดื้อยาได้โดยเทียบกับฐานข้อมูลการกลายพันธุ์และดื้อยาต้านไวรัสที่มีการเก็บรวบรวมจากการวิจัยทางคลินิก ซึ่งได้ทดสอบยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีก่อนและหลังที่ยาต้านไวรัสชนิดนั้นออกจำหน่าย วิธีการตรวจแบบนี้เป็นการตรวจการดื้อยาต้านไวรัสทางอ้อมโดยเทคนิค rule-based algorithm ซึ่งจะทำนายว่าเอชไอวีในตัวผู้ติดเชื้อรายนี้จะดื้อต่อยาต้านไวรัสชนิดใดบ้าง (qualitative assay) แต่ไม่สามารถบอกระดับการดื้อยาต้านไวรัสแต่ละตัวในเชิงปริมาณ International AIDS Society (IAS) USA ได้กำหนดรูปแบบ (format) การแสดงผลการดื้อยาโดยเริ่มต้นด้วยอักษรย่อกรดอะมิโนของเชื้อไวรัย (wild type) ตามมาด้วยตัวเลขตำแหน่งที่เกิดการกลายพันธุ์บนสาย peptide ปิดท้ายด้วยอักษรย่อกรดอะมิโนที่เปลี่ยนแปลงไป (mutant) ตัวอย่างเช่น D30N หมายความว่ามีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนบนสายเอนไซม์ protease จาก D (aspartate) เป็น N (asparagine) ในลำดับกรดอะมิโนที่ 30 เป็นต้น

การตรวจจีโนมที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมี 2 หลักการ ได้แก่

1. Sanger Sequencing Method เช่น ViroSeq HIV-1 Genotyping System และ In-House Method ซึ่งไม่สามารถบอกถึงการดื้อยาต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม Integrase Inhibitor ได้

2. Next Generation Sequencing (NGS) Method เช่น Vela Diagnostics' Sentosa® SQ HIV1 Genotyping Assay บอกการดื้อยาต่อกลุ่ม Integrase Inhibitor ได้ ซึ่งเป็นการหาลำดับเบสแบบ high throughput เทคโนโลยี NGS อาศัยการอ่านดีเอ็นเอต้นแบบแบบสุ่มทั้งจีโนม และตัดชิ้นส่วนดีเอ็นเอเป็นชิ้นสั้น ๆ นำชิ้นดังกล่าวเชื่อมต่อเข้ากับอะแดปเตอร์ (adaptor) ในช่วงการสังเคราะห์ดีเอ็นเอและเพิ่มปริมาณต้นแบบ วิธีนี้สามารถเพิ่มจำนวนของดีเอ็นเอได้พร้อม ๆ กัน (parallel) เมื่อหาลำดับเบสจะได้ลำดับเบสสายสั้น (reads) เกิดขึ้นจำนวนมาก ทำให้มีความสามารถในการหาลำดับเบสแบบ parallel ทำให้ได้ข้อมูลลำดับเบสจำนวนมากมหาศาล

ชุดทดสอบ Sentosa SQ HIV Genotyping Assay เป็นชุดน้ำยาสำหรับตรวจหาการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 Group M โดยใช้เทคนิค next generation sequencing ซึ่งจะตรวจหาการกลายพันธุ์บนยีน Protease, Reverse Transcriptase และ Integrase จากตัวอย่างสิ่งส่งตรวจชนิดพลาสมาของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี ในการทดสอบด้วยชุดน้ำยา 1 ครั้ง จะสามารถตรวจหาการกลายพันธุ์ได้จากตัวอย่างสิ่งส่งตรวจทั้งหมด 15 ตัวอย่าง และจะมีตัวควบคุมระบบอีก 1 ตัวอย่าง ซึ่งตัวควบคุมจะมีชนิด EC และ SC โดยที่ EC จะใช้ควบคุมทุกตัวอย่างโดยเริ่มตั้งแต่ขั้นตอนการสกัดสารพันธุกรรม ส่วนตัวควบคุมชนิด SC จะใช้เป็นตัวควบคุมระบบที่ทำหน้าที่เป็นทั้งตัวควบคุมชนิดบวกและชนิดลบในเวลาเดียวกัน การทำงานของชุดตรวจจะเป็นในลักษณะอัตโนมัติโดยเริ่มจากการสกัดสารพันธุกรรมจากสิ่งส่งตรวจเตรียมปฏิกิริยา PCR บนเครื่อง Sentosa SX101 จากนั้นตามด้วยการทำปฏิกิริยาการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม โดยเครื่อง PCR หลังจากปฏิกิริยา PCR เสร็จสิ้น เครื่อง Sentosa SX101 จะทำการเตรียม library DNA ด้วยการทำ normalization, enzymatic shearing, purification และเติม adaptor ligation เมื่อเสร็จการเตรียม library จะเป็นขั้นตอนการทำ Template Preparation บนเครื่อง Sentosa ST401 เพื่อเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอเป้าหมาย จากนั้นจะเป็นขั้นตอนการหาลำดับเบสด้วยเครื่อง Sentosa SQ301 ทั้งนี้ในทุกขั้นตอนการทำงาน ระบบจะมีการเติมตัวควบคุมชนิด HIV EC ตั้งแต่เริ่มการทำงาน เพื่อควบคุมตั้งแต่การสกัดสารพันธุกรรมไปจนถึงจบการทำงานในทุกตัวอย่าง ส่วนตัวควบคุม



ชนิด HIV SC จะถูกทดสอบไปพร้อม ๆ กับตัวอย่างในทุกขั้นตอน จนถึงการทำลำดับเบส ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมชนิดบวก (positive control) และใช้เป็นตัวควบคุมชนิดลบเนื่องจากไม่ใช่ตัวอย่างเอชไอวี (no template control) ในเวลาเดียวกันเพื่อป้องกันการปนเปื้อน

### บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

#### วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study) ใช้ข้อมูลการตรวจการดื้อยาต้านไวรัสตั้งแต่ปี พ.ศ. 2562 ถึง 2564 โดยการตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสใช้หลักการ genotype เพื่อตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสในสารพันธุกรรมของเชื้อเอชไอวีด้วยชุดตรวจ Vela Diagnostics' Sentosa® SQ HIV1 Genotyping Assay หลักการ Next Generation Sequencing (NGS) Method โดยมีวัตถุประสงค์ของการตรวจเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการตัดสินใจของแพทย์ในการวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว การติดตามการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส การเลือกใช้และปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส

#### กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาวิจัย

- เกณฑ์การรับตัวอย่างเพื่อศึกษาวิจัย

คัดเลือกเอกสารผลการทดสอบหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส (HIV Drug resistance) ที่ส่งตรวจที่กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น ซึ่งตรวจด้วยหลักการ Next Generation Sequencing

- เกณฑ์การไม่รับตัวอย่างเพื่อศึกษาวิจัย

คัดแยกเอกสารผลการทดสอบหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส (HIV Drug resistance) ที่ตรวจด้วยวิธี Sanger sequencing Method

#### ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

1. รวบรวมเอกสารผลการตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส (HIV Drug resistance) ทั้งหมดที่ส่งตรวจกับกลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2562 ถึงวันที่ 2564 จากฐานข้อมูลการตรวจของหน่วยงาน และโปรแกรม NAP PLUS ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

2. รวบรวมผลการทดสอบหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส (HIV Drug resistance) ลงในตารางฐานข้อมูลเพื่อความสะดวกในการนำไปวิเคราะห์

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติพรรณนาด้วยค่าความถี่ ค่าสถิติร้อยละ ร่วมกับสถิติเชิงอนุมาน โดยคณะผู้วิจัยเป็นผู้ดำเนินการเก็บข้อมูลเองทั้งหมด

## บทที่ 4 ผลการศึกษา

### 1. ข้อมูลกลุ่มประชากรที่ศึกษา

ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ในเขตสุขภาพที่ 7 และ 8 ที่ได้รับยาต้านไวรัส และส่งตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส (HIV Drug resistance) ด้วยวิธี Next-Generation Sequencing (NGS) ที่กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น ระหว่างปี พ.ศ. 2562-2564 จำนวน 313 ตัวอย่าง เป็นเพศชายร้อยละ 57.2 และเพศหญิงร้อยละ 42.8 ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 31-40 ปี (ร้อยละ 29.1) มีผลการตรวจหาปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด (HIV-1 Viral Load) เฉลี่ย 273,855 copies/ml (SD=662,023.4) เป็น Subtype CRF01\_AE ร้อยละ 97.4 และ Subtype B ร้อยละ 2.6 ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n = 313)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
<b>เพศ</b>	
ชาย	179 (57.2)
หญิง	134 (42.8)
<b>อายุ</b>	
≤20	30 (9.6)
21-30	85 (27.2)
31-40	91 (29.1)
41-50	77 (24.6)
51-60	26 (8.3)
>60	4 (1.3)
Mean ± SD = 35.03 ± 11.55	
(Min: Max) = (5: 67)	
<b>HIV VL Results (copies/ml)</b>	
Mean ± SD = 273,855± 662,023	
(Min: Max) = (1,082: 6,340,000)	
<b>เขตสุขภาพ</b>	
เขตสุขภาพที่ 7	212 (67.7)
เขตสุขภาพที่ 8	101 (32.3)
<b>Subtype</b>	
CRF01_AE	305 (97.4)
B	8 (2.6)

## 2. ข้อมูลการดื้อยาต้านไวรัส

### 2.1 การดื้อยาต้านไวรัส

กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น ตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์จำนวน 313 ราย ไม่พบการดื้อยาต้านไวรัส (Susceptible) จำนวน 74 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.6 พบการดื้อยาต้านไวรัส (Resistance) จำนวน 239 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.3 ดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) ร้อยละ 52.4 ดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) ร้อยละ 69.3 ดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) ร้อยละ 3.99 และดื้อยาในกลุ่ม Integrase strand transfer Inhibitors (INSTIs) ร้อยละ 2.9 ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการดื้อยาต้านไวรัส (n = 313)

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)
<b>การดื้อยา</b>	
พบการดื้อยา (Resistance)	239 (76.3)
ไม่พบการดื้อยา (Susceptible)	74 (23.6)
<b>HIV VL Results (copies/ml) Mean ± SD</b>	
พบการดื้อยา (Resistance) = 268,397 ± 597070.9	
ไม่พบการดื้อยา (Susceptible) = 290,888 ± 837443.2	
<b>ยากลุ่ม NRTIs</b>	
Resistance	164 (52.4)
Susceptible	149 (47.6)
<b>ยากลุ่ม NNRTIs</b>	
Resistance	217 (69.3)
Susceptible	96 (30.7)
<b>ยากลุ่ม PIs</b>	
Resistance	22 (3.99)
Susceptible	291 (96.01)
<b>ยากลุ่ม INSTIs</b>	
Resistance	9 (2.9)
Susceptible	304 (97.1)

## 2.2 การดื้อยาต้านไวรัสจำแนกรายปี

ผลการตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ในปีพ.ศ. 2562 – 2564 พบการดื้อยาต้านไวรัส (Resistance) ร้อยละ 75.0, 75.6 และ 78.0 ตามลำดับ ดื้อต่อยากลุ่ม NRTIs ร้อยละ 45.8, 54.5 และ 54.2 ตามลำดับ ดื้อต่อยากลุ่ม NNRTIs ร้อยละ 72.2, 67.5 และ 69.5 ตามลำดับ ดื้อต่อยากลุ่ม PIs ร้อยละ 5.6, 5.7 และ 9.3 ตามลำดับ และ ดื้อต่อยาในกลุ่ม INSTIs ร้อยละ 6.9, 3.3 และ 0 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** ผลการดื้อยาต้านไวรัสในปีพ.ศ. 2562 – 2564

ผลการตรวจ	ปี พ.ศ.		
	2562 (N = 72)	2563 (N = 123)	2564 (N = 118)
<b>การดื้อยารวม</b>			
Resistance	54 (75.0)	93 (75.6)	96 (78.0)
Susceptible	18 (25.0)	30 (24.3)	26 (22.0)
<b>ยากลุ่ม NRTIs</b>			
Resistance	33 (45.8)	67 (54.5)	64 (54.2)
Susceptible	39 (54.2)	56 (45.5)	54 (45.8)
<b>ยากลุ่ม NNRTIs</b>			
Resistance	52 (72.2)	83 (67.5)	82 (69.5)
Susceptible	20 (27.8)	40 (32.5)	36 (30.5)
<b>ยากลุ่ม PIs</b>			
Resistance	4 (5.6)	7 (5.7)	11 (9.3)
Susceptible	68 (94.4)	116 (94.3)	107 (90.7)
<b>ยากลุ่ม INSTIs</b>			
Resistance	5 (6.9)	4 (3.3)	-
Susceptible	67 (93.1)	119 (96.7)	118 (100)

### 2.3 การดื้อยาต้านไวรัส จำแนกตามกลุ่มยา

ตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส (HIV Drug resistance) ด้วยวิธี Next-Generation Sequencing (NGS) ในพลาสมา 313 ตัวอย่าง พบการดื้อยาต้านไวรัสจำนวน 239 ตัวอย่าง ส่วนใหญ่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มยา NRTIs ร่วมกับ NNRTIs ร้อยละ 44.7 และหากดื้อยาในกลุ่มเดียว จะดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs มากที่สุดร้อยละ 22.0 ดังแสดงในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** ผลการดื้อยาต้านไวรัสแยกตามกลุ่มยา

ชนิดของการดื้อยา	จำนวน (ร้อยละ)
PIs อย่างเดียว	5 (2.1)
NRTIs อย่างเดียว	14 (5.9)
NNRTIs อย่างเดียว	69 (28.9)
INSTIs อย่างเดียว	0
PIs+NRTIs	8 (3.4)
PIs+NNRTIs	7 (2.9)
PIs+INSTIs	0
NRTIs+INSTIs	0
NNRTIs+INSTIs	2 (0.8)
NRTIs+NNRTIs	140 (58.6)
PIs+NRTIs+NNRTIs	9 (3.8)
PIs+NRTIs+INSTIs	0
PIs+NNRTIs+INSTIs	1 (0.4)
NNRTIs+NRTIs+INSTIs	5 (2.1)
PIs+NRTIs+NNRTIs+INSTIs	0

### 2.3.1 ยากลุ่ม Protease Inhibitors (PIs)

ประกอบด้วยยา 8 ชนิด พบว่าส่วนใหญ่คือตัวยานelfinavir (NFV), Fosamprenavir (FPV), Indinavir (IDV) และ Lopinavir (LPV) ร้อยละ 8.4, 5.0, 4.6 และ 4.6 ตามลำดับ แสดงในตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** ร้อยละการดื้อยาด้านไวรัส กลุ่ม Protease Inhibitors (PIs)

ชนิดยา	จำนวน (ร้อยละ)
Atazanavir (ATV)	10 (4.2)
Darinarvir (DRV)	6 (2.5)
Fosamprenavir (FPV)	12 (5.0)
Indinavir (IDV)	11 (4.6)
Lopinavir (LPV)	11 (4.6)
Nelfinavir (NFV)	20 (8.4)
Saquinavir (SQV)	9 (3.8)
Tipranavir (TPV)	5 (2.1)

### 2.3.2 ยากลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

ประกอบด้วยยา 7 ชนิด พบว่าส่วนใหญ่คือตัวยา Abacavir (ABC), Emtricitabine (FTC), Lamivudine (3TC) และ Stavudine (d4T) ร้อยละ 64.0, 57.3, 56.9 และ 44.8 ตามลำดับ แสดงในตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** ร้อยละการดื้อยาด้านไวรัส กลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

ชนิดยา	จำนวน (ร้อยละ)
Abacavir (ABC)	153 (64.0)
Zidovudine (AZT)	48 (20.1)
Stavudine (d4T)	107 (44.8)
Didanosine (ddI)	122 (51.1)
Emtricitabine (FTC)	137 (57.3)
Lamivudine (3TC)	136 (56.9)
Tenofovir (TDF)	83 (34.7)

2.3.3 ยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ประกอบด้วยยา 4 ชนิด พบว่าส่วนใหญ่ดื้อต่อยา Nevirapine (NVP), Efavirenz (EFV), Doravirine (DOR) และ Rilpivirine (RPV) ร้อยละ 87.0, 85.8, 67.4 และ 65.7 ตามลำดับ แสดงในตารางที่ 7

**ตารางที่ 7** ร้อยละการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

ชนิดยา	จำนวน (ร้อยละ)
Doravirine (DOR)	161 (67.4)
Efavirenz (EFV)	205 (85.8)
Etravirine (ETR)	128 (53.6)
Nevirapine (NVP)	208 (87.0)
Rilpivirine (RPV)	157 (65.7)

2.3.4 ยากลุ่ม Integrase strand transfer Inhibitors (INSTIs) ประกอบด้วยยา 4 ชนิด พบว่าดื้อต่อยา elvitegravir (EVG), raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG) และ Bictegravir (BIC) ร้อยละ 3.8, 3.8, 0.4 และ 0 ตามลำดับ แสดงในตารางที่ 8 และพบจำนวนผู้ป่วยดื้อยากลุ่ม INSTIs ในเขตสุขภาพที่ 7 จำนวน 7 ตัวอย่าง และเขตสุขภาพที่ 8 จำนวน 2 ตัวอย่าง

**ตารางที่ 8** ร้อยละการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม Integrase strand transfer Inhibitors (INSTIs)

ชนิดยา	จำนวน (ร้อยละ)
Bictegravir (BIC)	0
Dolutegravir (DTG)	1 (0.4)
Elvitegravir (EVG)	9 (3.8)
Raltegravir (RAL)	9 (3.8)

## 2.4 การกลายพันธุ์ (mutations) ของเชื้อดื้อยา (ตารางที่ 9)

### 2.4.1 ยากลุ่ม Protease Inhibitors (PIs)

พบการกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็น M46I/L/MI/V, V82A/F และ I50L/V, L33F และ L76V ร้อยละ 37.9, 13.8, 6.9, 6.9 และ 6.9 ตามลำดับ

### 2.4.2 ยากลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

พบการกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็น M184V/I/MV, K65R/KR/N, K70R/E/KR, D67N/DN/G และ K219Q/E ร้อยละ 31.5, 11.1, 10.6, 10.3 และ 8.1 ตามลำดับ

### 2.4.3 ยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

พบการกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็น K103N/KN/S, Y181C/YC/CY, V106A/AI/I/IM/M และ G190A/S/AG ร้อยละ 20.0, 10.1, 8.5 และ 8.5 ตามลำดับ

### 2.4.4 ยากลุ่ม Integrase strand transfer Inhibitors (INSTIs)



พบการกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็น G163K, E138K และ E157Q ร้อยละ 36.4, 18.2 และ 18.2

ตามลำดับ

**ตารางที่ 9** การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส

การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี	จำนวน	ร้อยละ
<b>กลุ่ม Protease Inhibitors (PIs)</b>		
- M46I/L/MI/V	11	37.9
- V82A/F	4	13.8
- I50L/V	2	6.9
- L33F	2	6.9
- L76V	2	6.9
- อื่นๆ	8	27.6
<b>กลุ่ม Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</b>		
- M184V/I/MV	128	31.5
- K65R/KR/N	45	11.1
- D67N/DN/G	42	10.3
- K70R/E/KR	43	10.6
- T215F/Y/I	26	6.4
- M41L/IL	18	4.4
- K219Q/E	33	8.1
- A62V	14	3.4
- L74I/V	17	4.2
- V75A/I/M	13	3.2
- Y115F	11	2.7
- อื่นๆ	16	3.9
<b>กลุ่ม Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</b>		
- K103E/N/KN/S	117	20
- Y181C/YC/CY	59	10.1
- V106A/AI/I/IM/M	50	8.5
- G190A/S/AG	50	8.5
- K101E/H/EK/P	38	6.5
- V179D/E/T	41	7
- A98G	21	3.6
- E138A/G/K/Q/AK/AQ	25	4.3
- H221Y	32	5.5

ตารางที่ 9 การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส (ต่อ)

การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี	จำนวน	ร้อยละ
- L100I	12	2.1
- P225H	39	6.7
- V108I	22	3.8
- Y188C/H/L/HL	21	3.6
- N348I	15	2.6
- อื่นๆ	33	7.4
<b>กลุ่ม Integrase strand transfer Inhibitors (INSTIs)</b>		
- G163K	4	36.4
- E138K	2	18.2
- E157Q	2	18.2
- E92G	1	9.1
- N155S	1	9.1
- S230R	1	9.1

## บทที่ 5 สรุป วิจัยกรณี ข้อเสนอแนะ

ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัส และลงทะเบียนผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ของ สปสช. และได้ส่งตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส (HIV Drug resistance) ด้วยวิธี Next-Generation Sequencing (NGS) ที่กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น ระหว่างปี พ.ศ. 2562-2564 จากเขตสุขภาพที่ 7 และ 8 จำนวน 313 ตัวอย่าง เป็นเพศชายร้อยละ 57.2 และเพศหญิงร้อยละ 42.8 ส่วนใหญ่เป็นวัยทำงานอยู่ในช่วงอายุ 21-40 ปี (ร้อยละ 56.3) และสายพันธุ์เอชไอวีที่พบส่วนใหญ่ยังเป็น CRF01\_AE ปี (ร้อยละ 97.4) ที่ระบาดมากที่สุดในประเทศไทย ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาพบเฉลี่ยร้อยละ 95.7<sup>(11)</sup> และสอดคล้องกับรายงานที่ผ่านมา พบเพศชายมากกว่าเพศหญิง และมีช่วงอายุ 31- 40 ปีมากที่สุด<sup>(12)</sup>

จากการตรวจการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในตัวอย่างส่งตรวจจำนวน 313 ราย ไม่พบการดื้อยา (Susceptible) จำนวน 74 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.6 พบการดื้อยา (Resistance) จำนวน 239 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.3 ไม่พบความแตกต่างของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดของกลุ่มที่ดื้อยาต้านไวรัสกับกลุ่มไม่ดื้อยาต้านไวรัส ( $P > 0.05$ ) การศึกษานี้พบการดื้อยากลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) ร้อยละ 52.4 (พ.ศ. 2562-2564 ดื้อยาร้อยละ 45.8, 54.5 และ 54.2 ตามลำดับ) ดื้อยากลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) ร้อยละ 69.3 (พ.ศ. 2562-2564 ดื้อยาร้อยละ 72.2, 67.5 และ 69.5 ตามลำดับ) ดื้อยากลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) ร้อยละ 3.99 (พ.ศ. 2562-2564 ดื้อยาร้อยละ 5.6, 5.7 และ 9.3 ตามลำดับ) และ ดื้อยาในกลุ่ม Integrase strand transfer Inhibitors (INSTIs) ร้อยละ 2.9 (พ.ศ. 2562-2564 ดื้อยาร้อยละ 6.9, 3.3 และ 0 ตามลำดับ) และพบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มยา NRTIs ร่วมกับ NNRTIs ร้อยละ 44.7 และหากดื้อต่อยากลุ่มเดียว จะดื้อต่อกลุ่ม NNRTIs มากที่สุดร้อยละ 22.0 ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบการดื้อร้อยละ 66.4 - 68.8 พบดื้อยากลุ่ม NRTIs ร้อยละ 48.4 - 61.7 ดื้อยากลุ่ม NNRTIs ร้อยละ 65.69 - 70.3 ยากลุ่ม PIs ร้อยละ 2.3 - 3.99 (12, 13) และ พบการดื้อยากลุ่ม INSTIs ร้อยละ 1.7<sup>(14)</sup> สูตรยาต้านไวรัสที่ใช้ในปัจจุบันตามแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันเอชไอวีจะให้ยา 3 ชนิด อย่างน้อย 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ซึ่งแพร่หลายมากกว่ายากลุ่ม PIs ในขณะที่ INSTIs มีการใช้ที่ไม่แพร่หลายเพราะยังมีราคาแพง การพบการดื้อยาในระดับต่ำในยากลุ่ม PIs และกลุ่ม INSTIs สามารถใช้เป็นข้อมูลในการเลือกให้ยาต้านไวรัสเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาเอชไอวีได้ ซึ่งในประเทศไทยยาต้านไวรัสทั้ง 2 กลุ่มนี้ยังมีการใช้น้อยกว่ายากลุ่ม Reverse transcriptase (NRTIs + NNRTIs)

การดื้อยากลุ่ม NRTIs พบว่าส่วนใหญ่ดื้อต่อยา Abacavir (ABC), Emtricitabine (FTC), Lamivudine (3TC) และ Stavudine (d4T) ร้อยละ 64.0, 57.3, 56.9 และ 44.8 ตามลำดับ ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบการดื้อยา FTC และ 3TC ร้อยละ 42.2<sup>(14)</sup> และสอดคล้องกับการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs ส่วนใหญ่พบที่ตำแหน่ง M184V/I/MV ร้อยละ 31.5 สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>(15)</sup> และ K65R/KR/N ร้อยละ 11.1<sup>(14)</sup> การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V เป็นตำแหน่ง nucleoside analogue associated mutation (NAMs) ที่มีความสำคัญต่อการทำงานของเอนไซม์ Reverse transcriptase (RT) หากมีการกลายพันธุ์บริเวณ conserved ของเอนไซม์ที่อยู่ใกล้ active site ทำให้ยาต้านไวรัสไม่สามารถจับกับเอนไซม์ RT ได้ จึงไม่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้ การพบตำแหน่งนี้สัมพันธ์กับการใช้ยา Emtricitabine (FCT)<sup>(16)</sup> รองมาคือพบการกลายพันธุ์ตำแหน่ง K65R ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อยากลุ่ม NRTIs เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะยา Didanosine (ddI) และ Stavudine (d4T) ขณะเดียวกันก็ทำให้เชื้อเอชไอวีเพิ่มความไวต่อยา AZT<sup>(17)</sup> นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง D67N, K70R, T215F/Y, M41L, K219Q/E และ L210W ร่วมด้วย สอดคล้องกับการศึกษาก่อนนี้ ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์บริเวณ Thymidine analogue associated mutation (TAMs) หากมีการกลายพันธุ์บริเวณ polymerase active site ของเอนไซม์ RT ซึ่งเป็น Target

site ของยา ส่งผลให้ยาไม่สามารถเข้าจับกับเอนไซม์ได้ ไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส และเกิดการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม Thymidine analogue <sup>(18)</sup>

การดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs พบว่าส่วนใหญ่ดื้อต่อยา Nevirapine (NVP), Efavirenz (EFV), Doravirine (DOR) และ Rilpivirine (RPV) ร้อยละ 87.0, 85.8, 67.4 และ 65.7 ตามลำดับ การกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ส่วนใหญ่พบที่ตำแหน่ง K103N/KN/S, Y181C/YC/CY และ G190A ร้อยละ 20.3, 14.3 และ 13.7 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนนี้ โดยมีความสำคัญมากเนื่องจากหากเกิดการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง K103N, Y181C และ G190A จะส่งผลให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs ได้ทั้งกลุ่ม <sup>(13, 18)</sup>

การดื้อยาในกลุ่ม PIs พบว่าส่วนใหญ่ดื้อต่อยา Nelfinavir (NFV), Fosamprenavir (FPV), Indinavir (IDV) และ Lopinavir (LPV) ร้อยละ 8.4, 5.0, 4.6 และ 4.6 ตามลำดับ การกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs ส่วนใหญ่พบที่ตำแหน่ง M46I/M/L/LM/MI/ML ร้อยละ 37.9 แตกต่างจากที่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M36I และ I50L/V <sup>(13, 14)</sup> การกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M46I พบมากสอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มประเทศบราซิลที่พบร้อยละ 14.7 และ V82A/F ร้อยละ 13.8 <sup>(19)</sup>

การดื้อยาในกลุ่ม INSTIs พบว่าดื้อต่อยา elvitegravir (EVG), raltegravir (RAL) และ dolutegravir (DTG) ร้อยละ 3.8, 3.8 และ 0.4 ตามลำดับ ไม่พบการดื้อยา Bictegravir (BIC) การกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม INSTIs พบการกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็น G163K/R, E138K และ E157Q ร้อยละ 36.4, 18.2 และ 18.2 ตามลำดับ ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้าพบมีการดื้อยา INSTIs ร้อยละ 1.7 พบการกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็น T66I พบได้ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Elvitegravir <sup>(14)</sup> G163K จัดเป็น minor resistance-associated mutations พบส่วนใหญ่ในประเทศใต้หวันซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ <sup>(20)</sup> การศึกษานี้พบ 1 รายที่ดื้อต่อทุกกลุ่มยา (Pan-resistant HIV-1 strain) โดยมีปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด 3,350 copies/ml เป็นเชื้อสายพันธุ์ CRF01\_AE มีผลการตรวจพบดื้อต่อยา กลุ่ม NRTIs ได้แก่ Abacavir (ABC), Emtricitabine (FTC) และ Lamivudine (3TC) ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยา คือ M184MV มีการดื้อยาทุกชนิดในกลุ่ม NNRTIs ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยา คือ Y181V และ H221Y กลุ่มยา PIs ดื้อต่อยา Atazanavir (ATV), Nelfinavir (NFV) และ Saquinavir (SQV) ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยา คือ M46MI ส่วนกลุ่มยา INSTIs เป็นการดื้อยา Elvitegravir (EVG) และ Raltegravir (RAL) ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยา คือ E92G ซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบได้ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Elvitegravir <sup>(21)</sup> ซึ่งการศึกษาไม่มีข้อมูลการรักษาของผู้ติดเชื้อรายนี้ว่าเคยได้รับยา EVG มาก่อน ดังนั้นการกลายพันธุ์อาจมาจากการได้รับยาด้านไวรัสแบบผสมผสานที่ไม่เหมาะสม <sup>(21)</sup> หรือการกินยาที่ไม่สม่ำเสมอ และมีผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ที่มีเชื้อดื้อต่อยาในกลุ่ม NRTIs ดื้อต่อยา Efavirenz (EFV), Etravirine (ETR), Nevirapine (NVP) และ Rilpivirine (RPV) ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยา คือ K103N, V106I และ G190A ยาในกลุ่ม INSTIs ได้แก่ Elvitegravir (EVG) และ Raltegravir (RAL) ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยา คือ E138K ซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบได้ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Raltegravir (RAL) จากข้อมูลการได้รับยาของผู้ป่วยพบว่าเคยได้รับยาสูตร RAL+TDF+3TC+LPV/RTV มาก่อน

โดยสรุปการศึกษานี้ส่วนใหญ่พบการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs ส่วนในกลุ่ม PIs พบแนวโน้มการดื้อยาไม่มาก แต่ก็เริ่มมีโอกาสพบการดื้อยาในตำแหน่ง major mutation และพบการดื้อยาในกลุ่ม INSTIs ทั้งในเขตสุขภาพที่ 7 และ 8 แสดงให้เห็นถึงการระบาดของเชื้อดื้อต่อยา Elvitegravir (EVG), Raltegravir (RAL) และ Dolutegravir (DTG) ทั้งที่การใช้ยาเหล่านี้ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทย

การติดตามผลการรักษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาด้านไวรัสเป็นสิ่งจำเป็น เนื่องจากปัจจุบันประเทศไทยมีการรักษาด้วยยาด้านไวรัสอย่างกว้างขวาง แต่พบว่าผู้ป่วยที่รับประเภทยาต้านไวรัสสามารถจะย่นเวลาหนึ่งเชื้อจะดื้อต่อยาต้านไวรัส จากการเพิ่มจำนวนของเชื้อได้อย่างรวดเร็วและเชื้อเกิดการกลายพันธุ์ รวมทั้งปัจจัยที่เกิดจากการรับประเภทยาไม่สม่ำเสมอและต่อเนื่อง ทำให้เกิดความล้มเหลวในการรักษา ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์จึง

ควรได้รับการตรวจหาปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด (HIV-1 viral load; VL) ซึ่งสามารถบอกละดับของไวรัสที่จะเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสได้ โดยในผู้ป่วยที่มีไวรัสมากกว่า 1,000 copies/mL จะนำไปตรวจหาการกลายพันธุ์ การดื้อยาต้านไวรัส (HIV-1 Drug Resistance) เพื่อหารูปแบบ (Pattern) ของการดื้อยาว่าเชื้อเอชไอวีดื้อยาชนิดใด และยังมียาชนิดใดที่ยังสามารถใช้ในการรักษาได้ เพื่อให้ได้ข้อมูลการดื้อยาต้านไวรัสที่ถูกต้องเป็นปัจจุบัน

### การนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

จากผลการวิจัยดังกล่าวสามารถนำไปใช้เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการตัดสินใจของแพทย์ในการรักษา การเลือกใช้ และปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส ตลอดจนติดตามการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส เกิดความร่วมมือจากทุกฝ่ายในการให้บริการตรวจรักษาผู้ป่วยแบบบูรณาการต่อไป ซึ่งข้อมูลการตรวจหาจีโนไทป์ของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสด้วยการใช้เทคโนโลยี NGS จะช่วยติดตามผลการรักษาและเลือกใช้ยาต้านไวรัสชนิดที่ครอบคลุมทั้ง 4 กลุ่มยาในการรักษาเพื่อให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

### ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาวิจัยนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เก็บรวบรวมไว้ และสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมจากโปรแกรม NAP PLUS ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ซึ่งมีข้อจำกัดด้านข้อมูลตามสิทธิการเข้าใช้งานของหน่วยบริการเท่านั้น ไม่มีข้อมูลการติดตามการรับประทานยา ระยะเวลา เป็นต้น ทำให้ข้อมูลบางส่วนไม่ครอบคลุม หากต้องการข้อมูลที่ครอบคลุมต้องประสานโรงพยาบาลเป็นราย ๆ ไป
2. การตรวจการดื้อยาแบบจีโนไทป์ (Genotypic drug resistance testing) เป็นวิธีตรวจการดื้อยาทางอ้อม (Indirect assay) จึงไม่สามารถระบุระดับการดื้อยา ผลอาจไม่สอดคล้องกับการตรวจแบบฟีโนไทป์ หรือบ่งบอกสถานะการดื้อยาจริงในผู้ป่วย จึงสามารถบอกได้แค่แนวโน้มหรือโอกาสที่เชื้อจะดื้อยาชนิดต่างๆ ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการแปลผลข้อมูลและเลือกสูตรยาที่เหมาะสม
3. ในการศึกษาครั้งต่อไปควรมีการศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ทำให้เกิดการดื้อยาในผู้ป่วยทั้งปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม พยาธิวิทยาคลินิก ระดับ CD4 ระดับ HIV Viral Load และปัจจัยอื่น ๆ

## เอกสารอ้างอิง

1. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet 2020 [cited 2021 JUN 2021]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
2. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. บริการข้อมูลสารสนเทศ การให้บริการผู้ติดเชื้อเอชไอวี 2020 [cited 2021 JUN]. Available from: <http://napdl.nhso.go.th/NAPWebReport/>.
3. กรมควบคุมโรค. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2557. In: กระทรวงสาธารณสุข, editor. 2557.
4. กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค. รายงานประจำปีของห้องปฏิบัติการเอชไอวี 2563.
5. เอชไอวี [updated 2018; cited 2018 15 Aug 2018]. Available from: <https://th.wikipedia.org/wiki/เอชไอวี>.
6. วรวิทย์ เจริญศิริ. เชื้อไวรัสเอชไอวี 2008 [cited 2018 15 Aug]. Available from: <http://www.bangkokhealth.com/index.php/health/health-system/aids/1870-2013-08-08-07-53-48.html>.
7. สุรพล เกาะเรียนอุดม. การตรวจหาการติดเชื้อเอ็ดส์ทางห้องปฏิบัติการ (HIV Testing in laboratory). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2548.
8. Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection: implications for clinical management. International AIDS Society--USA Panel. *Jama*. 1998;279(24):1984-91.
9. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2560. กรุงเทพฯ: ชุมชนมนุษยธรรมการเกษตรแห่งประเทศไทยจำกัด; 2560.
10. การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี [Internet]. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. 2017. Available from: [http://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article\\_detail&subpage=article\\_detail&id=255](http://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=255).
11. ปิยนท วิรัชศิลป์, จันทพงษ์ วะสี. New Circulating Recombinant Forms of HIV-1 in Thailand. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต*. 2550;17(2):11.
12. ปรีญาภัทร ตรีบุญเมือง. ผลการตรวจการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอ็ดส์ที่ได้รับยาต้าน. *เอชไอวีในโรงพยาบาล ร้อยเอ็ด: การติดตามย้อนหลัง*. *Health Science Journal of Thailand*. 2564;3(1):7.
13. Phadung Pattanodom. The situation of HIV-1 antiretroviral drugs resistance in Pranangkla Hospital. *Journal of Medical and Public Health Region 4*. 2020;10(2):48-57.
14. สุวรรณิ กীরติวาสี, สิ้นฉินาฎ อินทรประพันธ์, ณัฐกฤตา ธีระกุลพิศุทธิ์, พลกฤษณ์ เทียงอยู่, นริมล พิมน้ำเย็น. ความชุกของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยการใช้เทคโนโลยีเน็กซ์เจเนอเรชั่น ซีควอนซิ่งในเขตภาคเหนือตอนล่าง. *วารสารโรคเอ็ดส์*. 2564;34(2):13.
15. Iemwimangsa N, Pasomsub E, Sukasem C, Chantratita W. SURVEILLANCE OF HIV-1 DRUG-RESISTANCE MUTATIONS IN THAILAND FROM 1999 TO 2014. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2017;48(2):271-81.
16. Gallant JE. The M184V mutation: what it does, how to prevent it, and what to do with it when it's there. *The AIDS reader*. 2006;16(10):556-9.
17. Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs*. 2012;72(9):e1-25.

18. สุรพล เกษะเรียนอุดม. Surveillance of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistant Strains in Thailand. *Dis Control J.* 2552;35(1):12.
19. Soldi GFR, Ribeiro IC, Ahagon CM, Coelho LPO, Cabral GB, Lopes G, et al. Major drug resistance mutations to HIV-1 protease inhibitors (PI) among patients exposed to PI class failing antiretroviral therapy in São Paulo State, Brazil. *PloS one.* 2019;14(10):e0223210.
20. Tsai HC, Chen IT, Tsai KW, Lee SS, Chen YS. Prevalence of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor Resistance in Treatment-Naïve Voluntary Counselling and Testing Clients by Population Sequencing and Illumina Next-Generation Sequencing in Taiwan. *Infection and drug resistance.* 2020;13:4519-29.
21. Arimide DA, Szojka ZI, Zealiyas K, Gebreegziabxier A, Adugna F, Sasinovich S, et al. Pre-Treatment Integrase Inhibitor Resistance and Natural Polymorphisms among HIV-1 Subtype C Infected Patients in Ethiopia. *Viruses.* 2022;14(4).

ภาคผนวก



ตารางที่ 10 ข้อมูลผลการตรวจการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ด้วยวิธี Next generation sequencing (NGS)

LN	NRTI-Mu1	NRTI-Mu2	NRTI-Mu3	NRTI-Mu4	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
9003	K65R								IR	S	HR	HR	IR	IR	HR
9014	D67N	K70R							PLR	IR	IR	LR	S	S	PLR
9015									S	S	S	S	S	S	S
9016									S	S	S	S	S	S	S
9019									S	S	S	S	S	S	S
9020									S	S	S	S	S	S	S
9021									S	S	S	S	S	S	S
9022									S	S	S	S	S	S	S
9023	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9024	M184I								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9025									S	S	S	S	S	S	S
8957	K70NQ	V75M	M184V						IR	S	IR	IR	HR	HR	LR
8958	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8960	D67N	K70E	M184IV	K219N					IR	S	IR	IR	HR	HR	LR
8961	K65R	K70T	M184V						HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
8962	M184IV	T215F							LR	IR	IR	LR	HR	HR	S
8963	M41L	M184V	L210W	T215F					HR	HR	HR	HR	HR	HR	HR
8964	A62V	K65R	M184V						HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
8965									S	S	S	S	S	S	S
8966	D67N	T215F	K219R						LR	HR	HR	IR	S	S	LR
8967	D67N	T215F	K219R						LR	HR	HR	IR	S	S	LR
8890									S	S	S	S	S	S	S
8894	K65R	M184V	K219E						HR	S	HR	HR	HR	HR	IR
8896	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8911									S	S	S	S	S	S	S
8912									S	S	S	S	S	S	S
8913	M184I								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8914									S	S	S	S	S	S	S
8915									S	S	S	S	S	S	S
8916	F116 Y	Q151M							HR	HR	HR	HR	LR	LR	LR

LN	NRTI-Mu1	NRTI-Mu2	NRTI-Mu3	NRTI-Mu4	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
8917	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8918									S	S	S	S	S	S	S
8919	L74I	M184V							HR	S	S	HR	HR	HR	S
8920	L74V	M184V	L210W						HR	S	S	HR	HR	HR	S
8921	D67G								S	PLR	PLR	S	S	S	S
8922	K70NQ	L74I	M184V						HR	S	LR	HR	HR	HR	LR
8654	M184IV								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8656	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8657									S	S	S	S	S	S	S
8658	K65R	M184V							HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
8659									S	S	S	S	S	S	S
8660	M41L	K65R	M184V						HR	S	HR	HR	HR	HR	IR
8661	K65R	D67N	K70E	M184V					HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
8662									S	S	S	S	S	S	S
8663									S	S	S	S	S	S	S
8664	K65R	M184I							HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
8667	T215F								PLR	IR	IR	LR	S	S	PLR
8631									S	S	S	S	S	S	S
8633	K65R	M184I							HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
8569	A62V								S	S	S	S	S	S	S
8570									S	S	S	S	S	S	S
8571	A62V	K65R	M184V						HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
8572	V75M								S	PLR	IR	LR	S	S	S
8575	L74V	Y115F	M184V						HR	S	S	HR	HR	HR	S
8576									S	S	S	S	S	S	S
8577									S	S	S	S	S	S	S
8578	T215Y								PLR	IR	IR	LR	S	S	PLR
8535	M41IL	T215F							IR	HR	HR	IR	S	S	LR
8545									S	S	S	S	S	S	S
8546	D67N	M184IV							LR	S	S	LR	HR	HR	S
8547	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8548									S	S	S	S	S	S	S

LN	NRTI-Mu1	NRTI-Mu2	NRTI-Mu3	NRTI-Mu4	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
8549									S	S	S	S	S	S	S
8550									S	S	S	S	S	S	S
8551									S	S	S	S	S	S	S
8552									S	S	S	S	S	S	S
8406									S	S	S	S	S	S	S
8407									S	S	S	S	S	S	S
8409	D67N	K70R	T215AF	K219E					IR	HR	HR	IR	PLR	PLR	IR
8410	L74I	M184IV							HR	S	S	HR	HR	HR	S
8411									S	S	S	S	S	S	S
8412									S	S	S	S	S	S	S
8414									S	S	S	S	S	S	S
8415									S	S	S	S	S	S	S
8416									S	S	S	S	S	S	S
8417	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8418									S	S	S	S	S	S	S
8420	K65R								IR	S	HR	HR	IR	IR	HR
8392	K70E	M184V							IR	S	LR	LR	HR	HR	LR
8394	K219N								S	PLR	PLR	S	S	S	S
8396	K70E	M184V							IR	S	LR	LR	HR	HR	LR
8397									S	S	S	S	S	S	S
8398	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8399									S	S	S	S	S	S	S
8400									S	S	S	S	S	S	S
8401									S	S	S	S	S	S	S
8402									S	S	S	S	S	S	S
8403									S	S	S	S	S	S	S
8404									S	S	S	S	S	S	S
8405	M41L	K65R	D67N	T69Deletion	V75M	K219R			HR	IR	HR	HR	IR	IR	HR
8368	L74I	M184V							HR	S	S	HR	HR	HR	S
8369	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8370	K65R	Y115F	M184V	K219N					HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
8371									S	S	S	S	S	S	S

LN	NRTI-Mu1	NRTI-Mu2	NRTI-Mu3	NRTI-Mu4	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
8372									S	S	S	S	S	S	S
8374									S	S	S	S	S	S	S
8376	K70R	Y115F	M184V	K219E					HR	IR	LR	LR	HR	HR	LR
8377	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8378	M41L	K65R	K70T	L74I	M184V				HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
8379									S	S	S	S	S	S	S
8380									S	S	S	S	S	S	S
8381									S	S	S	S	S	S	S
8382	K65R	M184IV							HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
8338	M184I								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8339	D67N	K70E	Y115F	M184V	K219R				HR	S	IR	IR	HR	HR	IR
8340	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8342	K65R	K70T	V75M	M184V					HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
8343	K65R	L74V							HR	S	HR	HR	IR	IR	HR
8344									S	S	S	S	S	S	S
8345									S	S	S	S	S	S	S
8346									S	S	S	S	S	S	S
8347									S	S	S	S	S	S	S
8197									S	S	S	S	S	S	S
8266	M41L	A62V	K65R	K70T	M184I				HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
8284									S	S	S	S	S	S	S
8289	A62V	K70R	M184V						LR	LR	PLR	LR	HR	HR	S
8290	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8291									S	S	S	S	S	S	S
8292	D67N	K70E	M184V						IR	S	IR	IR	HR	HR	LR
8293	K65R	D67N	M184V						HR	S	HR	HR	HR	HR	IR
8295	D67N	K70E	M184V						IR	S	IR	IR	HR	HR	LR
8296	K65R	Y115F	M184V						HR	S	IR	HR	HR	HR	HR
8298	K70NQ	M184V							IR	S	LR	LR	HR	HR	LR
8299	A62V	K65R	M184IV						HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
8300	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8301									S	S	S	S	S	S	S

LN	NRTI-Mu1	NRTI-Mu2	NRTI-Mu3	NRTI-Mu4	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
8197									S	S	S	S	S	S	S
8202	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
8205									S	S	S	S	S	S	S
8206									S	S	S	S	S	S	S
8207	K65R								IR	S	HR	HR	IR	IR	HR
8212									S	S	S	S	S	S	S
8214									S	S	S	S	S	S	S
8215	T215I								S	LR	LR	PLR	S	S	S
8216									S	S	S	S	S	S	S
8217									S	S	S	S	S	S	S
8218									S	S	S	S	S	S	S
8220									S	S	S	S	S	S	S
9684									S	S	S	S	S	S	S
9678									S	S	S	S	S	S	S
9682									S	S	S	S	S	S	S
9685	M41L	M184V							LR	LR	HR	HR	S	S	S
9688									S	S	S	S	S	S	S
9689	K70E	M184V							IR	S	LR	LR	HR	HR	LR
9686									S	S	S	S	S	S	S
9691									S	S	S	S	S	S	S
9681	K70N	V75M	M184V						IR	IR	HR	HR	IR	LR	S
9683									S	S	S	S	S	S	S
9677	K70T								LR	LR	PLR	PLR	LR	LR	S
9680									S	S	S	S	S	S	S
9687									S	S	S	S	S	S	S
9679	M184V								LR	PLR	HR	HR	S	S	S
9712	D67N	K70R	M184V	T215F	K219E				HR	HR	HR	HR	HR	IR	HR
9709	M41L	E44A							S	PLR	S	S	LR	S	LR
9719	K65R	K70T	Y115F						HR	HR	IR	IR	HR	HR	S
9725	M184V	K219Q							LR	LR	HR	HR	S	S	S
9705									S	S	S	S	S	S	S
9721	K65R	M184V							HR	HR	HR	HR	IR	IR	S

LN	NRTI-Mu1	NRTI-Mu2	NRTI-Mu3	NRTI-Mu4	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
9707									S	S	S	S	S	S	S
9706	M184I								LR	PLR	HR	HR	S	S	S
9720									S	S	S	S	S	S	S
9724									S	S	S	S	S	S	S
9722									S	S	S	S	S	S	S
9718	M184IV								LR	PLR	HR	HR	S	S	S
9711	D67N	M184V							LR	LR	HR	HR	S	S	S
9723	D67G	K70T							LR	LR	PLR	PLR	LR	LR	PLR
9519	A62V	K65R	F116Y	M184V					HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
9520	K65R	D67G	V75M	T215N	K219E				HR	IR	HR	HR	IR	IR	HR
9521									S	S	S	S	S	S	S
9523	K65R	V75M	M184V						HR	S	HR	HR	HR	HR	IR
9524	T69Detection	M184I							IR	s	LR	IR	HR	HR	s
9525	T69Detection	L74V	M184I						HR	s	LR	HR	HR	HR	s
9526	T69Detection	M184I							IR	s	LR	IR	HR	HR	s
9527	D67N	K70R	K219Q						LR	HR	IR	IR	PLR	PLR	LR
9528									S	S	S	S	S	S	S
9529									S	S	S	S	S	S	S
9530									S	S	S	S	S	S	S
9531									S	S	S	S	S	S	S
9532									S	S	S	S	S	S	S
9533									S	S	S	S	S	S	S
9005	K70N	V75M	M184V						IR	S	IR	IR	HR	HR	LR
9037									S	S	S	S	S	S	S
9049									S	S	S	S	S	S	S
9050	K65R	V75A	M184I						HR	S	HR	HR	HR	HR	IR
9051	M184V								LR	s	s	PLR	HR	HR	S
9052	M41L	M184V	T215F						IR	IR	IR	IR	HR	HR	LR
9053	M41L	A62V	K65R	D67N	T69D	L210W	T215D		HR	HR	HR	HR	IR	IR	HR
9054	M41L	D67N	V75M	M184V	T215F				IR	HR	HR	HR	HR	HR	LR
9055	D67N	T125F	K219R						LR	HR	HR	IR	s	s	LR
9056	D67N	K70R							PLR	IR	IR	LR	s	s	PLR

LN	NRTI-Mu1	NRTI-Mu2	NRTI-Mu3	NRTI-Mu4	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
9057	M41L	T215N							LR	IR	IR	LR	S	S	LR
9058									S	S	S	S	S	S	S
9059									S	S	S	S	S	S	S
9060	M184V								LR	s	s	PLR	HR	HR	S
9061									S	S	S	S	S	S	S
9062	L74I	M184IV	K219Q						HR	S	S	HR	HR	HR	S
9063									S	S	S	S	S	S	S
9064	D67N								S	LR	LR	S	S	S	S
9065	D67G	K70T	V75I	F116Y	Q151M	M184V	T215V		HR	HR	HR	HR	HR	HR	HR
9066	L74I	M184V							HR	S	S	HR	HR	HR	S
9067	L74I	M184V							HR	S	S	HR	HR	HR	S
9068									S	S	S	S	S	S	S
9069									S	S	S	S	S	S	S
9070	D67N	K70R	M184I	T215I	K219EQ				HR	HR	HR	IR	HR	HR	HR
9071	K65R	M184V							HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
9073									S	S	S	S	S	S	S
9074									S	S	S	S	S	S	S
9075									S	S	S	S	S	S	S
9101	K65R	L74I	M184IV	K219Q					HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
9104	D67E	K70R	K219Q						LR	HR	IR	IR	PLR	PLR	LR
9106									S	S	S	S	S	S	S
9125	Q151M	T215V							HR	HR	HR	HR	LR	LR	LR
9128									S	S	S	S	S	S	S
9130									S	S	S	S	S	S	S
9131									S	S	S	S	S	S	S
9132									S	S	S	S	S	S	S
9133	K65R								IR	S	HR	HR	IR	IR	HR
9134									S	S	S	S	S	S	S
9135	T215I								S	LR	LR	PLR	S	S	S
9136									S	S	S	S	S	S	S
9137	T215L	K219Q							PLR	IR	IR	LR	S	S	PLR
9138	K65R	M184I							HR	S	IR	HR	HR	HR	IR

LN	NRTI-Mu1	NRTI-Mu2	NRTI-Mu3	NRTI-Mu4	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
9139									S	S	S	S	S	S	S
9154	K70R	M184V	K219E						LR	IR	LR	LR	HR	HR	S
9170	D67G								S	PLR	PLR	S	S	S	S
9171									S	S	S	S	S	S	S
9172	L74I	M184V							HR	S	S	HR	HR	HR	S
9173	K219Q								S	PLR	PLR	S	S	S	S
9174	V75I	M184V	K219E						LR	S	S	LR	HR	HR	S
9175	K65R	M184V							HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
9176									S	S	S	S	S	S	S
9177									S	S	S	S	S	S	S
9179									S	S	S	S	S	S	S
9180									S	S	S	S	S	S	S
9202	K65R	Y115F	M184V						HR	S	IR	HR	HR	HR	HR
9203	M184IV								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9204	M184MV								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9205	L74I	Y115F	M184V						HR	S	S	HR	HR	HR	PLR
9206									S	S	S	S	S	S	S
9207	K65R	M184V	K219Q						HR	S	HR	HR	HR	HR	IR
9208	T69DN	M184I							LR	S	S	IR	HR	HR	S
9209	K70Q	K219R							LR	PLR	LR	LR	PLR	PLR	LR
9210	L74I	M184V	K219Q						HR	S	S	HR	HR	HR	S
9211									S	S	S	S	S	S	S
9212									S	S	S	S	S	S	S
9213	K65E	M184I							LR	S	S	LR	HR	HR	S
9214									S	S	S	S	S	S	S
9215	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9216	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9222	M41L	E44D	D67N	K70R	M184V	L210W	T215Y	K219E	HR	HR	HR	HR	HR	HR	HR
9223									S	S	S	S	S	S	S
9225									S	S	S	S	S	S	S
9226	M41L	K65R	D67N	Y115F	M184IV	K219E			HR	LR	HR	HR	HR	HR	HR
9227									S	S	S	S	S	S	S



LN	NRTI-Mu1	NRTI-Mu2	NRTI-Mu3	NRTI-Mu4	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
9228									S	S	S	S	S	S	S
9229	K65R	M184IV							HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
9230	D67G	K70E	Y115F	M184V					HR	S	LR	IR	HR	HR	IR
9231	K70N	M184I							IR	S	LR	LR	HR	HR	LR
9349									S	S	S	S	S	S	S
9350	M184I								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9351	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9352	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9353									S	S	S	S	S	S	S
9354	A62V	K65R	M184V						HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
9355	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9356									S	S	S	S	S	S	S
9364									S	S	S	S	S	S	S
9365	M41L	K65R	D67G	M184I					HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
9366									S	S	S	S	S	S	S
9367									S	S	S	S	S	S	S
9368	D67N	M184IV							LR	S	S	LR	HR	HR	S
9369	D67N	K70R	M184V						LR	IR	LR	LR	HR	HR	S
9370	K219N								S	PLR	PLR	S	S	S	S
9371	M184IV								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9372	D67N	K70R	M184V	T215AV	K219Q				HR	HR	HR	IR	HR	HR	HR
9373									S	S	S	S	S	S	S
9374	A62V	D67N	K70E	V75I	Y115F	M184V			HR	S	IR	IR	HR	HR	IR
9375									S	S	S	S	S	S	S
9376									S	S	S	S	S	S	S
9377	M41L	M184IV							LR	S	S	LR	HR	HR	S
9378	D67N	T69D	K70Q	M184I					IR	s	IR	HR	HR	HR	LR
9339									S	S	S	S	S	S	S
9342									S	S	S	S	S	S	S
9346									S	S	S	S	S	S	S
9350	M184I								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9351	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S

LN	NRTI-Mu1	NRTI-Mu2	NRTI-Mu3	NRTI-Mu4	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	NRTI-Mu5	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
9352	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9354	A62V	K65R	M184V						HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
9356									S	S	S	S	S	S	S
9357	D67N	K70R	T215I	K219Q					IR	HR	HR	IR	PLR	PLR	IR
9358	A98G	K101E	K1003N	G190A					HR	S	IR	HR	HR	HR	LR
9359									S	S	S	S	S	S	S
9360	D67N								S	LR	LR	S	S	S	S
9361	A62V	K65R	K70T	M184V					HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
9362									S	S	S	S	S	S	S
9363	M184IV								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9388									S	S	S	S	S	S	S
9389	M41L	D67G	K70R	M184V	K219E				HR	HR	IR	IR	HR	HR	LR
9390	D67N	L74I	M184V						HR	S	S	HR	HR	HR	S
9391									S	S	S	S	S	S	S
9392									S	S	S	S	S	S	S
9393									S	S	S	S	S	S	S
9394	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9395									S	S	S	S	S	S	S
9454	A62V	K65R	M184I						HR	S	IR	HR	HR	HR	IR
9456									S	S	S	S	S	S	S
9458	A62V	K65R	D67N	M184V					HR	S	HR	HR	HR	HR	HR
9464									S	S	S	S	S	S	S
9467	M184V								LR	S	S	PLR	HR	HR	S
9468									S	S	S	S	S	S	S
9469	D67N	K70R	M184V	T215V	K219Q				HR	HR	HR	IR	HR	HR	LR
9470	M41L	T215F							IR	HR	HR	IR	S	S	LR
9471									S	S	S	S	S	S	S

ตารางที่ 11 ข้อมูลผลการตรวจการดื้อยากลุ่ม NNRTIs ด้วยวิธี Next generation sequencing (NGS)

LN	NNRTI-Mu1	NNRTI-Mu2	NNRTI-Mu3	NNRTI-Mu4	NNRTI-Mu5	NNRTI-Mu6	NNRTI-Mu7	NNRTI-Mu8	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
9003									S	S	S	S	S
9014	V179E								PLR	PLR	PLR	PLR	PLR
9015									S	S	S	S	S
9016									S	S	S	S	S
9019									S	S	S	S	S
9020									S	S	S	S	S
9021									S	S	S	S	S
9022									S	S	S	S	S
9023									S	S	S	S	S
9024	K103N	V179E	P225H		K238T				IR	HR	PLR	HR	PLR
9025									S	S	S	S	S
8957	V179D	Y188L							HR	HR	LR	HR	HR
8958	V106I	V108I	G190A		H221Y				IR	HR	IR	HR	IR
8960	K101EQ	V179E	G190A	H221Y	P225H				HR	HR	HR	HR	HR
8961	V106I	V179DE	Y181C	H221Y					HR	HR	HR	HR	HR
8962	K103N								S	HR	S	HR	S
8963	K101E	E138Q	G190A						LR	HR	IR	HR	HR
8964	V106A	V179D	P225H						HR	HR	PLR	HR	LR
8965									S	S	S	S	S
8966	K101E	V106M	G190A	F227L					HR	HR	IR	HR	HR
8967	K101E	V106M	G190A	F227L					HR	HR	IR	HR	HR
8890									S	S	S	S	S
8894	K103S	V179T	Y181C	G190A	K238T				IR	HR	HR	HR	HR
8896	A98G	K103N	G190A	P225H					IR	HR	LR	HR	IR
8911									S	S	S	S	S
8912									S	S	S	S	S
8913	E138K								PLR	PLR	PLR	PLR	HR
8914									S	S	S	S	S
8915	K103N								S	HR	S	HR	S
8916	A98G	K103N	V179F	Y181C					IR	HR	HR	HR	HR

LN	NNRTI-Mu1	NNRTI-Mu2	NNRTI-Mu3	NNRTI-Mu4	NNRTI-Mu5	NNRTI-Mu6	NNRTI-Mu7	NNRTI-Mu8	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
8917									S	S	S	S	S
8918									S	S	S	S	S
8919	Y181C	H221Y	P225H						HR	HR	IR	HR	HR
8920	G190A	F227L							IR	HR	PLR	HR	LR
8921									S	S	S	S	S
8922	A98G	K103N	P225H						IR	HR	PLR	HR	LR
8654									S	S	S	S	S
8656									S	S	S	S	S
8657									S	S	S	S	S
8658	K103N	V108I	M230I	L234I					HR	HR	IR	HR	HR
8659	E138K								PLR	PLR	PLR	PLR	IR
8660	G190S	P225H	M230L						HR	HR	IR	HR	HR
8661	V106I	V179D	Y181C	Y188L	H221Y				HR	HR	HR	HR	HR
8662									S	S	S	S	S
8663	V106I								PLR	S	PLR	PLR	PLR
8664	K103N	V179E	M230L						HR	HR	IR	HR	HR
8667	K130N	Y318F	N348I						IR	HR	S	HR	S
8631									S	S	S	S	S
8633	L100I	K103N							IR	HR	IR	HR	HR
8569	K101E	K103N	V106I	Y181C	G190A				HR	HR	HR	HR	HR
8570	K101E	K103N	Y181C	G190A					HR	HR	HR	HR	HR
8571	L100I	K103N	E138A	N348I					IR	HR	IR	HR	HR
8572									S	S	S	S	S
8575	K103N	V106I	Y181C	H221Y					HR	HR	IR	HR	HR
8576									S	S	S	S	S
8577	K103N	P225H							IR	HR	S	HR	S
8578	Y188L								HR	HR	PLR	HR	HR
8535	K103S	G190A	H221Y						LR	HR	LR	HR	IR
8545	K103N								S	HR	S	HR	S
8546	A98G	K103N	V108I	V179E					IR	HR	LR	HR	LR
8547	K103N	Y181C	H221Y						IR	HR	IR	HR	HR
8548									S	S	S	S	S

LN	NNRTI-Mu1	NNRTI-Mu2	NNRTI-Mu3	NNRTI-Mu4	NNRTI-Mu5	NNRTI-Mu6	NNRTI-Mu7	NNRTI-Mu8	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
8549	G190A								S	IR	PLR	HR	LR
8550	Y181C	H221Y							IR	IR	IR	HR	HR
8551	K103N	V106I	H221Y						LR	HR	LR	HR	LR
8552	K103N	P225H							IR	HR	S	HR	S
8406	V106I	G190A							LR	IR	LR	HR	LR
8407	K103N								S	HR	S	HR	S
8409	K103N	Y181C	P225H	K238RT					IR	HR	IR	HR	IR
8410	K103N	V179E	G190S	N348I					IR	HR	LR	HR	LR
8411	A98G								LR	LR	PLR	IR	LR
8412	V106I								LR	S	PLR	PLR	PLR
8414									S	S	S	S	S
8415									S	S	S	S	S
8416	E138A								S	S	PLR	S	LR
8417	A98G	Y181C							IR	IR	IR	HR	HR
8418									S	S	S	S	S
8420	Y181C								PLR	IR	IR	HR	IR
8392	K101P	K103NS	V106I	H221Y					IR	HR	HR	HR	HR
8394	K103N	Y181C							LR	HR	IR	HR	IR
8396	K103N	P225H							IR	HR	S	HR	S
8397									S	S	S	S	S
8398	K101E	Y181C	N348I						LR	IR	IR	HR	HR
8399									S	S	S	S	S
8400									S	S	S	S	S
8401	K103N								S	HR	S	HR	S
8402									S	S	S	S	S
8403	K103N								S	HR	S	HR	S
8404	K103N	V108I	E138G	Y188F					IR	HR	PLR	HR	IR
8405	V179F	Y181C	G190A						IR	HR	HR	HR	HR
8368	K103N	Y318F							IR	HR	S	HR	S
8369	K103N	V106I	Y181C	G190A	H221Y				HR	HR	HR	HR	HR
8370	V106I	Y181C	N348I						IR	IR	IR	HR	IR
8371									S	S	S	S	S

LN	NNRTI-Mu1	NNRTI-Mu2	NNRTI-Mu3	NNRTI-Mu4	NNRTI-Mu5	NNRTI-Mu6	NNRTI-Mu7	NNRTI-Mu8	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
8372	K103N	V106I							LR	HR	PLR	HR	PLR
8374	V179D								S	IR	PLR	IR	LR
8376	K101E	V108I	Y181C	G190A	P225H				HR	HR	HR	HR	HR
8377	K103N	V108I	N348I						PLR	HR	S	HR	S
8378	K103N	P225H							IR	HR	S	HR	S
8379	V106I	Y188L							HR	HR	LR	HR	HR
8380	V106I								LR	S	PLR	PLR	PLR
8381									S	S	S	S	S
8382	K103N	P225H	M230L						HR	HR	IR	HR	HR
8338	k101EI	Y188L	P225H						HR	HR	IR	HR	HR
8339	V106IM	V179D	F227L						HR	HR	LR	HR	LR
8340	k101EI	Y188L							HR	HR	IR	HR	HR
8342	K101E	K103N	E138Q	Y181C	G190A	P225H	K238T		HR	HR	HR	HR	HR
8343	E138A	G190Q	H221Y						HR	HR	HR	HR	HR
8344	k103N								S	HR	S	HR	S
8345									S	S	S	S	S
8346	E138A								S	S	PLR	S	LR
8347									S	S	S	S	S
8197	V179E								S	PLR	PLR	PLR	PLR
8266	L100I	K103N							IR	HR	IR	HR	HR
8284									S	S	S	S	S
8289	A98G	V108I	Y181C						IR	HR	IR	HR	HR
8290	K103N	N348I							S	HR	S	HR	S
8291									S	S	S	S	S
8292	K101E	G190A	K238T						LR	HR	IR	HR	HR
8293	K101E	K103NR	V108I	E138G	Y188HL	G190A	P225H	K238RT	HR	HR	IR	HR	HR
8295									S	S	S	S	S
8296	K103N	V179T	Y188L						HR	HR	PLR	HR	HR
8298	K101ER	V108I	Y181C	H221Y					IR	HR	HR	HR	HR
8299	V106M	V179D	M230L						HR	HR	IR	HR	HR
8300	G190A								S	IR	PLR	HR	LR
8301	V106I	G190A							LR	IR	LR	HR	LR

LN	NNRTI-Mu1	NNRTI-Mu2	NNRTI-Mu3	NNRTI-Mu4	NNRTI-Mu5	NNRTI-Mu6	NNRTI-Mu7	NNRTI-Mu8	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
8197	V179E								PLR	PLR	PLR	PLR	PLR
8202	A98G	K103N	V108I						LR	HR	PLR	HR	LR
8205	K103N	Y181C	H221Y						IR	HR	IR	HR	HR
8206	K101E	K103N	E138AQ	Y181C					IR	HR	HR	HR	HR
8207	V106I	Y181C	Y188L	H221Y	P225H				HR	HR	HR	HR	HR
8212	K103N	Y188H							PLR	HR	S	HR	S
8214	K103N								S	HR	S	HR	S
8215									S	S	S	S	S
8216	V106I								LR	S	PLR	PLR	PLR
8217									S	S	S	S	S
8218									S	S	S	S	S
8220									S	S	S	S	S
9684									S	S	S	S	S
9678									S	S	S	S	S
9682									S	S	S	S	S
9685	A98G	K103N	P225H						IR	HR	PLR	HR	LR
9688									S	S	S	S	S
9689	A98G	K103N	P225H						IR	HR	PLR	HR	LR
9686									S	S	S	S	S
9691									S	S	S	S	S
9681	V106I	Y188L							HR	HR	LR	HR	HR
9683									S	S	S	S	S
9677	K103N	V106I							PLR	HR	PLR	HR	PLR
9680	V179D								S	PLR	PLR	PLR	PLR
9687	N348I								S	S	S	LR	S
9679	V106I	V108I	V179E	G190A	P225H	N			IR	HR	IR	HR	IR
9712	V179D	Y181C	N348I						PLR	HR	IR	HR	HR
9709									S	S	S	S	S
9719	K101E	V106I	Y181V	G190A	H221Y				HR	HR	HR	HR	HR
9725	A98G	V108I	Y181C						IR	HR	IR	HR	HR
9705	K103N								S	HR	S	HR	S
9721	L100I	K103N							IR	HR	IR	HR	HR

LN	NNRTI-Mu1	NNRTI-Mu2	NNRTI-Mu3	NNRTI-Mu4	NNRTI-Mu5	NNRTI-Mu6	NNRTI-Mu7	NNRTI-Mu8	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
9707									S	S	S	S	S
9706									S	S	S	S	S
9720	K103N								S	HR	S	HR	S
9724	K103N								S	HR	S	HR	S
9722									S	S	S	S	S
9718	K103N	V106I	H221Y						LR	HR	LR	HR	LR
9711	V106M	V179D							IR	HR	PLR	HR	PLR
9723	E138AK	Y181I							IR	IR	HR	HR	HR
9519	L100I	K103N							IR	HR	IR	HR	HR
9520	Y181C	G190T							IR	HR	IR	HR	HR
9521	K103N								S	HR	S	HR	S
9523	V179E	Y181C	Y188L						HR	HR	IR	HR	HR
9524	V106I	E138K	Y181C	M203L					HR	HR	HR	HR	HR
9525	V106I	E138K	Y181C	M203L					HR	HR	HR	HR	HR
9526	V106I	E138K	Y181C	M203L					HR	HR	HR	HR	HR
9527	Y181C								PLR	IR	IR	HR	IR
9528									S	S	S	S	S
9529	V106I								PLR	S	PLR	PLR	PLR
9530	K103N	V106I							PLR	HR	PLR	HR	PLR
9531	K103N								S	HR	S	HR	S
9532	K103N								S	HR	S	HR	S
9533	K103N								S	HR	S	HR	S
9005	V179D	Y188L							HR	LR	HR	HR	HR
9037	K103N	V106I	G190A						PLR	HR	LR	HR	LR
9049	K101E	K103NR							LR	HR	LR	HR	IR
9050	V108I	V75A	M184I						HR	HR	IR	HR	HR
9051	K103N								S	HR	S	HR	S
9052	K101E	E138Q	G190A						LR	HR	IR	HR	HR
9053	K101P	K103NR	V106AI	H221Y	P225H				HR	HR	HR	HR	HR
9054	A98G	G190A							LR	HR	LR	HR	IR
9055	K101E	V106M	G190A	F227L					HR	HR	IR	HR	HR
9056	Y181C								PLR	IR	IR	HR	IR



LN	NNRTI-Mu1	NNRTI-Mu2	NNRTI-Mu3	NNRTI-Mu4	NNRTI-Mu5	NNRTI-Mu6	NNRTI-Mu7	NNRTI-Mu8	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
9057	E138A								S	S	PLR	S	LR
9058	K103N	P225H							IR	HR	S	HR	S
9059									S	S	S	S	S
9060	V106I								PLR	S	PLR	PLR	PLR
9061	K101HQ	K103N	Y181C	G190A	P225H				HR	HR	HR	HR	HR
9062	K103N	E138G	P225H	M230L					HR	HR	IR	HR	HR
9063									S	S	S	S	S
9064	Y181C	G190A							IR	HR	IR	HR	HR
9065	Y181C	G190A	N348I						IR	HR	IR	HR	HR
9066	K101E	K103NH	E138G	G190A					LR	HR	IR	HR	HR
9067	V106A	V179D	P225H						HR	HR	PLR	HR	LR
9068	K103NQ								S	HR	S	HR	S
9069									S	S	S	S	S
9070	V179E	Y181C							PLR	IR	IR	HR	IR
9071	L100I	K103N							IR	HR	IR	HR	HR
9073									S	S	S	S	S
9074									S	S	S	S	S
9075									S	S	S	S	S
9101	K103N	E138G	V179D	Y181C	G190S				HR	HR	HR	HR	HR
9104	A98G								LR	LR	PLR	IR	LR
9106									S	S	S	S	S
9125									S	S	S	S	S
9128									S	S	S	S	S
9130									S	S	S	S	S
9131	K103N								S	HR	S	HR	S
9132	A98G								LR	LR	PLR	IR	LR
9133									S	S	S	S	S
9134									S	S	S	S	S
9135	K103N	V106I	L234I						IR	HR	PLR	HR	PLR
9136									S	S	S	S	S
9137	K103E	Y181C							PLR	IR	IR	HR	IR
9138	K103N	V106IM							IR	HR	PLR	HR	PLR

LN	NNRTI-Mu1	NNRTI-Mu2	NNRTI-Mu3	NNRTI-Mu4	NNRTI-Mu5	NNRTI-Mu6	NNRTI-Mu7	NNRTI-Mu8	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
9139									S	S	S	S	S
9154	Y181C	M203L							HR	HR	HR	HR	HR
9170	K103N								S	HR	S	HR	S
9171	Y188L	P225H							HR	HR	PLR	HR	HR
9172	K103N	V108I	P225H						IR	HR	S	HR	S
9173	K103N	Y181C							LR	HR	IR	HR	IR
9174	A98G	K101E	V108I	Y181C	G190A				HR	HR	HR	HR	HR
9175									S	S	S	S	S
9176									S	S	S	S	S
9177									S	S	S	S	S
9179									S	S	S	S	S
9180	V179VDE								S	PLR	PLR	PLR	PLR
9202	L100I	V179D							LR	HR	IR	HR	HR
9203	K103N	H221Y	M230L	N348I					HR	HR	IR	IR	HR
9204	Y181V	H221Y							IR	IR	IR	IR	IR
9205	K103N	V179IT	Y188L	G190A					HR	HR	LR	HR	HR
9206									S	S	S	S	S
9207	L100I	K103N							IR	HR	IR	HR	HR
9208	K103N	H221Y	M203L	L234I					HR	HR	IR	HR	HR
9209	K103N	P225H	F227L	N348I					HR	HR	S	HR	S
9210	K103NS	G190A	P225H						IR	HR	PLR	HR	LR
9211	V108I								LR	PLR	S	LR	S
9212									S	S	S	S	S
9213	K103N								S	HR	S	HR	S
9214	K103N	E138A							S	HR	PLR	HR	LR
9215	K103N	V179E	P225H						IR	HR	PLR	HR	PLR
9216	K103N	V179E							S	HR	PLR	HR	PLR
9222	A98G	K103N	V179T	K238T					LR	HR	PLR	HR	LR
9223									S	S	S	S	S
9225	K103N	P225H							IR	HR	S	HR	S
9226	K103NS	Y181C							LR	HR	IR	HR	IR
9227									S	S	S	S	S

LN	NNRTI-Mu1	NNRTI-Mu2	NNRTI-Mu3	NNRTI-Mu4	NNRTI-Mu5	NNRTI-Mu6	NNRTI-Mu7	NNRTI-Mu8	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
9228	K103N								S	HR	S	HR	S
9229	L100I	K103N	M230L						HR	HR	HR	HR	HR
9230	L100I	K101E	V108I	G109A	H221Y				HR	HR	HR	HR	HR
9231	A98G	K101E	Y181C	H221Y					HR	HR	HR	HR	HR
9349									S	S	S	S	S
9350	K103N	Y181C	P225H						IR	HR	IR	HR	IR
9351	K101E	Y188L							HR	HR	IR	HR	HR
9352	K103N	V106I	V108I	H221Y	L234I				HR	HR	LR	HR	LR
9353	Y181C	H221Y							IR	IR	IR	HR	HR
9354	L100I	K103N	P225H						HR	HR	IR	HR	HR
9355	K101E	Y181C	G190A						IR	HR	HR	HR	HR
9356	Y181C								PLR	IR	IR	HR	IR
9364	K103N	N348I							S	HR	S	HR	S
9365	K103N	Y188H							PLR	HR	S	HR	S
9366									S	S	S	S	S
9367	K101E	H221Y							IR	LR	LR	IR	HR
9368	A98G	K101P	K103N	G190A	P225H				IR	HR	HR	HR	HR
9369	K103N	P225H	K238T	N348I					IR	HR	S	HR	S
9370	Y181C	H221Y							IR	IR	IR	HR	HR
9371	K101E	V106M							HR	HR	LR	HR	HR
9372	K101E	V106M	E138G	G190A					HR	HR	IR	HR	HR
9373	M230I								LR	LR	LR	IR	IR
9374	E138K	V179T	G190E	H221Y					HR	HR	HR	HR	HR
9375									S	S	S	S	S
9376	K103N								S	HR	S	HR	S
9377	V106IM	V179D							IR	HR	LR	HR	IR
9378	V106I	V108I	Y181C	G190A	H221Y				HR	HR	HR	HR	HR
9339	V179E								S	PLR	PLR	PLR	PLR
9342	E138A								S	S	PLR	S	LR
9346									S	S	S	S	S
9350	K103N	Y181C	P225H						IR	HR	IR	HR	IR
9351	K101E	Y188L							HR	HR	IR	HR	HR

LN	NNRTI-Mu1	NNRTI-Mu2	NNRTI-Mu3	NNRTI-Mu4	NNRTI-Mu5	NNRTI-Mu6	NNRTI-Mu7	NNRTI-Mu8	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
9352	K103N	V108I	H221Y	L234I	V106I				HR	HR	LR	HR	LR
9354	L100I	K103N	P225H						HR	HR	IR	HR	HR
9356	Y181C								PLR	IR	IR	HR	IR
9357									S	S	S	S	S
9358	A98G	K101E	K103N	G190A					IR	HR	IR	HR	HR
9359									S	S	S	S	S
9360	K103N								S	HR	S	HR	S
9361	V106A	V179D	P225H						HR	HR	PLR	HR	LR
9362	V179D								S	PLR	PLR	PLR	PLR
9363	K103N								S	HR	S	HR	S
9388	K103N								S	HR	S	HR	S
9389	V106I	V108I	N348I						LR	PLR	PLR	IR	PLR
9390	K103N	Y318F							IR	HR	S	HR	S
9391	V106I	G190A							PLR	IR	LR	HR	LR
9392									S	S	S	S	S
9393									S	S	S	S	S
9394	A98G	K101EQ	K103N	V108I	V179IT				HR	HR	HR	HR	HR
9395	V179D								S	PLR	PLR	PLR	PLR
9454	K101E	Y181C	G190S						HR	HR	HR	HR	HR
9456	K103N								S	HR	S	HR	S
9458	K101E	K103N	G190S						IR	HR	IR	HR	HR
9464	Y181C	Y188L	G190A						HR	HR	HR	HR	HR
9467	K103N	H221Y	F227L						HR	HR	PLR	HR	LR
9468	K101E	E138A	Y181I						IR	IR	HR	HR	HR
9469	K103N	Y318F							IR	HR	S	HR	S
9470	A98G								LR	LR	PLR	IR	LR
9471	Y188C								PLR	HR	S	HR	S

ตารางที่ 12 ข้อมูลผลการตรวจการดื้อยากลุ่ม Pls ด้วยวิธี Next generation sequencing (NGS)

LN	PI-Mu1	PI-Mu2	PI-Mu3	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
9003				S	S	S	S	S	S	S	S
9014				S	S	S	S	S	S	S	S
9015				S	S	S	S	S	S	S	S
9016				S	S	S	S	S	S	S	S
9019				S	S	S	S	S	S	S	S
9020				S	S	S	S	S	S	S	S
9021				S	S	S	S	S	S	S	S
9022				S	S	S	S	S	S	S	S
9023				S	S	S	S	S	S	S	S
9024				S	S	S	S	S	S	S	S
9025				S	S	S	S	S	S	S	S
8957				S	S	S	S	S	S	S	S
8958				S	S	S	S	S	S	S	S
8960				S	S	S	S	S	S	S	S
8961				S	S	S	S	S	S	S	S
8962	M46I			PLR	S	PLR	PLR	PLR	IR	PLR	S
8963				S	S	S	S	S	S	S	S
8964				S	S	S	S	S	S	S	S
8965				S	S	S	S	S	S	S	S
8966				S	S	S	S	S	S	S	S
8967				S	S	S	S	S	S	S	S
8890				S	S	S	S	S	S	S	S
8894				S	S	S	S	S	S	S	S
8896				S	S	S	S	S	S	S	S
8911				S	S	S	S	S	S	S	S
8912				S	S	S	S	S	S	S	S
8913				S	S	S	S	S	S	S	S
8914				S	S	S	S	S	S	S	S
8915				S	S	S	S	S	S	S	S
8916	L33F			S	S	PLR	S	S	PLR	S	PLR

LN	PI-Mu1	PI-Mu2	PI-Mu3	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
8917				S	S	S	S	S	S	S	S
8918				S	S	S	S	S	S	S	S
8919	L33F			S	S	PLR	S	S	PLR	S	PLR
8920				S	S	S	S	S	S	S	S
8921	M46I			PLR	S	PLR	PLR	PLR	IR	PLR	S
8922				S	S	S	S	S	S	S	S
8654				S	S	S	S	S	S	S	S
8656				S	S	S	S	S	S	S	S
8657				S	S	S	S	S	S	S	S
8658				S	S	S	S	S	S	S	S
8659				S	S	S	S	S	S	S	S
8660				S	S	S	S	S	S	S	S
8661				S	S	S	S	S	S	S	S
8662				S	S	S	S	S	S	S	S
8663				S	S	S	S	S	S	S	S
8664				S	S	S	S	S	S	S	S
8667	L89MTV			S	S	PLR	S	S	PLR	S	S
8631	L33F			S	S	PLR	S	S	PLR	S	PLR
8633				S	S	S	S	S	S	S	S
8569				S	S	S	S	S	S	S	S
8570				S	S	S	S	S	S	S	S
8571				S	S	S	S	S	S	S	S
8572				S	S	S	S	S	S	S	S
8575				S	S	S	S	S	S	S	S
8576				S	S	S	S	S	S	S	S
8577				S	S	S	S	S	S	S	S
8578				S	S	S	S	S	S	S	S
8535				S	S	S	S	S	S	S	S
8545				S	S	S	S	S	S	S	S
8546				S	S	S	S	S	S	S	S
8547				S	S	S	S	S	S	S	S
8548				S	S	S	S	S	S	S	S

LN	PI-Mu1	PI-Mu2	PI-Mu3	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
8549				S	S	S	S	S	S	S	S
8550				S	S	S	S	S	S	S	S
8551				S	S	S	S	S	S	S	S
8552				S	S	S	S	S	S	S	S
8406				S	S	S	S	S	S	S	S
8407				S	S	S	S	S	S	S	S
8409				S	S	S	S	S	S	S	S
8410				S	S	S	S	S	S	S	S
8411				S	S	S	S	S	S	S	S
8412				S	S	S	S	S	S	S	S
8414				S	S	S	S	S	S	S	S
8415				S	S	S	S	S	S	S	S
8416				S	S	S	S	S	S	S	S
8417				S	S	S	S	S	S	S	S
8418				S	S	S	S	S	S	S	S
8420				S	S	S	S	S	S	S	S
8392	L10F			S	S	LR	PLR	S	LR	S	S
8394				S	S	S	S	S	S	S	S
8396				S	S	S	S	S	S	S	S
8397				S	S	S	S	S	S	S	S
8398				S	S	S	S	S	S	S	S
8399				S	S	S	S	S	S	S	S
8400				S	S	S	S	S	S	S	S
8401				S	S	S	S	S	S	S	S
8402				S	S	S	S	S	S	S	S
8403				S	S	S	S	S	S	S	S
8404				S	S	S	S	S	S	S	S
8405				S	S	S	S	S	S	S	S
8368				S	S	S	S	S	S	S	S
8369				S	S	S	S	S	S	S	S
8370				S	S	S	S	S	S	S	S
8371				S	S	S	S	S	S	S	S

LN	PI-Mu1	PI-Mu2	PI-Mu3	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
8372				S	S	S	S	S	S	S	S
8374				S	S	S	S	S	S	S	S
8376				S	S	S	S	S	S	S	S
8377				S	S	S	S	S	S	S	S
8378				S	S	S	S	S	S	S	S
8379				S	S	S	S	S	S	S	S
8380				S	S	S	S	S	S	S	S
8381				S	S	S	S	S	S	S	S
8382				S	S	S	S	S	S	S	S
8338				S	S	S	S	S	S	S	S
8339				S	S	S	S	S	S	S	S
8340				S	S	S	S	S	S	S	S
8342				S	S	S	S	S	S	S	S
8343				S	S	S	S	S	S	S	S
8344	V82A			LR	S	LR	IR	IR	IR	LR	S
8345				S	S	S	S	S	S	S	S
8346				S	S	S	S	S	S	S	S
8347				S	S	S	S	S	S	S	S
8197				S	S	S	S	S	S	S	S
8266				S	S	S	S	S	S	S	S
8284				S	S	S	S	S	S	S	S
8289				S	S	S	S	S	S	S	S
8290				S	S	S	S	S	S	S	S
8291				S	S	S	S	S	S	S	S
8292				S	S	S	S	S	S	S	S
8293				S	S	S	S	S	S	S	S
8295	M46I			PLR	S	LR	LR	LR	IR	PLR	S
8296				S	S	S	S	S	S	S	S
8298				S	S	S	S	S	S	S	S
8299				S	S	S	S	S	S	S	S
8300				S	S	S	S	S	S	S	S
8301				S	S	S	S	S	S	S	S



LN	PI-Mu1	PI-Mu2	PI-Mu3	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
8197				S	S	S	S	S	S	S	S
8202				S	S	S	S	S	S	S	S
8205				S	S	S	S	S	S	S	S
8206				S	S	S	S	S	S	S	S
8207				S	S	S	S	S	S	S	S
8212				S	S	S	S	S	S	S	S
8214				S	S	S	S	S	S	S	S
8215	I50V			S	LR	HR	S	IR	LR	LR	S
8216				S	S	S	S	S	S	S	S
8217				S	S	S	S	S	S	S	S
8218				S	S	S	S	S	S	S	S
8220				S	S	S	S	S	S	S	S
9684				S	S	S	S	S	S	S	S
9678				S	S	S	S	S	S	S	S
9682				S	S	S	S	S	S	S	S
9685				S	S	S	S	S	S	S	S
9688				S	S	S	S	S	S	S	S
9689				S	S	S	S	S	S	S	S
9686	Q58E			S	S	S	S	S	PLR	S	LR
9691	V82A			LR	S	LR	IR	IR	IR	LR	S
9681				S	S	S	S	S	S	S	S
9683	L33F			S	S	PLR	S	S	PLR	S	PLR
9677				S	S	S	S	S	S	S	S
9680				S	S	S	S	S	S	S	S
9687				S	S	S	S	S	S	S	S
9679				S	S	S	S	S	S	S	S
9712				S	S	S	S	S	S	S	S
9709				S	S	S	S	S	S	S	S
9719	M46V			PLR	S	PLR	PLR	S	LR	S	S
9725				S	S	S	S	S	S	S	S
9705				S	S	S	S	S	S	S	S
9721				S	S	S	S	S	S	S	S

LN	PI-Mu1	PI-Mu2	PI-Mu3	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
9707				S	S	S	S	S	S	S	S
9706				S	S	S	S	S	S	S	S
9720				S	S	S	S	S	S	S	S
9724				S	S	S	S	S	S	S	S
9722				S	S	S	S	S	S	S	S
9718				S	S	S	S	S	S	S	S
9711				S	S	S	S	S	S	S	S
9723				S	S	S	S	S	S	S	S
9519				S	S	S	S	S	S	S	S
9520				S	S	S	S	S	S	S	S
9521				S	S	S	S	S	S	S	S
9523				S	S	PLR	S	S	PLR	S	PLR
9524				S	S	S	S	S	S	S	S
9525				S	S	S	S	S	S	S	S
9526				S	S	S	S	S	S	S	S
9527	I54V	L76V	V82A	IR	LR	HR	HR	HR	HR	IR	IR
9528				S	S	S	S	S	S	S	S
9529				S	S	S	S	S	S	S	S
9530				S	S	S	S	S	S	S	S
9531				S	S	S	S	S	S	S	S
9532	M46I			PLR	S	PLR	PLR	PLR	IR	PLR	S
9533				S	S	S	S	S	S	S	S
9005				S	S	S	S	S	S	S	S
9037				S	S	S	S	S	S	S	S
9049				S	S	S	S	S	S	S	S
9050				S	S	S	S	S	S	S	S
9051				S	S	S	S	S	S	S	S
9052				S	S	S	S	S	S	S	S
9053				S	S	S	S	S	S	S	S
9054				S	S	S	S	S	S	S	S
9055				S	S	S	S	S	S	S	S
9056				S	S	S	S	S	S	S	S

LN	PI-Mu1	PI-Mu2	PI-Mu3	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
9057				S	S	S	S	S	S	S	S
9058				S	S	S	S	S	S	S	S
9059				S	S	S	S	S	S	S	S
9060				S	S	S	S	S	S	S	S
9061				S	S	S	S	S	S	S	S
9062				S	S	S	S	S	S	S	S
9063				S	S	S	S	S	S	S	S
9064				S	S	S	S	S	S	S	S
9065	N88S			HR	S	S	LR	S	HR	LR	S
9066				S	S	S	S	S	S	S	S
9067				S	S	S	S	S	S	S	S
9068				S	S	S	S	S	S	S	S
9069				S	S	S	S	S	S	S	S
9070				S	S	S	S	S	S	S	S
9071				S	S	S	S	S	S	S	S
9073				S	S	S	S	S	S	S	S
9074				S	S	S	S	S	S	S	S
9075				S	S	S	S	S	S	S	S
9101				S	S	S	S	S	S	S	S
9104	V82F			LR	LR	IR	IR	IR	IR	PLR	S
9106				S	S	S	S	S	S	S	S
9125				S	S	S	S	S	S	S	S
9128				S	S	S	S	S	S	S	S
9130				S	S	S	S	S	S	S	S
9131				S	S	S	S	S	S	S	S
9132				S	S	S	S	S	S	S	S
9133	M46I			PLR	S	PLR	PLR	PLR	IR	PLR	S
9134				S	S	S	S	S	S	S	S
9135				S	S	S	S	S	S	S	S
9136				S	S	S	S	S	S	S	S
9137	M46I	I47V	L76V	HR	IR	HR	HR	HR	HR	HR	HR
9138				S	S	S	S	S	S	S	S

LN	PI-Mu1	PI-Mu2	PI-Mu3	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
9139				S	S	S	S	S	S	S	S
9154				S	S	S	S	S	S	S	S
9170				S	S	S	S	S	S	S	S
9171				S	S	S	S	S	S	S	S
9172				S	S	S	S	S	S	S	S
9173				S	S	S	S	S	S	S	S
9174				S	S	S	S	S	S	S	S
9175				S	S	S	S	S	S	S	S
9176				S	S	S	S	S	S	S	S
9177	M46I	I50V		LR	IR	HR	IR	IR	HR	IR	LR
9179				S	S	S	S	S	S	S	S
9180				S	S	S	S	S	S	S	S
9202				S	S	S	S	S	S	S	S
9203				S	S	S	S	S	S	S	S
9204	M46MI			LR	S	PLR	PLR	PLR	IR	LR	S
9205				S	S	S	S	S	S	S	S
9206				S	S	S	S	S	S	S	S
9207				S	S	S	S	S	S	S	S
9208				S	S	S	S	S	S	S	S
9209				S	S	S	S	S	S	S	S
9210				S	S	S	S	S	S	S	S
9211				S	S	S	S	S	S	S	S
9212				S	S	S	S	S	S	S	S
9213				S	S	S	S	S	S	S	S
9214				S	S	S	S	S	S	S	S
9215				S	S	S	S	S	S	S	S
9216				S	S	S	S	S	S	S	S
9222				S	S	S	S	S	S	S	S
9223				S	S	S	S	S	S	S	S
9225				S	S	S	S	S	S	S	S
9226				S	S	S	S	S	S	S	S
9227				S	S	S	S	S	S	S	S

LN	PI-Mu1	PI-Mu2	PI-Mu3	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
9228				S	S	S	S	S	S	S	S
9229				S	S	S	S	S	S	S	S
9230				S	S	S	S	S	S	S	S
9231				S	S	S	S	S	S	S	S
9349	I150L			HR	S	S	S	S	S	S	S
9350				S	S	S	S	S	S	S	S
9351				S	S	S	S	S	S	S	S
9352				S	S	S	S	S	S	S	S
9353				S	S	S	S	S	S	S	S
9354				S	S	S	S	S	S	S	S
9355				S	S	S	S	S	S	S	S
9356				S	S	S	S	S	S	S	S
9364				S	S	S	S	S	S	S	S
9365				S	S	S	S	S	S	S	S
9366				S	S	S	S	S	S	S	S
9367	D30N			S	S	S	S	S	HR	S	S
9368				S	S	S	S	S	S	S	S
9369				S	S	S	S	S	S	S	S
9370				S	S	S	S	S	S	S	S
9371				S	S	S	S	S	S	S	S
9372				S	S	S	S	S	S	S	S
9373				S	S	S	S	S	S	S	S
9374				S	S	S	S	S	S	S	S
9375				S	S	S	S	S	S	S	S
9376				S	S	S	S	S	S	S	S
9377				S	S	S	S	S	S	S	S
9378				S	S	S	S	S	S	S	S
9339				S	S	S	S	S	S	S	S
9342				S	S	S	S	S	S	S	S
9346				S	S	S	S	S	S	S	S
9350				S	S	S	S	S	S	S	S
9351				S	S	S	S	S	S	S	S

LN	PI-Mu1	PI-Mu2	PI-Mu3	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
9352				S	S	S	S	S	S	S	S
9354				S	S	S	S	S	S	S	S
9356				S	S	S	S	S	S	S	S
9357	I84V			HR	LR	HR	HR	IR	HR	HR	IR
9358				S	S	S	S	S	S	S	S
9359				S	S	S	S	S	S	S	S
9360				S	S	S	S	S	S	S	S
9361				S	S	S	S	S	S	S	S
9362				S	S	S	S	S	S	S	S
9363				S	S	S	S	S	S	S	S
9388				S	S	PLR	S	S	PLR	S	PLR
9389	M46L			PLR	S	LR	LR	LR	IR	PLR	PLR
9390				S	S	S	S	S	S	S	S
9391				S	S	S	S	S	S	S	S
9392				S	S	S	S	S	S	S	S
9393				S	S	S	S	S	S	S	S
9394				S	S	S	S	S	S	S	S
9395				S	S	S	S	S	S	S	S
9454				S	S	S	S	S	S	S	S
9456				S	S	S	S	S	S	S	S
9458				S	S	S	S	S	S	S	S
9464				S	S	S	S	S	S	S	S
9467				S	S	S	S	S	S	S	S
9468				S	S	S	S	S	S	S	S
9469				S	S	S	S	S	S	S	S
9470	M46MI			PLR	S	LR	LR	LR	IR	PLR	S
9471				S	S	S	S	S	S	S	S

ตารางที่ 11 ข้อมูลผลการตรวจการดื้อยาในกลุ่ม INSTIs ด้วยวิธี Next generation sequencing (NGS)

LN	Int-Mu1	Int-Mu2	Int-Mu3	BIC	DTG	EVG	RAL
9003				S	S	S	S
9014				S	S	S	S
9015				S	S	S	S
9016				S	S	S	S
9019				S	S	S	S
9020				S	S	S	S
9021				S	S	S	S
9022				S	S	S	S
9023				S	S	S	S
9024				S	S	S	S
9025				S	S	S	S
8957				S	S	S	S
8958				S	S	S	S
8960				S	S	S	S
8961				S	S	S	S
8962				S	S	S	S
8963				S	S	S	S
8964				S	S	S	S
8965				S	S	S	S
8966				S	S	S	S
8967				S	S	S	S
8890				S	S	S	S
8894				S	S	S	S
8896				S	S	S	S
8911				S	S	S	S
8912				S	S	S	S
8913				S	S	S	S
8914				S	S	S	S
8915				S	S	S	S
8916	G163RS			S	S	LR	LR

LN	Int-Mu1	Int-Mu2	Int-Mu3	BIC	DTG	EVG	RAL
8917				S	S	S	S
8918				S	S	S	S
8919				S	S	S	S
8920	E157Q			S	S	PLR	PLR
8921				S	S	S	S
8922				S	S	S	S
8654				S	S	S	S
8656				S	S	S	S
8657				S	S	S	S
8658				S	S	S	S
8659				S	S	S	S
8660				S	S	S	S
8661				S	S	S	S
8662				S	S	S	S
8663				S	S	S	S
8664				S	S	S	S
8667				S	S	S	S
8631				S	S	S	S
8633				S	S	S	S
8569				S	S	S	S
8570				S	S	S	S
8571				S	S	S	S
8572				S	S	S	S
8575				S	S	S	S
8576				S	S	S	S
8577				S	S	S	S
8578				S	S	S	S
8535				S	S	S	S
8545				S	S	S	S
8546				S	S	S	S
8547				S	S	S	S
8548				S	S	S	S



LN	Int-Mu1	Int-Mu2	Int-Mu3	BIC	DTG	EVG	RAL
8549				S	S	S	S
8550				S	S	S	S
8551				S	S	S	S
8552				S	S	S	S
8406				S	S	S	S
8407				S	S	S	S
8409				S	S	S	S
8410				S	S	S	S
8411				S	S	S	S
8412				S	S	S	S
8414				S	S	S	S
8415				S	S	S	S
8416				S	S	S	S
8417				S	S	S	S
8418				S	S	S	S
8420				S	S	S	S
8392				S	S	S	S
8394				S	S	S	S
8396				S	S	S	S
8397				S	S	S	S
8398	S230R			PLR	LR	LR	LR
8399				S	S	S	S
8400				S	S	S	S
8401				S	S	S	S
8402				S	S	S	S
8403				S	S	S	S
8404				S	S	S	S
8405				S	S	S	S
8368				S	S	S	S
8369	N155S			S	S	IR	IR
8370				S	S	S	S
8371	E157Q			S	S	PLR	PLR

LN	Int-Mu1	Int-Mu2	Int-Mu3	BIC	DTG	EVG	RAL
8372				S	S	S	S
8374				S	S	S	S
8376				S	S	S	S
8377				S	S	S	S
8378				S	S	S	S
8379				S	S	S	S
8380				S	S	S	S
8381				S	S	S	S
8382				S	S	S	S
8338				S	S	S	S
8339				S	S	S	S
8340				S	S	S	S
8342				S	S	S	S
8343				S	S	S	S
8344	G163R			S	S	LR	LR
8345				S	S	S	S
8346				S	S	S	S
8347				S	S	S	S
8197				S	S	S	S
8266				S	S	S	S
8284				S	S	S	S
8289				S	S	S	S
8290				S	S	S	S
8291				S	S	S	S
8292				S	S	S	S
8293	E138K			PLR	PLR	LR	LR
8295				S	S	S	S
8296				S	S	S	S
8298				S	S	S	S
8299				S	S	S	S
8300				S	S	S	S
8301				S	S	S	S

LN	Int-Mu1	Int-Mu2	Int-Mu3	BIC	DTG	EVG	RAL
8197				S	S	S	S
8202				S	S	S	S
8205	G163RS			S	S	LR	LR
8206				S	S	S	S
8207				S	S	S	S
8212				S	S	S	S
8214				S	S	S	S
8215				S	S	S	S
8216				S	S	S	S
8217				S	S	S	S
8218				S	S	S	S
8220				S	S	S	S
9684				S	S	S	S
9678				S	S	S	S
9682				S	S	S	S
9685				S	S	S	S
9688				S	S	S	S
9689				S	S	S	S
9686				S	S	S	S
9691				S	S	S	S
9681				S	S	S	S
9683				S	S	S	S
9677				S	S	S	S
9680				S	S	S	S
9687				S	S	S	S
9679				S	S	S	S
9712				S	S	S	S
9709				S	S	S	S
9719				S	S	S	S
9725				S	S	S	S
9705				S	S	S	S
9721				S	S	S	S

LN	Int-Mu1	Int-Mu2	Int-Mu3	BIC	DTG	EVG	RAL
9707				S	S	S	S
9706				S	S	S	S
9720				S	S	S	S
9724				S	S	S	S
9722				S	S	S	S
9718				S	S	S	S
9711				S	S	S	S
9723				S	S	S	S
9519				S	S	S	S
9520				S	S	S	S
9521				S	S	S	S
9523				S	S	S	S
9524				S	S	S	S
9525				S	S	S	S
9526				S	S	S	S
9527				S	S	S	S
9528				S	S	S	S
9529				S	S	S	S
9530				S	S	S	S
9531				S	S	S	S
9532				S	S	S	S
9533				S	S	S	S
9005				S	S	S	S
9037	E138K			PLR	PLR	LR	LR
9049				S	S	S	S
9050				S	S	S	S
9051				S	S	S	S
9052				S	S	S	S
9053				S	S	S	S
9054				S	S	S	S
9055				S	S	S	S
9056				S	S	S	S

LN	Int-Mu1	Int-Mu2	Int-Mu3	BIC	DTG	EVG	RAL
9057				S	S	S	S
9058				S	S	S	S
9059				S	S	S	S
9060				S	S	S	S
9061				S	S	PLR	PLR
9062				S	S	S	S
9063				S	S	S	S
9064				S	S	S	S
9065				S	S	S	S
9066				S	S	S	S
9067				S	S	S	S
9068				S	S	S	S
9069				S	S	S	S
9070				S	S	S	S
9071				S	S	S	S
9073				S	S	S	S
9074				S	S	S	S
9075				S	S	S	S
9101				S	S	S	S
9104				S	S	S	S
9106				S	S	S	S
9125				S	S	S	S
9128				S	S	S	S
9130				S	S	S	S
9131				S	S	S	S
9132				S	S	S	S
9133				S	S	S	S
9134				S	S	S	S
9135				S	S	S	S
9136				S	S	S	S
9137				S	S	S	S
9138				S	S	S	S

LN	Int-Mu1	Int-Mu2	Int-Mu3	BIC	DTG	EVG	RAL
9139				S	S	S	S
9154				S	S	S	S
9170				S	S	S	S
9171				S	S	S	S
9172				S	S	S	S
9173				S	S	S	S
9174				S	S	S	S
9175				S	S	S	S
9176				S	S	S	S
9177				S	S	S	S
9179				S	S	S	S
9180				S	S	S	S
9202				S	S	S	S
9203				S	S	S	S
9204	E92G			S	S	IR	LR
9205				S	S	S	S
9206				S	S	S	S
9207	G163K			S	S	LR	LR
9208				S	S	S	S
9209				S	S	S	S
9210				S	S	S	S
9211				S	S	S	S
9212				S	S	S	S
9213				S	S	S	S
9214				S	S	S	S
9215				S	S	S	S
9216				S	S	S	S
9222				S	S	S	S
9223				S	S	S	S
9225				S	S	S	S
9226				S	S	S	S
9227				S	S	S	S

LN	Int-Mu1	Int-Mu2	Int-Mu3	BIC	DTG	EVG	RAL
9228				S	S	S	S
9229				S	S	S	S
9230				S	S	S	S
9231				S	S	S	S
9349				S	S	S	S
9350				S	S	S	S
9351				S	S	S	S
9352				S	S	S	S
9353				S	S	S	S
9354				S	S	S	S
9355				S	S	S	S
9356				S	S	S	S
9364				S	S	S	S
9365				S	S	S	S
9366				S	S	S	S
9367				S	S	S	S
9368				S	S	S	S
9369				S	S	S	S
9370				S	S	S	S
9371				S	S	S	S
9372				S	S	S	S
9373				S	S	S	S
9374				S	S	S	S
9375				S	S	S	S
9376				S	S	S	S
9377				S	S	S	S
9378				S	S	S	S
9339				S	S	S	S
9342				S	S	S	S
9346				S	S	S	S
9350				S	S	S	S
9351				S	S	S	S

LN	Int-Mu1	Int-Mu2	Int-Mu3	BIC	DTG	EVG	RAL
9352				S	S	S	S
9354				S	S	S	S
9356				S	S	S	S
9357				S	S	S	S
9358				S	S	S	S
9359				S	S	S	S
9360				S	S	S	S
9361				S	S	S	S
9362				S	S	S	S
9363				S	S	S	S
9388				S	S	PLR	PLR
9389				S	S	S	S
9390				S	S	S	S
9391				S	S	S	S
9392				S	S	S	S
9393				S	S	PLR	PLR
9394				S	S	S	S
9395				S	S	S	S
9454				S	S	S	S
9456				S	S	S	S
9458				S	S	S	S
9464				S	S	S	S
9467				S	S	S	S
9468				S	S	S	S
9469				S	S	S	S
9470				S	S	S	S
9471				S	S	S	S