

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในทารกที่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่
ในประเทศไทย

ผู้เขียน

นางสาวณัฐรี เกิดเทพ

ปริญญา

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เทคนิคการแพทย์)

อาจารย์ที่ปรึกษา

อาจารย์ ดร. ชนวรรณ ลำลีรัตน์

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูกส่งผลให้การถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีสู่ทารกลดลงอย่างมาก แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านไวรัสดังกล่าวสามารถนำไปสู่ปัญหาการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อเอชไอวี ข้อมูลความชุกของการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในทารกที่ติดเชื้อจึงมีความจำเป็นและในประเทศไทยข้อมูลการดื้อยาต้านไวรัสในทารกหรือเด็กที่ได้รับการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีมาจากแม่ยังคงมีอยู่จำกัดในการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในทารกที่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ในประเทศไทย

หน่วยบริการแขนงวิชาจุลชีววิทยาคลินิก ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เป็นศูนย์กลางในการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีภายใต้โครงการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช) ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 18 เดือน ด้วยวิธี real-time PCR โดยใช้สิ่งตรวจเป็นหยดเลือดแห้งบนกระดาษกรองที่เก็บมาจากทารกที่คลอดจากแม่ที่ติดเชื้อเอชไอวี สิ่งส่งตรวจหยดเลือดแห้งบนกระดาษกรอง จำนวน 297 ราย จากทารกที่ติดเชื้อที่เหลือจากการตรวจวินิจฉัยภายในปีพ.ศ. 2549 ถึง 2557 ถูกนำมาตรวจการกลายพันธุ์บนยีน *pol* ของเชื้อเอชไอวีที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านไวรัสด้วยวิธีจีโนทัยป์ และแปลผลการดื้อยาดัวยฐานข้อมูล Stanford University HIV Drug Resistance นอกจากนี้สับท้ายป์ของไวรัสยังถูกประเมินด้วยวิธี REGA subtyping tool ความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างการเกิดการกลายพันธุ์ และข้อมูลพื้นฐานของทารกและแม่ถูกวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติ STATA v10.1 จากตัวอย่างหยดเลือดแห้งบนกระดาษกรองทั้งหมดมี 287 รายที่สามารถตรวจวิเคราะห์สำเร็จ ในกลุ่มตัวอย่างทารกมีอายุเฉลี่ย 2.9 เดือน (IQR=2.0-4.6) ผลของการวิเคราะห์

สับทียป์ พบว่าร้อยละ 92.3 เป็นสับทียป์ CRF01_AE ร้อยละ 7.3 เป็นสับทียป์ B และร้อยละ 0.4 เป็นสับทียป์ C ความชุกของการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องต่อการดื้อยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) คือ ร้อยละ 5.1 สำหรับ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) คือ ร้อยละ 9.1 และ protease inhibitors (PIs) ที่ ร้อยละ 1.6 ตำแหน่งของการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยบนยีน reverse transcriptase คือการกลายพันธุ์ Y181C และ K103N ส่วนบนยีน protease พบการกลายพันธุ์ M46L และ V82A ในขณะที่ความสัมพันธ์ระหว่าง อายุ ($p=0.542$) เพศ ($p=0.268$) อาการแสดงของการติดเชื้อเอชไอวี ($p=0.316$) ประวัติการได้รับยาต้านไวรัสในทารก ($p=0.625$) และประวัติการได้รับยาต้านไวรัสในแม่ ($p=0.316$) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการตรวจพบการกลายพันธุ์ดังกล่าวในทารก

จากผลของการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ในทารกที่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่พบการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านไวรัสที่ค่อนข้างสูงต่อ NNRTIs ดังนั้นการตรวจหาการกลายพันธุ์ก่อนการได้รับยาเพื่อการรักษาอาจจำเป็นต้องได้รับการพิจารณาก่อนการรักษาด้วยสูตรยาที่มี NNRTIs นอกจากนี้ข้อมูลความชุกของการกลายพันธุ์ดังกล่าวนี้ยังเป็นประโยชน์ในการวางแผนทางการได้รับยาในเด็กทารก รวมทั้งการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก และการรักษาทารกและเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยและประเทศอื่นได้ในอนาคต

Thesis Title	HIV Drug Resistance in Newly HIV-Infected Infants in Thailand
Author	Miss Natnaree Girdthep
Degree	Master of Science (Medical Technology)
Advisor	Dr. Tanawan Samleerat

ABSTRACT

Nowadays, the use of antiretroviral (ARV) drugs for prevention mother-to-child transmission (PMTCT) became a common therapy because it has dramatically reduced HIV transmission to infants. However, the risk of HIV drug resistance selection (HIVDR) in the infected infant is still increasing. The prevalence of HIVDR in pediatric population is needed to be analyzed. In Thailand, the HIVDR data from infants who were born to HIV infected mothers is limited. Therefore, this study is aimed to determine HIVDR mutations among newly diagnosed HIV-infected infants in Thailand.

In this study, Dried Blood Spot (DBS) samples were obtained from newly diagnosed HIV-infected infants age less than 18 months who participated in the Early Infant Diagnosis (EID) at the Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University from 2006 to 2014. DNA was extracted from DBS and HIV-1 *pol* sequences were performed in order to identify HIVDR mutations according to the Stanford University HIV Drug Resistance Database. All samples were identified HIV-1 subtypes using REGA subtyping tool and the associations between occurrence of drug resistance mutations and infant or maternal factors were performed using STATA software v.10.1.

Two hundred and eighty-seven (96.6%) of 297 DBS samples were successfully amplified and sequenced. The median age of infants at blood draw was 2.9 months (IQR=2.0-4.6). The most prevalent HIV-1 subtype was CRF01_AE (92.3%), followed by subtype B (7.3%) and C (0.4%). The prevalence of resistance-associated mutations to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and protease inhibitors (PIs) were 5.1%, (2.4-7.7),

9.1%, (5.7-12.5) and 1.6%, (0.3-3.2), respectively. The most frequently mutations in reverse transcriptase were Y181C (n=7), K103N (n=4), whereas M46L (n=3) and V82A (n=1) were observed in protease gene. Age (p=0.542), gender (p=0.268), signs of HIV infection (p=0.316) infant prophylaxis (p=0.625) and maternal PMTCT exposure (p=0.316) had no significantly difference in the occurrence of HIV drug resistance mutations.

In conclusion, the high prevalence of NNRTI drug resistance was demonstrated in this population, drug resistance testing in newly diagnosed infants should be considered and using dried blood spots specimens for testing should be taken before initiate the NNRTI-base regimen. In Thailand and other resource-limited countries, this data will be crucial for formulating the treatment regimens and policies related to antiretroviral management for the pediatric population.