



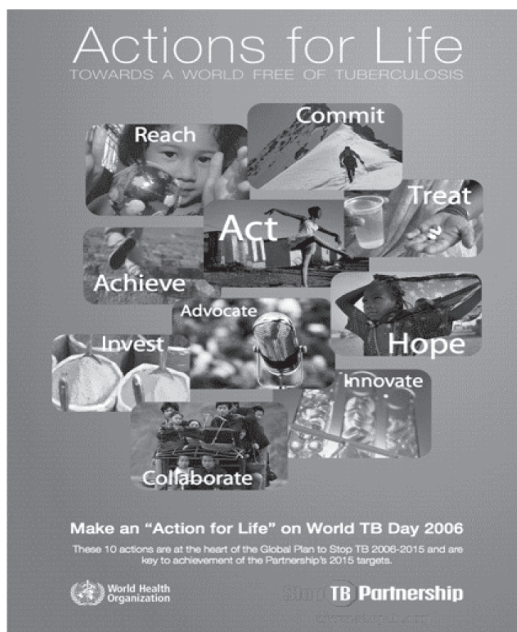
บรรณาธิการแถลง

วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ฉบับนี้ เป็นฉบับที่ 2 ของปีที่ 27 กองบรรณาธิการต้องขอภัยท่านผู้อ่านทุกท่านที่เกิดความล่าช้าจากกำหนดไปมาก แต่ก็ชดเชยด้วยบทความที่น่าสนใจและมีประโยชน์ต่อเวชปฏิบัติของแพทย์และบุคลากรทางสาธารณสุขทุกฝ่าย ที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันและรักษาวัณโรคและโรคระบบการหายใจ

ในฉบับนี้ อังกูร เกิดพานิช ได้เขียนบทความทบทวน (review article) เกี่ยวกับวัณโรคในเด็ก ซึ่งยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ โดยเฉพาะ

อย่างยิ่ง ความรุนแรงของวัณโรคในเด็กจะมากกว่าในผู้ใหญ่ และมีความยุ่งยากในการวินิจฉัยมากกว่า ปรีณดุรงค์เวอร์จน์ และคณะ ได้รายงานถึงความชุกของเชื้อในกลุ่ม atypical pathogens ในการก่อโรคปอดอักเสบชุมชนในประเทศไทย จากการศึกษาหลายสถาบัน (multicenter) ได้ผลการศึกษาเป็นที่น่าสนใจมาก โดยมีชายชาญ โพธิรัตน์ ได้ให้ความคิดเห็นเพิ่มเติมในบทบรรณาธิการ นอกจากนั้น ยังมีบทความที่น่าสนใจเกี่ยวกับ adenosine deaminase ในการนำมาช่วยการวินิจฉัยโรค 2 บทความจาก รังสรรค์ ภูยานนทชัยและคณะ และธีรศักดิ์ เกียรติปฐมชัย และคณะ ซึ่งทำการศึกษาระดับของเอ็นไซม์นี้ในเลือด และในสารน้ำ bronchoalveolar lavage ของผู้ป่วยวัณโรคตามลำดับ นอกจากนั้นยังมีบทความอื่นๆ ที่น่าสนใจอีกมากมาย

ในวันที่ 24 มีนาคมของทุกปี องค์การอนามัยโลก (World Health Organization) ได้กำหนดให้เป็น “วันวัณโรคโลก” (World TB Day) และในปี 2549 นี้ องค์การอนามัยโลกได้ให้คำขวัญว่า “Actions for life: towards a world free of tuberculosis” สำหรับคำขวัญภาษาไทยคือ “ทุกชีวิตใส่ใจ เพื่อโลกสดใส ปลอดภัยวัณโรค” หน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องได้ร่วมกันจัดกิจกรรมรณรงค์เนื่องในโอกาสนี้ สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ได้ร่วมกับ สมาคมออร์เวชซ์แห่ง



ประเทศไทย จัดการอบรมระยะสั้นสำหรับพยาบาลและเจ้าหน้าที่ชันสูตร ในวันที่ 15-16 สิงหาคม 2549 และการประชุมวิชาการ “Battle Against Tuberculosis” สำหรับแพทย์ เภสัชกร และผู้สนใจ ในวันที่ 17-18 สิงหาคม 2549 ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัณโรคเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศและของโลกมายาวนาน การกำจัดโรคนี้ให้หมดไป ถือเป็นภารกิจที่สำคัญยิ่งของทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง ทั้งแพทย์ บุคลากรสาธารณสุข องค์กรต่างๆทั้งภาครัฐและเอกชน รวมทั้งการสนับสนุนด้านนโยบายและงบประมาณจากรัฐบาล

วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย พ.บ.

รองบรรณาธิการ



บทบรรณาธิการ

ปอดอักเสบในชุมชน ความชุกและความสำคัญของเชื้อกลุ่ม Atypical pathogens ในประเทศไทย

ชายชาญ โพธิรัตน์ พ.บ.

ในวารสารฉบับนี้ คณะผู้วิจัย¹ ได้นำเสนอผลงานวิจัยเพื่อหาความชุกของเชื้อกลุ่ม atypical pathogens ในกลุ่มผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นปอดอักเสบในชุมชนและมารับการรักษาที่โรงพยาบาลทั้ง 5 แห่งในเขตกรุงเทพมหานคร ทั้งแผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกในช่วงระยะเวลา 1 ปี โดยใช้วิธีตรวจวัดระดับการเปลี่ยนแปลงของ antibody ต่อเชื้อกลุ่มนี้ที่สูงขึ้นอย่างน้อย 4 เท่าโดยตรวจซ้ำห่างจากครั้งแรก 2-4 สัปดาห์เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย ผลการศึกษาพบความชุกของเชื้อกลุ่ม atypical pathogens นี้ร้อยละ 32 เนื่องจากการออกแบบการศึกษาความชุกของเชื้อกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลทั้ง 5 แห่งซึ่งไม่ได้ถูกสุ่มตัวอย่างให้เป็นตัวแทนของโรงพยาบาลที่มีที่ตั้งกระจายครอบคลุมพื้นที่ของกรุงเทพมหานคร ฉะนั้นความชุกดังกล่าวจึงเป็นความชุกที่จำกัดเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยปอดอักเสบกลุ่มนี้

เท่านั้น เป็นที่น่าสังเกตว่า มีจำนวนผู้ป่วยปอดอักเสบที่นำมาศึกษาค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับขนาดของจำนวนผู้มารับบริการต่อปีและระดับการให้บริการของโรงพยาบาลแบบตติยภูมิ (เฉลี่ยแล้วราว 0.94 รายต่อโรงพยาบาลต่อเดือน) ซึ่งอาจเกิดจากหลายปัจจัย เช่น มีผู้ป่วยปอดอักเสบในช่วงปีที่ทำการศึกษานั้นน้อยมาก มีผู้ป่วยปอดอักเสบมารับบริการมากกว่านี้แต่ไม่ได้ผ่านระบบการเลือกผู้ป่วยเข้าในงานวิจัยนี้เพราะแพทย์ที่ให้บริการประจำวันไม่ได้ส่งผู้ป่วยปอดอักเสบเข้าระบบคัดเลือกผู้ป่วย หรือผู้ป่วยส่วนใหญ่ปฏิเสธการถูกคัดเลือก นอกจากนี้เมื่อผ่านการคัดเลือกแล้วยังมีการคัดออกจากการศึกษาอีกร้อยละ 16 หากมีผู้ใหญ่ป่วยเป็นปอดอักเสบในชุมชนจำนวนเท่าที่นำมาศึกษาจริงหรือถูกสุ่มตัวอย่างอย่างเป็นระบบ ความชุกของเชื้อกลุ่ม atypical pathogens ที่ได้จากการศึกษา จึงจักเป็นความชุกที่แท้

จริงของประชากรปอดอักเสบในชุมชนในผู้ใหญ่ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลทั้ง 5 แห่งในปีการศึกษานั้นจริง หากมีผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นปอดอักเสบในชุมชนและมาลงทะเบียนรับการรักษาที่โรงพยาบาลทั้ง 5 แห่งในปีนั้นจำนวนมาก และผู้ป่วยที่คัดมาศึกษาไม่ได้ผ่านระบบการสุ่มตัวอย่าง ความซุกของเชื้อ atypical pathogens ที่ได้จากการศึกษาไม่ใช่ความซุกที่สามารถถูกนำมาใช้เป็นตัวแทนของกลุ่มประชากรผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นปอดอักเสบในชุมชนที่มารับการรักษาได้ หากแต่เป็นความซุกของกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกมาเพื่อศึกษาเท่านั้น ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการวินิจฉัยที่จัดเป็น gold standard ของเชื้อกลุ่ม atypical pathogens แต่วิธีทางเซรุ่มวิทยา (serology) เป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับและนำมาใช้อย่างกว้างขวางในการศึกษาส่วนใหญ่ แต่บางครั้งใช้เกณฑ์การแปลผลที่แตกต่างกัน วิธีการตรวจวัดแตกต่างกัน ชนิดและบริษัทของน้ำยาที่นำมาทดสอบแตกต่างกัน ความชำนาญของบุคลากรในการอ่านผลตรวจวัดผลแตกต่างกัน ทำให้การนำมาเปรียบเทียบระหว่างการศึกษาต่างๆ อาจมีความคลาดเคลื่อนได้บ้าง ส่วนการตรวจหาเชื้อด้วยวิธี nucleic acid amplification test (NAAT) มีการใช้ในรายงานการวิจัยมากขึ้นและบางแห่งนำมาใช้ช่วยประกอบการวินิจฉัย ซึ่งส่วนใหญ่ใช้วิธี PCR แต่บางครั้งใช้วิธี nucleic acid sequence based amplification (NASBA) ซึ่งเป็นวิธีการตรวจหาเชื้อที่ได้ผลเร็ว มีความไวและความจำเพาะสูง แม้จะได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน แต่เนื่องจากเป็นวิธีการตรวจที่มีความไวสูงมากทำให้ยากที่จะแยกระหว่างการติดเชื้อในปัจจุบันกับการติดเชื้อในอดีต หรืออาจเป็นเพียงการตั้งนิคมของเชื้อในทางเดินหายใจโดยไม่ได้ก่อให้เกิดปอดอักเสบในปัจจุบันจริง (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) จึงต้องอาศัยวิธีการตรวจวัดระดับแอนติบอดีจำเพาะต่อเชื้อ (specific antibody) ในน้ำเหลือง ผู้ป่วยร่วมด้วย แต่การตรวจพบระดับแอนติบอดีชนิด IgG ในระดับสูงเพียงครั้งเดียว อาจพบในคนที่เคย

ได้สัมผัสเชือดังกล่าวมานานแล้วในอดีตโดยอาจป่วยเป็นโรคหรือไม่ป่วยเป็นโรคก็ได้ จึงไม่ควรนำมาใช้เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยปอดอักเสบในปัจจุบัน การตรวจวัดระดับ IgM เพียงชนิดเดียวมีความไวและความจำเพาะน้อยกว่าเพราะระดับแอนติบอดีชนิดนี้ขึ้นช้ากว่าชนิด IgG ฉะนั้นการวัดระดับการเปลี่ยนแปลงของระดับแอนติบอดี (IgG หรือ IgG+M) ที่สูงขึ้นอย่างน้อย 4 เท่าของระดับที่ตรวจตอนป่วยเป็นปอดอักเสบระยะแรกในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ต่อมา เป็นวิธีแปลผลมาตรฐานที่ใช้ช่วยยืนยันได้ว่าปอดอักเสบครั้งนี้น่าจะเกิดจากเชื้อชนิดนี้จริงๆ โดยอาจเป็นเชื้อก่อโรคที่พบเพียงชนิดเดียวหรือพบร่วมกับเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ ได้ ซึ่งการตรวจพบว่าเป็นเชื้อก่อโรคร่วมกันกับเชื้อแบคทีเรียอื่นพบได้บ่อยพอสมควร กลไกแท้จริงยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีผู้สันนิษฐานว่าการติดเชื้อกลุ่ม atypical pathogens ก่อให้เกิดการอักเสบและทำลายเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ ทำให้เชื้อแบคทีเรียที่ตั้งนิคมในทางเดินหายใจส่วนต้นอยู่แล้ว ลุกลามผ่านทางผนังเยื่อที่อักเสบและถูกทำลายเข้าสู่เนื้อปอดและทำให้เกิดปอดอักเสบได้ง่ายขึ้น ในประเทศไทยการศึกษาอย่างเป็นระบบของความซุกของเชื้อกลุ่ม atypical pathogens ที่พบในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นปอดอักเสบในชุมชนเมื่อประมาณ 8 ปีที่ผ่านมา โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มารับบริการกับโรงพยาบาลระดับตติยภูมิหรือโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยทั้งสิ้นโดยมีการศึกษาในกรุงเทพฯ (3 รพ.)² ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (โรงพยาบาลศรีนครินทร์)³⁻⁴ และ ภาคเหนือ (โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่)⁵ พบความซุกของเชื้อกลุ่มนี้ในผู้ป่วยปอดอักเสบในชุมชนประมาณร้อยละ 20-30 และพบว่าการติดเชื้อแบคทีเรียอื่นร่วมด้วยประมาณร้อยละ 6-25 การศึกษา 2 การศึกษานี้ใช้วิธีการตรวจทาง serology ที่ทำโดยทีมห้องปฏิบัติการเดียวกัน และเกณฑ์การแปลผลเหมือนกัน จึงน่าจะเปรียบเทียบระหว่างการศึกษาได้เป็นอย่างดี^{2,5} กล่าวได้ว่า ความซุกของเชื้อในกลุ่มนี้ที่

เป็นสาเหตุของปอดอักเสบในชุมชนในผู้ใหญ่ในประเทศไทย พบได้บ่อยพอสมควรเช่นเดียวกับการศึกษาในนานาประเทศทั่วโลกอย่างไม่ต้องสงสัย โดยในการศึกษาของคณะผู้วิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารฉบับนี้พบความชุกของเชื้อในกลุ่มนี้สูงถึงร้อยละ 32 เช่นเดียวกัน แม้อาจจะมีข้อจำกัดในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาดังกล่าวข้างต้นก็ตาม นอกจากนี้คณะผู้วิจัยยังได้พยายามศึกษาแสดงให้เห็นว่าลักษณะทางคลินิกของเชื้อในกลุ่มนี้กับกลุ่มอื่นที่ไม่สามารถระบุได้ (อาจพอจะสันนิษฐานว่าเป็นกลุ่มแบคทีเรียเป็นส่วนใหญ่และเชื้อกลุ่มไวรัสเป็นส่วนน้อยตามรายงานความชุกในการศึกษาขนาดใหญ่อื่นๆ) ไม่แตกต่างกัน แม้ว่าจำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีน้อยเกินไปที่จะตรวจพบความแตกต่างกันในทางสถิติก็ตาม แต่สอดคล้องกับผลการศึกษานี้ขนาดใหญ่ที่พบว่าลักษณะทางคลินิกมีความไวและความจำเพาะน้อยเกินไปในการแยกกลุ่มผู้ป่วยปอดอักเสบในชุมชนที่เกิดจากเชื้อกลุ่ม *atypical pathogens* ด้วยเหตุผลที่ว่าเชื้อกลุ่มนี้พบเป็นกลุ่มเชื้อหลักที่พบได้บ่อยของปอดอักเสบในชุมชนและพบร่วมกับเชื้อแบคทีเรียได้บ่อยพอสมควร การวินิจฉัยในเวชปฏิบัติโดยอาศัยลักษณะทางคลินิกทำได้ยาก การตรวจทางเซรัมวิทยาามีราคาค่าตรวจสูง และได้ผลช้ามาก มีเพียงการตรวจแอนติเจนในปัสสาวะเท่านั้นที่ทำได้สะดวกและรวดเร็ว (ปัจจุบันตรวจได้เฉพาะ *L. pneumophila* serogroup 1 antigen เท่านั้น) ดังนั้นในแนวทางปฏิบัติมาตรฐานจึงแนะนำให้การรักษาที่ครอบคลุมเชื้อทั้ง 2 กลุ่มนี้ไปตั้งแต่แรกโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ป่วยมีอาการรุนแรง ผู้เขียนเคยนำเสนอรายงานการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นปอดอักเสบในชุมชนขั้นรุนแรงตามเกณฑ์การวินิจฉัยมาตรฐานของสมาคมแพทย์โรคทรวงอกอเมริกันซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดเซฟาโลสปอรินรุ่นที่สามเพียงชนิดเดียว

กับกลุ่มที่ได้รับยากลุ่มแมโครไลด์รุ่นใหม่ชนิดฉีดแล้ว เปลี่ยนเป็นรับประทานภายหลังดีขึ้นด้วย พบว่ากลุ่มหลังมีอัตราการเสียชีวิตจากปอดอักเสบน้อยกว่า และมีการทุเลาลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ^๕ จึงเป็นการยืนยันถึงความจำเป็นของการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อหลักทั้งกลุ่มแบคทีเรียและกลุ่ม *atypical pathogens* ในผู้ป่วยปอดอักเสบในชุมชนขั้นรุนแรง อย่างไรก็ตามผลการวิเคราะห์โดยรวมรวมรายงานจากการทดลองการใช้ยารักษาแบบเป็นระบบล่าสุด 2 รายงาน^{6,7} พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยปอดอักเสบในชุมชนขั้นปานกลาง แม้ได้รับการรักษาด้วยการได้รับยาครอบคลุมเชื้อกลุ่ม *atypical pathogens* หรือไม่ ไม่มีผลกระทบต่อผลการรักษาทำให้แนวทางการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบในชุมชนที่ไม่ป่วยรุนแรงครั้งล่าสุดของสมาคมโรคทรวงอกและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งยุโรป^๘ ให้เลือกใช้ยาแมโครไลด์ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้แล้วแต่ดุลยพินิจ ซึ่งแตกต่างจากแนวทางปฏิบัติของสมาคมโรคทรวงอก^๙ และสมาคมแพทย์โรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา¹⁰ ที่แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะรักษาครอบคลุมเชื้อกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลทุกราย

โดยสรุป คณะผู้วิจัยได้นำเสนอผลการวิจัยที่ช่วยยืนยันถึงความชุกที่ค่อนข้างสูงของเชื้อกลุ่ม *atypical pathogens* ในกลุ่มผู้ใหญ่ที่เป็นปอดอักเสบในชุมชน และมารับการรักษาที่โรงพยาบาลทั้ง 5 แห่ง และแสดงให้เห็นว่าไม่สามารถใช้ลักษณะอาการและอาการแสดงทางคลินิกช่วยแยกผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกได้เลย แม้จะมีข้อจำกัดในการรวบรวมรายผู้ป่วยและจำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่มากพอ แต่ก็สอดคล้องกับหลักฐานที่พบในการศึกษาขนาดใหญ่ทั้งในและต่างประเทศเป็นอย่างดี การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะจึงควรครอบคลุมเชื้อกลุ่มนี้ไปด้วยตั้งแต่แรกรักษาโดยเฉพาะในรายที่ป่วยขั้นรุนแรง

เอกสารอ้างอิง

1. Durongkaveroj P, Suwanjutha S, Janedittakarn P, et al. Community-acquired pneumonia: prevalence of atypical respiratory pathogens. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2006.
2. Wattanathum A, Chuntima C, Nunthapisud P, et al. Community-acquired pneumonia in Southeast Asia. The microbial differences between ambulatory and hospitalized patients. Chest 2003; 123:1512-9.
3. Reechaipichitkul W, Lulitanond V, Tantiwong P, et al. Etiologies and treatment outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) at Srinagarind hospital, Khon Kaen, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 26:156-61.
4. Reechaipichitkul W, Lulitanond V, Reechaipichitkul W, Lulitanond V, Tantiwong P. Etiologies and treatment outcomes for out-patients with community-acquired pneumonia (CAP) at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2005; 36:1261-7.
5. Pothirat C, Kosachunhanan N. The clinical efficacy of the initial combination of the third generation cephalosporin and intravenous/oral new macrolide antibiotics for the treatment of severe community-acquired pneumonia. Chest 2004; 126:723S.
6. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of β -lactam antibiotics compared with antibiotic active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. BMJ 2005;330(7489):460.
7. Shefet D, Robenshtok E, Paul M, Leibovici L. Empirical antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adult (review). The Cochrane Database of Systemic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD004418.pub2.
8. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. ERS task force in collaboration with ASCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26:1138-80.
9. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-54.
10. Mandell LA, Barlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37:1405-33.



วัณโรคในเด็ก 2549

อังกร เกิดพาณิชย์

หัวหน้าหน่วยโรคติดเชื้อ

กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัณโรคเป็นโรคติดต่อจากคนสู่คนโดยผ่านทางระบบหายใจ บางคนเมื่อรับเชื้อแล้วจะเกิดเป็นวัณโรคให้เห็นได้เลย คนส่วนใหญ่เมื่อรับเชื้อแล้วจะไม่มีอาการให้เห็น แต่มีเชื้อวัณโรคอยู่ในร่างกายเกิดเป็นวัณโรคในระยะแฝง (latent tuberculosis infection: LTBI) รอเวลาที่จะเกิดเป็นวัณโรคขึ้นมา คนที่เป็นวัณโรคในระยะแฝงจะมีโอกาสป่วยเป็นวัณโรค (active tuberculosis) ได้ร้อยละ 5-10 ตลอดระยะเวลาที่ยังมีชีวิตอยู่ และจะเป็นวัณโรคได้เร็วยิ่งขึ้นในคนที่มีภูมิคุ้มกันต่ำลงไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม ประมาณว่าทั่วโลกมีคนเป็นวัณโรคในระยะแฝงสูงถึงสองพันล้านคน คนเหล่านี้ถือว่าเป็นรังโรคที่สำคัญทำให้การควบคุมและการกำจัดวัณโรคให้หมดไปไม่ได้ผลดี

เชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ติดต่อทางการหายใจเป็นส่วนใหญ่ โดยหายใจเอาละอองเสมหะของผู้ป่วย (droplet nuclei) เมื่อมีการ ไอ จาม พุด หรือร้องเพลง เสมหะที่มีขนาดเล็ก 1-5 ไมครอน จะสามารถลอยอยู่ในอากาศและกระจายไปทั่วห้องได้ เสมหะที่มีขนาดใหญ่แม้จะมีเชื้ออยู่ภายในไม่ถือว่าเป็นพาหะที่

จะติดต่อ เพราะไม่สามารถฟุ้งกระจายไปในอากาศได้ คนหายใจเข้าไปก็จะไปไม่ถึงถุงลมฝอย (alveoli) เชื้อจะติดอยู่บริเวณเยื่อบุทางเดินหายใจหรือผิวผนัง ไม่สามารถแทรกเข้าไปในเนื้อเยื่อได้ ถ้าหลุดเข้าไปในหลอดลมก็จะติดอยู่บริเวณหลอดลมขนาดใหญ่ ๆ และจะถูกหุ้มด้วยน้ำเมือกต่าง ๆ ที่หลั่งมาจากหลอดลม ในที่สุดก็จะถูกกลืนลงกระเพาะอาหารหรือ ถูกไอออกมา

เวลาไอแต่ละครั้งจะมีเชื้อออกมาใน infectious droplet nuclei ถึง 3,000 ตัว เท่ากับการพุดนาน 5 นาที ส่วนการจามจะให้เชื้อออกมามากกว่านั้น เชื้อ tubercle bacilli เพียง 1 ตัวสามารถทำให้เกิดโรคได้ในคนที่ไม่มีความต้านทานต่อวัณโรค การติดต่อส่วนใหญ่ติดภายในห้องมากกว่าที่จะติดจากบรรยากาศภายนอกที่มีแสงแดดส่อง ส่วนการติดจากเครื่องใช้ เสื้อผ้า จานชาม เป็นไปได้้น้อยมาก

โอกาสติดวัณโรคจากคนที่ป่วยเป็นวัณโรคและอาศัยอยู่ในบ้านเดียวกันนั้น เด็กอายุ 0-14 ปี ซึ่งอยู่บ้านเดียวกันกับคนที่เป็นวัณโรคและเสมหะย่อยพบเชื้อ acid-fast bacilli (AFB) มีโอกาสติดถึงร้อยละ 50

โอกาสติดเชื้อจะลดลงเหลือเพียงร้อยละ 5 ถ้าอยู่บ้านเดียวกันกับคนที่เป็ณวัณโรคและเสมหะย้อม AFB ไม่พบเชื้อทั้ง ๆ ที่เพาะเชื้อวัณโรคได้ผลบวก โอกาสที่เด็กจะติดวัณโรคมีมากกว่าผู้ใหญ่ การติดต่อทางอื่นได้แก่ การรับประทาน สัมผัสโดยผ่านแผลทางผิวหนัง และผ่านทางรก วัณโรคในเด็กต่างจากผู้ใหญ่ caseous ที่เกิดจะเป็น closed caseous ไม่ค่อยเป็น cavitory lesion เหมือนในผู้ใหญ่ ดังนั้นจึงไม่ค่อยไอ การแพร่กระจายเชื้อไปให้บุคคลอื่นจึงน้อยกว่า แต่ในเด็กมักเป็นวัณโรคแบบแพร่กระจาย (disseminated disease) บ่อยกว่าเด็กที่เป็นวัณโรคปอดมักไม่ไอเหมือนในผู้ใหญ่ แต่จะตรวจพบว่ามีต่อมน้ำเหลืองบริเวณซั้วปอดโต (hilar, mediastinal) บางครั้งอาจจะโตจนไปกดทับหลอดลมเกิด atelectasis ของเนื้อปอดบริเวณใกล้เคียงได้ (segmental collapse and/or consolidation) มักไม่พบอาการทั่วไปอย่างอื่น ดังนั้นส่วนใหญ่แล้วจะตรวจพบโดยบังเอิญมากกว่าหรือพบว่ามึประวัติสัมผัสโรค แล้วตรวจพบจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก

วัณโรคยังคงเป็นโรคที่ต้องนึกถึงเสมอโดยเฉพาะในเด็กที่มีอาการ ไข้เรื้อรัง น้ำหนักลด อ่อนเพลีย หรือเด็กตัวเล็กเลี้ยงไม่โต (failure to thrive) วัณโรคในเด็กมีถึงร้อยละ 25 ที่เป็นนอกปอด (extrapulmonary) ในจำนวนนี้ร้อยละ 13 จะเป็นวัณโรคของเยื่อหุ้มสมอง ยากต่อการวินิจฉัย ในเด็กเล็กๆ จะต้องมึ “high index of suspicious” จึงจะสามารถให้การวินิจฉัยได้ ซึ่งส่วนใหญ่ได้จากการซักประวัติ พบว่าร้อยละ 70 จะมีประวัติสัมผัสวัณโรคในครอบครัว

เนื่องจากเชื้อวัณโรค สามารถกระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ ได้ ดังนั้นอาการที่แสดงออกมาอาจเป็นอาการทั่ว ๆ ไปของโรค เช่น ไข้ อ่อนเพลีย อย่างเดียว หรือร่วมกับอาการของอวัยวะที่มีการติดเชื้อ เช่น ที่ปอดจะมีอาการไอ อาการแสดงต่าง ๆ ของวัณโรคเกิดเนื่องมาจากร่างกายมีการตอบสนองต่อตัวเชื้อวัณโรค (living

bacilli) โดยระบบ cell-mediated immune response (CMIR) มากกว่าที่จะเกิดจากการที่เชื้อสร้างทอกซิน หรือเอนไซม์ ออกมาทำลายเนื้อเยื่อ

หลังจากมีการติดเชื้อครั้งแรกแล้ว เชื้อวัณโรคสามารถกระจายไปสู่อวัยวะอื่น และแบ่งตัวต่อไปจนแสดงอาการของโรคได้ อาจเป็นภายใน 1 ปี หรือหลาย ๆ ปีต่อมาได้ ถ้าหลาย ๆ ปีผ่านไปแล้วเชื้อมักจะถูก reactivate บริเวณที่มีการติดเชื้อครั้งแรก (old focus) ซึ่งมักเป็นที่ปอด ตำแหน่งอื่น ๆ ของร่างกายก็สามารถเกิดขึ้นได้เช่นกัน เนื่องจากปอดมีออกซิเจนอยู่มากจึงเป็นตำแหน่งที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเชื้อวัณโรค และยังเป็นตำแหน่งที่เชื้อวัณโรคสามารถแพร่กระจายออกไปสู่ภายนอกร่างกายได้โดยง่ายโดยการติดต่อผ่านทางอากาศ (airborne)

วัณโรคในเด็ก มีข้อแตกต่างจากในผู้ใหญ่หลายประการ ดังนั้นการให้การวินิจฉัยรักษาและติดตามผลมีข้อต้องพิจารณาหลายอย่างเช่น

1. ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 4 ปี มักเป็นแบบแพร่กระจายมากกว่า (disseminate) ดังนั้นควรจึรับให้การรักษากล้าสงสัยว่าเป็นวัณโรค โดยอาจไม่ต้องรอผลเพาะเชื้อมายืนยันโรค
2. วัณโรคในช่องปอด (primary intrathoracic tuberculosis, parenchymal infiltration, hilar adenopathy) ควรรักษาเหมือนกับวัณโรคปอด (pulmonary tuberculosis)
3. การตรวจเสมหะในเด็กมักไม่ช่วยเพราะเด็กไม่ไอ การตรวจเสมหะในผู้ใหญ่ที่เป็นสาเหตุจะช่วยในการวินิจฉัย และเป็นแนวทางในการให้ยาได้ ในเด็กเมื่อเป็นวัณโรคปอด มักไม่ไอ ดังนั้นการเก็บเสมหะค่อนข้างยาก ต้องใช้วิธีดูดเสมหะจากกระเพาะอาหารแทน (gastric lavage) เพราะเด็กมักกลืนเสมหะลงไปในกระเพาะอาหารในเวลาอนกลางคืน หรือจากการทำ

bronchoalveolar lavage (BAL) หรือตรวจจากชิ้นเนื้อโดยตรง (tissue diagnosis) การย้อม AFB จาก gastric lavage อาจให้ผลบวกหลงจากเชื้อชนิดอื่น ๆ เช่น *Helicobacter pylori* หรือ *Mycobacterium* spp. อื่นๆ จึงควรแปลผลจากการเพาะเชื้อมากกว่า เนื่องจากจำนวนเชื้อ (infective agent) ที่จะทำให้เกิดโรคในเด็กนั้น น้อยกว่าผู้ใหญ่มาก ดังนั้นการตรวจต่างๆ จึงไม่ไว (sensitive) เท่าในผู้ใหญ่

4. การติดตามผลในเด็ก ส่วนใหญ่ใช้ อาการทางคลินิก และภาพถ่ายรังสีทรวงอกมาช่วย มากกว่าที่จะติดตามผลจากการตรวจเสมหะเหมือนในผู้ใหญ่ โดยทั่วไปแล้วต่อมาน้ำเหลืองที่บริเวณข้อบอดต้องใช้เวลา 2-3 ปีกว่าจะยุบจนภาพถ่ายรังสีทรวงอกมองไม่เห็น ไม่จำเป็นต้องรอให้ภาพรังสีของเนื้อบอดปกติก่อนจึงจะหยุดยา

5. การตรวจตาในเด็ก เพื่อดูผลข้างเคียงของยา ethambutol ที่เกิด optic neuritis ทำได้ยาก อาการแรกสุด จะบอกแยก สีเขียว-สีแดง ไม่ได้ และยานี้ให้ผลในการรักษาไม่ค่อยดีในเด็ก เพราะต้องให้ขนาดสูงเกิน 25 มก./กก./วัน จึงจะได้ bactericidal effect ดังนั้นจึงไม่นิยมใช้ หันมาใช้ streptomycin หรือ pyrazinamide แทน แต่ถ้าให้ยาขนาดไม่เกิน 15 มก./กก./วัน จะได้ผลการรักษาเป็นแบบ bacteriostatic และพบอาการข้างเคียงน้อยมาก

6. วัณโรคนอกปอดสามารถให้การรักษาเหมือนกับวัณโรคปอดได้ และระยะเวลาในการรักษาเท่ากัน ยกเว้นถ้าเป็นวัณโรคที่บางตำแหน่งต้องให้การรักษานานขึ้น เช่นที่ กระดูกและข้อ วัณโรคชนิด miliary tuberculosis วัณโรคเยื่อหุ้มสมอง และวัณโรคในผู้ป่วยโรคเอดส์ ควรรักษานานไม่ต่ำกว่า 9-12 เดือน (รายงานการรักษา miliary tuberculosis และ tuberculous meningitis จากสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบว่าระยะเวลา 6 เดือน เพียงพอเช่นกัน)

ไม่มีแผลเป็นบิซิจี ต้องฉีดบิซิจีเข็มที่สองหรือไม่

คำถามที่แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยเด็กต้องถามตัวเองบ่อย ๆ คือ เมื่อเห็นเด็กทารกในคลินิกตรวจสุขภาพเด็กดี ไม่มีแผลเป็นบิซิจี จะฉีดวัคซีนบิซิจีให้เลยหรือไม่ และก่อนฉีดต้องตรวจอะไรเพิ่มเติมหรือเปล่า เพราะโดยปกติเด็กทุกคนที่เกิดในประเทศไทยก่อนกลับบ้านจะได้รับการฉีดวัคซีนบิซิจีที่ ไหล่ด้านซ้าย ไหล่ด้านขวา หรือที่สะโพกแล้วแต่ข้อกำหนดของแต่ละโรงพยาบาล เมื่อดูในสมุดบันทึกสุขภาพประจำตัวเด็กทารก จะพบว่ามีการบันทึกว่าได้รับวัคซีนบิซิจีเรียบร้อยแล้ว แต่จากการตรวจร่างกายเด็กทารกที่อายุ 1-2 เดือน ไม่พบมีรอยใด ๆ เกิดขึ้นในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีน เมื่อถามแม่เด็กว่ามีรอยใด ๆ เกิดขึ้นในตำแหน่งที่ฉีดยาหรือไม่มักจะได้อาตอบว่า ไม่ทราบหรือไม่ได้สังเกต ปัญหานี้จะอย่างไรต่อไป

วัคซีนบิซิจีจะฉีดเข้าในผิวหนังโดยวิธี intradermal เพราะต้องการให้การดูดซึมผ่านระบบน้ำเหลืองเพื่อให้กระตุ้น T-cell ได้ดี หลังจากฉีด 1-2 วัน รอยนูนที่เกิดขึ้นจะหายไป ทำให้มองไม่เห็นจุดที่ฉีดวัคซีน แต่ที่อายุ 1-2 เดือนเมื่อเด็กมาตรวจสุขภาพ ตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบิซิจีจะมีปฏิกิริยาเกิดขึ้นให้เห็นได้หลายลักษณะเช่น เป็นตุ่มนูน (induration) อยู่ใต้ผิวหนังมองไม่เห็นว่ามีรอยใด ๆ แต่ถ้าคลำดูจึงจะทราบ บางคนจะเห็นเป็นรอยนูนชัดเจนโดยไม่ต้องคลำ บางคนจะเป็นแผลอักเสบแตกเป็นหนอง หรือเห็นเป็นตุ่มหนองชัดเจน (abscess) เมื่อติดตามดูตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบิซิจีทุกครั้งที่เด็กมาตรวจสุขภาพ รอยที่เกิดขึ้นที่แตกต่างกันนี้จะดำเนินต่อไปจนเป็นแผลเป็นแบน ๆ หรือเป็นเพียงรอยจาง ๆ ไม่เป็นแผลเป็นให้เห็น หรือหายไปโดยไม่มีรอยใด ๆ เกิดขึ้นก็ได้ ในรายที่เป็นเพียงรอยนูนต้องคลำจึงจะทราบเมื่ออายุ 1 เดือน เมื่อเวลาผ่านไปอาจแตกเป็นหนองจนกลายเป็นแผลเป็นในที่สุดหรือหายไปโดยไม่มีรอยใด ๆ ก็ได้ ในรายที่เห็นเป็นแผลหนองชัดเจนเมื่อหายแล้วอาจจะไม่มีแผลเป็นให้เห็นก็ได้เช่นกัน ดังนั้นในขวบปีแรกที่เด็กมา

ตรวจสอบสุขภาพตามนัดทุกครั้งควรบันทึกลักษณะของตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจีไว้ด้วย โดยเฉพาะที่อายุ 1-2 เดือน เพื่อจะใช้ข้อมูลเหล่านี้ให้เป็นประโยชน์ในการตัดสินใจภายหลังเมื่อเด็กโตขึ้นและไม่มีแผลเป็นบีซีจีให้เห็น ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การบันทึกลักษณะแผลบีซีจี

ตำแหน่งบีซีจี _____	☐ ชาย ☐ หญิง
ขนาด _____	มิลลิเมตร
☐ เป็นตุ่มนูน induration ต้องคลำ ☐ เป็นตุ่มนูน induration มองเห็นได้ชัด ☐ เป็นตุ่มหนอง (abscess) ☐ เป็นแผลอักเสบ เป็นหนอง ☐ เห็นเป็น รอยจาง ๆ สีขาว (hypopigmented patch) ☐ เห็นเป็น แผลเป็น แบนราบ หรือเป็นรอยนูน ☐ เห็นเป็น แผลเป็น นูน (keloid) ☐ ไม่มีรอยใด ๆ เกิดขึ้น	

ถ้าไม่มีรอยใด ๆ เกิดขึ้นให้เห็นในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนจะไม่สามารถบอกได้ว่าได้รับวัคซีนบีซีจีมาแล้ว หรือยัง ต้องถามแม่เด็กว่าในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจี เคยมีปฏิกิริยาอะไรเกิดขึ้นบ้าง ถ้าแม่เด็กตอบว่าครั้งหนึ่งเคยเห็นว่ามีปฏิกิริยาเกิดขึ้น แต่แพทย์ตรวจร่างกาย ไม่พบว่ามียอยใด ๆ เกิดขึ้น ก็จะเป็นการยืนยันว่าเคยได้วัคซีนบีซีจีมาแล้วไม่จำเป็นต้องฉีดซ้ำอีก กรณีแม่ไม่ทราบและไม่ได้สังเกตจะไม่สามารถบอกได้ว่าได้วัคซีนบีซีจีมาแล้ว ต้องดูจากสมุดบันทึกสุขภาพของเด็ก ซึ่งส่วนใหญ่จะลงว่าฉีดวัคซีนบีซีจีแล้ว แต่เด็กจะได้รับจริงหรือไม่เราไม่ทราบได้ ส่วนใหญ่พยาบาลหรือแพทย์ห้องเด็กทารกจะเป็นผู้ฉีดวัคซีนบีซีจีให้เด็กก่อนกลับบ้าน การฉีดวัคซีนให้เด็กครั้งละหลาย ๆ คนพร้อมกันแล้วจึงมาลงบันทึกการฉีดวัคซีนภายหลัง ทำให้เกิดการผิดพลาดได้ ควรฉีดวัคซีนให้เด็กทารกทีละคนและบันทึกทันทีที่ฉีดวัคซีนเสร็จ พร้อมกับบอกพ่อแม่ผู้ปกครองด้วยว่าฉีด

วัคซีนบีซีจีให้แล้วที่ตำแหน่งใด เพื่อให้พ่อแม่ผู้ปกครองสังเกตตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนว่ามีปฏิกิริยาอะไรเกิดขึ้นบ้าง และต้องมาพบแพทย์เมื่อใดถ้ามีปัญหาในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจี เพราะหลาย ๆ ครั้งที่พ่อแม่ผู้ปกครองพาลูกมาพบแพทย์ก่อนวันนัดฉีดวัคซีนที่ 1-2 เดือน ด้วยเรื่องมีแผลอักเสบหรือเป็นหนองในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจี โดยที่ไม่ทราบเลยว่าได้ฉีดวัคซีนบีซีจีในตำแหน่งนั้นและจะต้องมีปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นซึ่งถือว่าเป็นเรื่องปกติ

ในคลินิกตรวจสุขภาพเด็กดี ถ้าตรวจไม่พบแผลเป็นบีซีจี แต่มีประวัติว่าเคยได้รับมาแล้วโดยดูจากสมุดบันทึกการให้วัคซีน จะต้องฉีดวัคซีนบีซีจีให้หรือไม่ ถ้าแน่ใจว่าได้รับมาแล้วไม่มีความจำเป็นต้องให้วัคซีนบีซีจี (2) ซ้ำอีก แต่ถ้าไม่แน่ใจสามารถให้วัคซีนบีซีจีได้ และควรให้ที่อายุเท่าใดจึงจะเหมาะสม โดยปกติสามารถให้ได้ทันทีที่พบ เพราะวัคซีนบีซีจีไม่สามารถป้องกันการเกิดเป็นวัณโรคได้ทั้งหมดและมีประสิทธิภาพโดยรวมประมาณร้อยละ 53 เท่านั้น แต่ช่วยป้องกันการเกิดวัณโรคที่รุนแรงเช่น วัณโรคชนิดมิลลิอารี (miliary TB) และวัณโรคของเยื่อหุ้มสมอง (TB meningitis) ในเด็กเล็ก ๆ ได้ดี^{1,2} ซึ่งมีประโยชน์สำหรับเด็กเล็ก ๆ มากกว่าเด็กโตและผู้ใหญ่ ดังนั้นถ้าจะฉีดบีซีจีให้ควรให้เร็ว ไม่ควรให้เกินอายุ 6 เดือนหรือ 1 ปี

ถ้าเป็นเด็กเล็ก อายุเกิน 1 ปีไปแล้วและต้องการฉีดวัคซีนบีซีจีควรจะตรวจดูก่อนว่าเด็กคนนั้นติดเชื้อวัณโรคมาแล้วหรือยัง โดยทำการทดสอบทูเบอร์คูลิน ถ้าไม่มีรอยนูน (induration) เกิดขึ้นเลยแสดงว่ายังไม่ได้ติดเชื้อวัณโรคและอาจจะยังไม่ได้รับวัคซีนบีซีจีด้วย สามารถฉีดวัคซีนบีซีจีให้ได้ ถ้ามีรอยนูนมากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิเมตร ไม่น่าจะเป็นผลมาจากวัคซีนบีซีจีให้สงสัยว่ามีการติดเชื้อวัณโรคแล้ว ต้องตรวจร่างกายเพิ่มเติมเพื่อดูว่าเป็นวัณโรค (active disease) อยู่ในขณะนั้นหรือไม่ เพื่อจะได้ให้การรักษาวัณโรค ถ้าตรวจไม่พบว่าเป็นวัณโรคต้องให้การรักษาวัณโรคในระยะแฝง

(LTBI) ด้วยยา isoniazid นาน 6-9 เดือน ถ้ามีรอยนูนระหว่าง 1-9 มิลลิเมตร อาจเป็นผลมาจากวัณชื้นบีซีจีก็ได้จากการศึกษาพบว่าที่อายุ 6-12 เดือนส่วนใหญ่ขนาดของทูเบอร์คิวลินไม่เกิน 10 มิลลิเมตร^{3,4} และยังไม่ติดเชื้อวัณโรค สามารถฉีดวัณชื้นบีซีจี (2) ให้ได้ไม่มีข้อห้าม แม้แผลเป็นที่เกิดขึ้นจะใหญ่กว่าเดิมในกรณีที่เคยได้รับมาแล้ว ยังดีกว่าที่จะปล่อยให้ไปฉีดวัณชื้นบีซีจี (2) ตอนโตเมื่อเข้าโรงเรียน เพราะเมื่อถึงตอนนั้นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะรุนแรงกว่าและเกิดแผลเป็นขนาดใหญ่กว่า ถ้ามีรอยนูนระหว่าง 10-14 มิลลิเมตร อาจเป็นผลมาจากวัณชื้นบีซีจีหรือจากการติดเชื้อวัณโรคก็ได้ ไม่แนะนำให้ฉีดวัณชื้นบีซีจี (2)

ปัจจุบันอนามัยโรงเรียนยังคงเข้าไปฉีดวัณชื้น บีซีจีในเด็กนักเรียนชั้นประถมที่อายุประมาณ 7 ปี เนื่องจากวัณชื้นบีซีจี (2) ยังอยู่ในแผนการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันแห่งชาติ (EPI) ปี พ.ศ. 2545-2549 จุดประสงค์ต้องการฉีดวัณชื้นบีซีจีในคนที่ยังไม่เคยได้รับวัณชื้นบีซีจีมาก่อน โดยดูว่ามีแผลเป็นบีซีจีหรือไม่ ถ้าไม่มีจะฉีดวัณชื้นบีซีจีให้ ข้อเท็จจริงคือคนที่ไม่มีแผลเป็นบีซีจีไม่ได้หมายความว่ายังไม่ได้รับวัณชื้นบีซีจี เพราะหลาย ๆ คนไม่มีแผลเป็นเกิดขึ้นหลังจากฉีดบีซีจี พบได้ร้อยละ 20-50 จากการการศึกษาที่ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบว่าที่อายุ 6 เดือนจะตรวจไม่พบแผลเป็นจากการฉีดวัณชื้นบีซีจีร้อยละ 10.25 ดังนั้นถ้าไปฉีดวัณชื้นบีซีจี (2) ให้แก่เด็กที่เคยได้รับมาแล้วปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะรุนแรง โดยเฉพาะในเด็กโต จะเกิดเป็นแผลผิพองขนาดใหญ่ รวมทั้งอาจจะมีต่อมน้ำเหลืองโตบริเวณรักแร้ ต้องให้ยา isoniazid รักษาหลายเดือน เมื่อหายแล้วแผลเป็นที่เกิดขึ้นจะใหญ่มาก

ปัญหาการวินิจฉัยวัณโรคในระยะแฝง

การวินิจฉัยวัณโรคในระยะแฝงในทศวรรษที่ผ่านมาไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงมากนัก ยังคงใช้การตรวจ

ด้วยวิธีการทำ “ทูเบอร์คิวลิน” เป็นหลักอยู่ในหลาย ๆ ประเทศรวมทั้งประเทศไทยด้วย การทดสอบโดยวิธีนี้ยังมีข้อจำกัดอยู่มาก การอ่านผลทดสอบและการแปลผลทำได้ยาก แพทย์ผู้รักษาเกิดการสับสนหรือไม่แน่ใจในผลการทดสอบทูเบอร์คิวลินอยู่เสมอ ค่าความไวและความจำเพาะของการทดสอบทูเบอร์คิวลิน มีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับขนาดรอยนูนที่ใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินว่าเป็นบวก ปัจจุบันมีวิธีใหม่ ๆ สำหรับทดสอบหาผู้ติดเชื้อวัณโรคในระยะแฝง เพื่อให้ได้ผลที่ถูกต้องแม่นยำยิ่งขึ้น วิธีใหม่ ๆ เหล่านี้ยังไม่แพร่หลายเนื่องจากมีราคาแพงและต้องใช้เทคนิคระดับสูง ไม่สามารถนำไปใช้ในชุมชนหรือในประเทศยากจนได้

ปี พ.ศ. 2541 หลังจากที่ทำการศึกษาหาลาย DNA ของเชื้อ *M. tuberculosis* ได้ทั้งหมด จึงสามารถเปรียบเทียบลาย DNA ของ *M. bovis* และ *M. bovis BCG* ทำให้ทราบว่ายีนในตำแหน่งที่เรียกว่า RD1 จะพบเฉพาะใน *M. tuberculosis*, pathogenic *M. bovis* และใน non-tuberculous mycobacterium (NTM) 4 ชนิดเท่านั้น (*M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. marinum*) เนื่องจาก *M. kansasii* ทำให้มีอาการที่คล้ายกับ *M. tuberculosis* ได้แต่เชื้อนี้พบไม่บ่อยในการทำให้เกิดโรค ส่วนเชื้ออีก 3 ชนิด อาการทางคลินิกสามารถแยกจากการติดเชื้อ *M. tuberculosis* ได้ ดังนั้น ‘RD1 region encodes antigens’ ถือว่ามี specific ต่อเชื้อ *M. tuberculosis* จึงนำมาพัฒนาต่อสำหรับการตรวจวินิจฉัยวัณโรค แอนติเจน early secreted antigen 6 (ESAT6) และ culture filtrate protein 10 (CFP-10) อยู่ในตำแหน่ง RD1 region ด้วยเช่นกัน

การตรวจวิธีใหม่ ๆ ในห้องปฏิบัติการ โดยใช้ตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยมาทำปฏิกิริยากับแอนติเจน ของตัวเชื้อมัคโคแบคทีเรีย เช่น early secreted antigen 6 (ESAT6), culture filtrate protein 10 (CFP-10) และวัดปริมาณ interferon gamma (IFN- γ) ที่เกิดขึ้นจาก

การกระตุ้น T-cell การทดสอบวิธีนี้มีความจำเพาะสูง สามารถแยกได้ว่าเป็นการติดเชื้อ *M. tuberculosis* หรือเป็นผลจากการฉีดวัคซีนบีซีจีในอดีต หรือเกิดจากการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ *M. tuberculosis* ให้ค่าความไวร้อยละ 89 และความจำเพาะร้อยละ 98⁶⁻⁸ มีการศึกษาในประเทศเกาหลีที่ประชากรส่วนใหญ่ได้รับวัคซีนบีซีจีมาแล้ว โดยเปรียบเทียบกับ การทดสอบทูเบอร์คิวลินและใช้ค่า cutoff ของทูเบอร์คิวลินที่ 10 มิลลิเมตร พบว่าการวัด IFN- γ ให้ผลที่ถูกต้องกว่า สามารถแยกคนกลุ่มต่าง ๆ ออกจากกันได้ดี (คนที่ไม่มีความเสี่ยงต่อวัณโรค คนที่ไม่มีประวัติสัมผัสวัณโรค คนที่มีประวัติสัมผัสวัณโรค รวมทั้งคนที่มีผลเพาะเชื้อวัณโรค ยืนยัน)⁹ ชุดทดสอบที่มีวางขายในขณะนี้ มี QuantiFERON-TB gold (QFT-G; Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) สำหรับตรวจวัดปริมาณ IFN- γ และ T SPOT-TB test (Oxford Immunotec, Oxford, UK) สำหรับตรวจวัด CD4+ T-cells ที่ถูกกระตุ้นแล้วหลัง IFN- γ โดยตรง แต่ในประเทศไทยยังไม่มีหน่วยงานใดใช้ชุดทดสอบเหล่านี้สำหรับการตรวจหาผู้ติดเชื้อวัณโรคในระยะแฝง

QuantiFERON-TB (QFT) จะใช้น้ำยา PPD เป็นแอนติเจน เพื่อกระตุ้นเม็ดเลือดขาว (CD4+ T-cells) ของผู้ป่วย ที่ครั้งหนึ่งเคยถูกกระตุ้นมาแล้วจากการติดเชื้อวัณโรค ทดสอบโดยใช้เลือด (whole blood) ผู้ป่วยไป incubate กับน้ำยา PPD ทิ้งไว้ข้ามคืนแล้ววัดปริมาณ IFN- γ ที่ปล่อยมาจากเม็ดเลือดขาว (CD4+ T-cells) โดยวิธี ELISA เนื่องจาก PPD เป็นแอนติเจนที่ไม่จำเพาะกับเชื้อ *M. tuberculosis* เท่านั้น ดังนั้นผลการตรวจที่ได้ไม่แตกต่างจากการทำทูเบอร์คิวลิน คืออาจเป็นผลเนื่องมาจากการติดเชื้อ NTM หรือจากการฉีดวัคซีนบีซีจี ก็ได้ ความไวและความจำเพาะจะเท่ากับหรือดีกว่า การทดสอบทูเบอร์คิวลิน QuantiFERON-TB จะช่วยลดผลการทดสอบที่เป็น “บวกลวง” จากการทำทูเบอร์

คิวลินในคนที่เคยได้วัคซีน บีซีจีมาก่อน Food and Drug Administration (FDA) ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ใช้ QuantiFERON-TB (QFT) สำหรับช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคในระยะแฝง ในปี พ.ศ. 2544 แต่หลังจากที่มี QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) ผลิตออกมาใช้ QFT จึงเลิกผลิตให้ใช้ QFT-G ทดแทน เพราะสามารถวินิจฉัยได้ทั้ง active tuberculosis และวัณโรคในระยะแฝง

เมื่อนำ QuantiFERON-TB มาปรับปรุงโดยใช้แอนติเจนที่มาจาก RD1 region (ESAT-6 และ CFP-10) แทนน้ำยา PPD พัฒนามาเป็นการตรวจ QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) สำหรับค้นหาผู้ที่ เป็น latent tuberculosis infection และ active tuberculosis เพื่อใช้แทนการตรวจโดยวิธีทูเบอร์คิวลิน จะให้ผลที่ดีกว่า เพราะแอนติเจน 2 ชนิดนี้มีความจำเพาะต่อ *M. tuberculosis* มากกว่า ดังนั้นแม้ว่าผู้ถูกทดสอบจะได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อน จะไม่มีผลต่อการตรวจโดยวิธีนี้ สามารถแยกผู้ที่ติดเชื้อวัณโรคในระยะแฝงได้ ประสิทธิภาพโดยรวมมีค่าความไวประมาณร้อยละ 90 และความจำเพาะร้อยละ 98⁸ QFT-G ไม่สามารถแยกคนที่ เป็น LTBI และ active tuberculosis ออกจากกันได้ ต้องอาศัยอาการทางคลินิก การตรวจเสมหะ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ มาช่วยในการแยกโรค

การตรวจโดยวิธี QuantiFERON-TB Gold สามารถทดแทนการตรวจโดยวิธี “ทูเบอร์คิวลิน” ได้ทุกกรณี แต่เนื่องจากวิธีนี้ยังใหม่อยู่ ข้อมูลส่วนใหญ่มาจากการศึกษาในผู้ใหญ่ ข้อมูลในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี และข้อมูลในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติยังไม่มี ดังนั้นจึงยังมีข้อจำกัดใช้ในบุคคลบางกลุ่ม ต้องรอให้มีข้อมูลที่เพียงพอก่อนจึงจะนำมาใช้ได้ทั่วไป ปัจจุบันสามารถนำ QFT-G มาใช้สำหรับ “contact investigation” ในผู้ใหญ่ได้ดี รวมทั้งค้นหาผู้ติดเชื้อใหม่สำหรับบุคลากร

ทางการแพทย์ (health care workers) และผู้ป่วยช่วยในการวินิจฉัยวัณโรค (active disease) ได้เมื่อนำไปพิจารณาพร้อมกับข้อมูลอื่น ๆ แต่การตรวจ QFT-G ที่ให้ผลลบไม่สามารถบอกได้ว่าคนคนนั้นไม่มีการติดเชื้อวัณโรคได้ทั้งหมด เพราะคนคนนั้นอาจจะเพิ่งไปได้รับเชื้อมา ต้องรอไปอีกสักระยะหนึ่ง ดังนั้นจึงควรตรวจ QFT-G ซ้ำอีกครั้ง แต่เวลาที่เหมาะสมยังไม่ทราบ ปัจจุบันแนะนำให้ตรวจซ้ำภายใน 8-10 สัปดาห์ต่อมา (หลังจากสิ้นสุดการสัมผัส) ในกรณีที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (ติดเชื้อเอชไอวี โรคเอดส์ รับประทานยาต้านทาน รับประทานยาต้านไวรัสขนาดสูง รับประทาน TNF-antagonists เป็นมะเร็งในระบบเม็ดเลือด ไตวายเรื้อรัง เป็นต้น) จะทำให้ T-cell มีการตอบสนองที่ลดลง จึงมีผลต่อการสร้าง IFN- γ จากการตรวจ QFT-G เช่นเดียวกับการตรวจทูเบอร์คิวลินซึ่งจะให้ผลลบเช่นกัน ดังนั้นการตรวจ QFT-G อาจให้ผลลบได้ทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อวัณโรคอยู่ในขณะนั้นก็ได้ การตรวจ QFT-G ที่ให้ผลบวก ให้ถือว่ามีความสำคัญ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยไม่มีอาการและอาการแสดงใด ๆ ที่บ่งบอกว่าป่วยเป็นวัณโรคก็ต้องตรวจค้นหาเพิ่มเติมว่าไม่ได้ป่วยเป็นวัณโรคที่ active disease อยู่ เพราะคนเหล่านี้ถือว่ามีเชื้อวัณโรคแล้ว ต้องให้การรักษา LTBI หลังจากแยกได้ว่าคนคนนั้นไม่ได้ป่วยเป็นวัณโรคอยู่^{10, 11}

ELISPOT technique (T-SPOT-TB) เป็นการตรวจหาผู้ติดเชื้อวัณโรคในระยะแฝงเช่นเดียวกัน แต่เป็นการตรวจนับ peripheral blood IFN- γ secreting T-cells ที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย ESAT-6 และ CFP-10 แทนการวัด IFN- γ การตรวจนี้มีความไวในการตรวจหาผู้ติดเชื้อวัณโรคในระยะแฝงร้อยละ 85 เมื่อใช้การทดสอบทูเบอร์คิวลินเป็นตัวเทียบ และให้ความไวสูงถึงร้อยละ 96 ในคนที่ป่วยเป็นวัณโรค (active disease) และสูงถึงร้อยละ 100 ในคนที่ป่วยเป็นวัณโรคนอกปอด ส่วนคนปกติที่ไม่ได้สงสัยว่าติดเชื้อวัณโรคและ

เคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาแล้ว ELISPOT จะให้ผลลบ

ปัจจุบัน ELISPOT และ QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) ได้รับการยอมรับให้ใช้สำหรับการตรวจวินิจฉัยวัณโรคในระยะแฝง แทนการทดสอบทูเบอร์คิวลิน ในทุกประเทศแถบยุโรป แต่ในประเทศสหรัฐอเมริกา FDA ยอมรับให้ QFT-G ใช้สำหรับช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคในระยะแฝงและวัณโรคที่ active disease เมื่อ พฤษภาคม 2548 ข้อดีในการตรวจ QFT-G คือตรวจเลือดจากผู้ป่วยเพียงครั้งเดียวทำให้ทราบผลได้ไม่จำเป็นต้องมาอ่านผลการทดสอบอีกครั้งเหมือนกับการทดสอบทูเบอร์คิวลิน เหมาะสำหรับการค้นหาผู้ติดเชื้อวัณโรคในชุมชน และ infection control ในโรงพยาบาลด้วย

ปัญหาการวินิจฉัยวัณโรค (Active tuberculosis)

เครื่องมือที่สำคัญในการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคประกอบด้วยอาการต่าง ๆ ทางคลินิกที่ทำให้เราสงสัยว่าน่าจะเป็นวัณโรค ภาพถ่ายรังสีทรวงอก การตรวจย้อมสีหาเชื้อวัณโรคโดยการย้อม acid-fast bacilli (AFB) การตรวจเพาะเชื้อวัณโรคโดยตรง รวมทั้งวิธีใหม่ในการตรวจหาส่วนประกอบของตัวเชื้อเช่นวิธี nucleic acid amplification (NAA) assay การตรวจ AFB ทำได้ง่ายแต่ให้ความไวและความจำเพาะต่ำ การตรวจเพาะเชื้อใช้เวลาานกว่าจะได้ผลเนื่องจากเชื้อเจริญเติบโตช้า ทำให้การวินิจฉัยว่าเป็น 'active disease' ยาก ส่วนการตรวจ NAA assay และการตรวจวิธีใหม่ ๆ ที่อยู่ในระหว่างการศึกษายอยู่ ดูเหมือนว่ามีประสิทธิภาพดีขึ้นช่วยให้การวินิจฉัย 'active disease' ได้เร็วขึ้น

ประเทศที่กำลังพัฒนา จะมีข้อจำกัดในหลาย ๆ ด้านสำหรับเรื่องการวินิจฉัยวัณโรค จึงนิยมใช้การตรวจเสมหะ AFB เพื่อวินิจฉัยว่าเป็น active disease เป็นหลักเพื่อการให้ยารักษา ทำให้ผู้ป่วยหลาย ๆ คนไม่ได้รับ

การวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคเนื่องจากตรวจเสมหะไม่พบเชื้อทำให้ไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง เพราะผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคมีเพียงร้อยละ 50-70 เท่านั้นที่เสมหะ AFB ให้ผลบวก จึงยังไม่สามารถควบคุมวัณโรคในพื้นที่ได้ ในคนที่ตรวจเสมหะ AFB พบเชื้อถือว่าเป็นตัวแพร่เชื้อวัณโรคที่สำคัญ คนที่ตรวจ AFB ไม่พบเชื้อ (ซึ่งพบในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาพบแพทย์) แต่เป็นวัณโรคอยู่ในขณะนั้นจะทำให้คนเหล่านั้นไม่ได้รับการรักษา และจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลแทรกซ้อนจากวัณโรคตามมา รวมทั้งเพิ่มอัตราการตาย และอาจถูกละเลยในเรื่องการป้องกันการแพร่เชื้อวัณโรคให้กับคนอื่น ๆ ในครอบครัวและชุมชนอีกด้วย

ประเทศที่พัฒนาแล้ว มีเงินทุนมาก และมีเครื่องมือหลายชนิดช่วยการวินิจฉัยโรคได้รวดเร็ว มีห้องสำหรับแยกโรคติดเชื้อที่สมบูรณ์แบบ สำหรับผู้ป่วยโรคติดต่อจะไม่พบปัญหาเรื่องการวินิจฉัยวัณโรคที่ต่ำเกินไป (underdiagnosis) แต่จะมีปัญหาเรื่องการวินิจฉัยวัณโรคที่สูงเกินไป (overdiagnosis) มากกว่า ค่าใช้จ่ายสำหรับการวินิจฉัยวัณโรคสูงมาก ข้อดีคือสามารถให้การวินิจฉัยได้รวดเร็ว ให้การรักษาได้แต่แรกเริ่ม ช่วยลดการแพร่เชื้อ และทำให้มีการพัฒนาเครื่องมือใหม่ ๆ รวมทั้งวิธีการตรวจวินิจฉัยที่ดีขึ้นรวดเร็วขึ้นกว่าเดิมต่อไป เพื่อที่จะค้นหาผู้ที่ติดเชื้อวัณโรคที่หลงเหลืออยู่ให้ได้รับการรักษา

สิ่งที่แพทย์ผู้รักษาทุกคนต้องการคือ การตรวจที่จะสามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยคนนั้นเป็นวัณโรคอยู่ ณ ขณะนั้นจริง ๆ (active tuberculosis) ซึ่งควรเป็นการตรวจที่ง่ายและรวดเร็วใช้เวลาไม่ควรเกิน 1 วัน มีความไวและความจำเพาะสูง ราคาไม่แพง ทุกประเทศทั่วโลกสามารถนำไปใช้ได้ รวมทั้งสามารถบอกได้ว่าเป็นเชื้อที่ดื้อยาหรือไม่ด้วย การตรวจนี้ต้องสามารถแยกได้ว่าเป็นวัณโรคในระยะแฝง หรือเป็นผลจากการฉีดวัคซีน บีซีจี หรือเป็นการติดเชื้อไมโครแบคทีเรียชนิดอื่น ๆ ที่

นอกเหนือจากเชื้อวัณโรคได้ ในปัจจุบันยังไม่มีชนิดของการตรวจหรือเครื่องมือชนิดใดที่สามารถทำได้ดังกล่าวทั้งหมด แต่เริ่มมีการตรวจชนิดใหม่ ๆ ที่สามารถทำได้ตามที่ต้องการข้างต้นได้บ้างแต่ไม่ทั้งหมด อย่างน้อยช่วยแยกวัณโรคในระยะแฝงออกจากวัณโรค (active disease) ได้

ทูเบอร์คิวลิน เดิมมีจุดประสงค์สำหรับช่วยการวินิจฉัยวัณโรค (active disease) แต่เนื่องจากมีข้อจำกัดในเรื่องความจำเพาะที่ต่ำ และยัง cross reactive กับเชื้อ *M. bovis*, NTM และ *M. bovis* BCG และในคนที่ภูมิคุ้มกันทานบกพร่อง หรือคนที่เป็วัณโรคชนิดรุนแรงการตอบสนองต่อการทดสอบทูเบอร์คิวลินจะผิดไป ทำให้การตรวจไม่น่าเชื่อถือ ความไวของการตรวจด้วยทูเบอร์คิวลินในคนที่เป็วัณโรคอยู่ทีร้อยละ 65-94 ขึ้นอยู่กับค่า cutoff ที่ใช้ WHO ศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 1950s พบว่าถ้าใช้ cutoff ที่ 10 มิลลิเมตร ความไวอยู่ที่ร้อยละ 93 แต่ถ้าใช้ cutoff ที่ 14 มิลลิเมตร ความไวอยู่ที่ร้อยละ 78¹² นอกจากนี้ความไวจะน้อยกว่าร้อยละ 50¹³ ในผู้ป่วยที่เจ็บป่วยหนัก หรือเป็นวัณโรคชนิดรุนแรง ดังนั้นทูเบอร์คิวลินมีค่าความไวและความจำเพาะที่ต่ำ ไม่เหมาะสำหรับการวินิจฉัยวัณโรค จึงใช้สำหรับการวินิจฉัยวัณโรคในระยะแฝงแทน

การตรวจเสมหะเพื่อย้อมสี AFB, nucleic acid amplification (NAA assay) หรือส่งเพาะเชื้อ พบว่าเทคนิคในการเก็บเสมหะมีส่วนสำคัญ ในเสมหะนั้นต้องมีเชื้ออยู่ไม่ต่ำกว่า 5,000-10,000 ตัวต่อเสมหะ 1 มิลลิลิตร จึงจะย้อม AFB พบเชื้อ ผู้ป่วยต้องมีการไอชนิดที่มีเสมหะด้วยการเก็บจึงจะได้ผล ควรเก็บเป็นเวลา 3 วัน ติดต่อกัน ความไวในการตรวจนี้อยู่ระหว่างร้อยละ 34-80 ความไวจะสูงในคนที่เป็วัณโรคปอดที่มี cavity และต่ำในคนที่เป็วัณโรคในระยะแรกเริ่มหรือมีการไอไม่มาก ดังนั้นการตรวจเสมหะไม่พบเชื้อไม่สามารถบอกได้ว่าคนคนนั้นไม่ได้ป่วยเป็นวัณโรคอยู่ ต้องใช้วิธี

อื่นช่วยเช่น sputum induction, fiberoptic bronchoscopy, gastric wash

เด็กเล็ก ๆ อายุน้อยกว่า 7-10 ปี เมื่อป่วยเป็นวัณโรคปอดมักไม่ไอ ดังนั้นจึงไม่สามารถบังคับให้เด็กไอเพื่อเก็บเสมหะได้ ต้องเก็บเสมหะในกระเพาะอาหารแทนเพราะเวลากลางคืน เมื่อเด็กนอนหลับจะกลืนเสมหะที่เกิดขึ้นลงไปอยู่ในกระเพาะอาหาร เสมหะที่เกิดขึ้นตลอดทั้งคืนจะค้างอยู่ในกระเพาะอาหาร จึงต้องเก็บเสมหะจากกระเพาะอาหารและต้องเก็บในตอนเช้าหลังจากเด็กตื่นนอนใหม่ ๆ โดยที่ยังไม่ลุกจากเตียง หรือมีกิจกรรมอื่น ๆ เช่น แปรงฟัน หรือ กินนม ก่อนที่ลำไส้จะมีการเคลื่อนไหว (peristalsis) ทำให้เสมหะที่ค้างในกระเพาะอาหารเคลื่อนลงสู่ลำไส้เล็ก การเก็บทำโดยใส่สาย NG-tube ดูดเสมหะออกมาโดยวิธี gastric wash การเก็บเสมหะโดยวิธีนี้ควรให้เด็กนอนค้างคืนในโรงพยาบาลและเก็บเป็นเวลา 3 วัน ในเวลากลางวันอนุญาตให้กลับบ้านได้ จากการศึกษาพบว่าเสมหะที่ได้จากกระเพาะอาหารตอนเช้าในเด็กที่มีอาการของวัณโรคปอดและไม่มีอาการไอ ย้อม AFB ให้ผลบวกร้อยละ 0-20 แต่ถ้าส่งเพาะเชื้อจาก gastric wash 3 วันจะให้ผลบวกสูงถึงร้อยละ 70 ในเด็กเล็ก และร้อยละ 30-50 ในเด็กโต¹⁴ โดยทั่วไปการเพาะเชื้อวัณโรคถึงแม้ว่าจะมีเทคนิคดีอย่างไรก็ตาม ผลบวกที่ได้จากการเพาะเชื้อจะไม่ถึงร้อยละ 50 ในเด็กโตและน้อยกว่าร้อยละ 75 ในเด็กเล็กที่ป่วยเป็นวัณโรค การเก็บเสมหะจากกระเพาะอาหารนี้ถ้าทำอย่างถูกต้องและครบ 3 วันพบว่าให้ผลดีกว่าการทำ fiberoptic bronchoscopy เพียงครั้งเดียว¹⁵

การเหนี่ยวนำให้มีเสมหะ (sputum induction) ในผู้ป่วยที่ไม่ไอ หรือในผู้ป่วยที่ตรวจจากเสมหะที่เก็บโดยวิธีปกติแล้วไม่พบเชื้อ พบว่ามีประสิทธิภาพดีพอ ๆ กับการเก็บโดย gastric wash จากการศึกษาในประเทศที่มีข้อจำกัดในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคเช่น South Africa,

Malawi หรือแม้แต่ประเทศจีน พบว่าเสมหะที่ได้จากการทำ sputum induction ย้อม AFB พบเชื้อสูงขึ้นเป็นร้อยละ 25-42 และเพาะเชื้อวัณโรคได้ผลบวกร้อยละ 33-42¹⁶⁻¹⁸ จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาและอังกฤษ พบว่า sputum induction ไม่ช่วยให้การวินิจฉัยวัณโรคปอดเพิ่มขึ้น ให้ผลบวกเพิ่มขึ้นไม่มาก ในเวลา 1 ปีได้ทำ sputum induction 1,566 ครั้ง ให้ผลบวก AFB 16 ครั้งจากผู้ป่วย 10 คนเท่านั้น ซึ่งไม่คุ้มค่ากับค่าใช้จ่ายในการทำ sputum induction¹⁹ การศึกษาในประเทศแคนาดา พบว่าในผู้ป่วยที่ย้อม AFB ไม่พบเชื้อจากเสมหะ หรือผู้ป่วยที่ไม่ไอ การทำ sputum induction หลาย ๆ ครั้งจะช่วยให้ประสบความสำเร็จในการพบเชื้อมากขึ้นทั้งจากการย้อม AFB (ร้อยละ 64, ร้อยละ 81, ร้อยละ 91, ร้อยละ 98) และการเพาะเชื้อ (ร้อยละ 70, ร้อยละ 91, ร้อยละ 99, ร้อยละ 100) ตามจำนวนครั้งในการทำ 1-2-3-4 ครั้งตามลำดับ²⁰ จากการศึกษาในประเทศที่กำลังพัฒนาและประเทศที่พัฒนาแล้วให้ผลแตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากความชุกของวัณโรคในแต่ละพื้นที่แตกต่างกันมาก ดังนั้นการทำ sputum induction จึงน่าจะมีประโยชน์และคุ้มค่าในประเทศที่มีวัณโรคชุกชุม และมีเครื่องมือช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคที่จำกัด เช่นประเทศไทย เปรียบเทียบวิธีการทำ sputum induction 2 วิธีคือใช้ ultrasonic nebuliser และ Venturi-type face mask ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นวัณโรคปอดที่ไม่ไอ ศึกษาในผู้ป่วย 94 ราย พบว่า ultrasonic nebuliser สามารถเก็บเสมหะได้เพียงพอสูงถึงร้อยละ 93.4 ส่วน Venturi-type face mask ได้เสมหะร้อยละ 71 ($p < 0.001$) ในผู้ป่วย 43 รายที่วินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด มี 39 รายสามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการทำ sputum induction โดยในจำนวนนี้ย้อม AFB ได้ผลบวกร้อยละ 19 ดังนั้นวิธี ultrasonic nebuliser จะประหยัด สะดวก และผู้ป่วยสามารถยอมรับการทำได้ดีกว่าวิธี Venturi-type

face mask²¹

Fiberoptic bronchoscopy (FOB) มีจุดประสงค์ 2 ประการ 1) เพื่อเก็บตัวอย่างสิ่งส่งตรวจในผู้ป่วยที่ไม่สามารถไอได้เอง ช่วยการวินิจฉัยโรค 2) เพื่อการวินิจฉัยที่รวดเร็ว จะได้เริ่มการรักษาทันทีโดยไม่ต้องรอผลเพาะเชื้อซึ่งใช้เวลานาน ขั้นตอนการทำ FOB จะทำหลายอย่างเช่น bronchoalveolar lavage(BAL), bronchial washings (BW), bronchial brushings (BB), transbronchial biopsy (TBB), post-bronchoscopy sputum collection(PBS) จากหลาย ๆ การศึกษาให้ผลที่ตรงกันว่าการทำ FOB สามารถให้การวินิจฉัยวัณโรคปอดได้ดีขึ้นเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะในคนที่ไม่ไอ หรือตรวจเสมหะแล้วไม่พบเชื้อวัณโรค และในผู้ป่วยที่ยังให้การวินิจฉัยไม่ได้หรือไม่แน่ใจในการวินิจฉัย²²

การเพาะเชื้อ *M. tuberculosis* จะต้องมีการมีเชื้อ 10-100 ตัวจึงจะเพาะเชื้อได้ อาหารที่ใช้เพาะเชื้อปัจจุบันมี 3 ชนิดที่ใช้กันอยู่

1) Soloid media: Lowenstein-Jansen เชื้อจะเจริญเติบโตช้า แต่เดิมต้องใช้เวลานาน ปัจจุบันพัฒนาจนทำให้เชื้อโตเร็วขึ้นใช้เวลา 4 สัปดาห์สามารถทราบผลได้ แต่ต้องรอ 6-8 สัปดาห์ จึงจะบอกได้ว่าเชื้อไม่ขึ้น

2) Agar-bases media: Middlebrook 7H10, 7H11

3) Liquid media: Middlebrook 7H12, other broths ใช้เวลาที่สั้นกว่าเพียง 2 สัปดาห์จะทราบผลได้ในตัวอย่างที่ย้อม AFB ให้ผลบวก เพราะใช้ DNA probes เข้ามาช่วย ปัจจุบันนิยมเลี้ยงเชื้อในอาหารเหลว โดยใช้เครื่อง BACTEC™ 460 TB และ BACTEC MB9000 ซึ่งจะตรวจหา ¹⁴CO₂ ที่เกิดขึ้นทำให้ทราบผลได้เร็วขึ้น นอกจากนี้ยังมีเครื่องมือของอีกหลาย ๆ บริษัทใช้สำหรับการเพาะเชื้อวัณโรคโดยตรงเช่น Mycobacterial Growth

Indicator Tube (MGIT nonradiometric method), manual Septi-Chek AFB system, MB/Bac T, Extra Sensing Power (ESP), Myco-ESPCulture System II, BacT/ALERT MB Susceptibility Kit ข้อดีของ broth media คือสามารถตรวจความไวของยา (drug susceptibility) ได้พร้อม ๆ กับการเพาะเชื้อ จึงทราบผลของการเพาะเชื้อพร้อม ๆ กับผลของความไวของยาด้วย

การตรวจโดย nucleic acid amplification (NAA assays) ปัจจุบันพัฒนาให้มีความไวและความจำเพาะดีขึ้นมาก สามารถตรวจเชื้อจากสิ่งส่งตรวจได้โดยตรง มีความไวและความจำเพาะสูง ช่วยในการวินิจฉัยวัณโรค active disease ได้ง่ายขึ้น ต้องการเชื้อจำนวน 10 ตัวก็สามารถตรวจพบได้ ถ้าตรวจจากเสมหะที่ย้อม AFB ให้ผลบวกพบว่าการตรวจโดยวิธี nucleic acid amplification (PCR-based) ให้ค่าความไวที่ร้อยละ 84-92 แต่ถ้าตรวจจากเสมหะที่ย้อม AFB ให้ผลลบให้ค่าความไวที่ร้อยละ 41-75 และมีค่าความจำเพาะโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 96-99²³ ทำให้สามารถวินิจฉัยวัณโรคในคนที่เสมหะ AFB ให้ผลลบได้เพิ่มขึ้น ข้อเสียคือไม่สามารถทำ drug susceptibility เพื่อดูความไวของยาที่ใช้รักษา ชุดตรวจที่ FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกา ยอมรับให้นำมาใช้ได้มี AMPLICOR *M. tuberculosis* (Roche Diagnostic Systems, Inc., Branchburg, NJ) และ Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct (MTD) Test (Gen-Probe, Inc., San Diego, CA)

AMPLICOR ใช้สำหรับสิ่งส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจที่ย้อม AFB ให้ผลบวกเท่านั้น จะตรวจหา DNA โดยวิธี PCR ส่วน MTD จะตรวจหา rRNA ใช้สำหรับสิ่งส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจที่ย้อม AFB ให้ผลบวกเช่นกัน MTD ได้พัฒนาการตรวจรุ่นใหม่เป็น AMTDII หรือ E-MTD สามารถตรวจได้ทั้งสิ่งส่งตรวจที่

ย้อม AFB ให้ผลบวกและผลลบได้ MTD ให้ความไวในการตรวจจากเสมหะที่ AFB บวกเท่ากับร้อยละ 83-98 และร้อยละ 70-81 ในเสมหะที่ AFB ให้ผลลบ ความจำเพาะร้อยละ 98-99 ส่วน AMPLICOR ให้ความไวในการตรวจจากเสมหะที่ AFB บวกเท่ากับร้อยละ 74-92 และร้อยละ 40-73 ในเสมหะที่ AFB ให้ผลลบ ความจำเพาะร้อยละ 93-99 การศึกษาในประเทศ Zambia ใช้ MTD และ Switzerland ใช้ AMPLICOR พบว่ามีความไวเพียงร้อยละ 64 เท่านั้น ทั้ง 2 วิธี^{24,25} ดังนั้นถ้าตรวจจากเสมหะที่ AFB ให้ผลบวก ความไวในการตรวจจากทั้ง 2 วิธีจะดีใกล้ร้อยละ 100 เท่ากัน แต่ถ้าตรวจจากเสมหะที่ AFB ให้ผลลบ E-MTD จะดีกว่าความไวและความจำเพาะจะสูงกว่า AMPLICOR นอกจากนี้ยังมี NAA assays ของอีกหลาย ๆ บริษัทที่มีขายอยู่ รวมทั้งมีการใช้ Real-time PCR และอีกหลายวิธีกำลังศึกษาอยู่

ข้อเสนอแนะในการนำ NAA assays ไปใช้ทางคลินิก

- 1) ถ้าเสมหะ AFB ให้ผลบวก และ NAA assays ให้ผลบวกเช่นกัน น่าจะเป็นวัณโรคปอดจริง
- 2) ถ้าเสมหะ AFB ให้ผลบวก และ NAA assays ให้ผลลบ ควรตรวจอีกครั้งโดยใส่ inhibitors (lysed *M. tuberculosis*) ถ้า AFB ยังให้ผลบวก และ NAA assays ให้ผลลบ แสดงว่าน่าจะติดเชื้อ NTM
- 3) ถ้าเสมหะ AFB ให้ผลลบ E-MTD ให้ผลบวก ให้ตรวจ E-MTD ซ้ำอีกครั้ง ถ้ายังคงให้ผลบวก แสดงว่าน่าจะเป็นวัณโรคปอด
- 4) ถ้าเสมหะ AFB ให้ผลลบ E-MTD ให้ผลลบ ควรเก็บตัวอย่างใหม่มาตรวจซ้ำ ถ้ายังคงให้ผลลบ แสดงว่าไม่น่าจะเป็นวัณโรคปอด

การตรวจ NAA assays จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยวัณโรคในกรณีที่ตรวจ AFB ได้ผลบวก ดังนั้นถ้าอาการทางคลินิกไม่สนับสนุนว่าเป็นวัณโรค และตรวจ AFB ให้ผลลบ ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจ NAA assays แต่ถ้า

อาการทางคลินิกสนับสนุนว่าน่าจะเป็นวัณโรค ถึงแม้ว่า AFB ให้ผลลบก็ควรส่งตรวจ NAA assays ต่อไป^{26,27} ข้อจำกัดในการตรวจ NAA assays ส่วนใหญ่เนื่องมาจากราคาค่าตรวจแพงทำให้ประเทศกำลังพัฒนาไม่สามารถนำไปใช้ได้ และการตรวจที่ให้ผลดี สิ่งส่งตรวจนั้นต้องมีเชื้อวัณโรคที่ยังคงมีชีวิตอยู่จึงจะได้ผลดี ดังนั้นการเก็บตัวอย่างและการส่งมายังห้องปฏิบัติการจึงมีความสำคัญเช่นกัน ข้อเสียอีกประการหนึ่งของ NAA assays คือจะไม่ทราบผลของ drug susceptibility

กรณีเป็นวัณโรคนอกปอด การตรวจโดยย้อมสี AFB และเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ ที่ไม่ใช่ 'respiratory specimens' จะไม่ดีเท่าเสมหะ แต่จำเป็นต้องทำด้วย คนที่เป็นวัณโรคนอกปอดการตรวจเสมหะยังคงมีความจำเป็นต้องทำควบคู่กันไปด้วย เพราะอาจพบว่าเป็นวัณโรคที่ปอดร่วมด้วย ใน non-respiratory specimens โดยรวมการตรวจด้วย MTD หรือ E-MTD มีความไวประมาณร้อยละ 67-100

จากการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการตรวจเพื่อวินิจฉัยวัณโรคด้วยวิธีต่าง ๆ เช่นการเพาะเชื้อ (BACTEC radiometric culture) การตรวจโดย PCR (65kDa antigen) จากการย้อมสี (ZN smear) และการเพาะเชื้อโดยวิธีเดิม (LJ media) ในตัวอย่างจากผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอดและวัณโรคนอกปอด พบว่าความไวในการตรวจโดยการย้อมสี ZN smear เท่ากับร้อยละ 33.79 การเพาะเชื้อโดย LJ medium ซึ่งใช้เวลาเฉลี่ย 24.03 วัน มีความไวร้อยละ 48.9 การเพาะเชื้อโดย BACTEC ใช้เวลาเฉลี่ย 12.89 วัน มีความไวร้อยละ 55.8 ส่วนการตรวจโดยวิธี PCR ใช้เวลาเพียง 1 วันมีค่าความไวที่ร้อยละ 74.4 ค่าความจำเพาะในแต่ละการตรวจนั้นไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$) ดังนั้นการใช้ PCR เพื่อการตรวจวินิจฉัยวัณโรคจะให้ผลที่รวดเร็วและให้ความไวที่ดี²⁸

การตรวจหาปริมาณ IFN- γ โดยใช้แอนติเจน ESAT-6 และ CFP-10 (QFT-G) เป็นการทดสอบเพื่อหาผู้ติดเชื้อวัณโรค (latent tuberculosis infection) เมื่อนำมาใช้สำหรับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคที่ active disease โดยศึกษาในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นวัณโรคจำนวน 82 คน และในคนปกติ 39 คนที่เคยได้รับวัคซีนบีซีจี พบว่ามี 48 คน (ใน 82 คนที่สงสัยเป็นวัณโรค) เป็นวัณโรคที่ active disease ความไวจากการตรวจโดย QFT-G สูงถึงร้อยละ 85 เทียบกับการตรวจโดยย้อมสีเท่ากับร้อยละ 42 และโดยการเพาะเชื้อเท่ากับร้อยละ 59 ถ้าเป็นวัณโรคนอกปอดจะให้ความไวสูงถึงร้อยละ 92 แต่มีค่าความจำเพาะไม่สูงเพียงร้อยละ 60 เท่านั้น ในคนที่ตรวจโดยการย้อมสีและการเพาะเชื้อไม่ขึ้น การตรวจโดย QFT-G จะให้ผลบวกร้อยละ 87 ส่วนในกลุ่มควบคุมพบว่าการตรวจโดย QFT-G ให้ผลบวกเพียง 1 รายจาก 39 ราย คิดเป็นร้อยละ 3 ดังนั้นการตรวจโดยวิธี QFT-G จะมีประโยชน์ในคนที่สงสัยว่าเป็นวัณโรคแต่การตรวจเสมหะ และการตรวจเพาะเชื้อให้ผลลบ²⁹

การตรวจหา adenosine deaminase (ADA) จากน้ำในช่องปอดเพื่อการวินิจฉัยวัณโรค (tuberculous pleuritis) พบว่ามีความไวร้อยละ 92 ความจำเพาะร้อยละ 93^{30,31} การนำ ADA มาตรวจหาวัณโรคที่ตำแหน่งอื่น ๆ ยังไม่เป็นที่ยอมรับ โดยเฉพาะจากน้ำไขสันหลัง พบว่าน้ำจากช่องหัวใจอาจจะช่วยในการวินิจฉัยได้ สรุปว่าการตรวจหา ADA และ IFN- γ มีประโยชน์ในการวินิจฉัยวัณโรคนอกปอด แต่ต้องทำการศึกษาต่อไป

การตรวจหา 55-kDa mycobacterial antigen จากน้ำเหลือง จากน้ำในช่องท้อง หรือจากน้ำไขสันหลัง ด้วยวิธี dot-ELISA โดยอาศัย monoclonal antibody (TB-55mAb) ในผู้ป่วยที่เป็นวัณโรค จากการศึกษาเบื้องต้นพบว่าสามารถตรวจให้ผลบวกได้ถึงร้อยละ 90

ในผู้ป่วยวัณโรคนอกปอด และร้อยละ 87 ในผู้ป่วยวัณโรคปอด ซึ่งอาจจะสามารถนำมาใช้ได้ในอนาคต³²

การตรวจโดยวิธีใหม่เช่น การตรวจหาแอนติเจนของตัวเชื้อ *M. tuberculosis* จากปัสสาวะหรือจากเลือด หรือตรวจหาแอนติบอดีต่อตัวเชื้อ *M. tuberculosis* ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา จนถึงปัจจุบันยังไม่พบวิธีการตรวจที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ได้ทางคลินิก³³

การค้นหาผู้ติดเชื้อวัณโรค (Contact investigation)

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่ร้ายแรง ในอดีตเมื่อ 50-60 ปีก่อน ใครป่วยเป็นวัณโรคจะถูกสังคมรังเกียจเพราะเป็นโรคที่ยังไม่มียารักษา และติดต่อได้ง่ายต้องแยกตนเองออกไปจากสังคม เช่นเดียวกับโรคเอดส์ในระยะแรกเมื่อค้นพบ ผู้ป่วยโรคเอดส์จะถูกสังคมรังเกียจเป็นอย่างมาก ต่อมาเมื่อมีความเข้าใจโรคดีขึ้น ผู้ป่วยวัณโรคและโรคเอดส์จึงสามารถอยู่ร่วมกับคนปกติได้ โดยต้องมีการระวังป้องกันที่เหมาะสม ดังนั้นเมื่อไปสัมผัสกับผู้ป่วยที่เป็นวัณโรค ต้องมีหลักเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับค้นหาผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ โดยมีปัจจัยที่ต้องนึกถึงหลาย ๆ อย่าง ดังต่อไปนี้

ข้อพิจารณาสำหรับ source cases

ตำแหน่งของวัณโรคที่เป็น ถ้าเป็นวัณโรคที่ปอดหรือที่กล่องเสียง จะถือว่ามีความเสี่ยงสูงมากที่จะแพร่เชื้อวัณโรคไปให้บุคคลอื่น^{34, 35} และถ้าตรวจเสมหะ AFB พบเชื้อโอกาสผู้สัมผัสจะติดเชื้อได้สูง ดังนั้นถ้าสัมผัสกับผู้ป่วยประเภทนี้จะถือว่าเป็นผู้สัมผัสใกล้ชิด (close contact) มีความเสี่ยงสูงสุด ส่วนวัณโรคนอกปอดเช่น วัณโรคต่อมน้ำเหลือง วัณโรคกระดูกและข้อ โอกาสที่จะแพร่เชื้อให้ผู้อื่นน้อยมาก ยกเว้นในกรณีที่มีการฟุ้งกระจายของเชื้อวัณโรคจากขบวนการตรวจและรักษาเช่น การล้างแผล ผ่าฝีหนอง หรือตรวจศพ^{36, 37}

ดังนั้นวัณโรคคนนอกปอดส่วนใหญ่แล้วไม่ถือว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะแพร่เชื้อให้ผู้อื่น การสัมผัสลักษณะนี้จะถือเป็นเพียง casual contact ยกเว้นมีวัณโรคที่ปอดร่วมด้วย

การตรวจ AFB ถือเป็นหัวใจสำคัญที่จะช่วยบอกได้ว่าความเสี่ยงในการติดเชื้อเป็นอย่างไร ถ้าเสมหะ AFB ให้ผลบวก ความเสี่ยงจะสูงสุด แต่ถ้าเป็นสิ่งที่ส่งตรวจที่ได้จากการทำ bronchial washing หรือ bronchoalveolar lavage ให้ผล AFB บวก ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูล แต่ให้ถือว่ามีความเสี่ยงสูงเช่นเดียวกับการตรวจเสมหะ³⁸ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มี lung cavity จะแพร่กระจายเชื้อวัณโรคได้ง่ายกว่าผู้ป่วยที่ปอดไม่มี cavity ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ถึงแม้ว่าภาพถ่ายรังสีทรวงอกจะไม่พบความผิดปกติ แต่การตรวจเสมหะ AFB ให้ผลบวกได้สูงถึงร้อยละ 3^{39, 40} พฤติกรรมมีส่วนช่วยให้แพร่เชื้อได้ง่ายขึ้นด้วยเช่น ผู้ป่วยที่มีอาการไอมาก เชื้อวัณโรคที่ปล่อยออกมาจะมีปริมาณมากตามไปด้วย คนที่มีอาชีพร้องเพลง เชื้อวัณโรคจะออกมามากเช่นกัน จึงถือว่ามีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อถ้าไปสัมผัสกับบุคคลเหล่านี้

อายุ ปกติเด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี โอกาสที่จะเป็นแหล่งแพร่เชื้อวัณโรคนั้นน้อยมาก^{41,42} เพราะในเด็กที่เป็นวัณโรคปอดมักไม่ไอ และส่วนใหญ่ไม่มี lung cavity เกิดขึ้นเช่นในผู้ใหญ่ ดังนั้นการสัมผัสกับเด็กด้วยกัน โอกาสที่จะติดเชื้อวัณโรคน้อย⁴³

ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวี ถ้ามีปริมาณ CD4 T-cell ต่ำ เมื่อเป็นวัณโรคแล้วบางครั้งภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่พบผิดปกติ หรือผิดปกติแต่ไม่เหมือนในวัณโรคปอดทั่ว ๆ ไป ทำให้วินิจฉัยวัณโรคได้ช้า จึงเป็นแหล่งแพร่กระจายเชื้อวัณโรคให้บุคคลอื่นได้ง่ายโดยไม่รู้ตัว ดังนั้นจึงต้องนึกถึงการติดเชื้อวัณโรคที่อาจจะมีร่วมด้วยในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีไว้เสมอ

การรักษาที่ได้มา ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม เชื้อวัณโรคมีชีวิตในเสมหะจะลดลงอย่างรวดเร็ว อัตราการติดเชื้อจะลดลงอย่างต่อเนื่อง^{44, 45}

ดังนั้นขณะที่ไปสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรค ต้องนำมาพิจารณาด้วยว่าผู้ป่วยนั้นได้รับการรักษามานานเท่าใด เพื่อดูว่าโอกาสในการติดเชื้อสูงหรือไม่ แต่ถ้าสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคเชื้อดื้อยาจะติดต่อกันนานกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคไม่ดื้อยา⁴⁴

ผู้ป่วยเมื่อป่วยเป็นวัณโรค จะแพร่เชื้อให้กับคนอื่นได้ตั้งแต่เมื่อใดนั้น ระยะเวลาจริง ๆ ไม่ทราบ แต่ผู้เชี่ยวชาญลงความเห็นว่าเป็นประมาณ 3 เดือนก่อนที่จะวินิจฉัยโรคได้ ผู้ป่วยได้แพร่เชื้อให้คนอื่นเป็นที่เรียบร้อยแล้ว ดังตารางที่ 2 และจะหยุดแพร่เชื้อเมื่อใด ต้องพิจารณาหลายปัจจัยดังนี้ 1) การรักษาที่ได้รับ เมื่อให้การรักษาที่เหมาะสม 2) สัปดาห์ไปแล้ว จะถือว่าไม่ติดต่ออีกต่อไป ยกเว้นในกรณีติดเชื้อดื้อยา (MDR-TB) ระยะเวลาที่ติดต่อได้จะนานกว่าปกติ ต้องให้แน่ใจว่ายา รักษาที่ได้ผลดี จึงจะถือว่าไม่สามารถติดต่อได้อีกต่อไป 2) ไม่มีอาการของโรคปรากฏให้เห็น 3) จำนวนเชื้อในเสมหะลดลงต่อเนื่อง ดีที่สุดคือผู้ป่วยวัณโรคปอดจะต้องตรวจเสมหะ AFB ให้ผลลบจำนวน 3 ครั้งติดต่อกันจึงจะถือว่าไม่ติดต่อ ดังนั้นถ้าให้ปลอดภัยสูงสุดผู้ป่วยวัณโรคจะสามารถกลับเข้าไปอยู่ในที่ทำงานปกติหรือในชุมชนที่มีคนจำนวนมากได้ต่อเมื่อตรวจเสมหะ AFB ให้ผลลบจำนวน 3 ครั้งติดต่อกัน (แต่โดยทั่วไป 2 สัปดาห์หลังได้รับยาที่เหมาะสมถูกต้องก็เพียงพอ)

ตารางที่ 2 ระยะเวลาแพร่เชื้อวัณโรค⁴⁶

อาการ เสมหะ CXR AFB + cavity			ระยะแพร่เชื้อ
Yes	No	No	3 เดือนก่อน ที่เริ่มมีอาการ หรือ CXR ผิดปกติเหมือนวัณโรค (ให้นับระยะเวลานานกว่า)
Yes	Yes	Yes	3 เดือนก่อน ที่เริ่มมีอาการ หรือ CXR ผิดปกติเหมือนวัณโรค (ให้นับระยะเวลานานกว่า)
No	No	No	4 สัปดาห์ ก่อนหน้าที่สงสัย
No	Yes	Yes	3 เดือนก่อน การตรวจให้ผลบวก

ต้องสอบถาม source case ถึงเรื่องกิจวัตรประจำวันในแต่ละวันที่ทำ เช่น ไปพบเพื่อนคนใดบ้างก่อนหน้านี้ รวมทั้งเพื่อนร่วมงานมีใครบ้างที่อยู่ใกล้ชิด หรือคนที่ต้องพบบ่อย ๆ รวมทั้งการรับประทานอาหารร่วมกันเป็นประจำ สถานที่ที่ไปเช่น โรงเรียน สถานดูแลคนชรา บ้านพัก หอพัก บ้านญาติ เวลากลางวันนอนร่วมกับใครบ้างในช่วงที่ผ่านมา เพื่อประเมินความเสี่ยงของบุคคลเหล่านั้น เพราะคนเหล่านั้นอาจจะได้รับเชื้อตั้งแต่ 3 เดือนก่อนหน้าที่จะวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค จะได้นำมาตรวจรักษาให้ครบถ้วนทุกคน

ข้อพิจารณาสำหรับ contact case

อายุเป็นปัจจัยสำคัญที่สุด เพราะในเด็กระยะฟักตัวของวัณโรคสั้นกว่าผู้ใหญ่ เมื่อเป็นวัณโรคมักเป็นชนิดที่แพร่กระจายและมีอาการรุนแรง อัตราการตายสูงจากการศึกษาในประเทศบอร์เนียว เด็กอายุ 1-18 ปีที่ได้เคยรับวัคซีนบีซีจีมาแล้ว อัตราการเกิดเป็นวัณโรคสูงสุดในช่วงอายุ 1-4 ปี⁴⁷ ดังนั้นเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีถือเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงสุดที่สุดจึงต้องพิจารณาให้ความสำคัญในลำดับต้น ๆ

ภาวะภูมิคุ้มกันของผู้สัมผัส เป็นที่ทราบดีว่าถ้ามีภูมิต้านทานต่ำเช่น ติดเชื้อเอชไอวี โอกาสที่จะดำเนินโรคต่อไปเป็นวัณโรคจะเร็วกว่าคนที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ประมาณ 35-162 ต่อ 1,000 person-year) และชอบเกิดเป็นวัณโรคนอกปอด ดังนั้นถ้าเป็นไปได้ควรตรวจภาวะติดเชื้อเอชไอวี ด้วยในผู้สัมผัส หรือผู้สัมผัสที่ได้รับยา prednisolone อยู่ (มากกว่า 15 มิลลิกรัมต่อวันนานกว่า 4 สัปดาห์) หรือได้รับยากดภูมิต้านทานชนิดอื่น ๆ รวมทั้งยารักษาโรคมะเร็ง ยา antirejection drugs, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) antagonist เป็นต้น บุคคลเหล่านี้ถือว่ามีความเสี่ยงสูงเช่นกัน จึงต้องให้ความสำคัญในลำดับต้น ๆ

โรคที่ผู้สัมผัสเป็นอยู่ในขณะนั้น (medical risk factors) เช่น เบาหวาน silicosis หรือเคยผ่าตัดทำ gastrectomy, jejunioileal bypass เป็นปัจจัยต้องนำมาพิจารณาด้วย ถ้าผู้สัมผัสมีน้ำหนักน้อย (underweight for their height) ไม่ถือว่ามีความเสี่ยง⁴⁴

ลักษณะการสัมผัส การติดวัณโรคส่วนใหญ่ติดภายในห้องมากกว่า ดังนั้นปริมาณอากาศในห้องเป็นอย่างไร การระบายอากาศดีเพียงใด ถ้าห้องเล็ก ๆ อากาศไม่ระบาย ไม่มีพัดลมดูดอากาศออก ความเสี่ยงจะสูงเพื่อความสะดวก ขนาดของห้องสามารถพิจารณาได้เป็น 4 ขนาด 1) ขนาดประมาณรถยนต์ 2) ขนาดประมาณห้องนอน 3) ขนาดประมาณบ้าน 4) ขนาดใหญ่กว่าบ้าน⁴⁹ ระยะเวลา (duration) ความเข้มข้น (intensity) และความถี่ (frequency) ในการสัมผัส ต้องพิจารณาด้วยเช่น เดินทางในรถยนต์หรือเครื่องบินในแถวเดียวกันหรือห่างกันไม่เกิน 1-2 แถว เป็นเวลานานมากกว่าหรือเท่ากับ 8 ชั่วโมง^{50, 51} จะมีความเสี่ยงสูงกว่าผู้โดยสารคนอื่นที่นั่งห่างออกไป หรือเมื่อรวมระยะเวลาที่สัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ไม่มี cavity เป็นเวลามากกว่า 120 ชั่วโมง ต่อเดือน⁵² ถือว่ามีความเสี่ยงเช่นกัน แต่ทั้งนี้เนื่องจากระยะเวลาในการสัมผัสไม่มีตัวเลขจากการศึกษาบ่งชี้ที่ชัดเจน จึงให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเมื่อมีการสัมผัสวัณโรคเกิดขึ้น ร้อยละ 20-30 จะเป็นวัณโรคในระยะแฝง (LTBI) ร้อยละ 1 เป็นวัณโรค (active tuberculosis)⁵³ โดยที่ร้อยละ 50 จะเกิดเป็นวัณโรคในช่วงปีแรกหลังการสัมผัส ดังนั้นเมื่อมีประวัติการสัมผัสวัณโรคจึงมีความจำเป็นเร่งด่วนที่ต้องสอบสวนโรคต่อไปเพื่อค้นหาผู้ติดเชื้อวัณโรคตามความเสี่ยงของการสัมผัสเพื่อการรักษาที่ถูกต้องแต่เนิ่น ๆ ดังตารางที่ 3

ตาราง 3 ผู้สัมผัสที่มีความเสี่ยงต่อวัณโรค⁴⁶

ความเสี่ยง	สัมผัสกับ pulmonary, laryngeal, pleural TB CXR: cavitory lesion or sputum AFB ผลบวก
สูง	อาศัยในบ้านเดียวกัน อายุน้อยกว่า 5 ปี สัมผัสกับคนที่มวัณโรค เช่น เอชไอวี หรือรับยา กดภูมิคุ้มกัน สัมผัสระหว่างการทำการ bronchoscopy, autopsy, sputum induction สัมผัสในแหล่งที่ชุมชนมีคนรวมกันแน่นหนา เช่น ห้องเรียน หอพัก car pool สัมผัสในสถานภาพแวดล้อมจำกัด / เวลานาน
ปานกลาง	อายุ 5-15 ปี สัมผัสในสถานภาพแวดล้อมจำกัด / เวลาไม่นาน
ความเสี่ยง	สัมผัสกับ pulmonary, pleural TB CXR: abnormal consistent with TB NAA, sputum culture might be positive Sputum AFB ผลลบ
สูง	อายุน้อยกว่า 5 ปี สัมผัสกับคนที่มวัณโรค เช่น เอชไอวี หรือรับยา กดภูมิคุ้มกัน สัมผัสระหว่างการทำการ bronchoscopy, autopsy, sputum induction
ปานกลาง	อาศัยในบ้านเดียวกัน สัมผัสในแหล่งที่ชุมชนมีคนรวมกันแน่นหนา เช่น ห้องเรียน หอพัก car pool สัมผัสในสถานภาพแวดล้อมจำกัด / เวลาจำกัด
ความเสี่ยง	สัมผัสกับ suspected pulmonary TB CXR: abnormal not consistent with TB NAA, sputum culture negative Sputum AFB ผลลบ
ปานกลาง	อาศัยในบ้านเดียวกัน อายุน้อยกว่า 5 ปี สัมผัสกับคนที่มวัณโรค เช่น เอชไอวี หรือรับ ยากดภูมิคุ้มกัน สัมผัสระหว่างการทำการ bronchoscopy, autopsy, sputum induction

เมื่อตรวจสอบข้อมูลต่าง ๆ ครบถ้วนแล้ว ให้ประเมินผู้สัมผัสว่ามีความเสี่ยงระดับใด ถ้าอยู่ในระดับเสี่ยงสูง หรือปานกลาง ให้ตรวจเพิ่มเติมต่อไป ถ้าความเสี่ยงต่ำไม่มีความจำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติม ยกเว้นในกรณีที่ผู้สัมผัสหรือ index case ต้องการ ข้อมูลที่ต้องถามในผู้สัมผัสมีดังนี้

1. ประวัติการป่วยเป็นวัณโรคหรือ LTBI ในอดีต รวมทั้ง การรักษาที่เคยได้รับมาก่อน
2. การทดสอบ ทูเบอร์คูลิน ที่เคยทำมาก่อนหน้านี้ วันที่ทำ รวมทั้งขนาดของรอยนูนที่เกิดขึ้น (ถ้ามี)
3. สอบถามถึงอาการ (symptom) ต่าง ๆ ที่มีในปัจจุบันเช่น ไข้ ไอ เจ็บหน้าอก ไอเป็นเลือด น้ำหนักลด เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร เหงื่อออกกลางคืน
4. โรคประจำตัวที่เป็นอยู่ รวมทั้งยาที่ได้รับเป็นประจำ
5. มีปัญหาทางด้านจิตเวช หรือติดยาเสพติด หรือไม่
6. ชนิดของการสัมผัส ระยะเวลา และความรุนแรง
7. ข้อมูลด้าน sociodemographic factors
8. HIV status ถ้าไม่มี ควร counseling แล้วทำการตรวจ

คนในครอบครัวเป็นวัณโรค

กรณีที่มีคนในบ้านเป็นวัณโรค (active disease) มีเสมหะยอม AFB ให้ผลบวก ถือว่าเป็นวัณโรคระยะติดต่อ ต้องตรวจทุกคนในบ้านเพื่อหาว่ามีใครป่วยเป็นวัณโรคด้วยหรือไม่ จะได้ทำการรักษาต่อไป ส่วนเด็กที่ไม่ได้ป่วยเป็นวัณโรค จะถือว่าเป็นผู้สัมผัสต้องให้การรักษาแบบ “วัณโรคในระยะแฝง” การให้ยารักษาแก่ใครบ้างต้องใช้การตรวจทูเบอร์คูลินมาช่วยในการตัดสินใจ

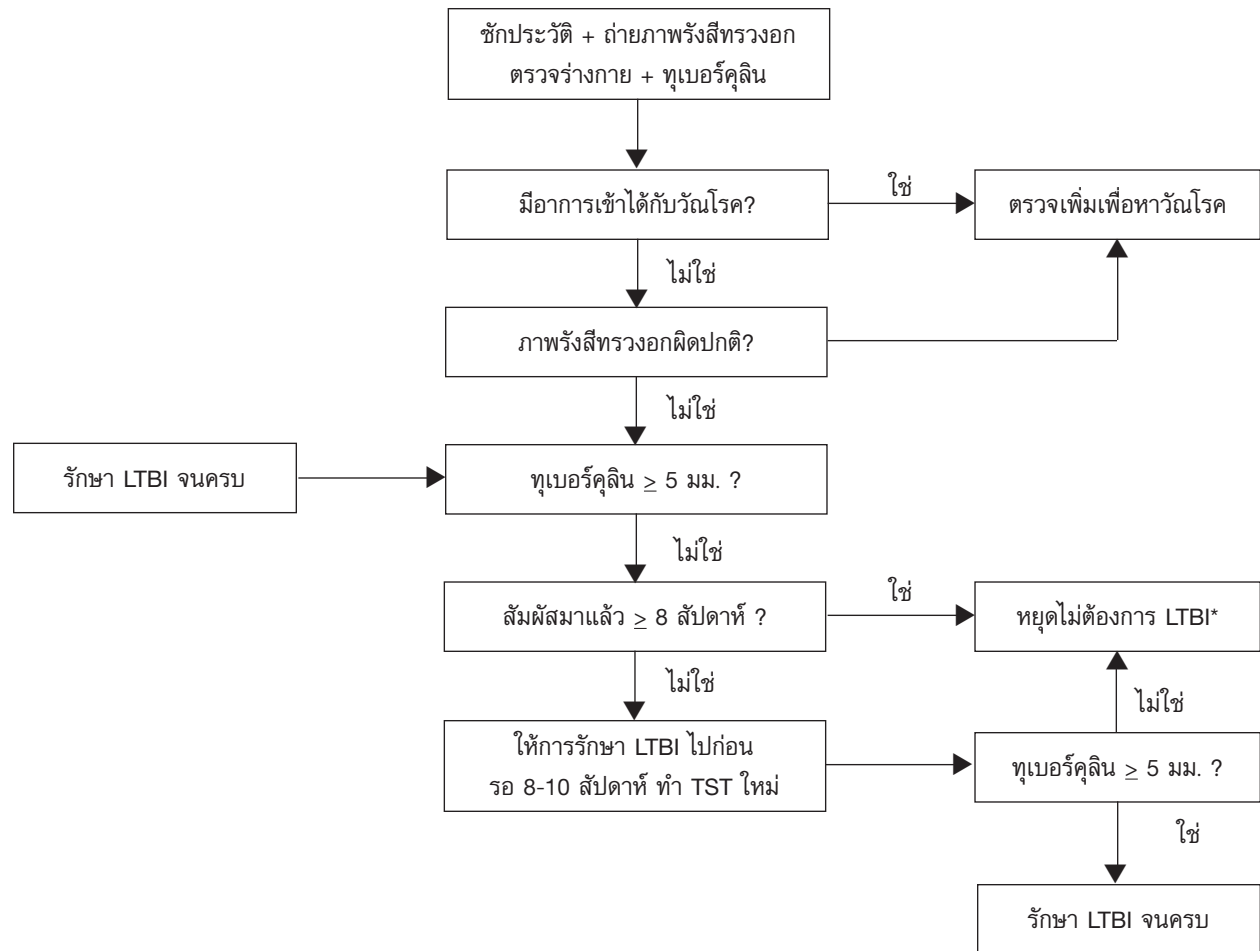
การทดสอบทูเบอร์คูลินจะใช้ “cutoff point” ที่เท่าไรจึงจะแปลผลว่าการทดสอบทูเบอร์คูลินให้ผลบวก

ในกรณีที่เป็น close contact คือสัมผัสกับคนที่ป่วยเป็นวัณโรคในระยะติดต่อ หรือความเสี่ยงของการสัมผัสอยู่ในระดับสูงและปานกลาง ให้ใช้ขนาดรอยุนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตรเป็นเกณฑ์⁵⁴ โดยไม่คำนึงถึงว่าเคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาหรือไม่ เพราะเด็กกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงที่สุดที่จะเป็นวัณโรคต่อไปในอนาคตถ้าไม่ได้รับการรักษา ต้องใช้ค่า cut off point ที่ต่ำเพื่อจะได้เก็บตกทุกคนที่อยู่ในข่ายต้องสงสัยนำมารักษาให้หมด ปกติการทำ 'serial tuberculin testing program' ในบุคลากรกลุ่มเสี่ยงเช่น health care workers ต้องทำ two-step test เพื่อตัดปัญหาเรื่อง booster phenomenon ในอนาคต การทำทูเบอร์คิวลินในผู้สัมผัสที่เป็นสัมผัสครั้งแรกไม่จำเป็นต้องทำ two-step test ก็ได้ เพราะถ้าผลทูเบอร์คิวลินในครั้งที่สองให้ผลบวก (เปลี่ยนจากผลลบ เป็นผลบวก) ต้องถือว่าเป็น recently infection เช่นกัน เพราะมีประวัติสัมผัสชัดเจน

เวลาที่เหมาะสมในการทำทูเบอร์คิวลิน ให้นับจากระยะเวลาที่การสัมผัสสิ้นสุดลง ปฏิกริยาทูเบอร์คิวลินจะให้ผลบวกเร็วสุด 2 สัปดาห์ และนานสุดไม่ควรเกิน 12 สัปดาห์หลังจากได้รับเชื้อ⁵⁵ ดังนั้นถ้าทำทูเบอร์คิวลินครั้งแรกในระยะเวลาเร็วกว่า 8 สัปดาห์หลังสัมผัสและให้ผลลบ ข้อมูลนี้ยังเชื่อถือไม่ได้ต้องทำซ้ำอีก 1 ครั้ง (เมื่อครบ 8-10 สัปดาห์หลังสัมผัส) เพราะในกรณีสัมผัสที่มีความเสี่ยงของการสัมผัสอยู่ในระดับสูงและปานกลาง

CDC ให้ window period ลดลงเหลือ 8-10 สัปดาห์⁵⁵ และถ้าทูเบอร์คิวลินให้ผลบวกในครั้งที่สองให้ถือว่าเป็น recent infection ถ้าเป็นการสัมผัสที่มีความเสี่ยงต่ำ ทูเบอร์คิวลินให้ผลบวกในครั้งที่สองให้ถือว่าเป็น booster phenomenon

สำหรับเด็กเล็ก อายุน้อยกว่า 5 ปีมีประวัติ close contact หรือความเสี่ยงของการสัมผัสอยู่ในระดับสูงและปานกลาง หลังจากที่ได้ตรวจร่างกายแล้วไม่พบว่าป่วยเป็นวัณโรค ถ้าอยู่ในสถานที่ไม่สามารถทำการทดสอบทูเบอร์คิวลินได้ (เฉพาะในประเทศไทย) สามารถให้การรักษาวัณโรคในระยะแฝงได้ทันที เนื่องจากเด็กเหล่านี้มีความเสี่ยงสูงที่จะรับเชื้อวัณโรคมาไม่นาน ในระยะไม่เกิน 5 ปีที่ผ่านมา ซึ่งจะมีความเสี่ยงสูงที่จะป่วยเป็นวัณโรคขึ้นถ้าไม่ได้รับการรักษา ในเด็กเล็ก ๆ เมื่อป่วยเป็นวัณโรคแล้วมักเป็นชนิดแพร่กระจายมีอาการรุนแรง การรักษาระยะแฝงจะได้ประโยชน์มากกว่าแต่ในสถานที่ที่สามารถทำการทดสอบทูเบอร์คิวลินได้ควรทำทูเบอร์คิวลินก่อนการรักษา เพื่อจะเลือกจะให้ยารักษาแก่ใครบ้าง ถ้ารอยุนมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตรถือว่าให้ผลบวกต้องให้ยารักษา 6-9 เดือน ส่วนในรายที่น้อยกว่า 5 มิลลิเมตร ให้ยารักษาไปก่อนแล้วอีก 8-10 สัปดาห์ต่อมาให้ทำทูเบอร์คิวลินซ้ำถ้าเกิน 5 มิลลิเมตร ให้ยาต่อไปจนครบ 6-9 เดือน แต่ถ้ายังให้ผลลบอยู่สามารถหยุดยาได้ แสดงว่าเด็กไม่ได้ติดเชื้อวัณโรค ดูรูปที่ 1

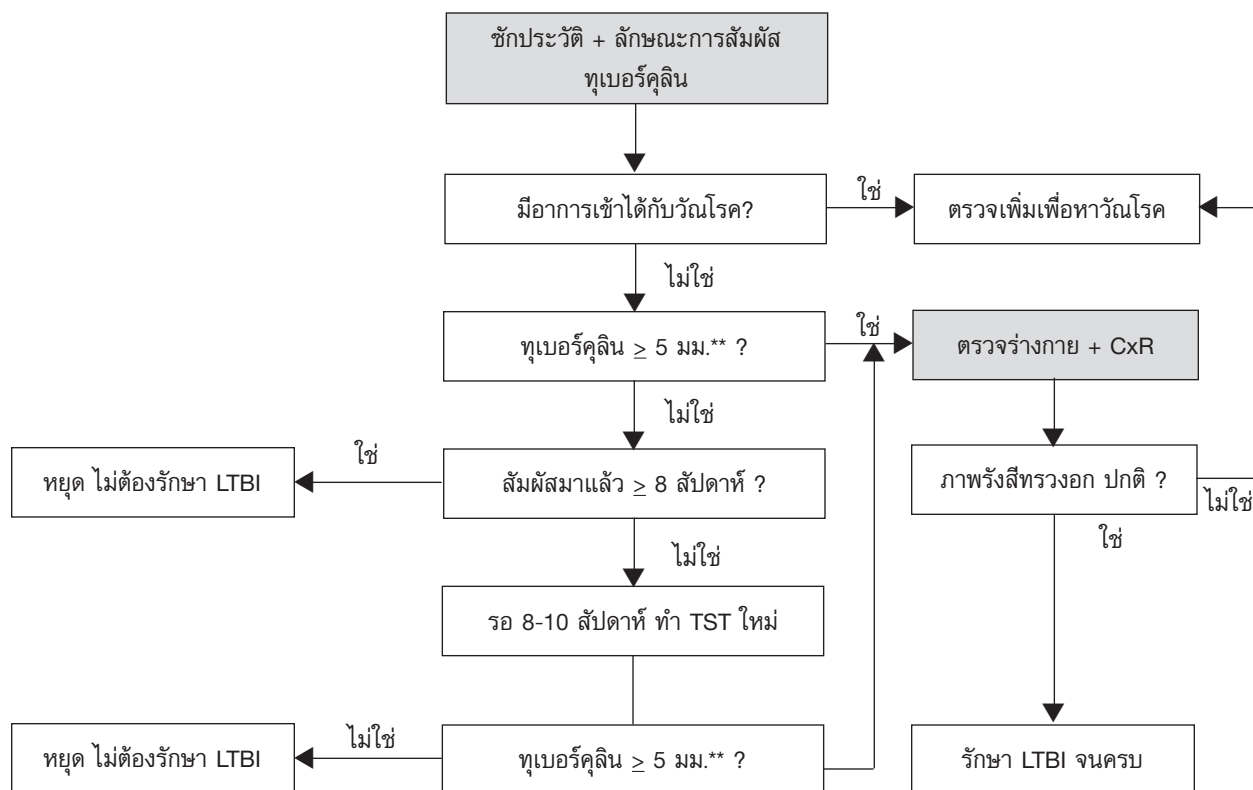
รูปที่ 1 แนวทางการประเมินผู้สัมผัสวัณโรค อายุน้อยกว่า 5 ปี⁴⁶

* ถ้าเป็น immunocompromised contact พิจารณาให้การรักษา LTBI

ส่วนเด็กโตอายุมากกว่า 5 ปี ควรทำทูเบอร์คูลินก่อนเสมอ ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงของการสัมผัสอยู่ในระดับสูงและปานกลาง และให้ใช้ขนาดรอยนูนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตรเป็นเกณฑ์เช่นกัน ถ้าขนาดรอยนูนไม่เกิน 5 มิลลิเมตร ให้สังเกตอาการก่อนโดยไม่ต้อง

ให้ยา เพราะเด็กกลุ่มนี้มีความเสี่ยงไม่สูงเท่าเด็กเล็กในการเกิดเป็นวัณโรค และให้ทำการทดสอบทูเบอร์คูลินซ้ำอีกครั้งหลังจาก 8-10 สัปดาห์ไปแล้ว ถ้าให้ผลบวกจึงเริ่มให้การรักษาที่ยังทันไม่ช้าเกินไป ถ้าให้ผลลบแสดงว่าเด็กไม่ได้ติดเชื้อไม่จำเป็นต้องให้ยารักษา ดูรูปที่ 2

รูปที่ 2 แนวทางการประเมินผู้สัมผัสวัณโรค อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ปี⁴⁶
(มีความเสี่ยงสูงและปานกลาง)

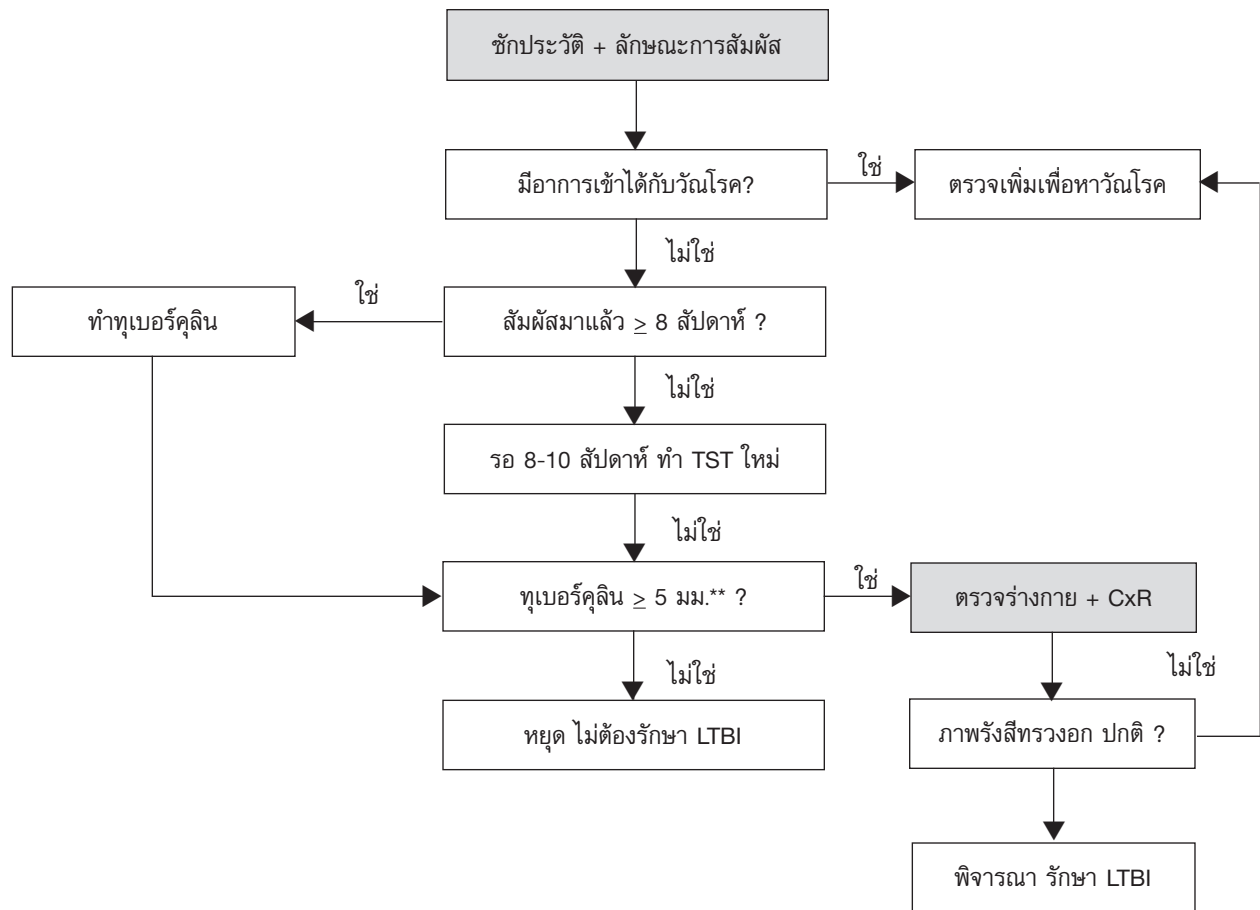


** ประเทศไทย ถ้าเคยได้รับ บีซีจี มาแล้ว ใช้ค่าที่ 15 มิลลิเมตร ถ้าไม่เคยได้ ใช้ค่าที่ 10 มิลลิเมตร

ถ้าไม่ใช่กรณี close contact มีเพียงประวัติว่าสัมผัสกับคนที่เป็นวัณโรคที่ไม่ชัดเจน ระยะเวลาในการสัมผัสไม่แน่นอน เช่น มีเด็กในโรงเรียนเดียวกันกับลูกของตนเองป่วยเป็นวัณโรค เป็นวัณโรคที่ตำแหน่งใดไม่ทราบ และเป็นมานานเท่าใด ได้รับการรักษาหรือเปล่าไม่ทราบเช่นกัน หรือนั่งรถประจำทางที่สงสัยว่ามีผู้ป่วยเป็นวัณโรคร่วมทางด้วย ซึ่งกุมารแพทย์สามารถพบกรณีเช่นนี้ได้บ่อย ๆ ในคลินิกตรวจโรคทั่วไป ลักษณะเช่นนี้ถือว่าการสัมผัสที่มีความเสี่ยงต่ำ ไม่จำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติม ยกเว้นพ่อแม่กังวลมาก แต่ขนาดรอยนูนที่จะนำมาตัดสินใจให้ยารักษาวัณโรคในระยะแฝงจะแตกต่างจากกรณี close contact สำหรับเด็กเล็กอายุ

น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 ปี (ในประเทศไทย) ดูว่าถ้าเคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาแล้ว (ดูจากแผลเป็นบีซีจีหรือประวัติการรับวัคซีนบีซีจีในอดีต) ให้ใช้ค่ารอยนูนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิเมตร แต่ถ้าไม่เคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อนให้ใช้ค่ารอยนูนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตรเป็นเกณฑ์ในการให้ยารักษาวัณโรคในระยะแฝง (ในประเทศสหรัฐอเมริกาใช้ค่าที่ 5 มิลลิเมตร) สำหรับเด็กโตอายุมากกว่า 5 ปี ถ้าเป็นการสัมผัสที่มีความเสี่ยงต่ำ ไม่จำเป็นที่จะต้องตรวจเพิ่มเติมเช่นกัน ถ้าจะตรวจเพิ่มเติมในกรณีที่พ่อแม่เป็นกังวล ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป สามารถใช้เกณฑ์เดียวกับเด็กเล็กได้ดังแสดงในรูปที่ 3

รูปที่ 3 แนวทางการประเมินผู้สัมผัสวัณโรค ที่มีความเสี่ยงต่ำ⁴⁶



** ประเทศไทย ถ้าเคยได้รับ บีซีจี มาแล้ว ใช้ค่าที่ 15 มิลลิเมตร ถ้าไม่เคยได้ ใช้ค่าที่ 10 มิลลิเมตร

สำหรับเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี ขนาดรอยนูนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตร ให้ถือว่าผลทูเบอร์คิวลิน เป็นบวก ดังนั้นถ้ามีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยเป็นวัณโรค ไม่ว่าจะมีความเสี่ยงของการสัมผัสอยู่ในระดับสูงหรือปานกลาง ให้ทำการตรวจเช่นเดียวกันเพื่อหาตัวผู้ป่วยเป็นวัณโรคแล้วหรือยัง ถ้ายังไม่ป่วยเป็นวัณโรคสามารถให้ยารักษาวัณโรคในระยะแฝงได้ทันที ถึงแม้ว่าให้การทดสอบทูเบอร์คิวลินเป็นลบ (น้อยกว่า 5 มิลลิเมตร) เพราะเด็กกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงมาก ๆ ที่จะป่วยเป็นวัณโรคเมื่อได้รับเชื้อวัณโรคมา ระยะเวลาให้ยาต้องให้นาน 9 เดือน

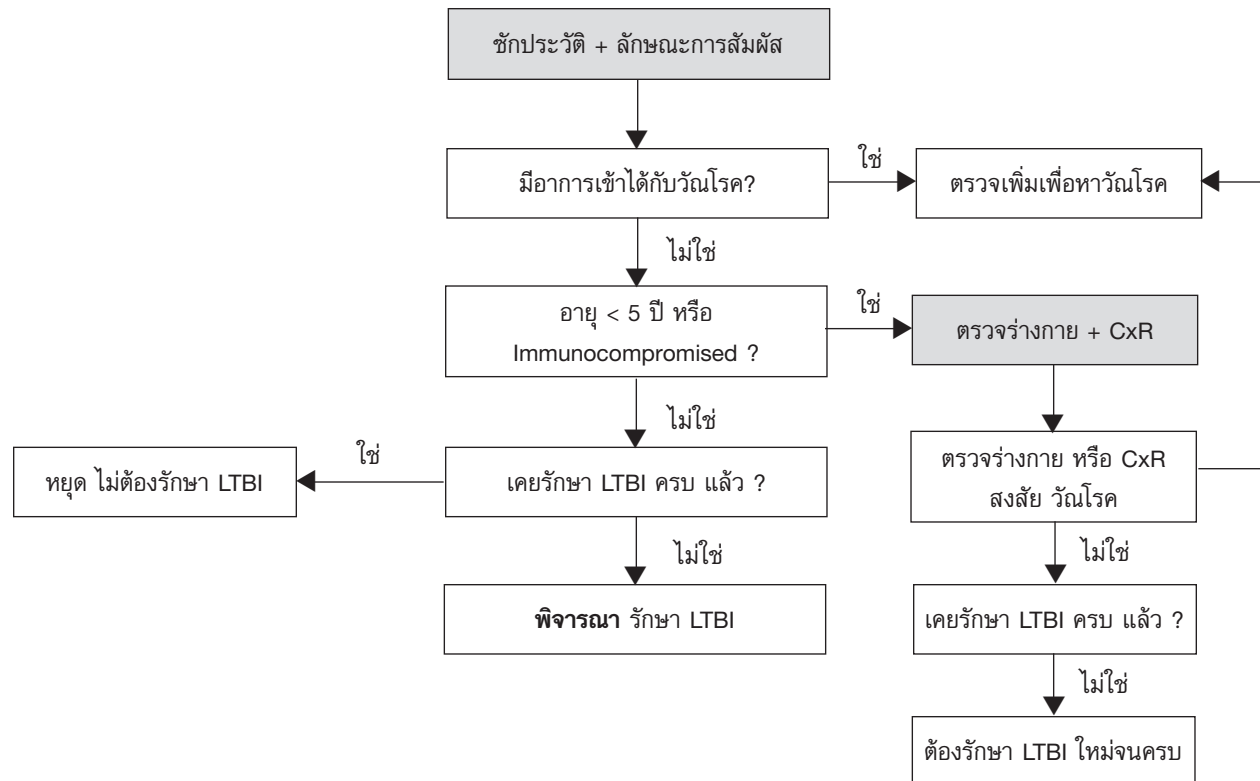
คนที่เป็นวัณโรคในระยะแฝง จะไม่มีอาการป่วยใด ๆ ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่พบว่าเป็น active tuberculosis แต่อาจจะเห็นเป็นลักษณะของการติดเชื้อวัณโรคในอดีต เช่น 1) apical fibronodular infiltration อาจจะมี lung volume loss ร่วมได้ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกลักษณะนี้โอกาสที่จะกลายเป็นวัณโรคต่อไปสูงถึง 2.5 เท่า ถ้าเทียบกับคนที่ติดเชื้อวัณโรคและมีภาพถ่ายรังสีทรวงอกปกติ 2) ภาพถ่ายรังสีทรวงอกแสดงลักษณะวัณโรคปอดที่หายแล้ว (healed primary tuberculosis) เห็นเป็น

calcified solitary pulmonary nodules, calcified hilar lymph nodes, pleural thickening ลักษณะแบบนี้ไม่ถือว่ามีความเสี่ยงที่จะเป็นวัณโรคอีก การดูภาพถ่ายรังสีทรวงอกเพียงครั้งเดียวไม่สามารถบอกโรคได้ทั้งหมด ต้องติดตามดูเป็นระยะ ถ้าพบว่าความผิดปกติที่เห็นจากภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น จำเป็นต้องตรวจเสมหะด้วย เพื่อดูว่าไม่เป็น active tuberculosis เมื่อแยกได้แล้วว่าไม่ได้เป็นวัณโรคอยู่ คนกลุ่มนี้ต้องให้การรักษาลatent tuberculosis infection

ในโรงเรียนอนุบาล หรือสถานรับเลี้ยงเด็กก่อนวัยเรียน ถ้ามีเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5 ปีป่วยเป็นวัณโรค (TB disease) เด็กน่าจะติดวัณโรคมาจากผู้ใหญ่มากกว่า จากเด็กเล็กด้วยกัน เพราะเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5 ปีไม่สามารถแพร่เชื้อวัณโรคให้คนอื่น ๆ รวมทั้งเด็กด้วยกัน⁴³ ควรต้องตรวจผู้ใหญ่ทุกคนในโรงเรียนนั้นด้วย หลังจากหา source case ในครอบครัวแล้ว ส่วนใหญ่ การหา source case พบได้น้อยกว่าร้อยละ 50 ส่วนเด็กเล็กคนอื่น ๆ ในห้องถือว่ามีความเสี่ยงที่จะติดวัณโรคมาจากผู้ใหญ่คนเดียวกันในโรงเรียน ต้องตรวจเพิ่มเติมเพื่อประเมินความเสี่ยงและให้การรักษาที่เหมาะสม ถ้าเด็กเป็นเพียง LTBI การจะตรวจหา source case จะ

ทำต่อเมื่อเด็กคนนั้นอายุน้อยกว่า 2 ปีและมีข้อมูลเพียงพอที่จะติดตามผลได้รวมทั้งมีประโยชน์ต่อการสอบสวนโรคสำหรับในโรงเรียนเด็กโตหรือมหาวิทยาลัย ถ้ามีผู้ป่วยเป็นวัณโรคมักเป็นชนิด adult-form TB ซึ่งมีโอกาสติดต่อได้สูง จึงต้องตรวจทุกคนที่เกี่ยวข้องทั้งที่บ้านและโรงเรียน เพื่อประเมินความเสี่ยงจะได้ทำการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

กรณีที่ผู้สัมผัสเคยทำทูเบอร์คิวลินมาก่อนหน้าและให้ผลบวก ถือว่าเป็นการสัมผัสใหม่ต้องประเมินใหม่เช่นกันว่าขณะนี้มีอาการของวัณโรคหรือไม่ แต่การทำทูเบอร์คิวลินจะไม่มีประโยชน์ในคนกลุ่มนี้ เพราะถ้าครั้งหนึ่งเคยทำแล้วให้ผลบวก ผลบวกนี้จะอยู่ตลอดไปแต่มี wane ได้ จึงไม่ต้องทำทูเบอร์คิวลิน ถ้าตรวจเพิ่มเติมแล้วพบเป็นวัณโรค (active disease) ต้องให้การรักษาวัณโรค ถ้าไม่มีอาการของวัณโรค ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีหรือมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ให้ตรวจร่างกายและถ่ายภาพรังสีทรวงอก กรณีไม่พบความผิดปกติต้องให้การรักษา LTBI ด้วย ถ้าเป็นเด็กโตอายุมากกว่า 5 ปี และไม่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติกรณีเคยได้รับการรักษา LTBI ครบมาแล้วไม่จำเป็นต้องให้การรักษา LTBI อีก กรณีได้รับการรักษาไม่ครบพิจารณาให้การรักษา LTBI ใหม่อีกครั้ง ดูรูปที่ 4

รูปที่ 4 แนวทางการประเมินผู้สัมผัสวัณโรค ที่ครั้งหนึ่ง “ทูเบอร์คิวลิน” เป็นบวก⁴⁶

หมายเหตุ แนวทางการประเมินผู้สัมผัสวัณโรคดังรูปที่ 1- 4 เป็นแนวทางที่แนะนำโดย CDC ของประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งเป็นประเทศที่มีอัตราการเกิดวัณโรคต่ำและประชากรไม่ได้รับวัคซีนบีซีจีเหมือนประเทศไทยหรือในประเทศกำลังพัฒนาอื่น ๆ ดังนั้นขนาดของทูเบอร์คิวลินที่นำมาตัดสินใจในการให้การรักษา LTBI จึงใช้ขนาดที่ 5 มิลลิเมตร ในบุคคลทุกความเสี่ยง ถ้าจะนำมาใช้กับประเทศที่ให้วัคซีนบีซีจีครอบคลุมทั้งประเทศและเป็นประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูงเช่นประเทศไทยจะต้องปรับค่าของขนาดทูเบอร์คิวลินใหม่ ขนาดที่เท่าใดจึงจะเหมาะสม ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านยังมีความเห็นแตกต่างกัน ยังไม่มีข้อสรุป ผู้เขียนแนะนำดังนี้ เด็กที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ปี ให้ใช้ขนาดของทูเบอร์คิวลินที่ 15 มิลลิเมตร กรณีที่เคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อน และ

10 มิลลิเมตร กรณีที่ไม่เคยได้รับวัคซีนบีซีจี ส่วนเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ให้ใช้ขนาดของทูเบอร์คิวลินที่ 5 มิลลิเมตร

การรักษาวัณโรคในระยะแฝง

ก่อนที่จะให้การรักษาวัณโรคระยะแฝงต้องแน่ใจว่าผู้ป่วยไม่ได้เป็นวัณโรค ‘active disease’ อยู่ ยาที่เลือกใช้เป็นตัวแรกคือ isoniazid (INH) ขนาด 5 มก/กก/วัน สูงสุดไม่เกิน 300 มิลลิกรัมต่อวัน INH สามารถให้สัปดาห์ละ 2 ครั้งได้ ต้องใช้ DOT ร่วมด้วย โดยให้ขนาด 15 มก./กก./วัน สูงสุดไม่เกิน 900 มิลลิกรัมต่อวัน การให้ยา INH ควรให้ในขณะท้องว่าง เช่น ก่อนอาหารเช้าในตอนเช้า หรือก่อนนอน และให้นาน 6-9 เดือน ปัญหาที่เกิดขึ้นคือผู้ป่วยได้รับยาไม่ครบในระยะเวลาที่กำหนด มักหยุดยาด้วยตนเองก่อนเสมอ

จึงมีการให้ยาสูตรระยะสั้น 2 เดือน โดยใช้ยา rifampicin ร่วมกับ pyrazinamide (2RZ) ซึ่งได้ผลดี โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ปัญหาที่เกิดขึ้นตามมาคือเมื่อใช้ยาสูตรระยะสั้น 2RZ เกิดผลข้างเคียงจากยาที่รุนแรง เกิดตับวาย มีรายงานผู้ป่วยตายจากการรักษาด้วยยาสูตรนี้ จึงควรเลือกใช้เฉพาะในรายที่คิดว่าถ้าใช้ INH แล้วจะรักษาไม่ครบ 6-9 เดือน และควรอยู่ในความดูแลของผู้เชี่ยวชาญ นอกจากนี้สามารถใช้ยา rifampicin ตัวเดียวเป็นเวลา 4 เดือน ในการรักษา LTBI ได้ การใช้ยา rifampicin ตัวเดียวจะดื้อยาได้ง่าย จึงไม่นิยมใช้ ในประเทศอังกฤษแนะนำให้ใช้ยา INH ร่วมกับ rifampicin เป็นระยะเวลา 3 เดือนสำหรับการรักษา LTBI ได้ผลดีเช่นกัน ขณะนี้มีการศึกษาในประเทศอัฟริกาใต้ ใช้ยา INH ร่วมกับ rifapentine (long acting rifamycin) ให้สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 เดือน (12 doses) ซึ่งถ้าได้ผลดีจะทำให้การรักษา LTBI ประสบความสำเร็จมากขึ้น

กรณีที่สัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคเชื้อดื้อยา มีความจำเป็นต้องทราบผลความไวของยาใน source case ด้วยเพื่อนำมาเลือกยาให้แก่ผู้สัมผัส ถ้าดื้อยา INH ตัวเดียว สามารถเลือกใช้ rifampicin 4 เดือน ถ้าดื้อยา rifampicin ร่วมด้วย (MDR-TB) ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำที่เหมาะสม ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญดีกว่ารักษาเอง ผู้สัมผัสเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายตัวต้องติดตามเป็นเวลา 2 ปีหลังจากรักษา

ปัญหาที่สำคัญอีกประการหนึ่งในการรักษาวัณโรคในระยะแฝงและวัณโรค active disease คือความสม่ำเสมอในการกินยา จึงต้องใช้ DOT มาช่วยทุกครั้ง อาจจะต้องมีการเยี่ยมบ้าน รวมทั้งนับปริมาณยาที่เหลือทุกครั้ง อาจจะให้ incentives ต่าง ๆ เช่นของขวัญ อาหาร หรือของเล่นสำหรับเด็ก เป็นรางวัล เพื่อการรักษาให้ได้ผลดี

การรักษาวัณโรค

ยาที่ใช้รักษาวัณโรคที่เป็น first line สำหรับรักษาวัณโรคที่เชื้อไม่ดื้อยามี 5 ตัวคือ INH, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin ส่วนยาชนิดใหม่ ๆ สำหรับรักษาวัณโรคเช่น flouroquinolones พบว่ายา gatifloxacin และ moxifloxacin ให้ผลดีกว่ายา ofloxacin และ ciprofloxacin ที่ปัจจุบันนิยมใช้กัน⁵⁶ ยา flouroquinolones ถ้าจะให้ได้ผลดีที่สุดต้องมีค่า Cmax / MIC ratio มากกว่าหรือเท่ากับ 8-10 เท่า หรือมีค่า AUC₂₄ / MIC ratio มากกว่าหรือเท่ากับ 100-125 เท่า จึงจะมีค่า bactericidal effect สูงสุดและลดโอกาสที่เชื้อวัณโรคจะดื้อยา flouroquinolones ชนิดต่าง ๆ มีรายละเอียดดังตารางที่ 4⁵⁷

ตาราง 4 เปรียบเทียบยา flouroquinolones

	MIC	Cmax/MIC	AUC ₂₄ /MIC
Ciprofloxacin (250 mg)	0.5-4.0	1-2	10-20
Ofloxacin (400 mg)	1.0-2.0	2	24
Levofloxacin (500 mg)	1	5-7	40-50
Sparfloxacin (400 mg)	0.2-0.50	2	40
Gatifloxacin (400 mg)	0.2-0.25	8.4	68
Moxifloxacin (400 mg)	0.12-0.50	9	96

มียากลุ่มใหม่คือ oxazolidinone (linezolid) มีฤทธิ์ที่ติดต่อเชื้อวัณโรค ส่วนยา PA-824 เป็น nitroimidazopyran compound และในกลุ่มยา metronidazole สามารถฆ่าเชื้อวัณโรคในระยะที่เชื้อแบ่งตัวเร็วและระยะที่เชื้อแบ่งตัวช้า ๆ ได้ดี ซึ่งอาจจะนำมาใช้ได้ในอนาคต⁵⁸ ระยะเวลาการรักษา ในประเทศ

ไทยนิยมใช้ยาสูตรระยะสั้น 6 เดือน แต่มีวัณโรคบางตำแหน่งต้องให้ระยะเวลายาวกว่า 6 เดือน ดังตารางที่ 5 รายละเอียดในเรื่องวัณโรค (active disease) และการรักษาโดยละเอียดจะนำมาเสนอในโอกาสต่อไป

ตาราง 5 ระยะเวลาในการให้ยารักษาวัณโรค⁵⁹

Site	Duration (month)
Lymph node	6
Bone and joint	6-9
Pleural disease	6
Pericarditis	6
CNS, including meningitis	9-12
Disseminated disease	6
Genitourinary	6
Peritoneal	6

เอกสารอ้างอิง

1. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guerin vaccination tell us? Clin Infect Dis. 2000;31:S71-4.
2. Brewer TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature. Clin Infect Dis. 2000;31:S64-7.
3. Horwitz O, Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. Bull World Health Organ 1972;47:49-58.
4. Lifschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. Pediatrics 1965;36:624-627.
5. Rakdanh N, Watanaveeradej V, Simasathien S, Samakoses R, Kerdpanich A. BCG scar formation in infants after first vaccination and after revaccination. 9th Annual meeting of Pediatric Infectious Diseases Society of Thailand. 2005: (abstract-4)
6. Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, Anderson P. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Int J Tuber Lung Dis 2001;5:462-467.
7. van Pinxteren LA, Ravn P, Agger EM, et al. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7:155-160.
8. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-bases assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:59-64.
9. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. JAMA 2005;293: 2756-2761.
10. Mazurek G, Jereb J, LoBue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR 2005;54(RR15):49-55.
11. National Tuberculosis Controllers Association and CDC. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. MMWR 2005; 54(RR15):1-37.
12. Reider HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculin problem from tuberculin surveys. Tuber Lung Dis 1995;76:114-121.
13. Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993;17:968-975.
14. Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. Emerg Infect Dis 1995;1:115-123.
15. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculo-

- sis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 ;11:735-738.
16. Li Lm, Bai LQ, Yang HL, et al. Sputum induction to improve the diagnostic yield in patients with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuber Lung Dis* 1999;3:1137-1139.
 17. Parry CM, Kamoto O, Harries AD, et al. The use of sputum induction for establishing a diagnosis in patients with suspected pulmonary tuberculosis in Malawi. *Tuber Lung Dis* 1995;76:72-76.
 18. Hartung TK, Maulu A, Nash J, et al. Suspected pulmonary tuberculosis in rural South Africa Sputum induction as a simple diagnostic tool ? *Afr Med J* 2002;92:455-458.
 19. Merrick ST, Sepkowitz KA, Walsh J, et al. Comparison of induced versus expectorated sputum for diagnosis of pulmonary tuberculosis by acid-fast smear. *Am J Infect Control* 1997;25:463-466.
 20. Al Zahranik, Al Jahdali H, Poirier L, et al. Yield of smear, culture and amplification tests from repeated sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuber Lung Dis* 2001;5:855-860.
 21. Toubes ME, Blanco M, Barbeyto L, et al. Comparison of two techniques of sputum induction in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:56-60
 22. Yuksekol I, Bal S, Ozkan M, et al. The value of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis. *Tuberk Toraks*. 2003;51: 405-409.
 23. Nachega JB, Chaisson RE. Tuberculosis drug resistance: a global treat. *Clin Infect Dis* 2003;36: S24-S30.
 24. Mbulo GM, Kambashi BS, Kinkese J, et al. Comparison of two bacteriophage tests and nucleic acid amplification for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1342-1347.
 25. Laifer G, Widmer AF, Frei R, et al. Polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis*: impact on clinical management of refugees with pulmonary infiltrates. *Chest* 2004;125:981-986.
 26. Center for Disease Control and Prevention. Update. Nucleic acid amplification tests for tuberculosis. *MMWR* 2000;49:593-594
 27. Sloutsky A, Han LL, Werner BG. Practical strategies for performance optimization of the enhanced Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test. *J Clin Microbiol* 2004;42:1547-1551.
 28. Negi SS, Khan SF, Gupta S, et al. Comparison of the conventional diagnostic modalities, bactec culture and polymerase chain reaction test for diagnosis of tuberculosis. *Indian J Med Microbiol* 2005;23:29-33.
 29. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12: 491-496.
 30. Goto M, Noguchi Y, Koyoma H, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:374-381.
 31. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, et al. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analy *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:777-786.
 32. Attallah AM, Osman S, Saad A, et al. Application of a circulating antigen detection immunoassay for laboratory diagnosis of extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis. *Clin Chim Acta* 2005;356: 58-66.
 33. Singh KK, Dong Y, Hinds L, et al. Combined use of serum and urinary antibody for diagnosis of tuberculosis. *J Infect Dis* 2003;188:371-377.

34. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. *Am Rev Respir Dis* 1962;85: 511-525.
35. Braden CR. Infectiousness of a university student with laryngeal and cavity tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:565-570.
36. Hutton MD, Stead WW, Cauthen GM, Bloch AB, Ewing WN. Nosocomial transmission of tuberculosis associated with draining abscess. *J Infect Dis* 1990; 161:286-295.
37. Templeton GL, Illing LA, Young L, Cave D, Stead WW, Bates JH. The risk for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* at the bedside and during autopsy. *Ann Intern Med* 1995;122:922-925
38. Menzies D. Issues in the management of contacts of patients with active pulmonary tuberculosis. *Can J Public Health* 1997;88:197-201.
39. Perlman DC, El-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1997;25:242-246.
40. CDC. Tuberculosis outbreak in a community hospital-District of Columbia, 2002. *MMWR* 2004; 53:214-216.
41. Lawrence RM. Tuberculosis in children. In: Rom WN, Garay SM, eds. *Tuberculosis*. Boston, MA: Little, Brown, and Company; 1996.
42. Curtis AB, Ridzon R, Volgel R, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999;341:1491-1495.
43. American Academy of Pediatrics/Committee on Infectious Diseases. Tuberculosis. In: Pickering LK, ed. 2000 red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000:595-611.
44. Dietze R, Teixeira L, Rocha LMC, et al. Safety and bactericidal activity of rifazil in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001;45: 1972-1976.
45. Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:323-330.
46. CDC. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. *MMWR* 2005;54 (RR15):1-37
47. Comstock GW, Cauthen GM. Epidemiology of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. New York, NY: Marcel, Inc.;1993
48. Palmer CE, Jablon S, Edwards PQ. Tuberculosis morbidity for young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *Am Rev Tuberc* 1957;76: 517-539.
49. Bailey WC, Gerals LB, Kimerling ME, et al. Predictive model to identify positive tuberculosis skin test results during contact investigations. *JAMA* 2002; 287:996-1002.
50. Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during a long airplane flight. *N Engl J Med* 1996;334:933-938.
51. Rieder HL. Risk of travel-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002;33:1393-1396.
52. Gerald LB, Tang S, Bruce F, et al. A decision tree for tuberculosis contact investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;166:1122-1127.
53. Jereb J, Etkind SC, Joglar OT, Moore M, Taylor Z. Tuberculosis contact investigations: outcome in selected areas of the United States, 1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:S384-90.
54. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid

- among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:490-510.
55. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* June 9, 2000; 49/No. RR-6:1-51.
56. Sander CC. Mechanism responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolones. *Clin Infect Dis* 2001; 32(suppl 1):S1-S8.
57. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3:432-442.
58. Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000; 405:962-966.
59. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603-662.



ประสิทธิภาพของวิธีการล้างปอดด้วยเทคนิค Small volume lavage ในการวินิจฉัยเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยปอดอักเสบที่ติดเชื้อเอชไอวี

ธีรกร ธีรกิตติกุล *

ชายชาญ โพธิรัตน์ *

นิรัชร์ เลิศประเสริฐสุข **

วิไล เบาทรง ***

* หน่วยวิชาโรคระบบการหายใจเวชบำบัดวิกฤต และภูมิแพ้ ภาควิชาอายุรศาสตร์

** ภาควิชาพยาธิวิทยา

*** ห้องปฏิบัติการกลางจุลชีววิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

บทนำ: การวินิจฉัยเชื้อที่เป็นสาเหตุของปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีด้วยการล้างปอดผ่านกล้องตรวจหลอดลมชนิดไฟเบอร์ออปติก (flexible fiber-optic bronchoscopy) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในเวชปฏิบัติ แต่บ่อยครั้งที่ผู้ป่วยหายใจหอบและมีภาวะพร่องออกซิเจนอย่างมาก การล้างปอดด้วยวิธีมาตรฐานต้องใช้น้ำเกลือปริมาณมากซึ่งมีข้อจำกัด เพราะอาจทำให้ผู้ป่วยปอดอักเสบหอบเหนื่อยหรือมีภาวะพร่องออกซิเจนมากขึ้นได้ง่าย หากทำการล้างปอดด้วยน้ำปริมาณน้อย (small volume lavage) โดยคงประสิทธิภาพการวินิจฉัยอาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อนลงได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพการวินิจฉัยของวิธีการดังกล่าว

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบกึ่งหน้าในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ป่วยเป็นปอดอักเสบ และถูกรับไว้เป็นผู้ป่วยใน โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ตั้งแต่เดือน กุมภาพันธ์ ถึง เดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2544 ทุกรายที่เสมหะแรกเริ่มไม่พบเชื้อก่อโรคได้รับการตรวจโดยการล้างปอดผ่านกล้องตรวจหลอดลมชนิดไฟเบอร์ออปติก ด้วยปริมาณน้ำเกลือเพียง 60 มล. ภายในระยะเวลา 72 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เพื่อนำสารน้ำที่ดูดคืนกลับส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาเชื้อที่เป็นสาเหตุ

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 52 รายได้รับการล้างปอดโดยวิธีดังกล่าว พบเชื้อก่อโรค (pathogens) จากสารน้ำล้างที่ดูดคืนกลับ 49 ราย (ร้อยละ 94) การติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อแบบผสมผสาน (mixed

infections) ร้อยละ 31 ส่วนการติดเชื้อเดี่ยวที่พบบ่อยที่สุดคือ วัณโรค และ *Pneumocystis carinii* (ร้อยละ 23 เท่ากัน) ส่วน เชื้อรา แบคทีเรีย พบรองลงไปในจำนวนที่เท่ากัน (ร้อยละ12) ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายจากหัตถการดังกล่าว

สรุป: การล้างปอดด้วยน้ำปริมาณน้อยมีประสิทธิภาพสูงในการวินิจฉัยเชื้อก่อโรคปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีซึ่งจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดกับผู้ป่วย

Abstract: Theerakittikul T*, Pothirat C*, Lertprasertsuke N** and Baosuang W***. Efficacy of small volume bronchoalveolar lavage in diagnosing pneumonia in HIV infected patients. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2006;27:95-102.

Division of Pulmonary Critical care and Allergy, Department of Internal Medicine, **Department of Pathology, *Central Microbiological Laboratory, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand*

Background: The efficacy of bronchoscopy in the diagnosis of pneumonia in HIV-infected patients has been widely accepted. However, the conventional bronchoalveolar lavage (BAL) with 100-200 ml aliquot fluid may compromise patient's respiration especially in the patient with marginal respiratory reserve. This study evaluated the efficacy of small volume BAL in the diagnosis of pneumonia in HIV-infected patients and observed complication from the procedure.

Method: We conducted prospective study from February to July 2001. All adult HIV-infected patients admitted to the hospital with pneumonia that specific pathogens could not be identified initially by sputum examination received BAL with 60 ml aliquot of fluid within 72 hours.

Results: Bronchoscopy was performed in 52 HIV-infected patients with pneumonia. Pathogens were identified from BAL fluid in 49 patients (94%). Sixteen patients had pneumonia caused by mixed pathogens (31%) and the others from single pathogen. In single pathogen group, the most common was *Mycobacterium tuberculosis* (23%) and *Pneumocystis carinii* (23%) whereas fungal and bacterial infections were not infrequent (12%). No serious complications occurred during the procedure.

Conclusion: Small volume bronchoalveolar lavage is effective and safe for diagnosing pneumonia in HIV-infected patients.

บทนำ

ภาวะปอดอักเสบถือเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญ และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตหลักในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี¹ การวินิจฉัยเชื้อก่อโรคอย่างถูกต้องแม่นยำและรวดเร็ว จึงมีความสำคัญในการให้การรักษานี้ ในปัจจุบันแนวทางวินิจฉัยและรักษาภาวะปอดอักเสบที่มีอยู่คือ แนวทางการรักษาปอดอักเสบในชุมชนโดยสมาคมแพทย์โรคทรวงอกสหรัฐอเมริกา², แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบชุมชนโดยสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย³ ตลอดจนแนวทางการรักษาปอดอักเสบในโรงพยาบาลโดยสมาคมแพทย์โรคทรวงอกสหรัฐอเมริกา⁴ ซึ่งไม่ครอบคลุมถึงผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว การล้างปอดด้วยกล้องตรวจหลอดลม (bronchoalveolar lavage) เป็นวิธีการที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยเชื้อก่อโรคปอดอักเสบในผู้ติดเชื้อเอชไอวี⁵⁻⁶ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อตกลงหรือแนวทางการวินิจฉัยที่ชัดเจนโดยเฉพาะปริมาณสารน้ำที่ใช้ในการล้างปอด (aliquot fluids) ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว แนวทางการวินิจฉัยด้วยการล้างปอดที่มีอยู่เป็นของสมาคมแพทย์โรคทรวงอกสหรัฐอเมริกา⁷⁻⁸ ซึ่งทำการศึกษาจากกลุ่มตัวอย่างที่เป็นคนปกติและผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis) โดยปริมาณสารน้ำที่ใช้ในการล้างมากถึง 240 มล. อันอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการล้างปอดโดยเฉพาะภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (hypoxemia) ได้⁹ ซึ่งในทางเวชปฏิบัติแล้วผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อเอชไอวีบางรายมักมีการหายใจหอบเหนื่อยและภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดอยู่ก่อนแล้ว การใช้สารน้ำปริมาณมากร่วมกับการให้ยาก่อนการตรวจ (preprocedure medications) อาทิ ยาคลายกล้ามเนื้อ ยาระงับปวด ยาคลายวิตกกังวล เป็นต้น อาจมีผลทำให้ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดเพิ่มขึ้นอีก กอปรกับผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีซึ่งระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องลง เชื้อก่อโรคในปอดมักมีปริมาณมาก ดังนั้นหากทำการล้างปอดด้วย

สารน้ำปริมาณน้อยซึ่งทำให้ลดระยะเวลาในการทำ, เลี่ยงการให้ยาก่อนการตรวจที่มีผลต่อการหายใจ และสามารถลดภาวะแทรกซ้อนโดยยังคงไว้ซึ่งประสิทธิภาพการวินิจฉัยน่าจะเป็นประโยชน์และได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยมากขึ้น

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพการล้างปอดในการวินิจฉัยภาวะปอดอักเสบจากเชื้อ *Pneumocystis carinii* ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีด้วยสารน้ำปริมาณปกติ (aliquots fluids 60 มล. 3-4 ครั้ง) พบว่าผู้ป่วย 5 ใน 9 รายที่ไม่สามารถทนการล้างปอดจนครบสามารถตรวจพบเชื้อ *Pneumocystis carinii* จากสารน้ำดูดกลับ (effluent fluids) ซึ่งใส่เข้าไปเพียง 60 มล.แรก¹⁰ อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวมิได้รายงานถึงภาวะแทรกซ้อนจากการทำการล้างปอด ระยะเวลาที่ใช้ทำ ตลอดจนประสิทธิภาพในการวินิจฉัยเชื้อก่อโรคอื่นๆ

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพการวินิจฉัยเชื้อก่อโรค, ภาวะแทรกซ้อน และระยะเวลาในการล้างปอดด้วยการใช้สารน้ำล้างปอดปริมาณน้อย (small volume lavage) ในการวินิจฉัยผู้ป่วยปอดอักเสบที่ติดเชื้อเอชไอวี

วิธีการศึกษา

ทำการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ป่วยเป็นปอดอักเสบและถูกปรับไว้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ถึงเดือนกรกฎาคม 2544 จำนวนทั้งสิ้น 94 ราย

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปอดอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีไข้มากกว่า 38.3°C, มีความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกที่เกิดขึ้นใหม่หรือเลวลง และอาการทางคลินิกเข้าได้กับภาวะปอดอักเสบ

มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวและเสมหะแรกรับไม่พบเชื้อก่อโรคจำนวนทั้งสิ้น 52 รายจะได้รับการล้าง

ปอดภายในระยะเวลา 72 ชั่วโมงหลังเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยทุกรายได้รับทราบรายละเอียดของการตรวจและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยมี inform consent

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการพ่นยาชาลิโดเคนความเข้มข้นร้อยละ 4 ปริมาณทั้งสิ้น 60 มล. ด้วยเครื่องพ่นยาละอองฝอย (ultrasonic nebulizer) ก่อนทำการล้างปอดโดยไม่ได้รับยา ก่อนการตรวจชนิดอื่น

ขณะทำการล้างปอดผู้ป่วยจะได้รับออกซิเจนผ่านทางสายให้ออกซิเจนทางจมูก (nasal cannula) ปริมาณลม 3-5 ลิตรต่อนาทีหรือทางหน้ากากชนิดมีถุง (mask with bag) ปริมาณลม 6-10 ลิตรต่อนาทีเพื่อพุงความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (oxygen saturation) ให้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90 พยาบาลผู้ช่วยแพทย์จะทำการบันทึกสัญญาณชีพ ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดก่อนทำ ขณะทำ และหลังเสร็จสิ้นการล้างปอด 30 นาทีตลอดจนเวลารวมที่ใช้และปริมาณสารน้ำดูดกลับในการล้างปอดแต่ละราย

การล้างปอดอาศัยกล้องส่องตรวจหลอดลมชนิดไฟเบอร์ (fiberoptic bronchoscope Olympus รุ่น BF 1T20) โดยผู้รายงานคนแรกเป็นผู้กระทำและจะยกเว้นการใส่ยาชาลิโดเคนผ่านกล้องส่องลงไปหลอดลมเพื่อป้องกันปัญหาการบวมต่อการเพาะเชื้อแบคทีเรียในสารน้ำล้างปอด¹¹ ปลายของกล้องจะใส่เข้าไปจนสุดพอดี (wedged) ถึง bronchopulmonary segment หรือ subsegment ที่พบรอยโรคตรงกับเงาความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอก ในกรณีที่ภาพรังสีทรวงอกพบเงาผิดปกติแบบกระจาย (diffuse pulmonary infiltration) จะทำเช่นเดียวกันกับข้างต้นที่ right middle lobe หลังจากที่ย้ายกล้องอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสมจึงทำการล้างปอดโดยใช้น้ำเกลือปราศจากเชื้อปริมาณ 20 มล. ซึ่งบรรจุอยู่ในกระบอกฉีดยาใส่ผ่าน working channel ของตัวกล้อง

จากนั้นจะทำการดูดกลับสารน้ำเข้ามาเก็บในขวดดักสารน้ำ กระทำเช่นนี้ 3 ครั้งรวมเป็นปริมาณสารน้ำที่ใช้ทั้งสิ้น 60 มล. นำสารน้ำดูดกลับที่ได้มาแบ่งเป็น 2 ส่วน ส่วนแรกนำมาปั่นเพื่อแยกส่วนตกตะกอน (cytocentrifuged BAL fluid) มาย้อมหาเชื้อ ด้วยวิธีการย้อมดังต่อไปนี้ Papanicolau smear, Gram's stain, Ziehl-Neelsen stain, modified acid fast stain, Wright's stain, Mucicarmine stain และ Gomori-methenamine silver stain สารน้ำส่วนที่สองนำไปเพาะเชื้อต่างๆ ดังต่อไปนี้ semiquantitative bacteria culture, culture for fungi และ culture for mycobacteria

ผู้รายงานคนที่ 3 เป็นผู้อ่านผลการย้อมต่างๆ ทั้งหมด และผู้รายงานคนที่ 4 เป็นผู้อ่านผลการเพาะเชื้อทั้งหมด

การวินิจฉัยที่แน่นอน (definite diagnosis) ว่ามีการติดเชื้อในปอดจริงหมายถึง สามารถตรวจพบเชื้อที่เป็นสาเหตุอย่างน้อย 1 ชนิด โดยวิธีการย้อมพบลักษณะจำเพาะของเชื้อและ/หรือการเพาะเชื้อให้ผลบวก โดยมีรายละเอียดของการวินิจฉัยเชื้อแต่ละชนิดดังนี้

การติดเชื้อ Cytomegalovirus คือการย้อมพบลักษณะ cowdry intranuclear inclusion body ใน macrophage จากการย้อมแบบ Papanicolau

การติดเชื้อ *Pneumocystis carinii* (PCP) คือการย้อมพบลักษณะ cyst ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 6 ไมครอนติดสี Gomori-methenamine silver และภายใน cyst พบลักษณะ comma body

การติดเชื้อ *Nocardia* คือการย้อมด้วยวิธี Gram พบลักษณะ branching filament Gram's positive rod และย้อมติดสีแดงเมื่อย้อมด้วยวิธี modified acid fast และ / หรือ การเพาะเชื้อให้ผลบวก

การติดเชื้อ *Mycobacteria* คือการย้อมพบลักษณะเชื้อทรงแท่งติดสีแดงด้วยวิธีการย้อมแบบ Ziehl-Neelsen

และ / หรือการเพาะเชื้อให้ผลบวก

การติดเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* คือการย้อมพบลักษณะ thick wall encapsulated budding yeast form ซึ่ง capsule ย้อมติดสี mucin ด้วยวิธี Mucicarmine และ / หรือ การเพาะเชื้อให้ผลบวก

การติดเชื้อรา *Penicillium marneffei* คือการย้อมพบลักษณะ sausage-like septated yeast form ด้วย การย้อมแบบ Papanicolaou หรือแบบ Wright และ / หรือ การเพาะเชื้อให้ผลบวก

การติดเชื้อแบคทีเรีย คือ การเพาะเชื้อด้วยวิธี semiquantitative พบเชื้อที่ก่อโรค (pathogens) มากกว่าหรือเท่ากับ 10^4 cfu/ml

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยจำนวน 52 รายที่ทำการล้างปอดมีอายุ 18-51 ปี (เฉลี่ย 32.7 ปี) เป็นชาย 30 ราย หญิง 22 ราย

ตารางที่ 1 แสดงผลของการตรวจสารน้ำที่ได้จากการล้างปอด (BAL fluid)

Diagnosis by	No. of patients (%)
Staining $\pm$ culture	46 (88.46)
Culture alone	3 (5.77)

เชื้อก่อโรคที่พบ (ดังตารางที่ 2) มีการติดเชื้อที่พบ บ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อแบบผสมผสาน (mixed infections) ร้อยละ 31 ส่วนการติดเชื้อเดียวที่พบ บ่อยที่สุดได้แก่ วัณโรค และ *Pneumocystis carinii* (ร้อยละ 23 เท่ากัน) ส่วน เชื้อรา แบคทีเรีย พบรองลงไป ในจำนวนที่เท่ากัน (ร้อยละ 12)

ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อแบบผสมผสาน (ดังตารางที่ 3) เชื้อที่พบร่วมกับการติดเชื้อแบบผสมผสานมาก

ได้รับการตรวจด้วยการล้างปอดด้วยเทคนิค small volume lavage พบว่า 49 ราย (ร้อยละ 94.23) สามารถให้การวินิจฉัยได้แน่นอนว่ามีการติดเชื้อในปอดจริง (definite diagnosis) และทราบเชื้อก่อโรค

การนำสารน้ำดูดกลับ (BAL fluid) มาตรวจส่วนใหญ่ (ร้อยละ 88.46) สามารถวินิจฉัยได้จากลักษณะของเชื้อ จากการย้อม โดยอาจมีผลการเพาะเชื้อเป็นบวกร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ มีเพียงร้อยละ 5.77 ที่สามารถให้การวินิจฉัยแน่นอนจากการเพาะเชื้อเพียงอย่างเดียว (ดังตารางที่ 1) ผู้ป่วย 3 รายที่ตรวจไม่พบเชื้อจากการล้างปอดพบว่าเป็นวัณโรค 2 ราย (1 รายพบเชื้อจากการย้อมเสมหะ หลังการล้างปอด, อีก 1 รายได้รับการวินิจฉัยจากการตอบสนองต่อการรักษาด้วยดีด้วยการลองใช้ยาต้านวัณโรครักษา) และเป็นปอดอักเสบจากเชื้อ PCP 1 ราย (มีปอดอักเสบขณะได้ co-trimoxazole prophylaxis พบเชื้อจากการทำ transbronchial lung biopsy)

ที่สุดคือ Cytomegalovirus และ *Nocardia* โดยพบอย่างละ 4/4 ราย (ร้อยละ 100) รองลงไปได้แก่ แบคทีเรีย และ *Penicillium marneffei* พบ 11/16 ราย (ร้อยละ 68.75) และ 4/8 ราย (ร้อยละ 50) ตามลำดับ เชื้อวัณโรคพบ 7/19 ราย (ร้อยละ 36.84), *Cryptococcus neoformans* พบ 1/3 ราย (ร้อยละ 33.33) ส่วน PCP พบร่วมกับการติดเชื้อแบบผสมผสาน 3/15 ราย (ร้อยละ 20)

ตารางที่ 2 แสดงชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุของปอดอักเสบ

Pathogens	No. of patients (%)
Mixed infections	16 (31)
Single pathogen	
TB	12 (23)
PCP	12 (23)
Bacteria	6 (11.5)
Fungi	6 (11.5)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2
<i>Penicillium marneffeii</i>	4

ตารางที่ 3 แสดงการติดเชื้อแบบผสมผสาน (Mixed infections) แบ่งตามชนิดของเชื้อที่พบ

Pathogens	No. of total isolations	Mixed infections cases (%)
Cytomegalovirus	4	4 (100.00)
Nocardia	4	4 (100.00)
Bacteria	16	10 (62.50)
<i>Penicillium marneffeii</i>	8	4 (50.00)
TB	19	7 (36.84)
<i>Cryptococcal neoformans</i>	3	1 (33.33)
PCP	15	3 (20.00)

เมื่อทำการล้างปอดด้วยสารน้ำปริมาณทั้งสิ้น 60 มล. ได้สารน้ำตุกกลับโดยเฉลี่ยเท่ากับ 34.41 มล. (พิสัย 30-50 มล.)

ระยะเวลาในการทำการล้างปอดเฉลี่ยเท่ากับ 7.17 นาที (พิสัย 2-20 นาที)

ภาวะแทรกซ้อน (complications) ที่เกิดขณะทำ (ดังตารางที่ 4) คือ การลดลงของความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (desaturation > 3 %) ในผู้ป่วย 3

ราย (ร้อยละ 5.8) แต่มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 1.9) ที่มีภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ (ต่ำกว่า 90%) ผู้ป่วยจำนวน 8 รายมีอาการหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia : increased heart rate > 10 %) 2 ราย มีการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต (increased blood pressure > 10 mmHg) ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 15 และ 3.8 ตามลำดับ ทุกรายอาการกลับเป็นปกติหลังเสร็จสิ้นการล้างปอด

ตารางที่ 4 ภาวะแทรกซ้อนจากการล้างปอดด้วยเทคนิค small volume

Complications	No. of patients (%)
Desaturation (drops of SpO ₂ > 3 %)	3 (5.8)
Significant hypoxemia (drops of SpO ₂ below 90%)	1 (1.9)
Tachycardia (increased heart rate > 10 %)	8 (15)
Increased blood pressure (> 10 mmHg)	2 (3.8)

วิจารณ์

การวินิจฉัยเชื่อที่เป็นสาเหตุของปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีด้วยการล้างปอดผ่านกล้องตรวจหลอดลมเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในเวชปฏิบัติซึ่งได้รับการยืนยันและเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป⁵⁻⁶ การศึกษาดังกล่าวในประเทศไทยโดย ชัยชาญ โพธิรัตน์ และคณะ⁶ พบว่าการล้างปอดมีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยเชื้อมากกว่าโรคได้ร้อยละ 95.15 อีกทั้งการล้างปอดยังเป็นสิ่งจำเป็นเนื่องจากพบว่าเชื้อมากกว่าโรคในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเป็นการติดเชื้อแบบผสมผสานถึงเกือบร้อยละ 25 และการวินิจฉัยแยกเชื้อมากกว่าโรคโดยอาศัยเพียงลักษณะทางคลินิกหรือการตรวจเสมหะอาจไม่แม่นยำพอ¹ นอกจากนี้การให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะไปก่อนโดยใช้นิพจน์ฐานจากอาการทางคลินิกซึ่งไม่จำเพาะดังที่กล่าวไปแล้วมีผลลดประสิทธิภาพการวินิจฉัยหากต้องมาล้างปอดในภายหลัง¹² ส่งผลให้การรักษาไม่ครอบคลุมเชื่อที่เป็นสาเหตุทั้งหมด อย่างไรก็ตามบ่อยครั้งที่ผู้ป่วยเหล่านี้หายใจหอบและมีภาวะพร่องออกซิเจนอย่างมาก การล้างปอดด้วยวิธีปกติที่ทำโดยทั่วไป⁷⁻⁸ ซึ่งใช้น้ำเกลือปริมาณมากจะมีข้อจำกัด เพราะอาจทำให้ผู้ป่วยหอบเหนื่อยหรือมีภาวะพร่องออกซิเจนมากขึ้น การศึกษาในครั้งนี้ใช้การล้างปอดด้วยน้ำปริมาณน้อย เพียง 60 มล. ได้สารน้ำดูดกลับโดยเฉลี่ยเท่ากับ 34.41 มล. ซึ่งพอเพียงในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าสามารถวินิจฉัยเชื้อมากกว่า

โรคได้ร้อยละ 94.23 ซึ่งใกล้เคียงกับวิธีล้างปอดด้วยวิธีปกติ⁶ โดยการวินิจฉัยเชื้อมากกว่าโรคส่วนใหญ่ได้มาจากการย้อม (ร้อยละ 88.46) ซึ่งทราบผลในเวลารวดเร็ว โดยอาจมีหรือไม่มีผลการเพาะเชื้อช่วยยืนยันภายหลัง มีเพียงส่วนน้อย (ร้อยละ 5.77) ที่ต้องอาศัยรอผลการเพาะเชื้อเพื่อช่วยในการวินิจฉัยเท่านั้น

การใช้สารน้ำทำการล้างปอดปริมาณน้อยส่งผลให้ระยะเวลาที่ใช้ในการทำสั้น (ระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 7.17 นาที) จึงได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยโดยไม่ต้องอาศัยการให้ยาก่อนการตรวจดังได้กล่าวไปแล้ว

ภาวะแทรกซ้อน (complications) ที่เกิดขณะทำการคือ การลดลงของความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดโดยมีเพียง 1 ราย (ร้อยละ 1.9) ที่มีภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ พบเพียงภาวะหัวใจเต้นเร็วและการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตโดยผู้ป่วยทุกรายอาการกลับเป็นปกติหลังเสร็จสิ้นการล้างปอด ซึ่งพบว่ามีจำนวนและความรุนแรงน้อยกว่าที่มีในรายงานจากวิธีการล้างปอดแบบปกติ⁹

สรุป

การล้างปอดด้วยน้ำปริมาณน้อย (small volume lavage) มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยเชื้อมากกว่าโรคปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี กระทำได้สะดวกและรวดเร็ว ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดกับผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, et al. NIH conference: Respiratory disease in the immunosuppressed patients. *Ann Intern Med* 1992; 117:415-431.
2. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adult with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-1754.
3. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบชุมชนในประเทศไทย (สำหรับผู้ใหญ่) ตุลาคม 2544.
4. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
5. Broaddus C, Dake MD, Stulbarg MS, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102:747-752.
6. Pothirat C, Lertprasertsuke N, Tharavichitkul P. Bronchoalveolar lavage of pulmonary infections in HIV seropositive patients. *Thai J Tuberc Chest Dis* 1995; 16:213-220.
7. American Thoracic Society Official Statement. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adult with pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 481-486.
8. The BAL Cooperative Group Steering Committee. BAL constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: s169-s193.
9. Baughman RP, Golden JA and Keith FM. Bronchoscopy, lung biopsy, and other diagnosis procedures. In: Murray JF, Nadel JA eds. *Textbook of respiratory medicine*. Pennsylvania: W.B. Saunders 2000; 725-780.
10. Torrington KG, Finelli MR. Small volume bronchoalveolar lavage used in diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *Chest* 1995; 107:1013-1017.
11. Wimberley N, Faling LJ and Bartlett JG. Fiber-optic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airways secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:337-343.
12. Gracia JD, Miravittles M, Mayordomo C, et al. Empiric treatments impair the diagnostic yield of BAL in HIV-positive patients. *Chest* 1997; 111: 1180-1186.



Community-acquired pneumonia: prevalence of atypical respiratory pathogens

Pavin Durongkaveroj¹, Subharee Suwanjutha², Pisit Janedittakarn³, Yingsak Supanitayanon⁴,
Charn Kiatboonsri², Suchada Voratarach⁵, Mongkol Kunakorn².

¹Rajavithi Hospital, Ministry of Public Health

²Ramathibodi Hospital, Mahidol University

³Police General Hospital

⁴Vajira Hospital

⁵Bhumibol Adulyadej Hospital

Abstract:

Objective: To determine the frequency of infection with *Mycoplasma pneumoniae*, Chlamydia spp., and *Legionella pneumophila* in patients presenting with signs and symptoms of community acquired pneumonia (CAP) at 4 general hospitals and 1 university hospital in Bangkok, Thailand.

Design: A prospective study

Patients: 47 adult patients from January 2002 to December 2002.

Methods: Diagnosis of current infection with atypical pathogens was based on significant changes in antibody titers or persisting high antibody titers together with the presence of bacterial DNA in respiratory secretions (*M. pneumoniae* and Chlamydia spp.) or bacterial antigen in urine (*L. pneumophila* serogroup¹).

Results: Overall, 32% of CAP cases were associated with current infection with atypical respiratory pathogens, with *M. pneumoniae*, Chlamydia spp., and *L. pneumophila* found in 14.9%, 19% and 4.3% of cases respectively. Persisting high antibody titers indicative of past exposures to

M. pneumoniae (titer $\geq 1:160$), *Chlamydia* (titer $\geq 1:512$), and *L. pneumophila* (titer $\geq 1:256$) were seen in 0%, 27.7%, and 59.5% of patients respectively.

Conclusion: This data reveals a high prevalence of atypical pathogens among adults with CAP in Bangkok.

บทคัดย่อ : ปวิณ ดุรงค์เวโรจน์¹, ศุภรี สุวรรณจุฑะ², พิศิษฐ์ เจนดิษฐการ³, ยิ่งศักดิ์ ศุภนิตยานนท์⁴, ชาญ เกียรติบุญศรี², สุชาดา วรทรรค์⁴ และ มงคล คุณากร.² ความชุกของเชื้อโรคผิดปกติแบบในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกิดขึ้นในชุมชน. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2549;27:103-112.

¹โรงพยาบาลราชวิถี, ²โรงพยาบาลรามาธิบดี, ³โรงพยาบาลตำรวจ, ⁴โรงพยาบาลวชิระ, ⁵โรงพยาบาลภูมิพล

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุกของเชื้อ *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp. และ *Legionella pneumophila* ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกิดขึ้นในชุมชน โดยทำการศึกษาในโรงพยาบาล 5 แห่งในกรุงเทพ ตั้งแต่เดือนมกราคมถึงธันวาคม 2545 โดยมีผู้ป่วยทั้งสิ้น 47 ราย

เกณฑ์การวินิจฉัยเชื้อโรคชนิดผิดปกติแบบนี้คือต้องมีการเปลี่ยนแปลงของ antibody titers อย่างน้อย 4 เท่า หรือมี antibody titers สูงอย่างต่อเนื่องร่วมกับการตรวจพบ DNA ของเชื้อ *M.pneumoniae*, *Chlamydia* spp. หรือ พบ antigen ของ *L. pneumophila* ในปัสสาวะ

ผลการศึกษาพบเชื้อโรคชนิดผิดปกติแบบ 32% โดยแยกเป็น เชื้อ *M. pneumoniae* 14.9% เชื้อ *Chlamydia* spp. 19% และ เชื้อ *L. pneumophila* 4.3% การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าปอดอักเสบที่เกิดขึ้นในชุมชนในกรุงเทพ มีความชุกของเชื้อผิดปกติแบบสูง

INTRODUCTION

Community acquired pneumonia (CAP) caused by atypical pathogens cannot usually be differentiated from those caused by other pathogens clinically and radiologically^{1,2}. Serologic testing therefore plays an important role in the diagnosis of atypical pneumonia.

Because *M. pneumoniae*, *Cpneumoniae*, and *Legionella* spp. are fastidious in their growth requirements and their isolation is both time consuming and laborious, serology has traditionally been used for diagnosis of these particular

pathogens. However, the use of serology is limited by the occurrence of cross-reactivity, delayed or abated antibody response, and the inability to differentiate present from past infections especially when only a single serum sample is available.^{8,9} Nonculture methods have been used to demonstrate the presence of bacterial antigen or nucleic acids in respiratory secretions as well as in urine in the case of Legionnaire's disease. Because both *Chlamydia*³ and *Mycoplasma*⁴ have demonstrated asymptomatic pharyngeal carriage, detection of these organisms in respiratory secretions

contaminated by oropharyngeal flora may not always indicate current Chlamydial or Mycoplasma infection. A positive antigen or DNA test corroborated by positive serology would therefore provide stronger evidence of recent infection with these organisms.

This study was designed to determine the rates and clinical manifestations of CAP caused by atypical respiratory pathogens i.e. *Mycoplasma pneumoniae*, Chlamydia spp. (*C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*) and *Legionella pneumophila* using standardized serologic tests, PCR assays for Mycoplasma and Chlamydia and urine antigen detection for Legionnaire.

PATIENTS AND METHODS

Study design

This was a prospective study conducted at five hospitals in Bangkok including Rajavithi Hospital, Police General Hospital, Vajira Hospital, Ramathibodi Hospital and Bhumibol Adulyadej Hospital from January 2002 to December 2002. The study was approved by the committee on human research at each institution and the Public Health Ministry of Thailand.

Patients

Adult patients (≥ 15 years) presenting between January and December 2002 with CAP were enrolled in this study. Both outpatients and hospitalized patients with CAP were included. CAP was defined as: 1) New infiltrates or consolidation on chest radiography that could not be attributed

to some other etiology and 2) Three or more of the followings: cough, acute changes in sputum quality, documented fever or hypothermia within the preceding 24 hours, rales or other clinical evidence of consolidation, leukocytosis, malaise, myalgia and gastrointestinal symptoms.

Subjects with evidence of tuberculosis, nosocomial pneumonia, lung cancer, aspiration pneumonia or bronchiectasis were excluded from the study. Subjects who were HIV positive or who had been hospitalized within 2 weeks prior to consultation were also excluded.

All eligible patients underwent serological testing on paired acute and convalescent-phase sera, urine testing for bacterial antigen in urine, and testing of sputum collected at baseline with polymerase chain reaction (PCR).

Laboratory tests

All laboratory tests were done at Clinical Immunology Laboratory of the Department of Pathology at Faculty of Medicine-Ramathibodi Hospital. To ensure that all centers used a standardized protocol for specimens collection, a training workshop was carried out before the start of the study. A courier service was used to transport all specimens. The external quality assurance system (EQAS) program was carried out twice during the study to assess the competency of laboratory in Chlamydia microimmunofluorescence (MIF) serology and PCR assays. Acute and convalescent (2-4 weeks after acute specimen) sera were collected aseptically for serological testing.

Throat swabs, sputum, nasopharyngeal aspirates, bronchoalveolar lavage or sample of pleural fluid were collected for PCR analysis, and urine were collected for Legionella antigen. Specific antibodies to *M. pneumoniae* were detected using a particle agglutination test (Serodia Myco II, Fujirebriro, Japan), while anti-Chlamydial antibodies were measured using a modified MIF test (Focus Technologies, USA) measuring specific IgG and IgA antibodies to *C. pneumoniae*, *C. psittaci* and *C. trachomatis*. Legionella antibodies were detected by an indirect immunofluorescence antibody test (MarDx Diagnostic Inc, U.S.A.) for IgG antibodies to *L. pneumophila* serogroups 1-7. PCR assays for the detection of *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* nucleic acids were performed with primers targeting the p1 adhesin gene of *M. pneumoniae*¹⁵ and the 16S rRNA gene of *C. pneumoniae*¹⁶. The presence of a PCR product of 209 bp size or 463 bp size on gel electrophoresis was considered indicative of infection with *M. pneumoniae* or *C. pneumoniae*, respectively. For the qualitative detection of *L. pneumophila* serogroup 1 soluble antigen, urine specimens were tested by a microtiter enzyme-linked immunosorbent assay (Biotest-Legionella urine Antigen EIA, Biotest AG, Dreieich, Germany). No attempt was made to analyze concurrent infection with other microbial pathogens like *Streptococcus pneumoniae* or respiratory viruses, as we did not standardize the diagnostic tests for these pathogens.

Criteria for etiologic diagnosis

Current infection with *M. pneumoniae* or Chlamydia spp. or *L. pneumophila* was based on a 4-fold or greater rise in antibody titers between paired acute and convalescent phase sera. Results of single serum samples were excluded from the analysis. In cases where both serum samples showed high antibody titers either $\geq 1:160$ for *M. pneumoniae* or $\geq 1:512$ for *C. pneumoniae* IgG or $\geq 1:256$ for *L. pneumophila*, the presence of Mycoplasmal or Chlamydial DNA in respiratory secretions or Legionella antigen in urine was considered indicative of a current infection. The presence of a positive PCR for *M. pneumoniae* or *C. pneumoniae* or the presence of Legionella Ag in urine in the absence of a positive serologic response was interpreted as possible carriage.

Data analysis

Chi-square or Fischer's exact test was used to determine the significance of difference in proportions between groups. Student's *t*-test was used to compare continuous variables. A *p*-value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Patient characteristics

Fifty-six patients were diagnosed with CAP for this study, of which 47 patients completed the study. Of the 9 patients who did not complete the study, 5 were lost to follow up, 2 patients had

Table 1 Demographic data and clinical presentation of patients with atypical and unspecified pneumonia

Variables	Patients		p Value
	Atypical Pneumonia (n= 15)	Unspecified Pneumonia (n= 32)	
	n (%)	n (%)	
Sex			
Male	9(60)	13(40.6)	0.298
Female	6(40)	19(59.3)	0.391
Outpatient	2(13.3)	10(31.2)	0.189
Inpatient	13(86.6)	22(68.7)	0.361
Open ward	11(73.3)	19(59.3)	0.353
ICU	2(13.3)	3(9.4)	0.682
Signs and Symptoms			
Fever	14(93.3)	31(96.9)	0.575
Dry cough	2(13.3)	7(21.9)	0.488
Productive cough	8(53.3)	25(78.1)	0.083
Chill or rigor	6(40)	10(31.2)	0.555
Chest pain	8(53.3)	12(37.5)	0.306
Dyspnea	11(73.3)	27(84.4)	0.37
Malaise	10(66.6)	23(71.9)	0.716
Myalgia	6(40)	14(45.4)	0.808
Diarrhea	2(13.3)	2(6.2)	0.417
Wheezing	3(20)	4(12.5)	0.501
Rales/ crepitations	13(86.6)	30(93.7)	0.417
Rhonchi	2(13.3)	6(18.7)	0.645
Bronchial breath sound	0(0.0)	1(3.1)	0.489
WBC count			
Leukocytosis > 10,000/cu.mm.	7(46.6)	19(59.3)	0.414
Normal WBC 4,000-10,000/cu.mm.	5(33.3)	11(34.4)	0.944
Leukopenia < 4,000/cu.mm.	2(13.3)	0(0.0)	0.035*
Comorbid			
Congestive heart failure	0(0.0)	3(9.4)	0.22
Diabetes	2(13.3)	6(18.7)	0.645
Asthma	2(13.3)	2(6.2)	0.417
Renal disease	2(13.3)	2(6.2)	0.417
Chronic lung disease	2(13.3)	3(9.4)	0.682
Liver disease	0(0.0)	0(0.0)	-
Others	3(20)	6(18.7)	0.919

active tuberculosis, and 2 patients died. Out of 47 patients, 12 (25.5%) were treated as outpatients and 35 (74.5%) were hospitalized, of which 5 (10.6%) required treatment in ICU. Fifteen (31.9%) patients had underlying diseases (Table 1) e.g. COPD, congestive heart failure, diabetes mellitus, and all patients who required treatment in ICU had underlying diseases.

Comparing atypical and unspecified pneumonia

There was no difference in sex, age, or clinical presentation (Table 1) between patients with atypical and patients with unspecified pneumonia. While there was no difference in white blood cell count, leucopenia was more common in patients with atypical pneumonia. Comparing of chest radiographs showed that mixed interstitial and patchy infiltrations were more common in atypical pneumonia. All other radiological findings were similar.

Table 2 Chest X-ray findings of atypical and unspecified pneumonia

Chest X-ray	Atypical pneumonia (n=15)	Unspecified pneumonia (n = 32)	p Value
	n (%)	n (%)	
Consolidation	3(20)	5(15.6)	0.71
Patchy infiltration	4(26.6)	16(50)	0.132
Interstitial infiltration	0(0.0)	0(0.0)	–
Diffuse Infiltration	2(13.3)	0(0.0)	0.035
Lesions more than 1 lobe	3(20)	10(31.2)	0.422
Pleural effusion	1(6.6)	2(6.2)	0.952

Infections due to atypical pathogens

The rate of infection with atypical pathogens among 47 patients was 32% (Table 3). All of these patients had a 4-fold or greater rise in antibody titers. The rates of current infections with *M. pneumoniae*, Chlamydia spp. and *L. pneumophila* were 14.9% (7 cases), 19% (9 cases) and 4.3% (2 cases) respectively of which 6.4% (3 cases)

were mixed infections (Table 3). Of the three cases of mixed infections, 2 were concurrently infected with *C. pneumoniae* and *M. pneumoniae*, and 1 with *C. pneumoniae* and *L. pneumophila*. All seven patients with *M. pneumoniae* had a 4-fold or greater rise in antibody titers. Four out of these seven positive patients also had positive PCR assays. None of the Chlamydia and Legionella infections had positive results on PCR or EIA.

Table 3 Rates of current infection with *Mycoplasma pneumoniae*, Chlamydia spp. and *Legionella pneumophila*

Etiology	Serology (4 folds rising)	PCR + Serology (4 folds rising)	PCR + Serology (sustained high titer)	*Total
Mycoplasma	3	4	0	7(14.9%)
Chlamydia	9	0	0	9(19.0%)
Legionella	2	0	0	2(4.3%)
				**15(32%)

* Dual infections: Chlamydia + Mycoplasma 2 cases, Chlamydia + Legionella 1 case

** Total cases of atypical pneumonia

Of the 5 patients who needed treatment in ICU, 2 had infections with atypical pathogens and both were *C. pneumoniae*.

Of the 9 Chlamydia infection cases, 8 were of the *C. pneumoniae* subtype, and 1 was *C. psittaci*. There was no difference in clinical or radiologic presentation between the subtypes. The *C. psittaci* positive case was lost to follow up after completion of the study. 4 of the 9 Chlamydia cases had a 4-fold rise in IgA titer, 1 had a 4-fold rise in IgG titer and 4 had a 4-fold rise in both IgG and IgA titer (Table 4).

Table 4 Number of cases with Chlamydia infection diagnosed with 4-fold rising of IgG or IgA, or IgA with IgA antibodies.

Organism	IgG.	IgA.	IgA. + IgA.
C.pneumoniae	1	4	3
C.psittaci	0	0	1
C.Trachomatis	0	0	0

DISCUSSION

Results of this study carried out in 5 hospitals in Bangkok confirmed the importance of atypical respiratory pathogens in the etiology of CAP. This is consistent with data from Wattanathum et al.⁵.

Diagnostic criteria of current infection with atypical pathogen in this study were based on a 4-fold or greater rise in antibody titers between paired acute and convalescent phase sera or persistent high serum titers in both sera together with the presence of Mycoplasma or Chlamydia DNA in respiratory secretion or Legionella antigen in urine. The rate of infections with atypical pathogens in this study was 32% which all had 4-fold rising in antibody titers. In four cases, Mycoplasma DNA was detected in respiratory secretion and all also had 4-fold rising antibody titers. Our study supports the efficacy of PCR assays in the detection of DNA in respiratory secretion (PCR assay) in the early diagnosis of Mycoplasma pneumonia. Neither Chlamydia

DNA in respiratory secretion or *Legionella* urine antigen was detected in any cases, reflecting the insensitivity of these tests for these two pathogens in our study.

Serologic tests for Chlamydia infections in CAP^{10, 11} in most previous studies measured IgG antibody, and currently Chlamydia IgA antibody is widely used to diagnose acute and chronic Chlamydia infections especially in the studies of coronary artery disease associated with Chlamydia infection¹²⁻¹⁴. Our results showed that all but one of the cases positive for Chlamydia infection had measurable changes in IgA antibody levels, compared to only 5 out of 9 cases which had measurable changes in IgG levels. Therefore, in our study the measurement of Chlamydia IgA antibody appears to be more sensitive than IgG antibody. This does not support the findings of Binnedsen et al⁷, who compared the performance of Chlamydia IgG and IgA antibodies and concluded that Chlamydia IgG and IgA antibodies were equally sensitive and specific. At present time, there is no standardization of this Chlamydia IgA test, and additional clinical correlation and further studies have yet to be done.

Of 9 Chlamydia infections, 8 were *Chlamydia pneumoniae* and 1 was *Chlamydia psittaci* which could not be differentiated clinically and radiologically. Unfortunately, this patient lost to follow up after the completion of the study, so

no additional information about specific history related to *C. psittaci* infections⁶ could be obtained.

Diagnostic criteria for atypical pneumonia in some previous studies included high initial antibody titers without 4-fold rising of the titers. Using these additional criteria, the prevalence of CAP caused by atypical respiratory pathogen in this study will be much higher. Diagnostic criteria and laboratory methods should be standardized so that data are comparable.

CONCLUSION

The overall rate of infections with atypical respiratory pathogen in CAP in this study was 32% of which 14.9% were *M. pneumoniae*, 19% were Chlamydia spp. and 4.3% were *L. pneumophila* with 6.4% were co-infection. PCR assay may be useful for early diagnosis of *M. pneumoniae*, while the *C. pneumoniae* and *Legionella* antigen assays in urine are not sensitive. Chlamydia IgA antibody may be more sensitive than the current standard use of Chlamydia IgG antibody measurement with MIF for this atypical respiratory pathogen. The specificity of the use of Chlamydial IgA detection should be further studied. The significance of positive serologic testing for atypical respiratory pathogen should also be further studied by correlation with clinical courses and response to specific antibiotic treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by a grant from Pfizer Inc., New York. We are indebted the following persons who participated in this study: Prof. Liam Chong Kin from the University Malaya Medical Center, Petaling Jaya; Dr. Somkid Oonsamathum, Dr. Piraj Kateruttanakul from the Rajavithi Hospital; Dr. Phanvadee Ratanasumawong from the Police General Hospital; Assoc. Prof. Aroonwan Preuthipan, Dr. Karl Kalavantanich, Dr. Pichet Laouthaiwatthana, Asst. Prof. Kalayanee Attamasirikul from the Ramathibodi Hospital; Wing Commander Thanason Thummakul, and Squadron Leader Taweesak Sirikunalai from the Bhumibol Adulyadej Hospital.

REFERENCES

1. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:397-405.
2. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996; 101:508-516.
3. Blasi F, Cosentini R, Tarsia P. *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13:161-166.
4. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:263-273.
5. Wattanathum A, Chuntima C, Nunthapisud P, et al. Community- acquired pneumonia in Southeast Asia. The microbial differences between ambulatory and hospitalized patients *Chest* 2003; 123:1512-1519.
6. Riantawan P, Nunthapisud P. Psittacosis pneumonia: a case report and review of the literature. *J. Med Assoc Thai* 1996; 79:55-59.
7. Bennedsen M, Berthelsen L, Lind L. Performances of three microimmunofluorescence assays for detection of *Chlamydia pneumoniae* immunoglobulin M, G and A antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002 9:833-839.
8. Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:181-186.
9. Hammerschlag MR. Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* in children: epidemiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:384-390.
10. Kutlin A, Tsumura N, Emre U. Evaluation of *Chlamydia* immunoglobulin IgM, IgG, and IgA r ELISAS Mediac for diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1977;4:213-216.
11. Paldanius M, Bloigu A, Leinonen M. Measurement of *Chlamydia pneumoniae*. specific immunoglobulin A (IgA) antibodies by the microimmunofluorescence (MIF) method: comparison of seven fluorescein-labeled anti human IgA conjugates in an in-house MIF test using one commercial MIF and one enzyme immunoassay kit. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10:8-12.
12. Dorwell SF, Peeling RW, Boman J. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001 15:33:492-503.
13. Boman J, Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: clinical assessment of diagnostic methods and relevance to treatment studies. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:1-20.

14. Ericson K, Saldeen TG, Lindquist O. Relationship of *Chlamydia pneumoniae* infection to severity of human coronary atherosclerosis. *Circulation* 2000 101:2568-2571.
15. Ieven M, Ursi D, Van Bever H, Quint W, Niesters M, Goossens H. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by two polymerase chain reaction and role of *M. pneumoniae* in acute respiratory tract infections in pediatric patients. *J Infect Dis* 1996; 173:1445-1452.
16. Caydos CA, Quinn JC, Eiden JJ. Identification of *Chlamydia pneumoniae* by DNA amplification of the 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol* 1992; 30:796-800.



วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

Thai Journal of Tuberculosis
Chest Diseases and Critical Care

การศึกษาประสิทธิภาพของ Povidone Iodine เปรียบเทียบกับ Tetracycline ในการพ่นปิดโพรง เยื่อหุ้มปอดผู้ป่วยที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง

ศิวศักดิ์ จุทอง พ.บ.

เดือนเพ็ญ ฉันทจิตปรีชา พ.บ.

วรางคณา ฤทธิรักษ์ พ.บ.

กริธา ธรรมคำภีร์ พ.บ.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ:

บทนำ

การใช้ยาหรือสารเคมีเพื่อรักษาอาการหอบเหนื่อยของผู้ป่วยที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งโดยการพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอด (pleurodesis) ปัจจุบันมีข้อมูลประสิทธิภาพของการใช้ Povidone-iodine ในการทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดเพิ่มขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Povidone-iodine ในการทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอด และเปรียบเทียบข้อมูลย้อนหลังกับประสิทธิภาพของยา tetracycline

วิธีการศึกษา

ศึกษาเชิงพรรณนาประสิทธิภาพของ Povidone - iodine ในการปิดพ่นโพรงเยื่อหุ้มปอดผู้ป่วยมีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง ตั้งแต่ 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2546 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2547 โดยการใช้ยา 10% Povidone - iodine 20 มิลลิลิตร ผสมกับ normal saline 80 มิลลิลิตร เข้าไปในโพรงเยื่อหุ้มปอดผ่านทางท่อระบายทรวงอก และประเมินประสิทธิภาพของยาที่ 1 เดือนหลังการรักษา และเก็บข้อมูลย้อนหลังเพื่อประเมิน

ประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยลักษณะเดียวกันด้วยยา tetracycline ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2544 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2545

ผลการศึกษา

ผู้ป่วย 20 รายเข้าเกณฑ์วินิจฉัยเพื่อรักษาโดยการทําพนักปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดแบบ prospective คัดผู้ป่วยออก 9 ราย เนื่องจากเสียชีวิต 4 รายระหว่างการรักษาก่อนจะทําพนักปิดโพรงเยื่อหุ้มปอด ผู้ป่วย 2 ราย มีสารน้ำเยื่อหุ้มปอดน้อย 1 รายเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก ไม่ติดตามการรักษาและผ่าตัดเพื่อปิดพนักโพรงเยื่อหุ้มปอดอย่างละ 1 ราย อายุเฉลี่ย 66 ± 12 ปี ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งชนิด adenocarcinoma (6 ใน 11 ราย) ประสบผลสำเร็จในการทําพนักปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดด้วย Povidone-iodine 9 ใน 11 ราย (ร้อยละ 81.8) มีผลแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ 1 ราย ผู้ป่วยมีอาการปวดเล็กน้อย มีผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาด้วยยา tetracycline 11 ราย ทั้งหมดเป็นมะเร็งชนิด adenocarcinoma ประสบผลสำเร็จในการทําพนักปิดโพรงเยื่อหุ้มปอด 6 ใน 11 ราย (ร้อยละ 54.5) เมื่อเปรียบเทียบผลสำเร็จในการทําพนักปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดระหว่าง Povidone-iodine และ tetracycline พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.36$)

สรุป

การใช้ Povidone-iodine เพื่อทําพนักปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดประสบผลสำเร็จสูง มีความปลอดภัยและมีผลข้างเคียงน้อย แต่การศึกษานี้มีประชากรที่ศึกษาจำนวนน้อย ดังนั้นควรจะมีการศึกษาต่อเนื่องต่อไป

Abstract: Juthong S*, Chantajitprecha D*, Ritthirak W* and Thammakampee K*. Efficacy of Povidone- Iodine and Tetracycline for pleurodesis in malignant pleural effusion, historical comparative study. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Car 2006;27:113-121.

* *Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Songkhla, 90110, Thailand*

Objective: To study the efficacy and safety of Povidone-iodine for the use in pleurodesis in malignant pleural effusion compared with tetracycline.

Method: This is a prospective study in the use of Povidone-iodine for pleurodesis in malignant pleural effusion from May 1, 2003 to October 31, 2004 using a sample of 20 patients in Songklanagarind Hospital, Songkhla, Thailand. A mixture of 20 ml of 10% Povidone-iodine and 80 ml normal saline solution was infused through a tube thoracostomy and then left in the pleural cavity for two hours. The efficacy of Povidone-iodine for pleurodesis was evaluate four weeks after the procedure and compared with the known efficacy of tetracycline in the same procedure. Comparison was made from the results of a retrospective study of tetracycline for pleurodesis between January 1, 2001 to December 31, 2002.

Results: Twenty patients were considered as candidates in this prospective study. Nine patients were excluded for the following reasons; four patients died before pleurodesis, two patients had non-massive pleural effusion, one patient had small cell carcinoma, one patient lost to the follow-up and one patient underwent surgical pleurodesis. Eleven patients were analyzed, with a mean age ($\pm$ SEM) 66 ± 12 years. The most common causes of malignant pleural effusion were adenocarcinoma (six patients). A complete response, with no reaccumulation of fluid during follow-up, was seen in nine patients (81.8%). Minimal pleuritic chest pain was experienced, one patient had a wound infection, and Povidone-iodine was safe for pleurodesis. In the comparative study 11 patients were included from a retrospective study of tetracycline for pleurodesis. All of those patients were adenocarcinoma. A complete response was obtained from six patients (54.5%). We found no significant difference for the efficacy of Povidone-iodine for pleurodesis when compared with tetracycline ($p=0.36$).

Conclusion: We conclude from the study that Povidone-iodine is an effective, safe, readily available and useful for pleurodesis in malignant pleural effusion.

บทนำ

ผู้ป่วยที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดจากโรคมะเร็ง (malignant pleural effusion) สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากมะเร็งปอด รองลงมาคือมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมน้ำเหลือง¹ หลักการรักษาผู้ป่วยที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดจากโรคมะเร็ง คือรักษาแบบประคับประคอง เพื่อบรรเทาและรักษาอาการหอบเหนื่อย¹ การพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ยาหรือสารเคมี (medical pleurodesis) เป็นวิธีการรักษาที่ดีที่สุดและมีประสิทธิภาพสูงสุด เพื่อรักษาอาการหอบเหนื่อย^{1-2, 4-7} ยาและสารเคมีที่นิยมใช้กันมากสำหรับทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดได้แก่ talc, tetracycline และ bleomycin⁸⁻⁹ ในประเทศไทยนิยมใช้ยา tetracycline ในการทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอด พบว่ามีประสิทธิภาพในการทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดประมาณร้อยละ 67 ข้อดีของยา tetracycline คือสามารถหาและเตรียมยาได้ง่าย มีราคาไม่แพง แต่ต้องเตรียมยาที่ห้องปลอดเชื้อ มีผลข้างเคียงน้อย ส่วนใหญ่

ผู้ป่วยมีอาการปวดหลังการทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอด แต่มีบางรายงานการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีอาการปวดมากจนต้องหยุดการศึกษา¹³

ปัจจุบันมีความพยายามที่หาสารเคมีหรือยาเพื่อใช้ทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ราคาถูก หาใช้ได้ง่าย และผลข้างเคียงน้อย มีรายงานการนำยาฆ่าเชื้อ Povidone-iodine ที่มีใช้แพร่หลายในชีวิตประจำวัน พบว่ามีประสิทธิภาพในการทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอด ร้อยละ 96¹⁴ ซึ่งเป็นรายงานของยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในปัจจุบัน ยานี้มีข้อดีคือ หาได้ง่าย ราคาถูก มีผลข้างเคียงน้อย และมีประสิทธิภาพดี แต่มีรายงานการศึกษาเพียง 3 รายงาน และยังมีจำนวนผู้ป่วยน้อย¹⁴⁻¹⁶ จากการศึกษาของ Olivares-Torres และคณะ¹⁴ พบว่า Povidone - iodine มีประสิทธิภาพดี (ร้อยละ 96) จากจำนวนผู้ป่วย 52 ราย แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 77) ทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ยาเข้าไปในโพรงเยื่อหุ้มปอดด้วยวิธี thoracoscopy มี

ผู้ป่วยส่วนน้อย (ร้อยละ 23) ที่ทำพิกัดโพรงเยื่อหุ้มปอดโดยใส่ยาทางท่อระบายทรวงอก (chest tube) ในประเทศไทย อภิชาติและพูนเกษม¹⁶ รายงานการศึกษาผู้ป่วย 12 ราย ทำพิกัดโพรงเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ Povidone-iodine ได้ผลดี ร้อยละ 83 มีผลข้างเคียงน้อย แต่การศึกษานี้ใช้ยา 10% Povidone-iodine ปริมาณ 20 มิลลิลิตร ใน normal saline 30 มิลลิลิตร ใส่เข้าไปในโพรงเยื่อหุ้มปอด โดยทำซ้ำเป็นเวลา 3 วัน

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของมะเร็งที่แพร่กระจายที่เยื่อหุ้มปอด

ชนิด (Cell type)	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา (คน)	
	Povidone iodine	Tetracycline
Adenocarcinoma	6	11
Non-small cell carcinoma	2	0
Squamous cell carcinoma	1	0
Poorly differentiated carcinoma	1	0
Anaplastic large cell carcinoma	1	0

วิธีการศึกษา

Study Design

เป็นการศึกษาแบบ comparative prospective study with historical control ประสิทธิภาพของยา Povidone-iodine ในการทำพิกัดโพรงเยื่อหุ้มปอดเพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งที่ได้รับการรักษาในแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยใน ตั้งแต่ 1 พฤษภาคม 2546 ถึง 31 ตุลาคม 2547 ผู้ป่วยทุกคนลงลายมือชื่อยินยอมก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา และประเมินประสิทธิภาพการรักษาของยา Povidone-iodine โดยใช้อาการทางคลินิกและภาพรังสีทรวงอก เมื่อครบ 4 สัปดาห์หลังจากการรักษา และเก็บข้อมูลย้อนหลังเพื่อดูประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยลักษณะเดียวกันด้วยยา tetracycline โดยรวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาดังแต่ 1 มกราคม 2544 - 31 ธันวาคม 2545 การศึกษานี้ได้รับการรับรองด้านจริยธรรมจากคณะแพทยศาสตร์

เนื่องจากในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบผู้ป่วยมีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดจากโรคมะเร็ง ได้บ่อย แต่ยังมีข้อมูลการศึกษาที่นำ Povidone-iodine ใช้ทำพิกัดโพรงเยื่อหุ้มปอดผ่านทาง chest tube ยังมีน้อย ดังนั้นจึงมีการศึกษาแบบ prospective เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ Povidone-iodine ในการทำพิกัดโพรงเยื่อหุ้มปอดและเปรียบเทียบกับข้อมูลย้อนหลังกับประสิทธิภาพของยา tetracycline

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

การคัดเลือกผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่มีเกณฑ์ในการศึกษาทั้งกลุ่มที่ใช้ยา Povidone-iodine และ tetracycline ได้แก่ 1) อายุมากกว่า 18 ปี 2) มี malignant pleural effusion โดยตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดพบเซลล์มะเร็ง (positive pleural fluid cytology) หรือตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดพบเซลล์มะเร็ง (closed pleural biopsy: positive for malignancy) 3) มีอาการหอบเหนื่อยจากน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดปริมาณมาก (large to massive pleural effusion) โดยพิจารณาจากอาการที่ผู้ป่วยดีขึ้นภายหลังจากระบายน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดออก 4) ปอดขยายตัวเต็มที่ภายหลังจากระบายน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดออก 5) สภาพทั่วไปของผู้ป่วยดี มี expected survival มากกว่า 3 เดือน และสามารถติดตามการรักษาจนครบ 1 เดือนได้

ผู้ป่วยจะถูกคัดกรองออก เมื่อ 1) มีประวัติแพ้อาหารทะเล แพ้ iodine หรือแพ้ยา tetracycline 2) ผู้ป่วยมะเร็งชนิด lymphoma หรือมะเร็งเต้านมหรือชนิด small cell carcinoma ที่สามารถให้ยาเคมีบำบัดหรือฉายแสงได้ 3) มี ข้อห้าม ในการทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอด เช่น การติดเชื้อในโพรงเยื่อหุ้มปอด, มีปัญหาเลือดออกผิดปกติ 4) ผู้ป่วยได้รับยา corticosteroid ก่อนการศึกษา 2 สัปดาห์ 5) ผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดหรือใส่ chest tube ก่อนการศึกษา

คำจำกัดความ (Definition) และ Diagnostic criteria

1. malignant pleural effusion คือผู้ป่วยที่มี มะเร็งแพร่กระจายมาที่เยื่อหุ้มปอด โดยการตรวจน้ำใน ช่องเยื่อหุ้มปอดพบเซลล์มะเร็ง (pleural fluid cytology: positive) หรือตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดพบเซลล์มะเร็ง (closed pleural biopsy : positive for malignancy)

2. ประสิทธิภาพ (efficacy) ของการทำพ่นปิด โพรงเยื่อหุ้มปอด จะใช้หลักเกณฑ์ของ American Thoracic Society 2000¹⁷ โดยประเมินการทำพ่นปิดโพรงเยื่อ หุ้มปอดที่ได้ผล คือ

2.1 ได้ผลเต็มที่ (complete success) ผู้ป่วย ไม่มีอาการหอบเหนื่อยเนื่องจากpleural effusion ใน ระยะยาว (long term relief of dyspnea) และไม่มี การเกิดกลับซ้ำ ของpleural fluid (recurrent of pleural effusion) จากภาพรังสีปอด ตลอดไปจนกระทั่ง เสียชีวิต

2.2 ได้ผลเล็กน้อย (partial success) อาการ หอบเหนื่อยของผู้ป่วยที่มีสาเหตุจาก pleural effusion มี อาการดีขึ้น และการเกิดซ้ำของ pleural fluid ปริมาณ เล็กน้อย โดยที่ปริมาณ pleural fluid น้อยกว่า 50% ของปริมาณ pleural fluid ก่อนที่จะทำ pleurodesis ใน

ช่วง 30 วันหลังจากการรักษา การทำ pleurodesis

2.3 ไม่ได้ผล (failed pleurodesis) ถ้าผู้ป่วยมี อาการหอบเหนื่อยเนื่องจากมีปริมาณ pleural effusion ปริมาณมาก หลังจากทำ pleurodesis และไม่ เข้าหลักเกณฑ์ข้อ 2.1 และข้อ 2.2

ผู้วิจัยจะประเมินว่าประสิทธิผลสำเร็จของการทำ พ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอดเมื่อผู้ป่วยมี complete หรือ partial success หลังจากการทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้ม ปอดโดยประเมินหลังจากการทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอด เดือนที่ 1

3. อาการเหนื่อย พิจารณาจาก ECOG score ดังนี้
 - 0 ไม่มีอาการ
 - 1 เหนื่อยเล็กน้อย ไม่ต้องรับการรักษา
 - 2 เหนื่อย ต้องรับการรักษา
 - 3 ทุพพลภาพแต่ยังเคลื่อนไหวได้มากกว่า 50% ต่อวัน
 - 4 ทุพพลภาพ เคลื่อนไหวได้น้อยกว่า 50% ต่อวัน

วิธีการทำพ่นปิดโพรงเยื่อหุ้มปอด (pleurodesis)

เมื่อผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย malignant pleural effusion และได้รับการรักษาด้วยวิธีการทำพ่นปิดโพรง เยื่อหุ้มปอด ผู้ป่วยจะได้รับการใส่ chest tube แบบทำ ข้างเดียว ด้วยวิธีมาตรฐานโดยแพทย์ใช้ทุนหรือแพทย์ ประจำบ้าน หลังจากฉีดยาเฉพาะที่ ใส่ท่อระบายขนาด 28 F ตรงบริเวณ intercostal space ที่ 5 หรือ 6 บริเวณ midclavicular line โดยให้ปลายท่อเบี่ยงลงด้านล่าง ด้านกระบังลม ค่อยๆ ปล่อยให้ระบาย pleural fluid ไม่ เกินวันละ 1,000 มิลลิลิตรเพื่อป้องกัน re-expansion pulmonary edema ต่อท่อกับ thoracic suction ใช้ แรงดันลบ 20 เซนติเมตรน้ำ ดูด pleural fluid ออก

จนหมด หรือมีปริมาณ pleural fluid ออกมาน้อยกว่า 150 มิลลิลิตรต่อวัน ทั้งนี้เพื่อให้ปอดขยาย (complete lung expansion) ผู้วิจัยจะตรวจสอบการขยายตัวของปอดและตำแหน่งของปลายท่อ chest tube ด้วยภาพรังสีปอดทุกครั้งก่อนที่ใส่ยา

หลังจากนั้นใส่ยาแก้ปวด 1% lidocain 15 มิลลิลิตร ผสมกับ normal saline 35 มิลลิลิตร เข้าไปในโพรงเยื่อหุ้มปอด หนีบสายยางไว้ 5 นาทีปล่อยออกแล้วตามด้วย 10% Povidone Iodine (Betadine, Mundipharma B.V., The Netherlands) ปริมาณ 20 มิลลิลิตร ที่ผสมกับ normal saline 80 มิลลิลิตร หนีบสายระบายไว้ 1 ชั่วโมงโดยให้ผู้ป่วยนอนตามสบายไม่ต้องตะแคงตัว หลังจากนั้นปล่อยออกและต่อกับ thoracic suction ใช้แรงดันลบ 20 เซนติเมตรน้ำ ให้เอาสายระบายออกเมื่อ pleural fluid ออกน้อยกว่า 150 มิลลิลิตรต่อวัน

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำเสนอข้อมูลโดยการพรรณนาและใช้ค่าเฉลี่ย และใช้ Fischer's exact test เปรียบเทียบข้อมูลทั้ง 2 กลุ่ม โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อค่าสัมประสิทธิ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 ($p \leq 0.05$)

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาแบบ prospective

ผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายที่โพรงเยื่อหุ้มปอด (malignant pleural effusion) ที่เข้าเกณฑ์การศึกษาแบบ prospective ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2546 - 31 ตุลาคม พ.ศ. 2547 รวมทั้งสิ้น 20 ราย ถูกคัดออก 9 รายเนื่องจากผู้ป่วยเสียชีวิต ก่อนได้รับการรักษาด้วยวิธี pleurodesis 4 ราย, ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก 1 ราย, ไม่ได้มาติดตามการรักษา 1 ราย และผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเพื่อปิดผนึกโพรงเยื่อหุ้มปอด 1 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้ลงลายมือชื่อยินยอมก่อนเข้าร่วมโครงการ

นำข้อมูลผู้ป่วยมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ กลุ่มใช้ยา Povidone-iodine จำนวน 11 ราย มีค่าเฉลี่ยอายุ 66 ± 12 ปี เพศชาย 8 ราย หญิง 3 ราย ทุกรายได้รับการยืนยันเป็นน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง จากผลตรวจชิ้นเนื้อจากโพรงเยื่อหุ้มปอด หรือจากน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดพบเซลล์มะเร็ง ชนิดของมะเร็งดังแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยทุกรายมีปริมาณสารน้ำโพรงเยื่อหุ้มปอดปริมาณมาก (large to massive pleural effusion) และมีอาการหอบเหนื่อยมากจากปริมาณสารน้ำดังกล่าว

อาการสำคัญของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์คือ หอบเหนื่อย โดยคิดเป็นคะแนนค่าเฉลี่ยของอาการหอบเหนื่อยตาม ECOG ก่อนเริ่มรักษาเป็น 3.4 (2-4) คะแนน อาการหอบเหนื่อยของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างชัดเจนหลังการทำ pleurodesis ด้วยยา Povidone iodine โดยมีคะแนนค่าเฉลี่ยของอาการหอบเหนื่อยตาม ECOG หลังรักษา 1.3 (0-4) ผู้ป่วยทุกคนได้รับการใส่สายระบายทางทรวงอก โดยมีระยะเวลาใส่สายระบายจนถึงวันที่ใส่ยา Povidone-iodine เป็นเวลาเฉลี่ย 5.5 วัน (2-9 วัน) มีผลแทรกซ้อนระหว่างใส่สายระบาย 1 คนคือ แผลติดเชื้อ รักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานและอาการหายเป็นปกติหลังได้รับการรักษา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของ pleural fluid ที่สำคัญคือ ค่าเฉลี่ยของ pH เท่ากับ 7.37 (7.02-8.50) ระดับน้ำตาล 69.1 (1-124) มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ระดับ lactate dehydrogenase (LDH) เท่ากับ 1,217 (376-2757) U/L

การติดตามการรักษาทางคลินิกและภาพรังสีปอดที่ 4 สัปดาห์หลังจากทำ pleurodesis ด้วยยา Povidone iodine พบว่าผู้ป่วยประสบผลสำเร็จจำนวน 9 ใน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 81.8 และติดตามอาการผู้ป่วยหลังทำ pleurodesis จำนวน 10 ราย ระยะเวลาเฉลี่ย 4 ± 2 เดือน (1-10 เดือน) พบว่าผู้ป่วย 7 ใน 10 ราย ไม่มีสารน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเกิดขึ้นใหม่ในระหว่างติดตาม

การรักษา มีผู้ป่วย 1 รายที่ยังมีชีวิตขณะสิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วย 2 รายมีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเพิ่มมากขึ้นเดือนที่ 4 และเดือนที่ 5 ตามลำดับ แต่ไม่จำเป็นต้องเจาะดูดสารน้ำออก ผู้ป่วยทำ pleurodesis ไม่ประสบผลสำเร็จมีจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 18.2) โดยที่ผู้ป่วย 1 ราย ต้องทำ pleurodesis ครั้งที่สองภายหลังจากการทำ pleurodesis ครั้งแรก 1 เดือน และ 1 ราย ต้องเจาะดูดน้ำจากโพรงเยื่อหุ้มปอดออก ผลข้างเคียงจากการทำ pleurodesis ผู้ป่วยมีอาการปวดที่บริเวณทรวงอกเล็กน้อยและอาการดีขึ้นหลังจากรับประทานยาแก้ปวดชนิดพาราเซตามอล และไม่มีผลข้างเคียงอื่น ๆ หลังจากการทำ pleurodesis ด้วยยา Povidone iodine

ผลการศึกษาย้อนหลัง ผู้ป่วยได้รับการทำ pleurodesis ด้วยยา tetracycline

ผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายที่โพรงเยื่อหุ้มปอดที่เข้าเกณฑ์การศึกษา และได้รับการรักษาโดยการทำ pleurodesis ด้วยยา tetracycline ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2544 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2545 มีจำนวนทั้งสิ้น 25 ราย และนำมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลจำนวน 11 ราย ผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษา 6 ราย

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลสำเร็จจากการทำ pleurodesis ระหว่างยา Povidone-iodine และ tetracycline

กลุ่มผู้ป่วย	ประสบผลสำเร็จ	ไม่ได้ผล	รวม (ราย)	ร้อยละ
Povidone-Iodine	9	2	11	81.8
Tetracycline	6	5	11	54.5

วิจารณ์

จากการศึกษาแบบ prospective พบว่าผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายที่โพรงเยื่อหุ้มปอดและได้รับการรักษาด้วยการทำ pleurodesis โดยการใช้ยา Povidone-iodine พบว่าได้ผลดี ผู้ป่วยประสบผลสำเร็จในการทำ pleurodesis ร้อยละ 81.8 และมีผลข้างเคียงน้อยมาก

ภาพรังสีปอดสูญหายหรือ ผู้ป่วยขอภาพรังสีปอดกลับไปรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน 5 ราย ได้รับการผ่าตัดเปิดทรวงอกพร้อมกับทำการปิดพินิกโพรงเยื่อหุ้มปอด 1 ราย และเสียชีวิตก่อนการทำ pleurodesis 2 ราย ผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูล 11 ราย เป็นเพศชาย 5 ราย หญิง 6 ราย อายุเฉลี่ย 53 ± 11 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา Povidone-iodine พบว่าอายุเฉลี่ยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) พบผู้ป่วยเป็นมะเร็งชนิด adenocarcinoma ทั้ง 11 ราย ระยะเวลาผู้ป่วยใส่สายระบายทางทรวงอกเฉลี่ย 5.8 วัน (1-9 วัน) หลังติดตามการรักษาที่ 1 เดือน พบว่าทำ pleurodesis ประสบผลสำเร็จจำนวน 6 ใน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 54.5 เมื่อนำผลประสบความสำเร็จในการทำ pleurodesis ไปวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Fischer's exact test แบบ 2-tailed เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา Povidone-iodine และ tetracycline พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าสัมประสิทธิ์เท่ากับ 0.36 ($p = 0.36$) ทั้งนี้เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย ดังแสดงผลเปรียบเทียบในตารางที่ 2

เช่นอาการปวดเล็กน้อยหลังจากการทำ pleurodesis ซึ่งรักษาด้วยการรับประทานยาแก้ปวด เมื่อนำไปเปรียบเทียบกับข้อมูลการศึกษาย้อนหลังพบว่าผู้ป่วย malignant pleural effusion และได้รับการรักษาด้วยการทำ pleurodesis โดยการใช้ยา tetracycline ซึ่งประสบผลสำเร็จร้อยละ 54.5 พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ประสบผล

สำเร็จจากการ pleurodesis ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าสัมประสิทธิ์เท่ากับ 0.36 ($p = 0.36$)

จากการศึกษาประสิทธิภาพของการทำ pleurodesis ด้วยยาชนิดต่าง ๆ พบว่าปัจจุบันจากการศึกษา metaanalysis จาก Cochrane database ปี 2004¹⁶ พบว่ายาหรือสารเคมีที่ดีที่สุดในการทำ pleurodesis คือ talc poudrage โดยใส่ talc ทางการเจาะและส่องกล้องเข้าไปในโพรงเยื่อหุ้มปอด (thoracoscopy) ซึ่งประสบผลสำเร็จร้อยละ 96 แต่มีข้อจำกัดคือต้องใช้อุปกรณ์ thoracoscopy ซึ่งมีราคาแพง ต้องใช้บุคลากรที่เชี่ยวชาญในการทำและไม่มีใช้โดยทั่วไปในเวชปฏิบัติ มีเฉพาะโรงพยาบาลบางแห่งในประเทศไทย นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการผ่าตัดและดมยาสลบ จากการศึกษาค้นคว้านี้ ผู้วิจัยได้นำเอา Povidone-iodine มาใช้ในการทำ pleurodesis โดยใส่เข้าไปในโพรงเยื่อหุ้มปอดผ่านทาง chest tube ซึ่ง Povidone-iodine เป็นยาที่เตรียมได้ง่าย ราคาถูก และมีใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไปอย่างแพร่หลาย ทำให้แพทย์โดยทั่วไปสามารถนำไปใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลทั่วไป เพื่อลดอาการหอบเหนื่อยจากภาวะ malignant pleural effusion ได้

จากการศึกษานี้พบว่า Povidone-iodine ได้ผลสำเร็จในการทำ pleurodesis คิดเป็นร้อยละ 81.8 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ อภิชาติ และพูนเกษม¹⁷ ที่ศึกษาผู้ป่วย 12 ราย พบผลสำเร็จในการทำ pleurodesis ด้วย Povidone-iodine 10 ราย โดยประเมินผลที่สัปดาห์ที่ 6 คิดเป็นร้อยละ 83.8 แต่มีข้อที่แตกต่างจากการศึกษานี้คือ การศึกษาของอภิชาติ และพูนเกษม ใช้ยา Povidone-iodine ใส่เข้าไปในโพรงเยื่อหุ้มปอดจำนวน 3 วันติดต่อกันผ่านทาง chest tube แต่จากการศึกษาของผู้วิจัย ใช้ยา Povidone-iodine จำนวน 1 ครั้ง เฉพาะวันแรกที่ทำ pleurodesis ทำให้สามารถลดเวลาการทำ

pleurodesis และช่วยลดเวลาในการรักษาในโรงพยาบาลได้

เมื่อนำข้อมูลจากการศึกษานี้ไปเปรียบเทียบกับรายงานการศึกษาจากต่างประเทศ ซึ่งรายงานผลสำเร็จในการทำ pleurodesis จากการใช้ Povidone-iodine ผ่านทางสายระบายทางทรวงกร้อยละ 91.615 หรือทำ pleurodesis ผ่านการส่องกล้องทางทรวงอก (thoracoscopy) ได้ผลสำเร็จร้อยละ 96.114 เป็นข้อมูลที่ช่วยสนับสนุนการนำ Povidone-iodine ที่มีคุณสมบัติเป็นสารกระตุ้นให้เกิดพังผืด (sclerosing agent) ที่มีประสิทธิภาพดีเพื่อนำมาใช้ในการปิดผนึกโพรงเยื่อหุ้มปอด

เมื่อนำข้อมูลของประสิทธิภาพของ Povidone-iodine มาเปรียบเทียบกับข้อมูลการศึกษาย้อนหลังของยา tetracycline ในการทำ pleurodesis ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Povidone-iodine ได้รับผลสำเร็จมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tetracycline (ตารางที่ 2) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าสัมประสิทธิ์เท่ากับ 0.36 ($p = 0.36$) ซึ่งอาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีจำนวนน้อย (11 ราย) ถ้ามีการศึกษาต่อเนื่องเพื่อมีจำนวนผู้ป่วยและระยะเวลาการศึกษามากขึ้น อาจจะให้เห็นถึงผลที่แตกต่างกันได้ นอกจากนี้ข้อมูลของการใช้ tetracycline ได้จากการศึกษาย้อนหลัง อาจจะทำให้มีข้อจำกัดในการรวบรวมข้อมูล

จากการศึกษานี้พบว่า การนำ Povidone-iodine มาใช้ทำ pleurodesis มีความปลอดภัยสูง ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงเล็กน้อยคือปวดเล็กน้อยบริเวณรอยแผลที่ทรวงอก และไม่มีอาการข้างเคียงอื่นๆ ส่วนการติดเชื้อ 1 รายที่บริเวณรอยแผลที่ระบายทรวงอก ผู้วิจัยคิดว่าไม่มีความเกี่ยวข้องกับยา Povidone-iodine

สรุป

Povidone-iodine มีประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัยในการนำมาใช้ทำ pleurodesis สำหรับผู้ป่วยที่มีหอบเหนื่อย ที่มีสาเหตุจากมีปริมาณสารในเยื่อหุ้มปอดปริมาณมากที่เกิดจากโรคมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่โพรงเยื่อหุ้มปอด เนื่องจากการศึกษานี้มีประชากรที่นำมาศึกษาจำนวนน้อย ควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusion. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1987-2001.
2. Sahn SA. Pleural disease related to metastatic malignancies. Eur Respir J 1997; 10: 1907-1913.
3. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. Ann Intern Med 1988; 108: 345-349.
4. Rodriguez-Panadero F, Antony VG. Pleurodesis: state of the art. Eur Respir J 1997; 10: 1648-1654.
5. Sahn SA. Pleural effusion in lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 189-200.
6. Sahn SA. Malignant metastatic to the pleura. Clin Chest Med 1998; 19: 351-361.
7. Sahn SA. Malignant pleural effusion. Seminar Respir Med 1987; 9: 43-53.
8. Walker-Renard P, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusion. Ann Intern Med 1994; 120: 156-164.
9. Villanueva AG, Gray Jr AW, Snahian DM, Williamson WA, Beamis Jr JF. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in treatment of malignant pleural effusion. Thorax 1994; 49: 23-25.
10. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. Am J Surg 1999; 177: 437-440.
11. Light RW. Disease of the pleura: the use of talc for pleurodesis. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 255-258.
12. Light WL. Talc should not be used for pleurodesis. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162 : 2024-2025.
13. Light RW, O'Hara VS, Moritz RE, et al. Intrapleural tetracycline for the prevention of recurrent spontaneous pneumothorax. JAMA 1999;264:2224-2230.
14. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborin R, Chavez-Garcia C, et al. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusion. Chest 2002; 122: 581-583.
15. Kelly-Garcia J, Roman-Berumen JF, Ibarra-Perez C. Iodopovidone and bleomycin pleurodesis for effusions due to malignant epithelial neoplasm. Arch Med Res 1997; 28: 583-585.
16. Shaw P and Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (1): CD 00291.
17. Chingnawan A and Charoenpan P. Povidone-Iodine pleurodesis for malignant pleural effusion. Intern Med Thai. 2001; 17: 271-275.



วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

Thai Journal of Tuberculosis
Chest Diseases and Critical Care

ระดับ Adenosine deaminase activity ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอดในผู้ใหญ่ เปรียบเทียบกับคนปกติ

รังสรรค์ ภูยานนทชัย พ.บ.

กรีธา ธรรมคำภีร์ พ.บ.

ศิวศักดิ์ จุทอง พ.บ.

นฏววรรณ ธรรมคำภีร์ วท.บ.

บุญเอก จันศิริมงคล พ.บ.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับ adenosine deaminase activity ในผู้ป่วยวัณโรคปอดผู้ใหญ่ กับคนปกติ และหาความสัมพันธ์ของระดับ adenosine deaminase activity กับความรุนแรงของวัณโรคปอด

วัสดุ และวิธีการ: ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดด้วยการตรวจพบเชื้อในเสมหะ หรือน้ำล้างปอดด้วยวิธีทึบจากห้องตรวจผู้ป่วยนอกอายุรกรรมตั้งแต่ เดือนกันยายน 2545 ถึง สิงหาคม 2546 จำนวน 56 คน ได้รับการเจาะเลือดตรวจหาระดับ adenosine deaminase activity โดยเปรียบเทียบกับระดับดังกล่าวในเลือดของผู้บริจาคเลือดของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ความรุนแรงของโรคใช้ปริมาณของเชื้อที่พบจากการย้อมสีทึบ และการเพาะเชื้อเป็นตัวแทน เพื่อนำมาหาความสัมพันธ์กับระดับ adenosine deaminase activity ข้อมูลที่ได้จะนำมาวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS version 13 โดยข้อมูลด้านประชากรพื้นฐานจะใช้สถิติเชิงพรรณนา ส่วนการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอด และใน

เลือดของคนปกติ จะใช้ student *t*-test และใช้สถิติ one way ANOVA test และ student *t*-test ในการหาความสัมพันธ์ของระดับ ADA กับตัวแปรต่างๆ โดยถือความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และค่า $p < 0.05$ เป็นค่าที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยวัณโรคปอดจำนวน 56 ราย และตัวอย่างเลือดจากผู้บริจาคจำนวน 64 ราย ได้เข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้ พบว่าระดับ adenosine deaminase activity ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอดมีค่าสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (37.9 ± 18.9 U/L กับ 16.7 ± 4.2 U/L, $p < 0.001$) โดยไม่พบความสัมพันธ์กันระหว่างความรุนแรงของโรคกับระดับ adenosine deaminase activity

สรุป: ผู้ป่วยวัณโรคปอดผู้ใหญ่มีระดับ adenosine deaminase activity ในเลือดสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ adenosine deaminase activity กับความรุนแรงของโรค

คำสำคัญ: ระดับ adenosine deaminase activity ในเลือด, วัณโรคปอด

Abstract:

Bhurayanontachai R¹, Thammakumpee K², Juthong S², Thammakumpee N³, Junsirimongkol B⁴.

A comparison of serum adenosine deaminase activity in adults with and without pulmonary tuberculosis. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2006;27:123-132.

¹ Critical Care unit, ² Chest unit, ³ Endocrinology unit, ⁴ Rheumatology unit,

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand.

Objective: To compare the level of serum adenosine deaminase activity in adults with and without pulmonary tuberculosis, and to determine the correlation of disease activity and level of serum of adenosine deaminase activity.

Design: Prospective and analytical study

Materials and Methods: We prospectively studied 56 adult patients who were diagnosed with active pulmonary tuberculosis based on either initial sputum or fluid from bronchoalveolar lavage acid fast staining in the outpatient clinic in Songklanagarind Hospital (southern Thailand) from September 2002 to August 2003. Informed consent was obtained from all subjects for checking the level of serum adenosine deaminase using calorimetry. Demographic data and disease severity, including density of bacilli on acid fast stain and microbiological culture results, were recorded. Sixty-four blood specimens from blood donors to the blood bank were collected as a control group. Mean serum adenosine deaminase level from both groups was statistically compared by student *t*-test. A correlation of disease activity and level of adenosine deaminase was statistically studied by

student *t*-test and one way ANOVA method. A *p*-value below 0.05 represented a statistically significant difference.

Results: There were 56 active pulmonary tuberculosis patients and 64 blood specimens from blood bank recruited in this study. In the tuberculosis group, 70 per cent were men and 85 per cent were initially positive for acid fast stain from either sputum or bronchoalveolar lavage fluid. The level of serum adenosine deaminase activity in the tuberculosis group was statistically significantly higher than in the control group (37.9 $\pm$ 18.9 U/L vs. 16.7 $\pm$ 4.2 U/L, *p* < 0.001). However, there was no correlation of the level of serum adenosine deaminase activity and disease activity including density of bacilli on acid fast stain or microbiological culture.

Conclusion: The level of serum adenosine deaminase activity in active pulmonary tuberculosis was statistically significantly higher than in non-diseased persons, but with no correlation to the disease activity.

Key words: serum adenosine deaminase activity, pulmonary tuberculosis

บทนำ

วัณโรคปอดเป็นปัญหาที่สำคัญของการสาธารณสุขไทยในปัจจุบัน จากรายงานของกองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข พบว่ามีอัตราป่วยจากวัณโรคสูงขึ้น นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2537 เป็นต้นมา ในปัจจุบันมีอัตราการติดเชื้อประมาณ 50.47 คนต่อประชากรแสนคน¹ และคาดว่าจะมีผู้ป่วยวัณโรคมากกว่า 120,000 รายในปี พ.ศ. 2548² ในด้านอัตราการตายพบว่าในปี พ.ศ. 2542 มีผู้เสียชีวิตจากวัณโรคปอด ประมาณ 0.56 คนต่อประชากรแสนราย¹ การวินิจฉัยในระยะแรกของโรคและให้การรักษาอย่างเหมาะสมสามารถที่จะลดอัตราการตายได้

การวินิจฉัยวัณโรคปอดที่นิยมกันอย่างแพร่หลายและรวดเร็วก็คือ การตรวจเสมหะและย้อมสีทึนกรด (acid fast stain) โดยพบว่าจะให้ผลบวกเมื่อ มีเชื้อในเสมหะประมาณ 5,000 -10,000 ตัวต่อมิลลิลิตร³ โดยทั่วไปการตรวจเสมหะจะมีความไวประมาณ 22-78% โดยเฉลี่ยพบว่าการตรวจเสมหะจะสามารถพบเชื้อได้ประมาณ

65 - 68%^{4,5} มีความจำเพาะประมาณ 99%⁶ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อที่ค่อนข้างน้อย อาจจะตรวจไม่พบเชื้อจากการย้อมเสมหะ การส่งเสมหะเพาะเชื้อวัณโรคต้องใช้เวลานานประมาณ 6-12 สัปดาห์ ส่วนการวินิจฉัยด้วยวิธีอื่นเช่น การตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา และการตรวจด้วยกระบวนการ polymerase chain reaction (PCR) ยังไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากราคาแพงและให้ผลลบในกรณีที่เชือน้อย⁷

ผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอดที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) ร่วมด้วย พบว่ามีระดับ adenosine deaminase activity (ADA) สูงขึ้นทั้งในเลือด และในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ADA เป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่ง ที่สามารถพบได้ในเซลล์ของเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ซึ่งพบมากกว่าในเซลล์ชนิดอื่นประมาณ 10 เท่า โดยมีหน้าที่ deamination สาร adenosine และ สาร dioxadenosine ไปเป็นสาร inosine และสาร dioxynosine ตามลำดับ⁸ และยังพบว่าระดับเอนไซม์

ชนิดนี้ยิ่งสูงขึ้นเมื่อมีการแบ่งตัว และการเจริญเติบโตของ lymphocyte⁹ ทั้งจากการแบ่งตัวตามปกติหรือมีการกระตุ้นจากสิ่งแปลกปลอมภายนอก¹⁰

การหาระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอดนั้นยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อย มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีวัณโรคของเยื่อหุ้มปอด และมีน้ำในช่องปอดร่วมด้วยพบว่า ระดับ ADA ในเลือดมีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกันกับ ระดับ ADA จากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด¹¹ มีการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยเด็กเป็นวัณโรคปอดที่ไม่มีน้ำในช่องปอดร่วมด้วย จะมีค่า ADA ในเลือดสูงกว่าเด็กปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹² และผลของการศึกษาในผู้ใหญ่ก็เป็นไปในทางเดียวกันกับในเด็กซึ่งพบว่า ผู้ป่วยวัณโรคปอดจะมีระดับ ADA ในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นวัณโรคปอด เช่นเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวผู้ป่วยประมาณ 70% จะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดร่วมด้วย⁶

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอดที่ไม่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดกับคนปกติ และระดับ ADA ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหรือไม่

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคปอด ที่มารับการตรวจรักษาที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกอายุรกรรม และอายุรกรรมโรคปอด ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2545 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2546 โดยผู้ป่วยต้องมีอายุมากกว่า 15 ปี และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดเมื่อมีอาการทางคลินิก ภาพรังสีทรวงอกเข้าได้กับวัณโรคปอด และตรวจเสมหะ หรือน้ำล้างปอด (bronchoalveolar lavage fluid) ด้วยการย้อมสีทึบกรดพบเชื้อ หรือเพาะเชื้อพบเชื้อวัณโรค

จากเสมหะ หรือน้ำล้างปอด ผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการเข้าร่วมการศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดมาก่อนภายใน 2 ปีก่อนการรักษาครั้งนี้ ผู้ป่วยที่มีโรคตับ หรือโรคไต ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หรือได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) และผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากการตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอก

การศึกษาค้างนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายจะได้รับคำอธิบาย และลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับ ADA โดยวิธี calorimetric⁸ โดยผลที่ได้จะนำมาเปรียบเทียบกับระดับ ADA ในเลือดของคนปกติ ซึ่งได้มาจากการนำเลือดที่ได้รับการบริจาจากจากผู้บริจาคโลหิต ที่หน่วยคลังเลือดของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้จะถูกบันทึกข้อมูล อายุ เพศ ลักษณะของภาพรังสีทรวงอก ปริมาณเชื้อวัณโรคที่ตรวจพบจากเสมหะ หรือน้ำล้างปอด ผลการเพาะเชื้อจากเสมหะ หรือน้ำล้างปอด และระดับ ADA ที่ตรวจวัดได้ในเลือด

ข้อมูลที่ได้จะนำมาวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS version 13 โดยข้อมูลด้านประชากรพื้นฐานจะใช้สถิติเชิงพรรณนา ส่วนการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอด และในเลือดของคนปกติ จะใช้ student *t*-test และใช้สถิติ one way ANOVA test และ student *t*-test ในการหาความสัมพันธ์ของระดับ ADA กับตัวแปรต่างๆ โดยถือความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และค่า $p < 0.05$ เป็นค่าที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 56 ราย เป็นเพศชาย 39 ราย (ร้อยละ 69.6) เป็นเพศหญิง 17 ราย (ร้อยละ 30.4) โดยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 49 ปี (16-77 ปี) ผู้ป่วยร้อยละ 85 สามารถตรวจพบเชื้อวัณโรคจากการย้อมเสมหะ หรือ น้ำล้างปอดด้วยสีทึบกรด และมีเพียงประมาณร้อยละ 15 ไม่สามารถย้อม

เชื้อพบ แต่ทั้งหมดสามารถตรวจพบเชื้อจากการเพาะเชื้อวัณโรคจากเสมหะ หรือน้ำล้างปอด ผู้ป่วยร้อยละ 80 สามารถตรวจพบเชื้อได้จากการเพาะเชื้อจากเสมหะ หรือน้ำล้างปอด นอกจากนี้พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีภาพถ่ายรังสีทรวงอกเป็นลักษณะ patchy infiltration โดยมีลักษณะเป็น cavity ประมาณร้อยละ 16 และสามารถพบภาพถ่ายรังสีที่มีส่วนร่วมระหว่าง patchy และ cavitory infiltration ประมาณร้อยละ 20 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เข้าร่วมการศึกษา

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
- ชาย	39 (69.6)
- หญิง	17 (30.4)
ผลการย้อมเสมหะ และน้ำล้างปอดด้วยสีทึบกรด	
- 1+	23 (41.1)
- 2+	13 (23.2)
- 3+	10 (17.9)
- 4+	2 (3.6)
- ไม่พบเชื้อ	8 (14.3)
ผลการเพาะเชื้อวัณโรคจากเสมหะ และน้ำล้างปอด	
- เพาะเชื้อขึ้น	45 (80.4)
- เพาะเชื้อไม่ขึ้น	11 (19.6)
ผลภาพถ่ายรังสีทรวงอก	
- Cavitory lesion	9 (16.1)
- Patchy infiltration	28 (50)
- Cavitory combined with patchy infiltration	12 (21.4)
- Miliary infiltration	3 (5.4)
- Others	4 (7.1)

2. ระดับ adenosine deaminase activity (ADA) ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอด และผู้ป่วยปกติ

ผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอดจำนวน 56 คน และเลือด

ของคนปกติจำนวน 64 คน มีระดับ ADA ในเลือดเฉลี่ย 37.9 ± 18.9 U/L และ 16.7 ± 4.2 U/L ตามลำดับ ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของ ADA ในเลือดของประชากรทั้งสอง

กลุ่มมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และ $p < 0.001$ ดังตารางที่ 2 และพบว่าค่า ADA ในคนปกติจะมีค่าไม่สูงกว่า 25.8 U/L

3. ความสัมพันธ์ของระดับ ADA กับค่าตัวแปรต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับวัณโรคปอด

3.1 ความสัมพันธ์ของระดับ ADA กับปริมาณของเชื้อที่ตรวจพบจากเสมหะ หรือน้ำล้างปอดด้วยการย้อมสีทึนกรด

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 85 ตรวจพบเชื้อวัณโรคจากการย้อมสีทึนกรด โดยพบว่าประมาณ

ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ย้อมพบเชื้อมีปริมาณของเชื้อ 1+ ซึ่งมีปริมาณของเชื่อน้อย และพบเพียงร้อยละ 3.6 ที่มีการย้อมพบเชื้อในปริมาณ 4+ เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์ของปริมาณของเชื้อที่ตรวจพบกับระดับ ADA ในเลือดพบว่ามีความสัมพันธ์แบบผกผันกับปริมาณเชื้อที่พบ กล่าวคือระดับ ADA ในเลือดมีค่าสูงในผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื่อน้อย และระดับ ADA มีค่าค่อนข้างต่ำในผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อมาก และต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่สามารถตรวจพบเชื้อ แต่อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีค่าแตกต่างกันทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 แสดงระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอด และคนปกติ

ประเภทประชากร	จำนวน (คน)	ระดับ adenosine deaminase activity ในเลือด				
		ต่ำสุด (U/L)	สูงสุด (U/L)	ค่าเฉลี่ย (U/L)	Standard deviation	p-value
ผู้ป่วยวัณโรค	56	8.1	98.4	37.9	18.9	< 0.001
คนปกติ	64	7.9	25.8	16.7	4.2	

3.2 ความสัมพันธ์ของระดับ ADA กับผลการเพาะเชื้อวัณโรค

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 80 สามารถเพาะเชื้อขึ้น แต่พบว่าระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วย

ที่เพาะเชื้อขึ้นมีระดับต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่สามารถเพาะเชื้อขึ้น แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของระดับ ADA ในเลือด ของผู้ป่วยวัณโรคปอด กับผลการตรวจหาเชื้อวัณโรคปอด

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)	ระดับ adenosine deaminase activity ในเลือด		
		ค่าเฉลี่ย (U/L)	Standard deviation	p-value
ผลการย้อมเสมหะและน้ำล้างปอดด้วยสีทึนกรด				
- 1+	23 (41.1)	45.0	22.2	0.058
- 2+	13 (23.2)	37.0	15.7	
- 3+	10 (17.9)	36.9	15.0	
- 4+	2 (3.6)	19.6	3.2	
- ไม่พบเชื้อ	8 (14.3)	25.2	10.1	
ผลการเพาะเชื้อวัณโรคจากเสมหะ และน้ำล้างปอด				
- เพาะเชื้อขึ้น	45 (80.4)	36.7	17.6	0.299
- เพาะเชื้อไม่ขึ้น	11 (19.6)	43.4	23.8	

วิจารณ์

วัณโรคปอดเป็นปัญหาที่สำคัญในประเทศไทย เนื่องจากปัจจุบันมีอัตราการติดเชื้อดังกล่าวสูงขึ้น การวินิจฉัยในระยะแรกของโรคและให้การรักษาอย่างเหมาะสมสามารถที่จะลดอัตราการตายได้ ปัญหาที่ทำให้เกิดการล่าช้าที่พบได้ประการหนึ่งคือ การที่ตรวจเสมหะไม่พบเชื้อในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิก และลักษณะภาพรังสีทรวงอกเข้าได้กับวัณโรคปอด พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยดังกล่าวไปประมาณ 5 ปี ร้อยละ 57 จะกลายเป็นวัณโรคที่สามารถตรวจพบเชื้อได้ในเสมหะ¹³ ดังนั้นการตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคในเสมหะจึงไม่สามารถที่จะตัดการวินิจฉัยวัณโรคปอดออกไปได้

การศึกษานี้ พบว่าระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอดมีค่าสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับของ ADA ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอดมีความแปรปรวนมากกว่าคนปกติ Alatas และคณะ¹⁴ได้ทำการศึกษาระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอดในประเทศตุรกีพบว่า ระดับ ADA เฉลี่ยในผู้ป่วยวัณโรคปอดมีค่า 21.77 ± 8.51 U/L โดยสูงกว่าคนปกติที่มีค่า 8.58 ± 4.38 U/L อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามเห็นได้ว่าระดับ ADA ในเลือดจากการศึกษาของ Alatas มีค่าต่ำกว่าระดับ ADA จากการศึกษารังนี้ทั้งในผู้ป่วยวัณโรค และในคนปกติ Lakshmi และคณะ¹⁵ได้ทำการศึกษาระดับ ADA เฉลี่ยในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่พบเชื้อจากการย้อมสีทึบกรดและ/หรือ มีผลการทดสอบ tuberculin เป็นบวก เปรียบเทียบกับคนปกติพบว่าระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยมีค่า 33.52 ± 15.22 U/L ซึ่งมีค่าสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ โดยคนปกติมีค่า ADA ในเลือดเฉลี่ยเพียง 16.5 ± 3.18 U/L ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษารังนี้

นอกจากวัณโรคปอดแล้ว ระดับ ADA จะพบสูงขึ้นได้ในผู้ป่วยโรคตับ, โรคของต่อมไทรอยด์, infectious

mononucleosis, โรคปอดอักเสบที่เกิดจากไวรัส และแบคทีเรีย และในโรคมะเร็งเม็ดเลือดชนิดต่างๆ¹⁶⁻¹⁸ จากการศึกษาของ Bansal และคณะ¹⁹ พบว่าผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมีระดับ ADA เฉลี่ยในเลือดสูงกว่า โรคปอดอักเสบ โรคมะเร็งปอด และคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าระดับ ADA ในเลือดที่สูงกว่า 17 U/L สามารถช่วยการวินิจฉัยวัณโรคปอดด้วยความไว (sensitivity) ร้อยละ 97 หรืออาจจะกล่าวอีกนัยหนึ่งว่า หากมีระดับ ADA ในเลือดต่ำจะสามารถบอกได้ว่าไม่น่าจะเป็นวัณโรคปอด แต่อย่างไรก็ตาม Alatas และคณะ¹⁴ ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ไม่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด กับผู้ป่วยมะเร็งปอด ดังนั้นระดับ ADA ที่มีความแตกต่างในผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นน่าจะเกิดจากความรุนแรงของการอักเสบที่มากกว่า จึงมีการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

สำหรับความสัมพันธ์ของความรุนแรงของโรค กับระดับ ADA ในเลือดจากการศึกษารังนี้พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่ย้อมสีทึบกรดพบเชื้อในเสมหะมีระดับสูงกว่าผู้ป่วยที่ย้อมไม่พบเชื้อ แต่พบว่ามีความสัมพันธ์แบบผกผันกับปริมาณเชื้อวัณโรคที่พบ อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องไปกับการศึกษาของ Lakshmi และคณะ¹⁵ ที่พบว่าผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ย้อมสีทึบกรดจากเสมหะไม่พบเชื้อมีระดับ ADA ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการย้อมสีทึบกรดจากเสมหะเป็นบวกอย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษาดังกล่าวไม่ได้แบ่งระดับความรุนแรงตามปริมาณของเชื้อที่พบในเสมหะจากการย้อมสีทึบกรดดังเช่นการศึกษารังนี้ อย่างไรก็ตาม Titarenko และคณะ²⁰ กลับพบว่าระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรค โดยเฉพาะ isoenzyme ADA-2 มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคเมื่อพิจารณาจากภาพรังสีทรวงอก Collazos และคณะ²¹พบว่าระดับ ADA เฉลี่ย

ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอดจะลดลงเมื่อได้รับการรักษาด้วยยารักษาวัณโรค ซึ่งสอดคล้องกับอีกหลายการศึกษา^{14,19} จึงอาจจะกล่าวได้ว่าระดับ ADA ที่ลดลงเนื่องจากความรุนแรงของโรคลดลง ดังนั้นในด้านของความสัมพันธ์ของความรุนแรงของโรคกับระดับ ADA ในเลือดน่าจะมีความสัมพันธ์กัน แต่ที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวจากการศึกษาครั้งนี้อาจจะเกิดจากการที่ในกลุ่มที่มีปริมาณเชื้อมาก หรือมีเชื้อ 3+ และ 4+ มีจำนวนประชากรน้อย

ADA มี 3 molecular forms คือ ADA -1, ADA-2 และ ADA-1+CP ซึ่งถูกสร้างมาจาก gene คนละตำแหน่ง²² โดยพบว่าระดับของ ADA-1 และ ADA-2 เป็น isoenzyme ที่พบมากที่สุด²³ และพบว่าระดับ ADA-2 เป็น isoenzyme ที่พบได้ในอัตราส่วน 85% ของ isoenzymes ทั้งหมดในสารคัดหลั่ง หรือในเลือด²⁴ Rokayan²⁵ พบว่า isoenzyme ADA-2 ในเลือดมีความสัมพันธ์ที่ดีที่สุดกับการวินิจฉัยวัณโรคปอด โดยที่ระดับของ ADA-2 มีลดลงหลังจากการรักษาวัณโรคปอด และมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางเดียวกันกับระดับเม็ดเลือดขาว lymphocyte แต่ Ishii และคณะ²⁶ พบว่าระดับ isoenzyme ADA-1 ในเลือดมีระดับลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยวัณโรคปอดหลังจากการรักษา โดยที่ระดับ ADA-2 ลดลงแต่ไม่แตกต่างจากก่อนการรักษา ดังนั้นการใช้ isoenzymes ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าสมควรจะนำ isoenzymes ชนิดใดมาใช้ในการวินิจฉัยวัณโรคปอด อนึ่ง พบว่าระดับ isoenzymes ทั้งสองชนิดลดลงหลังจากได้รับการรักษา จึงน่าจะสมารถนำ ระดับ ADA และ isoenzymes มาใช้ในการติดตามการตอบสนองต่อการรักษาวัณโรคปอดได้ อย่างไรก็ตามควรที่จะมีการศึกษา

เพิ่มเติม

การศึกษานี้จึงสามารถเน้นย้ำได้ว่าระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอดมีความแตกต่างจากคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าจะไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค การศึกษานี้สามารถเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับ ADA ในเลือดของผู้ป่วยวัณโรคปอด กับคนปกติเท่านี้จึงอาจจะไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิกในการวินิจฉัยแยกโรคได้ ข้อจำกัดในการศึกษานี้คือมีจำนวนประชากรศึกษาค่อนข้างน้อยและไม่มีการแบ่งการวัด isoenzymes ชนิดต่างๆ อีกทั้งไม่ได้ติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับ ADA ในเลือดหลังจากการรักษา ดังนั้นการนำ ADA มาใช้ในทางคลินิกนั้นจึงสมควรที่จะมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่มีการนำผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการทางคลินิก และภาพรังสีทรวงอกเข้าได้ หรือสงสัยว่าเป็นวัณโรคปอดทุกรายมาทำการวิเคราะห์ถึงระดับ ADA ในเลือด โดยสมควรที่จะมีการวัด isoenzymes และติดตามการเปลี่ยนแปลงของ ADA และ isoenzymes หลังการรักษา เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้ในทางคลินิกทั้งในด้านการวินิจฉัย และการรักษาวัณโรคปอดต่อไป

สรุป

ระดับ adenosine deaminase activity ในผู้ป่วยวัณโรคปอดมีค่าสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่ประมาณได้จากปริมาณของเชื้อวัณโรคที่พบจากการย้อมสีทึบกรด อย่างไรก็ตามควรที่จะมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อที่จะได้นำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. วัณโรค. ใน สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2542. กรุงเทพฯ 2543:380-391.
2. Payanandana V, Kladphuang B, Somsong W, Jittimanee S. Battle against TB 1st ed. Bangkok: TB division, Ministry of Public health, 1999: 29-78.
3. Hobby GL, Holman AP, Iseman MD, Jones JM. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. Antimicrob Agent Chemother 1973; 4: 94-104.
4. Reungwittayawong T, Thammakumpee K, Thanisaro K, Ngaothammatat V. Pulmonary tuberculosis in HIV patients. (Unpublished)
5. Al-Shammary FJ. Adenosine deaminase activity in serum and pleural effusions of tuberculous and non-tuberculous patients. Biochem Mol Biol Int 1997; 43: 763-779.
6. Danial TM. The rapid diagnosis of tuberculosis: a selective review. J Lab Clin Med 1990; 116: 277-282.
7. Bothamley GH, Rudd R, Restenstein F, Ivayi J. Clinical value of the measurement of Mycobacterium Tuberculosis specific antibody in pulmonary tuberculosis. Thorax 1992; 47: 270-275.
8. Conway EJ. The deaminase of adenosine and adenylic acid in blood and tissues. Biochem J 1939; 33: 479-492.
9. Piras MA, Gakis C, Brudgni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusion: an aid to differential diagnosis. Br Med J 1978; 2: 1751-1752.
10. Hall JG. Adenosine deaminase activity in lymphoid cells during antibody production. Aust J Exp Biol Med Sci 1963; 41: 93-97.
11. Pushpakom R, Ong-Ajyooth S, Naruman C, Bovornkitti S. Adenosine deaminase in differential diagnosis of pleural effusions. Intern Med 1995; 11: 85-89.
12. Kuyucu N, Karakurt C, Bilaloglu E, Karacan C, Tezic T. Adenosine deaminase in childhood pulmonary tuberculosis: diagnostic value in serum. J Trop Pediatr 1999; 45: 245-247.
13. Hongkong chest service/ tuberculosis research center. A controlled trial of 2-month, 3-month and 12-month regimens of chemotherapy for sputum smear negative pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 23-28.
14. Atalas F, Uslu S, Moral H, Alatas O, Metintas M, Erginei S, et al. Serum adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis. Tuberk Toraks 2003;51: 277-281. [abstract]
15. Lakshmi V, Rao RR, Joshi N, Rao PN. Serum adenosine deaminase activity in bacillary or paucibacillary pulmonary tuberculosis. Indian J Pathol Microbiol 1992;35:48-52.
16. Goldberg DM, Fletcher MJ, Watts C. Serum adenosine deaminase in hepatic disease. A comparative enzymological evaluation. Clin Chem Acta 1966; 14: 710-718.
17. Koehler LH, Benz EJ. Serum adenosine deaminase activity; methodology and clinical applications. Clin Chem 1962; 8: 133-140.
18. Klockars M, Kleemola M, Leinonen M, Koskela M. Serum adenosine in viral and bacterial pneumonia. Chest 1991; 99: 623-626.
19. Bansal SK, Singh RP, Narang RK, Joshi LD, Bansal A, Agrawal AK. Serum adenosine deaminase in pulmonary tuberculosis, malignancy and non-tubercular respiratory diseases. Indian J Chest Dis Allied Sci 1991;33:189-193.
20. Titarenko OT, D'iakova ME, Perova TL, Riasnianskaia TB. The activity of adenosine deaminase and its isoenzymes in patients with different forms of pulmonary tuberculosis. Probl Tuberk 2002;3:43-45. [abstract]

21. Collazos J, Espana P, Mayo J, Martinez E, Izquierdo F. Sequential evaluation of serum adenosine deaminase in patients treated for tuberculosis. Chest 1998;114:432-435.
22. Hirschhorn R, Ratech H. Isoenzymes of adenosine deaminase. Isoenzymes Curr Top Biol Med Res 1980; 4: 131-157.
23. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Bissbort SH, et al. Serum adenosine deaminase activity; isoenzymes and diagnostic application. Clin Chem 1992; 38: 1322-1326.
24. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Retief JH, et al. Significance of adenosine and its isoenzymes in tuberculous effusion. Chest 1998; 106: 33-37.
25. Rokayan SA. Serum adenosine deaminase activity and its isoenzymes in patients treated for tuberculosis. J Coll Physicians Surg Pak 2003;13: 11-14.
26. Ishii S, Ngasawa H, Tai H, Noda Y, Akiyama K, Takeda H, et al. Relationship between the activity of serum adenosine deaminase including its isoenzymes and lymphocyte subpopulation in patients with pulmonary tuberculosis. Kekkaku 1997;72:153-159. [abstract]



Diagnostic value of adenosine deaminase activity in bronchoalveolar lavage fluid

Theerasak Kiatpathomchai M.D.*

Wanchai Dejsomritrutai M.D., M.Sc.**

* Thonburi Hospital

** Division of Respiratory Disease and Tuberculosis, Department of Medicine,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract :

Background: Examinations of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) are helpful in the diagnosis of various pulmonary diseases but many of them could not give the definite diagnosis. We therefore studied whether the adenosine deaminase activity (ADA) in BALF could increase the diagnostic yield in patients with tuberculosis.

Objectives: 1. To determine the value of BALF-ADA in the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis.
2. To examine whether there is the relationship between BALF-ADA and clinical features, radiographic patterns and differential cell counts.

Materials and methods: ADA activity was measured in BALF from patients who underwent diagnostic bronchoscopy and BAL at Siriraj Hospital from March to September 2003.

Results: One hundred and nineteen samples were obtained with 39 cases of definite diagnoses (32.8%). These included malignancy (n=17), tuberculosis (n=14), *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (n=5) and miscellaneous (n=3, amyloidosis, cryptococcosis and drug-induced pneumonitis). ADA in tuberculosis group seemed to be higher than that in the others but without statistical significance. However, BALF-ADA was significantly higher in the subgroup of diffuse pulmonary infiltrates on chest radiograph. In comparison between tuberculosis and non-tuberculosis (including

other diagnoses and non-diagnostic groups), there was a significantly higher ADA only in patients with tuberculosis with diffuse pulmonary infiltrates on chest radiograph and high lymphocyte to neutrophil ratio in BALF.

Conclusion: ADA in BALF may be helpful in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with diffuse radiographic pattern.

บทคัดย่อ : วีรศักดิ์ เกียรติปฐมชัย* และวันชัย เดชสมภพธิ์ฤทัย.** คุณค่าในการวินิจฉัยโรคของระดับอะดีโนซีน ดีเอมิเนส ในน้ำล้างหลอดลม-ถุงลมปอด. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2549:27:133-140.

* โรงพยาบาลธนบุรี ** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

บทนำ: การตรวจน้ำล้างหลอดลม-ถุงลม bronchoalveolar lavage fluid-BALF) มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคทางระบบการหายใจ คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาว่า ระดับอะดีโนซีน ดีเอมิเนส (adenosine deaminase-ADA) ใน BALF จะช่วยเพิ่มการวินิจฉัยวัณโรคปอดได้หรือไม่

วัตถุประสงค์: 1. เพื่อประเมินคุณค่าของ ADA ใน BALF ในการวินิจฉัยวัณโรคปอดที่ผลย้อมเสมหะเป็นลบ
2. เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง ADA ใน BALF กับลักษณะทางคลินิก ภาพรังสีทรวงอก และการจำแนกชนิดของเซลล์

วิธีการ: ทำการตรวจหาระดับ ADA ใน BALF จากผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องส่องหลอดลม ที่โรงพยาบาลศิริราช ระหว่างเดือนมีนาคม ถึง กันยายน 2546

ผลการศึกษา: พบว่าสามารถให้การวินิจฉัยโรคที่แน่นอนจำนวน 39 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 119 ราย (คิดเป็นร้อยละ 32.8) แบ่งเป็น มะเร็ง 17 ราย วัณโรค 14 ราย ปอดอักเสบจาก *Pneumocystis jirovecii* 5 ราย และ Amyloidosis, Cryptococcosis และปอดอักเสบจากยา อย่างละ 1 ราย ระดับ ADA ใน BALF จากผู้ป่วยวัณโรคมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยโรคอื่นอย่างมีนัยสำคัญในกรณีที่มีภาพรังสีทรวงอกเป็นแบบกระจาย (diffuse) ($p = 0.05$) และถ้าเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มวัณโรคและกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรค (วินิจฉัยโรคอื่นหรือไม่ได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอน) พบว่า ADA ใน BALF จะสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะกลุ่มที่มีภาพรังสีทรวงอกเป็นแบบกระจายร่วมกับมีสัดส่วนของ lymphocyte มากกว่า neutrophil ($p = 0.008$)

สรุป: ระดับ ADA ใน BALF ช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคปอดในผู้ป่วยที่มีภาพรังสีทรวงอกเป็นแบบกระจาย

INTRODUCTION

Tuberculosis is still a major public health problem worldwide especially in the developing countries but the diagnosis is sometimes difficult and time-consuming. The increase of adenosine deaminase was shown in various body fluids of patients with tuberculosis such as pleural, pericardial or peritoneal effusions. Previous studies showed that adenosine deaminase activity (ADA) were increased in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of tuberculosis patients. However, those studies rarely addressed the data about clinical features, radiographic patterns or differential cell counts.

Adenosine deaminase is an enzyme present in the purine metabolism. It catalyzes the irreversible deamination of deoxyadenosine and adenosine to deoxyinosine and inosine, respectively, plus ammonia.¹ This enzyme plays an important role in lymphocyte and monocyte maturation and activation. It was tested in human serum, lymphocyte, pleural fluid, ascitic fluid and cerebrospinal fluid (CSF) under normal and pathological conditions. In several diseases in which cellular immunity was stimulated, such as typhoid fever, infectious mononucleosis, brucellosis and Mediterranean spotted fever, serum ADA was found to be increasing. In pleural fluid and CSF, measurements of ADA have been of value in the diagnosis of tuberculosis.²

Previous studies demonstrated that BALF-ADA was significantly higher in patients with

pulmonary tuberculosis when compared to patients with non-tuberculous lung diseases and controls. Pushpakom R et al³, in 1988, was the first group reporting higher ADA levels in BALF of tuberculous subjects compared to those from lung carcinoma patients.³ Afterwards, others also reported the similar results when compared to various pulmonary diseases with the exception of sarcoidosis.⁴⁻⁸ The study by Albera C⁹, et al in 1993 and Stratakis G⁶, et al in 1999 showed no significant difference of BALF-ADA between tuberculosis and sarcoidosis groups. This may be due to the same source of ADA production.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

During March to September 2003, one hundred and nineteen patients with the indications for diagnostic bronchoscopy were recruited. Demographic data (including age, sex, occupation and smoking status) and clinical data (including presenting symptoms, underlying diseases, HIV status-if available, clinical diagnoses and radiographic patterns) were collected. After informed consent was given, each patient underwent diagnostic bronchoscopy under local anesthesia and bronchoalveolar lavage was performed at the affected segment or at the right middle or lower lobe in case of diffuse radiographic patterns. Seven aliquots of 20 ml of normal saline solution at room temperature were instilled and immediately retrieved with controlled wall suction. The first 20 ml was discarded for preventing

mucous contamination. Transbronchial lung biopsy may also be performed unless there was any contraindication. After filtering through one layer of gauze, the fluid would be routinely sent for cell count and differential cell count, microbiological cultures (including bacterial, mycobacterial and fungal cultures) and cytologic examination. Tissue biopsy was sent for histological studies.

Diagnoses

Tuberculosis was diagnosed by one of the following criteria: positive acid fast stain; positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*; or tissue pathology. Other definite diagnoses were made upon the standard criteria for each disease. These included special stainings, microbiological cultures, cytologic examinations and histological findings.

Radiographic patterns

We categorized chest radiograph into two patterns- localized or diffuse forms. Localized pattern was defined if the lesion was confined to one lobe. Lesions more than one lobar lesion located in either ipsilateral or contralateral lung were classified as diffuse pattern.

ADA assay

ADA assayed by the method introduced by Giusti¹⁰. This was based upon the measurement of ammonia liberated by the action of deaminase using a direct colorimetric determination of ammonia. The reaction mixture consisted of 1 ml of 21 mM adenosine in a 50 mM phosphate

buffer (pH 6.5) and 0.05 ml of BALF. The mixture was incubated at 37 °C for 60 minutes. In the presence of enzyme, adenosine was hydrolyzed to inosine and ammonia. The reaction was terminated by adding 3 ml of reagent A; the amount of ammonia was determined by adding 3 ml of reagent B. Reagent A was prepared by dissolving 10 g of phenol and 50 mg of sodium nitroprusside in water in a final volume of 100 ml, and reagent B was made up by mixing 125 ml of 1N NaOH and 16.4 ml of Clorox and water in a final volume of 1,000 ml. The mixture was allowed to stand at 37 °C for 30 minutes and then the optical density was read at 625 nm against the reagent, substrate and blank.

Statistical analysis

Data were presented as mean (SD) for ADA in each group. Student's *t*-test was used to compare the difference between groups. The difference was regarded significant if $p < 0.05$.

RESULTS

Among 119 samples, definite diagnoses could be obtained in 39 cases (32.8%). These included malignancy (n=17), tuberculosis (n=14), *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (n=5) and miscellaneous (n=3, amyloidosis, cryptococcosis and drug-induced pneumonitis). There was no difference of age, sex, presenting symptoms and radiographic patterns (Table 1). Mean ADA in BALF from tuberculosis patients seemed to be higher than that from other groups but no

statistical significance; 2.25 ± 2.07 in TB, 1.05 ± 1.59 in definite non-TB and 2.11 ± 2.30 u/L in non-diagnostic groups (Figure 1). We then compared the results according to the radiographic

patterns and it was revealed that BALF-ADA was significantly higher in the subgroup of diffuse pattern; 2.91 ± 1.41 vs 1.55 ± 1.46 u/L, $p = 0.05$ (Figure 2).

Table 1 Demographic Data

	TB (n=14)	Definite non-TB (n=25)	Non-diagnostic (n=80)	Total (n=119)
Age (years)	59.9	51.3	55.5	55.2
Male (%)	50.0	52.0	58.8	56.3
Symptoms (%)	78.6	84.0	82.5	82.4
Diffuse CXR (%)	50.0	64.0	43.8	48.7

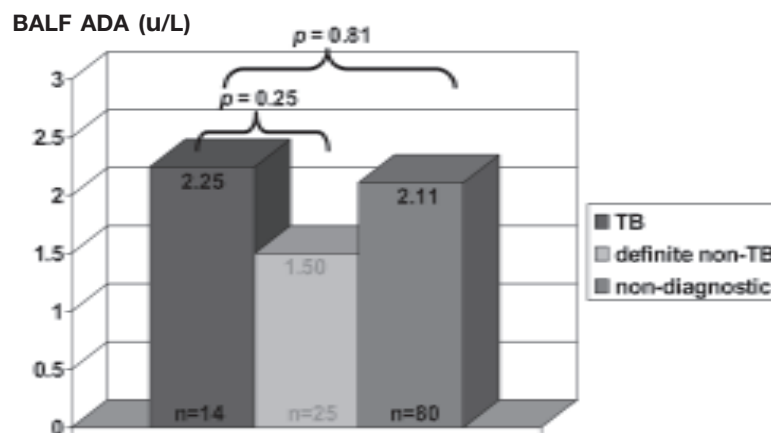


Figure 1 BALF ADA and diagnoses

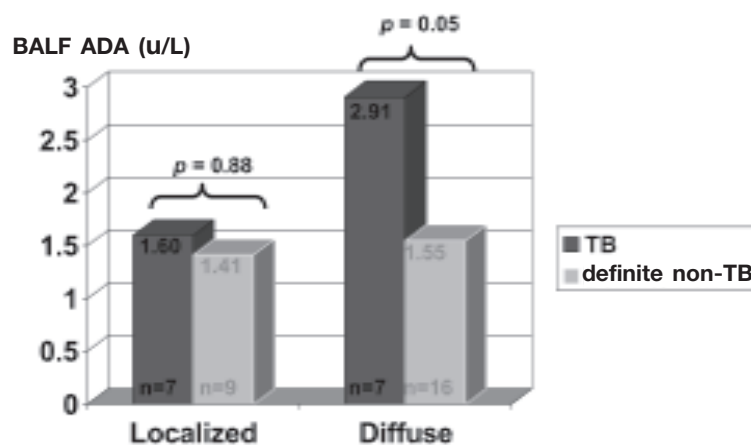


Figure 2 BALF ADA and radiographic patterns

More than two-thirds of the cases were in the non-diagnostic group and since neither acid fast staining nor mycobacterial culture was positive in all, it was less likely that these would be tuberculosis. We thus assumed these and

definite non-TB groups as non-tuberculous group but there was still no significant difference of BALF-ADA; 2.25 ± 2.07 vs 1.96 ± 2.16 u/L, $p = 0.63$ (Figure 3).

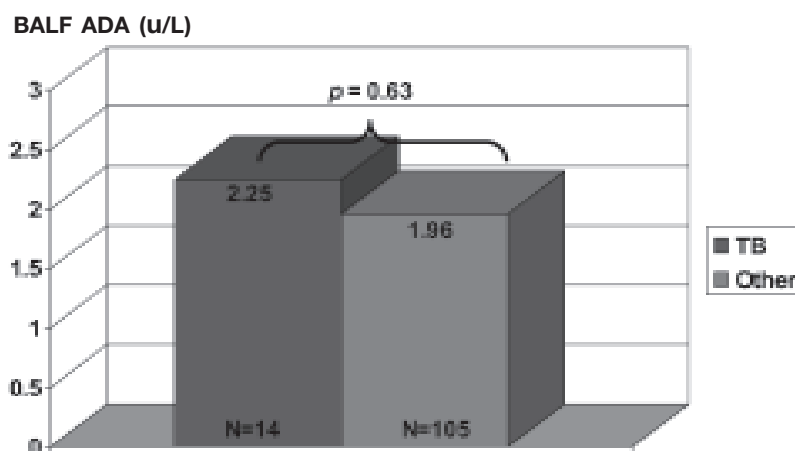


Figure 3 BALF ADA

In subgroup analysis, there were no differences between the two groups according to sex, smoking status, symptoms, HIV status or even differential cell counts in BALF. However, a tendency of higher ADA level was observed in tuberculosis patients with diffuse radiographic

patterns (Figure 4). A combination of diffuse lesion and other variables was thus calculated and yielded that significantly higher ADA was found only in high lymphocyte to neutrophil ratio in BALF (Table 2).

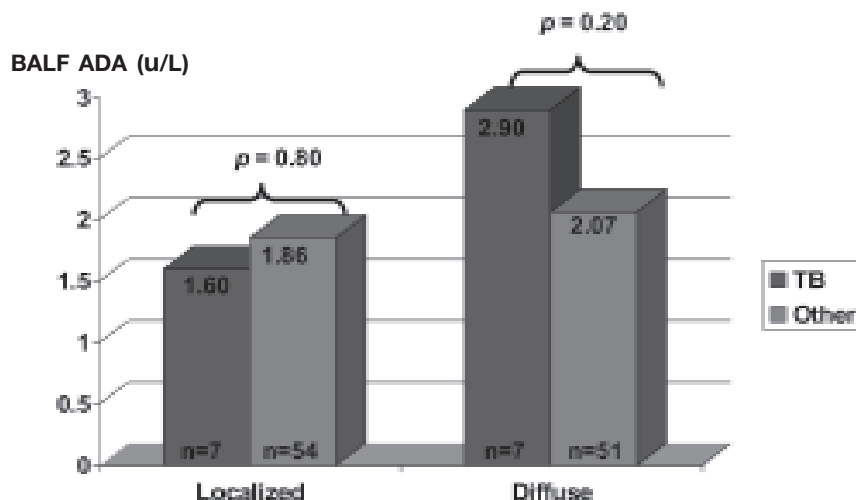


Figure 4 BALF-ADA and radiographic patterns

Table 2 BALF-ADA in patients with diffuse radiographic pattern and lymphocytic predominate in BAL

n		BALF ADA		
		(Mean)	SD	p
TB	3	3.84	0.74	0.008
non-TB	32	1.64	2.23	

DISCUSSION

ADA in BALF of tuberculosis patients was higher than that in the other groups consistent with previous studies³⁻⁸ but no statistical

significance was revealed in the present study (Table 3). This might be due to the differences in the technique of bronchoalveolar lavage or ADA assay.

Table 3 Results of BALF ADA activity from previous studies (NA = not available; Sig. = significant; NS = non-significant)

Authors	MEAN BALF ADA		
	TB (n)	Non-TB (n)	p
Present study 2003	2.25 (14)	1.50 (25)	0.25
Kayacan O 2002	3.10 (19)	0.40 (29)	<0.001
Prasad CE 2000	4.45 (18)	0.41 (8)	Sig.
Stratakos G 1999	NA (50)	NA (52)	<0.001*
Orphanidou D 1998	NA (28)	NA (48)	<0.001
Kubota M 1996	5.02 (6)	0.21 - 1.06 (58)	<0.01**
Albera C 1993	NA (24)	NA (50)	NS****

However, BALF-ADA was significantly higher in the subgroup of diffuse pulmonary infiltrates on chest radiograph which was comparable to the studies by Kubota M et al⁴ in 6 military tuberculosis and by Stratakos G et al⁶ showing good correlation of ADA to the extent of chest X-ray lesions.

Pushpakom et al¹¹ demonstrated a positive correlation with BALF-ADA activity and activated T cell suggesting that these cells were

responsible for the elevation of the enzyme level. This was supported by Stratakos G et al⁶ that ADA was strongly correlated with CD4+/CD8+ ratio and showed no difference between tuberculosis and sarcoidosis, one sharing the same pathogenetic mechanism.

In addition, previous studies did not include results from non-diagnostic group despite they were the majority of the cases. The present study revealed that BALF-ADA activity could

discriminate tuberculosis and non-tuberculosis in case of diffuse radiographic pattern and high lymphocyte to neutrophil ratio in BALF.

In conclusion, BALF-ADA seems to be helpful in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with diffuse radiographic pattern.

REFERENCES

1. Martin DW Jr, Gelfand EW. Biochemistry of diseases of immunodevelopment. *Ann Rev Biochem* 1981; 50: 845-877.
2. Ong-ajyooth S, Siddhikol C, Plakornkul P, et al. Adenosine deaminase activity in the serum of healthy Thais. *Siriraj Hosp Gaz* 1984; 36: 543-546.
3. Pushpakom R, Bovornkitti S, Ong-ajyuth S, et al. Adenosine deaminase activity in broncho-alveolar lavage fluids (BALF): Test for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thai J Tuberc Chest Dis* 1988; 9: 63-69.
4. Kubota M, Katagiri M, Yanase N, et al. Measurement of adenosine deaminase activity in bronchoalveolar lavage fluids as a tool for diagnosing miliary tuberculosis. *Japanese Journal of Thoracic Diseases* 1996; 34: 139-144. (Abstract)
5. Orphanidou D, Stratakis G, Rasidakis A, et al. Adenosine deaminase activity and lysozyme levels in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 147-152.
6. Stratakis G, Orfanidou D, Rasidakis A, et al. Adenosine deaminase activity levels and cellular subpopulations in bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary tuberculosis. *Pneumon* 1999; 12: 102-114.
7. Prasad CE, Sailaja K. Adenosine deaminase levels in bronchoalveolar lavage fluid of tuberculous and non-tuberculous subjects. *Lung India* 2000; 18: 145. (brief communication)
8. Kayacan O, Karnak D, Delibalta M et al. Adenosine deaminase activity in bronchoalveolar lavage in Turkish patients with smear negative pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 2002; 96: 536-541.
9. Albera C, Mabritto I, Ghio P, et al. Adenosine deaminase activity and fibronectin levels in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis* 1993; 10: 18-25.
10. Giusti G, Galanti B. Adenosine deaminase: colorimetric method. In: Bergmeyer HU (ed). *Methods of Enzymatic Analysis*. Weinheim: Verlag Chemie, 1984; 315-323.
11. Pushpakom R, Ong-ajyooth S, Bovornkitti S. The association of adenosine deaminase activity with T-lymphocytes and subsets in pulmonary tuberculosis and bronchogenic carcinoma. *J Med Assoc Thai* 1990; 73: 244-248.



วารสารโรค วัณโรคและโรคระบบทางเดินหายใจ

Thai Journal of Tuberculosis
Chest Diseases and Critical Care

Clinical efficacy of 4 home-based exercise therapy programs for northern-Thai chronic obstructive pulmonary disease patients

Attapon Cheepsattayakorn M.D.,F.A.C.P.,F.C.C.P.

Kunya Sopana

Amnuay Harnvivattana

Tanawan Harnyodsuta

Duangcheewan Kongparn

Vorasuk Sutachai

*10th Zonal Tuberculosis and Chest Disease Center, 10th Office of Disease Prevention and Control,
Department of Disease Control, Ministry of Public Health of Thailand*

Abstract :

Setting: 10th Zonal Tuberculosis and Chest Disease Center, Chiang Mai, Thailand and the patients' home.

Objective: To determine the clinical effect comparisons of short-term versus long-term exercise therapy among four different home-based exercise therapy programs.

Design: Randomized prospective clinical trial.

Results: After 3 months of short-term and 24 months of long-term of four different home-based exercise therapy programs, there were no statistically significant changes of per cent $FEV_{1.0}$ and per cent $FEV_{1.0}/FVC$ predicted values, Borg's scale and 12-minute walk test distances including other measures of all four different home-based exercise programs, both short-term and long-term ($p > 0.05$). There is statistically significant change of the per cent exercise compliance.

Conclusion : Long-term home-based exercise program 3 and 4 demonstrated better statistically significant clinical benefits as compared with the other 2 home-based exercise training programs. Some early studies reported that the COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) patients were free of clinical symptoms at least 3 months after taking the exercise programs at least 3 month duration. Larger population and longer duration for studies are required in which results may different from our study. The home-based exercise training program is an unexpensive, easily done and useful to limit the medical and economic burdens of disease in the developing countries.

บทคัดย่อ: อรรถพล ชีพสัตยากร, กัลยา โสภานะ, อำนวย หาญวิวัฒนา, ธนวันต์ หาญยอดสุธา, ดวงชีวัน คงปาน และ วรศักดิ์ สุทธาชัย. ประสิทธิภาพทางคลินิกของโปรแกรมการออกกำลังกายกายภาพบำบัดบริหารปอดที่บ้าน 4 โปรแกรมที่แตกต่างกันในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังภาคเหนือ. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2549;27:155-164.

ศูนย์วัณโรคเขต 10 สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลทางคลินิกของการออกกำลังกายกายภาพบำบัดบริหารปอดที่บ้านด้วยโปรแกรมที่แตกต่างกัน 4 โปรแกรมทั้งแบบระยะสั้น (3 เดือน) และแบบระยะยาว (24 เดือน) ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ภาคเหนือ

วิธีการศึกษา: ศึกษาแบบกึ่งวาทนา

ผลการศึกษา: ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า per cent FEV_{1.0} และ per cent FEV_{1.0}/FVC Predicted, Borg's scale, 12-minute walk test distance และ measures อื่นๆ ยกเว้น per cent exercise compliance แต่มีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของค่าเหล่านี้ของโปรแกรมทั้งแบบระยะสั้นและแบบระยะยาวของทั้ง 4 โปรแกรม

สรุป: การออกกำลังกายกายภาพบำบัดบริหารปอดที่บ้านแบบระยะยาวทำให้สมรรถภาพปอดและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังดีขึ้นกว่าแบบระยะสั้นโดยเฉพาะโปรแกรมที่ 3 และ 4 มีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้นและใช้ระยะเวลาศึกษานานขึ้นซึ่งอาจจะมีผลการศึกษาที่แตกต่างไปจากการศึกษาในครั้งนี้มีบางรายงานวิจัยพบว่าหลังจากให้ผู้ป่วยออกกำลังกายกายภาพบำบัดบริหารปอดแล้วอย่างน้อย 3 เดือน มีผลให้ผู้ป่วยปลอดจากอาการทางคลินิกอย่างน้อย 3 เดือน จึงมีความเหมาะสมที่จะนำวิธีการบำบัดแบบนี้มาประยุกต์ใช้ในประเทศที่กำลังพัฒนาเพราะมีราคาถูกและผู้ป่วยได้ฝึกการพึ่งตนเอง

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading pulmonary causes of disability and mortality taken worldwide in the latter half of the 20th century in addition to pulmonary carcinoma. The number of deaths from these

conditions are similar. However, COPD runs an indolent course and is a much more prevalent. This disease is a frequent result of the exposure to cigarette smoke¹. The primary goal of exercise therapy in COPD patients is to restore the patient to the highest possible level of independent

function. This goal is accomplished by helping patients to increase their activity through exercise therapy and to gain control of their symptoms. Rather than focusing solely on reversing the disease process, exercise therapy attempts to improve disability from disease.²

Material and method

The study was approved by the research committee of the 10th Office of Disease Prevention and Control, Department of Disease Control of Thailand and the informed consent forms were signed by the enrolled participants and their family members. The design of the study was prospective. The subject exclusion criteria were those who were diagnosed of asthma. The subject inclusion criteria were all 18 participants, eight were male, ten were female from 96 potential participants eligible at our center, using criteria based on the guidelines of the Thoracic Society of Thailand³, aged more than 15 years, who had clinical manifestations of chronic cough more than 3 months per year, for more than 2 years), history of chronic cigarette smoking more than 20 pack-year or chronic exposure to other smoke, no history of asthma, or chronic second-hand cigarette exposure, or only chronic exposure to other smoke, spirometry showed evidences of obstructive pulmonary disease (low per cent of $FEV_{1.0}$ predicted, low per cent of $FEV_{1.0}/FVC$ predicted less than 70 per cent, $FEV_{1.0}$: Forced Expiratory Volume in one second, FVC : Forced Vital Capacity), posteroanterior chest radiography revealed pulmonary emphysema. Sixty-eight participants were spirometric-proved restrictive pulmonary disease, 41 were male, 27

were female, one of male chronic restrictive pulmonary disease was dead of pulmonary cancer during exercise therapy, 11 were normal pulmonary function test, 2 COPD (chronic obstructive pulmonary disease) participants lost to follow up at 3 months of program 1 exercise therapy, then only 16 participants were included and analyzed in the study. The subjects lived nearby the 10th Zonal Tuberculosis and Chest Disease Center, Chiang Mai, Thailand, that allowed our staffs to visit their home or telephoned them. They were enrolled and studied since 1 August 2002 to 30 September 2004. The exclusion criteria were the presence of respiratory tract infection, asthma or tumor, orthopedic impairment, uncontrolled diabetes or hypertension, severe anemia, liver or renal disease, untreated peripheral vascular disease, valvular heart disease, coronary heart disease, stroke, severe congestive heart failure, active treatment for cancer, major psychiatric disease, cognitive impairment and could not be followed up to evaluate the clinical manifestations, spirometry with 12-minute walk test and posteroanterior (PA) chest radiography every 3 months. All participants were measured the BMI (Body Mass Index) at the first visit and every 3 months, the vital signs and were physical examined. No bronchodilator was given to the participants during the study.

The spirometer used was the electronic turbine, flow sensing pneumotachometer "Pony Graphic 4.0", Cosmed Co. Ltd. Italy which was acceptable to the standard of the American Thoracic Society.⁴ Volume and flow were recorded in BTPS (Body Temperature Saturated Ambient Pressure). Spirometry was performed in

a sitting position with a nose clip guided by a group of experienced respiratory technicians. Recorded $FEV_{1.0}$ and FVC were the maximum values from three acceptable graphs. We did not perform post-bronchodilator spirometry and Methacholine challenge test because of shortage of inhaled bronchodilators and Methacholine in our Center. We used the gold standard for diagnosis of COPD based on the Thoracic Society of Thailand guidelines i.e. a ratio of $FEV_{1.0} / FVC$ less than 70 per cent.³ The severity of COPD was defined as an $FEV_{1.0}$ not less than 70 per cent, 50-69 per cent and less than 50 per cent of predicted value as mild, moderate and severe degree of airways obstruction respectively.

A questionnaire interview, spirometry, first visit hematocrit value and posteroanterior (PA) chest radiography were analyzed. We also performed complete blood count, sputum Gram's stain and acid-fast bacilli examination and culture at the first visit to exclude respiratory bacterial infection and tuberculosis. A questionnaire consisted of 23 questions on respiratory symptoms, family history of COPD and asthma, past illness, cigarette smoking and therapy, other present illnesses and socioeconomic status was developed.

We studied the quality of life (QOL, per cent of $FEV_{1.0} / FVC$, per cent $FEV_{1.0}$ and Borg's scale⁵, BMI, per cent exercise compliance and 12-minute walk distance of the COPD patients compared among 4 different home-based programs trained by our staffs both short-term (3 months for 2 participants in each program) and long-term (24 months for 2 participants in each program) durations. We visited the patients'

home once a week during the first month of exercise programs for observation, suggestion and encouragement the patients. If we did not meet them we would contact by telephone mail. After the first month of exercise programs we telephoned them until ending of the programs. We also provided exercise compliance checklist to the participants and their family members for daily signed by them with closely observation and suggestion by their family members. We educated the participants and their family members about cigarette smoking cessation and details of the exercise program. If they did not do the exercise in any day, they did not have to sign their names in the exercise checklist form. They had to bring this checklist form to our center every 3 months for evaluation until ending of the exercise therapy program. The participants were informed to practice these programs very sincerely.

Exercise therapy intervention

Four different exercise programs both short-term and long-term interventions consisted of home-based training conducted 2 times daily (in the morning and evening), at least 5 repetitions in each position with Borg's scale.⁵

We assigned the 4 participants for each exercise program: Program 1 was recommended by the Thoracic Society of Thailand³, the important steps are standing and sitting on an armless chair with pursed lip breathing, Program 2 was recommended by Hough A.⁶, the important different steps are standing with lifting a weight, climbing up the wall and modified by adding the 12-minute walk, Program 3 was recommended

by Eubank DH and Bone RC⁷, the important steps are sitting on an armless chair with pursing the lip, slowly blowing out the “steal air” and counting silently “1-2-3-4”, and Program 4 which was also recommended by Hough A⁶, the important different steps are sitting on an armless chair with pursing the lip, blowing out the “steal air” toward the the bull’s eye and counting silently “1-2-3-4”.

We strongly suggested the participants to withdraw cigarette smoking and being away from the chronic cigarette smokers or chronic exposure to any sources of smoke for prevention of second-hand smoking before starting the exercise program because smoking cessation was the most important step in treating the COPD people.⁶

Walk test

During the 12-minute walk test, an index of functional capacity, subjects were asked to walk as far as they could in 12 minutes. The test was performed on a simply modified continuous rectangular corridor of the front of our center’s buildings before performing each spirometry. The participant was encouraged during the test with one of three standardized phases used by the therapist every minute. The test was performed twice to eliminate any potential learning effect. If the participant was receiving oxygen therapy, the therapist carried the oxygen. Walks were conducted on the same day, with at least a 30-minute rest period between tests. The second of the two walk distances was recorded.⁸

Baseline body mass index and Borg’s scale were also used to measure the home-based exercise therapy progression.^{5,6}

Statistical analysis

Continuous approximately symmetrically distributed data were summarized with means and SEM (standard error of means difference), while skew distributions were summarized by medians and interquartile ranges. Paired-*t* tests were used to determine if the BMI, per cent FEV_{1.0}, per cent FEV_{1.0} / FVC, Borg’s scale and distance walked in 12 minutes differed before and after pulmonary rehabilitation. One-sample *t* test were used to determine the prerehabilitation BMI, per cent FEV_{1.0}, per cent FEV_{1.0} / FVC, Borg’s scale and distance walked in 12 minutes differed from published mean values. Pearson correlation coefficients were used to assess the strength of linear relationship between pairs of variable of interest. Multiple comparisons by Student-*t* test were used to determine relationship between multiple dependent variables. All tests were two sided and were conducted at 5 per cent significant level. Changes in preintervention BMI, per cent FEV_{1.0}, per cent FEV_{1.0} / FVC, Borg’s scale and 12-minute walk distance from baseline to 3 months as well as treatment difference at the 24 month assessment, were analyzed using analyses of covariance (adjusting for age, baseline BMI, per cent of FEV_{1.0}, per cent of FEV_{1.0} / FVC, Borg’s scale and 12-minute walk distance). Analyses were conducted using the statistical package (Procedure General Linear Model ; SAS Institute; Cory, NC). Significance was set at 0.05 level for all tests. All results are presented as adjusted means and SEM or as mean and SD (standard deviation). The questionnaire was analyzed by both univariate and multivariate analyses. The latter was analyzed using a Forward (LR) logistic

Results

Table 1: Descriptive characteristics of exercise program conditions at baseline.

Characteristics		Number	Mean	SD	SEM
Age (Year)		16	60.43750	11.66173	2.91543
Income (Baht/Month)		7 (no income=9)	4757.14000	3180.07200	795.01800
Per cent Exercise Compliance		16	87.57940	17.89246	4.47312
Baseline Hematocrit		16	39.68750	5.89597	1.47399
Baseline BMI (Kg/M ²)		16	19.02620	4.80362	1.20091
Sex	Male	6	NA	NA	NA
	Female	10	NA	NA	NA
Cigarette Smoking (Pack-Year)	Past	11	23.36540	13.83444	3.83698
	Current	2 (N= 13)	(N= 13)	(N=13)	(N= 13)
	Never	1	NA	NA	NA
Circulatory Disease (controlled)	No	7	NA	NA	NA
	Yes	9	NA	NA	NA
Hypertension (controlled)	No	14	NA	NA	NA
	Yes	2	NA	NA	NA
Heart Disease		16	NA	NA	NA
Cancer		16	NA	NA	NA
Diabetes		16	NA	NA	NA
Arthritis	No	8	NA	NA	NA
	Yes	8	NA	NA	NA

BMI: Body Mass Index, Kg: Kilogram, M² : Square Meter, NA: Not Available.

Table 2 : Comparison of baseline (not shown) versus multiple postrehabilitation measures in each short-term and long-term exercise programs by paired-*t* test.

Exercise Programs	Number	Mean	Standard Deviation(SD)	Standard Error of Mean (SEM)	<i>p</i> Value
Per cent FEV _{1.0} :All Programs	16	43.93750	22.91570	5.72893	0.87000
Per cent FEV _{1.0} /FVC : All Programs	16	93.56250	32.18482	8.04621	0.66500
Borg's scale : All Programs	16	12.87500	5.34432	0.74846	0.15600
Per cent Exercise Compliance : All Programs	16	87.57940	17.89246	4.47312	0.00400
12-m. W.T.D. : All Programs	16	890.00000	197.73719	0.54300	

12-m. W.T.D.: Twelve-Minute Walk Test Distance, was measured in term of cycle, one cycle was equal to 80 meters.

Table 3 : Multiple comparisons of multiple measures between exercise programs by student-*t* test.

Measures	Programs	Programs	p Value
Per cent FEV _{1.0}	Program 4 versus :	Program 1	0.49700
12-minute Walk Test Distance	Program 4 versus :	Program 1	0.34100
Per cent Exercise Compliance	Program 4 versus :	Program 2	0.29800
Borg's scale	Program 3 versus :	Program 2	0.43000

(ROC) with sensitivity were calculated. The statistical analyses were done via SPSS 12.0 for Windows.

A total number of 96 potential participants eligible at our center, of which 18 COPD participants were included. Two COPD participants lost to follow up at 3 months of program 1 home-based therapy, then only 16 COPD participants were included and analyzed in this study. Of these, 6 participants were male. Formal home-based therapy was terminated for the short-term groups of four different programs, whereas the long-term groups continued for another 21 months. Demographic and medical information regarding the participants at the initial screening visit is shown in Table 1, including the means($\pm$ SEM) that describes how the various measures changed during the first 3 months and during 24 months of home-based programs. Table 2 provides the means($\pm$ SEM) that permit comparisons of exercise therapy, both short-term and long-term conditions of all exercise programs, on per cent FEV_{1.0} predicted values, per cent FEV_{1.0}/FVC predicted values, Borg's scale, per cent exercise compliance and 12-minute walk test distances. On examination of changes across time, it is evident that the participants in this trial experienced clinically without statistically changes for per cent FEV_{1.0} and FEV_{1.0}/FVC predicted

values, Borg's scale and 12-minute walk distances of both short-term and long-term conditions of all exercise programs with exception of the per cent exercise compliance. The rest of the measures were not shown in this table were also not statistically significant changed.

Table 3 reveals no statistically significant difference of multiple measures among the exercise training programs ($p > 0.05$).

Only 2 of 16 patients did not improve 12-minute walk distance after home-based exercise training programs. One of these patients was 69 year-old female and did long-term exercise program 1. Her 12-minute walk test distance after completion of 24 month exercise training was shorter than the baseline value. She has the lowest BMI (14.54 kg/M²) of the 16 patients. Another 65 year-old male participant had the second lowest BMI (14.68 kg/M²) and did the short-term exercise program 1. His postrehabilitation 12-minute walk test distance was not different from the baseline value. We thought that these two participants believed that they were too functionally limited to complete the test although giving more and more encouragement. The unit (cycle) which we measured may not give the detail of differences of the 12-minute walk test distances.

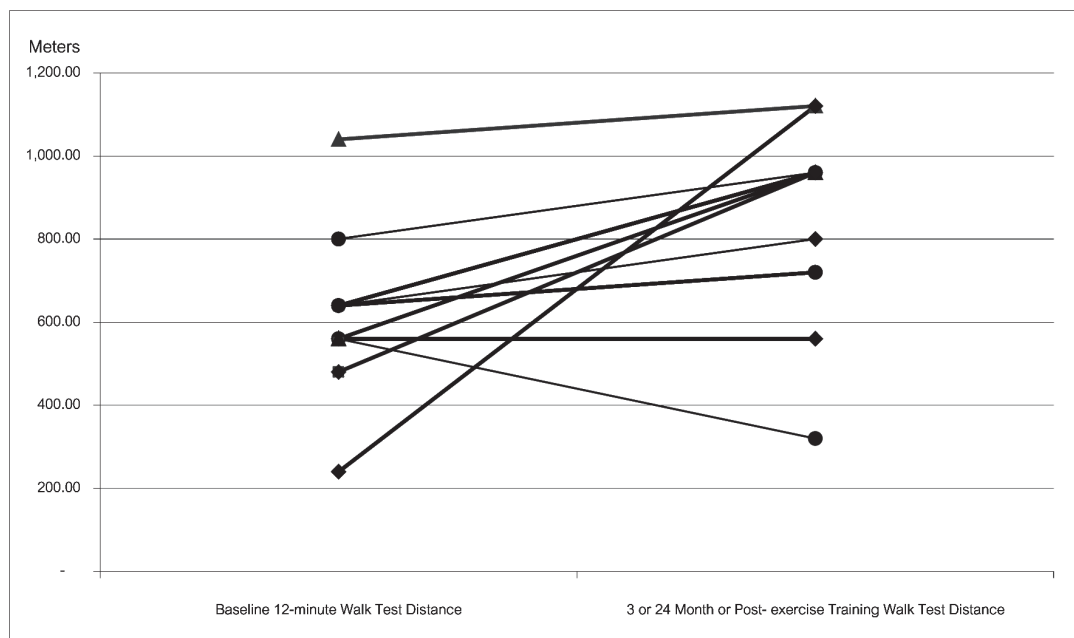


Figure : Twelve-minute walk test distances of individual patients before and after home-based exercise training.

Discussion

The primary objectives of this research project were : 1) to compare the clinical effects of short-term versus long-term exercise therapy among four home-based exercise programs. 2) to explore the potential effects of measures on any observed differences among the four home-based exercise therapy programs. Interestingly, one long-term exercise program reported more gains than short-term program⁹. Foy and colleagues' study was center-based exercise therapy, comparing between short-term (3 months) and long-term (18 months) programs. They studied four domains of chronic respiratory disease questionnaire (CRQ) scores (dyspnea, fatigue, emotional function and mastery)⁹. However, in our project, we studied Borg's scale

instead of CRQ scores and other measurable variables. Boueri and colleagues studied quality of life measurement with a generic instrument (Short Form-36) following pulmonary rehabilitation in COPD patients⁸, but these SF-36 scales were difficult to evaluate in our communities.

Most pulmonary rehabilitation programs are conducted in the outpatient setting and are usually conducted several times per week for 6 to 12 weeks⁸. However, some programs have a longer duration⁸, this made us to design the study of more longer duration, 3 months for short-term and 24 months for long-term of four different home-based exercise programs. In Boueri and colleagues' study, there was no statistically significant correlation between $FEV_{1.0}$ and prerehabilitation SF-36 scores⁸. In our study, there

were no statistically significant changes of per cent $FEV_{1.0}$ and per cent $FEV_{1.0}/FVC$ predicted values, Borg's scale and 12-minute walk test distance of all home-based exercise programs compared with statistically significant changes of per cent exercise compliance of all home-based exercise programs. However, we found clinically changes of these measures of all home-based exercise programs. The Borg's scale and the 12-minute walk test distance are measuring different constructs; the Borg's scale involves patients' perceptions of their physical capacity, while the 12-minute walk test distance is an actual measure of a physical capacity. Long-term exercise programs seemed to be clinically better than the short-term ones. It is possible that the changes may be statistically significant in a larger study population.

Early studies suggested that an inexpensive home-based exercise training program can improve quality of life and exercise tolerance in patients with moderate COPD¹⁰⁻¹². Exercise training or pulmonary rehabilitation may be undertaken in an inpatient, outpatient, or home-based setting, depending on the individual needs of the patient and available resources¹³. Oxygen supplementation did not further improve the exercise training effect, compared with training with air, in patients with COPD¹⁴. Comparison with our study, all of our 16 COPD participants did not need oxygen supplementation during their home-based exercise training, although there were some participants with severe degree of COPD in this study. Some early studies reported that the COPD patients were free of clinical symptoms at least 3 months after taking the exercise programs at least 3 month-duration while we

encouraged our patients to take the lifelong exercise programs.

Taken collectively, exercise training program 3 and 4 may lead to better pulmonary compliance, despite the lowest exercise compliance of program 4(72.59000+/-23.20772 per cent, Mean+/-SD).

In conclusion, our results suggest that home-based exercise therapy, especially long-term-program 3 and 4 are unexpensive, easily self-done and useful established health strategy that enhance standard therapy for persons with COPD to limit the medical and economic burdens of disease and most applicable for developing countries.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the 10th Office of Disease Prevention and Control, Chiang Mai, Thailand. We would like to express our thanks to Dr. Songwuth Hutamai, Director of the 10th Office of Disease Prevention and Control and the staffs of the 10th Zonal Tuberculosis and Chest Disease Center, Chiang Mai, Thailand for their support of this work.

References

1. Piquette CA, Rennard SI Snider GL. Chronic bronchitis and emphysema. In: Murray JF, ed. Textbook of Respiratory Medicine. 3rd ed. Vol. 2. Philadelphia : W.B. Saunders Company 2000 : 1178-1230.
2. American College of Chest Physicians/American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary rehabilitation Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Guidelines. Chest 1997; 112: 1363-1396.

3. Guidelines for the diagnosis and treatment of COPD in Thailand. The Thoracic Society of Thailand 1996: 1-28.
4. The American Thoracic Society. Standardization of spirometry : 1994 update. Am J Respir Crit Care 1995; 152: 1107-1136.
5. Flores AM, Zahman LR. Rehabilitation of the cardiac patient. In: Delisa JA. ed. Rehabilitation medicine, principle and practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998: 1337-1357.
6. Hough A. Physiotherapy in respiratory care : A problem solving approach to respiratory and cardiac management. 2nd ed. London: Chapman and Hall. 1996: 145-167.
7. Eubank DH, Bone RC. Comprehensive respiratory care, a learning system. 2nd ed. Vol. 1. Philadelphia: The C.V. Mosby Company. 1990: 821-858.
8. Boueri FMV, Bucher-Bartelson BL, Glenn KA, Make BJ. Quality of life measured with a generic instrument (short form-36) improves following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2001; 119: 77-84.
9. Fog CG, Rejeski WJ, Berry MJ, Zaccaro D, Woodard CM. Gender moderates the effects of exercise therapy on health-related quality of life among COPD patients. Chest 2001; 119: 70-76.
10. Ferrari M, Vanagelista A, Vedovi E, et al. Minimally supervised home rehabilitation improves exercise capacity and health status with COPD. Am J Phys Med Rehabil. 2004 May; 83 : 337-343.
11. Spruit MA, Troosters T, Trappenburg JC, et al. Exercise training during rehabilitation of patients with COPD: a current perspective. Patient Educ Couns. 2004 March; 52:243-248.
12. Reina-Rosenbaum R, Bach JR, Penek J. The cost/benefits of outpatient-based pulmonary rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil. 1997 78: 240-244.
13. Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. J Rehabil Res Dev 2003; 40 (5 Suppl 2): 598-804.
14. Wadell F, Henrikson-Larsen K, Lundgren R. Physical training with and without oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced hypoxemia. Rehabil Med. 2001; 33:200-205.

จดหมายถึงบรรณาธิการ

18 สิงหาคม 2549

เรียน บรรณาธิการวารสารวันโรคฯ

ในวารสารวันโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ปีที่ 27 ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม 2549 ได้ลงโฆษณา ยา Fixed Dose Combination ของบริษัท SANDOZ ในปกหน้าด้านใน ตามใบอนุญาตโฆษณาที่ พศ 1052/2545 ซึ่งแสดงว่าได้ผ่านการอนุมัติ จากอย.แล้วก็ตาม ข้าพเจ้ายังเห็นว่ามีข้อมูลที่ควรแก้ไข เพื่อมิให้เจ้าหน้าที่สาธารณสุขหรือบุคลากรทางการแพทย์เข้าใจผิด เพราะตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกนั้น TB Treatment Category II นั้นจะต้องได้ยารวมทั้งหมด 8 เดือน โดย Initial Phase 3 เดือน ตามด้วย Continuation Phase 5 เดือน แต่ที่ลงในโฆษณานั้นได้ยาเพียง 7 เดือน เท่านั้น เป็น Initial Phase 3 เดือน และ Continuation Phase 4 เดือน ซึ่งไม่ถูกต้อง และเห็นควรแก้เรื่องยา Ethambutol (E) เพราะในโฆษณาเขียนให้ E 400 มก.หรือ 800 มก. ซึ่งน่าจะน้อยไป เพราะใน Category II นั้นเป็น retreatment case ควรจะให้ E 25 มก/กก น้ำหนักตัว (ใน Category I และ III initial treatment ควรจะได้ dose ของ E ที่ 15 มก/กก น้ำหนักตัว)

จึงเรียนมาเพื่อโปรดนำลงในวารสารฉบับต่อไป เพื่อให้ผู้เกี่ยวข้องได้ทราบทั่วกัน

ขอแสดงความนับถือ

นพ.พงศ์พัฒน์ พงศ์วัฒนกุลศิริ

พ.บ., D.P.H.

ตอบ นพ. พงศ์พัฒน์ พงศ์วัฒนกุลศิริ

ต้องขอขอบพระคุณอาจารย์เป็นอย่างสูงที่กรุณาท้วงติงมา เมื่อพบมีข้อผิดพลาดในใบโฆษณาของ ปกหน้าด้านในดังกล่าว คำแนะนำขององค์การอนามัยโลกเป็นอย่างที่อาจารย์ได้เขียนมา กล่าวคือ สูตรยาที่ถูกต้องควรเป็น 2HRZES/1HRZE/5HRE ซึ่งระยะเวลาของการรักษาควรเป็น 8 เดือน สำหรับประเด็นของขนาดยา Ethambutol (E) นั้น องค์การอนามัยโลกก็ให้คำแนะนำขนาดยาที่ใช้รักษาวัณโรคที่ดื้อยาไว้ที่ 25 มก./กก./วัน ยกเว้นในผู้ป่วยเด็กที่ควรใช้ขนาดยา 15 มก./กก./วัน เนื่องจากการประเมินผลข้างเคียงทางตาในเด็กจะทำได้ยากกว่าผู้ใหญ่ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา Ethambutol ในขนาดสูงเช่นนี้ แพทย์ผู้รักษาควรที่จะใช้ยาด้วยความระมัดระวัง โดยแนะนำผู้ป่วยให้สังเกตตัวเอง รวมทั้งแพทย์ควรที่จะสอบถามถึงผลข้างเคียงทางตาดังกล่าวทุกครั้งเมื่อผู้ป่วย มาตรวจตามนัด

สำหรับความผิดพลาดของใบโฆษณาดังกล่าว ทางวารสารได้แจ้งให้บริษัทผู้เป็นเจ้าของได้ทราบแล้ว เพื่อที่จะได้ดำเนินการแก้ไขต่อไป

นพ.วันชัย เดชสมฤทธิฤทัย

รองบรรณาธิการ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Italy: Jotto Associati sas; 2006.