



สารบัญ

• บรรณาธิการแถลง	วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย	167
• บทบรรณาธิการ	พงศ์พัฒน์ พงศ์วัฒนกุลศิริ	169
• การควบคุมยาสูบ (Tobacco Control)	วิไลวรรณ วิริยะไชโย	173
• Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction and other advanced molecular diagnostic technologies in comparison to conventional bacteriological methods.	Attapon Cheepsattayakorn	191
• โครงการประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ใช้ระบบยา CAT2 (2HRZES/HRZE/5HRE) และผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ใช้ระบบยา CAT4 (second line drugs)	ภวรงค์ศักดิ์ เจริญไตรรัตน์ มัลลิกา ชลาสนธิ พิริยา วรเกษมสุข	217
• การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อ <i>Mycobacterium avium</i> complex และ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ชนิดแพร่กระจายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มาด้วยอาการไข้เรื้อรัง	อรรณภูมิ ดีสมโชค วันดี ไตรภพสกุล สุชาติ ปันจยสิทธิ์	231
• Are cough peak expiratory flow and cuff leak test good predictors for extubation outcome?	Nampetch Kovatana	243
• Respiratory muscle function in COPD patients at Siriraj Hospital	Phunsup Wongsurakiat	253
• Prediction of pulmonary embolism in the emergency department : the revised Geneva score	Suphagaphan Ratanamaneechat Wanchai Dejsomritrutai Viboon Boosangsuk	265

วารสารวันโรค โรคตรวจออก และเวชบำบัดวิกฤต

เจ้าของและผู้จัดการ
ที่ปรึกษา

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์

บัญญัติ ปริญญานนท์

นัตตา ศรียากย์

สงคราม ทรัพย์เจริญ

ชัยเวช นุชประยูร

ทวีศักดิ์ บำรุงตระกูล

ประพาฬ ยงใจยุทธ

นันทา มารเนตร์

วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์

อรรถ นานา

สุมาลี เกียรติบุญศรี

บรรณาธิการ

สุขชัย เจริญรัตนกุล

รองบรรณาธิการ

วันชัย เดชสมฤทธิฤทัย

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

อภิชาติ คณิตทรัพย์

ผู้ช่วยบรรณาธิการฝ่ายเว็บไซต์

ณัฐสกล ภวนะวิเชียร

คณะบรรณาธิการ

วรรณิ ทิพย์พยอม

พงศ์พัฒน์ พงศ์วัฒนกุลศิริ

สมเกียรติ วงษ์ทิม

ชายชาญ โพธิรัตน์

วิไลวรรณ วิริยะไชโย

วัชราน บัญสสวัสดิ์

อังคณา ฉายประเสริฐ

อภิรักษ์ ปาลวัฒน์วิไชย

อดิศร วงษา

อานนท์ จาตกานนท์

เจริญ ชูโชติถาวร

ยิ่งศักดิ์ ศุภนิตยานนท์

นิธิพัฒน์ เจริญกุล

ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล

พูนทรัพย์ วงศ์สุรเกียรติ์

ฉันทชัย สิทธิพันธ์

เฉลิม ลิ่วศรีสกุล

ชาญ เกียรติบุญศรี

กิตติพงศ์ มณีโชติสุวรรณ

บัณฑิตย์ พรหมเคี่ยมอ่อน

กมล แก้วกิตติรงค์

মনেপল গুলপ্রাণিত

วิบูลย์ บุญสร้างสุข

ครรชิต ช่อหิรัญกุล

พงศ์พัฒน์ พงศ์วัฒนกุลศิริ

ผู้จัดการ

ผู้ช่วยฝ่ายธุรกิจ

เกตสุดา สุนทวงษ์

ผู้ช่วยฝ่ายโฆษณา

เลขา นุ่มน้อย

ศิริลักษณ์ โออนันต์

สำนักงาน

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์

1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน กรุงเทพฯ 10400

โทร 0-2270-1033, 0-2279-1354

โทรสาร 0-2271-1547, 0-2271-3146

เว็บไซต์

<http://www.thaichest.org>

E-mail: journal@thaichest.org

วารสารวิชาการราย 3 เดือน ของสมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์, สมาคมอุรเวชช์
แห่งประเทศไทย, สมาคมวิทยาลัยแพทย์ทรงจอกอเมริกันประจำประเทศไทยและสมาคมศิษย์แพทย์ทรงจอกแห่ง
ประเทศไทย เพื่อเผยแพร่วิชาการสาขาวิชาโรคตรวจออกและวัณโรคสำหรับแพทย์ทั่วไปและแพทย์เฉพาะทาง
และแลกเปลี่ยนความคิดเห็นทางการแพทย์ในสาขาวิชานี้

Thai Journal of Tuberculosis Chest Diseases and Critical Care

Publisher	Anti-tuberculosis Association of Thailand under the Royal Patronage of His Majesty the King	
Advisory Board	Banyat Priyjanonda Songkram Supcharoen Thavisakdi Bumrungrakul Nanta Maranetra Arth Nana	Nadda Sriyabhaya Chaivej Nuchprayoon Praparn Youngchaiyud Visidth Udompanich Sumalee Kiatboonsri
Editor	Suchai Charoenratanakul	
Associate Editor	Wanchai Dejsomritrutai	
Assistant Editor	Apichart Kanitsap	
Assistant Editor for Website	Natskhon Pawanawichien	
Editorial Board	Vanee Dhippayom Somkiat Wongthim Vilaivan Viriyachaiyo Angkana Chaiprasert Adisorn Wongsu Charoen Chuchotitaworn Nitipatana Chierakul Phunsup Wongsurakiat Chalerm Liwsrisakul Kittipong Maneechotesuwan Kamol Kaewkittinarong Viboon Boonsangskul Pongpat Pongswatanakulsiri	Pongpat Pongswatanakulsiri Chaychan Phothiratanana Watchara Boonsawat Apirak Palwatwichai Anon Jatakanon Yingsak Supanitayanon Chairat Permpikul Chanchai Sittipunt Charn Kiatboonsri Bundit Promkiamon Manaphol Kulpraneet Kunchit Chohirunkul
Manager	Pongpat Pongswatanakulsiri	
Business Assistant	Lekha Numnong	Ketsuda Suntavong
Advertising Assistant	Siriluk Oanan	
Office	Anti-tuberculosis Association of Thailand under the Royal Patronage of His Majesty the King 1281 Paholyothin Road, Samsen-nai, Bangkok 10400 Tel: 0-2270-1033, 0-2279-1354 Fax: 0-2271-1547	
Website Address	http://www.thaichest.org E-mail: journal@thaichest.org	

The journal is published quarterly by the Anti-tuberculosis Association of Thailand under the Royal Patronage of His Majesty the King, in scientific collaboration with the Thoracic Society of Thailand, the Thai Chapter American College of Chest Physicians and the Society of Thoracic Surgeons of Thailand.

ข้อแนะนำในการเตรียมต้นฉบับ

วารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ยินดีรับพิจารณาตีพิมพ์ต้นฉบับ รายงานวิจัย รายงานผู้ป่วย บทความทบทวนวรรณกรรมและงานเขียนวิชาการในลักษณะอื่น ๆ ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษเพื่อตีพิมพ์และเผยแพร่ความรู้ ทั้งนี้ด้วยวัตถุประสงค์ที่จะส่งเสริมความก้าวหน้า - ความร่วมมือทางวิชาการของบรรดาแพทย์สมาชิกและแพทย์ทั่วไปที่มีความสนใจในสาขาวิชานี้

เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าวและเพื่อความสะดวกรวดเร็วในการตีพิมพ์บทความของท่าน คณะบรรณาธิการขอเรียนแนะนำการเตรียมต้นฉบับสำหรับวารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ดังนี้

1. รูปแบบของต้นฉบับ ก่อนนำร่างฉบับลายมือเขียน มอบให้พนักงานพิมพ์ดีดทำหน้าที่พิมพ์ต้นฉบับ โปรดสละเวลาพลัดดูการจัดรูปหน้ากระดาษจากบทความต่าง ๆ ที่ตีพิมพ์อยู่ในวารสารฉบับนี้และกรุณาให้พนักงานพิมพ์ดีดถือเป็นตัวแบบในการพิมพ์ต้นฉบับของท่าน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหน้าแรกของบทความทุกประเภท ซึ่งวารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ต้องการรักษาไว้ซึ่งลักษณะเฉพาะบางประการเกี่ยวกับรูปแบบการเรียงพิมพ์ชื่อเรื่อง บทความ ชื่อผู้ตีพิมพ์ วุฒิของผู้ตีพิมพ์ สถาบันในสังกัดของผู้ตีพิมพ์และบทคัดย่อ) สำหรับกระดาษพิมพ์ดีดอาจเป็นกระดาษพิมพ์สันหรือยาวก็ได้ โดยต้องพิมพ์ห่างจากขอบกระดาษทุกด้านไม่น้อยกว่า 2.5 ซม. และควรพิมพ์เว้นบรรทัด (2 ปัดพิมพ์ดีด) ต้นฉบับทุกประเภทควรพิมพ์ติดหน้าเดียวและควรมีความยาวไม่เกิน 12 หน้ากระดาษพิมพ์

2. องค์ประกอบของต้นฉบับ ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้

2.1 ชื่อเรื่อง ควรให้สั้นและบ่งบอกถึงขอบเขตของเนื้อเรื่องได้ชัดเจน ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานที่ได้รับทุนสนับสนุนหรือเคยบรรยายในที่ประชุมวิชาการมาก่อน อาจใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับที่อักษรตัวสุดท้ายของชื่อเรื่องนั้น ๆ และให้แจ้งความเป็นมา ไว้ที่เชิงอรรถท้ายหน้ากระดาษแผ่นแรกของต้นฉบับ

2.2 ชื่อผู้ตีพิมพ์ วุฒิ สถาบันในสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้ตีพิมพ์ตามปกติพร้อมด้วยปริญญาหรือคุณวุฒิการศึกษาไม่เกิน 3 อักษรย่อ ในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานในสังกัดของผู้ตีพิมพ์ ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดหน่วยงานเดียวกัน ให้ใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับความแตกต่างไว้ที่อักษรย่อของผู้ร่วมตีพิมพ์แต่ละคน แล้วจึงระบุ หน่วยงานในสังกัดของบุคคลเหล่านั้นในบรรทัดถัดไป

2.3 บทคัดย่อ ต้นฉบับที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยทุกประเภทจำเป็นต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยให้พิมพ์บทคัดย่อภาษาไทยก่อน แล้วจึงตามด้วย Abstract

ในกรณีที่นิพนธ์ต้นฉบับหรือรายงานผู้ป่วยเป็นต้นฉบับภาษาไทย ไม่ต้องระบุชื่อผู้ตีพิมพ์ ชื่อเรื่อง และสถาบันในสังกัดไว้ในบทคัดย่อภาษาไทย แต่ให้ระบุชื่อเหล่านั้นเป็นภาษาอังกฤษไว้ใน Abstract

ในกรณีที่นิพนธ์ต้นฉบับหรือรายงานผู้ป่วยเป็นต้นฉบับภาษาอังกฤษ ให้ระบุชื่อผู้ตีพิมพ์ ชื่อเรื่อง และสถาบันในสังกัดไว้ในบทคัดย่อภาษาไทย แต่ไม่จำเป็นต้องระบุชื่อเหล่านั้นเป็นภาษาอังกฤษไว้ใน Abstract

สำหรับต้นฉบับในลักษณะอื่น ๆ เช่น บทความพิเศษ บทความทบทวนวรรณกรรม ฯลฯ ไม่จำเป็นต้องมีบทคัดย่อ

2.4 เนื้อเรื่อง ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเนื้อเรื่องตามลำดับคือ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผล วิจารณ์ สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่น ๆ ผู้ตีพิมพ์อาจพิจารณาจัดลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม

สำหรับต้นฉบับทุกประเภทที่เป็นภาษาอังกฤษ ผู้ตีพิมพ์ควรให้ความรอบคอบเป็นพิเศษกับการใช้หลักไวยากรณ์ และควรพิสูจน์อักษรทุก ๆ ตัวในต้นฉบับ ก่อนที่จะส่งต้นฉบับนั้นไปให้คณะบรรณาธิการ

สำหรับต้นฉบับที่เป็นภาษาไทย ควรหลีกเลี่ยงการใช้ภาษาไทยปนภาษาต่างประเทศโดยไม่จำเป็น ศัพท์แพทย์ภาษาต่างประเทศที่มีผู้บัญญัติเป็นภาษาไทยและใช้กันแพร่หลายแล้ว ขอให้พยายามใช้ภาษาไทย โดยอาจจะใส่ภาษา

ต่างประเทศไว้ในวงเล็บเมื่อใช้ครั้งแรก แต่ไม่จำเป็นต้องกล่าวถึงภาษาต่างประเทศอีกในการใช้ครั้งต่อไป

หน่วยที่ใช้คือ หากมีตาราง แผนภูมิ สไลด์ และรูปภาพ ให้ระบุตำแหน่งไว้ในเนื้อเรื่อง แต่ให้พิมพ์แยกต่างหาก ตารางละ 1 แผ่น แผนภูมิต้องเป็นสี่ขนาด รูปถ่ายใช้รูปถ่ายขนาด 3 คูณ 5 นิ้ว (ถ้าเป็นรูปที่มีรายละเอียดมาก ๆ สไลด์ จะให้ภาพที่คมชัดกว่า) คำบรรยายตาราง แผนภูมิ และรูปภาพให้พิมพ์ไว้ด้านบนหรือด้านล่างของตาราง หรือแผนภูมิ หรือรูปภาพ เหล่านั้น

2.5 กิตติกรรมประกาศ หากผู้นิพนธ์ต้องการบันทึกคำกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในต้นฉบับ ก็อาจกระทำได้โดยขอให้ใช้ข้อความที่กะทัดรัดพอสมควร

2.6 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทจะต้องอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน (ยกเว้นบทความพิเศษและบทบรรณาธิการ) ถ้าข้อความในเนื้อเรื่องเอามาจากผู้แต่งคนใดคนหนึ่งโดยเฉพาะ ให้กำกับการอ้างอิงไว้ด้วยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้หมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงตรงกันกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย สำหรับกรณีที่การเรียบเรียงต้นฉบับนั้นได้อาศัยเพียงสาระทั่วไปจากเอกสารต่าง ๆ ที่เคยตีพิมพ์แล้วให้อ้างอิงรายชื่อเอกสารเหล่านั้นตามลำดับตัวอักษรนามสกุลของผู้แต่ง

การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบแวนคูเวอร์ (Vancouver) และการย่อวารสารให้ใช้ตามดัชนีเมดิคัส (Index Medicus) ตัวอย่างเช่น :-

2.6.1 การอ้างอิงหนังสือตำรา

ถ้าเป็นตำราของผู้นิพนธ์คนเดียวหรือหลายคน ให้ใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุก ๆ คน เช่น

Crofton JW, Douglas AC. Respiratory diseases. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1981.

ชัยเวช นุชประยูร. วัณโรคปฏิบัติการ. กรุงเทพฯ: สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์; 2529.

ถ้าเป็นตำราประเภทรวบรวมบทความของผู้นิพนธ์หลายคนให้ใส่ชื่อบรรณาธิการหรือคณะบรรณาธิการ เช่น

Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. Oxford textbook of medicine. Oxford : Oxford University Press; 1983.

บัญญัติ ปริษณานนท์, สมบุญ ผ่องอักษร (บรรณาธิการ). วัณโรค. พิมพ์ครั้งที่ 2. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์อักษรสัมพันธ์; 2524.

ในกรณีที่อ้างอิงเฉพาะบทความใดบทความหนึ่งจากหนังสือตำราประเภทบทความ เช่น

Reynolds HY. Normal and defective respiratory host defenses. In: Pennington JE, editor. Respiratory infections. New York: New York Press; 1983. p. 1-24.

ประพาฬ ยงใจยุทธ. โรคหืด. ใน: บัญญัติ ปริษณานนท์ (บรรณาธิการ). โรคระบบการหายใจและวัณโรค. กรุงเทพฯ: โครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล; 2522. p. 212-244.

2.6.2 การอ้างอิงบทความในวารสาร

ถ้าเป็นบทความที่มีผู้นิพนธ์ไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุก ๆ คน แต่ถ้าเกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อเพียง 3 คนแรก เช่น

Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE, et al. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1979; 1:1-4.

ประกิต วาทีสาธกกิจ, ประไพ สุเทวี บุรี, พูนเกษม เจริญพันธุ์, สุมาลี เกียรติบุญศรี, ศรีสุวรรณ บูรณ์รัชดา. การจัดการบริการ รักษาผู้ป่วยนอก. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2529; 7:107-110.

ถ้าเป็นบทความหรือรายงานของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่ง เช่น

College of General Practitioner. Chronic bronchitis in Great Britain. Br Med J 1961; 2:973-979.

ศูนย์วัณโรคเขต 5 อุบลราชธานี. รายงานการให้ภูมิคุ้มกันโรคชั้นพื้นฐานปี 2520. วารสารโรคติดต่อ 2521; 4:20-35.

2.6.3 การอ้างอิงเอกสารในลักษณะอื่นๆ

ถ้าเป็นต้นฉบับที่ยังไม่ได้พิมพ์เผยแพร่ แต่กำลังอยู่ในระหว่างตีพิมพ์ เช่น

Boysen PG, Block AJ, Wynne JW, et al. Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest (in press).

สงคราม ทรัพย์เจริญ, ชัยเวช นุชประยูร, บัญญัติ ปรีชญานนท์. การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อวัณโรคด้านยาปฏิชีวนะกับผลการรักษา. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต (กำลังตีพิมพ์).

ถ้าเป็นรายงานประจำปี หรือเอกสารเผยแพร่ความรู้ของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่งซึ่งตีพิมพ์เป็นครั้งคราว เช่น

National Center for Health Statistics. Acute condition-incidence and associated disability. United States July 1968-- June 1969. Rockville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1972.

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์และกระทรวงสาธารณสุข. รายงานการประชุมสัมมนาวิชาการวัณโรคระดับชาติครั้งที่ 2. วันที่ 8-9 กรกฎาคม พ.ศ.2528 ณ โรงแรมไฮแอทเซ็นทรัลพลาซา. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์ศิรินคร 2530.

ในกรณีที่เป็นการรายงานการอภิปราย หรือสัมมนาวิชาการซึ่งตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสาร เช่น

CIBA symposium. Terminology, definition, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 14:286-299.

การอภิปรายหมู่เรื่อง Tuberculosis'85. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2528; 6:79-96.

3. การส่งต้นฉบับ เมื่อต้นฉบับพิมพ์ดีดของท่านเสร็จสมบูรณ์ตามหลักเกณฑ์ที่แนะนำไว้ในข้อ 1 และข้อ 2 แล้ว กรุณาส่งเวลาตรวจดูรูปแบบและองค์ประกอบของต้นฉบับอีกครั้งพร้อมกับพิสูจน์อักษรด้วยตนเองให้ละเอียดที่สุด แล้วจึงส่งต้นฉบับพิมพ์ดีดจำนวน 2 ชุด พร้อมแผ่น Diskette มาให้คณะบรรณาธิการ โดยเจ้าหน้าที่ของดังนี้

บรรณาธิการวารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยฯ

1281 ถนนพหลโยธิน เขตพญาไท กทม.10400

หรือส่ง ไฟล์ต้นฉบับมาที่ e-mail: journal@thaichest.org

4. การพิสูจน์อักษรในกระบวนการเรียงพิมพ์ เมื่อคณะบรรณาธิการได้รับต้นฉบับของท่านแล้วพิจารณาเห็นว่าไม่มีสิ่งใดขัดตกบกพร่อง ก็จะเร่งดำเนินการตีพิมพ์ออกเผยแพร่และจะมีหนังสือแจ้งให้เจ้าของต้นฉบับได้รับทราบ การเรียงพิมพ์และการพิสูจน์อักษรโดยเจ้าหน้าที่ของวารสารฯ ในขั้นตอนนี้จะถือเอาต้นฉบับพิมพ์ดีดของท่านเป็นเกณฑ์ ท่านจะแก้ไขเพิ่มเติมข้อความใด ๆ เข้าไปอีกไม่ได้ เพราะการทำเช่นนั้นจะก่อให้เกิดความยุ่งยากในกระบวนการผลิตหลายประการ อีกทั้งจะทำให้สิ้นเปลืองเวลา-วัสดุ-ค่าจ้างในการพิมพ์มากขึ้น

ในกรณีที่ท่านต้องการพิสูจน์อักษรในขั้นตอนนี้ด้วยตนเอง โปรดแจ้งความจำนงค์ล่วงหน้าไว้ในต้นฉบับพิมพ์ดีด หรือในจดหมายที่แนบมากับต้นฉบับพิมพ์ดีดด้วย

5. สำเนาพิมพ์ ผู้นิพนธ์จะได้รับสำเนาพิมพ์จำนวน 20 ฉบับ หากต้องการสำเนาพิมพ์เป็นจำนวนมากกว่านั้น โปรดแจ้งความจำนงค์ให้บรรณาธิการทราบล่วงหน้า

“จัดเตรียมต้นฉบับให้เรียบร้อยสมบูรณ์ เพื่อประโยชน์ของวารสารและบทความของท่านเอง”



บรรณาธิการแถลง

วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ฉบับนี้ มีเรื่องน่าสนใจอยู่มากมายเช่นเคย ภาพศักดิ์ศักดิ์ เจริญไตรรัตน์ และคณะ ได้รายงานถึงการประเมินผล การรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ใช้ระบบยา CAT2 และระบบยา CAT4 และ พงศ์พัฒน์ พงศ์วัฒนกุลศิริ ได้ให้ข้อคิดเห็น เพิ่มเติมในบทความวิชาการ วิไลวรรณ วิริยะไชโย ได้ นิพนธ์บทความพื้นวิชาวเรื่อง การควบคุมยาสูบ ซึ่งเป็น ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคหลายๆโรค และหลายระบบ ทัวร่างกาย ไม่เพียงแต่เฉพาะในระบบการหายใจเท่านั้น นอกจากนั้น ยังมีนิพนธ์ต้นฉบับที่น่าสนใจอีกมากมายใน วารสารฉบับนี้ รวมทั้งบทความ Journal watch ซึ่ง เป็นการนำบทความที่ลงตีพิมพ์ในวารสารต่างประเทศ มาสรุปและให้ความคิดเห็นเพิ่มเติมเริ่มในฉบับนี้ โดย วิบูลย์ บุญสร้างสุข

ผู้อ่านหลายท่านคงทราบ ว่า รูปแบบการเขียน เอกสารอ้างอิง (reference) ในวารสารวิชาการโดยทั่วไป จะใช้รูปแบบของ Vancouver ซึ่งเกิดจากกลุ่ม บรรณาธิการวารสารทางการแพทย์ 19 ฉบับ ได้พบกันที่ เมือง Vancouver รัฐ British Columbia และวางแผน

มาตรฐาน การเขียนบรรณานุกรมอ้างอิง ในงานเขียน อ้างอิงทางการแพทย์ เรียกชื่อว่า Vancouver Style เริ่ม ใช้ในปี ค.ศ. 1979 และในปี ค.ศ. 2001 ได้มีการ ปรับปรุงแก้ไขอีกครั้ง โดย การปรับเปลี่ยนที่น่าสนใจ ประการหนึ่งในการอ้างอิงจากวารสาร ก็คือ จำนวน รายชื่อของผู้นิพนธ์ในกรณีที่มีผู้ร่วมนิพนธ์เกิน 6 คน ให้ ระบุรายชื่อของผู้นิพนธ์ 6 คนแรก แล้วต่อด้วย et al (รูปแบบเดิมให้ระบุเพียง 3 ชื่อแรก) ทั้งนี้ น่าจะมาจาก สาเหตุที่ว่า ปัจจุบันมีงานวิจัยใหม่ๆที่มีผู้ร่วมวิจัยเป็น จำนวนมาก การระบุเพียง 3 ชื่อแรก อาจไม่ยุติธรรม สำหรับผู้ร่วมวิจัยในลำดับหลังๆ อย่างไรก็ตาม จากการ สังเกตพบว่า รูปแบบนี้ได้รับการปฏิบัติจริงน้อยมาก แม้ ในวารสารต่างประเทศที่มีชื่อเสียงก็ตาม สำหรับ วารสาร วัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤตนั้น ยังใช้รูปแบบเดิมอยู่ แต่มีการปรับแก้เล็กน้อยในส่วนของการ อ้างอิงจากตำรา จึงขอความกรุณาผู้นิพนธ์ได้ใช้รูปแบบ ที่กำหนดอยู่ใน ข้อเสนอแนะการเตรียมต้นฉบับ ก่อนที่จะ ส่งต้นฉบับมา ทั้งนี้เพื่อความสะดวกรวดเร็วในการ พิจารณาดำเนินฉบับต่อไป

วันชัย เดชสมฤทธิฤทัย พ.บ.

รองบรรณาธิการ



บทบรรณาธิการ:

การรักษาซ้ำผู้ป่วยวัณโรคด้วย CAT2 หรือ CAT4

นายแพทย์วงศักดิ์ เจริญไตรรัตน์ และคณะ ได้รายงานโครงการประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ใช้ยาแบบ CAT2 (2HRZE/1HRZE/5HRE) และผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ใช้ระบบยา CAT4 (Second line drugs) ที่ไปรับการรักษา ณ กลุ่มวัณโรค สำนักโรคเขตรสและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ระหว่าง 1 ตุลาคม 2544-30 กันยายน 2548 โดยเป็น retrospective study และได้ผลสรุปออกมาดังนี้

ในระบบยา CAT2 มีอัตราการรักษาหายร้อยละ 55.8 รักษาครบร้อยละ 1.7 ตายระหว่างการรักษาร้อยละ 1.3 ล้มเหลวร้อยละ 23.0 ขาดยามากกว่า 2 เดือนติดต่อกันร้อยละ 12.8 และโอนออกระหว่างการรักษาร้อยละ 5.5 ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำมีอัตราการรักษาหายร้อยละ 65.2 ซึ่งมากกว่าอัตราการรักษาหายในผู้ป่วยวัณโรคปอดที่รักษาล้มเหลว (ร้อยละ 39.4) และผู้ป่วยวัณโรคที่ขาดยาเกิน 2 เดือนติดต่อกันกลับมารักษาซ้ำ (ร้อยละ 48.1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$ นั้น

Diagnostic category สำหรับผู้ป่วยที่จะใช้ระบบยา CAT2 นั้น ตามคำจำกัดความจะต้องมีการตรวจพบ AFB ใน direct smear หรือ culture ในผู้ป่วยทุกรายไม่ว่าจะเป็น relapse, failure หรือ TAD

(treatment after default) treatment outcome จะต้องเป็น cure หรือ failure เท่านั้น ไม่ควรจะเป็น complete แต่ที่รายงานไว้มี complete rate 1.7 จึงไม่น่าจะถูกต้อง ผู้วิพากษ์เข้าใจในปัญหาข้อนี้ดี เพราะในการปฏิบัติงานจริง จะพบอยู่มากมายที่ส่งเสมหะตรวจแล้วไม่พบเชื้อไม่ว่าจะเป็น direct smear หรือการเพาะเชื้อ แต่อาการของผู้ป่วยและผลฟิล์มเอ็กซเรย์ที่เพิ่มขึ้นกว่าเดิม แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีอาการเลวลงจริงๆ ก็ต้องให้การรักษาโดยใช้ระบบยา CAT2 แต่ไม่ควรนำมาประเมินผลการรักษา ควรจะลงใน diagnostic category เป็น **อื่นๆ** แทน

จากรายงาน ผู้ป่วยรักษาหายแล้วกลับเป็นซ้ำและกลับมารักษาใหม่ประสบผลสำเร็จมากกว่าผู้ป่วยที่รักษาล้มเหลวแล้วกลับมารักษาใหม่ และผู้ป่วยที่ขาดการรักษาแล้วกลับมารักษาใหม่ แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่รักษาหายแล้วกลับเป็นใหม่เป็นผู้ป่วยที่มีความเข้าใจสนใจ ในสุขภาพของตัวเองอย่างมาก และมีความตั้งใจจริงรักษาจนโรคหาย แต่ด้วยสาเหตุใดก็ตามทำให้วัณโรคกลับกำเริบขึ้นมาใหม่ ผู้ป่วยก็ยินดีที่จะรักษาใหม่ให้หาย มีความตั้งใจในการรักษาครั้งใหม่ ส่วนผู้ป่วยที่ล้มเหลวและขาดการรักษาแล้วกลับมารักษาใหม่ เป็น

ผู้ที่มีปัญหาในการรักษาตั้งแต่ครั้งแรก เช่น ไม่เข้าใจ รู้เท่าไม่ถึงการณ์ อากาติขึ้น น้ำหนักตัวขึ้น นึกว่าโรคหายแล้ว ก็หยุดกินยา ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีปัญหาทางเศรษฐกิจ เรื่องค่ายา ค่ารถ หรืออุปสรรคในการทำงาน ไม่สามารถมารับยาต่อได้

ในรายงานฉบับนี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดทำ DOT เลย ซึ่งผู้ป่วยที่ใช้ระบบ CAT2 ต้องทำ DOT ทุกรายโดยเฉพาะในระยะ 2 เดือนแรก เพราะผู้ป่วยจะได้รับการฉีดยาจำนวน 60 เข็ม (2 เดือน) แต่ข้อเท็จจริงนั้นหน่วยรักษามักจะให้ยาผู้ป่วยเป็นเดือนพร้อมยาฉีด 30-60 ครั้ง พร้อมกับทำหนังสือส่งตัวขอความร่วมมือไปฉีดยาที่หน่วยงานอื่น เช่น โรงพยาบาล คลินิก หรือศูนย์บริการสาธารณสุขของสำนักงานมัยกรุงเทพมหานคร ซึ่งมีอยู่หลายศูนย์ที่มีคลินิกนอกเวลาราชการ ผู้ป่วยสามารถไปรับบริการการฉีดยาได้หลังจากเลิกงาน ซึ่งน่าจะมีการประสานงานให้หน่วยที่รับฉีดยาทำ DOT ให้ด้วยแต่คงเป็นไปได้ยาก เนื่องจากความพร้อมของเจ้าหน้าที่ในท้องปฏิบัติการ ว่าจะมีเวลามาดูคนไข้กินยาต่อหน้าได้มากน้อยเพียงใด

ผลการรักษาในระบบยา CAT2 ในรายงานนี้ได้ผลเพียงร้อยละ 55.8 ยังต่ำกว่าองค์การอนามัยโลกที่คาดหวังไว้ร้อยละ 85 ทั้งๆ ที่การทำ drug susceptibility test ยังไวต่อยา first-line drug ทุกตัว ซึ่งเป็นเรื่องที่น่าจะมีการศึกษาต่อว่าเป็นด้วยสาเหตุใดจึงได้ผลการรักษาต่ำ มีแพทย์หลายท่านมีความคลางแคลงใจ ในสูตรยาแบบ CAT2 นี้มาก เนื่องจากการเพิ่มยาตัวใหม่ที่ไม่เคยรักษามาก่อนเพียงตัวเดียวคือ streptomycin (ในหลักปฏิบัติจริง การเปลี่ยนหรือเพิ่มยาในการรักษานั้นจะต้องได้ยาใหม่อย่างน้อย 3 ตัว) แพทย์เหล่านั้นจะไม่ใช้ CAT2 และหันไปใช้ CAT4 ซึ่งเพิ่มภาระให้กับผู้ป่วยและรัฐเนื่องจากในสูตรนี้มีราคาแพงและใช้เวลาในการรักษานาน

อัตราการล้มเหลวในระบบยา CAT4 มีสูงถึงร้อยละ 20.3 เข้าใจว่าน่าจะเกิดจากการรักษาไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากสูตรยานี้ใช้เวลารักษาที่ยาวนาน ยามีอาการข้างเคียงค่อนข้างมาก และผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะเป็นพวกที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือไม่ก็ติดยาเสพติด ผู้รายงานไม่ได้แยกแยะไว้มีจำนวนเท่าใดและข้อที่พึงสังเกตคือในการใช้สูตรยา CAT4 นั้น ต้องมี DST ของผู้ป่วยทุกราย แต่ในรายงานมีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำถึง 29 ราย

ผู้รายงานได้สรุปข้อแนะนำไว้ 2 ข้อ คือ

1. ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยสูตรยาแบบ CAT2 ทุกราย ควรส่งเสมหะเพาะเชื้อและหาค่าความไวต่อยา ผู้วิพากษ์เห็นควรใช้คำว่า **ต้อง** แทน คำว่า ควร เพราะในปัจจุบันเครือข่ายทางห้องชันสูตรของกระทรวงสาธารณสุข สำนักงานมัย กรุงเทพมหานคร ตลอดจนของหน่วยงานเอกชน เช่น สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยฯ ล้วนได้มาตรฐาน และได้ผลค่อนข้างเร็ว ทำให้สามารถเปลี่ยนยาได้ตามความไวของยา ไม่ใช่ปล่อยให้กินยาเดิมจนเกิดภาวะล้มเหลวก่อน จึงค่อยเปลี่ยนยา

2. การเร่งรัดขยายการรักษาภายใต้กลวิธี DOTS ซึ่งกระทรวงสาธารณสุขเป็นผู้ดำเนินการตามความดำริขององค์การอนามัยโลกมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 ซึ่งคาดหวังไว้ว่าจะครอบคลุมทั่วประเทศในปี 2545 แต่ข้อเท็จจริงนั้น ยังไม่สามารถทำได้ เนื่องจากการทำ DOT นั้นจะต้องใช้ทีมเจ้าหน้าที่ตลอดจนแพทย์ที่ยอมอุทิศเวลาในการให้ความรู้ ความเข้าใจ ตลอดจนการติดตามอย่างจริงจัง จึงจะสัมฤทธิ์ผล เท่าที่ทราบในบางรัฐของสหรัฐอเมริกา ได้ตรากฎหมายขึ้นมาเลยว่า ผู้ที่เป็นวัณโรคทุกรายจะต้องได้รับการรักษาโดย DOT มิฉะนั้นจะถือเป็นความผิดของผู้ทำการรักษา ซึ่งเกณฑ์ดังกล่าวนี้คงนำมาใช้ในประเทศไทยไม่ได้ เนื่องจากสภาพสิ่งแวดล้อมและ

ภาวะเศรษฐกิจแตกต่างกันมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกือบจะทำได้เลยในโรงพยาบาลเอกชน แต่ถ้าหากมีการทำในทุกหน่วยงานของรัฐ ผู้ป่วยย่อมไม่มีทางเลือก ที่สำคัญที่จะต้องคำนึงถึงก็คือ ประชาชนคนไทยอีกเป็นจำนวน

มากที่พึ่งอยู่บนค่าจ้างรายวัน หากไม่ไปทำงานก็ไม่ได้ค่าแรง จึงควรมีคลินิกโรคนอกเวลาราชการ ไว้คอยบริการประชาชนกลุ่มนี้ ซึ่งจะทำให้การควบคุมโรคมีประสิทธิภาพมากขึ้น

พงศ์พัฒน์ พงศ์วัฒนกุลศิริ พ.บ., D.P.H.



การควบคุมยาสูบ

วิไลวรรณ วิริยะไชโย พ.บ.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ: บุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญยิ่งในการคร่าชีวิตมนุษย์ก่อนวัยอันสมควรทั่วโลก ถ้าแนวโน้มของการสูบบุหรี่ยังคงเดิม ความสูญเสียชีวิตของมนุษยชาติคาดคะเนว่าสูงถึง 10 ล้านคนต่อปีก่อนปี ค.ศ. 2030 และมีผู้เสียชีวิตจากการสูบบุหรี่ถึงประมาณ 650 ล้านคน โดยครึ่งหนึ่งเสียชีวิตเมื่อถึงวัยกลางคน นอกจากนี้ผลจากการเสพติดบุหรี่หรือยาสูบยังก่อให้เกิดความสูญเสียต่อเศรษฐกิจอย่างมหาศาล เป็นอุปสรรคของการบรรลุเป้าประสงค์สหัสวรรษเดิมขององค์การอนามัยโลกในด้านการพัฒนาของประเทศกำลังพัฒนา (The Millennium Development Goals, MDGS) การควบคุมยาสูบจึงมีส่วนสำคัญยิ่งในด้านการพัฒนาสุขภาพ สังคม เศรษฐกิจและสิ่งแวดล้อมสำหรับในประเทศไทย การประเมินการสูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาโรค อันเกิดจากการสูบบุหรี่เพียง 3 โรคหลักซึ่งได้แก่ถุงลมพอง มะเร็งปอด และโรคหัวใจนั้นคาดการณ์ว่าจะมากกว่ารายได้จากการจัดเก็บภาษียาสูบในปี 2550 ช่างหน้า แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ควรร่วมมือร่วมใจกันในการต่อสู้กับภัยคุกคามจากผลของการสูบบุหรี่ขณะที่อุตสาหกรรมบุหรี่โลกได้มีการต่อสู้ทุกรูปแบบเพื่อดำรงไว้ซึ่งยอดขาย โดยมีการหันเหการตลาดไปสู่ตลาดประเทศที่กำลังพัฒนาและยุโรปตะวันออก ทั้งนี้เพื่อทดแทนยอดขายที่ตกลงอย่างต่อเนื่องในตลาดอเมริกาเหนือ โดยกลุ่มลูกค้าเป้าหมายหลักได้ถูกหันเหไปยังกลุ่มวัยรุ่นและสตรีเพื่อคงไว้ซึ่งยอดขายเดิมเมื่อลูกค้าเดิมได้สูญเสียชีวิตไปจากการสูบบุหรี่หรือเพิ่มตลาดใหม่ และเปลี่ยนโฉมหน้าในการตลาดทุกรูปแบบ แม้เปลี่ยนภาพพจน์เป็นผู้อุปถัมภ์ในกิจกรรมศิลปวัฒนธรรมและกีฬา ในยุคปัจจุบัน การต่อสู้ของแพทย์ต้องมีความพร้อมทุกรูปแบบและร่วมมือกัน ตั้งแต่ทราบพื้นฐานของปัญหา มีความตั้งใจมั่นและมีทักษะในการช่วยผู้สูบบุหรี่ให้หยุดสูบรวมไปถึงการมีส่วนร่วมรณรงค์ให้พร้อมในระบบที่จะป้องกันไม่ให้เกิดการเริ่มสูบบุหรี่ และป้องกันหรือลดผลกระทบต่อสุขภาพของผู้สูบบุหรี่มือสอง บทความนี้ ให้ข้อมูลเรื่อง สถานการณ์การสูบบุหรี่ของประเทศไทย ผลของบุหรี่ต่อสุขภาพจากการเสพติดโดยตรง และจากบุหรี่มือสอง ผลของการเลิกเสพ การควบคุมยาสูบและการรณรงค์เรื่อง การควบคุมยาสูบ หลักการที่ช่วยให้ลดการสูบบุหรี่โดยองค์รวม และแนวปฏิบัติในการช่วยผู้เสพให้เลิกการใช้ยาสูบ

Abstract: Viriyachaiyo V. Tobacco control. Thai J Tuberc Chest Dis and Crit Care 2006;27:173-189.

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Prince Of Songkla University, Hatyai, Thailand 90110

Tobacco is the major leading cause of death in the world. This trend is rendered even more alarming when looking at the projections showing that the number of deaths will double in the next 20 years, to almost 650 millions of people killed worldwide, half of which killed by their middle age. Aside from fatalities, tobacco also imposes enormous tolls on healthcare expenses, lost productivity, and has adverse impact on world economic growth. This places the problems perpetrated by tobacco use into the development arena, including the United Nations Millennium Development Goals (MDGS). Global tobacco control is therefore obviously important not only for its impact on health, but also on society, the economy, and the environment, and on efforts towards alleviating poverty. In Thailand, the estimated tolls on healthcare of only three major tobacco-related diseases (COPD, lung cancer and coronary heart disease) greatly exceed the tobacco tax projected for the year 2007. Thus, healthcare professionals should strive to combat tobacco use and anticipate the actions of the tobacco industry which is shifting its market share to developing countries and East European countries, posing particular risk to youth and females, using a variety of market strategies to compensate for the decreasing trend of smoking in the western world. This review article discusses the smoking prevalence in Thailand, health hazards related to active smoking and second hand smoking, health benefits related to smoking cessation, tobacco control and antismoking campaigns, and general guideline on how to contribute to tobacco control, to help people change their behavior, to give advice guidance and answers to questions related to the consequences of tobacco use and to help patients to stop smoking.

สถานการณ์การสูบบุหรี่

บุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญยิ่งในการคร่าชีวิตมนุษย์ ก่อนวัยอันสมควรทั่วโลก มีการประมาณกันว่าทั่วโลกมีผู้สูบบุหรี่ประมาณ 1,300 ล้านคน จำนวนผู้สูบบุหรี่สูงสุดอยู่ในกลุ่มประเทศแปซิฟิกตะวันตก ซึ่งมีจำนวนผู้สูบบุหรี่ชายสูงสุด มีอัตราการเพิ่มขึ้นของผู้สูบบุหรี่สตรีและเด็กสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว ทั้งนี้มีผู้สูญเสียชีวิตจากบุหรี่ทั่วโลกปีละ 4.9 ล้านคน ถ้าแนวโน้มของการสูบบุหรี่ยัง

คงเดิม ผู้สูบบุหรี่จะสูงขึ้นถึง 1,700 ล้านในปี 2030 โดยคาดว่าจะสูงถึง 10 ล้านคนต่อปี และมีผู้เสียชีวิตจากการสูบบุหรี่ถึงประมาณ 650 ล้านคน โดยครึ่งหนึ่งเสียชีวิตในช่วงวัยกลางคน ผู้สูบบุหรี่ในแถบเอเชียจะเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 4 เท่ามากกว่าในแถบประเทศที่พัฒนาแล้วซึ่งสูงขึ้นร้อยละ 50¹ นอกจากนี้ ผลจากการเสพติดบุหรี่หรือยาสูบยังก่อให้เกิดความสูญเสียต่อเศรษฐกิจอย่างมหาศาล เป็นอุปสรรคของการบรรลุเป้าประสงค์

สหประชาชาติขององค์การอนามัยโลกในด้านการพัฒนาของประเทศกำลังพัฒนา (The Millennium Development Goals, MDGS) การควบคุมยาสูบจึงมีส่วนสำคัญยิ่งใน MDGS² ในประเทศไทยประเมินการสูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคในปี 2546-2550 โดยศึกษาในผู้ป่วยทั้งโรงพยาบาลรัฐและเอกชน 10 แห่งใน 5 พื้นที่ทั่วประเทศจากประชากรตัวอย่าง 900 คนอันเกิดจากการสุบบุหรี่เพียง 3 โรคหลักซึ่งได้แก่ถุงลมพอง มะเร็งปอด และโรคหัวใจคิดเป็นจำนวนเงิน 45,550 ล้านบาทในปี 2546 และคาดการณ์ว่าเฉพาะค่าใช้จ่าย 3 โรคหลักคิดเป็นเงิน 53,674 ล้านบาทซึ่งจะมากกว่ารายรับจากการจัดเก็บภาษีจากการขายบุหรี่ซึ่งคิดเป็นรายได้ 48,630 ล้านบาทในปี 2550 ช่างหน้า* ขณะนี้จำนวนผู้สูบบุหรี่ในประเทศกลุ่มทวีปอเมริกาเหนือและยุโรปกำลังลดน้อยลงขณะที่จำนวนผู้สูบบุหรี่ในประเทศแถบเอเชียยังสูงอยู่เนื่องจากบริษัทบุหรี่ตะวันตกได้ทุ่มทำตลาดเอเชียมากขึ้นด้วยกลยุทธ์นานารูปแบบและพุ่งเป้าไปสู่กลุ่มวัยรุ่นมากขึ้นเพื่อทดแทนตลาดที่น้อยลงและเปลี่ยนโฉมหน้าโดยเปลี่ยนภาพพจน์เป็นผู้อุปถัมภ์ในกิจกรรมศิลปวัฒนธรรมและกีฬา³ พร้อมทั้งเริ่มทำตลาดบุหรี่ไร้ควัน (smokeless tobacco) สำหรับข้อมูลในประเทศไทย จากการสำรวจของสำนักงานสถิติแห่งชาติปี พ.ศ. 2547⁴ ในกลุ่มประชากรอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปพบว่า จำนวนผู้สูบบุหรี่เป็นประจำลดลงจาก 10.6 ล้านคนในปี พ.ศ. 2544 เป็น 9.6 ล้านคน คิดเป็นสัดส่วนจากประชากร เพศชายสูบบุหรี่ร้อยละ 37.2 และเพศหญิงร้อยละ 2.1 คิดเป็นอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 18:1 โดยส่วนใหญ่ซึ่งเป็นจำนวน 4.66 ล้านคน เป็นกลุ่มอายุมากกว่า 40 ปี เป็นกลุ่มเยาวชนอายุต่ำกว่า 24 ปี ประมาณ 1.26 ล้านคน โดยเป็นผู้จบการศึกษาระดับ

ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า 6.2 ล้านคนคิดเป็นร้อยละ 64 ผู้ที่มีอาชีพรับจ้างเกษตรกรรมและประมงมีอัตราการสูบบุหรี่ที่สูงสุดทั้งเพศหญิงและชาย โดยเมื่อรวมอาชีพคนงานรับจ้าง เกษตร ประมง ผู้ปฏิบัติงานด้านความสามารถทางฝีมือและเครื่องจักรโรงงานรวม 7.12 ล้านคนคิดเป็นร้อยละ 74 ของผู้สูบบุหรี่ทั้งหมด

ภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีผู้สูบบุหรี่มากที่สุดคือ 3.5 ล้านคน ภาคกลาง 2.0 ล้านคน ภาคเหนือ 1.89 ล้านคน ภาคใต้ 1.36 ล้านคน และกรุงเทพฯ 858,420 คน ทั้งนี้เมื่อคิดเป็นอัตราการสูบบุหรี่แล้วกรุงเทพฯ มีอัตราการสูบบุหรี่ต่ำที่สุด (ร้อยละ 12.8) ในขณะที่ภาคใต้และภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีอัตราการสูบบุหรี่ที่สูงสุด (ร้อยละ 22.5 และ 22.2 ตามลำดับ) ผู้ที่สูบบุหรี่ประจำร้อยละ 72.9 สูบน้อยกว่า 10 มวนต่อวันและร้อยละ 24.8 สูบระหว่าง 11-24 มวนต่อวัน และร้อยละ 65.6 ของผู้ที่สูบบุหรี่เป็นประจำติดก่อนอายุ 19 ปี โดยร้อยละ 92 ติดบุหรี่ปีก่อนอายุ 24 ปีและร้อยละ 8 ของผู้ติดบุหรี่ปีก่อนอายุ 25 ปี

สารเคมีและสารก่อให้เกิดมะเร็งในควันบุหรี่^{5,6}

ในควันบุหรี่หรือจากผลิตภัณฑ์ยาสูบมีสารเคมีกว่า 4,000 ชนิดในรูปแบบของ particles และแก๊ส ส่วนที่เป็น particulate ประกอบด้วยส่วนที่เป็น tar, nicotine, benzene และ benz (a) pyrine ส่วนที่เป็นแก๊สได้แก่ carbon monoxide, ammonia, dimethylnitrosamine, formaldehyde, hydrogen cyanide and acrolein โดยมีสารก่อให้เกิดมะเร็ง (carcinogens) มากกว่า 60 ชนิด สารเคมีส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม polycyclic aromatic hydrocarbons, arenes, N-nitrosamines, aromatic และ heterocyclic aromatic amines, aldehydes, organic

* สติกร พงษ์พานิช “สถานการณ์การบริโภคยาสูบของคนไทย ความสูญเสียทางเศรษฐกิจและสังคมจากการสูบบุหรี่.” ในการเสวนาในประเด็นนโยบายสาธารณะเพื่อการควบคุมการบริโภคยาสูบ ในการประชุมวิชาการระดับชาติ “บุหรืกับสุขภาพ” ครั้งที่ 4 2548 ณ โรงแรมมิราเคิลแกรนด์ กรุงเทพมหานคร

compounds และ inorganic compounds ทั้งนี้มีสารก่อมะเร็ง 20 ชนิดที่ทำให้เกิดมะเร็งระบบทางเดินหายใจ

สารก่อมะเร็งกลุ่ม tobacco-specific nitrosamines (TSNAs) ซึ่งจะพบได้ในกระบวนการเก็บ การผลิต การหมัก และกระบวนการเผาไหม้ของใบยาสูบ ควันบุหรีจากการสูบบุหรี่เองและสภาพแวดล้อม บุหรีไร้ควันและผลิตภัณฑ์ยาสูบอื่นๆ เช่น ซิการ์และ bidi cigarettes โดยมีสารประกอบที่รู้จักกันดี 7 ชนิดโดย *N*'nitrosonornicotine (NNN), (4-methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), and *N*-nitrosoanatabine (NAT) ซึ่งส่วนใหญ่พบในผลผลิตใบยาสูบ และมี NNN, NNK และ *N*-oxide, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-*N*-oxide)-1-butanol (NNAL) ซึ่งเป็นผลผลิตจากการเผาผลาญของ NNK เป็นสารก่อให้เกิดมะเร็งมากที่สุด ทั้งนี้ National Toxicology Program ของสหรัฐอเมริกาได้จัด TSNAs, NNN, NNK อยู่ในกลุ่ม “reasonably anticipated to be human carcinogens” และ International agency for Research on Cancer จัด NNN และ NNK อยู่ใน “possibly carcinogenic to humans”

บุหรีต่างประเทศ 14 ยี่ห้อที่ได้รับการวิเคราะห์ระดับ NNK และ NNN มีผลรวมสูงสุดใกล้เคียงกันได้แก่ในยี่ห้อ Virginia Slims, Newport (menthol), Kool (menthol), Camel และ Marlboro

สำหรับสารประกอบนิโคติน (nicotine) ที่อยู่ในผลิตภัณฑ์ยาสูบทุกชนิดเป็นสาเหตุให้เกิดการเสพติดโดยมีปฏิกิริยาที่สมองและร่างกายแบบคาดคะเนยากนั้น ได้รับการค้นพบในยุคต้นปีคริสต์กาล 1800 เป็นของเหลวไร้สีที่เปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลเมื่อมีการเผาไหม้โดยมีกลิ่นปนกับกลิ่นยาสูบเมื่อควันลอยในอากาศ tabacum เป็นยาสูบหลักของผลิตภัณฑ์ยาสูบปัจจุบันบุหรีที่ผลิตในตลาดสหรัฐอเมริกา มีนิโคตินเป็นส่วนประกอบ 10 มิลลิกรัม

หรือมากกว่า ผู้สูบบุหรีจะหายใจเอานิโคตินในระดับ 1-2 มิลลิกรัมต่อมวน นิโคตินสามารถดูดซึมผ่านผิวหนังและเยื่อในปากและจมูกผ่านการสูดหายใจเข้าปอดเมื่อสัมผัสควันบุหรี และสามารถมีระดับสูงสุดในเลือดและสมองอย่างรวดเร็ว สำหรับการสูบบุหรีมวน สามารถเข้าถึงสมองได้ภายใน 10 วินาทีของการสูบ สำหรับผู้สูบบุหรีซิการ์หรือไปป์มักไม่สูบบนแบบอัดเหมือนบุหรีมวน นิโคตินจึงดูดซึมผ่านเยื่อในปากอย่างช้าๆ สำหรับกลุ่มที่ใช้ผลผลิตยาสูบชนิดไร้ควันจะดูดซึมผ่านทางเยื่อเช่นเดียวกัน

บุหรีกับสุขภาพ⁷⁻¹⁴

ผลของบุหรีต่อสุขภาพผู้สูบบุหรีจะขึ้นอยู่กับจำนวนและระยะเวลาที่สูบบุหรี วัยที่เริ่มต้นสูบ ซึ่งเป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับอัตราเสียชีวิตและการเป็นโรค ผลผลิตของยาสูบทุกชนิดมีผลต่อสุขภาพทั้งสิ้น

ควันบุหรีเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด lung cancer (90%), chronic obstructive lung disease (COPD 75-80%), coronary heart disease (25%) ทั้งนี้โอกาสในการเกิดโรคหัวใจจะมากขึ้นถ้ามีอายุน้อยเช่นเป็น 5 เท่าเมื่ออายุ 50 ปีและเป็น 2 เท่าเมื่ออายุ 60 ปี

ปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็งอวัยวะอื่นๆ ได้แก่ oral cavity, nasopharynx, oro and hypopharynx, nasal cavity and paranasal sinuses, larynx, oesophagus, stomach, pancreas, liver, kidney (both body and pelvis), ureter, urinary bladder, uterine cervix and bone marrow (myeloid leukaemia)

ปัจจัยเสี่ยงต่อสุขภาพอื่น ๆ ได้แก่

โรคของหลอดเลือด เกิดเส้นเลือดตีบตันเกิดอัมพาต เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด aortic aneurysm

ตา เกิดการระคายเคือง และอาจทำให้เกิดปัญหาของสายตาดำจาก macular degeneration

ฟันเกิดคราบสีสกปรก โยงง่าย เพิ่มหินปูน และเหงือกอักเสบ

แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้หายยาก

นอกจากนี้ได้แก่เพิ่มอัตราเสี่ยงในการเป็นเบาหวาน โดยเฉพาะชนิดที่สอง (type II diabetes) และอาการแทรกซ้อนของเบาหวาน การติดเชื้อ การเกิดและการเพิ่มอัตราเสียชีวิตของวัณโรค การติดเชื้อของทางเดินหายใจ และ เกิดโรคแทรกซ้อน หลังผ่าตัดได้ง่าย

สำหรับบุหรี่ไร้ควัน (smokeless tobacco, ST) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ยาสูบทั่วโลกจะมีอยู่ในรูปแบบของการเคี้ยว และการนำตัวยาสูดเข้าทางจมูกหรือปากนั้น มีความหลากหลายขึ้นอยู่กับระดับของ TSNA's ผลทางสุขภาพที่สำคัญที่สุดได้แก่มะเร็งในช่องปาก ทำให้ถึงแก่ชีวิตถึงปีละ 50,000 รายในเอเชียใต้ทีเดียว

ผลต่อสุขภาพสำหรับกรณีบุหรี่ไร้ควันชนิดเคี้ยว นอกจากมะเร็งในช่องปาก ได้แก่มะเร็งในเยื่อปาก เกิดโรคฟันและโรคเหงือก เกิดแผลและมะเร็งหลอดอาหาร เกิดแผลในกระเพาะ ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้มีครรภ์จะทำให้เด็กคลอดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่าปกติ หรือเสียชีวิตแรกคลอด นอกจากนี้พบความเกี่ยวข้องกับมะเร็งกระเพาะอาหารและลำไส้ มะเร็งต่อมลูกหมาก เด็กในครรภ์มีการเจริญเติบโตผิดปกติทำให้เกิดพิการได้

ผลต่อสุขภาพกรณีจากการนำตัวยาสูดทำให้เกิดการเสพติด โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคฟัน เหงือกและเยื่อในปาก มะเร็งในช่องปากและจมูก ความดันโลหิตสูง เกิดโรคซึมเศร้า และมีส่วนเชื่อมโยงกับโรคเบาหวานและโรคต่อมไร้ท่ออื่น ๆ สมรรถภาพปอดลดลง แผลในกระเพาะและโรคประสาทและกล้ามเนื้อ

บุหรี่มือสอง (passive, involuntary or second hand smoke)¹⁵⁻¹⁸

ผู้สูบบุหรี่มือสอง (second smoker) ได้แก่ผู้ไม่สูบบุหรี่ที่สูดควันบุหรี่จากปลายมวนบุหรี่ที่เผาไหม้ (sidestream) และจากการระบายควันจากปากและจมูก (mainstream) จากผู้สูบบุหรี่ ทำให้ควันบุหรี่ยังรวมเรียก environmental tobacco smoke (ETS) เป็นมลภาวะหลักของภายในอาคาร ทั้งนี้แก๊สที่มีอันตรายนี้จะมีระดับสูงใน sidestream มากกว่า mainstream โดยเป็น 4 เท่า ทั้งนี้องค์การพิทักษ์สิ่งแวดล้อม The Environmental Protection Agency (EPA) ของสหรัฐอเมริกาได้กำหนดให้ ETS จัดอยู่ใน class A (known human) carcinogen เทียบเท่า asbestos, arsenic, benzene และแก๊ส radon

ข้อมูลกล่าวถึงผลของควันบุหรี่ต่อสุขภาพของผู้สูบบุหรี่มือสองมีมากกว่า 2 ทศวรรษ จาก US National Research Council, Report of US Surgeon General, National Health and Research Council of Australia และ UK Independent Scientific Committee of Smoking and Health รวบรวมโดย US Environmental Protection Agency และ ในระยะหลังได้มีการทบทวนข้อมูลจากที่ได้มีการตีพิมพ์จากการศึกษาของ UK Government-appointed Scientific Committee on Tobacco and Health (SCOTH), WHO consultation report on Environmental Smoke and Child Health, รายงานจาก California Environmental Protection Agency (EPA) และรวบรวมโดย International Agency for Research on Cancer (IARC) ทั้งนี้ California EPA ได้แถลงถึงการเป็นปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้

ผลต่อเด็กแรกคลอดและเด็กเล็ก ได้แก่มีน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่าปกติ เสี่ยงต่อการเสียชีวิตในครรภ์ในระยะต้นของการคลอด (perinatal death) และเด็กเล็กเสียชีวิตฉับพลัน (SIDS)

ผลต่อเด็กทั่วไป ได้แก่ middle ear infection, asthma (induction and exacerbation) bronchitis (induction and exacerbation), pneumonia (induction and exacerbation)

ผลต่อผู้ใหญ่ ได้แก่ โรคหัวใจ หลอดเลือดเลี้ยงสมองตีบตัน มะเร็งปอดและมะเร็งในโพรงจมูก พร้อมกันนั้นได้แถลงการณ์การพบความเชื่อมโยงระหว่างบุหรี่มือสองกับการแท้งบุตร การมีผลเสียต่อการพัฒนาการเรียนรู้และพฤติกรรมของเด็ก การติดเชื้อ meningococcus ในเด็ก มะเร็งและมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก การจับหัดเพิ่มขึ้นในผู้ใหญ่ การแสดงอาการที่เลวลงของ cystic fibrosis การลดลงของสมรรถภาพปอด และมะเร็งปากมดลูก

ผลต่อสุขภาพหลังหยุดสูบบุหรี่

มีประโยชน์ทั้งผลระยะสั้นและระยะยาว

ในระยะยาว ลดอัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรเมื่อหยุดได้นาน 10-15 ปี ที่สำคัญถ้าสามารถหยุดสูบบุหรี่ได้ก่อนอายุ 35 ปี จะมีอายุเท่ากับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่

ในกรณีปัจจุบันเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็ง

จะลดอัตราเสี่ยงของมะเร็งปอดลงถึงร้อยละ 30-50 เมื่อหยุดได้นาน 10 ปี แต่อย่างไรก็ตามยังคงความมีปัจจัยเสี่ยงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ไม่สูบแม้เลิกได้นาน 20 ปี และจะลดอัตราเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดถึงร้อยละ 90 ถ้าสามารถหยุดได้ก่อนอายุ 30 ปี

จะลดอัตราเสี่ยงของมะเร็งในช่องปาก (oral cancer) และมะเร็งหลอดอาหาร (esophageal cancer)

ลงครึ่งหนึ่งเมื่อหยุดได้นาน 5 ปี

ในกรณีปัจจุบันเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด จะลดลงได้เร็วกว่ามากโดยจะลดอัตราเสียชีวิตลงครึ่งหนึ่งเมื่อหยุดได้ 1 ปีและจะค่อยๆ ลดลงจนเท่าผู้ไม่สูบบุหรี่เมื่อหยุดสูบได้นาน 15 ปี ที่น่าสนใจมากคืออัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากการศึกษา meta-analysis ลดลงครึ่งหนึ่ง (odds ratio 0.54) เมื่อเลิกสูบในกลุ่มที่เป็น myocardial infarction ซึ่งลดลงมากกว่าในกลุ่มที่ใช้ยารักษามาตรฐานทั่วไปซึ่งรวมถึงการใช้ยา thrombolysis, aspirin, β -blockers และ statins (odds ratio 0.75-0.88) นอกจากนี้ยังลดอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตจาก หลอดเลือดในสมองตีบตัน (stroke), ปอดอักเสบ (pneumonia) และไข้หวัดใหญ่ (influenza)

ในกรณีผลต่อสมรรถภาพปอด

จะทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้นเล็กน้อย และลดความเร็วในการเสื่อมของสมรรถภาพปอด (rate of declining of FEV₁) ที่เป็นผลจากการสูบบุหรี่ ทำให้ชะลอการเกิด COPD ลดอัตราเสียชีวิตและอาการจับหัดในผู้ป่วย COPD เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ยังไม่เลิกสูบบุหรี่ ประโยชน์ของการเลิกสูบมีแม้ใน severe COPD

ในกรณีหญิงมีครรภ์สูบบุหรี่

จะป้องกันการลดลงของน้ำหนักเด็กแรกคลอดที่เกิดจากการสูบบุหรี่ได้ถ้าสามารถหยุดได้ในช่วง 3-4 เดือนแรกของการมีครรภ์

ในกรณีหยุดสูบก่อนการผ่าตัดจะลดอัตราเสียชีวิตและอัตราการเกิดอาการแทรกซ้อนหลังผ่าตัดได้

โดยภาพรวมถ้าสามารถลดผู้สูบบุหรี่ลงครึ่งหนึ่งได้จะสามารถป้องกันการเสียชีวิตก่อนวัยอันสมควรได้ทั่วโลกถึง 20-30 ล้านคนในต้นศตวรรษนี้ และ 150 ล้านคนในกลางศตวรรษ ทั้งนี้จะยังเห็นผลชัดเจนถ้าป้องกันวัยหนุ่มสาวไม่ให้ใช้ยาสูบด้วย

การควบคุมยาสูบ

ขณะที่จำนวนผู้สูบบุหรี่ยังคงมีสถิติที่สูงทั่วโลก และก่อให้เกิดภัยทางสุขภาพร้ายแรงดังกล่าว การตอบสนองทางการแพทย์ยังไม่เอื้ออำนวยเต็มที่ที่เป็นที่น่าผิดหวังและเป็นอุปสรรคต่อการควบคุมยาสูบ แม้กระทั่งประเทศที่พัฒนาแล้วในสหรัฐอเมริกาหรือในยุโรป ทั้งนี้เป็นเพราะยังไม่มีระบบเกื้อหนุนที่เพียงพอตั้งแต่การฝึกฝนบุคลากรให้มีความชำนาญในการช่วยผู้ติดบุหรี่ และพัฒนาระบบรองรับในการป้องกันและรักษาในระดับชาติ ธนาคารโลกเป็นองค์กรหลักทางเศรษฐกิจแห่งแรกที่ชี้ชัดและสนับสนุนการควบคุมยาสูบเพื่อการพัฒนาทางเศรษฐกิจเมื่อปี พ.ศ. 2542 และเมื่อเดือนพฤษภาคม ปี พ.ศ. 2546 องค์การอนามัยโลกได้ประชุมนานาชาติและผ่านการออกกฎหมายกรอบอนุสัญญาควบคุมยาสูบนานาชาติที่เรียก International Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) โดยเป็นฉบับแรกขององค์การอนามัยโลกที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพสาธารณะ (public health) มีการลงนามกว่า 168 ประเทศและมีการลงสัตยาบรรณเพื่อปฏิบัติตามครบ 40 ประเทศเพื่อให้มีผลบังคับใช้ได้ล่าสุดเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548¹⁹ ทั้งนี้ประเทศไทยได้ลงนามเมื่อวันที่ 20 มิถุนายน ปี 2546 และลงสัตยาบรรณเมื่อวันที่ 8 พฤศจิกายน 2547 เป็นประเทศที่ 36 ของโลก โดยรายละเอียดของอนุสัญญานี้ มีการสนับสนุนการควบคุมยาสูบโดยการประชาสัมพันธ์ผ่านสื่อการโฆษณาทุกรูปแบบ การส่งเสริมการขายและการเป็นผู้อุปถัมภ์กิจกรรมต่างๆ ของอุตสาหกรรมยาสูบและที่เกี่ยวข้องภายใน 5 ปี จัดให้มีการเตือนภัยทางสุขภาพเป็นภาพบนซองบุหรี่ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ของส่วนที่ใหญ่ที่สุดโดยแนะนำให้ถึงร้อยละ 50 หรือมากกว่า ห้ามการบิดเบือนสื่อผลิตภัณฑ์ยาสูบเช่นใช้คำว่า “light” หรือ “mild”; และให้มีการป้องกันผู้ไม่สูบบุหรี่จากควันบุหรี่มือสองในสถานที่สาธารณะ กรอบอนุสัญญานี้ได้เรียกร้อง

ให้มีผลบังคับใช้ทางกฎหมายในการควบคุมสารประกอบในผลิตภัณฑ์ยาสูบด้วย รวมทั้งการเพิ่มภาษีบุหรี่ มีการร่วมมือกันในระดับนานาชาติทั่วโลกในการต่อสู้บุหรี่ยุทธวิธี การส่งเสริมการป้องกันการสูบบุหรี่ การมีแผนงานการควบคุมและวิจัยเรื่องดผลิตภัณฑ์ยาสูบ นอกจากนี้องค์การอนามัยโลกได้จัดการประชุมเพิ่มเติมเมื่อเดือนมกราคม 2547 ในกลุ่มตัวแทนบุคลากรทางการแพทย์ทั่วโลกเพื่อให้กลุ่มแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ได้มีส่วนร่วมอย่างจริงจังเพื่อสนับสนุนกรอบอนุสัญญาดังกล่าวมีประสิทธิผลโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการวางแผนงานการป้องกันโดยการเพิ่มความสำนึกในภัยบุหรี่และการมีแผนงานรองรับการช่วยผู้ติดบุหรี่ให้เลิกได้เด็ดขาด จนในที่สุดได้มีแนวปฏิบัติ (code of practice) 14 ข้อ²⁰ ดังนี้

1. กระตุ้นและสนับสนุนการเป็นแบบอย่างของวัฒนธรรมไม่เสพยาสูบ
2. สำรวจสถิติการสูบบุหรี่และทัศนคติของสมาชิกเพื่อนำเสนอนโยบายที่เหมาะสมในการควบคุมยาสูบ
3. ให้มีข้อตกลงในองค์กรเพื่อให้เป็นสถานที่ปลอดบุหรี่
4. ให้มีหัวข้อที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมยาสูบอยู่ในการประชุมทางการแพทย์สม่ำเสมอ
5. ส่งเสริมให้บุคลากรทางการแพทย์ได้มีการประเมินสถานะการสูบบุหรี่หรือการสัมผัสควันบุหรี่ในผู้มารับบริการทางการแพทย์ทุกรายเพื่อให้คำแนะนำอย่างเหมาะสมและมีการติดตามผลเพื่อให้บรรลุผลของการหยุดเสพยาสูบโดยใช้หลักการทางการแพทย์เชิงประจักษ์ (evidence-based and best practices)
6. โน้มนำสถาบันทางการแพทย์หรือที่เกี่ยวข้องและสถาบันการศึกษาของบุคลากรทางการแพทย์ให้มีการควบคุมยาสูบอยู่ในหลักสูตรก่อนปริญญา รวมถึงการศึกษาหลังปริญญาเพื่อความต่อเนื่องและในโปรแกรม

การฝึกฝนบุคลากรด้วย

7. มีส่วนร่วมอย่างจริงจังในงานวันงดบุหรี่โลก 31 พฤษภาคม ทุกปี

8. ให้อุบลารทางการแพทย์การยอมรับการสนับสนุนทางการเงินหรือแอมแพงในทุกรูปแบบต่างๆ จากอุตสาหกรรมยาสูบหรือองค์การลงทุนในอุตสาหกรรมยาสูบทุกรูปแบบ

9. ให้องค์กรมีนโยบายในการไม่มีส่วนร่วมทางการค้าหรือมีความสัมพันธ์กับอุตสาหกรรมยาสูบทั้งทางตรงและทางอ้อม

10. ไม่ให้มีการขายหรือส่งเสริมการขายต่อผลิตภัณฑ์ยาสูบในองค์กร

11. สนับสนุนรัฐบาลอย่างจริงจังในกระบวนการลงนาม และลงสัตยาบันเพื่อการมีผลบังคับใช้ของกรอบอนุสัญญาการควบคุมยาสูบ

12. มีการให้งบประมาณเกื้อหนุนต่อกิจกรรมหรือแผนงานการควบคุมยาสูบและแผนปฏิบัติ

13. มีส่วนร่วมในกิจกรรมการควบคุมยาสูบของเครือข่ายบุคลากรทางการแพทย์

14. สนับสนุนการรณรงค์ให้สถานที่สาธารณะปลอดยาสูบ

การรณรงค์เรื่องการควบคุมยาสูบของประเทศไทย

การรณรงค์มีมานานกว่า 30 ปี ที่สำคัญได้แก่การออกกฎหมายพระราชบัญญัติควบคุมยาสูบปี พ.ศ. 2535²¹ การมีคำเตือนหน้าซองบุหรี่เรื่องสุขภาพ การมีกฎหมายห้ามสูบบุหรี่ในสถานที่ราชการและที่สาธารณะต่าง ๆ มีการเพิ่มภาษีบุหรี่ขึ้นอย่างต่อเนื่องจนถึงร้อยละ 80 โดยมีแนวโน้มจะเพิ่มภาษีขึ้นอย่างต่อเนื่อง การมีกฎหมายห้ามขายให้ผู้สูบบุหรี่ที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี การมีกฎหมาย

ห้ามการแพร่ภาพการสูบบุหรี่ในสื่อวิทัศน์ มีกฎหมายนำรายได้จากภาษีบุหรี่และเหล้าร้อยละ 2 ใช้ในกิจกรรมสร้างเสริมสุขภาพ และการควบคุมยาสูบตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 นอกจากนี้ หลังจากการลงนามและลงสัตยาบันในกรอบอนุสัญญาควบคุมยาสูบแล้ว ในที่สุดได้มีกฎหมายเพิ่มเติมเป็นประกาศจากรัฐมนตรีกระทรวงสาธารณสุขให้มีภาพพิษภัยจากบุหรี่แสดงอยู่ที่หน้าซองบุหรี่ถึง 6 รูปแบบในพื้นที่ร้อยละ 50 ของหน้าซองบุหรี่ โดยมีผลบังคับใช้เมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. 2548 ผู้ติดบุหรี่สามารถซื้อยาอดบุหรี่ชนิด nicotine replacement therapy (NRT) ได้ที่ร้านขายยาที่มีเภสัชกรควบคุมอยู่ได้โดยมุ่งหวังให้เภสัชกรซึ่งเป็นบุคลากรทางการแพทย์ช่วยแนะนำการใช้ยาให้ผู้ติดบุหรี่ได้อีกทางหนึ่งตั้งแต่มีเดือน 2548 นอกจากนี้ได้มีการประกาศเพิ่มเติมจากปลัดกระทรวงสาธารณสุขลงนามโดยรัฐมนตรีกระทรวงสาธารณสุขเมื่อเดือนธันวาคม 2548 ทบพทกกฎเกณฑ์ของสัญลักษณ์ห้ามสูบบุหรี่ในที่สาธารณะโดยมีการเพิ่มข้อมูลรายละเอียดคำปรับต่อผู้ฝ่าฝืนกฎหมายทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษเพื่อการมีผลบังคับใช้จริงโดยกฎหมายนี้มีผลบังคับใช้ภายใน 90 วันนับจากวันประกาศสำนักงานการศึกษาแห่งชาติได้ทำหนังสือเวียนหน่วยงานมหาวิทยาลัยขอให้นำเสนอเรื่องการควบคุมยาสูบบรรจุในหลักสูตรบัณฑิตในทุกสาขาวิชาชีพ นอกจากนี้การรณรงค์ของมูลนิธิรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่และสถาบันกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพที่ให้ความรู้เรื่องพิษภัยบุหรี่ต่อสาธารณชนอย่างต่อเนื่องโดยเฉพาะผ่านทางสื่อโทรทัศน์ซึ่งเป็นแหล่งที่เข้าถึงสาธารณชนมากที่สุด และการมีกิจกรรมในวันงดบุหรี่โลก เพื่อเปลี่ยนทัศนคติของคนไทยในองค์กรรวม

ข้อจำกัดของการควบคุมยาสูบในประเทศไทย

แผนรองรับการควบคุมยาสูบคล้ายคลึงกับหลายๆ ประเทศคือการยังไม่มียกเลิกใช้ทางปฏิบัติอย่าง

จริงจังต่อกฎหมายทั้งที่มีความก้าวหน้ามากขึ้นในการเพิ่มรายละเอียดของการให้ข้อมูลการปรับต่อผู้ฝ่าฝืนดังกล่าวข้างต้น บุหรือนอกจัดเป็นสินค้าทั่วไปที่ไม่ให้กีดกันสินค้า สามารถนำเข้าประเทศได้อย่างเสรีผ่านทางข้อตกลงการค้าระหว่างประเทศ (World Trade Organization, WTO) มีกลยุทธ์จูงใจกลุ่มลูกค้าวัยรุ่นโดยปรับรูปลักษณ์ เพิ่มรสชาติ กลิ่นหลากหลายและปรับเปลี่ยนประกอบพิชภัยจากบุหรี่ให้น้อยลงพร้อมประชาสัมพันธ์นานารูปแบบแอมแพง²² ยังมีการซื้อขายบุหรี่ไม่เสียภาษีได้ตามร้านค้าปลอดภาษีที่สนามบินหรือตามชายแดน ขณะเดียวกันได้มีการหันเหการสูบบุหรี่ของทั่วไปมาเป็นมวนใบจากมากขึ้นในผู้มีรายได้น้อยเนื่องจากกฎหมายเพิ่มภาษียังไม่ครอบคลุมถึง การขออนุญาตทำธุรกิจขายยาสูบสำหรับมวนใบจากซึ่งเป็นวิธีที่ง่าย เสียค่าใช้จ่ายน้อย ไม่ต้องกล่าวถึงการลักลอบบุหรี่หนีภาษีตามชายแดนที่อาจเล็ดลอดเข้ามาได้จากสายตาเจ้าหน้าที่ ขณะที่การซื้อบุหรี่ทั่วไปยังทำได้ง่ายตามร้านสะดวกซื้อแม้กฎหมายจะไม่อนุญาตให้วางในลักษณะดึงดูดเพื่อโฆษณาหรือประชาสัมพันธ์ ผู้ทำธุรกิจขายบุหรี่บางรายเพิ่มยอดขายจากที่อาจตกลงจากการออกกฎหมายแสดงภาพพิชภัยบุหรี่ต่อสุขภาพโดยติดสติ๊กเกอร์ทับหน้าของบุหรี่ส่วนที่แสดงภาพพร้อมกับการขายของบุหรี่สำหรับวงการสาธารณสุขไทยหลังจากได้มีการพัฒนาระบบ 30 บาทรักษาทุกโรครักษาได้ มีการเน้นการป้องกันโรครมากขึ้น ส่วนวันโรคนอกจากเปลี่ยนรูปแบบเป็นผู้ส่งเสริมและพัฒนากฎการควบคุมวันโรคแล้วยังเป็นผู้ที่รับผิดชอบในด้านการส่งเสริมและพัฒนาเครือข่ายของคลินิกงดบุหรี่เพื่อรองรับนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขในด้านการควบคุมยาสูบ แม้กระนั้นยังมีปัญหาเรื่องบุคลากรตั้งแต่จำนวนบุคลากรที่จำกัดเมื่อเปรียบเทียบกับภาระงาน รวมถึงทักษะของการรองรับการให้ความช่วยเหลือการงดบุหรี่ในองค์กรวม สถาบันผลิตแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์เริ่มเห็นความ

สำคัญของการมีการเรียนการสอนและเสริมทักษะให้พร้อมสำหรับการควบคุมยาสูบให้ผู้จบการศึกษาแต่ละส่วนใหญ่มองไม่เห็นหลักสูตรที่เข้มข้น ที่สำคัญยาสำคัญลำดับแรกสำหรับผู้ติดบุหรี่ยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติซึ่งสามารถเบิกได้ขณะที่ผู้สูบบุหรี่ส่วนใหญ่เป็นผู้มีรายได้น้อย จึงเป็นภาระที่ผู้เกี่ยวข้องต้องผลักดันจุดอ่อนทั้งหลายเพื่อให้การควบคุมยาสูบได้ผลและสมบูรณ์แบบ

ภาวะการติดบุหรี่

การติดบุหรี่เป็นการเสพติดทางสรีระ (physical) ต่อนิโคติน และทางจิตใจ (psychological) รวมด้วยทางสรีระเป็นผลจากนิโคตินที่ไปออกฤทธิ์ที่สมองโดยไปกระตุ้น reward pathways ที่ควบคุมเรื่องเกี่ยวกับความพึงพอใจในช่วงเพียงสิบวินาทีแรกของการสูดควันบุหรี่ที่ระดับนิโคตินสูงสุด ซึ่งสารเคมีในสมอง (neurotransmitter) โดยเฉพาะ dopamine (DA) จะหลั่งออกมาในระดับที่สูงขึ้น ร่วมไปกับการมีการลดลงของระดับ monoamine-oxidase (MAO) ที่เป็นเอนไซม์ที่สำคัญที่ทำลาย DA ซึ่งเข้าใจว่าเป็นผลจากสารประกอบอื่นที่มีอยู่ในควันบุหรี่มากกว่า ทำให้เกิดผลรวมมีระดับ DA สูงขึ้น อาจเป็นอีกเหตุผลที่ทำให้เกิดการสูบต่อเนื่องเพื่อให้คงความรู้สึกพึงพอใจ

นอกจากนี้การติดบุหรี่เป็นสิ่งที่ล้าลึกพึงพอใจอยู่ใต้จิตสำนึกในขณะที่สูบบุหรี่ เป็นการติดทางจิตใจโดยมีความสัมพันธ์ระหว่างความรู้สึกเสพติดกับภาพพจน์ของความรู้สึกเป็นชาย ความยิ่งใหญ่เหมือนการเล่นกีฬาที่พึงพอใจหลายชนิด หรือความรู้สึกเหมือนเป็นคนจริง ที่เกิดขึ้นจากการทรมานสร้างภาพของอุตสาหกรรมบุหรี่ต่อลูกค้าเพื่อคงไว้ซึ่งตลาด และความพึงพอใจในอาภักภักภักของการสูบต่างๆ การติดบุหรี่ มีความแตกต่างเป็นสัดส่วนของแต่ละบุคคลไม่เท่ากัน ดังนั้นผู้ที่เลิกบุหรี่อาจรู้สึกเหมือนสูญเสียเพื่อน ดังนั้นการช่วยเลิกบุหรี่จึงจำเป็นต้องใช้พฤติกรรมบำบัดร่วมด้วยโดยสร้างความ

รู้สึกด้านลบขึ้นแทนที่ จะช่วยในการเกิดการทรมานทรมายทางด้านจิตใจขณะลดหรืออดบุหรี่ ซึ่งการใช้พฤติกรรมบำบัดแบบกลุ่มกับวิธีบำบัดเฉพาะบุคคลแบบเข้มข้นมีผลดีและไม่แตกต่างกันชัดเจน^{23,24}ทั้งนี้การฝังเข็มการใช้ไฟฟ้ากระตุ้น และการใช้เลเซอร์ เพื่ออดบุหรี่ไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าช่วยอดบุหรี่ได้ถาวร²⁵

Clinical practice guideline and recommendation^{26,27,28}

ได้แก่คำแนะนำที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาแผนงานในด้านนี้โดยมีหลักฐานทางการแพทย์เชิงประจักษ์สนับสนุน ดังนี้

1. ภาวะติดบุหรี่เป็นภาวะเรื้อรังที่มักต้องการการช่วยเหลือซ้ำ ปัจจุบันมีวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการเลิกสูบบุหรี่ได้อย่างเด็ดขาด

2. ผู้ติดบุหรี่ทุกคนควรมีโอกาสรับบริการการรักษาเพื่ออดบุหรี่ด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง โดยในกลุ่มที่เต็มใจต้องการการบริการควรได้รับการรักษาที่มีข้อมูลทางการแพทย์เชิงประจักษ์ว่าได้ผล ส่วนในกลุ่มที่ยังไม่มีความต้องการรับบริการนี้ควรได้รับการแนะนำตามหลักเกณฑ์เพื่อกระตุ้นให้หยุด

3. มีความจำเป็นที่ระบบสาธารณสุขซึ่งรวมถึงผู้บริหารทางการแพทย์และสาธารณสุข รวมถึงฝ่ายประกันและผู้ซื้อประกัน นอกเหนือจากแพทย์สร้างระบบการคัดกรอง การลงทะเบียนและให้การรักษาผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ยาสูบในสถานบริการทางการแพทย์และสาธารณสุขเพื่อรองรับภารกิจนี้

4. การให้การรักษาผู้ติดบุหรี่ฉบับย่อ (brief tobacco-dependence treatment) ได้ผล ผู้ติดบุหรี่ทุกคนควรได้รับการบริการนี้ ซึ่งจะมีการแยกกล่าวในรายละเอียดต่อไป

5. มีความสัมพันธ์ระหว่างเวลาหรือความเข้มข้นของการให้คำปรึกษากับประสิทธิภาพการรักษา ไม่ว่าจะเป็นการให้คำปรึกษาโดยตรงซึ่งไม่จำเป็นจะต้องเป็นกลุ่มหรือ ติดต่อทางโทรศัพท์

6. การรักษาที่ได้ผลมากและควรให้ผู้ติดบุหรี่ทุกคนได้แก่การให้คำปรึกษาร่วมไปกับการเน้นการรักษาทางพฤติกรรม ซึ่งได้แก่การให้คำปรึกษาเชิงการแก้ปัญหา (problem solving skills training) และให้การสนับสนุนทางสังคมทั้งภายในและภายนอก (intratreatment and extratreatment social support)

7. การให้การรักษาทางยาที่มีประสิทธิภาพมีหลายหลาย ควรนำมาใช้ ยกเว้นมีข้อจำกัด ซึ่งยาที่ควรพิจารณาเป็นลำดับต้น (first line drugs) ได้แก่ bupropion SR, nicotine replacement therapy (NRT) ซึ่งได้แก่ นิโคตินประเภทแปะติดผิวหนัง (nicotine patch), แบบเคี้ยวเหมือนหมากฝรั่ง (nicotine gum) และแบบพ่นทางจมูกและสูดเข้าทางปาก (nicotine nasal spray and nicotine inhaler)

8. การให้การรักษาผู้ติดบุหรี่ที่มีประสิทธิภาพและคุ้มค่า (clinically effective and cost-effective) เมื่อเปรียบเทียบกับ การป้องกันโรคด้านอื่น ๆ ดังนั้น ธุรกิจประกันควรพิจารณาทดแทนค่าการรักษาทุกรูปแบบเพื่อการอดบุหรี่ที่เป็นแนวปฏิบัติที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์เช่นเดียวกับการรักษาโรคเรื้อรังอื่น ๆ

จะเห็นได้ว่าในแนวปฏิบัติให้เป็นผลสำเร็จจำเป็นต้องใช้ระบบรองรับที่สนับสนุนทรัพยากรมนุษย์ในด้านการพัฒนาทักษะ การสนับสนุนให้มียาที่มีประสิทธิภาพและพิจารณาการบริการเป็นส่วนหนึ่งในการพิจารณาปรับระดับตำแหน่ง

การให้คำปรึกษานับย่อ (Brief tobacco-dependence treatment)

มีประสิทธิภาพในการทำให้ผู้ติดบุหรี่ได้ แม้กระทั่งใช้เวลาเพียง 3 นาทีประสิทธิภาพมีความสัมพันธ์กับเวลาและความเข้มข้นของการให้คำปรึกษา แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์มีความสำคัญในการเป็นทีมช่วยให้คำปรึกษานับย่อได้อย่างกลมกลืนเพราะสามารถประยุกต์แทรกในการบริการทั่วไปอย่างเป็นระบบได้ ทั้งนี้หลักการให้คำปรึกษาในกลุ่มผู้มารับบริการ 3 กลุ่มมีดังนี้

ก. กลุ่มเสพยาสูบที่มีความตั้งใจจะงดเสพยาอย่างจริงจัง ใช้หลัก 5 A ได้แก่

1. Ask ถามให้ข้อมูลว่าผู้มารับบริการทางการแพทย์ สูบบุหรี่ ในข้อนี้ควรจัดระบบการถามให้อยู่ในการวัด vital sign ที่หน้าห้องแพทย์ก่อนเข้าห้องจะเพิ่มความสะดวก

2. Advise แนะนำให้หยุดสูบบุหรี่ด้วยข้อมูลที่ชัดเจน ชัดเจน หนักแน่น ให้ความสำคัญด้วยข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผู้มารับบริการโดยเฉพาะ ได้แก่ ใช้สุขภาพของผู้มารับบริการมาเชื่อมโยงกับพิษภัยบุหรี่ เห็นประโยชน์ของการหยุดสูบบุหรี่ที่มีต่อสุขภาพของผู้มารับบริการหรือต่อผู้เกี่ยวข้องโดยเฉพาะครอบครัว พร้อมทั้งเสนอตัวผู้ให้คำปรึกษาว่าจะช่วยอย่างจริงจังตลอดกระบวนการ ให้ข้อมูลว่าการหยุดอย่างเด็ดขาดดีกว่าการลดบุหรี่ที่ละน้อย

3. Assess willingness ประเมินความเต็มใจหรือความพร้อมของการงดบุหรี่แล้วเริ่มข้อต่อไปทันที

4. Assist to quit ได้แก่

4.1 การวางแผนในการหยุด ใช้หลักการ STAR ดังนี้

Set วางแผนวันเริ่มต้นหยุด ควรแนะนำให้หยุดในระยะ 30 วันแรกของการให้คำปรึกษา ดีที่สุดควรภายใน 2 สัปดาห์ หากทางเชื่อมโยงกับวันสำคัญเพื่อ

การเริ่มต้น เช่นวันสำคัญทางศาสนา วันพ่อ วันแม่ วันเกิดบุคคลใกล้ชิดในครอบครัว วันปีใหม่ วันวาเลนไทน์ ถ้าเป็นกลุ่มวัยรุ่นเป็นต้น

Tell บอกญาติ ผู้ใกล้ชิด เพื่อนร่วมงานถึงความตั้งใจและการปฏิบัติจริงเพื่อความเข้าใจและเป็นกำลังใจ

Anticipate บอกให้รู้ล่วงหน้าว่าอาจมีอาการผิดปกติทางร่างกายและอารมณ์ได้จากนิโคตินในบุหรี่ในระยะแรกของการงดบุหรี่ ซึ่งมักจะเกิดภายใน 2 สัปดาห์ และจะน้อยลงและหายไปในที่สุด ผู้ที่มีอาการถอนนานจำเป็นต้องใช้ยาช่วย

Removal ให้บุหรี่และอุปกรณ์ที่เกี่ยวข้อง เช่น บุหรี่ ที่เขี่ยบุหรี่ ที่จุดบุหรี่ ออกนอกสายตา ไม่ให้เห็นทั้งที่บ้าน ที่ทำงาน

สำหรับการให้คำปรึกษา ได้แก่การให้คำแนะนำในแนวทางการแก้ปัญหาที่ปฏิบัติได้ (practical counselling, problem solving skill training) ได้แก่ การให้คำแนะนำในเรื่องการหยุดเสพยา ควรหยุดทันที ไม่ควรลดจำนวนที่ละน้อย เพราะมักไม่เป็นผลสำเร็จ พร้อมกันนั้นช่วยแก้ปัญหาปัจจัยที่ทำให้กลับไปเสพยาใหม่ในผู้ที่เคยพยายามหยุดเสพยาแล้วไม่สำเร็จ แนะนำการเปลี่ยนพฤติกรรมเมื่ออยากเสพยา และวิธีเปลี่ยนวิถีชีวิตไปในทางที่มีสุขภาพดีและลดความเครียด ได้แก่การออกกำลังกายสม่ำเสมอ ต้องถามเรื่องพฤติกรรมการดื่มสุรากับ แนะนำให้หยุดไปพร้อมกันเพราะสุร้ามักส่งเสริมพฤติกรรมการสูบบุหรี่ และที่สำคัญควรชักชวนบุคคลในครอบครัว เพื่อนร่วมงาน บุคคลใกล้ชิดให้หยุดไปพร้อมกัน อย่างน้อยที่สุดให้คนในครอบครัวที่ยังเสพยาสูบให้เสพนอกบ้าน เพื่อไม่ให้เห็น นอกจากนี้อาจให้การสนับสนุนในระบบสำหรับผู้ให้คำปรึกษาหรือทีม (intratreatment) เป็นกำลังใจเพิ่ม และเพื่อช่วยแก้ปัญหา ทั้งนี้อาจใช้ระบบโทรศัพท์สายด่วนโทรฟรี 1800 ของมูลนิธิรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่ หรือการให้ครอบครัว เพื่อนฝูง และเพื่อน

ร่วมงานในการเป็นกำลังใจสนับสนุนภายนอกอีกแรง
หนึ่งจัดเป็นการสนับสนุนนอกระบบ (extratreatment)

4.2 การให้ยา ซึ่งในระดับแรกได้แก่ bupropion SR, NRT (nicotine gum, nicotine inhaler, nicotine nasal spray และ nicotine patch) ให้ในหัวข้อแยก อธิบายและตารางตอนท้ายของบทความประกอบ

4.3 การให้แผ่นพับ คำแนะนำเป็นสิ่งที่ช่วยได้มาก โดยเฉพาะวิธีปฏิบัติตน อาจจะทำขึ้นเองหรือขอเอกสาร จากมูลนิธิรณรงค์งดสูบบุหรี่ซึ่งมีบริการฟรี

5. Arrange ได้แก่การนัดมาเพื่อย้าเตือน ให้ แนะนำช่วยกันแก้ปัญหาในขณะที่หยุดเสพและเพื่อ ประเมินความสำเร็จ ข้อนี้สำคัญมากเพราะเป็นการช่วยให้หยุดเสพได้เด็ดขาด ไม่กลับมาเสพใหม่

การนัด ควรนัดในระยะ 1 สัปดาห์แรกและนัด ครั้งที่สองภายในเดือนแรก หลังจากนั้น อาจนัดเป็นครั้ง คราวแล้วแต่กำหนด

เมื่อมาพบแพทย์ตามนัด แนะนำให้แสดงความ ยินดีเมื่อเลิกเสพได้สำเร็จ และสนับสนุนให้หยุดต่อไป เพื่อสุขภาพที่ดีขึ้น ควรซักถามในหัวข้อของสุขภาพที่ดี ขึ้นหลังงดเสพได้เพื่อการย้าเตือนถึงประโยชน์ที่เกิดขึ้น ทั้งของตนเอง ครอบครัวและผู้คนรอบข้างในด้านสุขภาพ กาย ใจ และเศรษฐกิจด้วย การประเมินอาการข้างเคียง ของยางดบุหรี่ ควรซักถามเรื่องความยากลำบากในช่วง ที่อดบุหรี่ เพื่อช่วยคิดและแนะนำวิธีแก้ หรือรายละเอียด ความสำเร็จของการอด และย้ำถึงเหตุผลของความ มุ่งมั่นที่ตั้งใจเลิกเสพเพื่อป้องกันการกลับไปเสพใหม่

ข. กลุ่มเสพยาสูบที่ยังไม่มีความคิดเลิก

ให้ใช้หลักการ 5 R ได้แก่

1. Relevance ชักจูงให้หยุดเสพโดยใช้ข้อมูลที่เขา สู้เป้าหมายเฉพาะผู้มารับบริการทางการแพทย์ ได้แก่ คุยเรื่องสุขภาพที่มีปัญหาเรื่องยาสูบที่ใช้ คุยเรื่องสุขภาพ

ที่ดีขึ้นหลังเลิกยาสูบทั้งระยะสั้น ระยะยาว สุขภาพของ ผู้ใกล้ชิดได้แก่ครอบครัว

2. Risk คุยถึงความเสี่ยงที่เกิดขึ้นของผู้เสพและที่ มีต่อครอบครัวจากการได้รับควันผลิตภัณฑ์ยาสูบ ความ เสี่ยงในระยะสั้น เช่น เหนื่อยง่าย ทำให้จับหัดง่ายขึ้นใน ผู้ป่วยโรคหืด ผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอาจมีการ ตีบตันต้องเข้าโรงพยาบาลเฉียบพลัน ทำให้ภรรยาที่ ขณะนี้กำลังตั้งครรภ์อยู่มีอาการแทรกซ้อนมีผลถึงเด็กใน ครรภ์ ปวดมึนศีรษะจากแก๊สคาร์บอนมอนอกไซด์ เป็นต้น ความเสี่ยงระยะยาว เช่น ทำให้เป็นโรคหัวใจ อัมพาต จากหลอดเลือดตีบ ปอดเป็นถุงลมโป่งพอง เสี่ยงเป็น มะเร็งช่องปาก กล้องเสียง ปอด หลอดอาหาร กระเพาะ อาหาร ดับอ่อน ตับ กระเพาะปัสสาวะ ปากมดลูก เป็นต้น ความเสี่ยงที่เกิดขึ้นกับครอบครัวคนใกล้ชิด ลูก จะมีโอกาสติดบุหรี่เหมือนพ่อแม่ ลูกเล็กในบ้านไม่สบาย เป็นโรคทางเดินหายใจง่าย มีโอกาสเสี่ยงเป็นโรคหืดได้ บุตรในครรภ์ภรรยาอาจคลอดก่อนกำหนด มีน้ำหนักน้อย กว่าปกติ ลูกเพิ่งคลอดอาจมีโอกาหยุดหายใจเฉียบพลัน (SIDS) เป็นต้น

3. Rewards คุยถึงผลดีที่เกิดขึ้นเมื่อเลิกบุหรี่ได้ ตั้งแต่เงินเก็บมีมากขึ้น สุขภาพโดยรวมของทั้งส่วนตัว และครอบครัว คนใกล้ชิดรอบข้าง ที่ดีขึ้น ตั้งแต่กลิ่นลม หายใจและเสื้อผ้า การรับรส รับกลิ่นในการรับประทานอาหาร ทางจิตใจจะรู้สึกดีขึ้นโดยรวม เป็นตัวอย่างแก่ ลูก แก่ลูกศิษย์ แก่สังคมรอบข้าง ร่างกายแข็งแรงขึ้น ออกกำลังกายได้ดีขึ้น หน้าตาสดใส ไม่เหนื่อยง่าย โดยเฉพาะในผู้สูบบุหรี่วัยรุ่นซึ่งสนใจความสวยงาม

4. Roadblocks คุยเรื่องสาเหตุที่ไม่เลิก ซึ่งบางคน อาจกลัวว่าเลิกไม่สำเร็จ กลัวน้ำหนักขึ้น เครียด ยังมี ความสุขกับการสูบ เพื่อใช้ในการแก้ปัญหาและชักจูง บอก วิธีทั้งการปฏิบัติด้วยตนเองและมียาช่วยเป็นต้น

5. Repetition การชักจูงต้องทำซ้ำ ๆ ทุกครั้งที่มา

รับบริการทางการแพทย์จนสามารถเปลี่ยนใจได้เป็นผลสำเร็จให้ใช้หลัก 5As ดังที่กล่าวแล้วข้างต้น

ค. กลุ่มที่เลิกได้สำเร็จในระยะต้น

แนะนำให้มีการนัดติดตามพฤติกรรมต่อไปอีก เพราะมีโอกาสกลับไปเสพใหม่ในเดือนแรกได้ง่ายโดยเฉพาะใน สัปดาห์แรก อาจใช้การโทรศัพท์ถามเป็นวิธีที่ช่วยได้มาก โดยในขณะที่มารับบริการทางการแพทย์ตามนัดครั้งต่อไปโดยดูแลแก้ปัญหาสุขภาพอื่น ๆ ร่วมด้วย พร้อมทั้งย้ำเตือนให้คงพฤติกรรมไม่เสพยาสูบต่อไป ถ้ามีอาการถอนยา (withdrawal symptoms) จากการเลิกเสพยาสูบแนะนำให้ใช้ยาช่วยนานขึ้น พร้อมทั้งให้ออกกำลังกายเพิ่มขึ้น ถ้ามีน้ำหนักมากขึ้นไม่แนะนำให้เข้มงวดกับการลดอาหารมากเกินไปซึ่งจะกลายเป็นการควบคุมน้ำหนักเป็นเรื่องสำคัญที่สุด ควรเน้นผักและผลไม้หรืออาหารคุณภาพ ให้ตั้งใจมั่นเรื่องงดบุหรี่ให้สำเร็จเป็นอันดับแรกมากกว่าการกังวลเรื่องน้ำหนักเพิ่ม โดยจะดำเนินการช่วยเหลือเรื่องน้ำหนักภายหลังซึ่งอาจจำเป็นต้องปรึกษาทิมผู้เชี่ยวชาญช่วยเมื่อจำเป็น ในระยะแรกแนะนำให้ใช้ยาช่วยที่ชะลอการเพิ่มของน้ำหนัก ซึ่งได้แก่ในกลุ่ม bupropion SR, nicotine gum ที่สำคัญควรเน้นเตือนไม่ให้ลองกลับมาเสพใหม่แม้เพียงเล็กน้อย เพราะจะทำให้การเลิกยากขึ้นอีก การมีอาการถอนในระยะต้นนี้เป็นเรื่องธรรมดา ให้คำนึงถึงประโยชน์ที่เกิดขึ้นจากการเลิกซึ่งเป็นผลดีมากกว่า

ยาอดบุหรี่ (Pharmacotherapy for cessation)²⁹⁻³³

แนะนำให้ใช้กับผู้ติดบุหรี่ทั่วไป ยกเว้นมีข้อห้ามหรือข้อจำกัดจากการใช้ยา ไม่แนะนำให้ใช้กับผู้สูบบุหรี่จำนวนต่ำกว่า 10 มวนต่อวัน การใช้ในหญิงมีครรภ์ ผู้ติดบุหรี่วัย adolescents (การใช้ NRT ในกลุ่มหญิงมีครรภ์และ adolescents ยังอยู่ใน clinical trial)

การใช้ยาในกลุ่มที่มีประวัติ recent post MI (ใน 4 สัปดาห์) severe หรือ unstable angina ต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด

- ยาอดบุหรี่ประเภทที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับต้น (first line drugs) ได้แก่ bupropion SR และ nicotine replacement therapy (NRT) ซึ่งได้แก่ nicotine patch, gum, inhaler และ nasal spray มีรายละเอียดวิธีใช้ดังแสดงในตารางท้ายบท ทั้งนี้การใช้ร่วมกันในระหว่างกลุ่ม NRT ได้ผลในการอดบุหรี่ระยะยาวดีกว่าชนิดเดียว การใช้ยาในกลุ่ม NRT ร่วมกับ bupropion SR ยังอยู่ใน clinical trial phase III ความคุ้มค่า (cost-effectiveness) ของการเลือกใช้ยา bupropion SR มากกว่า NRT ประเภท nicotine patch และ gum

- สำหรับยาอดบุหรี่ประเภทแนะนำให้ใช้ในลำดับรอง (second line drugs) ได้แก่ clonidine, nortriptyline ไม่ขอกล่าวรายละเอียดในที่นี้ ใช้ในกรณีที่มีข้อจำกัดของ first line drugs หรือไม่ได้ผลจากการใช้

- สำหรับยาอดบุหรี่ชนิดใหม่ ในกลุ่ม specific nicotine receptor partial agonists ได้แก่ varenicline และ dianicline ซึ่งเป็น partial agonist ของ neuronal nicotinic receptor ส่วนซึ่งประกอบด้วย alpha4 และ beta2 subunits ที่กล่าวกันว่าเป็น nicotinic receptor ที่สำคัญที่สุดในสมองนั้นเข้าใจว่ายาเหล่านี้มีฤทธิ์กระตุ้นให้ dopamine (DA) หลังลั่นจากส่วนเปลือกของ nucleus accumbens และมีฤทธิ์เป็น antagonist effect ต่อนิโคตินด้วย อีกกลุ่มหนึ่งได้แก่ rimonabant อยู่ในกลุ่มยา nonnicotine นั้นเป็น cannabionoid receptor 1 blocker ซึ่งลดการนำเข้าของนิโคตินสู่สมองและลดการ turnover ของ nucleus accumbens จากการกระตุ้นของนิโคติน

ในทางคลินิก มีการศึกษาของ varenicline phase III อยู่ 5 การศึกษาดูด้วยกัน โดยเปรียบเทียบกับ bupropion

อย่างเดียว หรือเปรียบเทียบกับ bupropion และ ยาหลอก พบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกไม่ต่ำกว่า 2 เท่า โดยบางการศึกษามีประสิทธิภาพใกล้เคียงหรือมากกว่า bupropion (48% vs 30%) อาการข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ คลื่นไส้และนอนไม่หลับ สำหรับการศึกษาของ rimonabant พบว่าทำให้อดบุหรี่มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกบ้างหรือใกล้เคียงกับยาอดบุหรี่ทั่วไปเดิม ข้อดีคือน้ำหนักเพิ่มขึ้นน้อย เพิ่ม HDL cholesterol ลด triglyceride จึงเหมาะกับกลุ่มที่มีโรคหัวใจ ความดันโลหิตสูง หรือเบาหวานร่วมด้วย อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยได้แก่คลื่นไส้ อาเจียนและถ่ายเหลว

- วัคซีนนิโคติน (Nicotine vaccine)

หลักการคือภูมิต้านทานจากการฉีดวัคซีนจะจับนิโคตินใน plasma เพื่อป้องกันไม่ให้ซึมเข้าสู่สมองทำให้เกิดกระบวนการติดบุหรี่ ทำให้ลดพฤติกรรมตอบสนองเนื่องจากนิโคตินซึมเข้าสู่สมองที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของ DA ที่ nucleus accumbens และมีผลโดยรวมต่อสภาวะการติดของสมอง ปัญหาคือวัคซีนในปัจจุบันยังมีผลป้องกันช่วงสั้น เพราะภูมิต้านทานไม่นานพอเป็นปี จึงใช้ในกลุ่มติดบุหรี่ที่มีแนวโน้มจะสูบบุหรี่ใหม่ และยังไม่แนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกันปฐมภูมิ (primary prevention)

สรุป

ผลิตภัณฑ์ยาสูบทุกชนิดทำให้เกิดการเสพติด เป็น

หนึ่งในปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่สุดในการคร่าชีวิตมนุษย์ก่อนวัยอันสมควรทั่วโลก การควบคุมยาสูบที่ได้ผลทั้งป้องกัน การเสพยาสูบ การช่วยผู้เสพติดผลิตภัณฑ์ยาสูบให้หยุดได้สำเร็จทั้งระยะสั้นและระยะยาวเป็นผลดีมีคุณภาพต่อการดูแลสุขภาพเฉพาะบุคคล ต่อสาธารณชน และเศรษฐกิจโลก การรณรงค์และสนับสนุนการงดใช้ผลิตภัณฑ์ยาสูบทุกชนิดจึงควรเป็นนโยบายหลักด้านสาธารณสุขลำดับต้นของทุกประเทศและอยู่ในจิตสำนึกของบุคลากรทางการแพทย์ทุกหมู่เหล่าโดยรณรงค์ในกลุ่มวัยรุ่น ป้องกันผู้เสพยาสูบรายใหม่ วางระบบให้ถึงพร้อมในภาคปฏิบัติที่ช่วยผู้เสพยาสูบงดเสพได้สำเร็จและติดตามผล ไม่เปิดโอกาสให้กลับมาเสพซ้ำ พร้อมทั้งกระตุ้นให้ผู้ที่ยังเสพยาสูบเห็นผลเสียทางสุขภาพทั้งของตนเองและผู้ใกล้ชิด มารับบริการการช่วยให้เลิกการเสพอย่างถาวร สถาบันที่ผลิตแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ควรทบทวนหลักสูตรการศึกษาให้มีระบบการศึกษาที่เข้มข้นในเรื่องการควบคุมยาสูบเพื่อผลิตบุคลากรที่มีจิตวิญญาณในการควบคุมยาสูบโดยปฏิบัติเป็นตัวอย่างในการไม่ใช้ผลิตภัณฑ์ยาสูบทุกชนิดและมีทักษะพร้อมประสานในระบบบริการดังกล่าว และมีความพร้อมสำหรับบทบาทในการเป็นผู้นำการรณรงค์ในสังคมทุกระดับอย่างเป็นระบบ บทความนี้ได้ให้ข้อมูลพื้นฐานการควบคุมยาสูบ ทบทวนข้อมูลทางการแพทย์และให้แนวปฏิบัติในหลักการควบคุมยาสูบเพื่อเพิ่มทักษะให้บุคลากรทางการแพทย์โดยเฉพาะแพทย์เพื่อให้เกิดผลสูงสุดในทางปฏิบัติในภาพรวม

ตารางแสดงรายละเอียดการใช้ยาอดบุหรี่ลำดับต้น*

Pharmacotherapy (First-line)	Precaution/ Contraindication	Side Effect	Dosage	Duration
Bupropion SR	H/O seizures H/O eating disorders	Insomnia Dry mouth	150 mg every morningx3days then 150 mg bid (Begin 1-2 weeks pre-quit)	7-12 weeks maintenance up to 6 months
Nicotine patch		local skin reaction Insomnia	21 mg/24 hours 14 mg/24 hours 7 mg/24 hours then 15 mg/16 hours	4 weeks 2 weeks 2 weeks 8 weeks
Nicotine gum		Mouth soreness Dyspepsia	2 mg gum (1-24cig/d) (up to 24pcs/d) 4 mg gum (\geq 25 cig/d) (Up to 24pcs/d)	up to 12 weeks
Nicotine inhaler		Local irritation	6-16 cartridges/d	up to 6 months
Nicotine nasal spray		Nasal irritation	8-40 doses/d	3-6 months

* ปรับปรุงจากตารางใน Anderson JE²⁸

เอกสารอ้างอิง

1. Factsheets in WHO Press Release on May 28, 2004: WHO warns on World No-tobacco Day, 31 May 2004. Available from : <http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/7321AD83-6AB5-4071-B374-535C243684DA/0/TobaccoImpoverishing.pdf>
2. Esson K. The Millennium Development Goals and the WHO FCTC -An opportunity for Global Partnership. 21 June 2004. Available from : http://www.who.int/tobacco/communications/events/en/mdgs__tobaccocontrol.pdf
3. Tobacco Explained: The truth about the tobacco Industry in its own words. Available from: <http://www.ash.org.uk/html/conduct/html/tobexpld0.html>
4. สำนักงานสถิติแห่งชาติ.รายงานการสำรวจสถานการณ์การสูบบุหรี่ของประชากร พ.ศ. 2547. กรุงเทพฯ: กองคลังข้อมูลและสารสนเทศสถิติ; 2547.
5. Toxic chemicals in Tobacco Products. CDC Tobacco Information and Prevention Source. (updated 2006: Mar 15). Available from : <http://www.cdc.gov/tobacco>
6. Leshner AI. Nicotine Addiction. NIDA Research Report Series. US. Department of Health and Human Service. 2001. Available from : http://www.cdc.gov/tobacco/research_data/product
7. Edwards R. The Problem of Tobacco Smoking. BMJ 2004;328:217-219.
8. Doll R., Peto R., Boreham J. and Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004; 328:1519-1527.
9. Doll R., Peto R., Boreham J. and Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors BJC 2005;92:426-429.

10. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et.al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001 Apr;108(4):697-704.
11. Factsheet no. 23. Action on Smoking and Health, November 2002: Smoking and Diabetes. Available from : <http://www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact23.html>
12. Factsheets on TB and smoking.(updated 2006 : April 27) Available from : <http://www.whosea.org>
13. Bluman LG, Mosc L, Newman N and Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998;113:883-889.
14. Critchley J A and Unal B. Health effects associated with smokeless tobacco: a systemic review. *Thorax* 2003;57:435-443.
15. Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tob. Control*. 2005; 14:396-404.
16. Passive Smoking: A summary of evidence. May 2004 Available from : <http://www.ash.org.uk/html/passive/pdfs>
17. Judy Siegel-Itzkovich. Parents who smoke put their children at risk of infections *BMJ*, Mar 2006;332: 628; doi:10.1136/bmj.332.7542.628-e
18. Descary MC, Deschesnes F, Boulet LP, Lemièrre C, Archambault F and Carrier G, Smoking and Asthma: Clinical and Radiologic Features, Lung Function, and airway inflammation *Chest* 2006; 29:661-668.
19. Framework Convention on Tobacco Control. Available from : <http://www.FCTC.org>
20. Code of Practice on Tobacco Control for Health Professional Organizations. Available from : www.who.int/tobacco/communications/events/codeofpractice/en
21. พระราชบัญญัติการควบคุมยาสูบ 2535. Available from : <http://www.ashthailand.or.th>
22. Lovato C, Linn G, Stead LF, Best A. Impact of tobacco advertising and promotion on increasing adolescent smoking behaviors. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD003439. DOI: 10.1002/14651858.CD003439. Available from : <http://www.cochrane.org>
23. Stead LF, Lancaster T. Group behavior therapy programmes for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD001007.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001007.pub2. Available from : <http://www.cochrane.org>
24. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioral counseling for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD001292.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001292.pub2. Available from : <http://www.cochrane.org>
25. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD000009.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000009.pub2. Available from : <http://www.cochrane.org>
26. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: clinical practice guideline U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service, June 2000. Available from: http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating__tobacco__use.pdf
27. Raw M, Anderson P, Batra A, Dubois G, Harrington P, Hirsch A, et al. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. *Tob. Control* 2002;11:44-46.
28. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: An evidence-

- based clinical practice guideline for tobacco cessation. Chest 2002; 121:932-941.
29. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD000146.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub2 Available from : <http://www.cochrane.org>
 30. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD000031.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub2. Available from : <http://www.cochrane.org>
 31. Bolin K, Lindgren B and Willers S. The Cost Utility of Bupropion in Smoking Cessation Health Programs: Simulation Model Results for Sweden. Chest 2006; 129:651-660.
 32. Fagerstrom K. New smoking cessation pharmacotherapy. Annual European Respiratory Society Meeting, Copenhagen, Denmark(2005)
 33. Maurer P, Jennings GT, Willers J, Rohner F, Lindman Y, Roubicek K, et al. A therapeutic vaccine for nicotine dependence: preclinical efficacy, and phase I safety and immunogenicity. Eur J Immunol 2005; 35: 2031-2040.



Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction and other advanced molecular diagnostic technologies in comparison to conventional bacteriological methods

Attapon Cheepsattayakorn M.D., FRCP (Edin), FRCP (Glasg), FACP, FCCP*

Ruangrong Cheepsattayakorn M.D.**

**10th Zonal Tuberculosis and Chest Disease Center, 10th Office of Disease Prevention and Control,*

Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Thailand

***Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand*

บทคัดย่อ: อรรถพล ชีพสัตยากร* และ เรืองรอง ชีพสัตยากร**. การเปรียบเทียบการตรวจวินิจฉัยวัณโรคปอดอย่างรวดเร็วระหว่างการตรวจโดยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสและเทคโนโลยีกำหนดทางอณูชีวโมเลกุลอื่นๆ กับวิธีการตรวจทางแบคทีเรียวิทยาดั้งเดิม. วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต 2549; 27:191-216.

**ศูนย์วัณโรคเขต 10, สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10, กรมควบคุมโรค, กระทรวงสาธารณสุข*

***ภาควิชาพยาธิวิทยา, คณะแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยเชียงใหม่*

จุดประสงค์: เพื่อศึกษาเวชระเบียนการที่เกี่ยวกับการประเมินการประยุกต์ใช้ในทางคลินิกและสาธารณสุขในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคปอดอย่างรวดเร็วของวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสและวิธีตรวจด้วยเทคโนโลยีกำหนดทางอณูชีวโมเลกุลเปรียบเทียบกับวิธีแบคทีเรียวิทยา ดั้งเดิม ประเด็นสำคัญ: การตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสมีประโยชน์ในการเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอ (กรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก) ของสิ่งมีชีวิตจาก 2-3 สำเนา ไปเป็นล้านล้านสำเนาภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง การปนเปื้อนของดีเอ็นเอในการตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสส่วนใหญ่เกิดจากการสะสมของแอมพลิคอนที่เกิดจากปฏิกิริยานี้ในห้องปฏิบัติการ พบอัตราการเกิดอินฮิบิชั่นต่อการตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสถึงร้อยละ 23 ซึ่งมีอินฮิบิเตอร์อยู่ในตัวอย่างส่งตรวจเช่น ฮีโมโกลบิน, เฮพาริน เป็นต้น

การตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสชนิดเนสต์ช่วยลดปัญหานี้ได้และช่วยเพิ่มความไวและความเฉพาะเจาะจงในการตรวจ ซึ่งยังตรวจอีกครั้งในผู้ป่วยรายเดียวกันจะยังเพิ่มความแม่นยำในการตรวจยิ่งขึ้น การตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสชนิดรีเวิร์สทรานส์คริปเตสบริเวน ซีควน 16 เอส อาร์อาร์เอ็นเอ (กรดไรโบนิวคลีอิกชนิดไรโบโซมอล) มีความเฉพาะเจาะจงสำหรับสปีชีส์ของมัคโคแบคทีเรีย รหัสพันธุกรรม ไอเอส 6110 ของเชื้อวัณโรคถูกใช้ในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสแบบอินเฮาส์บอยที่สุด การตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสชนิดมัลติเพล็กซ์ช่วยวินิจฉัยการติดเชื้อมัคโคแบคทีเรียได้พร้อมกันหลายชนิดในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งการตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสไม่ว่าชนิดใดส่วนใหญ่ให้ผลไม่แตกต่างกัน การตรวจหาเชื้อมัคโคแบคทีเรียด้วยวิธี เนสบา (นิวคลีอิกแอซิด ซีควน เบสส์ แอมพลิเคชัน) และวิธีทีเอ็มเอ (ทรานส์คริปชัน เมดิเอทเต็ด แอมพลิเคชัน) ช่วยลดปัญหาการปนเปื้อนของดีเอ็นเอและไม่ต้องอาศัยเฮอร์โมไซเคลอร์ชนิดพิเศษในการตรวจ การตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสชนิดคอมเพดดิฟมีความน่าเชื่อถือที่สุดใน การตรวจหาปริมาณดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอในตัวอย่างส่งตรวจ การตรวจด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสชนิดควนติเตฟ รีเวอร์สทรานส์คริปเตสช่วยตรวจการมีชีวิตของเชื้อวัณโรคโดยวัดปริมาณอัลฟา แอนติเจน เอ็มอาร์เอ็นเอ (กรดไรโบนิวคลีอิกชนิดเมสเซนเจอร์) จึงมีประโยชน์ในการประเมินประสิทธิภาพของยาที่ใช้รักษา และยัง มีประโยชน์ในการตรวจหาความไวต่อยารักษาวัณโรคคือ ไรแฟมพิซินและไอโซไนอะซิดโดยทราบผลภายใน 24 ชั่วโมง การตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสร่วมกับวิธี ซิงเกิล สแตรนด์ คอนฟอร์มเมชัน โพลีเมอร์ฟิสม ก็เป็นอีกวิธีที่จะตรวจความไวต่อยา ไรแฟมพิซินและไอโซไนอะซิดของเชื้อวัณโรค ซึ่งการตรวจหาความไวต่อยา ไอโซไนอะซิดมีความแม่นยำ (ร้อยละ 87) น้อยกว่าการตรวจหาความไวต่อยา ไรแฟมพิซิน (มีความแม่นยำมากกว่าร้อยละ 96) เนื่องจากเชื้อวัณโรคมีตำแหน่งยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อต่อยา ไอโซไนอะซิดที่ซับซ้อนกว่าถึง 3 ตำแหน่ง แต่ก็ทราบผลภายใน 24 ชั่วโมงเช่นกัน วิธีใหม่ที่จะมาแทนที่วิธี ซิงเกิล สแตรนด์ คอนฟอร์มเมชัน โพลีเมอร์ฟิสม คือ คลีเวส แฟรกเมนต์ เลนจ์ โพลีเมอร์ฟิซึม วิธีโมเลกูลาร์ บิคอนส์ก็สามารถตรวจหาการดื้อต่อยา ไอโซไนอะซิดที่ตำแหน่งยีนส์ของเชื้อวัณโรคทั้ง 3 ตำแหน่งได้ อย่างไรก็ตามวิธีการเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรคยังเป็นวิธีอ้างอิงในการวินิจฉัยวัณโรค การตรวจย้อมสีส่งตรวจ 3 ครั้งติดต่อกันเพื่อหาเชื้อวัณโรคร่วมกับข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ยังคงมีความคุ้มค่าในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคในประเทศกำลังพัฒนาทั้งหลาย แม้ว่าการตรวจด้วยวิธีปฏิกิริยาโพลีเมอเรสจะมีความไวสูงกว่าการตรวจย้อมเชื้อวัณโรคในสิ่งส่งตรวจโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อวัณโรคในเสมหะจากการย้อมเชื้อและเพาะเลี้ยงเชื้อ (โดยการตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสมีความไวร้อยละ 40-100 ซึ่งมีความไวของผลการตรวจสิ่งส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจสูงกว่าการตรวจจากอวัยวะอื่น และมีความเฉพาะเจาะจงร้อยละ 66.7-100 ส่วนการตรวจย้อมเชื้อวัณโรคมีความไวร้อยละ 22-81 และมีบางรายงานการวิจัยสรุปความเฉพาะเจาะจงของวิธีนี้ได้ร้อยละ 90.5 ไลเฟอร์ จีและคณะรายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบความไวของการตรวจด้วยวิธีปฏิกิริยาโพลีเมอเรสและการตรวจย้อมเชื้อวัณโรคในปี พ.ศ. 2547 ได้ผลร้อยละ 64 และร้อยละ 20 ตามลำดับ) แต่การจะนำวิธีการตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสซึ่งมีความไวและความเฉพาะเจาะจงของแต่ละชนิดและแต่ละบริษัทใกล้เคียงกันมาใช้แทนที่วิธีตรวจดั้งเดิมทางแบคทีเรียวิทยาได้ก็ต่อเมื่อวิธีดังกล่าวมีราคาถูกลงและมีความไวและความ

เฉพาะเจาะจงสูงกว่าในปัจจุบัน

สรุป: การเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรคยังคงเป็นวิธีอ้างอิงมาตรฐานในการวินิจฉัยวัณโรค การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีปฏิกิริยาโพลีเมอเรสและวิธีทางอณูชีวโมเลกุลอื่นๆ ยังไม่สามารถแทนที่วิธีการตรวจแบบแบคทีเรียวิทยาได้ วิธีการตรวจ ไมโครอาร์เรย์ เทคโนโลยี ดีเอ็นเอ ชิปส์ ซึ่งรวมกับการตรวจด้วย ดีเอ็นเอ หรือ อาร์เอ็นเอแอมพลิฟิเคชันเป็นวิธีใหม่ล่าสุดในการตรวจหา มัยโคแบคทีเรียได้หลายสปีชีส์และยังตรวจความไวต่อยารักษาวัณโรคของเชื้อวัณโรคได้ด้วย วิธีการตรวจด้วย ดีเอ็นเอ หรือ อาร์เอ็นเอ แอมพลิฟิเคชันแบบอุดมคติในอนาคตจะต้องมีคุณสมบัติที่ประกอบด้วย รายงานผลได้รวดเร็ว, อัตโนมัติ, ความไวสูง, ความเฉพาะเจาะจงสูง, ปราศจากสิ่งปนเปื้อนกับสารพันธุกรรมในขณะตรวจ และหาปริมาณของ ดีเอ็นเอ หรืออาร์เอ็นเอได้ง่าย เหมาะสมกับการใช้งานในทางการแพทย์และสาธารณสุขในประเทศที่กำลังพัฒนา

Abstract: Cheepsattayakorn A* and Cheepsattayakorn R,* Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction and other advanced molecular diagnostic technology in comparison to conventional bacteriological methods. Thai J Tuberc Chest Dis and Crit Care 2006; 27:191-216.

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

* Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Subjective : To review the medical literatures in pulmonary tuberculosis diagnosis by polymerase chain eaction (PCR) and other advanced molecular diagnostic technology in comparison to conventional acteriological methods for clinical and public health applications in developing countries.

Key point: Polymerase chain reaction (PCR) is useful for DNA (Deoxyribonucleic acid) amplification from copies to billion copies within few hours. PCR DNA contamination most commonly dues to amplicon ccumulation which occurs in teh laboratories. The PCR inhibition rates occur about 23%. PCR inhibitors most equently arise from haemoglobin, heparin, phenol, and other undefined substances in clinical specimens. ested PCR will decrease the PCR inhibition and will increase the sensitivity and specificity of the PCR. The more time to test a clinical specimen by the PCR the more accuracy the PCR has. Reverse inscriptase (RT) PCR sequencing at 16 S rRNA (ribosomal ribonucleic acid) which is specific for cobacterium species. In-house IS6110 PCR for *Mycobacterium tuberculosis* is more sensitive than the Immercial tests. Multiplex PCR has ability to detect simultaneous mycobacterium speciesinfections becially in HIV (Human Immunodeficiency Virus)/AIDS (Acquired Immunodeficiency Sysndrome) patients hout major different result of other PCR types. Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) and nscriptase-mediated

amplification (TMA) are two isothermal amplification techniques do not need mal denaturation or thermocycler of the template prior to amplification. They eliminate the DNA tamination. Competitive PCR is generally most reliable in quantitate DNA and RNA targets in clinical ecimens. Quantitative RT-PCR is used for quantitate alpha-antigen mRNA (messenger Ribonucleic acid) detect *Mycobacterium tuberculosis* viability. This method is useful for isoniazid and rifampicin ceptibility test within 24 hours. PCR with single-strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) is other method for isoniazid (87% accuracy) and rifampicin (96% accuracy). New method which will be laced the PCR-SSCP is Cleavase Fragment Length Polymorphism (CFLP). Molecular beacons is alsoanother method for all 3 ioci of the *Mycobacterium tuberculosis* mulation gene detection of isoniazid resistance. However *Mycobacterium tuberculosis* culture is still the goid standard for tuberculosis diagnosis. Three consecutive sputum acid-fast bacilli (AFB) smear examinations in conjunction with clinical manifestations and other diagnostic tools such as chest roentgenography are still the most cost-effective for pulmonary tuberculosis diagnosis in developing countries though PCR is more sensitive than the sputum smear examinations (PCR sensitivity = 40-100%, more sensitive in respiratory specimens. AFB-smear sensitivity = 22-81% and specificity = 90.5%, reported by some studies, Laifer et al. reported their study the PCR and AFB smear examination sensitivity in 2004 which revealed 64% and 20%, respective). Due to ariation of the PCR sensitivity and specificity of each company so we cannot replace the conventional bacteriological methods by the PCR in the near future except the cost of the PCR is more cheaper and sensitivity and specificity are more higher.

Conclusion: *Mycobacterium tuberculosis* culture is still the standard reference method for tuberculosis Diagnosis. PCR and other molecular diagnostic technology are still unable to replace the conventional acteriological methods at present. Microarray technology DNA chips in conjunction with DNA or RNA amplification are the latest technology for detection of many Mycobacterium species including detection of ti-tuberculosis drug sensitivity test. Ideal DNA or RNA amplification in the future must be rapidly reported, utomated, higher sensitive, higher specific, without DNA contamination, easily DNA or RNA quantitated, and apropriated for medical practice and public health work in developing countries.

Introduction

The conventional bacteriological methods consist of clinical specimen collection, digestion-

decontamination acid-fast stain and culture procedures¹. Sputum specimens should be collected early in the morning and before

antimicrobial therapy by asking the patients to take a deep breath and then cough deeply, spitting what they bring up in the container^{1,2}. The container must be sterile, leakproof, disposable plastic. Specimens not processed within 1 hour of collection should be stored at 2-8 °C (except blood) until after processing is completed and the specimen has been stained and examined. In cases of delayed processing of gastric lavage specimens by more than 4 hours, add approximately 100 milligrams of sodium carbonate to the collection container to neutralize the acidity¹. In Levels 2 and 3 laboratories, optimal recovery of mycobacteria from clinical specimens requires liquefying the organic debris (digestion) and eliminating contaminating organisms (decontamination). The mucolytic-decontaminating agent most widely used in the United States of America is N-acetyl-L-cysteine-sodium hydroxide (NALC-NaOH), whereas others include Zephiran-trisodium phosphate (ZTP) and sodium hydroxide (NaOH)¹.

Acid-fast mycobacteria resist decolorization by acid-alcohol after primary staining owing to the high lipid (mycolic acid) content in their cell walls. The acid-fast stain is the most rapid method for detection of mycobacteria. The most widely used methods to determine acid-fastness are the Kinyoun (carbofuchsin) and the fluorochrome (eg., auramine o or auramine-rhodamine) stains. The other carbofuchsin acid-fast stain is Ziehl-Neelsen (ZN) stain which has longer half-life and lower concentration of the carbofuchsin than

the Kinyoun stain¹. The acid-fast stain procedures consist of covering the smear with filtered carbofuchsin stain, covering the smear with 3% acid-ethanol (decolorization), and covering the smear with methylene blue and malachite green (counterstaining)^{1,2}. The acid-fast stain is nonspecific. Microorganisms other than slow-growing mycobacteria that show various degree of acid-fastness include *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Legionella micdadei*, oocysts of *Cryptosporidium* spp.(species), and *Cyclospora* spp.^{1,2}. Oocysts of *Cryptosporidium* spp. and *Mycobacterium leprae* only resist decolorization with weak solutions of acid or acid-ethanol. They are demonstrated using the modified Ziehl-Neelsen method². Sensitivities of the acid-fast stain have been reported of ranging from 22-81% which is insensitive¹. Since heat fixing and staining may not kill all the mycobacteria, discard smear slides in a sharps receptacle and wear gloves¹.

The principal advantage of solid media (tubes or plates) for mycobacterial culture is that they enable detection of mixed cultures and contaminants. Colonial morphology may also aid in the identification of mycobacteria. A combination of egg-based media (Lowenstein-Jensen or LJ medium) and agar-based media (Agar-based Middlebrook 7H10, 7H11 in addition to a liquid medium) is optimal for the primary isolation of mycobacteria^{1,3}. Malachite green, contained in egg-based media, is a photosensitive dye. Therefore, media should not be stored in exposed light. Cultures are incubated in 5-10%

CO₂ for a minimum of 8 weeks and monitored for the CO₂ level daily. Solid media should be examined within 3-5 days after incubation, twice a week up to week 4, and weekly thereafter until week 8¹.

Molecular epidemiology of tuberculosis

The stories of “Future of Medicine” that featured in the popular media illustrated that the lay public recognizes what the medical profession has known for some time: that advances in molecular biology and genetics are transforming all areas of medical practice and will grow to become the predominant paradigm of medical science in the 21st century⁴. The development of the PCR (Polymerase Chain Reaction) was a milestone in biotechnology and heralded the beginning of molecular diagnostics⁵. Prior to development of synthetic amplification techniques such as the PCR, DNA probes were prepared either “in-house” or commercially and were used directly on clinical specimens for microbial detection⁶. This nucleic acid probe technology offered promise of rapid and specific microbial detection⁷. With the description of the PCR for amplification of nucleic acids in 1987, investigators in the field quickly recognized the technology’s potential to improve more sensitive tuberculosis diagnostics and possibly obviate the need for mycobacterial culture⁷. By 1990, several PCR assays designed to amplify mycobacterial nucleotide sequences had been described. Subsequently other amplification technologies were

developed and applied to the detection of mycobacteria⁷.

Mycobacterial species molecular identification

Before DNA amplification, there are “traditional” and more laborious methods of cell lysis, extraction, and purification of nucleic acids. The basics of these preamplification methods involves the following steps. Sputum specimens are treated with NaOH and N-acetyl-L-cysteine (NALC) for digestion-decontamination. Cell lysis is accomplished by treatment with sodium dodecyl sulfate (SDS) or NaOH, which is followed by several extractions with phenol-chloroform-isoamyl alcohol⁶. A suitable target for amplification may be a single-copy gene in the mycobacterial genome or one that is present as a repeated sequence. The choice of target and design of primers within the gene target are equally important in terms of assay sensitivity and specificity. Both genus-specific and species-specific gene target have been utilized. Some of the targets include the insertion elements (IS6110, IS1081), or genes encoding for immunodominant antigens (38-kilodalton antigen (Pab), 65-kilodalton protein, MPB70 (18 kilodalton), 85 protein complex (30/32 kilodalton), MPB64, dnaJ, superoxide dismutase, and hsp65 or heat-shock protein 65), and ribosomal DNA sequences (16S rRNA, 23S rRNA). The 16S rRNA gene, with its conserved and variable regions, has become the preferred target for its accurate and rapid gene

sequence determination of mycobacteria. Predominant among these is the insertion sequence IS6110/IS986. The commercial PCR test for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) complex is marketed by Roche Diagnostic Systems (Branchburg, NJ). The Roche Amplicor MTB amplifies a region of the 16S rDNA sequence that is genus specific and detects PCR products by hybridization with a MTB complex-specific probe. The similarity of *M. tuberculosis*, *M. bovis* and *M. africanum* in clinical presentation and treatment of these infections has resulted in the laboratory not fully identifying these species. Traditionally, *M. tuberculosis* and *M. bovis* have been distinguished by several biochemical properties; however, these results are often not available for 6-8 weeks and not always reliable. With these two species being virtually identical on the genetic level, it has been difficult to identify gene sequence diversity on which a molecular method could be based. The basis of IS6110 copy number cannot distinguish these two species because *M. bovis* strains have varying IS6110 copy numbers. PCR amplification of the mtp40 gene could be used as a diagnostic tool for detecting MTB infections and for differentiating them from *M. bovis* infections. An extensive study of the mtp40 PCR indicated that the mtp40 gene is found in most, but not all, MTB strains and is absent in most, but not all, *M. bovis* strains casting doubt on the reliability of this method⁷.

Modifications of basic PCR procedure include the nested PCR, multiplex PCR, quantitative PCR,

repetitive DNA or RNA sequencing PCR, Transcription-Mediated Amplification (TMA)/Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA) and reverse transcriptase (RT) PCR⁵⁻⁷.

Multiplex PCR is several independent amplifications which carry out simultaneously in one tube with a mixture of primers, commonly consists of one primer set for amplification of the target sequence and a separate set for internal control DNA sequence. It has ability to detect simultaneous infections by more than one mycobacterium species. Other multiplex formats include primers for multiple target sequences⁷. For example, a multiplex assay for co-amplification of the *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) complex-specific IS6110 and a highly conserved stretch of the 16S rDNA used as a target⁷. PCR products of this multiplex assay were analyzed in a reverse Crossblot hybridization with species-specific probes and a Mycobacterium-specific probes⁷. Recently, the RD 1 region was found to be present in all virulent *M. tuberculosis* and *M. bovis* strains tested but deleted from all BCG strains tested⁷. A multiplex PCR with primers to the MTB-complex and to the RD 1 region would be useful in identifying sequences from the *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette-Guerin) strain present in a clinical specimen^{6,7}. The RD 1 multiplex PCR is a promising tool for the rapid and specific identification of BCG⁷.

Repeated IS6110 DNA or RNA (Ribonucleic acid) sequences are more commonly used. This is a repetitive DNA sequence of 1,361 base pairs

(bp) in length and present in high copy number in MTB (10-20 copies) but in low copy number in *Mycobacterium bovis* (1-5 copies). Several methods have been reported to differentiate BCG from other members of the MTB complex. These include DNA fingerprinting methods with DR and IS1081 probes and amplification of a specific region containing the major polymorphic tandem repeat followed by restriction enzyme analysis⁷. The IS6110 has been at least the most frequently utilized target sequence for in-house amplification of MTB in reports to date in the world literature⁶. Because there are several copies of this sequence per organism, it serves as a “preamplified” sequence, thus increasing the sensitivity of a PCR assay, although given the scale of amplification involved in PCR, this is unlikely to be a significant factor^{6,7}. Homology to other species outside of the MTB-complex may be restricted to the central 181-base pair region of IS6110. The use of nucleotides 762 to 865 and 970 to 1026 IS6110 has been reported as specific to the MTB-complex⁶.

The primers used in multiplexed reactions must be selected carefully to have similar annealing temperatures and to lack complementarity. Multiplex PCRs are more complicated to develop and are less sensitive than single primer set PCR reactions⁵.

RT-PCR (Reverse Transcriptase-PCR) is designed when the target is RNA, the RNA is transcribed in an RT reaction and the cDNA (complementary DNA) products are then

amplified in a traditional PCR. Ribosomal and messenger RNA sequences of mycobacteria are amplified in this manner⁶. Because of the temperature requirements of the heat-labile enzyme, cDNA synthesis had to occur at lower temperatures. This presented problems, both in terms of the nonspecific primer annealing, and inefficient primer extension due to formation of RNA secondary structures. These problems have been largely overcome by development of a thermostable DNA polymerase derived from *Thermus thermophilus* that under the proper conditions can function efficiently as both an RT and a DNA polymerase. RT-PCRs using this enzyme are more specific and efficient than previous protocols using conventional, heat-labile RT enzymes⁵. Messenger RNA (mRNA) has been used in RT-PCR formats to detect viable mycobacteria because of its extremely short-life, averaging only a few minutes, whereas DNA targets do not distinguish between viable and nonviable organisms⁶.

Nested PCR was developed to increase both the sensitivity and specificity of PCR⁵. In a nested PCR, a second round of amplification is performed, using the amplicon of the first reaction as a target and a pair of primers complementary to sequences within this amplicon. Typically, one primer pair is used in the first round of PCR of 15-30 cycles⁵. Nested PCR provides increased sensitivity, but this is achieved at the risk of cross-contamination, this is the major disadvantage of the nested PCR⁵ since the tubes

containing amplicons have to be opened to add new reagents or transfer amplicons to a second reaction tube. The increased sensitivity arises from the high total cycle number and the increased specificity arises from the annealing of the second primer set to sequences found only in the first-round product⁵. Alternatively, a reaction can be run with two sets of primers in one tube providing the primer pairs can be designed with different annealing temperatures or by physically separating the first- and second-round amplification mixtures with a layer of wax or oil^{5,7}. Nested PCR can increase the specificity of the reaction, since the internal primers anneal only if the amplicon has the corresponding expected sequence. Increased sensitivity has been achieved with the nested PCR assays that target single-copy sequences, such as the 65-kilodalton and 38-kilodalton (Pab) genes⁷.

A variety of PCR-based techniques have been developed to accurately quantitate DNA and RNA targets in clinical specimens. It is generally accepted that a competitive PCR (cPCR) approach is the most reliable and robust. The basic concept of cPCR is the coamplification in the same reaction tube of two different templates of equal or similar lengths and with the same primer binding sequences. Since both templates are amplified with the same primer pair, identical thermodynamics and amplification efficiency are ensured. The amount of one of the template must be known and, after amplification, products from both templates must be distinguishable. Different

types of competitors have been used in cPCR, but in general those competitors similar in size and base composition to the target work most effectively. RNA competitors should be used in quantitative RT-PCRs to address the problem of variable RT efficiency. In practice, cPCR using several concentrations of competitor within the expected concentration range of the target are generally performed. However, this approach provided no more accurate results than the use of a single concentration of competitor in a recent study of different approaches to standardization of cPCR⁵.

Real-time PCRs are the methods by which the target amplification and detection steps occur simultaneously in the same tube. These methods need special thermal cyclers with precision optics that can monitor the fluorescence emission from the sample wells. In its simplest format, PCR product is detected as it is produced using fluorescent dyes that preferentially bind to double-stranded DNA⁵.

Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) and transcription-mediated amplification (TMA) are two isothermal RNA amplification techniques that, although slightly different in practice, are identical in concept. These techniques convert RNA into DNA and then using DNA as a template for transcription of multiple copies of RNA. The process does not need thermal denaturation of the template prior to amplification⁵. NASBA is a commercial development of the 3SR (Organon Teknika,

Amsterdam, the Netherlands)⁷. NASBA and TMA have several distinct advantages over other RNA amplification techniques. The most significant of these advantages is that no initial denaturation is required for the amplification to occur. Hence, double-stranded DNA sequences will never be melted, and thus remain incapable of binding to primers in the reaction. They eliminate the problem of DNA contamination giving a falsely elevated determination of RNA. A second advantage of this technology is the obviation the need for sophisticated thermocyclers. Combining this technology with molecular beacons or other sequence-specific probes that can be added directly to the amplification mixture creates a closed tube system, which can prevent amplicon (DNA) cross-contamination in the laboratories. Combining these techniques with fluorescent probes allows one-step, closed-tube, real-time amplification⁵.

Probe amplification methods differ from target amplification in that the amplification products contain only a sequence present in the initial probes. Ligase chain reaction (LCR), Obeta replicase, and cleavase/invaser technology are all examples of probe amplification methods with commercial potential. Each ligated product, as well as the original target in LCR, can serve as a template. In subsequent rounds of denaturation, annealing, and ligation, resulting in an exponential accumulation of products⁵. The cleavase/invaser assays rely on the specific recognition and cleavage of particular DNA structures by

members of the FEN-1 family of DNA polymerase. Since the DNA structure necessary to serve as a cleavase substrate will only occur in the presence of the target sequence, the generation of cleavage products indicate the presence of the target. The cleavase/invaser assays can be run under isothermal conditions, removing the need for any thermocycling. They are less prone to problems of false-positive due to amplicon cross-contamination because of not increasing the level of the target sequence when compare to PCR, NASBA or TMA. These assays can be used to generate fragment length polymorphisms (in a fashion analogous to restriction fragment length polymorphisms or RFLPs which are DNA segments of unknown functional significance that are isolated by restriction endonuclease and exist in any of various lengths. RFLP is served as a marker for a specified gene.)^{5,8,9}.

Signal amplification methods are techniques which the concentration of probe or target does not increase. Sensitivity is increased by increasing the concentration of label molecules attached to the target nucleic acid but generally less than that of the target amplification systems. They are not affected by the enzyme inhibitors in the clinical samples due to their independence on enzymatic processes to amplify target sequences. RNA can be measured directly without the synthesis of a cDNA intermediate. Finally, since signal amplification systems typically use either target probes or more probes than target amplification systems and, consequently, are less

susceptible to errors resulting from target sequence heterogeneity⁵. The branched-chain DNA (bDNA) signal amplification system is another signal amplification technology which is developed for lowering the limits of detection to levels that may rival target amplification assays in some applications. The key to this technology is the amplifier molecule; a bDNA molecule with 15 identical branches, each of which can bind three labeled synthetic oligonucleotide probes through the solid-phase, sandwich hybridization assay. In order to reduce the hybridization potential to all nontarget, the non-natural bases, isocytidine (isoC) and isoguanosine (isoG) were incorporated into the amplification probes of the third-generation bDNA assays. The use of isoC and isoG probes in bDNA assays increases target-specific amplification without a concomitant increase in background, so greatly enhancing the detection limits⁵. Signal amplification formats that have been applied to mycobacterial detection include the Q-Beta replicase amplification system (formerly Gene-Trak, Framingham, MA) and the branched-chain DNA signal amplification assay (Chiron Corp, Emeryville, CA). Q-Beta replicase (RNA-directed-RNA polymerase) following hybridization to specific RNA targets. It was designed to target MTB 23S rRNA which found to be sensitive and specific for direct detection in sputum samples⁷.

PCR combined with restriction enzyme analysis using a portion of the highly conserved heat-shock protein 65 (hsp65) has been for identification of several commonly encounter

mycobacterial species. This method can be performed on isolates from solid and BACTEC media. The restriction fragment patterns were distinctive for *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. intracellulare*, *M. avium*, *M. kansasii* and *M. gordonae*; however, the patterns occasionally varied within a species. Members of the MTB complex consistently displayed the same patterns and could not be differentiated on a species level⁷.

The hybridization array is the molecular equivalent of a spread-sheet, where each cell or address reveals a specific piece of data, usually inferred from the binding of a ligand to its specific target. First array-based methods were exploited in immuno-assay. Arrays also have been proposed for parallel studies on different molecules such as lipids, proteins, carbohydrates, and small molecules. Macroarray has been applied to the manufacture of genetic hybridization arrays on macroscopic matrices such as nylon or nitrocellulose membranes. The use of nylon macroarrays is currently limited to specific applications for which the probes of interest happen to exist on prefabricated arrays. The use of prefabricated macroarrays is limited to known genes, and the limited capacity of membrane arrays limits their use for gene discovery purpose. Microarrays is another hybridization array technology which saves time while cutting costs in biomedical diagnostic applications and research. It works with smaller volumes that reduces reagent consumption and increase sample concentration when compares to the macroarrays, thus improving reaction kinetics.

These improvements allow the investigator to determine hundreds or thousands of results in the time formerly required for a single experiment. A major distinction between microarrays and macroarrays consists of the choice of a nonporous solid support. By preventing diffusion of the target nucleic acids, nonporous surfaces (plastic, glass, or silicone substrates) allow faster hybridization kinetics and easier washing steps. Deposition of probes on a solid substrate is also more amenable to automation and enables higher array densities with optimal image definition. These features apply to any type of microarray, from synthetic oligonucleotides to cloned cDNAs or PCR products. Most microarrays are now developed on glass and available from several commercial supplies, along with reading and fabrication equipment for custom manufacture of dedicated arrays for specific research or diagnostic applications (*vide infra*)¹⁰.

cDNA microarrays allow hybridization-based monitoring of cognate gene. This method implies access to clones or possibility to generate PCR products. Advantages of this approach rely on calculating a ratio on every probe, to control for the quality of the probe, the specific hybridization properties of each target/probe pair, and the labeling efficacy¹⁰.

Oligonucleotide microarrays have been extensively studied. This arrays do not necessarily require pre-existing knowledge of the target sequences. Potential disadvantages of this method include lower sensitivity than cDNA microarrays

for detection of rare messages or hybridization targets, and poor predictability of hybridization characteristic¹⁰.

Spoligotyping of MTB complex is another important PCR typing method that is based on amplification of nonrepetitive spacer sequences located between small repetitive units (DNA is classified to nonrepetitive unit and repetitive unit which is classified to Tandem repeats (continuous repetitive base sequences, variable number tandem repeats or VNTRs are segments of DNA that contain specified number of naturally-occurring repeating units) and Interspersed repeats which distribute throughout the genome^{9,11,12}.

Literature review of rapid diagnosis of tuberculosis by PCR

Tarhan G and colleagues studied the value of Cobas Amplicor Mycobacterium tuberculosis (MTB) PCR system in rapid diagnosis of tuberculosis. The results of acid-fast stain (AFB), culture and Cobas Amplicor Mycobacterium tuberculosis PCR system obtained from 937 clinical (158 respiratory and 779 non-respiratory) specimens were retrospectively evaluated. When culture results were accepted as the gold standard, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of Cobas Amplicor MTB PCR system were found as 100% for smear-positive respiratory specimens, 75%, 91.7%, 40% and 98% for smear-negative respiratory specimens, and 89.5%, 91.8%, 65.4% and 98.1% for all of the respiratory specimens, respectively.

For smear-positive, smear-negative and all of the non-respiratory specimens, these rates were found as follows; 100%, 66.7%, 83.3% and 100%, respectively. They concluded that Cobas Amplicor MTB PCR system was a rapid and reliable method for the diagnosis of smear-positive pulmonary tuberculosis. However, in smear-negative pulmonary and non-respiratory specimens, PCR test results should be evaluated together with clinical and other laboratory data¹³.

El-dawi and colleagues evaluated the sensitivity and specificity of a IS6110 insertion site PCR-based technique in diagnosis of pulmonary tuberculosis in 200 sputum specimens in comparison to Ziehl-Neelsen (ZN) stained smear by using culture on Loewenstein-Jensen (LJ) medium as a gold standard to control the two tests. The results revealed that the sensitivity and specificity of the microscopic examination were 65.4% and 90.5% and of the IS6110 insertion site PCR-based method were 88.5% and 98.6%, respectively. They summarized that the sensitivity of the PCR-based method needed to be increased before it can be at clinical routine levels¹⁴.

van Cleeff M and colleagues compared the cost-effectiveness of two diagnostic methods, Ziehl-Neelsen (ZN) on three sputum specimens followed by chest roentgenogram (CXR), and Amplicor MTB PCR technique on the first specimen only among suspected pulmonary tuberculosis patients. Lowenstein-Jensen culture was used as gold standard. CXR was used to diagnose smear-negative tuberculosis patients.

Cost analysis included health service and patient costs. The results showed that costs per correctly diagnosed case were United States(US) dollar 41 and dollar 67 for ZN and PCR, respectively. They concluded that PCR may be an alternative in settings with large numbers of specimens. It was patient friendly, and unlike ZN method, its performance was hardly affected by the human immunodeficiency virus. PCR results became available on the same day. CXR is not necessary¹⁵.

Wang JY and colleagues studied the performance of a nested PCR-based assay (the RAPID BAP-MTB; AsiaGen, Taichung, Taiwan) and BD ProbeTec ET (DTB) system (Becton Dickinson, Sparks, Md.) for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in 600 consecutive clinical specimens, including 552 respiratory and 48 non-respiratory specimens, collected from 333 patients. The results of both assays were compared to the gold standard of combined culture results and clinical diagnosis. The overall sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for RAPID BAP-MTB assay for respiratory specimens were 66.7%, 97.2%, 74.1% and 96.0%, and for DTB assay were 56.7%, 95.3%, 59.6% and 94.7%, respectively. Among the 48 non-respiratory specimens, the RAPID BAP-MTB assay was positive in one biopsy specimen from a patient with lumbar tuberculous spondylitis and one pus specimen from a patient with tuberculous cervical lymphadenopathy. The overall time for processing RAPID BAP-MTB assay was 5 hours. The results showed that the

RAPID BAP-MTB assay was better than the DTB assay for both respiratory and non-respiratory specimens. The RAPID BAP-MTB diagnostic accuracy in smear-negative specimens was as high as in smear-positive specimens¹⁶.

Gori A and colleagues studied the clinical application of spoligotyping, a polymerase chain reaction-based technique for simultaneous detection and typing of *Mycobacterium tuberculosis* strains, with acid-fast bacilli-positive slides from clinical specimens or cultures. Overall sensitivity and specificity were 97% and 95% for detection of MTB and 98% and 96% when used with clinical specimens. The laboratory turnaround time of spoligotyping was less than that of culture identification by a median of 20 days. In comparison with IS6110-based RFLPs typing, spoligotyping overestimated the number of isolates with identical DNA fingerprints by approximately 50%, but demonstrated a 100% negative predictive value. They summarized that this technique could make it useful for detection and typing tuberculosis when used with the clinical specimens¹⁷.

Moon JW and colleagues analyzed pleural effusion specimens obtained from 111 patients (including 41 patients with confirmed pleural tuberculosis and 16 patients with probable pleural tuberculosis) for whom the exclusion of the possibility of tuberculous pleural effusion was necessary by performing automated and commercially available Cobas Amplicor MTB PCR testing (Roche Diagnostic System). The overall

sensitivity and specificity of MTB PCR testing of pleural effusion were 17.5% and 98.1%, respectively. The sensitivity of MTB PCR testing for each group of patients with tuberculous pleural effusion detected by smear-positive results, smear-negative and culture-positive results, and culture-negative and pleural biopsy-positive results, was 100.0%, 33.3%, and 3.7%, respectively. Only 3 (5.3%) of the 57 patients had positive results of MTB PCR testing along with negative results of smearing, negative results of pleural pathological analysis, and a low level of adenosine deaminase. They concluded that the clinical utility of MTB PCR testing appeared highly limited for clinical specimens such as pleural effusion, in which the bacillary load was very low¹⁸.

Fegou E and colleagues compared the Cobas Amplicor PCR system (CA-PCR) with acid-fast bacilli (AFB) staining and culture for rapid detection of MTB in respiratory clinical specimens and otherwise normal sterile body fluids. The results revealed sensitivity of CA-PCR technique ranged from 73.6% to 100% for AFB-positive specimens, and 70% sensitivity and 98.6% specificity among the AFB-negative specimens, while sputa collected after bronchoscopy were the most useful specimens¹⁹.

Negi SS and colleagues evaluated the performance of 65 kDa (kiloDalton) antigen-based PCR assay in pulmonary and extrapulmonary specimens of suspected cases of tuberculosis, compared to BACTEC radiometric culture, ZN smear examination and LJ medium. The results

demonstrated the sensitivity of 74.4% for PCR test, 55.8% for BACTEC radiometric culture, 48.9% for LJ culture and 33.79% for ZN smear examination ($p < 0.05$). However, there was no statistically significant difference of specificity of different tests ($p > 0.05$). When we considered the sensitivity of PCR test in pulmonary and extrapulmonary clinical specimens, we found that they were 72.7% and 75.9%, respectively and found to be significant higher ($p < 0.05$) when compared to those of other tests. The mean detection time for MTB was less than one day by PCR test, 12.89 days by BACTEC radiometric culture and 24.03 days by LJ medium culture²⁰.

Yam WC and colleagues evaluated three DNA amplification techniques: newly designed bPCR-ELISA (biotinylated single-tube nested PCR assay with microwell hybridization assay), in-house single-tube nested PCR for IS6110 gene sequence (nPCR), and commercial automated assays, the Cobas Amplicor System from Roche Diagnostic Systems (aPCR) among 601 respiratory specimens and 58 non-respiratory specimens. Sixty-four (9.7%) specimens were culture-positive for MTB. Eleven (1.7%) specimens culture-positive for nontuberculosis mycobacteria were negative by all three PCR assays. The resolved performance of bPCR-ELISA, nPCR, and aPCR was found at sensitivities of 97%, 94%, and 97%, respectively. All three PCR assays showed a 100% specificity. An OD405 value of 0.6 was chosen as cut-off in clearing the distinction between positive bPCR-

ELISA and negative bPCR-ELISA specimens. They claimed their developed bPCR-ELISA technique provided a highly sensitive and low-costing molecular diagnosis suitable for developing countries with high prevalence of tuberculosis²¹.

Laifer G and colleagues evaluated prospective tuberculosis screening of 3,119 war refugees by chest roentgenography and the impact of additional PCR testing for MTB on clinical management in cases of pulmonary infiltrates suspicious for TB. The results revealed that 29 patients (0.9%) were suspicious for TB pulmonary infiltrates. One hundred and three specimens (76 sputa and 27 bronchoalveolar lavage fluids or BAL) were collected for acid-fast smear (AFS), PCR, and culture. The prevalence of culture-proven TB infection in this population was 27.6%. The sensitivity for PCR was higher compared to AFS for all specimens (64% versus 20% ; $p < 0.01$) and also for each refugee with at least one positive specimen finding (100% versus 37.5%; $p = 0.025$). The negative predictive value (NPV) for three consecutive PCRs (in two sputa and one BAL fluid) was 100%. They summarized that repeated PCR testing for MTB in a population of asymptomatic war refugees with highly suggestive of TB pulmonary infiltrates was significantly more sensitive than AFS. Three negative consecutive PCR results allowed discharge from the hospital isolation, so reducing the economic burden of the patient isolation strategies²².

Kivihya-Ndugga L and colleagues used the Amplicor PCR system in their study to diagnose pulmonary tuberculosis in a developing country with high prevalence of both tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV). They compared the sensitivity and specificity of this technique to those of the conventional diagnostic techniques among 1,396 tuberculosis suspects attending the Rhodes Chest Clinic, Nairobi, Kenya. The sputum culture on Lowenstein-Jensen medium was used as the “gold standard.” The sensitivity and specificity of PCR were 93% and 94%, respectively. HIV status did not affect the sensitivity of PCR. A total of 99.7% of true smear-positive and 82.1% of the true smear-negative tuberculosis patients were correctly identified by PCR. PCR detected *M. tuberculosis* in 11.7% of the culture-negative TB suspects. They concluded that PCR can be considered as an alternative to ZN staining in combination with chest roentgenogram for diagnosis of tuberculosis; however, cost-effectiveness studies and operational studies are required to back up an evidence-based decision of introducing PCR for tuberculosis control in high-burden environments²³.

Cheng VC and colleagues compared PCR to conventional techniques to diagnose tuberculosis among 224 clinical specimens. Culture was used as the gold standard of diagnosis. The study revealed the sensitivity of PCR was 75.9% and 81.3% in patients with culture confirmed and clinically diagnosed tuberculosis, respectively. The overall sensitivity of PCR was 78.3%, and for

pulmonary and extrapulmonary specimens, it was 82.3% and 72.0%, respectively²⁴.

Schijman AG and colleagues evaluated the IS6110-PCR for diagnosis of TB in bronchoalveolar lavage (BAL), blood and extrapulmonary specimens from 103 patients with AIDS and pulmonary infiltrate. Culture was used as gold standard of TB diagnosis. The results showed that the sensitivity of IS6110-PCR was 100% in smear-positive specimens, 81.8 % in smear-negative BAL, 66.7% in extrapulmonary specimens and 42.9% in blood. Smear-positive specimens were also tested using 16S ribosomal-DNA PCR to identify *Mycobacterium avium* complex (MAC) infections. The 16S rDNA PCR identified *M. avium* from all smear-positive specimens that grew MAC. They concluded that IS6110-PCR proved useful in evaluating episodes with probable clinical diagnosis of pulmonary or mixed TB and negative smears, whereas 16S rDNA PCR would be helpful for prompt differential diagnosis of MAC in smear-positive specimens²⁵.

Tiwari V and colleagues studied the application of enzyme amplified mycobacterial DNA detection (PCR) in comparison to ZN staining smear examination among 37 clinical specimens in the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. The results showed that 100% of AFB positive and 35.7% of AFB negative pulmonary specimens and 82.76% of AFB positive and 56.73% of AFB negative extrapulmonary specimens were positive for mycobacterial DNA detection (PCR). Total positivity rates of DNA

amplification method (PCR) in pulmonary and extrapulmonary specimens were 75.67% and 61.7% respectively, which were significantly higher in comparison to ZN AFB smear positivity, which was 62.16% in pulmonary and 21.8% in extrapulmonary specimens ($p < 0.05$ and $p < 0.001$) respectively²⁶.

Torrea G and colleagues prospectively evaluated a one-tube nested PCR-based analysis of urine for diagnosing pulmonary tuberculosis (PTB) and extrapulmonary tuberculosis (EPTB) in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. The results revealed the sensitivity of the test for microbiological-positive PTB, microbiological-negative PTB and EPTB was 40.5%, 66.7% and 57.1%, respectively. The specificity was 98.2%. There were different results in the two populations infected and not infected by HIV²⁷.

Larionova EE and colleagues studied a role of PCR in the evaluation of the efficacy of short-term antituberculous chemotherapy (6 months) in new 203 patients with first detected tuberculosis by microbiological methods (bacterioscopy and culture). The results showed that following 2 months of chemotherapy, 50% of the patients with negative bacterioscopy and culture were found to have MTB DNA in the sputum specimens. The PCR results were negative by month 6²⁸.

Parvez MA and colleagues evaluated the diagnostic potential of PCR-based detection of MTB complex in sputum compare with sputum

culture of MTB on egg-based Lowenstein-Jensen modified medium among 151 clinically suspected pulmonary tuberculosis patients. PCR detected 71.5%, whereas culture detected 66.2% of clinical specimens and 23.2% of specimens were found negative in both PCR and culture. There was a statistically significant association between the results of PCR and culture (chi-square = 59.524, $p < 0.001$). The sensitivity and specificity of the PCR were 92% and 70%, respectively, when considering culture as the gold standard of diagnosis²⁹.

Jonsson B and colleagues analyzed the Cobas Amplicor MTB-PCR for detection of MTB complex by using 877 respiratory and 564 non-respiratory specimens compared with culture results which were used as gold standard of diagnosis of tuberculosis. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the PCR were, respectively, 97.9%, 100%, 100% and 94.4% for smear-positive respiratory specimens, 68.8%, 99.2%, 87.5% and 97.5% for smear-negative respiratory specimens, 57.8%, 98.6%, 78.8% and 96.4% for all non-respiratory specimens, and 42.4%, 98.6%, 66.7% and 96.4% for smear-negative non-respiratory specimens. The sensitivity, specificity, PPV and NPV were 55.6%, 97.2%, 55.6% and 97.2%, respectively, when 154 cerebrospinal fluid specimens were analyzed³⁰.

Discussion

The risk of false-positive PCR results due to

the carryover of target DNA from a positive to a negative specimen is a major concern in the clinical application of PCR diagnostics. Contaminating DNA may come from clinical specimens containing large number of MTB organisms, from MTB cultures used as cell lysis controls, or target DNA used as positive PCR controls. Most frequently, the problem arises from the accumulation of PCR amplicons in the laboratory. Amplification systems have been adapted to include use of dUTP and uracil DNA glycosylase as a strategy to eliminate amplicon carryover. Haemoglobin, heparin, phenol, SDS, and other undefined substances in clinical specimens are potent inhibitors of Taq polymerase activity. Inhibition of Taq polymerase during the PCR can cause false-negative results, hence decreasing assay sensitivity. Inhibition rates have been reported as high as 23%. Inhibition occurs most often when crude lysates are used and can often be rectified by diluting the specimen or purifying the DNA. Nested PCR formats, which enable dilution of the specimen in the second round of PCR, have been applied with the explicit purpose of overcoming PCR inhibitors, hence increasing both its sensitivity and specificity, but it is achieved at the risk of cross-contamination, since the tubes containing amplicons have to be opened to add new reagents or transfer amplicons to a second reaction tube. Presence of such PCR inhibitors may be monitored with control templates. The fastest and least expensive procedure is co-amplified along with the target DNA, or genetically

engineered or plasmid target DNA, which may be used as internal controls. The Gen-Probe Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct (MTD) Test (Gen-Probe, Inc., San Diego, CA) can detect $< 10^3$ copies of rRNA, equivalent to one bacillus, and < 5 bacilli even in the presence of a high number of unrelated organisms, thus being MTB complex specific. Clinical evaluations of the LCR MTB test have showed sensitivities and specificities similar to PCR and other amplification methods. 16S rRNA sequence determination represents a highly accurate and rapid method for identifying mycobacteria. The 16S rRNA sequences are found in high copy numbers (approximately 2,000 molecules/cell) with stretches of sequence that are highly variable among species and serve as targets for species-specific amplification via RT-PCR, whereas other stretches are conserved and serve as a genus-specific target. More advanced instrumentation, i.e. a rapid-ramping thermal cycler, an automated sequence detection system, and computer-assisted analysis would allow final identification to be completed within one day. This technique offers several advantages in terms of speed, accuracy and versatility; however, its use is restricted to reference or clinical research laboratories because of the cost and technical expertise required. In most studies, sensitivity and specificity have been calculated as a function of the culture technique, since this is the reference method and corresponding clinical information has often not been available. When discrepant PCR results have been

revised on the basis of a positive history for culture or the clinical diagnosis of tuberculosis, the sensitivity, specificity and positive predictive value (PPV) of the PCR tests have increased (Tarhan G et al. 2005; El-dawi et al. 2004; Wang JY et al. 2004; Gori A et al. 2005; Moon JW et al.; Fegou E et al. 2005; Laifer G et al. 2004; Kivihya-Ndugga L et al. 2004; Chen VC et al.; Tiwari V et al. 2003; Parvez MA et al. 2003 and Jonsson B et al. 2003). Separate analyses of smear-negative, culture-positive specimens have shown that the sensitivities are significantly lower than those of smear-positive, culture-positive specimens. The diagnostic yield is significantly increased, if more than one specimen per patient is analyzed (Laifer et al. 2004). Generally, among the commercial tests the sensitivities and specificities have been equivalent. Occasionally, an in-house IS6110 PCR, which has been at least the most frequently utilized target sequence for in-house amplification of MTB has appeared to be more sensitive than the commercial tests, and the Gen-Probe MTD to be more sensitive than the Roche Amplicor MTB; however, these differences have not been statistically significant (Yam WC et al. 2004). The overall sensitivity and specificity of PCR are higher than ZN stained smear (Tiwari V et al. 2003; El-dawi et al. 2004; Laifer et al. 2004; Kivihya-Ndugga L et al. 2004; Negi SS et al. 2005). Limitations of smear and culture are due to the lower number of TB organisms normally present in clinical specimens of extrapulmonary TB. A wide range of PCR sensitivities in diagnosis of

extrapulmonary TB (32-100%) has been reported (Jonsson B et al. 2003; Tiwari V et al. 2003; Wang JY et al. 2004; Cheng VC et al. 2004; Schijman AG et al. 2004; Tarhan G et al. 2005; Moon JW et al. 2005; Fegou E et al. 2005; Negi SS et al. 2005; Torrea G et al. 2005). More clinical studies are needed to evaluate the diagnostic yield of PCR in extrapulmonary TB. PCR results are hardly affected by the human immunodeficiency virus compared with ZN staining method (Kivihya-Ndugga L et al. 2004; Schijman AG et al. 2004; van Cleeff M et al. 2005) but a study conducted by Torrea G and colleagues revealed different results of urine PCR sensitivities and specificities in the two populations of pulmonary TB infected and not infected by HIV. These different results should be studied in larger population and the PCR results of these two populations of the studies in the past can be applied in developing countries with high burden of both TB and HIV. Although PCR diagnostic yields are better in AFB-smear positive pulmonary TB population compared with AFB-smear negative one which almost found in full-borne acquired immunodeficiency (AIDS) patients, we should evaluate the PCR results together with clinical, roentgenographic and other laboratory data in this smear-negative group. Multiplex PCR can detect simultaneous infections by more than one mycobacterium species which is useful in detection of multiple mycobacterial infections in HIV-infected/AIDS population. DNA fingerprinting methods with DR and IS1081 probes and amplification of a specific region containing

the major polymorphic tandem repeat followed by restriction enzyme analysis. Messenger RNA (mRNA) has been used in RT-PCR to detect viable mycobacteria because of its extremely short-life of a few minutes, whereas DNA targets do not distinguish between viable and nonviable TB organisms, which is useful in evaluation of the treatment outcome, especially in patients with minimally pulmonary infiltration. It is generally accepted that cPCR is the most reliable and accurately to quantitate DNA and RNA targets in the clinical specimens, which is useful in clinical research. NASBA and TMA do not need thermal denaturation of the template prior to RNA amplification. The most distinct advantage of these techniques is that no initial denaturation is required for the amplification to occur. This eliminate the DNA contamination giving a falsely elevated determination of RNA. The second advantage is no need of sophisticated thermocyclers.

The cleavase/invader assays are probe amplification methods which differ from target amplification in that the amplification products contain only a sequence present in the initial probes, hence they are less problems of amplicon cross-contamination when compare to PCR, NASBA and TMA. They do not need any thermocycler and can be used to generate RFLP which is served as a marker for a specific gene. DNA probes have been widely adopted in industrialized countries but are not widely used in developing countries because of cost. Alternative probe-based methods under research and

development, such as the culture confirmation test based on the direct repeat locus and the cycling probe technology, may ultimately be more affordable and amendable to low technology settings. Signal amplification methods have several advantages over amplification assays due to not increasing concentration of probe, reduction of cross-contamination, and are not affected by the enzyme inhibitors in the clinical specimens. Microarrays is a hybridization array technology which works with smaller volumes that reduces reagent consumption and increase sample concentration when compares to the macroarrays, hence saves time, decreases costs and improves reaction kinetics. Synthetic oligonucleotide microarrays have more homogenous than cDNA microarray and do not need preexisting knowledge of the target sequences. The hybridization arrays can be parallel studied on different molecules such as proteins, lipids, carbohydrates, and small molecules which cannot be done by PCR.

Competitive and real-time PCR for IS6110 were used to quantify MTB DNA in sputum specimens serially collected during the treatment course. The amount of DNA corresponded to the numbers of AFB on microscopic slide, however, neither the DNA level nor AFB count correlated with the number of cultivable TB bacilli after initiation of treatment. Hence, these tests were not considered appropriate markers of treatment efficacy. Quantitative RT-PCR was developed to amplify alpha antigen mRNA and shown to be a

reliable marker of bacterial viability. The previous studies suggest that ratios of DNA to mRNA levels in clinical specimens may provide the most meaningful assessment of the treatment efficacy. Further studies involving more patients are needed to determine whether this approach will be useful for identifying patients with a high risk of TB relapse. New techniques undergoing clinical evaluation involve screening mutational hotspots in the genes encoding drug targets using PCR followed by analysis with either automated DNA sequencing, single-strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) or solid-phase hybridization can be performed to render results in 24 hours. Automated DNA sequencing which remains the gold standard for detection of mutations has been applied to the identification of mutations in genes involved in resistance to isoniazid (those encoding catalase-peroxidase (*katG*), encoding the enoyl acyl carrier protein reductase involved in mycolic acid synthesis (*inhA*), and the recently described encoding alkyl-hydro peroxide reductase (*ahpC*) which is involved in cellular response to oxidative stress), rifampicin which involves missense mutations in a well-characterized region of the *rpoB* gene (encoding the subunit of the RNA polymerase), streptomycin and fluoroquinolones. PCR-SSCP successfully detected more than 96% of the rifampicin-resistant strains and 87% of the isoniazid-resistant strains and was 100% of specificity. The sensitivity and specificity of this method are higher than the conventional antituberculous drug

sensitivity tests, especially in detection of rifampicin-resistant strains. Investigation of isoniazid resistance is more complex since the analysis of limited regions in all three genes is required. To overcome the requirement of large amounts of amplified product to achieve unambiguous PCR-SSCP results, presence of small numbers of mycobacteria and the presence of inhibitors in PCR-SSCP method, a single-tube heminested PCR was developed to provide high sensitivity of detection of MTB in sputum and sufficient product for subsequent analysis by DNA sequencing or SSCP. Although PCR-SSCP would be best suited for reference laboratories, the requirement of an automated DNA sequencer and the technical demands of its multistep process limits this method to sophisticated reference laboratories. A commercial test of DNA hybridization to oligonucleotide probes which was designed to detect mutations within the 69-bp hypervariable region of the *rpoB* gene (Inno-LiPA Rit. TB, Innogenetics N.V., Zwijndrecht, Belgium) and results in a visual colour have shown more than 90% concordance with phenotypic rifampicin susceptibility testing results. Other novel strategies that have been described for detecting *rpoB* gene mutations include dideoxy fingerprinting, heteroduplex formation analysis, RNA/RNA mismatch and molecular beacon probes. Dideoxy fingerprinting was recently used to enhance visibility of mobility shifts of *rpoB*-specific amplification products. This technique combines elements of dideoxy sequencing and SSCP,

resulting in increased sensitivity for mutation detection. An advantage of the RNA/RNA mismatch assay over SSCP and heteroduplex analysis is that a larger region of the gene can be screened giving the potential of detecting more mutations within a single assay. The mismatch assay is simple to performed and interpret and has the capability of detecting resistant subpopulations. It has also been used to detect macrolide resistance in *M. avium*. Molecular beacons are single-stranded probes that possess a stem-and-loop structure with the loop portion being complementary to the target sequence. The power of molecular beacons is their ability to hybridize only to target sequences that are perfectly complementary. Molecular beacons have also been designed to detected mutations in the three genes associated with isoniazid resistance (D. Alland, personal communication). Cleavase fragment length polymorphism (CFLP) is a new alternative to SSCP and DNA sequencing for mutational screening. CFLP has been applied to the identification and positioning of katG gene mutations or point mutations associated with isoniazid resistance in MTB. The Cleavase technology, under development by Third Wave Technologies (Madison, WI), has potential utility for differentiating drug-resistant and drug-sensitive strains and for distinguishing mycobacteria at the level of genus and species. Using a quantitative RT-PCR analysis of mRNA as a marker of TB bacilli viability has been proposed to be a useful method for rapid drug susceptibility testing

which showed marked reduction in alpha antigen mRNA expression of clinical specimens within 24 hours of isoniazid and rifampicin susceptible MTB strains that exposure to these drugs. In contrast, alpha antigen mRNA levels in clinical specimens of resistant strains were not reduced.

Many clinical laboratories are routinely using either a commercial amplification system or an in-house PCR assay to test acid-fast, smear-positive respiratory specimens for primary diagnosis. Unfortunately, these rapid molecular diagnostic tests have not replaced acid-fast smears or mycobacterial cultures. Smear microscopy provides an index of degree of contagiousness, facilitating informed decisions regarding public health measures. Mycobacterial cultures allow determination of complete drug susceptibility profiles, which are recommended for all patients to ensure optimal treatment.

Conclusion

High sensitivity and specificity must be achieved with all specimen types before amplification techniques can replace classic acid-fast microscopy and mycobacterial cultures, which are still used for gold standard of TB diagnosis. Lack of sensitivity most likely results from the use of small specimen volumes and irregular dispersion of the organisms in the paucibacillary specimens. These shortcomings suggest the need for improved specimen preparation methods and/or the performance of more than one test on each specimen together with clinical and other

laboratory data including roentgenographic investigations. We can expect that the second- and third-generation molecular diagnostic tests will provide improved sensitivity and specificity. Among the most promising recent developments is the microarray technology DNA chips which, combined with DNA or RNA amplification, could provide rapid identification of a wide range of mycobacterial species and drug susceptibility results. The microbiology laboratory wish list for future

amplification systems includes those that are speedy, automated, sensitive, specific, are not at risk of cross-contamination, affordable and amendable to quantification. Hopefully, the ensuing competition between assays will eventually result in decreased costs for this state-of-the-art revolutionary technology and easily practical application in both clinical and public health measures in the developing countries.

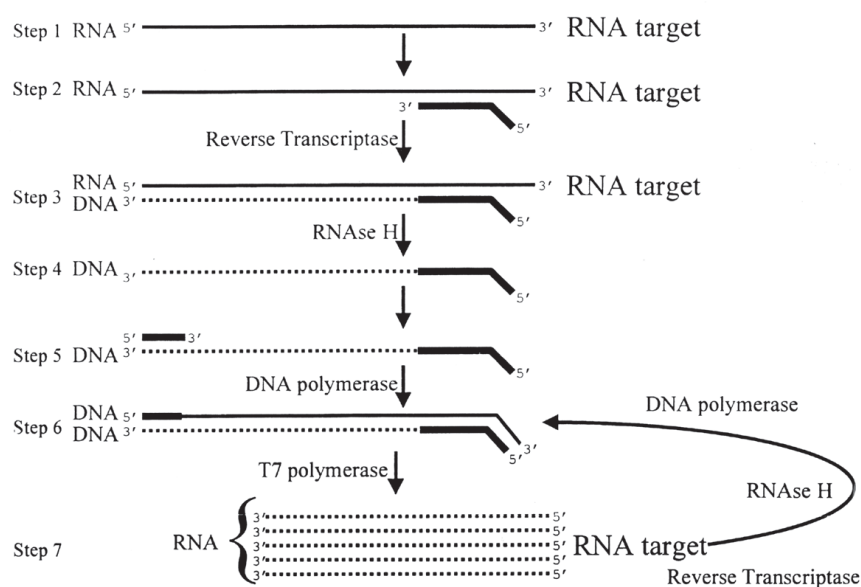


Figure Diagrammatic representation of NASBA/TMA. (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification/Transcription-Mediated Amplification)

The process begins with an RNA target, which in most cases will exist as a single-stranded entity (step 1), removing the need for thermal denaturation of the template prior to amplification. A sequence-specific DNA primer binds to the RNA target (step 2). Reverse transcriptase then extends the primers, creating a DNA-RNA heteroduplex (step 3). The 5' end of the sequence-specific primer is not complementary to the target; rather, it contains the promoter for a T7 bacteriophage polymerase. The presence of this T7 promoter in the 5' end of the primer results in the synthesis of a DNA strand complementary to the initial RNA target containing the T7 promoter at its 5' end. In the case of TMA, the reverse-transcriptase enzyme itself degrades the initial RNA template as it synthesizes its complementary DNA. In NASBA, a separate enzyme, RNase H, degrades the initial RNA template. RNase H selectively cleaves RNA, which is heteroduplexed to DNA, but not RNA alone (step 4). In either case, the T7 containing complementary DNA is relieved of its RNA partner, freeing it up to bind to a second primer, which binds at the 3' end of the DNA molecule (step 5). DNA polymerase extends from this second primer, resulting in the synthesis of a double-stranded DNA molecule containing an intact T7 promoter (step 6). This DNA molecule can now serve as a substrate for T7 polymerase, a bacteriophage enzyme that specifically recognizes the T7 promoter and synthesizes multiple copies of RNA (step 7). Each of these newly synthesized RNA molecules is antisense to the initial target, allowing them to hybridize to the second primer. The reverse-transcriptase, second primer, RNase H, and DNA polymerase then use this antisense RNA molecule as a template to synthesize new double-stranded DNA templates, which in turn express more RNA template. In this way, an exponential amplification occurs⁵.

References

1. Della-Latta P, Weitzman I. Mycobacteriology. In: Isenberg HD, ed. Essential procedures for clinical microbiology. Washington D.C.: ASM Press, 1998; 171-181.
2. World Health Organization. Manual of basic techniques for a health laboratory. 2nd ed. Geneva : World Health Organization, 2003.
3. Lehmann CA. Saunders manual of clinical laboratory science : Microbiology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998.
4. Herman CJ, Henry JB. Introduction to molecular pathology. In: Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001;1273.
5. Zimring JC, Nottle FS. Polymerase chain reaction and other amplification technology. In: Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001; 1287-1291, 1293-1294.
6. Sandin RL. Molecular biology of infectious diseases. In: McClatchey KD, ed. Clinical laboratory medicine. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2002;186.
7. Eisenach KD. Molecular diagnostics. In: Ratledge C, Dale J, eds. Mycobacteria, molecular biology and virulence. London: Blackwell Science, 1999;162-163, 165-167, 169-171.
8. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Medical genetics. 2nd ed. London: Mosby, 2000; 329.
9. Alcamo IE. DNA technology. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2001;161,210.
10. Schrenzel J, Hibbs JR, Persing DH. Hybridization array technologies. In: Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001;1296-1299.
11. Pfaller MA, Cormigan MG. Molecular pathology of infectious diseases. In: Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001;1249.
12. Boonsang V, Tasnakajorn U, Wongteerasarp C, Sithidilokrat N, Parnyim S. DNA fingerprint: from genome to personal identification technology. 2nd ed. Patumtanee, Thailand: Office of the National Science and Technology Development, 2002;15.
13. Tahan G, Saygan MB, Cesur S, Ocak F, Ceyhan I. Retrospective evaluation of Cobas Amplicor system in the rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis complex. Mikrobiyol Bul 2005;39:35-41.
14. El-Dawi TG, Saeed el NS and Hamid ME. Evaluation of a PCR-amplified IS6110 insertion element in the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis in comparison to microscopic method in Sudan. Saudi Med J 2004;25:1644-1647.
15. van Cleeff M, Kivihya-Ndugga L, Githui W, et al. Cost-effectiveness of polymerase chain reaction versus Ziehl-Neelsen smear microscopy for diagnosis of tuberculosis in Kenya. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:877-883.
16. Wang JY, Lee LN, Chou CS, Huang CY, et al. Performance assessment of a nested-PCR assay (the RAPID BAP-MTB) and the BD ProbeTec ET system for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens. J Clin Microbiol 2004;42: 4599-4603.
17. Gori A, Bandera A, Marchetti G, et al. Spoligotyping and Mycobacterium tuberculosis. Emerg Infect Dis 2005;11:1242-1248.
18. Moon JW, Chang YS, Kim SK, et al. The clinical utility of polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis. Clin Infect Dis 2005 1;41:660-666.
19. Fegou E, Jelastopula E, Sevdali M, Anastassiou

- ED, Dimitracopoulos G and Spiliopoulou I. Clin Microbiol Infect 2005;11:593-596.
20. Negi SS, Khan SF, Gupta S, Pasha ST, Khare S and Lal S. Comparison of the conventional diagnosis modalities, bactec culture and polymerase chain reaction test for diagnosis of tuberculosis. Indian J Med Microbiol 2005;23:29-33.
 21. Yam WC, Cheng VC, Hui WT, Wang LN, Seto WH and Yuen KY. Direct detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens using single-tube biotinylated nested polymerase chain reaction-enzyme linked immunoassay (PCR-ELISA). Diagn Microbiol Infect Dis 2004;48:271-275.
 22. Laifer G, Widmer AF, Frei R, Zimmerli W and Fluckiger U. Polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis: impact on clinical management of refugees with pulmonary infiltrates. Chest 2004; 125:981-986.
 23. Kivihya-Ndugga L, van Cleeff M, Juma E, et al. Comparison of PCR with the routine procedure for diagnosis of tuberculosis in a population with high prevalence of tuberculosis and human immunodeficiency virus. J Clin Microbiol 2004;42:1012-1015.
 24. Cheng VC, Yam WC, Hung IF, et al. Clinical evaluation of the polymerase chain reaction for the rapid diagnosis of tuberculosis. J Clin Pathol 2004; 57:281-285.
 25. Schijman AG, Losso MH, Montoto M, Saez CB, Smayevsky J and Benetucci JA. Prospective evaluation of in-house polymerase chain reaction for diagnosis of mycobacterial diseases in patients with HIV infection and lung infiltrates. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:106-113.
 26. Tiwari V, Jain A and Verma RK. Application of enzyme amplified mycobacterial DNA detection in the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res 2003;118:224-228.
 27. Torrea G, Van de Perre P, Ouedraogo M, et al. PCR-based detection of the Mycobacterium tuberculosis complex in urine of HIV-infected and uninfected pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients in Burkina Faso. J Med Microbiol 2005;54:39-44.
 28. Larionova EE, Kuz'min AV, Vavil'eva IA, Chernousova LN and Golyshevskaya VI. Comparative characterization of molecular and microbiological methods for controlling chemotherapy in new cases of pulmonary tuberculosis. Probl Tuberk Bolezn Legk 2004;6: 31-34.
 29. Parvez MA, Hasan KN, Rumi MA, et al. PCR can help early diagnosis of pulmonary tuberculosis. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003;34.
 30. Jonsson B and Ridell M. The Cobas Amplicor MTB test for detection of Mycobacterium tuberculosis complex from respiratory and non-respiratory clinical specimens. Scand J Infect Dis 2003;35:372-377.



โครงการประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่ใช้ระบบยา CAT 2 (2HRZES/1HRZE/5HRE) และ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ใช้ระบบยา CAT 4 (second line drugs) ณ กลุ่มวัณโรค สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

ภาวศัศดิ์ เจริญไตรรัตน์ พ.บ.

มัลลิกา ชลาสนธิ พย.บ.

พิริยา วรเกษมสุข ภ.บ.

กลุ่มวัณโรค สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ : องค์การอนามัยโลกได้ตั้งเป้าหมายของกิจกรรมการควบคุมวัณโรคไว้ว่า อัตราการรักษาผู้ป่วยในระยะแพร่เชื้อ ให้หายขาดอย่างน้อยร้อยละ 85 การศึกษาครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 (2HRZES/1HRZE/5HRE) และ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 (second line drugs) และศึกษาปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวข้อง ณ กลุ่มวัณโรค สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ระหว่าง ปีงบประมาณ 2545-2548 โดยทำการศึกษาย้อนหลังและเก็บรวบรวมข้อมูลจาก แผ่นบันทึกประวัติผู้ป่วย (TB-Treatment card) และทะเบียนคุมผู้ป่วยวัณโรค รบ 1 ก 04 (TB- register)

ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 235 ราย ที่ถูกจัดกลุ่มเป็นผู้ป่วยวัณโรคปอดรักษาซ้ำ ซึ่งประกอบด้วย ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ จำนวน 105 ราย, ผู้ป่วยที่รักษาล้มเหลวจำนวน 61 ราย, และผู้ป่วยที่ขาดยามากกว่า 2 เดือนติดต่อกันกลับมารักษาซ้ำ จำนวน 54 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดนี้ถูกรักษาด้วยระบบยา CAT 2 (2HRZES/1HRZE/5HRE) ซึ่งจากการประเมินผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้นของการรักษา ผู้ป่วยทั้งหมดมีผลเสมหะเปลี่ยนจากบวกเป็นลบ คิดเป็นร้อยละ 52.8 และเมื่อสิ้นสุดการรักษา พบว่ามีอัตราการรักษาหายร้อยละ 55.8

รักษาครบร้อยละ 1.7 ตายระหว่างการรักษาร้อยละ 1.3 ล้มเหลวร้อยละ 23.0 ขาดยามากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน ร้อยละ 12.8 และโอนออกระหว่างการรักษาร้อยละ 5.5 ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำมีอัตราการรักษาหายร้อยละ 65.2 ซึ่งมากกว่า อัตราการรักษาหายในผู้ป่วยวัณโรคปอดที่รักษาล้มเหลว (ร้อยละ 39.4) และผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ขาดยาเกิน 2 เดือนติดต่อกันกลับมารักษซ้ำ (ร้อยละ 48.1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$

อีกการศึกษาหนึ่ง พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 74 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าดื้อต่อยาวัณโรคหลายขนาน และได้รับการรักษาด้วยระบบยา CAT 4 (second line drugs) จากการประเมินผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้นของการรักษา ผู้ป่วยทั้งหมด 74 ราย มีผลเสมหะเปลี่ยนจากบวกเป็นลบ คิดเป็นร้อยละ 41.9 และเมื่อสิ้นสุดการรักษา พบว่า มีอัตราการรักษาหายร้อยละ 48.6 ตายระหว่างการรักษาร้อยละ 2.7 ล้มเหลวร้อยละ 20.3 ขาดยามากกว่า 2 เดือนติดต่อกันร้อยละ 14.9 และโอนออกระหว่างการรักษา ร้อยละ 8.1

การวิเคราะห์ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาในผู้ป่วยวัณโรคปอดที่รักษซ้ำ และผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน พบว่า ความสม่ำเสมอในการรักษา ประวัติการมีโรคประจำตัวของผู้ป่วย และผลการทดสอบความไวของยาต่อเชื้อวัณโรค มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$ ส่วนอายุ และเพศของผู้ป่วย พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาผู้ป่วย

โดยสรุป ผู้ป่วยทุกรายที่ศึกษามีประวัติการรักษาหรือล้มเหลวมาจากระบบยามาตรฐาน การประเมินผลการรักษา พบว่ามีอัตราการรักษาหายไม่สูงมากนัก การส่งเสมหะเพาะเชื้อ และทดสอบความไวของยาต่อเชื้อวัณโรคเป็นสิ่งที่ควรทำในผู้ป่วยทุกราย

ข้อเสนอแนะ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรจะมีการเพิ่มกิจกรรมบริการมากขึ้น เจ้าหน้าที่สาธารณสุข ควรจะมีการเยี่ยมบ้านผู้ป่วยเหล่านี้บ่อยครั้งขึ้น และมีการดูแลติดตามผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ให้มีการขาดยา ควรจะมีการให้ผู้ป่วยเหล่านี้ให้ความสนใจในเรื่อง วัณโรค ซึ่งจะช่วยให้มีอัตราการรักษาหายมากขึ้น.

Abstract : Rientrairat P, Chalasonthi M and Worakasemsuk P. The evaluation of treatment outcome of anti- tuberculosis drugs regimen CAT 2 (2HRZES/1HRZE/5HRE) and anti - tuberculosis drugs regimen CAT 4 (second line drugs) in pulmonary tuberculosis patients at Tuberculosis cluster Bureau of AIDS-TB-STIs Thai J Tuberc Chest Dis and Crit Care 2006;27:217-229.

TB Cluster, Bureau of AIDS, TB and STI. Department of Diseases Control. Ministry of Public Health

For the global TB Control, the WHO target is to cure at least 85 % of the detected smear positive TB cases. The purpose of this study is to evaluate treatment outcome of the anti-tuberculosis drug regimen CAT 2 and anti - tuberculosis drug regimen CAT 4 and other factors in pulmonary tuberculosis patient at Tuberculosis cluster Bureau of AIDS-TB -STIs who were registered from October 2001 to September 2005. It was a retrospective study performed by collecting data from TB treatment card and TB registration book.

The result of this study shows that there were 235 cases of retreatment pulmonary tuberculosis were enrolled in the study. These consists of 105 cases of relapse, 61 cases of failure and 54 cases of treatment after default. All of them were treated with anti- tuberculosis drug CAT 2 regimen. The sputum conversion rate at the end of the initial phase of treatment was 52.8 %. Outcome at the end of treatment was 55.8% cure, 1.7% complete, 1.3 % died, 23.0 % failure, 12.8 % default and 5.5 % transfer out. The cure rate of relapse patients was 65.2% which is statistically higher than that of failure patients (39.4%) or treatment after default patients (48.1%) at $P < 0.05$.

There were 74 patients who were diagnosed as MDR-TB patients and treated with second line drugs (CAT 4 regimen). The sputum conversion rate at the end of the initial phase of treatment was 41.9 %. Outcome at the end of treatment was 48.6% cure, 20.3 % failure, 2.7 % died, 14.9% default and 5.5 % transfer out.

The analysis of the factors influencing the treatment outcome shows that there are significant relationships with treatment regularity ($P < 0.05$), underlying diseases ($P < 0.05$), initial drug resistance ($P < 0.05$). But there is no correlation between sex, age with treatment outcome.

Conclusion : For all patients with history of previous treatment or failure from standard short course regimen, the drug susceptibility test and directly observed treatment should be performed. The result of this study suggests that regular home visit by health care workers is very important to make sure that the patients take medicine. Giving education about the disease to the patient is also useful to increase the cure rate.

บทนำ

ในปัจจุบันการรักษาวัณโรคต้องเผชิญกับปัญหาหลายอย่าง นับตั้งแต่เรื่องการเงิน ญัย การเลือกระบบยา ความครบถ้วนในการทานยาของผู้ป่วย การแพ้ยาและที่สำคัญคือการดื้อยา และจากการใช้ยาในการรักษาพบว่าผู้ป่วยวัณโรคจะมีการใช้ยาร่วมกันหลายชนิด เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อ และใช้ระยะเวลาในการรักษาที่นานอย่างน้อย 6 เดือน การรักษาและการใช้ยาต้องอาศัยความพร้อมของระบบบริการสาธารณสุขและความร่วมมือจากผู้ป่วยเป็นสำคัญจึงจะได้ผลสำเร็จในการรักษา ที่น่าสังเกตคือผู้ป่วยวัณโรคที่ใช้ระบบยา

CAT 2 เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษามาก่อน การกลับมารักษาใหม่แพทย์ที่ทำการรักษาจะเพิ่มยาฉีดขึ้นอีก 1 ชนิด และขยายระยะเวลาในการรักษาขึ้น ผู้ป่วยที่ใช้ยาในระบบนี้โอกาสในการดื้อยาสูง การใช้ยาในระบบนี้ได้ผลในการรักษาดีหรือไม่ รวมทั้งผู้ป่วยที่ใช้ระบบยา CAT 4 จัดเป็นผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน ทำให้ยากต่อการรักษา และเสียค่าใช้จ่ายสูง การเกิดวิกฤตการณ์เชื้อวัณโรคดื้อยานี้มีสาเหตุโดยตรงจากระบบการรักษาและความคุมการใช้ยารักษาวัณโรคที่ไม่มีประสิทธิภาพ กล่าวคือผู้ป่วยได้รับยาไม่ครบตามระยะเวลาที่กำหนด ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา¹³ ทำให้การรักษาไม่หายขาด การประเมิน

ผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคทั้งในระหว่างการรักษาและหลังการรักษา รวมทั้งศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อการรักษา จึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง ถ้าการรักษาไม่ประสบความสำเร็จในการรักษาจะทำให้เกิดการแพร่กระจายเชื้อวัณโรค และวัณโรคดื้อยาหลายขนานขึ้นได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประวัติการรักษาของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่รักษาด้วยระบบยา CAT 2 (relapse, failure, treatment after default) และผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ใช้ยาแบบ CAT 4
2. เพื่อศึกษาอัตราการเปลี่ยนเสมหะจากบวกเป็นลบ (conversion rate) ของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่รักษาด้วยระบบยา CAT 2 (relapse, failure, treatment after default) และผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ใช้ยาแบบ CAT 4
3. เพื่อศึกษาผลการทดสอบความไวต่อยารักษาวัณโรคของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่รักษาด้วยระบบยา CAT 2 (relapse, failure, treatment after default) และผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ใช้ยาแบบ CAT 4
4. เพื่อศึกษาผลการรักษาของผู้ป่วยวัณโรคที่รักษาด้วยระบบยา CAT 2 (relapse, failure, treatment after default) และผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ใช้ยาแบบ CAT 4
5. เพื่อศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการรักษาวัณโรคของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่รักษาด้วยระบบยา CAT 2 (relapse, failure, treatment after default) และผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ใช้ยาแบบ CAT 4 เช่น ข้อมูลส่วนตัว, โรคประจำตัว, ประวัติการรักษา, การแพทย์, ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา, ความร่วมมือในการใช้ยา

รูปแบบของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective

study) โดยการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 และผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2544 - 30 กันยายน 2548 ณ กลุ่มวัณโรค สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จาก

1. แผ่นประวัติจากการรักษาผู้ป่วย (Tuberculosis treatment card/TB card / TB 01)
2. ทะเบียนประวัติผู้ป่วย รบ 1 ก 04 (TB register / TB 03)
3. ทะเบียนบันทึกผลการชันสูตรเสมหะ (Tuberculosis laboratory register/TB 05)

การวิเคราะห์ข้อมูล

โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จ SPSS ในการช่วยวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะของข้อมูล เช่น ร้อยละ และใช้สถิติเชิงวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของตัวแปรต้นและตัวแปรตาม

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ลักษณะของข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2545-2549 มีผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรคด้วยระบบยา CAT 2 มีจำนวน 235 ราย โดยแบ่งเป็นเพศชาย 173 ราย (73.6%) และเพศหญิง 62 ราย (26.4%) ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรค ด้วยระบบยา CAT 4 มีจำนวน 74 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 47 ราย (63.5%) และเพศหญิง 27 ราย (36.5%) ผู้ป่วยส่วนมากจะมีอายุระหว่าง 35-44 ปี โดยมีเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ตารางที่ 1)
2. ประวัติการเจ็บป่วย จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้น มีประวัติการได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อนทั้งหมด โดยผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 ส่วนมากเคยได้รับระบบยา CAT 1 มา

แล้ว ส่วนผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 ส่วนมากเคยได้รับทั้งระบบ CAT 1 และ CAT 2 มาแล้ว

3. ประวัติการรักษา จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 มีผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนประเภท ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (relapse) มากที่สุดจำนวน 105 ราย รองลงมา ประเภทผู้ป่วยรักษาล้มเหลว (failure) จำนวน 61 ราย และผู้ป่วยขาดยากลับมารักษาซ้ำ (treatment after default) จำนวน 54 ราย ส่วนผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 ส่วนมากจะเป็นผู้ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยระบบยา CAT 1 มาก่อน (ตารางที่ 2)

3.1 การรักษาโดยมีผู้สังเกตการณ์กินยา จะพบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (ผู้ป่วยที่ใช้ระบบยา CAT 2 หรือผู้ป่วยที่ใช้ระบบยา CAT 4) ส่วนมากจะกินยาเองโดยไม่มีผู้สังเกตการณ์กินยา

3.2 อาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยารักษาวัณโรค เนื่องจากการใช้ยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 จะใช้ระยะเวลาในการรักษาที่นาน อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจะมากกว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 แต่เกิดขึ้นไม่มาก ผู้ป่วยส่วนมากสามารถทนต่ออาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ การที่ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำในการใช้ยา และเห็นความสำคัญในการรักษาโรค จะทำให้ผู้ป่วยสามารถที่จะทนยาจนครบระยะเวลาที่กำหนดได้

3.3 ความสม่ำเสมอในการมารับยา พบว่าผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 มีความไม่สม่ำเสมอในการมารับยา มากกว่า ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 ประมาณ 10 %

4. ผลการตรวจรักษาทางห้องปฏิบัติการ พบว่าผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 และผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 มี ผลการ

ตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้นของการรักษาเดือนที่ 2 (3) (Sputum conversion rate) ร้อยละ 52.8, 41.9 ตามลำดับ และผลการตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดของการรักษาคิดเป็นร้อยละ 52.8, 48.6 ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

5. การทดสอบความไวของยาต่อเชื้อ พบว่า ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 ส่วนมากยังมีความไวต่อยาที่รักษาอยู่ (ตารางที่ 6) ส่วนผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 พบว่ามีการดื้อต่อยา 2 ชนิดมากที่สุด (ตารางที่ 5)

6. ผลการรักษา เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยที่มารับบริการตรวจรักษาที่กลุ่มวัณโรค เป็นผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาอยู่ในเขตกรุงเทพฯ ฯ และผู้ที่ย้ายมาจากต่างจังหวัดเข้ามาทำงานในเขตกรุงเทพฯ ฯ อีกทั้งผู้ป่วยส่วนมากมีอาชีพรับจ้าง ทำให้การรักษามีอัตราการโอนย้าย และการขาดยาค่อนข้างสูง ผู้ป่วยบางรายมีที่อยู่ไม่เป็นหลักแหล่ง บางรายไม่ให้เบอร์โทรศัพท์ในการติดต่อ การที่ผู้ป่วยขาดยาไม่มารับการรักษา ทำให้การติดตามผู้ป่วยให้กลับมารักษาค่อนข้างยาก สำหรับผลการรักษาผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมด 235 รายมีอัตราการรักษาหาย 131 ราย (55.8%) ล้มเหลวจากการรักษา 54 ราย (23.0%) ขาดยามากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน 30 ราย (12.8%) โอนออกระหว่างการรักษา 13 ราย (5.5%) รักษาครบ 4 ราย (1.7%) และ ตายระหว่างการรักษา 3 ราย (1.3%) และ ผลการรักษาผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมด 74 รายมีอัตราการรักษาหาย 36 ราย (48.6%) ล้มเหลวจากการรักษา 15 ราย (20.3%) ขาดยามากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน 11 ราย (14.9%) โอนออกระหว่างการรักษา 6 ราย (8.1%) กำลังรักษาอยู่ 4 ราย (5.1%) และตายระหว่างการรักษา 4 ราย (2.7%) (ตารางที่ 3)

7. ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 มีผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษา ทั้งหมด 54 ราย (23.0%)

และผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 มีผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษา ทั้งสิ้น 15 ราย (20.3%) ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ส่วนมากจะมีอายุ 35-44 ปี บางรายมีโรคอื่นร่วมด้วย และมีอาการแสดงของโรคค่อนข้างมาก โดยมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษา พบว่าเป็นผู้ป่วยที่ติดต่อยา 4 ขนาน ผลการตรวจเสมหะก่อนการรักษาพบเชื้อจำนวนมากมี AFB 3+ และมีแผลโพรงที่ปอด

8. ผลการรักษาผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 ที่รักษาล้มเหลวหรือไม่พร้อมในการรักษา เช่น มารับยาไม่สม่ำเสมอ หรือมีโรคประจำตัว เป็นปัญหาที่ต้องหาแนวทางในการแก้ไขต่อไป ซึ่งในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ที่ล้มเหลวต่อการรักษา ผลการเพาะเชื้อเสมหะพบผล AFB + เสมอ และผลการทดสอบความไวของยาต่อเชื้อพบว่าติดต่อยาทุกตัว การรักษาคือการให้ยาไอโซไนอะไซด์ไปตลอดชีวิตพร้อมทั้งให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องเพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อเท่านั้น

9. การศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการรักษา จากการศึกษาจะพบว่า ปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยวัณโรคทั้ง 2 กลุ่ม ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ได้แก่

9.1 ประวัติการมีโรคประจำตัวของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติการติดเชื้อ HIV หรือมีประวัติการติดยาเสพติด ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ควรจะมีการดูแลและการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง เพราะจากการศึกษาพบว่า มีอัตราการล้มเหลวจากการรักษา และการขาดยามากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวหรือมีโรคประจำตัวโรคอื่น ถ้าผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้นของการรักษายังไม่เปลี่ยนจากบวกเป็นลบ ควรจะมีการพิจารณาสูตรยาที่เหมาะสมในการรักษาต่อไป

9.2 ความสม่ำเสมอในการมารับยารักษาวัณโรคจากการศึกษา ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะพบว่า ความสม่ำเสมอในการมารับยารักษาวัณโรค เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญมากและมีผลต่อการรักษา ผู้ป่วยที่มารับยาไม่สม่ำเสมอ จะมีอัตราการรักษาหายมากกว่าผู้ป่วยที่มารับยาไม่สม่ำเสมออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

9.3 ผลทดสอบความไวของยาต่อเชื้อกับผลการตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้นของการรักษาเดือนที่ 2, 3 และผลการตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่มีการติดต่อยาหลายขนาน อัตราการเปลี่ยนเสมหะจากบวกเป็นลบ และอัตราการรักษาหายจะน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีความไวของยาต่อเชื้อ หรือมีการติดต่อยาน้อยขนานกว่า

9.4 ประเภทของผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 กับผลการรักษาของผู้ป่วย จากการศึกษาจะพบว่า ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (relapse) มีอัตราการรักษาหายมากกว่า ผู้ป่วยรักษาล้มเหลว (failure) และผู้ป่วยขาดยากลับมารักษาซ้ำ (treatment after default) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้ง 3 ประเภทนี้มีอัตราการรักษาหายที่ไม่สูงมากนัก คือผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ มีอัตราการรักษาหายร้อยละ 65.7 ผู้ป่วยรักษาล้มเหลว มีอัตราการรักษาหายร้อยละ 39.4 และผู้ป่วยขาดยากลับมารักษาซ้ำ มีอัตราการรักษาหายร้อยละ 48.1 (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ การใช้ยาในระบบยา CAT 2 ยังได้ผลดีอยู่ เพราะผู้ป่วยเคยหายจากการรักษามาแล้วแต่กลับเป็นซ้ำ การรักษาต้องเฝ้าระวังในเรื่องความสม่ำเสมอในการมารับยาและให้ผู้ป่วยเห็นความสำคัญของการทานยาและการรักษา ส่วนผู้ป่วยที่รักษาล้มเหลว ส่วนมากเป็นผู้ป่วยที่เคยล้มเหลวจากการรักษาด้วยระบบยา CAT 1 มาก่อน และผู้ป่วยขาดยากลับมารักษาซ้ำ เป็นผู้ป่วยที่อาจมีปัญหาเพราะทานยาไม่สม่ำเสมอ แล้วขาดยาไปเกิน 2

เดือน กลับมาตรวจรักษาซ้ำ เสมหะเป็นบวก เชื้อวัณโรค มีโอกาสดี้อย่าแล้วก็ได้ การรักษาด้วยระบบยา CAT 2 จึงเสมือนเป็นการเพิ่มยาฉีดคือสเตรปโตมัยซิน เข้าไปอีก 1 ชนิด ซึ่งตามหลักการรักษานั้น ไม่ควรเพิ่มยาที่ละชนิด ในการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีแนวโน้มว่าจะเป็นวัณโรค ดี้อย่า ดังนั้นในกรณีนี้การรักษาจึงควรพิจารณาสูตรยาที่เหมาะสมต่อไป สิ่งที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยที่ขึ้น ทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 คือ ผู้ป่วยทุกราย ควรส่งเสมหะเพาะเชื้อ และหาค่าความไวของยาต่อเชื้อ ก่อนการรักษาเสมอ ผลของความไวของยาต่อเชื้อ ควรใช้วิธีการที่ได้ผลเร็วเพื่อแพทย์จะได้ใช้เป็นข้อมูล ประกอบการพิจารณาในการรักษาต่อไป เมื่อให้การ รักษาครบ 3 เดือน ควรส่งเสมหะย้อมสี AFB อีก 2 ครั้ง และควรมี Collect sputum 1 ครั้ง ถ้าผลเสมหะยังเป็น

บวกครั้งใด ครั้งหนึ่ง ให้หยุดยา 2-3 วัน แล้วส่งเก็บ เสมหะใหม่ เพื่อให้ได้ผลที่น่าเชื่อถือมากที่สุด หลังจาก ที่ส่งเสมหะแล้วค่อยให้การรักษาต่อไปตามระบบยา CAT 2 เมื่อทราบผลการเพาะเชื้อ ทดสอบความไวของยาต่อเชื้อ ก็นำมาประกอบการรักษาได้ การเปลี่ยนระบบยาในการ รักษาใหม่เมื่อทราบว่าเชื้อดี้อย่าที่เคยได้รับมาแล้ว โดย ให้เพิ่มยารักษาวัณโรคขนานอื่นที่ไม่เคยใช้มาก่อนอย่าง น้อย 3 ขนานแล้วคอยติดตามผลการรักษาผู้ป่วยอย่าง ใกล้ชิดและต่อเนื่อง

9.5 การศึกษาในเรื่องของผู้ป่วยที่รักษาโดยมี ผู้สังเกตการณ์กินยา กับไม่มีผู้สังเกตการณ์กินยา พบว่ากลุ่ม ตัวอย่างที่มีผู้สังเกตการณ์กินยามีจำนวนน้อยไม่มากพอ ที่จะแสดงให้เห็นความแตกต่างในการรักษา ผลการ รักษาที่ได้ไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 1 อายุและเพศของผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 และระบบยา CAT 4

ผู้ป่วยวัณโรคขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2				ผู้ป่วยวัณโรคขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4			
อายุ (ปี)	เพศ		รวม	อายุ (ปี)	เพศ		รวม
	ชาย	หญิง			ชาย	หญิง	
15-24 ปี	12	5	17	15-24 ปี	2	5	7
	5.1%	2.1%	7.2%		2.7 %	6.8 %	4.5 %
25-34 ปี	36	19	55	25-34 ปี	7	5	12
	15.3%	8.0%	23.4%		9.4 %	6.8 %	16.2 %
35-44 ปี	58	14	72	35-44 ปี	19	7	26
	24.7%	5.7%	30.6%		25.7 %	9.4 %	35.1 %
45-55 ปี	40	9	49	45-55 ปี	11	8	19
	17.0%	3.8%	20.9%		14.9 %	10.8 %	25.7 %
มากกว่า 55 ปี	27	15	42	มากกว่า 55 ปี	8	2	10
	11.5%	6.4%	17.9%		10.8 %	2.7 %	13.5 %
รวม	173	62	235	รวม	47	27	74
	73.6%	26.4%	100.0%		63.5 %	36.5 %	100.0 %

ตารางที่ 2 ผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษาแยกตามประเภทของผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบ ยา CAT 2

ประเภทของผู้ป่วย ที่ขึ้นทะเบียนรักษา ด้วยระบบยา CAT 2	สรุปผลการรักษา (การจำหน่าย) ผู้ป่วยวันโรค						รวม
	รักษาหาย (Cure)	รักษาครบ (Complete)	ตาย (Die)	ล้มเหลว (Failure)	ขาดยา มากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน	โอนออก	
ผู้ป่วยรักษาล้มเหลว (Failure)	24 39.4%	2 3.3%	1 1.6%	27 44.3%	6 9.8%	1 1.6%	61 100.0%
ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (Relapse)	69 65.7%	- -	1 0.9%	19 18.1%	9 8.6%	7 6.7%	105 100.0%
ผู้ป่วยขาดยากลับมา รักษาซ้ำ (TAD)	26 48.1%	2 3.7%	1 1.9%	6 11.1%	14 26.0%	5 9.2%	54 100.0%
อื่นๆ	12 80.0%	- -	- -	2 13.3%	1 6.7%	- -	15 100.0%
รวม	131 55.8%	4 1.7%	3 1.3%	54 23.0%	30 12.8%	13 5.5%	235 100.0%

* ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 Chi-Square = 42.107 df = 15 $P < 0.001$

ตารางที่ 3 ผลการรักษาผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาวันโรคด้วยระบบยา CAT 2 / CAT 4

ผลการรักษา	ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษา ด้วยระบบยา CAT 2		ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษา ด้วยระบบยา CAT 4	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
รักษาหาย (Cure)	131	55.8	36	48.6
รักษาครบ (Complete)	4	1.7	-	-
ตาย (Die)	3	1.3	2	2.7
ล้มเหลว (Failure)	54	23.0	15	20.3
ขาดยา มากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน (Default)	30	12.8	11	14.9
โอนออก (Transfer out)	13	5.5	6	8.1
กำลังรักษาอยู่	-	-	4	5.4

ตารางที่ 4 ผลการตรวจรักษาทางห้องปฏิบัติการผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 / CAT 4

ผลการตรวจรักษาทางห้องปฏิบัติการ	ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2		ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4	
	จำนวน		ร้อยละ	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
1. ผลการตรวจเสมหะก่อนการรักษา				
AFB 3 +	111	47.2	51	68.9
AFB 2 +	98	41.7	22	28.4
AFB 1 +	10	4.3	1	1.4
Negative	16	6.8	-	-
2. เมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้นของการรักษาเดือน 2(3)				
AFB 3 +	23	9.7	12	16.2
AFB 2 +	28	11.9	23	31.1
AFB 1 +	34	14.5	4	5.4
Negative	124	52.8	31	41.9
ไม่ทราบผลการตรวจเสมหะ	26	11.1	4	5.4
3. ผลการตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษา				
AFB 3 +	12	5.1	2	2.7
AFB 2 +	20	8.5	12	16.2
AFB 1 +	22	9.4	3	4.1
Negative	131	55.7	36	48.6
ไม่ทราบผลการตรวจเสมหะ	50	21.3	21	28.4

หมายเหตุ : ข้อมูลที่ไม่ทราบผลการตรวจเสมหะจะเป็นข้อมูลของผู้ป่วยที่ ตาย, ขาดยา โอนออกระหว่างการรักษาหรือ กำลังรักษาอยู่

ตารางที่ 5 ผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษาแยกตามผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยารักษาวัณโรคของผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4

ผลการทดสอบ ความไวของเชื้อ ต่อยารักษาวัณโรค พบว่าผู้ป่วยวัณโรค มีการดื้อต่อยา	ผลการรักษา (การจำหน่าย) ผู้ป่วยวัณโรค						รวม
	รักษาหาย (Cure)	ตาย (Die)	ล้มเหลว (Failure)	ขาดยา มากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน (Default)	โอนออก (Transfer out)	กำลัง รักษาอยู่	
HR	18 25.0%	-	-	1 1.4%	3 4.2%	-	22 30.6%
HRS	5 6.9%	1 1.4%	1 1.4%	4 5.6%	1 1.4%	2 2.8%	14 19.4%
HRE	8 11.1%	-	5 6.9%	2 2.8%	2 2.8%	1 1.4%	18 25.0%
HRES	4 5.6%	1 1.4%	9 12.5%	3 4.2%	-	1 1.4%	18 25.0%
รวม	35 47.9%	2 2.8%	15 21.1%	10 14.1%	6 8.5%	4 5.6%	72 100.0%

* ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 Chi-Square = 37.523 df = 20 P = 0.01

* ไม่ทราบข้อมูลจำนวน 2 ราย

ตารางที่ 6 ผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษาแยกตามผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยารักษาวัณโรคของผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2

ผลการทดสอบ ความไวของเชื้อ ต่อยารักษาวัณโรค พบว่าผู้ป่วยวัณโรค มีการดื้อต่อยา	ผลการรักษา (การจำหน่าย) ผู้ป่วยวัณโรค						รวม
	รักษาหาย (Cure)	รักษาครบ (Complete)	ตาย (Die)	ล้มเหลว (Failure)	ขาดยา มากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน	โอนออก	
H	39 75.0%	1 1.9%	-	2 3.8%	8 15.4%	2 3.8%	52 100.0%
R	6 66.7%	2 22.2%	-	1 11.1%	-	-	9 100.0%
E	2 66.7%	-	-	-	1 33.3%	-	3 100.0%
S	4 44.4%	-	1 11.1%	2 22.2%	1 11.1%	1 11.1%	9 100.0%

ตารางที่ 6 ผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษาแยกตามผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยารักษาวัณโรคของผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 (ต่อ)

ผลการทดสอบ ความไวของเชื้อ ต่อยารักษาวัณโรค พบว่าผู้ป่วยวัณโรค มีการดื้อต่อยา	ผลการรักษา (การจำหน่าย) ผู้ป่วยวัณโรค						รวม
	รักษาหาย (Cure)	รักษาครบ (Complete)	ตาย (Die)	ล้มเหลว (Failure) (Default)	ขาดยา มากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน	โอนออก	
HR	6 18.2%	-	1 3.0%	22 66.7%	3 9.1%	1 3.0%	33 100.0%
HRS	-	-	-	11 4.7%	-	-	11 100.0%
HRE	6 42.9%	-	-	6 42.9%	2 14.2%	-	14 100.0%
HRES	4 26.7%	-	1 6.7%	7 46.7%	3 2.0%	-	15 100.0%
ไม่ได้ทดสอบความ ไวต่อยา	16 55.2%	1 3.4%	-	3 10.3%	5 17.2%	4 13.8%	29 100.0%
ไวต่อยาทุกตัว	48 80.0%	-	-	-	7 11.7%	5 8.3%	60 100.0%
รวม	131 55.8%	4 1.7%	3 1.3%	54 23.0%	30 12.8%	13 5.5%	235 100.0%

* ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 Chi-Square = 166.017 df = 45 P < 0.001

สรุปผลการศึกษา

วัณโรคยังเป็นโรคติดต่อที่ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษาที่ต่อเนื่องการรักษาจะได้ผลต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยเป็นสำคัญ องค์การอนามัยโลกได้ตั้งเป้าหมายของการควบคุมวัณโรคที่ดีต้องมีอัตราการรักษาหายได้ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 85 โดยเฉพาะผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะบวก รายใหม่ แต่ปัจจุบันการควบคุมวัณโรคในประเทศกำลังพัฒนาได้ผลไม่ดีขึ้น สาเหตุที่สำคัญคือมีอัตราการรักษาหายต่ำ จากรายงานขององค์การอนามัยโลกเมื่อปี พ.ศ. 2548 พบว่า ประเทศไทยจัดอยู่ในลำดับที่ 17 ของประเทศที่มีปัญหาด้านวัณโรคจึงเป็นสิ่งสำคัญที่หน่วยงาน

ทางการแพทย์ควรหาแนวทางในการแก้ไข เช่น การควบคุมการแพร่ระบาดของวัณโรค, การดูแลรักษาและการเฝ้าระวัง

โครงการนี้ได้ศึกษาประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 และ CAT 4 ณ กลุ่มวัณโรค สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปีงบประมาณ 2545 - 2548 ผลการศึกษาพบว่า

การรักษาผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 2 และการรักษาผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยระบบยา CAT 4 มีอัตราการรักษาหายต่ำ ซึ่งการรักษาผู้ป่วยให้

หายนั้นมีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้อง ทั้งจากตัวผู้ป่วยและจากการรักษา ผู้ป่วยต้องให้ความร่วมมือในการรักษา และการรักษาจะต้องมีระบบการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้อย่างต่อเนื่อง ควรมีการเพาะเชื้อทดสอบความไวของยาต่อเชื้อในผู้ป่วยทุกรายที่มีประวัติการรักษามาก่อน รวมทั้งในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อยาหลายขนาน ผู้ป่วยที่มีปัญหาในการรักษาต้องมีระบบการให้การศึกษาที่เข้มแข็ง และให้ผู้ป่วยมีการทานยาโดยมีผู้สังเกตการกินยาเป็นเจ้าหน้าที่สาธารณสุข เพื่อให้มีอัตราการรักษาหายมากขึ้น

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการประเมินติดตามผลการรักษาผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ดื้อยาและรักษาหายแล้ว ควรมีการติดตามอย่างต่อเนื่อง โดยให้กลับมาตรวจร่างกายต่อทุก 6 เดือน ซึ่งในทางปฏิบัติจริงผู้ป่วยมักจะไม่สามารถตรวจตามนัดจริง ยกเว้นบางรายมีอาการจึงจะมาตรวจ

2. การรักษาวัณโรคต้องใช้ระยะเวลาในการรักษาที่นาน ดังนั้นระบบการให้คำปรึกษาให้ผู้ป่วยเข้าใจในเรื่องของโรคและการรักษา รวมทั้งการใช้ยา เป็นเรื่องสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยเกิดความร่วมมือในการใช้ยาและการรักษา รวมทั้งการประชาสัมพันธ์ การให้สุศึกษา การสื่อทำความเข้าใจกับผู้ป่วยที่เข้มขัน จะช่วยเพิ่มความร่วมมือจากผู้ป่วยได้มาก และที่สำคัญคือ การเร่งรัดขยายการรักษาภายใต้กลวิธี DOTS ที่ถือว่าดีที่สุดขณะนี้ให้ครอบคลุมผู้ป่วยให้มากที่สุด จะช่วยในการติดตามการรักษาของผู้ป่วยได้และเพิ่มอัตราการรักษาหาย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาวิจัยขอขอบคุณนายแพทย์สมบัติ แทนประเสริฐสุข ผู้อำนวยการสำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และ แพทย์หญิงศรีประพาเนตรนิยม หัวหน้ากลุ่มวัณโรค ที่ให้การสนับสนุน

การศึกษาวิจัยเรื่องนี้ รวมทั้งเจ้าหน้าที่ห้องทะเบียนทุกท่านที่ช่วยในการค้นหาข้อมูลทำให้งานวิจัยเรื่องนี้สำเร็จลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. 2003. The growing burden of tuberculosis: global trends and interaction with the HIV epidemic. Arch Intern Med 2003;163:1009-1021.
2. Kocabas A, Burgut R, Seydaoglu G. Factors of smear positive pulmonary tuberculosis patients in Turkey. Tuberc Lung Dis 1995 ; 76 supp (12) : 79.
3. Lambegts-van Weczenbeek CSB. Drug resistance tuberculosis, European Respiratory Monograph. European Respiratory Journal LTD, Sheffred, UK. 1997;298-326.
4. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1996;2:10-15.
5. Mitchison DA. Reponse of patients with initial drug resistance to short-course chemotherapy. Bull Int Union against Tuberc 1985;60:38-39.
6. Pablos-Mendes A, Raviglione MC, Laszlo A, et.al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994-1997. N Engl J Med 1998;338:1641-1649.
7. Tuberculosis Division. Communicable Disease Department. Management of tuberculosis, Modified WHO Modules of managing tuberculosis at district level, 2545.
8. World Health Organization. Tuberculosis Fact Sheet No 104. Revised August 2002.
9. World Health Organization, Global Tuberculosis Programme. TB Groups at Risk, WHO Report on the tuberculosis epidemic 1996. The Netherlands: Koninklijke Van Poll, 1996.

10. World Health Organization Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/ TB 194. 178. Geneva, 1994:5-6.
11. WHO, Geneva/IUATLD/Paris. Guideline for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:72-89.
12. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2541.
13. อีรวัดน์ วลัยเสถียร, ผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาแบบ MDR-TB ของศูนย์วัณโรค เขต 5 นครราชสีมา. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2541;19:217-222.



การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างลักษณะทางคลินิกของ การติดเชื้อ *Mycobacterium avium* complex และ *Mycobacterium tuberculosis* ชนิดแพร่กระจาย ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มาด้วยอาการไข้เรื้อรัง

อรรณวุฒิ คีสมโชค พ.บ.*

วันดี ไตรภพสกุล พ.บ.*

สุชาติ ปันจยสิทธิ์ ปร.ด.**

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

** ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ *Mycobacterium avium* complex (MAC) และ *Mycobacterium tuberculosis* (TB) ชนิดแพร่กระจายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มาด้วยอาการไข้เรื้อรัง และ/หรือ มีอาการที่เข้าได้กับวัณโรค ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และ เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก ระหว่างการติดเชื้อแบบแพร่กระจายจากเชื้อทั้ง 2 เพื่อเป็นแนวทางในการวินิจฉัยการติดเชื้อดังกล่าว

รูปแบบการวิจัย: การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา

ผลการศึกษา: ในช่วงระหว่างเดือนมิถุนายน 2543 - เมษายน 2546 มีผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปี ที่ติดเชื้อ HIV และ มีอาการไข้เรื้อรัง และ/หรือ มีอาการที่เข้าได้กับวัณโรค ได้รับการเจาะเลือดเพื่อเพาะเชื้อด้วยเครื่อง BACTEC 9120 จำนวน 199 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 13.1) และ ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 5.0) ทั้ง 2 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและ ลักษณะทางคลินิกเหมือนกัน ยกเว้นอาการไอมีเสมหะและความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกที่พบได้มากกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC จะมีแนวโน้มที่จะมาพบแพทย์

ซ้ากว่า และ พบภาวะซีด (ฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัม/ดล.) และ จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม. ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบการติดเชื้อร่วมในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อ *Salmonella enteritidis* มีผู้ป่วยกลุ่มละ 1 คนที่มีการติดเชื้อทั้ง MAC และ TB ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC จะได้รับการรักษาทั้งแบบ MAC และ/หรือ วัณโรค ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB จะได้รับการรักษาแบบวัณโรค ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะถูกส่งต่อหรือไม่ทราบผลการรักษา เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างการติดเชื้อทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า อาการไอมีเสมหะและความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกจะมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย ในขณะที่ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัม/ดล. และ จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม. จะมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย แต่เมื่อวิเคราะห์การถดถอยแบบ multiple logistic แล้วพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างลักษณะทางคลินิกทั้ง 4 กับการติดเชื้อ MAC หรือ TB ชนิดแพร่กระจาย

สรุป : การติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย เป็นการติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบได้ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV มีลักษณะทางคลินิกที่ไม่จำเพาะ และ แยกได้ยากจากการติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย แต่จะนึกถึงการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายมากขึ้นในรายที่มีความผิดปกติทางโลหิตวิทยาารวม ได้แก่ ภาวะซีดและจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อย

Abstract: Deesomchok A*, Thripopskul W*, Punjaisee S**. A comparative study of the clinical manifestations between disseminated *Mycobacterium avium* complex infection and disseminated *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-infected patients presented with prolonged fever. Thai J Tuberc Chest Dis and Crit Care 2006;27:231-241.

* Department of Medicine, Faculty of Medicine, ** Department of Medical Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand 50200

Objective: To study the prevalence of disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) and *Mycobacterium tuberculosis* (TB) infection in HIV-infected patients presented with prolonged fever and/or had compatible symptoms with tuberculosis in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital and to compare the clinical manifestations between them.

Study design: Descriptive retrospective study.

Results: During June 2000 - April 2003, one hundred and ninety-nine HIV-infected patients with age more than 15 years who presented with prolonged fever and/or had compatible symptoms with tuberculosis were taken blood cultures with BACTEC 9120. Disseminated MAC and TB infection were diagnosed in twenty-six cases (13.1 %) and ten cases (5.0%), respectively. Both groups had similar baseline characteristics and clinical manifestations, except productive cough and chest x-ray abnormalities were more significantly found in patients with disseminated TB infection,

while trend of delayed medical seeking, anemia (Hb < 8 g/dL) and leucopenia (WBC < 4,000 cells/mm³) were more significantly found in patients with disseminated MAC infection. There was co-infection in both groups, mostly *Salmonella enteritidis*. One patient in each group was diagnosed with both disseminated MAC and TB infections. Patients with disseminated MAC infection were treated as MAC and/or TB, while patients with disseminated TB infection were treated as TB. Most of the patients were transferred or the treatment results were not available. When comparing with the two infections, productive cough and chest x-ray abnormalities were associated with disseminated TB infection; while anemia and leucopenia were associated with disseminated MAC infection. However, multiple logistic regression analysis did not show any independent association between both infections with the four clinical manifestations.

Conclusion: Disseminated MAC infection, the opportunistic infection in HIV-infected patients, has non-specific clinical manifestations and is unable to distinguish from disseminated TB infection. However, we should consider disseminated MAC infection in cases with hematological abnormalities such as anemia and leucopenia.

บทนำ

เนื่องจากส่วนหนึ่งของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) จะมาพบแพทย์ด้วยอาการไข้เรื้อรังซึ่งเป็นปัญหาทั้งในด้านการวินิจฉัยและการรักษา เพราะมีการวินิจฉัยแยกโรคค่อนข้างมาก ต้องใช้ทรัพยากรมากในการวินิจฉัย และ บางรายก็ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่นอนได้ ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้า และ ต้องได้รับการรักษาแบบครอบคลุม (empirical treatment) ซึ่งอาจทำให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยและญาติได้ เช่น เกิดผลข้างเคียงจากยา หรือ มีการแพร่กระจายของเชื้อ เป็นต้น

ได้มีการศึกษาสาเหตุของไข้เรื้อรังในผู้ที่ติดเชื้อ HIV ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ พบว่าเกิดจากการติดเชื้อ *Mycobacterium avium* complex (MAC) มากที่สุด^{1, 2} รองลงมาเป็น การติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* (TB)² ซึ่งการวินิจฉัยเพื่อแยกโรคระหว่างการติดเชื้อ MAC และ TB ค่อนข้างยากในเวชปฏิบัติ

เนื่องจากมีอาการทางคลินิกที่ใกล้เคียงกัน และ ต้องอาศัยการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจซึ่งต้องใช้เวลาในการยืนยันการวินิจฉัย

จากการศึกษาในประเทศไทย พบว่าลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อ MAC ในเด็กที่ติดเชื้อ HIV ได้แก่ ไข้เรื้อรัง น้ำหนักลด ต่อมน้ำเหลืองโต ตับม้ามโต ถ่ายเหลวซิด และ เม็ดเลือดขาวในเลือดน้อย³ ในขณะที่ลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อ TB ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ได้แก่ ไข้ต่ำๆ ไอ น้ำหนักลด ต่อมน้ำเหลืองโต ภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด (pancytopenia) และ รอยปื้นในปอด (lung infiltrates)⁴ และได้มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC จะมีน้ำหนักลด จำนวนเม็ดเลือดขาวและ CD₄ lymphocyte ในเลือดที่น้อยกว่า และ มีระดับ aminotransferase (SGOT, SGPT) และ alkaline phosphatase ที่มาก

กว่า ในขณะที่พบรอยโรคในปอดได้มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB²

เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เป็นจำนวนมากในเขตภาคเหนือของประเทศไทย และ คาดว่าน่าจะมีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MAC อยู่ด้วย ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจาย และ ลักษณะทางคลินิกจากการติดเชื้อทั้ง 2 ดังกล่าว เพื่อเป็นแนวทางในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างการติดเชื้อทั้ง 2 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มาด้วยอาการไข้เรื้อรัง และ/หรือ มีอาการที่เข้าได้กับวัณโรค ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และ เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกระหว่างการติดเชื้อแบบแพร่กระจายจากเชื้อทั้ง 2 เพื่อเป็นแนวทางในการวินิจฉัยการติดเชื้อดังกล่าว

วิธีการดำเนินการวิจัย

เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยทำการรวบรวมผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปี ที่ติดเชื้อ HIV และ มารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในช่วงระหว่างเดือนมิถุนายน 2543 ถึง เมษายน 2546 ด้วยอาการไข้เรื้อรัง และ/หรือ มีอาการที่เข้าได้กับวัณโรค และ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจายจากการเพาะเชื้อในเลือดด้วยเครื่อง BACTEC 9120 ขึ้นเชื้อ *Mycobacteria* และ พิสูจน์ชนิดของเชื้อ *Mycobacteria* ทั้ง 2 ด้วยวิธี PCR-REA (polymerase chain reaction - restriction enzyme analysis) ในกรณีที่ขึ้นเชื้อ *Mycobacterium avium* และ *Mycobacterium intracellulare* จะได้รับ

การตรวจยืนยันต่อด้วย dot blot hybridization ด้วย probe MV 222 และ MI231⁵

ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่นำมารวบรวม ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน (อายุ เพศ ที่อยู่ ระยะการติดเชื้อ HIV การติดเชื้อฉวยโอกาส และการได้รับยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส) อาการ อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ภาพรังสีทรวงอก การติดเชื้อร่วม การรักษา และ ผลการรักษา โดยข้อมูลที่ได้จากการรวบรวมจะถูกนำมาวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา และ เปรียบเทียบทางสถิติด้วยวิธี independent *t*-test หรือ Mann Whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ Chi-squared test หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ และ regression analysis สำหรับการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกกับการติดเชื้อทั้ง 2

ผลการศึกษา

ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มาด้วยอาการไข้เรื้อรัง และ/หรือ มีอาการที่เข้าได้กับวัณโรค ได้รับการเจาะเลือดเพื่อเพาะเชื้อด้วยเครื่อง BACTEC 9120 จำนวน 199 ราย พบว่าเพาะขึ้นเชื้อ MAC หรือ TB จำนวน 36 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับร้อยละ 18.1 แยกเป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 13.1) และติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 5.0) สามารถทำการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนและบัตรตรวจผู้ป่วยนอกได้ทั้งหมด 35 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย จำนวน 25 ราย และ ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย จำนวน 10 ราย ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 35 รายนั้น เกือบทั้งหมด (33 ราย) มีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดเชียงใหม่ มีอายุเฉลี่ย 32.6 ปี (SD 6.4 ปี มีช่วงอายุระหว่าง 22-48 ปี) และ เป็นเพศชาย 19 ราย และ เพศหญิง 16 ราย (อัตราส่วน 1.2 : 1) โดยพบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความ

แตกต่างกัน ทั้งอายุ เพศ ระยะของการติดเชื้อ HIV การติดเชื้อฉวยโอกาสทั้งปฐมภูมิและทุติยภูมิ (ตารางที่ 1) ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาส และ การได้รับยาป้องกัน

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจาย

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>M. avium complex</i> จำนวน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>M. tuberculosis</i> จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนผู้ป่วย	25 ราย	10 ราย
อายุเฉลี่ย	33.5 ± 6.7 ปี	30.3 ± 5.3 ปี
ช่วงอายุ	23 - 48 ปี	22 - 38 ปี
เพศชาย	13 (52)	6 (60)
ระยะของการติดเชื้อ HIV		
AIDS	17 (68)	8 (80)
Symptomatic HIV	8 (32)	2 (20)
ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาส		
Penicilliosis	9 (36)	1 (10)
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	6 (24)	1 (10)
Salmonella sepsis	4 (16)	1 (10)
CMV retinitis	4 (16)	0
Cryptococcosis	2 (8)	4 (40)
Tuberculosis	0	2 (20)
Toxoplasmosis	1 (4)	0
การได้รับยาป้องกันแบบปฐมภูมิ		
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	16 (64)	5 (50)
การได้รับยาป้องกันแบบทุติยภูมิ		
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	6 (24)	1 (10)
Fungal infection	10 (40)	4 (40)

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจายจะมีแนวโน้มที่จะมาพบแพทย์เร็วกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงต่างๆ ที่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจายจะมีอาการไอมีเสมหะ (ร้อยละ 70) และ มีความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอก (ร้อยละ 90) มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2 และ 3)

ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายจะมีแนวโน้มที่จะพบภาวะซีด (ค่าฮีโมโกลบินเฉลี่ย เท่ากับ 7.5 กรัม/ดล. กับ 9.2 กรัม/ดล., $p = 0.054$) และ มีจำนวนเม็ดเลือดขาวเฉลี่ยน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ พบมีภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด (ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัม/ดล. จำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม. และ เกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ลบ.มม., pancytopenia) จำนวน 4 ราย ในขณะที่ไม่พบภาวะ

ดังกล่าวในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย ส่วน ไม่พบมีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางการทดสอบการทำหน้าที่ของตับ (liver function test) ที่ 4)

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจาย

ลักษณะทางคลินิก	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>M. avium complex</i> จำนวน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>M. tuberculosis</i> จำนวน (ร้อยละ)
ระยะเวลาเฉลี่ยที่มีอาการ	32.6 ± 32.9 วัน	19.9 ± 15.5 วัน
ระยะเวลามัธยฐานที่มีอาการ	21 วัน	14 วัน
ช่วงระยะเวลาที่มีอาการ	3-150 วัน	4-60 วัน
0-2 สัปดาห์	12 (48)	7 (70)
2-4 สัปดาห์	7 (28)	2 (20)
มากกว่า 4 สัปดาห์	6 (24)	1 (10)
อาการและอาการแสดง		
ไข้ (มากกว่า 38 °ซ)	24 (96)	10 (100)
น้ำหนักลด	20 (80)	6 (60)
ปวดท้อง	10 (40)	3 (30)
ถ่ายเหลว	18 (72)	7 (70)
เหลือง	0	0
ตับโต	10 (40)	3 (30)
ม้ามโต	10 (40)	4 (40)
ไอมีเสมหะ*	8 (32)	7 (70)
ไอไม่มีเสมหะ	6 (24)	2 (20)
เหนื่อย	6 (24)	3 (30)
ต่อมน้ำเหลืองที่คอโต	13 (52)	5 (50)

* $p = 0.04$

ตารางที่ 3 ภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจาย

ภาพรังสีทรวงอก	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>M. avium complex</i> จำนวน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>M. tuberculosis</i> จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนผู้ป่วยที่พบความผิดปกติ*	12 (48)	9 (90)
Infiltration	9 (75)	8 (89)
Infiltration + Adenopathy	1 (8)	1 (11)
Infiltration + Effusion	2 (17)	0

* $p = 0.022$

ตารางที่ 4 ผลการตรวจเลือดของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจาย

ผลการตรวจเลือด	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>M. avium complex</i> จำนวน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>M. tuberculosis</i> จำนวน (ร้อยละ)
ระดับฮีโมโกลบิน		
ค่าเฉลี่ย (กรัม/ดล.)	7.5 ± 2.3	9.2 ± 1.8
น้อยกว่า 8 กรัม/ดล.*	15 (60)	1 (10)
จำนวนเม็ดเลือดขาว		
ค่าเฉลี่ย (เซลล์/ลบ.มม.)**	3,951 ± 2,866	10,691 ± 9,060
น้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม.***	18 (72)	2 (20)
จำนวนเกล็ดเลือด		
ค่าเฉลี่ย (ต่อ ลบ.มม.)	292,200 ± 174,382	286,500 ± 122,139
น้อยกว่า 100,000/ลบ.มม.	4 (16)	1 (10)
ภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด	4 (16)	0
ระดับ albumin		
ค่าเฉลี่ย (กรัม/ดล.)	2.8 ± 0.7	3.2 ± 0.7
น้อยกว่า 3 กรัม/ดล.	13 (52)	5 (50)
ระดับ alkaline phosphatase		
ค่าเฉลี่ย (ยูนิต/ลิตร)	262.7 ± 203.0	220.2 ± 112.5
มากกว่า 200 ยูนิต/ลิตร	14 (56)	5 (50)
ระดับ aminotransferase เกล็ดเลือด (ยูนิต/ลิตร)		
Aspartate aminotransferase (SGOT)	57.3 ± 36.4	97.6 ± 90.2
Alanine aminotransferase (SGPT)	34.0 ± 30.0	38.9 ± 33.0
ระดับ total bilirubin (TB)		
ค่าเฉลี่ย (มก./ดล.)	1.1 ± 1.1	1.5 ± 2.4
มากกว่า 3 มก./ดล. และ อัตราส่วน direct/total bilirubin > 50%	2 (8)	1 (10)
ระดับ direct bilirubin (DB)		
ค่าเฉลี่ย (มก./ดล.)	0.6 ± 0.7	1.0 ± 2.0

* p = 0.007, ** p = 0.018, *** p = 0.005

สำหรับการตรวจย้อมเชื้อ พบว่ามีผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย 5 ราย (ร้อยละ 50) และ ที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย 7 ราย (ร้อยละ 28) ที่พบเชื้อ AFB จากเสมหะ และ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายย้อมพบเชื้อ AFB จากการตรวจอุจจาระ 6

ราย และ ไช้กระดูก 5 ราย ส่วนการเพาะเชื้อจากเสมหะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายขึ้นเชื้อ *Mycobacterium avium complex* จำนวน 4 ราย และ *Mycobacterium tuberculosis* 1 ราย ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจายเพาะเชื้อจากเสมหะไม่

ขึ้นเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* แต่เพาะเชื้อขึ้น *Mycobacterium avium* complex จำนวน 1 ราย

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีการติดเชื้อร่วม โดยส่วนใหญ่ จะเป็นการติดเชื้อ *Salmonella enteritidis* (7 ใน 10 ราย ในกลุ่มที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย และ 2 ใน 3 ราย ในกลุ่มที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย) ที่เหลือ เป็นการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Escherichia coli* อย่างละ 1 ราย และ พบ *Strongyloides larva* ในอุจจาระ 1 ราย ในกลุ่มที่ ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย และ เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* 1 ราย ในกลุ่มที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย

มีผู้ป่วย 16 ราย (ร้อยละ 64) ในกลุ่มที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย และ 7 ราย (ร้อยละ 70) ใน กลุ่มที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจายที่ได้รับการรักษา โดย ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะได้รับการรักษาก่อนที่จะทราบการ วินิจฉัยสุดท้าย ซึ่งในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่ กระจายจะได้รับการรักษาทั้งแบบวัณโรค แบบ MAC หรือ ทั้งแบบวัณโรคร่วมกับ MAC ในขณะที่ผู้ป่วยที่ ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจายจะได้รับการรักษาแบบ วัณโรค แต่เนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้ป่วย (ประมาณร้อยละ 70 ของทั้ง 2 กลุ่ม) จะถูกส่งต่อไปรักษาต่อที่โรงพยาบาล ใกล้บ้านหรือขาดการติดต่อ จึงทำให้ไม่สามารถทราบผล การรักษาที่แน่นอน (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 การรักษาและผลการรักษาของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจาย

การรักษาและผลการรักษา	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>M. avium</i> complex จำนวน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ <i>M. tuberculosis</i> จำนวน (ร้อยละ)
การรักษา		
แบบวัณโรค	5 (20)	7 (70)
แบบ MAC	6 (24)	0
ทั้งวัณโรคและ MAC	5 (20)	0
ผลการรักษา		
ดีขึ้น	1 (4)	0
เสียชีวิต	6 (24)	3 (30)
ส่งต่อหรือไม่ทราบผล	18 (72)	7 (70)

นอกจากนี้ เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย และ การติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย โดยการวิเคราะห์ทีละตัวแปร (univariate analysis) พบว่า อาการไอมีเสมหะ และ ความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอก จะมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย ในขณะที่ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8

กรัม/ดล. และ จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม. จะมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย แต่เมื่อนำมาทำการวิเคราะห์การถดถอยแบบ multiple logistic แล้วพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างลักษณะทางคลินิกทั้ง 4 กับการติดเชื้อ MAC หรือ TB ชนิดแพร่กระจาย (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกกับการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย เมื่อเปรียบเทียบกับ การติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย

ลักษณะทางคลินิก	Odd ratio	95% confidence interval	ค่า p
มีความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอก	0.10	0.01 - 0.93	0.022
อาการไอมีเสมหะ	0.20	0.04 - 0.99	0.040
ระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม.	10.31	1.74 - 62.5	0.005
ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัม/ดล.	13.51	1.47 - 125.0	0.007

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่ามีการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ในเขตภาคเหนือของประเทศไทย โดยพบร้อยละ 13.1 และ 5.0 ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไข้เรื้อรัง และ/หรือมีอาการที่เข้าได้กับวัณโรค ซึ่งมีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มีอาการไข้เรื้อรังจากหลายสถาบันในประเทศไทย ที่พบการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายร้อยละ 2.2 - 24.0 และ การติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจายร้อยละ 6.7 - 20.2⁶ โดยการติดเชื้อ MAC จะเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มาด้วยอาการไข้เรื้อรัง ส่วนการติดเชื้อ TB จะเป็นสาเหตุที่พบได้รองลงมา² และ ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจายจะอยู่ในช่วงอายุในวัยทำงาน (20-50 ปี) และ มีการติดเชื้อ HIV ในระยะเอดส์เต็มขั้น (AIDS defining illness)

ลักษณะทางคลินิกจากการติดเชื้อทั้ง 2 ส่วนใหญ่จะไม่มี ความแตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายจะมาพบแพทย์ช้ากว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย (ระยะเวลามัธยฐาน 21 วัน ในกลุ่มที่ติดเชื้อ MAC และ 14 วัน ในกลุ่มที่ติดเชื้อ TB) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราชที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายจะมีอาการไข้อยู่ในช่วงระหว่าง 21-90 วัน (ระยะเวลายามัธยฐาน 35 วัน)²

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจายจะมีการไอมีเสมหะ และ มีความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกได้มากกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายจะพบมีความผิดปกติทางโลหิตวิทยา (ซีด และ จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อย) ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราช² แต่อาการ น้ำหนักลด ถ่ายเหลว ตับม้ามโต และ ความผิดปกติในการทำหน้าที่ของตับที่มีรายงานพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายนั้นไม่พบจากการศึกษา^{2,7-8}

ความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกจะพบได้มากกว่าในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย โดยมีลักษณะ รอยปื้น (infiltration) และ รอยปื้นร่วมกับต่อมน้ำเหลืองโต (adenopathy) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Putong และคณะ ที่พบลักษณะรอยปื้นร้อยละ 54.2 ต่อมน้ำเหลืองโตร้อยละ 12.5 และ โพรงฝี (cavitation) ร้อยละ 5.6⁴ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายจะพบความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกเป็นก้อน (nodule) รอยปื้น โพรงฝี และ ต่อมน้ำเหลืองโต⁹

เนื่องจากการติดเชื้อ MAC และ TB ชนิดแพร่กระจายในการศึกษานี้ วินิจฉัยได้จากการเพาะเชื้อในเลือด ซึ่งนอกเหนือจากการเพาะเชื้อจากในเลือดแล้ว ยังสามารถตรวจพบเชื้อจากการย้อม AFB ได้จากเสมหะ

อุจจาระ ไช้กระดูก ต่อม้ำเหลือง และ ตับ นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มยังพบมีการติดเชื้อร่วม โดยส่วนใหญ่จะเป็นการติดเชื้อ *Salmonella enteritidis* และ ยังพบการติดเชื้อร่วมกันระหว่างเชื้อ MAC และ *Mycobacterium tuberculosis* อีกกลุ่มละ 1 คน

แต่เดิมการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายเป็นไปค่อนข้างยาก เนื่องจากไม่มีลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะ ประกอบกับต้องอาศัยการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจต่างๆ รวมทั้งเลือด ซึ่งต้องใช้เวลานานมากกว่า 6 สัปดาห์ในการวินิจฉัย ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยจึงอาจให้การรักษาแบบครอบคลุมไปก่อนตามที่แพทย์นึกถึงมากที่สุดจากลักษณะทางคลินิกต่างๆ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มที่ติดเชื้อ MAC จะได้รับการรักษาทั้งแบบวัณโรค (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol) แบบ MAC (clarithromycin ร่วมกับ ethambutol หรือ ciprofloxacin/ofloxacin) หรือทั้งแบบวัณโรคและ MAC ร่วมกัน แต่เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกส่งตัวกลับไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลใกล้บ้านหรือขาดการติดต่อจึงทำให้ไม่ทราบผลลัพธ์ของการรักษา แต่มีรายงานการศึกษาในต่างประเทศพบว่าระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐาน (median survival time) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายที่ไม่ได้รับการรักษา (4 เดือน) จะน้อยกว่า เมื่อเทียบกับในกลุ่มที่ได้รับการรักษา (8 เดือน) และ ในกลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อ MAC (11 เดือน)¹⁰

นอกจากนี้ยังได้ทำการวิเคราะห์ที่ละตัวแปร ถึงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกกับการติดเชื้อ MAC หรือ TB ชนิดแพร่กระจาย พบว่า ภาวะชืดและจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อยมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจาย ในขณะที่อาการไอมีเสมหะและความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกจะมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย แต่

เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยแบบ multiple logistic แล้วไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กัน ซึ่งมีการศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มีอาการไข้เรื้อรังในประเทศไทย พบว่าผู้ป่วยที่มีจำนวน CD_4 lymphocyte น้อยกว่า 50 เซลล์/ลบ.มม. มีประวัติการติดเชื้อ *Penicillium jevoveci* มีประวัติการติดเชื้อ *Salmonella* และ ถ่ายเหลว จะทำให้นึกถึงการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายมากขึ้น¹¹

สรุป

การติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายเป็นการติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบได้ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV ที่มีลักษณะทางคลินิกที่ไม่จำเพาะ และ แยกได้ยากจากการติดเชื้อ TB ชนิดแพร่กระจาย แต่จะนึกถึงการติดเชื้อ MAC ชนิดแพร่กระจายมากขึ้นในรายที่มีความผิดปกติทางโลหิตวิทยา รวม ได้แก่ ภาวะชืดและจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อย

เอกสารอ้างอิง

1. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human Immunodeficiency Virus-associated fever of unknown origin: A study of 70 patients in the United States and review. Clin Infect Dis 1999; 28: 341-345.
2. Suwanagool S, Kolladarungkri T, Leelarasamee A, Chuenarom V, Jearanaissilavong J, Chaiprasert A. Prolonged fever due to *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease in advanced HIV infection: A public health concern. J Med Assoc Thai 1998; 81: 893-905.
3. Phongsamart W, Chokephaibulkit K, Chaiprasert A, Vanprapa N, Chearskul S, Lolekha R. *Mycobacterium avium* complex in HIV-infected Thai children. J Med Assoc Thai 2002; 85 (Suppl 2): S682-689.
4. Putong NM, Pitisuttithum P, Supanaranond W, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection among HIV/AIDS patients in Thailand: Clinical manifestations

- and outcomes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33: 346-351.
5. สุชาติ ปันจยสิทธิ์, อรรถวุฒิ ดีสมโชค, พิเชษฐ์ อักษร, ธนพันธ์ ชันธนิก, วรวุฒิ โฆวัชรกุล, เนาวรัตน์ กันยานนท์. ระบาดวิทยาโมเลกุลของเชื้อ *Mycobacterium avium* ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์. รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ชุดโครงการวัณโรค; 2547.
6. Chuchottaworn C, Sathapatayawongs B, Tansuphsawadikul S, Suwanagool S, Kantipong P, Pornchapoonthavee S. Prevalence of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in Thai AIDS patients. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 643-647.
7. Pettipher CA, Karstaedt AS, Hopley M. Prevalence and clinical manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in South Africans with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2068-2071.
8. Hsieh SM, Hung CC, Chen MY, Hsueh PR, Chang SC, Luh KT. Clinical features and outcome in disseminated mycobacterial disease in AIDS patients in Taiwan. *AIDS* 1998; 12: 1301-1307.
9. Jones D, Havlir DV. Nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patient. *Clin Chest Med* 2002; 23: 665-674.
10. Horsburgh CR Jr, Havlik JA, Ellis DA, et al. Survival of patients with acquired immune deficiency syndrome and disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with and without antimycobacterial chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 557-559.
11. Chaiwarith R, Supparatpinyo K, Punjaisee S, Kotarathitum V, Sirisanthana T. Prolonged fever in Human Immunodeficiency Virus-infected adult patients in Northern Thailand. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2005; 22: 103-110.



Are cough peak expiratory flow and cuff leak test good predictors for extubation outcome?

Nampetch Kovatana M.D.*

Phunsup Wongsurakiat M.D.**

**Thonburi Hospital*

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

Abstract : Prediction of extubation outcome is controversial. There is no good predictor of extubation outcome so far.

Hypothesis : Cough strength, measured by cough peak flow (CPF), and laryngeal edema, measured volumetrically by cuff leak test (CLT), could accurately predict extubation outcome.

Method : Intubated patients who were about to be extubated were studied. The best of three cough peak flows, measured with peak flowmeter, and cuff leak volumes, defined as the difference between the mean expiratory tidal volume while the cuff around the endotracheal tube was inflated and deflated were recorded with other weaning parameters and demographic data.

Result : Fifty-one patients were studied. There were 12 unsuccessful extubations. There was no difference in age, gender, duration of intubation and presenting diseases between the patients with successful and the patients with unsuccessful extubations. The CPF of patients with unsuccessful extubations was significantly lower than those of successful extubations (85.77 ± 35.86 L/min vs 60.83 ± 41.82 L/min, $p = 0.048$). The best cut-off value of CPF to predict extubation outcome was 55 L/min, with the sensitivity and specificity of 84.6% and 66.7% respectively. The rapid shallow breathing index of patients with successful extubation was significantly lower than those of unsuccessful extubation (66.36 ± 18.48 vs 78.67 ± 14.47 , $p = 0.04$). The CLT of patients with successful and unsuccessful extubations was not significantly different.

Conclusion : Cough strength as measured by CPF may be a predictor of extubation outcome.

บทคัดย่อ : น้ำเพชร กอวัฒนา* และ พูนทรัพย์ วงศ์สุรเกียรติ์** Are cough peak expiratory flow and cuff leak test good predictors for extubation outcome? วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2549;27:243-251.

* โรงพยาบาลธนบุรี **ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราช

บทนำ : เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีดัชนีที่ดีที่สุดที่จะใช้ทำนายผลของการถอดท่อช่วยหายใจการศึกษาจึงเกิดขึ้นเพื่อหาตัวชี้วัดที่จะใช้ทำนายว่าการถอดท่อช่วยหายใจในแต่ละครั้งจะมีโอกาสสำเร็จหรือล้มเหลวมากกว่ากัน

สมมุติฐาน : การวัดความแรงของการไอโดยวัดจาก cough peak flow (CPF) ร่วมกับการประเมินการบวมของลาริงซ์ซึ่งวัดจาก cuff leak volume (CLV) จะสามารถทำนายผลของการถอดท่อช่วยหายใจได้

วิธีวิจัย : ทำการวัดค่า cough peak flow และ cuff leak volume ในผู้ป่วยที่กำลังจะถอดท่อช่วยหายใจสำหรับค่า CPF หาโดยให้ผู้ป่วยไอผ่านท่อช่วยหายใจซึ่งต่อ peak flowmeter แล้วใช้ค่าที่ดีที่สุด 3 ครั้ง ส่วน CLV ได้จากผลต่างระหว่าง expired tidal volume ขณะที่ inflate cuff และ deflate cuff นอกจากนี้ยังเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ระยะเวลาที่ใส่ท่อช่วยหายใจ การวินิจฉัยโรค และผลลัพธ์ของการถอดท่อช่วยหายใจ

ผลลัพธ์ : มีผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งสิ้น 51 คน มีผู้ที่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจใหม่ทั้งสิ้น 12 คน และที่ถอดท่อช่วยหายใจสำเร็จ 39 คน ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันในด้านอายุ เพศ ระยะเวลาของการใส่ท่อช่วยหายใจ หรือสาเหตุของโรค ในทั้ง 2 กลุ่ม แต่พบว่าค่า CPF ในกลุ่มที่ถอดท่อช่วยหายใจไม่สำเร็จนั้นต่ำกว่าในกลุ่มที่ถอดท่อช่วยหายใจได้สำเร็จอย่างมีนัยสำคัญ (85.77 ± 35.86 L/min และ 60.83 ± 41.82 L/min, $p = 0.048$) พบว่าค่าที่เหมาะสมที่สุดในการนำไปใช้ทำนายผลของการถอดท่อช่วยหายใจคือ 55 L/min ซึ่งมีความไวและความจำเพาะอยู่ที่ 84.6% และ 66.7% ตามลำดับ ส่วนค่า CLV นั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทั้ง 2 กลุ่ม

สรุป : การวัดแรงในการไอโดยใช้ค่า CPF น่าจะสามารถนำมาใช้ทำนายผลของการถอดท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยได้

Background

The process of weaning from mechanical ventilation includes two steps. The first is liberation from the ventilator and the latter is removal of endotracheal tube. The outcome of discontinuation of mechanical ventilation in critically ill patients is difficult to predict.¹⁻³ Some studies demonstrated that conventional weaning parameters, which are good for predicting

combined liberation and extubation outcomes, are not useful for predict extubation outcomes.^{4,5}

The data of recent study suggested that cough peak expiratory flow (CPF) which measured cough strength objectively is associated with extubation outcome, morbidity and mortality.⁶ Cuff leak test is the other one that was demonstrated to predict extubation failure from laryngeal edema.^{7,8}

This study was aimed to evaluate the association between CPF and cuff leak test with extubation outcome.

Material and Methods

Patients

Patients receiving mechanical ventilation via an endotracheal tube in critical respiratory care unit (RCU), medical ICU and medical wards of Siriraj Hospital between March 2004 and December 2004 who had been decided to extubate by their attending physicians were recruited into this study. Weaning was depended on their physicians. We did not involve in their weaning and other management. Patients were excluded from this study if they were being extubated to comfort care (no plan for reintubation) and could not follow the instructions.

Measurement

The following data of each patient were collected: age, sex, duration of endotracheal intubation, presenting diseases, rapid shallow breathing index (RSBI; respiratory rate divided by tidal volume), hemoglobin within 3 days before extubation, spontaneous breathing trial (SBT) modality, cuff leak volume, cough peak flow, extubation outcome and causes of extubation failure. Extubation failure was defined to the reintubation within 72 hours after extubation or need of non-invasive ventilation.

Cough peak expiratory flow (CPF)

Endotracheal suction was done fifteen

minutes before the procedure. The patients were asked to cough into a peak flowmeter (Vitalograph®) that placed with the endotracheal tube via mini bacterial/viral filter (Vitalograph®) and connector. Patients were positioned at 30 to 45° and coached by the investigator to cough through the equipment by three attempts. The best of three attempts was recorded as cough peak expiratory flow (CPF).

Cuff leak test (CLT)

After CPF was recorded, cuff leak volume was measured. The measurements were done while the patients receiving volume targeted, assist-control mode of mechanical ventilation. When the cuff around the endotracheal tube was in its usual position, the average values of six breaths expired tidal volumes were recorded. Then the cuff was deflated and the expired tidal volumes were recorded again. The difference of these two values was the cuff leak volume.

The results of these measurements were not known by attending physicians or other caregivers of the patients. All the management including the decision to extubate or reintubate were of the decision of the attending physicians.

Statistical Analysis

There is no known normative data for CPF in this population. Accordingly, a receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed from the data to find out the optimum cut-off value of the CPF. This value was used to categorize CPF in

the final analysis.

The main outcome of interest was extubation failure or success. Risk ratio (RR) were computed as the measure of the strength of association between the predictive variables and the binary outcome of interest. Multivariate logistic regression and stratified analyses were used to adjust for confounders, assess effect modifiers, and identify variables that independently predicted extubation outcome. Comparisons of median values were made using nonparametric methods (Mann-Whitney tests). For grouped data, Chi-square and/or the Fisher exact test were used in comparing differences in proportion between two groups and deriving p values. The analyses were facilitated by use of the SPSS 11.5 and MedCalc program; $p < 0.05$ was used to signify statistical significance. All of the p values were two-sided.

Results

There were 51 patients who met eligible criteria and contributed extubation. 43 patients were admitted in RCU and ICU, 8 patients were admitted in medical wards. The age ranged from 16-92 years (mean \pm SD, 61.8 ± 19.9 years; Table1) with 58.8 per cent of patients were men and 41.2 per cent were women. The reasons for their admission and intubation were COPD exacerbation in 7 patients, pneumonia in 23 patients, congestive heart failure or volume overload in 8 patients, infected bronchiectasis in 3 patients, sepsis in 7 patients, neuromuscular disease in 1 patient and airway protection in 10

patients. Patients were intubated for a median of 7 days (range, 1 to 27 days); 39 patients were weaned by T-piece, and 12 patients were weaned by pressure support ventilation. The mean hemoglobin of all patients was 10.33 ± 1.73 g/dL.

There was no statistical difference in age, sex, duration of intubation day, mode of weaning and presenting diseases among patients with successful extubation and extubation failure as shown in Table 1.

The CPF of the studied patients ranged from 0 to 195 L/min. By the ROC curve, the optimum threshold value of the cough CPF in this population was 55 L/min with the sensitivity and specificity 85% and 67% respectively in predicting extubation failure (Figure 1). The cuff leak volumes were measured in 43 patients with the values ranged from 18 to 400 ml. The cuff leak test could not be done in 8 patients because they used pressure cycled ventilators (Bird's ventilator). There was no statistically significant difference between cuff leak volume of the successful extubation group and extubation failure group (Table1). Overall, patients with $CPF \leq 55$ L/min were 5.3 times as likely to fail as those with $CPF > 60$ L/min (RR, 5.3; 95%CI 1.9 to 14.8; $p = 0.001$) (Table 2).

The mean value of cuff leak volume of the successful extubation group and extubation failure group were 233.9 and 251.7 respectively. The ranges of RSBI in all patients were 34 to 100 and the mean was 69.25.

Twelve patients were classified as extubation failures. These included 9 patients who had been reintubated within 72 hours after first extubation and 3 patients who needed non-invasive positive pressure ventilators (NIPPV). The reasons for reintubation and NIPPV were stridor due to airway edema ($n = 3$), hypoxia ($n = 5$), inability to protect airway ($n = 2$) and CO_2 retention ($n = 2$).

The mean RSBI was higher in extubation failure than in extubation success group (78.7 ± 14.5 vs 66.36 ± 18.48 , $p = 0.04$). Multivariate logistic regression analysis found that CPF was the only variable that was associated with extubation outcome ($p = 0.33$). However, the risk of failure of those with $\text{RSBI} > 70$ and $\text{CPF} \leq 55$ L/min is 7.6 times of those with $\text{RSBI} \leq 70$ and $\text{CPF} \leq 55$ L/min (95% CI 1.1 to 52.6) (Table 2)

Discussion

The result of this study demonstrated the association between the cough peak flow that measured cough strength and the extubation outcome in critically-ill medical patients. This study found that there was no statistically significant association between the cuff leak volume and extubation outcome.

The association between cough strength and endotracheal extubation outcomes has been demonstrated in some previous studies.^{5,6,9} However, there was only one study used an objective, reproducible measure of cough strength.⁶

The strength of the association between cough strength and extubation outcomes observed in the previous study (RR 5.1) is similar to this study (RR 5.3) in spite of some differences in the devices for cough strength measurement. Besides, the cut off value of the cough peak flow in this study (55 L/min) is close to the value in the previous study (60 L/min). The similarity of the results of both studies lends credence to the validity of our hypothesis.

In the univariate analysis, RSBI was another index that was significantly different between successful extubation and extubation failure. RSBI is one of the indices used universally for a predictor of weaning outcome. Although some studies suggested that RSBI is also a predictor for extubation outcome^{6,10}, recent studies demonstrated that it is not helpful to predict extubation outcome.^{4,5} In the result of this study, when multivariate logistic regression were computed, the RSBI was not significantly statistical different between both groups. It may be because all enrolled patients had the values of $\text{RSBI} < 105$ so the difference of two groups was not seen. However, the risk of failure of those with $\text{RSBI} > 70$ and cough $\text{CPF} \leq 55$ L/min is higher than that of those with $\text{RSBI} \leq 70$ and $\text{CPF} \leq 55$ L/min. This result suggests that RSBI is an effect modifier but not an independent predictor for extubation outcome.

The cuff leak volume, that suggest for laryngeal edema, and some studies found to be an

extubation outcome,^{7,8} is not a predictor for extubation in this study. Possible explanations are the small sample size and relatively large number of missing data. This study supports the result of recent study that there was no effect of hemoglobin concentration to extubation outcomes whether hemoglobin concentration < 10 mg/dl or not.

Twenty-three per cent of extubation failure including the patients who needed NIPPV was high compared with the previous study.⁶ The reason that we included the patients who needed NIPPV in failure group is due to the unavailability of NIPPV in most of the hospitals in Thailand. If the failures replicated at other centers, reintubation

may be done.

Maximal voluntary cough is effort dependent. Failure to generate a strong cough may reflect simple lack of cooperation or effort in addition to insufficient muscle strength. However, the patients who did not attempt to cough on prompting were excluded from this study because it is unclear as to whether such patients understood the instruction. These patients either had underlying dementia or were unable to follow commands due to concurrent encephalopathy. So the voluntary CPF cannot be used in all patients.

In conclusion, CPF is an objective parameter for extubation outcome in critically-ill medical patients who can follow physician's command.

Table 1 Selected patient characteristics of the subjects stratified by extubation outcome

Variables	Total	Extubation success	Extubation failure	P-value
Sex	51	39	12	0.17
male	30	25	5	
female	21	14	7	
Age	61.76±19.88 (70;16-92)	59.95±19.97 (69;16-86)	67.67±19.24 (71;33-92)	0.23
Hemoglobin (g/dL)	10.33±1.73 (10.1;5.5-16.6)	10.48±1.72 (10.2;7.4-16.6)	9.89±1.76 (10.1;5.5-12.5)	0.3
Mode of weaning				0.89
T-piece	39	30	9	
Pressuve support ventilation	12	9	3	
CPF	79.9±38.4 (75;0-195)	85.77±35.86 (80;25-195)	60.83±41.82 (50;0-140)	0.02
≤ 55	14	6	8	
> 55	37	33	4	
CLT	238.0±126.7 (279;18-400)	233.9±122.4 (264;21-400)	251.7±146.4 (303;18-400)	0.6

Table 1 Selected patient characteristics of the subjects stratified by extubation outcome (Continued)

Variables	Total	Extubation success	Extubation failure	P-value
Duration of intubation (d)	7.96±6.25(7;1-27)	7.97±6.45(6;1-27)	7.92±5.81(7;1-21)	0.87
RSBI	69.25±18.26 (70;34-100)	66.36±18.48 (66;34-93)	78.67±14.47 (80;57-100)	0.04
Disease category				0.3
airway	32	26	6	
non-airway	19	13	6	
Ward				0.92
ICU	43	33	10	
non-ICU	8	6	2	

Table 2 Stratum specific for extubation failure among patients with CPF ≤ 55 L/min compared to CPF > 55 L/min across selected stratified variables

Variables	Patients (No.)	Risk ratio	95%CI
RSBI			
> 70	23	7.6	1.1 - 52.6
≤ 70	28	2.8	0.4 - 18.9
Age			
≥ 70 y	26	4.0	0.9 - 16.8
< 70 y	25	7.9	1.9 - 33.1
Hemoglobin level			
< 10 g/dL	17	3.3	0.7 - 16.2
≥ 10 g/dL	34	7.2	1.7 - 29.8
Cuff leak volume			
< 280 mL	22	6.4	0.8 - 51.3
≥ 280 mL	21	10.0	1.4 - 70.0

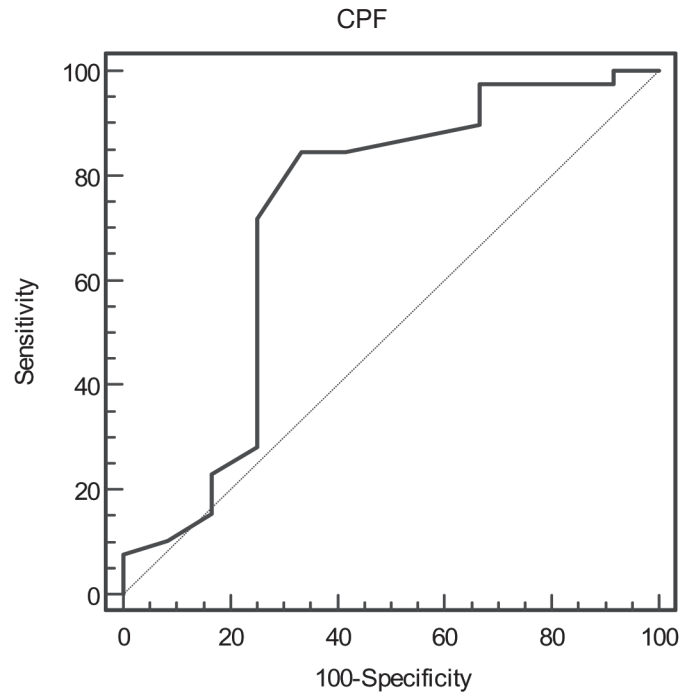


Figure 1 ROC curve for cough peak flow (CPF) and extubation outcome (area under the ROC curve = 0.720)

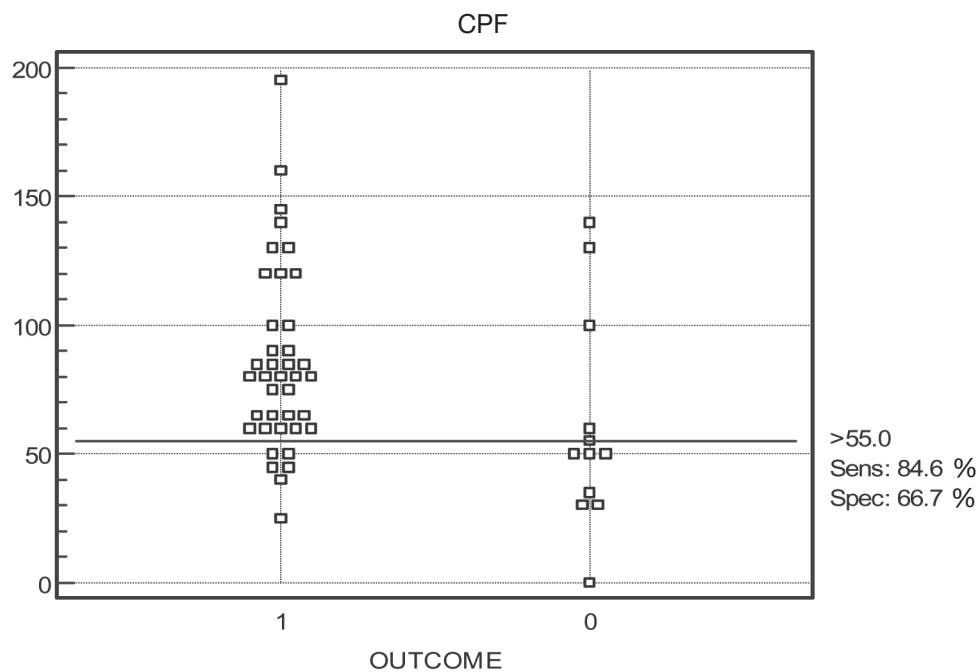


Figure 2 Interactive dot diagram for cough peak flow (CPF) and extubation outcome

References

1. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1991;324:1445-1450.
2. Chatila W, Jacob B, Guagliione D, et al. The unassisted respiratory rate: tidal volume ratio accurately predicts weaning outcome. *Am J Med* 1996;101:61-67.
3. MacIntyre NR. Evidence-based guideline for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001;120:375s-395s.
4. Lee KH, Hui KP, Chan TB, et al. Rapid shallow breathing (frequency-tidal volume ratio) did not predict extubation outcome. *Chest* 1994;105:540-543.
5. Kamiees M, Raju P, De Girolamo A, et al. Predictors of extubation outcome in patients who have passed a trial of spontaneous breathing. *Chest* 2001;120:1262-1270.
6. Sumina M, Salam A, Khamiees M, et al. Cough peak flow and extubation outcomes. *Chest* 2003;124:262-268.
7. De Bast Y, De Backer D, Moraine JJ, et al. The cuff leak test to predict failure of tracheal extubation for laryngeal edema. *Intensive Care Med* 2002;28:1276-1272.
8. Miller RL, Cole RP. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor. *Chest* 1996;110:1035-1040.
9. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, et al. Implication of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1530-1536.
10. Ravi RT, Susan LB, et al. Predictors of successful extubation in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1562-1566.

ว่า



Respiratory muscle function in COPD patients at Siriraj Hospital

Suphagaphan Ratanamaneechat, M.D.*

Wanchai Dejsomritrutai, M.D.**

** Department of Preventive and Social Medicine*

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

Abstract: The pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) involves not only the airway but also the respiratory muscles.

This study was conducted to determine the correlation between respiratory muscle function and various factors including disease severity, frequency of exacerbation, sensation of dyspnea, exercise performance and nutritional status. The correlation between the respiratory muscle function measured by sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) and standard maximal inspiratory pressure (MIP) was also studied.

This cross-sectional study was done in 69 stable COPD patients who attended to COPD clinic at Siriraj Hospital during the year 2005. The diagnosis and disease severity categorization were based on clinical and spirometric parameters. Demographic and clinical data of the subjects were retrieved by chart review and questionnaire interview. Nutritional status was assessed by the anthropometric data including body weight, height, body mass index (BMI), triceps skin fold thickness, mid-arm circumference and calculated mid-arm muscle area. Spirometry, respiratory muscle and handgrip strength were performed as well as six-minute walk test unless contraindicated. BODE score was calculated from BMI, FEV₁% of predicted, MMRC scale and distance walked in six minutes.

Sixty-four of 69 subjects were males (92%). Mean age (SD) was 72.1 (7.4) years. Subjects were classified according to the severity into mild (31.9%), moderate (30.4%), severe (23.2%) and very severe (14.5%) COPD. The study revealed significant correlation between maximal inspiratory pressure (PImax) and MMRC scale ($r=-0.30$, $p=0.02$), distance walked in 6 min ($r=0.42$, $p=0.001$), handgrip strength ($r=0.57$, $p<0.001$) and BODE score ($r=-0.30$, $p=0.03$). The associations between PImax and BMI ($r=0.24$, $p=0.07$) and mid-arm muscle area ($r=0.22$, $p=0.09$) were borderline significant. There was no significant correlation between PImax and FEV₁% predicted ($r=0.14$, $p=0.28$). The relationship between PImax and disease exacerbation was not significant. Comparison between the two techniques of PImax measurement showed significant correlation ($r=0.70$, $p<0.0001$).

Respiratory muscle strength is associated with peripheral muscle function, sensation of dyspnea, six-minute walk performance and the BODE index. No correlation to the degree of airway obstruction was observed. SNIP test may be used as an alternative to MIP for the assessment of respiratory muscle function.

บทคัดย่อ : ศุภกาพันธุ์ รัตนมณีฉัตร*, วันชัย เดชสมฤทธิฤทัย**. กล้ามเนื้อหายใจในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2549;27:253-264.

*ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม,** สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่า พยาธิสภาพของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้นนอกจากเป็นที่ระบบการหายใจแล้วยังมีผลต่อหลายระบบในร่างกาย รวมถึงกล้ามเนื้อหายใจ กล้ามเนื้อร่างกายอื่นๆ อันเนื่องมาจากกลไกการอักเสบ

การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังทุกระดับความรุนแรงจำนวน 69 คน ที่ได้รับการรักษาที่คลินิกโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรงพยาบาลศิริราช เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง กล้ามเนื้อหายใจ และปัจจัยต่างๆ อาทิ ความรุนแรงของโรค โดยดูค่า FEV₁, การกำเริบของโรค, ความสามารถในการออกกำลังกาย, ความรู้สึกละอ้อย, กล้ามเนื้อร่างกายอื่นๆ (peripheral muscle function-handgrip strength) และ ภาวะทางโภชนาการ รวมถึงเปรียบเทียบวิธีการวัดความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหายใจ 2 วิธี

พบว่าความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหายใจเข้า (PI max) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับความรู้สึกละอ้อย (MMRC scale) ($r=-0.30$, $p=0.02$), ความสามารถในการเดินใน 6 นาที (6MWD)($r=0.42$, $p=0.001$), handgrip strength ($r=0.57$, $p<0.001$) และ BODE score ($r=-0.30$, $p=0.03$) ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง PI max กับค่า FEV₁, การกำเริบของโรค, ภาวะทางโภชนาการ นั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ วิธีการวัดความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหายใจเข้า โดย sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) และ standard maximal inspiratory pressure (MIP) นั้นมีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกัน ($r=0.70$, $p<0.0001$).

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diagnoses in patients who attended to Siriraj Hospital with respiratory symptoms. The pathology of COPD involves not only airways, but also other multi-systems¹⁻³ including respiratory^{3,4} and peripheral muscles^{2,5,6} as the consequences of inflammatory process.

In general, the diagnosis and severity categorization of COPD were determined by spirometric parameters i.e. FEV_1 , FEV_1/FVC . From the previous studies, respiratory muscle function^{2,4} and peripheral muscle strength² revealed some positively correlation. Other factors associated with the disease severity such as exercise performance, body mass index, fat free mass, serum albumin, BODE index, and quality of life⁷⁻¹⁰ have been assessed, but has not been done to our patients at Siriraj COPD clinic.

In this study, we focused on respiratory muscle function particularly maximal inspiratory pressure (PImax) in our COPD patients. There are several methods to measure respiratory muscle function including non-invasive test that is simple, and usually available compared to invasive test that is more accurate but difficult to perform.^{11,12} Standard maximal inspiratory pressure (MIP) and sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) are non-invasive tests to measure maximal inspiratory pressure. The former is used conventionally, good for sequential measurements in trained patients

but underperformance is common. The latter is a new alternative method which is easier to perform especially in those without cooperation or having orofacial problem.

The objectives of the present study were as follows: (1) to determine the correlation between respiratory muscle function and some factors such as disease severity, disease exacerbation, exercise performance, sensation of dyspnea, body mass index, fat free mass (estimated by mid-arm muscle mass area), serum albumin and peripheral muscle function. (2) to determine the correlation between respiratory muscle function and spirometric values. (3) to determine the correlation between two techniques to measure respiratory muscle function, i.e. standard maximal inspiratory pressure (MIP) and sniff nasal inspiratory pressure (SNIP).^{13,14}

Methods

Subjects

This cross-sectional study was performed between August and November 2005. COPD patients who attended to COPD clinic at Siriraj Hospital were recruited. The diagnosis of COPD was based on the recommendation of Thoracic Society of Thailand¹⁵ i.e. age >45 years, a compatible clinical features, pulmonary function test indicating irreversible airflow obstruction: $FEV_1/FVC < 70\%$ and postbronchodilator $FEV_1 < 80\%$ without fully reversible airflow obstruction, and no evidence of other pulmonary diseases on chest radiograph. The $FEV_1\%$ predicted was used to

classify the patients according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)¹⁶ committee criteria into four groups based on the disease severity (mild, moderate, severe, and very severe). All patients were in clinically stable condition for at least 6 weeks before eligible. The exclusion criteria were any illnesses other than COPD that may confound the respiratory muscle function test e.g. neuromuscular disorder, cardiovascular disease, chest wall deformity, severe malnutrition, an inability or contraindication to perform the pulmonary function test, respiratory muscle function test, six-minute walk test, hand grip strength test: e.g. hemoptysis, pneumothorax, uncontrolled cardiovascular disease, uncontrolled hypertension, hypotension, recent myocardial infarction, or pulmonary embolism, aneurysm, recent surgical operation, respiratory tract infection, recent disease exacerbation < 6 weeks, nasal occlusion, and hand injury.

Study protocol

Clinical assessment:

Patients' characteristic including age, sex, smoking status, underlying disease, current medication, influenza vaccine status were recorded along with the number of admission from COPD exacerbation within the last year, sensation of dyspnea by Modified Medical Research Council (MMRC) dyspnea scale.¹⁷

Nutritional assessment:

The following anthropometric parameters were recorded: body weight (kg), height (m),

body mass index (BMI) was calculated as the weight / (height)², triceps skin fold thickness (mm), mid arm circumference (MAC)(mm) and mid-arm muscle area (MAMA) was calculated by the following equation: $(MAC(cm) - 3.14 \times \text{triceps skin fold thickness}(mm))^2 / (4 \times 3.14)$; MAMA determines the fat free mass (FFM). The triceps skin fold thickness measurement were made using a lipocaliper based on the usual method applied in nutrition studies. MAC was measured with a millimetered tape at the midpoint of the nondominant arm, between the olecranon and acromion. The serum sample was obtained for albumin and hematocrit as the index of visceral proteins.

Pulmonary function assessment:

Spirometry (FEV₁ and FVC measured in liters and as a percentage of the predicted value) was performed according to the recommendation of Thoracic Society of Thailand.

Respiratory muscle test: P_{lmax} was measured by two techniques i.e. standard maximal inspiratory pressure (MIP) and sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) by portable Micro Medical Respiratory Pressure Meter. (Micro Medical Ltd, UK) The MIP was measured with a standard flanged mouthpiece connected to a portable mouth pressure meter. The subjects were studied in the sitting position breathing through the nose with the mouth occluded by the mouthpiece. They were asked to occlude their noses and to perform three maximal inspiratory efforts from FRC, each separated by 1 min. The

SNIP was measured through a plug occluding one nostril during a sniff performed through the contralateral nostril. The subjects were studied in the sitting position. They were asked to breathe normally through the patent nostril with closed mouth, and to perform three maximal short and sharp sniffs from functional residual capacity (FRC), each separated by 30 s. The highest value of inspiratory pressure from MIP and SNIP were used to be analyzed.

Six-minute walk test was performed according to the guideline of the American Thoracic Society.¹⁸ The distance walked in six-minute (m), the pre and post-six-minute walk dyspnea and fatigue scale based on Borg scale were recorded.

Peripheral muscle strength assessment:

Handgrip strength test was done by handgrip dynamometer. Subjects were asked to make a fist with dominant hand by their maximum strength for three efforts. The maximum value was used for the analysis.

Miscellaneous:

Blood sample for sodium, potassium, phosphorus, and calcium was obtained for the analysis because these electrolytes involve in muscle function.

FEV₁ % of predicted, distance walked in six minutes, MMRC dyspnea scale, and BMI were calculated to the BODE index.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to describe the study population. Spearman test was used for correlation study. All statistical analyses were performed using statistical software (SPSS for Windows, version 10.0; SPSS; Chicago, IL).

Results

Subject characteristics and measuring data

A total of 69 patients were eligible. Of these 64 (92.8%) were male and 5 (7.2%) were female, mean age \pm SD was 72.20 \pm 7.49 years, 22 (31.9%) were classified as having mild COPD, 21 (30.4%) were moderate, 16 (23.2%) were severe, and 10 (14.5%) were very severe COPD. Mean pack-year of smoking was 52, mean (SD) BMI was 22.22 (3.37), the others underlying disease: DM (11), HT (43), dyslipidemia (22), and stable coronary disease (8).

These results are summarized in Table 1. Among these patient characteristics, age was negatively significant correlated with PImax (MIP) ($r=-0.33$, $p=0.01$) as shown in Figure 1. No significant correlation between PImax (MIP) and FEV₁ % predicted was observed.

Table 1 Correlation of PImax (MIP) and patient characteristics

Parameter	Mean (SD)	r	p value
Age, year	72.20 (7.49)	-0.33	0.01
Smoking, pack-year	52.13 (34.61)	-0.97	0.45
FEV ₁ % predicted	59.45 (11.18)	0.14	0.28

r = correlation coefficient

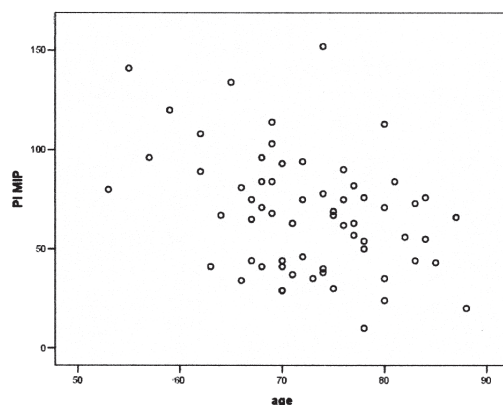


Figure 1 Correlation between Pmax (MIP) and age

The measured data such as MMRC dyspnea scale, number of admission due to COPD exacerbation, medications including influenza vaccination, inhaled corticosteroid (ICS), and combined inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist (ICS+LABA) used. ICS used was budesonide ≥ 800 $\mu\text{g/day}$, ICS+LABA was

fluticasone ≥ 500 $\mu\text{g/day}$ plus salmeterol $\geq 100\mu\text{g/day}$ or budesonide ≥ 320 $\mu\text{g/day}$ plus formoterol ≥ 9 $\mu\text{g/day}$. Duration of ICS or ICS+LABA used were more than 12 months before study. These data are shown in Table 2. MMRC dyspnea scale was negatively significant correlated with Pmax (MIP) ($r=-0.30$, $p=0.02$) as shown in Figure 2.

Table 2 Correlation of Pmax (MIP) and measured data

Parameter	Data	r	p value
MMRC dyspnea scale	0.92 (1.05)	-0.30	0.02
Exacerbation	11 (15.90)	0.16	0.22
ICS used	9 (13.00)	0.11	0.39
ICS+LABA	32 (46.40)	0.17	0.19
Influenza vaccine	26 (37.70)	0.11	0.38

Data are presented as mean (SD), or No.(%)

r = correlation coefficient

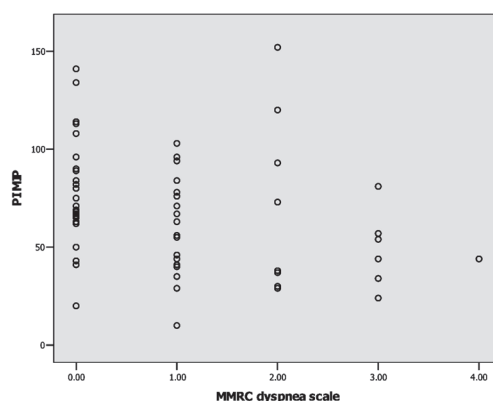


Figure 2 Correlation between Pmax (MIP) and MMRC dyspnea scale

Nutritional status

These results are summarized in Table 3. About 72.5% of patients had normal BMI. No significant correlation between nutritional data and P_{lmax}

(MIP) was observed, however there were borderline positively significant correlation between BMI, MAMA and P_{lmax} (MIP).

Table 3 Correlation of P_{lmax} (MIP) and nutritional status

Parameter	Mean (SD)	r	p value
BMI, kg/m ²	22.22 (3.37)	0.24	0.07
Triceps skin fold thickness, mm	11.99 (5.82)	0.04	0.79
MAC, cm	25.87 (2.92)	0.21	0.10
MAMA	25.46 (2.76)	0.22	0.09
Albumin, mg/dL	4.02 (0.25)	0.20	0.18
Hematocrit, %	43.00 (5.55)	0.12	0.42

r = correlation coefficient

Respiratory muscle function, peripheral muscle function, exercise performance, and BODE index

These parameters are summarized in Table 4. P_{lmax} (MIP) was significant correlated with P_E_{max}

(r=0.34, p=0.005), handgrip strength (r=0.57, p<0.001), six-minute walk distance (r=0.42, p=0.001), and BODE score (r=-0.30, p=0.03) as shown in Figure 3.

Table 4 Correlation of P_{lmax} (MIP) and measuring data

Parameter	Mean (SD)	r	p value
PE max, cmH ₂ O	70.27 (32.46)	0.34	0.005
Handgrip strength, kg	26.68 (6.79)	0.57	<0.001
6MWD, m	368.30 (19.67)	0.42	0.001
BODE score	2.06 (1.73)	-0.30	0.03

r = correlation coefficient

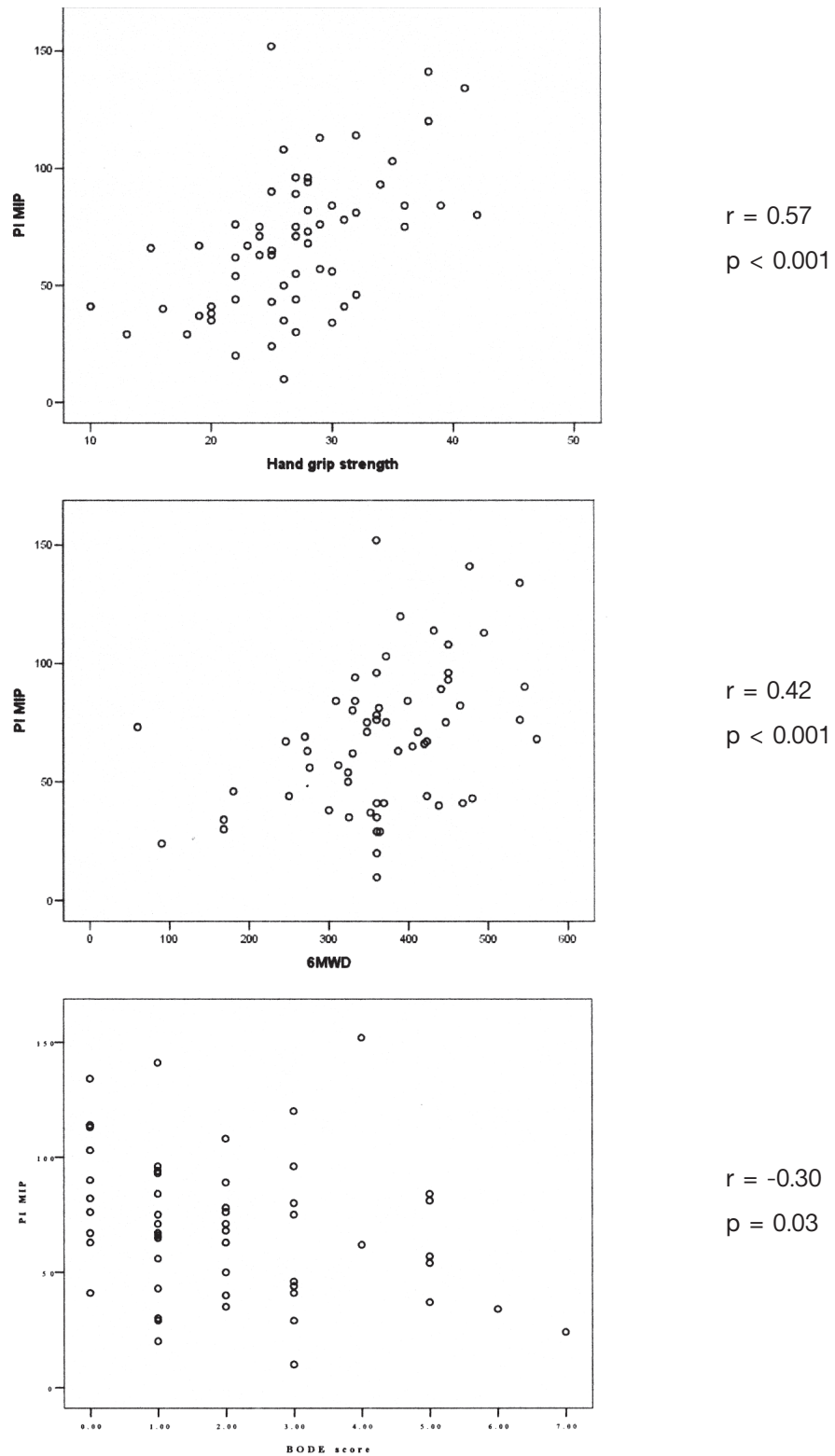


Figure 3 Correlation between Pmax (MIP) and handgrip strength, six-minute walk distance, and BODE score

Miscellaneous

electrolytes were not correlated with P_Imax (MIP).

Table 5 demonstrated that various

Almost all patients had normal electrolytes values.

Table 5 Correlation of P_Imax (MIP) and measuring data

Parameter	Mean (SD)	r	p value
Sodium, mmol/L	138.31 (2.90)	0.12	0.41
Potassium, mmol/L	4.01 (0.40)	0.07	0.64
Magnesium, mg/dL	1.98 (1.99)	-0.05	0.75
Phosphate, mmol/L	3.16 (0.57)	-0.27	0.07
Calcium, mg/dL	9.05 (0.57)	-0.18	0.23

r = correlation coefficient

The correlation between 2 techniques of P_Imax measurement:

Comparison between the two techniques of P_Imax measurement revealed significant correlation (r=0.70, p<0.0001) as shown in Table 6

and Figure 4. The relationship of P_Imax (MIP) and P_Imax (SNIP) done by regression analysis was : P_Imax (MIP) = 3.393 +0.751xP_Imax (SNIP), R² = 0.59, SEE = 18.682.

Table 6 Correlation of P_Imax (MIP) and P_Imax (SNIP)

Parameter	Mean (SD)	r	p value
P _I max (MIP)	67.86 (30.06)	-	-
P _I max (SNIP)	86.25 (29.25)	0.70	<0.0001

r = correlation coefficient

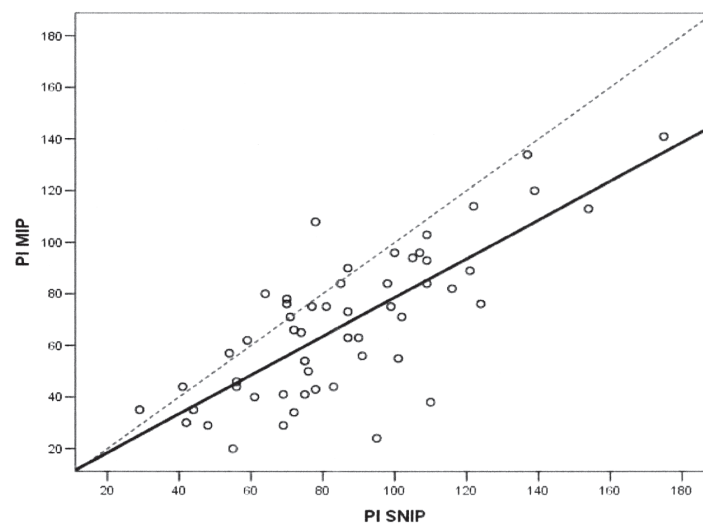


Figure 4 Correlation between 2 techniques of P_Imax measurement

Discussion

This study revealed the significant correlation between the inspiratory muscle strength (PImax) with age, MMRC dyspnea scale, six-minute walk distance, handgrip strength, and BODE index. The explanation for these results was the systemic effect of inflammatory mediator changes in COPD that result in the wasting process, loss of muscle mass and may be combined with malnourish in COPD patient.^{1,3,4,19,20}

The handgrip and quadriceps strength were represented as the peripheral muscle strength of upper and lower extremities respectively. From the

previous studies, the involvement of lower extremities was more pronounce than the upper extremities.²¹ Quadriceps force was correlated significantly with six-minute walk distance.²¹ Although our study did not perform quadriceps strength because of the difficulty in technique but our data showed the highly significant correlation between PI max, handgrip strength, and six-minute walk distance. Data from a previous study by Gosselink²¹ revealed significant correlation between PImax (MIP) with handgrip strength and six-minute walk distance which is consistent with our study as shown in Table 7.

Table 7 Correlation between PImax (MIP) and handgrip strength, 6MWD; studies comparison

	Handgrip strength		6MWD	
	<i>p</i> value	<i>r</i>	<i>p</i> value	<i>r</i>
Gosselink R.; 1996, n=41	<0.001	0.53	<0.005	0.49
This study; 2005, n=69	<0.001	0.57	0.001	0.42

r = correlation coefficient

Metabolic imbalance and corticosteroid may affect the muscle function. However, after adjusting by regression analysis, the effect was not observed in our study.

Respiratory muscle weakness in COPD is not only produced by the mechanism as mentioned above, but also respiratory mechanics.⁴ Hyperinflation impairs the capacity of their respiratory muscle to generate negative intrathoracic pressure by several mechanisms.³ Hyperinflation results from air trapping and is also reflected by inspiratory capacity (IC). This physiologic abnormality translates to symptoms of

dyspnea and exercise tolerance. IC was not performed in this study but the study revealed significant correlation between PImax and MMRC scale reflecting the sensation of dyspnea.

BODE index (body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity)⁸ is a simple multidirectional grading system predicting the risk of death from any causes and from respiratory causes among COPD patients. The present study revealed significant correlation between PImax and BODE index which may be due to that PImax was correlated with MMRC dyspnea scale and six-minute walk distance and

these two parameters were included in BODE index.

There was no data from the previous study in the aspect of respiratory muscle function and disease exacerbation. This cross-sectional study however showed that P_{lmax} was not correlated with disease exacerbation. Prospective studies in this aspect are required.

Comparison between the techniques of P_{lmax} measurement (MIP and SNIP) demonstrated good correlation. The value of P_{lmax} from SNIP was greater than MIP in our study. The previous study done by Uldry C¹³ also revealed good correlation between P_{lmax} (MIP) and P_{lmax} (SNIP), but the value of P_{lmax} (MIP) was higher than P_{lmax} (SNIP) as shown in Table 8.

Table 8 Correlation between P_{lmax} (MIP) and P_{lmax} (SNIP); studies comparison

	SNIP/MIP ratio
	Mean (SD)
Uldry C; 1997, n=28	0.97 (0.28)
This study; 2005, n=69	1.27 (0.97)

Conclusions

Respiratory muscle strength is associated with peripheral muscle function, sensation of dyspnea, six-minute walk performance and the BODE index. No correlation to the degree of airway obstruction and disease exacerbation were observed. SNIP test may be used as an alternative to MIP for the assessment of respiratory muscle function.

References

1. Wouters EFM. Chronic obstructive pulmonary disease 5: systemic effect of COPD. *Thorax* 2002; 57:1067-1070.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS statement. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:s1-s40.
3. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:10-48.
4. Morrison NJ, Richard J, Dunn L, Pardy RL. Respiratory muscle performance in normal elderly subjects and patients with COPD. *Chest* 1989; 95: 92-94.
5. Gosker HR, Wouters EFM, van der Vusse GJ, Schols AMWJ. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanism and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:10033-10047.
6. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:629-634.
7. Sahbjami H, Doers JT, Render ML, Bond TL. Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1993; 94:469-474.
8. Celli BR, Cote CG, Martin JM. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-1012.

9. Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB, Wouters EFM. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1991; 46:695-699.
10. Edelman NH, Rucker RB, Peavy NH. Nutrition and the respiratory system: chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 347-352.
11. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995; 50:1131-1135.
12. Hughes JMB, Pride NB. Lung function tests: physiological principles and clinical applications. W.B. Saunders 1999:57-72.
13. Uldry C, Janssens JP, de Muralt B, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1292-1296.
14. Maillard JO, Burder L, van Melle G, Fitting JW. Reproducibility of twitch mouth pressure, sniff nasal inspiratory pressure, and maximal inspiratory pressure. *Eur Respir J* 1998; 11:901-905.
15. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในประเทศไทย. *สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย* 2548: 1-29.
16. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: update 2003 exclusive summary. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 2003:1-30.
17. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93:580-586.
18. American Thoracic Society Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117.
19. Agusti AGN, Saulea J, Miralles C, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:485-489.
20. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? *Eur Respir J* 2003; 22:41s-51s.
21. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976-980.



JOURNAL WATCH

Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the Revised Geneva Score*

การประเมินความน่าจะเป็นโดยอาศัยอาการในการวินิจฉัย pulmonary embolism ได้มีการศึกษาและพัฒนาเป็น predictive score ตั้งแต่ PIOPED, Wells และ Geneva score อย่างไรก็ตามก็มีข้อจำกัดของ score เหล่านี้ คือ ทั้ง PIOPED และ Wells ต้องอาศัยการประเมินของแพทย์ผู้รักษา ซึ่งมีประสบการณ์ต่างกัน ส่วน Geneva score ต้องตรวจ arterial blood gas ที่ room air ซึ่งในทางปฏิบัติอาจไม่สามารถทำได้ ผู้ศึกษาจึงทำการศึกษาเพื่อสร้าง predictive score ที่อิงกับปัจจัยทางคลินิกที่มีความสำคัญ และไม่ต้องอิงกับการประเมินของแพทย์ผู้รักษา มากนัก

การศึกษานี้ทำใน 3 โรงพยาบาล ได้แก่ Geneva University Hospital, Switzerland; University

Hospital, Lausanne, Switzerland และ Angers University Hospital, Angers, France ในช่วงตุลาคม 2543 ถึงมิถุนายน 2545 ศึกษาในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ pulmonary embolism (PE) โดยเป็นผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกหรือหอบเหนื่อยเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุอื่นชัดเจน ผู้ป่วยที่คัดออกจากการศึกษาได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา anticoagulant 2) มีข้อห้ามในการตรวจด้วย CT scan 3) สงสัย massive PE ที่มีภาวะ shock ร่วมด้วย หรือ 4) คิดว่าจะมี life expectancy น้อยกว่า 3 เดือน การศึกษานี้ได้ผู้ป่วยสงสัย PE 1,280 คน แต่ถูกคัดออกตาม exclusion criteria เหลือ 965 คน ซึ่งจะนำมาทำการตรวจเพิ่มเติมต่อไป การวินิจฉัยว่าเป็น PE หรือไม่ แสดงตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัย Palmonary embolism

Diagnosis	Rule out
1) a proximal deep venous thrombosis found on lower-limb ultrasonography 2) a positive helical CT scan 3) a positive pulmonary angiogram in patients with high clinical probability 4) a high-probability ventilation-perfusion lung scan in patients with inconclusive results on CT.	1) a D-dimer level less than the cut off value of 500 $\mu\text{g/L}$ 2) negative results on lower-limb venous compression ultrasonography and helical CT in patients without high clinical probability and with a positive D-dimer test result 3) a negative result on pulmonary angiography in patients with high clinical probability. 4) patients with inconclusive results on CT, either by a normal pulmonary angiogram; a normal ventilation-perfusion lung scan; or the combination of a low-probability ventilation-perfusion scan, a low clinical probability, and negative results on venous ultrasonography.

ผลการศึกษา พบอุบัติการณ์ของ PE 23% ในการศึกษา เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆที่มีความสัมพันธ์กับ PE โดยการวิเคราะห์ multivariate logistic regression พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ได้แก่ อายุเกิน 65 ปี, เคยมี deep venous thrombosis หรือ pulmonary embolism, การผ่าตัดหรือมีกระดูกหัก ใน 1 เดือนที่ผ่านมา active malignant condition, unilateral lower limb

pain, hemoptysis, heart rate และ pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral edema ผู้ศึกษาได้นำปัจจัยเหล่านี้มาสร้างเป็น revised Geneva score ดังตารางที่ 2 และแบ่งค่า score ออกเป็น low, intermediate และ high probability โดยมีโอกาสเป็น PE < 10%, 10-60% และ > 60% ตามลำดับ

Table 2 The Revised Geneva Score

Variable	Regression Coefficients	Points
Risk factors		
Age > 65y	0.39	1
Previous DVT or PE	1.05	3
Surgery (under general anesthesia) or fracture (of the lower limbs) within 1 mo	0.78	2
Active malignant condition (solid or hematologic malignant condition, currently active or considered cured < 1 y)	0.45	2
Symptoms		
Unilateral lower-limb pain	0.97	3
Hemoptysis	0.74	2
Clinical signs		
Heart rate		
75-94 beats/min	1.20	3
≥ 95 beats/min	0.67	5
Pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral edema	1.34	4
Clinical probability		
Low		0-3 total
Intermediate		4-10 total
High		≥ 11 total

ผู้ศึกษาได้ทำการประเมิน score นี้ โดยนำไปใช้ศึกษาในช่วง กันยายน 2545 ถึง ตุลาคม 2546 กับผู้ป่วยที่สงสัย PE ซึ่งได้ผู้ป่วย 756 คน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็น PE 8%, 28.5% และ 73.7% ในกลุ่มที่แบ่งเป็น low, intermediate และ high probability ตาม predictive score ดังกล่าวตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มที่ใช้สร้าง score

สรุป ผู้ศึกษาได้สร้าง predictive score โดยใช้อาการและการแสดงที่ใช่ง่ายในการประเมิน clinical probability ในการวินิจฉัย PE ซึ่งได้ทำการประเมินในการศึกษาแล้วว่ามีความแม่นยำ

ข้อคิดเห็นจากกองบรรณาธิการ

1. การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ PE อยู่แล้ว คือเป็นผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกหรือหอบเหนื่อยเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุอื่นชัดเจน จึงนำปัจจัยทางคลินิก มาทำเป็น score เพราะฉะนั้นไม่ควรนำ score ไปใช้ก่อนที่จะพิจารณาว่าสงสัย PE หรือไม่

2. แม้ว่าจะสงสัย PE ก่อนแล้ว การศึกษานี้ก็พบว่า เป็น PE จริงๆ เพียง 23-25% แต่ในประเทศไทยยังไม่มีความแม่นยำของความชุกของ PE

วิบูลย์ บุญสร้างสุข