



วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ฉบับนี้เป็นฉบับที่ 2 ของปีที่ 28 ซึ่งประกอบด้วยบทความวิชาการที่มีความเข้มข้นเช่นเคย เรื่องที่น่าสนใจในฉบับนี้คือ เรื่องของ XDR-TB ซึ่งเป็นนิยามใหม่สำหรับเชื้อวัณโรค ที่ดื้อยาหลาย ๆ ชนิด สำหรับรายละเอียดเป็นเช่นใดนั้น ติดตามอ่านได้ในบทความที่นิพนธ์โดย นิธิพัฒน์ เจียรกุล ที่ลงในฉบับนี้ ความสำคัญของ XDR-TB นั้น ทำให้องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ได้ปรับปรุงแก้ไขแนวทางการเฝ้าระวังเชื้อวัณโรคดื้อยาคาดว่าจะเผยแพร่ปลายปีนี้ แต่ในขณะนี้ได้ออกคำแนะนำชั่วคราว (interim recommendations) ซึ่งปรับปรุงจากแนวทางเดิมที่เผยแพร่เมื่อปี พ.ศ. 2546 สำหรับคำแนะนำชั่วคราวนี้จะนำเสนอเพียงหลักคิด (concept) ที่มีการเปลี่ยนแปลงเท่านั้น โดยมีหลักการสำคัญ ได้แก่ การสุ่มตัวอย่างในการสำรวจจะต้องเป็นตัวแทนจริง ๆ ของประชากรที่ศึกษา การจำแนกผู้ป่วยวัณโรคจะต้องทำโดยอาศัยประวัติการรักษาเดิมเป็นสำคัญ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะต้องได้รับการควบคุมคุณภาพเป็นอย่างดี รวม

ทั้งประเด็นอื่น ๆ เช่น จริยธรรม งบประมาณ เป็นต้น ผู้สนใจสามารถดาวน์โหลดได้ที่ http://www.who.int/tb/publications/2007/who_html_tb_2007_385.pdf

นอกจากนี้ยังมีนิพนธ์ต้นฉบับที่น่าสนใจอื่น ๆ อาทิ เรื่องผลของยา montelukast ในการรักษา severe asthma exacerbation โดย กัลยา ปัญจพรผล และคณะ และเฉลิม ลีวงศ์สกุล ได้ให้ความคิดเห็นเพิ่มเติมในบทบรรณาธิการ อังกูร เกิดพานิช ได้นำเสนอบทบทวนวารสารต่อเนื่องจากฉบับที่แล้ว ครั้งนี้เป็นเรื่องของ BCG vaccination สุนทรี อากาศฤกษ์ และคณะ นำเสนอผลงานวิจัยที่ตอบคำถามว่าการใช้เครื่องอัดโนมตีในการนับเซลล์ใน pleural fluid มีความน่าเชื่อถือเพียงใด นอกจากนั้นยังมีนิพนธ์ต้นฉบับที่น่าสนใจอีกหลายเรื่อง

ในปีนี้ ผู้อ่านทุกท่านคงได้เห็นถึงเปลี่ยนแปลงของวารสารฯ ไม่มากนักน้อย แต่การพัฒนา ยังคงต้องมีต่อไป หากผู้อ่านท่านใดมีข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ต่อการปรับปรุงวารสารฯ ให้ดียิ่งขึ้น กองบรรณาธิการยินดียอมรับด้วยความขอบคุณเป็นอย่างสูง

วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย พ.บ.
รองบรรณาธิการ



Role of leukotriene-receptor antagonist in acute asthma

Systemic corticosteroids have become the standard of care in the emergency management of acute asthma. Although corticosteroids are the most potent anti-inflammatory agents available, they do not suppress all inflammatory mediators such as leukotrienes synthesis or release. In addition, systemic corticosteroids require at least 4 hours to produce clinical improvement.¹ During waiting for the action of systemic corticosteroids, some patients, who have severe, refractory exacerbation of asthma, may not respond to standard therapy and require hospitalization or ICU care. Therefore, any treatments that help the patient's condition to improve faster would be valuable. The study of Panjapornpon and coworkers in this issue of Thai Journal of Tuberculosis, Chest Diseases and Critical Care makes another option for speeding up the response to treatment and improving the outcome of acute asthmatic patients at emergency department (ED) by using a medication that has both bronchodilating and anti-inflammatory effects, the leukotriene receptor antagonists (LTRA).²

Cysteinyl leukotrienes (LTC₄, LTD₄, and LTE₄) have important roles in pathogenesis and pathophysiology of chronic asthma by acting as potent bronchoconstrictors and inflammatory mediators. The LTRAs have been approved for use in patients with chronic stable asthma. At present, it is recommended as an alternative treatment for patients with mild persistent asthma, some

patients with aspirin-sensitive asthma, and add-on therapy to inhaled corticosteroids in patients with moderate to severe asthma to improve asthma control or lower the dose of inhaled glucocorticosteroids.¹ Besides the role in chronic asthma, there are some evidences that support the effects of LT in acute asthma. The urinary LTE₄, the marker of whole body LT, was found to be increased after antigen challenge in asthmatic patients and patients with acute exacerbations of asthma.³ Taylor and colleagues found that urinary LTE₄ had not fallen to normal level in some patients with acute asthma after the lung function became normal following systemic steroid therapy.³ Pavord and colleagues found a correlation between severity of asthma and level of sputum cysteinyl leukotrienes. The induced sputum cysteinyl leukotriene concentrations were significantly higher in subjects with acute severe asthma than in patients with persistent and intermittent asthma.⁴ These data confirm that the leukotriene pathways are activated in acute asthma and involved in pathogenesis of acute asthma as the pathway that has not been reversed by systemic corticosteroids.

At present, there are few studies focusing on the use of LTRA in treatment of acute asthma. The first multicenter, double-blind, randomized, controlled trial, that was done by Camargo et al, showed that addition of intravenous montelukast (7-mg and 14-mg dose) to

standard therapy for patients with acute asthma significantly improved forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) in the first 20 minutes (mean percentage change from baseline value: 14.8% and 3.6% for montelukast and placebo treatment groups, respectively; $P = .007$).⁵ This benefit could be seen at 10 minutes after intravenous therapy. There was no difference in outcomes between the dose of 7 and 14 mg.

Cylly et al expanded the usefulness of LTRA on acute asthma by comparing the effects of oral 10-mg montelukast added to intravenous steroid, intravenous steroid alone and placebo on peak expiratory flow rate (PEFR) in a single blind (patient), randomised, placebo controlled study.⁶ The maximum percentage increases in PEFR from baseline over the 24 hour period were much better in the treatment arms when compared with placebo. Although the difference in PEFR between montelukast plus steroid group and steroid group did not reach statistical significance, it favoured the montelukast plus steroid group at the first 15 min after treatment and persisted throughout 24 hours. The authors concluded that oral montelukast had additive bronchodilating effect to systemic corticosteroid and inhaled B₂-agonist in patients with acute asthma.

Silverman et al studied another beneficial aspect of LTRA by using single high dose (160 mg) of zafirlukast (Z160) in comparison with usual dose (20 mg) of zafirlukast (Z20) and placebo for treatment of acute asthma in addition to nebulized albuterol (q1h) and 60-mg prednisone in a randomized controlled trial.⁷ There were statistically significant improvements of FEV₁ and dyspnea score after 90 minutes and 210 minutes,

respectively, in the Z160 group comparing with placebo group. Patients in the Z160 arm tended to have lower rate of extended care (ie, ED stay for > 4 hours or hospitalization) than patients receiving Z20 and placebo (9.9%: 16.5%: 15%, respectively).

Not only in adults, beneficial effects of LTRA is also demonstrated in acute asthma in children as well. Studies of Harmanci⁸ and Robertson⁹ showed that oral montelukast (4 mg) was more effective than placebo in reducing respiratory distress during the first 4 hours of acute asthma. Additionally, when prescribed at the first sign of upper respiratory tract infection or acute asthma symptoms, it reduced acute health care resource utilization, symptoms, absences from school, and parental time off from work, significantly.

Panjapornpon and coworkers present the interesting results of a prospective, randomized, double-blinded placebo-controlled study on the use of four 5-mg chewable tablets of oral montelukast in addition to standard treatment for acute asthma.² The primary outcome was the percentage changes of PEFR from baseline after administration of montelukast. This study showed the statistically significant improvement of PEFR in montelukast arm throughout the monitoring period at ED. The beneficial effect began at the 20-minute time point of PEFR measurement. There were also trends towards more rapid improvement in signs and symptoms of asthma, lower use of add-on inhaled bronchodilators at ED, and lower rate of hospitalization in montelukast group.

All studies mentioned above support the use of LTRA in acute exacerbation of asthma.

But which formulations should be prescribed? Recent study by Panjapornpon used the 5-mg chewable tablets (totally 20-mg of montelukast) instead of oral 10-mg film-coated tablet in adults. The authors do not discuss about the rationale of using this formulation. The question is “can we use two 10-mg film-coated tablets instead?” The question can be answered if we know the pharmacokinetics between intravenous, 10-mg film-coated tablet, and 5-mg chewable tablet of montelukast.

An intravenous dose of 7-mg montelukast had a comparable area under the plasma concentration-time curve (AUC) with an oral dose of 10-mg montelukast.¹⁰ This resulted in non-significant change in area under the FEV1 percentage change from baseline/time curve over 24 hours ($AUC_{0-24\text{ h}}$) after treatment with these two formulations. However, Dockham et al demonstrated that patients who received intravenous drug had significant improvement in FEV1 from baseline in comparison with oral form after treatment for 15 min (15.02% vs 4.67%, $p \leq 0.001$).¹⁰ The benefit of intravenous montelukast was still overt until 1 h (18.43% vs 12.9%, $p < 0.001$) but the difference became less significant overtime. This finding suggests the more rapid onset of intravenous montelukast that corresponds to the earlier pharmacokinetic studies which showed that the time to reach peak plasma concentration (tmax) for intravenous montelukast and 10-mg tablet were < 1 hour and 3-4 hours, respectively.^{11,12} Therefore, the 10-mg film-coated tablet might not be appropriate in acute emergency setting of asthma because of the relatively slow onset of action. Can this conclusion be applicable to the chewable tablet formula?

A 5-mg chewable tablet of montelukast is recommended as the dose for use in 6- to 14-year-old children with chronic asthma, whereas, the 10-mg film-coated tablet dose is the lowest dose producing maximum clinical improvement in asthmatic adults. A pharmacokinetic study of various formulations of montelukast in adults showed that absorption of montelukast administered as a chewable tablet was faster and somewhat greater than with the film-coated tablet.¹³ The 10-mg chewable tablet demonstrated a mean AUC approximately 20% greater and a Cmax approximately 50% greater than the 10-mg film-coated tablet. The mean tmax of the chewable tablet was shorter (1.9 v 3.9 hours) than that of the film-coated tablet. Therefore, distribution to the lung of montelukast should be more rapid with chewable tablet formulation resulting in a more rapid increase in lung function than oral film-coated tablet formulation. This pharmacokinetic information can explain the result of the study of Panjapornpon that shows relatively rapid improvement in lung function of acute asthmatic patients in comparison with the previous study that used relatively slow-onset film-coated tablet formulation.

The next interesting topic would be the appropriate dosage of the chewable montelukast? Do we need a total immediate dose of 20 mg? Data from the study mentioned above showed that the outcome on FEV1 in patients receiving 7 mg and 14 mg intravenous montelukast was the same.⁵ So, the 7 mg of intravenous form should be adequate. Next information from unpublished data of Dockham¹⁰ stated that the 10-mg oral tablet form had AUC of plasma level comparable to 7-mg intravenous form. The major difference

would be the t_{max} . Therefore, the total dose of 10 mg of oral form might be enough. In the other way, data from dose-ranging studies (up to 200 mg film-coated tablet of montelukast) in adults provided substantial safety information of this medication.¹⁴ It seems worthy to try higher dose of montelukast in emergency setting such as in acute asthma. Although doubling the dose of this medication may not change the pattern of pharmacokinetic profiles, it may increase the C_{max} and make the action of montelukast faster. Before applying to be used in clinical practice, this hypothesis needs to be proved by further studies comparing the efficacy of usual dose with higher dose of chewable montelukast.

In conclusion, LTRA, which have dual actions of bronchodilatation and anti-inflammation, may have a complementary effect to systemic corticosteroid and inhaled bronchodilators in acute asthma management. Although all formulations (intravenous, film-coated tablet and chewable tablet) have the same area under the curve of plasma level, the intravenous form is the fastest, followed by chewable form. Unfortunately, intravenous montelukast is not available in Thailand. Therefore, according to the study of Panjapornpon, chewable tablet of montelukast may be another interesting option for the treatment of acute asthma. Further studies comparing different doses of chewable montelukast and randomized controlled trials which recruit more patients with acute asthma to confirm the benefits of this medication are needed to be done.

References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHBLI/WHO Workshop Report. Bethesda, Maryland, USA, National Institutes of Health, 2006.
2. Panjapornpon K, Kiatboonsri S, Pornsuriyasak P, Rattanasin S. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of oral montelukast in acute asthma at emergency room in Ramathibodi Hospital. *Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care* 2007; 28: 103-113.
3. Taylor GW, Taylor I, Black P, *et al.* Urinary leukotriene E4 after antigen challenge and in acute asthma and allergic rhinitis. *Lancet* 1989; 1: 584-588.
4. Pavord ID, Ward R, Woltmann G, *et al.* Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1905-1909.
5. Camargo CA Jr, Smithline HA, Malice MP, *et al.* A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 528-533.
6. Cylly A, Kara A, Ozdemir T, Ogus C, Gulkesen KH. Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma. *Respir Med* 2003; 97: 533-536.
7. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, *et al.* Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004; 126: 1480-1489.
8. Harmanci K, Bakirtas A, Turktas I, *et al.* Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 731-735.

9. Robertson CF, Price D, Henry R, *et al.* Short-course montelukast for intermittent asthma in children. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 323-329.
10. Dockhorn R, Baumgartner R, Leff J, *et al.* Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double-blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax* 2000; 55: 260-265.
11. Zhao JJ, Rogers JD, Holland SD, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of montelukast sodium (MK-0476) in healthy young and elderly volunteers. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 1997; 18: 769-777.
12. Markham A, Faulds D. Montelukast. *Drugs* 1998; 56: 251-256.
13. Knorr B, Larso P, Nguyen HH, *et al.* Montelukast dose selection in 6- to 14-year-olds : comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 786-793.
14. Knorr B, Holland S, Rogers JD, Nguyen HH, Reiss TF. Montelukast adult (10-mg film-coated tablet) and pediatric (5-mg chewable tablet) dose selections. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S171-178.



วัณโรคดื้อยาหลาย ๆ ชนิด (Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, XDR-TB)

นิรพัฒน์ เจียรกุล พ.บ.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

วัณโรคดื้อยาหลาย ๆ ชนิด ได้มีรายงานเป็นครั้งแรกในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2548 โดยหมายถึงการเกิดวัณโรคจากเชื้อที่ทราบภายหลังว่าดื้อต่อยา ริแฟมปีซิน ร่วมกับ ไอโซไนอะไซด์ และดื้อต่อยาสำรอง (second-line drugs) อย่างน้อย 3 กลุ่มในทั้งหมด 6 กลุ่มยาหลัก คือ aminoglycosides, polypeptides, fluoroquinolones, thioamides, cycloserine และ para-aminosalicylic acid^{1, 2}

ในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2549 CDC ของสหรัฐอเมริกา รายงานความชุกของ XDR-TB ที่รวบรวมจากทั่วโลก ระหว่างปี พ.ศ. 2543-2547 โดยพบความชุกเฉลี่ยร้อยละ 7 ของเชื้อ MDR-TB จากประเทศต่าง ๆ ไม่รวมเกาหลีใต้ และพบร้อยละ 15 เฉพาะประเทศเกาหลีใต้ ทั้งนี้ถ้าพิจารณาเฉพาะการสำรวจที่เป็น population-based data จะพบร้อยละ 4 ในสหรัฐอเมริกา (พ.ศ. 2536-2547) ร้อยละ 19 ในลัตเวีย (พ.ศ. 2543-2545) และ ร้อยละ 15 ในเกาหลีใต้ (พ.ศ. 2547)³ โดยผู้ป่วยจากสหรัฐอเมริกามีโอกาสเสียชีวิตระหว่างการรักษาร้อยละ 64 (relative risk 1.6, 95% confidence interval 1.2-2.2) ส่วนผู้ป่วยจากลัตเวียมีโอกาสเสียชีวิตหรือรักษาล้มเหลวร้อยละ 54 (relative risk 1.5, 95% confidence interval 1.1-2.2) แต่ทั้งนี้ในรายงานได้ตั้งข้อสังเกตไว้ว่ามีข้อจำกัดในการสำรวจคือ

1. การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาสำรองยังไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน

2. ข้อมูลจากประเทศส่วนใหญ่มี referral bias
ในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2549 องค์การอนามัยโลกได้จัดการประชุมครั้งแรกของ Global XDR-TB Task Force และได้กำหนดนิยามใหม่ของ XDR-TB ให้แคบลงเป็น MDR-TB ที่ดื้อต่อ fluoroquinolones ตัวใดตัวหนึ่ง และดื้อต่อยาสำรองที่เป็นยาชนิดอีกอย่างน้อย 1 ชนิด (amikacin, kanamycin หรือ capreomycin) ทั้งนี้ให้เหตุผลว่าการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาทั้งสองกลุ่มนี้มีมาตรฐานใกล้เคียงกันและมีความน่าเชื่อถือสูง อีกทั้งมีความสัมพันธ์กับผลการรักษาเป็นอย่างดี⁴

ถัดมาในเดือนพฤศจิกายนปีเดียวกันนั่นเอง มีรายงานจากประเทศแอฟริกาใต้ที่ทำให้ทั่วโลกหันมาสนใจปัญหาเรื่อง XDR-TB มากขึ้น⁵ โดยพบว่าในพื้นที่แห่งหนึ่งพบความชุกของ MDR-TB ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ในช่วงเวลา 15 เดือนสูงถึงร้อยละ 40.8 ซึ่งในจำนวนนี้เป็น XDR-TB ถึงร้อยละ 24 ในบรรดาผู้ป่วย XDR-TB จำนวน 53 รายที่เป็นผู้ป่วยรายใหม่ร้อยละ 55 พบว่า 52 รายเสียชีวิตโดยค่ามัธยฐานการเสียชีวิตหลังการวินิจฉัยคือ 16 วัน และร้อยละ 70 เสียชีวิตใน 30 วัน ในจำนวน 44 รายที่ทดสอบการติดเชื้อเอชไอวี พบว่าให้ผลบวกทั้งหมด สองในสามของผู้ป่วยมีประวัติเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล

ก่อนหน้าเกิดโรคไม่นาน มีบุคลากรทางการแพทย์เป็นโรคนี้ และเสียชีวิตด้วย 2 ราย และที่สงสัยอีก 4 ราย การตรวจด้วยวิธี spoligotyping พบว่าเป็นเชื้อวัณโรคประจำถิ่นนั้น ร้อยละ 85

ในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2550 CDC ได้รายงานผู้ป่วย XDR-TB ในสหรัฐอเมริกา จำนวน 49 รายที่พบระหว่างปี พ.ศ. 2536-2549 เป็นผู้ป่วยรายใหม่ร้อยละ 85 มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ร้อยละ 55 ทั้งนี้ผู้ป่วยร้อยละ 41.4 เสียชีวิตระหว่างการรักษา⁶

ก่อนหน้านี้ในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2549 มีรายงานผู้ป่วย XDR-TB จำนวน 12 รายจากประเทศอิหร่าน โดยพบว่าเชื้อดื้อยา second-line ทั้งกลุ่มที่ทดสอบ ทั้งหมด เป็นผู้ป่วยรายใหม่ โดยร้อยละ 25 ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบมี cavity ร้อยละ 92 ตลอดจนการรักษา 24 เดือนทุกรายยังคงมีผลเสมหะเป็นบวก การตรวจด้วยวิธี spoligotyping พบว่าเป็นเชื้อวัณโรคสายพันธุ์ที่ 3 และ 4 ตามการจำแนกของ Gagneux⁷

การศึกษาเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายชนิดในประเทศไทย ของทุนวิจัยวัณโรคดื้อยา⁸ พบความชุกของ XDR-TB ร้อยละ 2 ของเชื้อ MDR-TB 99 สายพันธุ์ ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจทั่วประเทศระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2544 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2545 พบว่าเชื้อไวต่อ amikacin และ kanamycin ร้อยละ 95 ไวต่อ ofloxacin และ ciprofloxacin ร้อยละ 91 ไวต่อ PAS ร้อยละ 85 ไวต่อ ethionamide ร้อยละ 78 และ ไวต่อ clarithromycin ร้อยละ 8

การศึกษาเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายชนิดในประเทศฮ่องกง⁹ พบความชุกของ XDR-TB ร้อยละ 17 ของเชื้อ MDR-TB 176 สายพันธุ์ ที่แยกได้ระหว่าง พ.ศ. 2539 - 2545 พบว่าเชื้อไวต่อ amikacin ร้อยละ 77.4 ไวต่อ ofloxacin ร้อยละ 65.9 ไวต่อ ethionamide ร้อยละ 76.1 และ ไวต่อ cycloserine ร้อยละ 91.4

ข้อมูลจากห้องปฏิบัติการของภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ระหว่างปี พ.ศ. 2546-2548

แยกเชื้อ MDR-TB ได้จากผู้ป่วย 65 ราย เป็นชาย 41 ราย หญิง 24 ราย ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเลือดจำนวน 53 ราย พบว่าเป็นเบาหวาน 8 ราย และติดเชื้อเอชไอวี 27 ราย ในผู้ป่วยที่มีข้อมูลครบจำนวน 32 รายมีเพียง 3 รายที่ไม่เคยรักษาวัณโรคมาก่อนในอดีต ได้มีการทดสอบความไวเชื้อต่อยา second-line จำนวน 28 ราย พบเป็น XDR-TB 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 7 ทั้งสองรายติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ภาพถ่ายรังสีทรวงอกทั้งสองรายไม่พบ cavity ผู้ป่วยหนึ่งรายมีประวัติการรักษาวัณโรคแล้วล้มเหลวมาก่อน เชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยทั้งสองรายไวต่อ ethionamide, PAS, และ linezolid และมีหนึ่งรายที่ไวต่อ levofloxacin, moxifloxacin และ clarithromycin ผู้ป่วยหนึ่งรายไม่ทราบผลการรักษา อีกหนึ่งรายรักษาไม่หายแต่ผู้ป่วยยังไม่เสียชีวิต มีผู้ป่วยอีก 8 รายที่อยู่ในข่ายอาจเป็น XDR-TB ได้ต่อไปในอนาคต โดย 7 รายเกิดจากเชื้อที่ดื้อ quinolones อย่างเดียว อีก 1 รายดื้อต่อ amikacin อย่างเดียว

จากการประชุม Global XDR-TB Task Force องค์การอนามัยโลกให้คำแนะนำสำหรับการควบคุมสถานการณ์ของ XDR-TB ไว้ 7 ข้อด้วยกัน คือ

1. ทำให้ระบบการควบคุมพื้นฐานของวัณโรคและเอชไอวีเป็นไปอย่างเข้มแข็ง
2. ปรับปรุงระบบการดูแลรักษาผู้ป่วย XDR-TB ให้ดีขึ้น
3. ทำให้ระบบการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาเป็นไปตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกให้ได้มากที่สุด
4. ร่วมกันตกลงนิยามของ XDR-TB ให้เป็นแบบเดียวกัน
5. ปรับปรุงระบบควบคุมการติดเชื้อในสถานพยาบาลและการป้องกันสำหรับบุคลากรที่เกี่ยวข้อง
6. จัดให้มีห้องปฏิบัติการมาตรฐานเพื่อคอยติดตามการระบาดของเชื้อ
7. ทำความเข้าใจและหาทางรับการสนับสนุนจากสังคมทั่วไป

เอกสารอ้างอิง

1. Shah NS, Wright A, Drobniewski F, *et al.* Extremely drug resistance in tuberculosis ("XDR-TB"): global survey of supranational reference laboratories for *Mycobacterium tuberculosis* with resistance to second-line drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(suppl 1): S77.
2. Holtz TH, Riekstina V, Zarovska E, Laserson KF, Wells CD, Leimane V. XDR-TB: extreme drug-resistance and treatment outcome under DOTS-Plus, Latvia, 2000-2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(suppl 1): S258.
3. CDC. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006; 55: 301-305.
4. CDC. Revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. *MMWR* 2006; 55 : 1176.
5. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575-1580.
6. CDC. Extensively drug-resistant tuberculosis -United States, 1993-2006. *MMWR* 2007; 56: 250-253.
7. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implication for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 328-337.
8. Prammananan T, Arjratanakool W, Chaiprasert A, *et al.* Second-line drug susceptibilities of Thai multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 216-219.
9. Kam KM, Yip CW. Surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility of second-line drugs in Hong Kong, 1995-2002, after the implementation of DOTS-Plus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 760-766.



Is it a time to replace BCG vaccination?

อังกร เกิดพาณิชย์ พ.บ.

หน่วยโรคติดเชื้อ กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

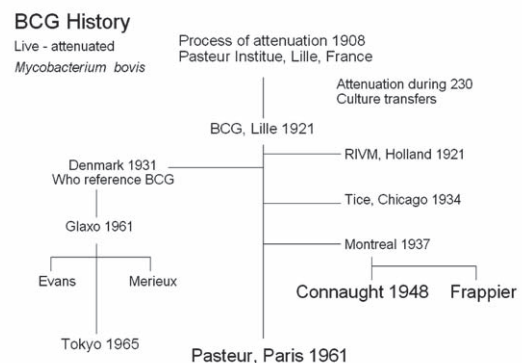
วัคซีนบีซีจีเป็นวัคซีนที่ใช้มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2464 ค้นพบโดย Calmette และ Guérin ถือว่าเป็นวัคซีนที่เก่าแก่และมีการใช้มากที่สุด และยังใช้อยู่ในหลาย ๆ ประเทศ แม้ว่าวัคซีนบีซีจีนี้จะมีข้อถกเถียงกันในเรื่องของประสิทธิภาพในการป้องกันวัณโรคว่าได้มากน้อยเท่าใด เพราะมีรายงานได้ผลสูงถึงร้อยละ 80 จนถึงป้องกันไม่ได้เลย¹ อีกประการหนึ่งในปัจจุบันต้องคำนึงถึงความปลอดภัยในการใช้ด้วย โดยเฉพาะในประเทศที่มีปัญหาของโรคเอดส์

เชื้อ *Mycobacterium bovis* ที่ผ่านขบวนการทำให้เชื้ออ่อนกำลังลงโดยการเปลี่ยน culture medium ทุก 2 สัปดาห์ (passaging) ทำเรื่อยไปจน 230 passages จึงได้เชื้อที่เหมาะสมสำหรับทำเป็นวัคซีน ในปี พ.ศ. 2464 ระยะเริ่มแรกของการใช้วัคซีนบีซีจีจะเป็นวัคซีนชนิดน้ำ (liquid vaccine) เนื่องจากในยุคนั้นยังไม่รู้จักวิธีทำให้เป็นผงแห้ง (lyophilize) และยังไม่มียุติเยนลบเปิดลิบองศาสำหรับเก็บเชื้อ วัคซีนชนิดน้ำต้องเลี้ยงเชื้อต่อมาอีกหลาย ๆ passages เพื่อทำวัคซีน จนถึง passages ที่ 1173 ในปี พ.ศ. 2504 เริ่มค้นพบวิธีการทำให้เป็นผงแห้ง ดังนั้นหลังจาก passages ที่ 230 ซึ่ง Calmette รายงานว่าเชื้อได้อ่อนกำลังลงแล้วและทำเป็นวัคซีนสำหรับใช้ได้ นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2464-2504 ในการผลิตวัคซีนบีซีจีจะผ่านขบวนการเลี้ยงเชื้อต่อมาอีก 943 passages ซึ่งเชื่อว่าเชื้อ *Mycobacterium bovis* จะไม่อ่อนกำลังลงไปอีก² แต่จากหลายการศึกษาพบว่าวัคซีนบีซีจีที่ผลิตขึ้นในระยะหลัง

บางสายพันธุ์มี virulence และ immunogenicity ต่ำลง³⁻⁴

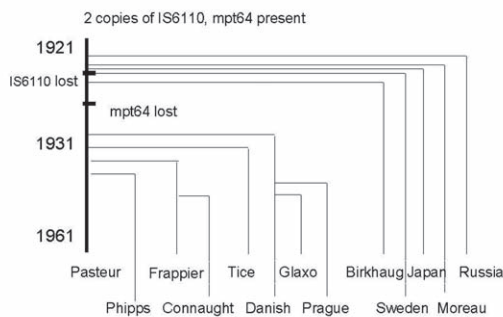
วัคซีนบีซีจีเริ่มแพร่หลายไปประเทศต่าง ๆ ทั่วโลกในปี พ.ศ. 2467 โดยสถาบันปาสเตอร์ แต่ละประเทศจะดำเนินการผลิตวัคซีนใช้เองจากเชื้อ *Mycobacterium bovis* สายพันธุ์วัคซีนบีซีจีที่ได้รับมา และทำการตั้งชื่อวัคซีนที่ผลิตขึ้นมาเป็นสายพันธุ์ของตนเอง วัคซีนบีซีจีที่ใช้ในปัจจุบันจึงมีหลายสายพันธุ์ ชื่อแตกต่างกันไปตามประเทศและห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ดังแสดงไว้ในรูปที่ 1 ทำให้ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันวัณโรคแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับวิธีการเตรียมและการผลิตวัคซีนของแต่ละสถาบัน

รูปที่ 1 แสดงการกระจายของวัคซีนบีซีจีไปทั่วโลก



หลังจากที่มีการค้นพบถึงความแตกต่างของยีนในเชื้อ *M. bovis* จากสายพันธุ์วัณโรคบีซีจีในปี พ.ศ. 2533 จึงเริ่มทำ phylogenetic tree ของวัณโรคบีซีจี โดยอาศัย molecular fingerprint ของเชื้อ *M. bovis*, *M. tuberculosis* จากการใช้ restriction-fragment-length-polymorphism (RFLP) พบว่าส่วนที่สำคัญสองส่วนในวัณโรคบีซีจี คือ IS6110 และ MPT64 ซึ่งวัณโรคบีซีจีในช่วงปี พ.ศ. 2464 จะมี IS6110 สองชุด และมี MPT64 อยู่ด้วย แต่วัณโรคบีซีจีสายพันธุ์ในปัจจุบันจะมี IS6110 เพียงหนึ่งชุด และไม่มี MPT64 จากการศึกษาย้อนหลังไปพบว่า IS6110 ได้สูญหายไปหนึ่งชุดในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2468-2469 และ MPT64 สูญหายไประหว่างปี พ.ศ. 2470-2474 ดังแสดงไว้ในรูปที่ 2² วัณโรคบีซีจีในปัจจุบันจึงแตกต่างจากวัณโรคเมื่อเริ่มต้นเมื่อปี พ.ศ. 2464 ซึ่งเป็นเหตุผลหนึ่งที่พออธิบายถึงความแตกต่างกันของวัณโรคบีซีจีสายพันธุ์ต่าง ๆ ในแต่ละประเทศและจะมีผลต่อเนื่องไปถึงประสิทธิภาพของวัณโรคที่ใช้ด้วย

รูปที่ 2 การสูญหายไปของส่วนประกอบในวัณโรคบีซีจี



จาก Phylogenetic tree ของวัณโรคบีซีจี ทำให้มีการศึกษาต่อไปอีกและพบว่า *M. bovis* ในแต่ละสายพันธุ์ของบีซีจีมี deletions และ polymorphisms ของยีนเกิดขึ้นไม่เหมือนกัน ทำให้เกิดความแตกต่างกันในแต่ละสายพันธุ์ของวัณโรคบีซีจีที่ใช้ในปัจจุบัน เช่น วัณโรคบีซีจีของปาสเตอร์ ในปี พ.ศ. 2504 เทียบกับปี พ.ศ. 2464 พบว่ามี 1 single nucleotide polymorphism และ 4 deletions ส่วนวัณโรคสายพันธุ์อื่น ๆ ก็มีการเกิด deletions และ polymorphisms เช่นเดียวกันได้ ดังนั้น จึงเป็นอีกเหตุผลหนึ่งที่อธิบายได้ว่าทำไมวัณโรคบีซีจีในแต่ละประเทศมีสายพันธุ์

ที่แตกต่างกัน แต่ประสิทธิภาพโดยรวมแล้วไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามต้องทำการศึกษาต่อไป

วัณโรคบีซีจีเป็นวัณโรคชนิดเชื้อมีชีวิต ในอดีตการทำวัณโรคต้องเลี้ยงเชื้อใน culture medium แล้วนำเชื้อนั้นมาใช้เป็นวัณโรคทันทีในสภาพของของเหลว จึงมีเชื้อที่มีชีวิตอยู่เป็นจำนวนมาก ทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายจะเป็นไปได้ดี แต่วัณโรคชนิดนี้น้ำไม่ทนต่อความร้อนและมีอายุสั้นเพียง 2 สัปดาห์ ปัจจุบันวัณโรคบีซีจีที่ใช้จะเป็นชนิดผงแห้ง (lyophilized) สามารถเก็บไว้ใช้ได้นาน แต่ต้องนำมาผสมน้ำก่อนใช้ ดังนั้น ประสิทธิภาพของวัณโรคจะขึ้นอยู่กับ 1) จำนวนเชื้อที่มีชีวิต โดยพบว่าวัณโรคส่วนใหญ่หลังจากละลายน้ำแล้ว จะมีเชื้อตายประมาณร้อยละ 90-95 ยกเว้นวัณโรคบีซีจี-โตเกียว มีเชื้อมีชีวิตอยู่สูงถึงร้อยละ 25⁵ ประเทศไทยใช้วัณโรคบีซีจีสายพันธุ์โตเกียว 172 การเตรียมวัณโรคจากการเลี้ยงเชื้อในขณะเริ่มต้นจะมีเชื้ออยู่ 30 ล้านตัวต่อ 1 มล. เมื่อทำเป็นผงแห้งหลังจากละลายน้ำ พบว่ามีเชื้ออยู่ 12-15 ล้านตัวต่อ 1 มล. ดังนั้น เมื่อผสมวัณโรคแล้วควรใช้ให้หมดภายใน 2 ชั่วโมง ไม่ควรให้ถูกแสงและหลังจากเตรียมวัณโรคใส่ syringe แล้วควรฉีดทันที 2) หลังจากฉีดวัณโรคบีซีจีแล้วเชื้อต้องมีความสามารถที่จะมีชีวิตอยู่ในร่างกายได้นานพอที่จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย ปัจจุบันเชื่อว่า mycolic acid ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของ *M. bovis* จะเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เชื้อมีชีวิตอยู่รอดได้ พบว่าวัณโรคบีซีจีสายพันธุ์ต่าง ๆ ที่ผลิตขึ้นหลังจากปี พ.ศ. 2474 ความสามารถในการสร้าง methoxymycolic acid ของเชื้อ *M. bovis* ได้หายไป จากการศึกษาพบว่าเมื่อไม่มี methoxymycolic acid จะทำให้เชื้อไม่สามารถมีชีวิตอยู่รอดได้ในเม็ดเลือดขาว (macrophage)⁶ 3) วัณโรคบีซีจีนั้นต้องมีความสามารถเป็น immunogen ที่ดี สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้ดี สารซึ่งเป็น immunogen ที่ดีคือโปรตีน วัณโรคบีซีจีที่ผลิตหลังปี พ.ศ. 2474 จากทุกสถาบัน โปรตีน ESAT-6 และ CFP-10 ของเชื้อ *M. bovis* สายพันธุ์บีซีจีได้สูญหายไปและบางสายพันธุ์มีโปรตีน MPT64, MPB70, MPB83 หายไปบางส่วนหรือมีอยู่แต่ไม่สามารถแสดงออกได้ จึงเชื่อว่าการสูญหายไปของโปรตีนเหล่านี้จะทำให้ความสามารถในการกระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเสียไป ดังนั้น วัณโรคบีซีจีที่ผลิตขึ้นในระยะหลัง ๆ มีความแตกต่างจากวัณโรค

เริ่มต้นในปี พ.ศ. 2464 ซึ่งอาจจะส่งผลถึงประสิทธิภาพและคุณภาพของวัคซีนบีซีจีปัจจุบัน

เหตุผลที่ต้องฉีดวัคซีนบีซีจี

ประเทศไทยกำหนดให้เด็กแรกเกิดทุกคนต้องได้รับวัคซีนบีซีจี เดิมองค์การอนามัยโลกใช้อัตราการติดเชื้อวัณโรค (TB infection) ในเด็กอายุ 10-14 ปีเป็นตัวกำหนดให้ฉีดวัคซีนบีซีจี ถ้ามากกว่าร้อยละ 5 ให้ฉีดวัคซีนบีซีจีตั้งแต่แรกเกิดทุกคน ถ้าอยู่ระหว่างร้อยละ 2-5 ให้ฉีดก่อนเข้าโรงเรียน แต่ถ้าน้อยกว่าร้อยละ 2 ให้ฉีดเมื่ออายุ 12-14 ปี ในอดีตปี พ.ศ. 2534 อัตราการติดเชื้อวัณโรคในเด็กอายุ 10-14 ปีเท่ากับร้อยละ 7.56 แต่ปัจจุบันใช้ข้อกำหนดใหม่โดยดูจากความชุก (prevalence) การเป็นวัณโรค (TB disease) ในประชากรทุกอายุ ถ้ามากกว่า 40 ต่อแสนประชากรยังมีความจำเป็นต้องฉีดวัคซีนบีซีจีอยู่ ประเทศไทยในปี พ.ศ. 2534 อัตราป่วย (incidence) เป็นวัณโรคเท่ากับ 37.25 ต่อแสนประชากร โดยมีอัตราป่วยสูงสุดอยู่ที่อายุมากกว่า 35 ปีขึ้นไปเท่ากับ 94.24 ต่อแสนประชากร และอัตราป่วยเป็นวัณโรคยังคงมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี ในปี พ.ศ. 2543 อัตราป่วยเป็นวัณโรคเท่ากับ 51.82 ต่อแสนประชากร^๑ ดังนั้น ประเทศไทยจึงมีความจำเป็นต้องฉีดวัคซีนบีซีจีให้แก่เด็กแรกเกิดทุกราย ที่ยังแนะนำให้ฉีดในเด็กแรกเกิด เนื่องจากวัคซีนบีซีจีมีประสิทธิภาพในการป้องกันวัณโรคชนิดแพร่กระจาย (disseminated tuberculosis) และวัณโรคเยื่อหุ้มสมอง (TB meningitis) ในเด็กเล็กสูงถึงร้อยละ 60-90 ส่วนวัณโรคชนิดอื่นๆ ที่เป็นการติดเชื้อครั้งแรก (primary tuberculosis) ป้องกันไม่ได้มากนัก

อาการข้างเคียงของวัคซีนบีซีจี

อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนบีซีจี เช่น ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงที่ฉีดวัคซีนบีซีจีอักเสบเป็นหนอง (regional suppurative adenitis) มีอัตราการเกิด 0.1-38 ต่อ 1,000 โดส การติดเชื้อบีซีจีที่อวัยวะอื่น ๆ เช่น ที่กระดูก (BCG-osteitis) พบได้ 0.01-330 ต่อ 1,000,000 และที่ร้ายแรงที่สุดคือ การติดเชื้อบีซีจีชนิดแพร่กระจาย (disseminated BCG) มีอัตราการเกิดประมาณ 2 รายต่อ 1,000,000 โดส ของวัคซีนบีซีจี^๒ (อัตราการเกิดนี้ขึ้นอยู่กับ

แต่ละรายงานและแต่ละประเทศ) อัตราการเกิดอาการข้างเคียงเหล่านี้พบน้อยมากเมื่อเทียบกับความเสี่ยงในการเกิดเป็นวัณโรคที่อาจจะเกิดขึ้นได้โดยเฉพาะในประเทศที่วัณโรคยังเป็นปัญหาอยู่ถ้าไม่ได้รับวัคซีนบีซีจี จากการศึกษาต่าง ๆ ทั่วโลกเท่าที่มีรายงานพบว่าอัตราการเกิดอาการข้างเคียงจะแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น อายุที่ฉีดวัคซีน เชื้อชาติ ปริมาณวัคซีนที่ฉีด สายพันธุ์ของวัคซีนบีซีจีที่ใช้ วิธีการในการผลิตวัคซีนของแต่ละสถาบัน เทคนิคในการฉีดวัคซีน รวมทั้งเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยอาการข้างเคียง¹⁰ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนบีซีจี^๑

Category	Description
Regional disease	Persistent ulcer, abscess, fistula, or lymphadenopathy limited to the region of inoculation.
Extra regional localized disease	Infection of a single anatomic site, such as osteitis or cutaneous abscess, outside the region of inoculation.
Disseminated disease	See detailed in table 2
Other BCG syndrome	Syndromes following vaccination in which bacteria are not identified, such as keloid, uveitis. These syndromes may have an immune basis.

ภายใน 2-3 สัปดาห์หลังฉีดวัคซีนบีซีจี ตำแหน่งที่ฉีดจะเห็นเป็นรอยนูนแดง (bluish-red pustule) ขนาดประมาณ 5-15 มิลลิเมตร จากนั้นจะเริ่มแตกออกเป็นแผลมี crust formation รอบ ๆ ต่อมาตรงกลางของรอยนูนแดงจะยุบลง ระยะนี้ใช้เวลา 3-4 สัปดาห์ สัปดาห์ที่ 6-10 crust จะเริ่มหลุดลอกออกกลายเป็นแผลเป็นแบน ๆ ขนาด 3-7 มิลลิเมตร แต่ไม่ควรเกิน 10 มิลลิเมตรถ้าไม่มีอาการแทรกซ้อน¹¹ บางรายแผลอักเสบที่เกิดขึ้นอาจเป็นอยู่นานถึง 3 เดือนได้ หลังจากหายแล้วพบว่าร้อยละ 28-33 จะเป็น hypertrophic scar และร้อยละ 2-4 จะเป็น keloid scar พบว่าอายุที่ฉีดวัคซีนมีความสำคัญเช่นกัน ถ้าฉีดวัคซีนบีซีจีในเด็กเล็ก (infants) อาจจะทำให้มีอัตราการเกิดอาการแทรกซ้อนได้มากกว่าการฉีดหลังจากอายุ 1 ปีไปแล้ว หรือเมื่อโตขึ้น¹² ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2 เด็กทารกที่มีน้ำหนัก

น้อยกว่า 2,500 กรัมสามารถให้วัคซีนบีซีจีได้และไม่ทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนมากกว่าปกติ หรือในบางรายได้รับวัคซีนบีซีจีเป็นเข็มที่สองในตอนโตมักจะพบว่าในตำแหน่งที่ฉีดจะเกิดอักเสบมากจนเป็นหนองหรือเป็น abscess ขนาดใหญ่ หรือมีต่อมน้ำเหลืองอักเสบเกิดมากขึ้นกว่าเด็กทั่วไป การรักษาโดยทั่วไปมีการรักษาได้หลายวิธี เช่น กรีดหนองออก ใหยาปฏิชีวนะชนิดกิน เช่น erythromycin, cloxacillin (กรณีที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย) หรือให้ยาไอโซไนอะซิด (isoniazid) องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ยาต้านวัณโรค เช่น ไอโซไนอะซิดโรยไปที่แผลโดยตรงได้ หรือไม่ให้การรักษาเพียงแต่คอยสังเกตอาการได้เช่นกัน วิธีการรักษาต่าง ๆ เหล่านี้ให้ผลไม่แตกต่างกัน¹³

ตารางที่ 2 อายุที่ฉีดวัคซีนบีซีจีกับอัตราเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียงของวัคซีน¹²

Complication	Incidence per 1 million vaccinations	
	Age < 1 year	Age 1- 20 years
Local subcutaneous abscess, regional lymphadenopathy	387	25
Musculoskeletal lesions	0.39 – 0.89	0.06
Multiple lymphadenitis, nonfatal disseminated lesions	0.31 – 0.39	0.36
Fatal disseminated lesions	0.19 – 1.56	0.06 – 0.72

ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงที่ฉีดวัคซีนบีซีจีอาจโตได้ โดยเฉพาะที่บริเวณรักแร้พบได้บ่อยมีขนาดเล็ก ๆ พอคลำได้ขนาดเท่าเมล็ดถั่วเขียว ผู้ปกครองมักไม่สังเกตว่ามีต่อมน้ำเหลืองโตเพราะไม่มีอาการใด ๆ แพทย์เองมักไม่ได้สนใจคลำต่อมน้ำเหลืองบริเวณนี้ด้วยใน well baby clinic ถ้าไม่มีอาการอื่นใดผิดปกติ อย่างไรก็ตามต่อมน้ำเหลืองที่โตนี้ไม่ควรมีอาการอักเสบเจ็บหรือแดง ยกเว้นบางรายที่ร่างกายมีปฏิกิริยาตอบสนองต่อวัคซีนบีซีจีมากผิดปกติหรือได้รับวัคซีนในขนาดที่มากกว่าปกติอาจทำให้เกิดเป็นหนองเรื้อรังในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนและต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงอักเสบเป็นหนองได้ ซึ่งอาจจะเป็นนานถึง 3 เดือน อาการที่เกิดขึ้นนี้จะขึ้นอยู่กับอายุที่ฉีด สายพันธุ์บีซีจีที่ใช้ เทคนิคการฉีด และปริมาณวัคซีนบีซีจีที่ฉีด ถ้าได้รับวัคซีน

บีซีจีขนาดที่มากกว่าคำแนะนำ 2 เท่า พบว่าตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนและต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงจะพบอาการแทรกซ้อนมากขึ้นกว่าปกติ ถ้าใช้ขนาดน้อยกว่าคำแนะนำ เช่น ใช้ขนาด 1/4 จะไม่พบตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนเป็นหนองและไม่มีต่อมน้ำเหลืองอักเสบเกิดขึ้น เมื่อทำการทดสอบทูเบอร์คูลินที่ 8-9 สัปดาห์หลังฉีด ร้อยละ 90 ให้ผลบวก (มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตร) ได้เช่นกัน¹⁴ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นต่าง ๆ เหล่านี้จากรายงานต่าง ๆ ทั่วโลกมักพบเป็นการระบาด (outbreak) หลังจากที่มีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ของวัคซีนบีซีจีที่ใช้อยู่แต่เดิม เพราะบางสายพันธุ์มีอัตราการเกิดอาการข้างเคียงได้สูง เช่น วัคซีนบีซีจีสายพันธุ์ปาสเตอร์ (Pasteur-1173P2) มีรายงานจากหลายประเทศ เช่น Mozambique, Zimbabwe, Zaire และ Caribbean พบว่ามีต่อมน้ำเหลืองอักเสบเกิดขึ้นมากผิดปกติหลังจากฉีดวัคซีนบีซีจี เป็นหลังจากมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของวัคซีนบีซีจีโดยใช้วัคซีนบีซีจีของปาสเตอร์ (Pasteur-1173P2) แทนของเดิมที่ใช้อยู่¹⁰ ส่วนวัคซีนบีซีจีสายพันธุ์ Tokyo และ Moreau ไม่พบว่ามีรายงานอาการแทรกซ้อนเกิดขึ้น ส่วนสายพันธุ์ Copenhagen มีรายงานบ้างแต่ไม่บ่อยเท่าสายพันธุ์ Pasteur-1173P2 ถึงแม้จะใช้สายพันธุ์วัคซีนบีซีจีเดียวกันในแต่ละประเทศ แต่ละศูนย์ แต่ละโรงพยาบาล อาการข้างเคียงต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นเหล่านี้จะมีอัตราการเกิดแตกต่างกันไป

เทคนิคการฉีดวัคซีนมีผลต่ออาการข้างเคียงและภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นด้วย ถ้าฉีดวัคซีนบีซีจีด้วยวิธี percutaneous โดยใช้ multiple-puncture device พบว่าตำแหน่งที่ฉีดจะเกิดอาการบวม แดง เจ็บ หรืออักเสบเป็นหนอง มีระยะเวลาที่สั้นกว่า หายเร็วกว่าและโอกาสที่จะเกิดเป็นแผลอักเสบน้อยกว่าการฉีดแบบ intradermal แต่ปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินหลังจาก 3 เดือนหลังฉีดจะมี conversion rate เกิดขึ้นน้อยกว่า พบเพียงร้อยละ 40 เท่านั้น เมื่อเทียบกับการฉีดโดยวิธี intradermal ที่มี conversion rate สูงถึงร้อยละ 83 การตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยวิธี lymphoproliferative response ต่อเชื้อ *M. tuberculosis* หรือการตรวจหา IFN- γ response พบว่าก่อนฉีดและหลังฉีดโดยวิธี percutaneous ให้ผลที่ไม่แตกต่างกัน ส่วนการฉีดโดยวิธี intradermal จะให้ผลแตกต่างที่ชัดเจน

ถ้าฉีดด้วยวิธี subcutaneous จะยิ่งพบอาการแทรกซ้อนสูงกว่าฉีดโดย intradermal ดังนั้น การฉีดวัคซีนบีซีจีที่ผิดไปจากวิธีมาตรฐานที่แนะนำคือ intradermal มีผลต่ออาการข้างเคียงและภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นต่อเชื้อ *M. tuberculosis*¹⁵

ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (BCG lymphadenitis)

หลังจากฉีดวัคซีนบีซีจีไปแล้ว 1-4 เดือนต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงกับตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจี เช่น บริเวณรักแร้อาจมีขนาดโตขึ้นจนคลำได้แต่ไม่เจ็บ นอกจากบางรายต่อมน้ำเหลืองอาจจะโตมากหรืออักเสบมากจนเกิดเป็นหนองขึ้นมาได้ พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 0.013 ถึงร้อยละ 23¹⁶⁻¹⁸ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น จากตัวผู้ป่วยเอง หรือชนิดและปริมาณของวัคซีนบีซีจีที่ฉีด สายพันธุ์ของวัคซีนบีซีจี อย่างไรก็ตามต่อมน้ำเหลืองที่อักเสบนี้สามารถหายได้เองแม้ไม่ได้รับการรักษา¹³ หนองที่ได้จากต่อมน้ำเหลืองที่อักเสบนี้ถ้านำไปย้อม AFB จะให้ผลบวก และถ้านำไปเพาะเชื้อจะพบเป็นเชื้อ *M. bovis* แต่ในบางรายอาจมีการติดเชื้อแบคทีเรียอื่น ๆ ซ้ำซ้อนได้ เช่น *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus group A* เชื้อ *M. bovis* สายพันธุ์จากวัคซีนที่หนองเหล่านี้สามารถพบได้ตลอดระยะเวลาที่แผลแตกเป็นหนองจนกว่าจะแห้ง เชื้อ *M. bovis* นี้สามารถติดต่อไปยังคนอื่น ๆ ในบ้านได้โดยเฉพาะคนที่มีความภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น เป็นโรคเอดส์ ดังนั้น จึงควรปิดแผลด้วยผ้าพันแผลที่สะอาดไว้ตลอดเวลาและในที่ที่เหมาะสม

การศึกษาในประเทศอินเดียติดตามเด็กทารกจำนวน 20 คนที่มีปัญหาต่อมน้ำเหลืองอักเสบจากวัคซีนบีซีจี พบว่าโดยเฉลี่ยเกิดที่ 3.8 เดือนหลังจากฉีดวัคซีน (พิสัย 1-6 เดือน) ต่อมน้ำเหลืองมีขนาดตั้งแต่ 2-4 เซนติเมตร มี 10 รายที่ทูเบอร์คูลินมากกว่า 15 มิลลิเมตร และมี 9 รายทูเบอร์คูลิน 10-15 มิลลิเมตร อีก 1 รายทูเบอร์คูลินน้อยกว่า 10 มิลลิเมตร ต่อมน้ำเหลืองที่โตหายได้เอง 17 ราย (ร้อยละ 85) หายภายในระยะเวลาเฉลี่ย 9.1 เดือน (พิสัย 2.5-19 เดือน) มี 3 รายที่ต่อมน้ำเหลืองแตกเป็นหนอง ทั้ง 20 รายไม่ได้ให้การรักษาแต่อย่างใด ใช้เวลาหายเฉลี่ย 11.8 เดือน (พิสัย 5-23 เดือน)¹⁹ ส่วนการศึกษาอื่น ๆ พบว่ามี spontaneous regression ได้ร้อยละ 20-85 ดังนั้น ต่อมน้ำ

น้ำเหลืองอักเสบจากการฉีดวัคซีนบีซีจีหรือตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจีเกิดเป็นหนองจากเชื้อ *M. bovis* ไม่มีความจำเป็นต้องให้การรักษา เพียงแต่ให้คำแนะนำแก่ผู้ปกครองให้เข้าใจว่าผลข้างเคียงต่าง ๆ เหล่านี้ เป็นการตอบสนองของร่างกายต่อวัคซีนบีซีจีที่เกิดขึ้นได้ ไม่มีอันตรายและสามารถหายได้เองโดยไม่ต้องให้การรักษา ยกเว้นในบางรายที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียอื่น ๆ ซ้ำซ้อนหรือผู้ปกครองมีความวิตกกังวลมากสามารถให้ยาไอโซไนอะซิดรักษาได้

กระดูกอักเสบ (BCG Osteitis)

BCG osteitis ที่เกิดขึ้นหลังจากฉีดวัคซีนบีซีจีมีรายงานแตกต่างกันมาก เช่น ประเทศญี่ปุ่นพบว่าต่ำมากพบเพียง 0.01 : 1,000,000 โดส เทียบกับเด็กแรกเกิดในประเทศฟินแลนด์พบสูงมากถึง 300 : 1,000,000 โดส อัตราการเกิด BCG osteitis ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของวัคซีนบีซีจีที่ใช้และชนชาติด้วย เช่นประเทศ Czechoslovakia เดิมใช้วัคซีนบีซีจีสายพันธุ์ Prague แต่ในปี พ.ศ. 2525 เปลี่ยนมาใช้สายพันธุ์ Russian พบว่าอัตราการเกิด BCG-osteitis เพิ่มขึ้นเป็น 35 : 1,000,000 โดส ทั้ง ๆ ที่สายพันธุ์เดียวกันนี้ใช้ในประเทศรัสเซียแต่ไม่มีรายงานของ BCG-osteitis¹⁰ ส่วนประเทศสวีเดนและฟินแลนด์ระหว่างปี พ.ศ. 2503-2513 ใช้วัคซีนบีซีจีสายพันธุ์ Gothenburg ที่ผลิตในประเทศสวีเดนพบ BCG osteitis 7.3 : 100,000 โดส ช่วงปี พ.ศ. 2514-2521 ใช้วัคซีนบีซีจีสายพันธุ์ Gothenburg ที่ผลิตใน Copenhagen ประเทศเดนมาร์กแทน พบว่าอัตราการเกิด BCG osteitis เพิ่มขึ้นเป็น 36.9 : 100,000 โดส เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน²⁰ ส่วนสาเหตุของการเกิด BCG osteitis ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดอาจมีหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น เชื้อชาติ สายพันธุ์ของวัคซีนบีซีจี ขั้นตอนการผลิตวัคซีน และตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจี เป็นต้น

จากรายงานผู้ป่วยที่เกิด BCG osteitis จำนวน 222 ราย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2503-2531 จากประเทศฟินแลนด์²¹⁻²² พบว่าร้อยละ 96 ได้รับวัคซีนบีซีจีตั้งแต่อายุ 0-1 ปี อายุเฉลี่ยที่มีอาการคือ 1.5 ปี (พิสัย 0.25-5.7) แต่ถ้าได้รับวัคซีนบีซีจีหลังจากอายุ 1 ปีไปแล้วพบว่าอายุเฉลี่ยที่มีอาการคือ 2.5 ปี (พิสัย 1.7-3.6) แสดงว่ามีระยะพักตัวประมาณ 1.5-2 ปี ไม่มีใครมีอาการภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีผู้ป่วยร้อยละ 14

เท่านั้นที่มีประวัติอุบัติเหตุรุนแรงมาก่อน และมีผู้ป่วยร้อยละ 24 ที่มี arthritis ร่วมด้วย การดำเนินของโรคช้า และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการให้เห็นหรือตรวจพบ การวินิจฉัยจึงค่อนข้างยากและล่าช้า ตำแหน่งที่พบมากที่สุดคือบริเวณ lower extremity (ร้อยละ 57.6) พบที่กระดูก femur มากที่สุด ร้อยละ 26.7 พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจะเป็นที่ metaphysis หรือ epiphysis ของกระดูก long bone²⁰ การวินิจฉัยโรคต้องประกอบด้วยเกณฑ์ต่าง ๆ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เกณฑ์ในการวินิจฉัย BCG osteitis²¹

หลักเกณฑ์ในการวินิจฉัย BCG Osteitis
1. มีประวัติเคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อน
2. ไม่มีประวัติสัมผัสกับคนที่ป่วยวัณโรค
3. มีอาการ อาการแสดง และภาพถ่ายรังสีเข้าได้กับ osteitis
4. มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
4.1 แยกเชื้อ <i>M. bovis</i> สายพันธุ์ BCG ได้จากตำแหน่งติดเชื้อ
4.2 ตำแหน่งติดเชื้อ ข้อมพบเชื้อ AFB +vc
4.3 ผลชิ้นเนื้อจากตำแหน่งติดเชื้อเข้าได้กับการติดเชื้อวัณโรค (epithelioid cell granuloma)

การรักษาแนะนำให้ยาต้านวัณโรค 3-4 ตัวขึ้นไป แต่ไม่ใช้พัยราซิโนไมด์ (pyrazinamide) เพราะเชื้อมีชีวิตอยู่ได้ 12 เดือน (พิสัย 6-24 เดือน) การพยากรณ์ของโรคดี ร้อยละ 97 หายโดยสมบูรณ์ ไม่มีความพิการเกิดขึ้น มีส่วนน้อยที่กระดูกถูกทำลายจนผิดรูปไปทำให้มีผลต่อการเจริญเติบโตของเด็ก หรือบางรายเกิดแผลเป็น keloid ขนาดใหญ่เมื่อหาย

บีซีจีชนิดแพร่กระจาย (Disseminated BCG)

อาการข้างเคียงรุนแรงที่สุดของการฉีดวัคซีนบีซีจีคือการติดเชื้อบีซีจีชนิดที่ลุกลามแพร่ไปทั่วร่างกายหลาย ๆ อวัยวะ (disseminated BCG) มีอัตราการเกิดประมาณ 2 รายต่อ 1,000,000 โดส ของวัคซีนบีซีจี อัตราการตายสูงมากแม้ได้รับการรักษาเพราะส่วนใหญ่เกิดในคนที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอยู่ก่อน เช่น เป็นโรคเอดส์, severe combined immunodeficiency (SCID), chronic granulomatous disease (CGD) เป็นต้น จากรายงานต่าง ๆ ทั่วโลกตั้งแต่ปี

พ.ศ. 2464-2525 มีผู้ป่วยจำนวน 60 คน และช่วงปี พ.ศ. 2523-2538 มีรายงานผู้ป่วย 27 คน รายงานต่าง ๆ จากทั่วโลกมากกว่า 5,000 รายงาน พบว่าร้อยละ 84 เกิดในคนที่เป็ immunocompromised และส่วนใหญ่ร้อยละ 71 เกิดในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี อาการสำคัญคือ มีไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต น้ำหนักลด นอกจากนั้นอาจพบตับและม้ามโตได้ ในเด็กจะพบภาวะเลี้ยงไม่โต (failure to thrive) ร่วมด้วย เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค disseminated BCG จะต้องมึหลักฐานครบทั้ง 3 ข้อดังแสดงไว้ในตารางที่ 4⁹

จากการศึกษาพบว่าเชื้อ *Mycobacterium bovis* ไวต่อยา first-line ที่ใช้ในการรักษาวัณโรคทุกตัวยกเว้น พัยราซิโนไมด์ (pyrazinamide) การรักษา disseminated BCG จากรายงานต่าง ๆ ส่วนใหญ่นิยมให้ไอโซไนอะไซด์ (isoniazid), ริแฟมปิน (rifampin), อีแทมบูตอล (ethambutol), สเตรปโตมัยซิน (streptomycin) แต่พบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 70 จะตายแม้ให้การรักษอย่างเต็มที่ด้วยยาดังกล่าว อาจเนื่องมาจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่มีอยู่เดิม ให้การรักษาช้าไป หรือบางรายได้รับยาพัยราซิโนไมด์รักษาซึ่งเชื้อมีชีวิตต่ออยู่ นอกจากนั้นผู้ป่วยอาจจะตายจากโรคเดิมที่เป็นอยู่ เมื่อมีการติดเชื้อซ้ำซ้อนเกิดขึ้น และต้องให้ยาหลายตัวทำให้มี drug interaction เกิดขึ้น การดูดซึมของยาไม่ดี หรือมีผลข้างเคียงของยาเกิดขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ต้องกินยาหลายตัว

ตารางที่ 4 เกณฑ์ในการวินิจฉัย Disseminated BCG

การวินิจฉัย ต้องมีครบ 3 ข้อดังต่อไปนี้
1. พบเชื้อ “บีซีจี” จากการเพาะเชื้อ และตรวจสอบยืนยันโดยวิธีทางชีวเคมี
2. พบว่าเป็นการติดเชื้อบีซีจีชนิดแพร่กระจาย จากหลักฐานข้อใดข้อหนึ่งดังนี้
2.1 พบเชื้อ “บีซีจี” จากการเพาะเชื้อในเลือด หรือในไขกระดูก
2.2 มีการติดเชื้อ “บีซีจี” ที่ตำแหน่งอื่นๆ อย่างน้อย 2 ตำแหน่งขึ้นไป นอกจากตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจี เช่น ต่อมน้ำเหลือง กระดูก ตับ ปอด หรือ สมอง
3. มีอาการทาง systemic อื่นๆ ที่เข้าได้กับการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรีย เช่น ไข้ น้ำหนักลด ชีต หรือตาย

การป้องกันอาการแทรกซ้อนจากวัคซีนบีซีจี

จากหลาย ๆ รายงานพบว่า มี outbreak ของ BCG adenitis เกิดหลังจากที่มีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ของ วัคซีนบีซีจีที่ใช้อยู่แต่ดั้งเดิม ดังนั้น ถ้าวัคซีนบีซีจีที่ใช้อยู่ ไม่มีปัญหาแต่อย่างใด ไม่ควรเปลี่ยนสายพันธุ์ของวัคซีนบีซีจี และเมื่อฉีดวัคซีนแล้วควรบันทึกหมายเลข (lot number) ของ วัคซีนที่ฉีดด้วย เพราะวัคซีนที่ผลิตขึ้นมาแต่ละครั้งนั้น มี ประสิทธิภาพและคุณภาพแตกต่างกันบ้าง หรือบางครั้งอาจ จะมีการปนเปื้อนเกิดขึ้น เวลามีปัญหาต่าง ๆ จะได้ติดตาม ผู้ป่วยในกลุ่มเดียวกันที่ได้วัคซีนครั้งนั้น ๆ มาตรวจได้ง่าย หรือแจ้งให้เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องทราบ และทำการตรวจ วัคซีนบีซีจีครั้งนั้น ๆ

ขนาดของวัคซีนที่ใช้ ให้ทำตามเอกสารแนะนำที่มา กับวัคซีนสายพันธุ์นั้น ๆ โดยเฉพาะบางสายพันธุ์ เช่น Pasteur-1173P2 มีคำแนะนำในการผสมเป็นความเข้มข้นต่าง ๆ กัน แล้วแต่จะใช้กับเด็กอายุเท่าใด ดังนั้น การผสมวัคซีนควร ทำตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัด รวมทั้งการฉีดยาให้ในขนาด ที่เหมาะสมและถูกต้องไม่มากหรือน้อยเกินไป เทคนิคการ ฉีดยา intradermal ที่ถูกวิธีมีส่วนช่วยลดอาการแทรกซ้อน ได้ ในอดีตบางประเทศแถบทวีปแอฟริกา หรือแม้แต่ ประเทศไทยสมัยก่อน การฉีดวัคซีนจะใช้ syringe เพียง หนึ่งอันและเปลี่ยนหัวเข็มใหม่สำหรับคนต่อไป ที่ Zimba- bwe พบว่ามีรายงาน outbreak ของการเกิดอาการแทรกซ้อน หลังการฉีดวัคซีนบีซีจีโดยวิธีนี้¹⁰

ปฏิกิริยาทุเบอร์คูลินหลังจากได้วัคซีนบีซีจี

จากการศึกษาในเด็กนักเรียนอายุ 6 ปีที่ประเทศ เดนมาร์ก พบว่าเมื่อฉีดวัคซีนบีซีจีและทำการทดสอบทูเบอร์คูลินในช่วงสัปดาห์ที่ 8-12 หลังฉีดมีเด็กมากกว่าร้อยละ 90 มีรอยนูนมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตร²² ถ้าฉีดวัคซีน บีซีจีในเด็กแรกเกิดและทำการทดสอบทูเบอร์คูลินภายในอายุ 2 เดือนพบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ทูเบอร์คูลินจะให้ผลบวก²³⁻²⁴ แต่ที่อายุ 6 เดือนเมื่อทำทูเบอร์คูลินร้อยละ 50 จะมี reversion เกิดขึ้น²⁵ และที่ 12 เดือนหลังฉีดวัคซีนบีซีจี พบว่าไม่มีเด็กคนใดเลยที่มีรอยนูนมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตร²⁵⁻²⁶ แสดงว่า waning เกิดขึ้นเร็วในเด็กที่ได้

วัคซีนบีซีจีตั้งแต่เป็นเด็กแรกเกิด (อายุ 0-28 วัน) แต่ถ้า ฉีดวัคซีนบีซีจีเมื่ออายุมากขึ้น เช่นที่อายุ 6-14 ปี เมื่อ ทำการทดสอบทูเบอร์คูลิน 1-5 ปีหลังฉีดพบว่าร้อยละ 40-90 จะมีปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินให้ผลบวกและรอยนูนที่เกิดขึ้น จะมีขนาดใหญ่กว่า²² ส่วนการฉีดวัคซีนบีซีจีหลาย ๆ ครั้งไม่ ได้ทำให้ปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินมีขนาดใหญ่ขึ้นหรือเป็นบวกอยู่นาน ขึ้น²⁶ (เมื่อปรับค่าอายุที่ฉีดวัคซีนแล้ว) เมื่อเวลาผ่านไป 10-25 ปีหลังจากฉีดวัคซีนบีซีจีในช่วงเป็นเด็กทารกพบว่า ปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินที่เกิดขึ้นในเด็กที่ได้และไม่เคยได้ วัคซีนบีซีจีไม่มีความแตกต่างกัน²⁷ แต่พบว่าอายุที่ฉีดวัคซีน บีซีจีมีความสำคัญต่อปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินที่เกิดขึ้นหลังจาก ฉีดวัคซีน 1 ปีไปแล้ว ทั้งขนาดและระยะเวลาที่ให้ผลบวก เช่นถ้าฉีดที่อายุ 2-5 ปีและทำการทดสอบทูเบอร์คูลิน หลังจาก 1 ปีไปแล้วจะมีเด็กร้อยละ 10-15 ที่มีปฏิกิริยา ทูเบอร์คูลินบวก หรือฉีดที่อายุ 6 และ 10 ปีจะมีเด็กร้อยละ 20-25 ที่ให้ปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินเป็นบวกและให้ผลบวกอยู่ นานกว่า แสดงว่าในระยะที่เป็นเด็กเล็ก ๆ ระบบภูมิคุ้มกันยังไม่ mature ดีจะมีการตอบสนองที่แตกต่างไปจากขณะที่ อายุมากขึ้นซึ่งมีระบบภูมิคุ้มกันที่ mature กว่า อย่างไร ก็ตามพบว่าวัคซีนบีซีจีที่ได้ในอายุขวบปีแรกสามารถป้องกัน การเกิดเป็นวัณโรคชนิดที่รุนแรงต่างกัน เช่น วัณโรคของ เยื่อหุ้มสมอง และ miliary tuberculosis ได้ดี²⁶ ดังนั้น หลังการฉีดวัคซีนบีซีจี 1 ปีไปแล้วปฏิกิริยาทูเบอร์คูลิน ที่มากกว่า 10 มิลลิเมตรในเด็กที่ได้รับวัคซีนบีซีจีตั้งแต่แรก เกิดไม่น่าที่จะเป็นผลจากวัคซีนบีซีจี แต่ถ้าพบในคนที่ได้รับ วัคซีนบีซีจีเมื่ออายุมากขึ้นอาจเป็นผลของวัคซีนบีซีจีเองหรือ เป็นจากการติดเชื้อวัณโรคก็ได้²⁷

ดังนั้น การแปลผลของการทดสอบทูเบอร์คูลิน ควร จะทราบอายุที่ฉีดวัคซีนบีซีจีด้วยเพราะจะมีผลต่อขนาดของ รอยนูนและปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินที่เกิดขึ้นหลังจาก 1 ปีไปแล้ว สำหรับในประเทศไทยเนื่องจากอัตราการเป็นวัณโรคยังสูงอยู่ และเด็กส่วนใหญ่ได้รับวัคซีนบีซีจีตั้งแต่แรกเกิดจึงกำหนด ให้ในรายที่มีผลเป็นบีซีจีหรือมีประวัติว่าเคยได้รับวัคซีน บีซีจีมาก่อน ปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินที่มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิเมตร นำเป็นผลจากการติดเชื้อวัณโรคจริง ๆ

ประสิทธิภาพของวัคซีนบีซีจี

การดัดแปลงวัณโรคเป็นวิธีการหนึ่งในการวัดความแรง (potency) ของวัคซีนบีซีจี ซึ่งขึ้นอยู่กับขนาดน้ำยา PPD ที่ใช้ทดสอบ ระยะเวลาที่ทำการฉีดวัคซีนบีซีจี และวิธีการวัดรอยนูน วัคซีนบีซีจีที่แต่ละประเทศผลิตขึ้นมาใช้พบว่า conversion rate ร้อยละ 90-95 วัคซีนบีซีจีสายพันธุ์ Glaxo, Tokyo, Pasteur, Copenhagen มี conversion rate สูงกว่าสายพันธุ์อื่นๆ เชื้อชาติก็มีความสำคัญ วัคซีนบีซีจีสายพันธุ์ Pasteur ที่ฉีดในเด็กประเทศอินโดนีเซียมี conversion rate ร้อยละ 64 เทียบกับเด็กในประเทศฝรั่งเศสมี conversion rate สูงถึงร้อยละ 88 แต่ขนาดของปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินและ conversion rate ไม่ได้บอกถึงประสิทธิภาพของวัคซีนบีซีจีในการป้องกันวัณโรค เพราะปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินที่เกิดขึ้นไม่ได้บอกถึง immunogenicity เป็นเพียงปฏิกิริยา hypersensitivity เท่านั้น จากการศึกษาในประเทศยุโรปพบว่า induration ของปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินที่เกิดขึ้นหลังฉีดวัคซีนบีซีจีในขนาดต่าง ๆ กัน เช่น 0-4, 5-9, 10-14 หรือมากกว่า 15 มิลลิเมตร มีอัตราการป่วยเป็นวัณโรคไม่แตกต่างกัน²⁸

การดูแผลเป็น (BCG scar) ที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนบีซีจีเพื่อใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของวัคซีน เมื่อดูเฉพาะในรายที่มีแผลเป็นเกิดขึ้นจะพบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันวัณโรคได้ร้อยละ 50-60²⁹ ส่วนการศึกษาในประเทศไทยพบว่ามีประสิทธิภาพร้อยละ 53³⁰ แต่ทั้งนี้การที่จะดูแผลเป็นที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนบีซีจีเป็นตัวบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของวัคซีนนั้นอาจเชื่อถือไม่ได้มาก เนื่องจากมีเด็กร้อยละ 20-50³¹⁻³² ที่ไม่มีแผลเป็นเกิดขึ้นหลังฉีดวัคซีนบีซีจี และจากหลาย ๆ การศึกษาพบว่าปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของแผลเป็นของบีซีจี หรือจำนวนแผลเป็นบีซีจี

ประสิทธิภาพโดยรวมของวัคซีนบีซีจีในการป้องกันวัณโรคได้ร้อยละ 50 เท่านั้น³³ ในประเทศกำลังพัฒนา วัคซีนบีซีจีมีประสิทธิภาพต่อการป้องกันวัณโรคระยะแรกในเด็ก โดยเฉพาะวัณโรคเยื่อหุ้มสมอง (TB meningitis) และวัณโรคชนิดแพร่กระจาย (miliary TB) สามารถป้องกันได้สูงถึงร้อยละ 52-100 และป้องกันวัณโรคปอดได้ร้อยละ 2-80¹² แต่ป้องกันวัณโรคปอดในผู้ใหญ่ได้แตกต่างกันในแต่ละ

รายงานการศึกษา (ร้อยละ 0-80) ถ้าเป็นรายงานจากประเทศที่มีอัตราการเกิดวัณโรคสูงประสิทธิภาพในการป้องกันวัณโรคจะต่ำ ถ้าคิดโดยรวมทั่วโลกวัคซีนบีซีจีช่วยลดอัตราการตายจากวัณโรคได้เพียงร้อยละ 5 เท่านั้น³⁴

ไม่มีแผลเป็นบีซีจี ต้องฉีดวัคซีนบีซีจีให้หรือไม่

คำถามที่แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยเด็กต้องถามตัวเองบ่อย ๆ คือ เมื่อเห็นเด็กทารกในคลินิกตรวจสุขภาพเด็กดี ไม่มีแผลเป็นบีซีจี จะฉีดวัคซีนบีซีจีให้เลยหรือไม่ และก่อนฉีดต้องตรวจอะไรเพิ่มเติมหรือเปล่า เพราะโดยปกติเด็กทุกคนที่เกิดในประเทศไทยก่อนกลับบ้านจะได้รับการฉีดวัคซีนบีซีจีที่โหล่ด้านซ้าย โหล่ด้านขวา หรือที่สะโพก แล้วแต่ละข้อกำหนดของแต่ละโรงพยาบาล เมื่อดูในสมุดบันทึกสุขภาพประจำตัวเด็กทารกจะพบว่าการบันทึกว่าได้รับวัคซีนบีซีจีเรียบร้อยแล้ว แต่จากการตรวจร่างกายเด็กทารกที่อายุ 1-2 เดือน ไม่พบมีรอยใด ๆ เกิดขึ้นในตำแหน่งที่ควรได้รับวัคซีนบีซีจี เมื่อถาม แม่เด็กว่ามีรอยใด ๆ เกิดขึ้นในตำแหน่งดังกล่าวหรือไม่ มักจะได้คำตอบว่า ไม่ทราบหรือไม่ได้สังเกต ปัญหานี้จะทำอย่างไรต่อไปดี

วัคซีนบีซีจีจะฉีดเข้าในผิวหนังโดยวิธี intradermal เพราะต้องการให้การดูดซึมผ่านระบบน้ำเหลืองเพื่อให้กระตุ้น T-cell ได้ดี หลังจากฉีด 1-2 วัน รอยนูนที่เกิดขึ้นจะหายไป ทำให้มองไม่เห็นจุดที่ฉีดวัคซีน แต่ที่อายุ 1-2 เดือนเมื่อเด็กมาตรวจสุขภาพ ตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจีจะมีปฏิกิริยาเกิดขึ้นให้เห็นได้หลายลักษณะ เช่น เป็นตุ่มนูน (induration) อยู่ใต้ผิวหนังมองไม่เห็นว่ามีรอยใด ๆ แต่ถ้าคลำดูจึงจะทราบ บางคนจะเห็นเป็นรอยนูนชัดเจนโดยไม่ต้องคลำ บางคนจะเป็นแผลอักเสบแตกเป็นหนอง หรือเห็นเป็นตุ่มหนองชัดเจน (abscess) เมื่อติดตามดูตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจีทุกครั้งที่เด็กมาตรวจสุขภาพ รอยที่เกิดขึ้นที่แตกต่างกันนี้จะดำเนินต่อไปจนเป็นแผลเป็นแบน ๆ หรือเป็นเพียงรอยจาง ๆ ไม่มีรอยแผลเป็นให้เห็น หรือหายไปโดยไม่มียอยใด ๆ เกิดขึ้นก็ได้ ในรายที่เป็นเพียงรอยนูนต้องคลำจึงจะทราบเมื่ออายุ 1 เดือน เมื่อเวลาผ่านไปอาจแตกเป็นหนองจนกลายเป็นแผลเป็นในที่สุดหรือหายไปโดยไม่มียอยใด ๆ ก็ได้ ในรายที่เห็นเป็นแผลหนองชัดเจนเมื่อหายแล้วอาจจะไม่มีแผลเป็นให้เห็นก็ได้เช่นกัน ดังนั้น ในขวบปีแรกที่เด็กมาตรวจสุขภาพ

ตามนัดทุกครั้งควรบันทึกลักษณะของตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจีไว้ด้วย โดยเฉพาะที่อายุ 1-2 เดือน เพื่อจะใช้ข้อมูลเหล่านี้ให้เป็นประโยชน์ในการตัดสินใจภายหลังเมื่อเด็กโตขึ้น และไม่มีแผลเป็นบีซีจีให้เห็น ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การบันทึกลักษณะแผลบีซีจี

ตำแหน่งบีซีจี _____	☐ ชาย ☐ หญิง
ขนาด _____	มิลลิเมตร
☐ เป็นตุ่มนูน induration ต้องกล่า ☐ เป็นตุ่มนูน induration มองเห็นได้ชัด ☐ เป็นคูนหนอง (abscess) ☐ เป็นแผลอักเสบ เป็นหนอง ☐ เห็นเป็น รอยขาว ๆ สีขาว (hypopigmented patch) ☐ เห็นเป็น แผลเป็น เบนราบ หรือเป็นรอยนูน ☐ เห็นเป็น แผลเป็น นูน (keloid) ☐ ไม่มีรอยใด ๆ เกิดขึ้น	

ถ้าไม่มีรอยใด ๆ เกิดขึ้นให้เห็นในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนจะไม่สามารถบอกได้ว่าได้รับวัคซีนบีซีจีมาแล้วหรือยัง ต้องถามแม่เด็กว่าในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจีเคยมีปฏิกิริยาอะไรเกิดขึ้นบ้าง ถ้าแม่เด็กตอบว่าครั้งหนึ่งเคยเห็นว่ามีปฏิกิริยาเกิดขึ้น แต่แพทย์ตรวจร่างกายไม่พบว่ามีรอยใด ๆ เกิดขึ้น ก็จะเป็นการยืนยันว่าเคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาแล้วไม่จำเป็นต้องฉีดซ้ำอีก กรณีแม่ไม่ทราบและไม่ได้สังเกตจะไม่สามารถบอกได้ว่าได้รับวัคซีนบีซีจีมาแล้ว ต้องดูจากสมุดบันทึกสุขภาพของเด็ก ซึ่งส่วนใหญ่จะลงว่าฉีดวัคซีนบีซีจีแล้ว แต่เด็กจะได้รับจริงหรือไม่เราไม่ทราบได้ ส่วนใหญ่พยาบาลหรือแพทย์ห้องเด็กทารกจะเป็นผู้ฉีดวัคซีนบีซีจีให้เด็กก่อนกลับบ้าน การฉีดวัคซีนให้เด็กครั้งละหลาย ๆ คนพร้อมกันแล้วจึงมาลงบันทึกการฉีดวัคซีนภายหลัง ทำให้เกิดการผิดพลาดได้ ควรฉีดวัคซีนให้เด็กทารกที่ละคนและบันทึกวันที่ที่ฉีดวัคซีนเสร็จ พร้อมกับบอกพ่อแม่ผู้ปกครองด้วยว่าฉีดวัคซีนบีซีจีให้แล้วที่ตำแหน่งใด เพื่อให้พ่อแม่ผู้ปกครองสังเกตตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนว่ามีปฏิกิริยาอะไรเกิดขึ้นบ้าง และต้องมาพบแพทย์เมื่อใดถ้ามีปัญหาในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจี เพราะหลาย ๆ ครั้งพ่อแม่ผู้ปกครองพาลูกมาพบแพทย์ก่อนวันนัดฉีดวัคซีนที่ 1-2 เดือน ด้วยเรื่องมีแผลอักเสบหรือเป็นหนองในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจี โดยที่ไม่ทราบเลยว่าฉีดวัคซีนบีซีจีในตำแหน่งนั้นและจะต้องมีปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นซึ่งถือว่าเป็นเรื่องปกติ

ในคลินิกตรวจสุขภาพเด็กดี ถ้าตรวจไม่พบแผลเป็นบีซีจี แต่มีประวัติว่าเคยได้รับมาแล้วโดยดูจากสมุดบันทึกการให้วัคซีน จะต้องฉีดวัคซีนบีซีจีให้หรือไม่ ถ้าแน่ใจว่าได้รับมาแล้วไม่มีความจำเป็นต้องให้วัคซีนบีซีจีเข็มที่ 2 ซ้ำอีก แต่ถ้าไม่แน่ใจสามารถให้วัคซีนบีซีจีได้ และควรให้ที่อายุเท่าใดจึงจะเหมาะสม โดยปกติสามารถให้ได้ทันทีที่พบ เพราะวัคซีนบีซีจีไม่สามารถป้องกันการเกิดเป็นวัณโรคได้ทั้งหมด และมีประสิทธิภาพโดยรวมประมาณร้อยละ 53 เท่านั้น แต่ช่วยป้องกันการเกิดวัณโรคที่รุนแรง เช่น วัณโรคชนิดมิลีอาร์ (miliary TB) และวัณโรคของเยื่อหุ้มสมอง (TB meningitis) ในเด็กเล็ก ๆ ได้ดี^{26,33} ซึ่งมีประโยชน์สำหรับเด็กเล็ก ๆ มากกว่าเด็กโตและผู้ใหญ่ ดังนั้น ถ้าจะฉีดวัคซีนบีซีจีให้ควรให้เร็ว ไม่ควรให้เกินอายุ 6 เดือนหรือ 1 ปี ก่อนที่เด็กจะไปสัมผัสกับเชื้อวัณโรคหรือเชื้อมัยโคแบคทีเรียชนิดอื่น ๆ ที่อยู่ในสิ่งแวดล้อม (environmental mycobacterium) เพราะจะทำให้วัคซีนบีซีจีได้ผลลดลง

ถ้าเป็นเด็กเล็กที่มีอายุเกิน 1 ปีไปแล้วและต้องการฉีดวัคซีนบีซีจีควรจะต้องตรวจดูก่อนว่าเด็กคนนั้นติดเชื้อวัณโรคมาแล้วหรือยัง โดยทำการทดสอบทูเบอร์คูลิน ถ้าไม่มีรอยนูน (induration) เกิดขึ้นเลยแสดงว่ายังไม่ได้ติดเชื้อวัณโรค และอาจจะยังไม่ได้รับวัคซีนบีซีจีด้วย สามารถฉีดวัคซีนบีซีจีให้ได้ ถ้ามีรอยนูนมากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิเมตร ไม่น่าจะเป็นผลมาจากวัคซีนบีซีจี ให้สงสัยว่ามีการติดเชื้อวัณโรคแล้ว ต้องตรวจร่างกายเพิ่มเติมเพื่อดูว่าเป็นวัณโรค (active disease) อยู่ขณะนั้นหรือไม่ เพื่อจะได้ให้การรักษาวัณโรค ถ้าตรวจไม่พบว่าเป็นวัณโรคต้องให้การรักษาวัณโรคในระยะแฝง (LTBI) ด้วยยา ไอโซไนอะไซด์ (isoniazid) นาน 6-9 เดือน ถ้ามีรอยนูนระหว่าง 1-9 มิลลิเมตร อาจเป็นผลมาจากวัคซีนบีซีจีก็ได้ (จากการศึกษาพบว่าที่อายุ 6-12 เดือนส่วนใหญ่ขนาดของทูเบอร์คูลินไม่ควรเกิน 10 มิลลิเมตร^{22, 25}) และอาจจะยังไม่ติดเชื้อวัณโรค สามารถฉีดวัคซีนบีซีจีเข็มที่ 2 ให้ได้ไม่มีข้อห้าม แม้แผลเป็นที่เกิดขึ้นจะใหญ่กว่าเดิมในกรณีที่เคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาแล้ว ยังดีกว่าที่จะปล่อยให้ไปฉีดวัคซีนบีซีจีเข็มที่ 2 ตอนโตเมื่อเข้าโรงเรียน เพราะเมื่อถึงตอนนั้นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะรุนแรงกว่าและเกิดแผลเป็นขนาดใหญ่กว่า แต่ผลที่ได้อาจจะไม่ดีเท่าในเด็กแรกเกิด เพราะถือว่ามีการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียมาแล้ว ภูมิคุ้มกันที่

เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนบีซีจีจะถูก block ไว้ (ตาม Blocking or Masking hypothesis) ถ้ามีรอยนูนระหว่าง 10-14 มิลลิเมตร อาจเป็นผลมาจากวัคซีนบีซีจีหรือจากการติดเชื้อวัณโรคก็ได้ ไม่แนะนำให้ฉีดวัคซีนบีซีจี เข็มที่ 2

ปัจจุบันอนามัยโรงเรียนยังคงเข้าไปฉีดวัคซีนบีซีจีในเด็กนักเรียนชั้นประถมที่อายุประมาณ 7 ปี เนื่องจากวัคซีนบีซีจีเข็มที่ 2 ยังอยู่ในแผนการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันแห่งชาติ (EPI) ปี พ.ศ. 2545-2549 จุดประสงค์ต้องการฉีดวัคซีนบีซีจีในคนที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อน โดยดูว่ามีแผลเป็นบีซีจีหรือไม่ ถ้าไม่มีจะฉีดวัคซีนบีซีจีให้ ข้อเท็จจริงคือคนที่ไม่มีแผลเป็นบีซีจีไม่ได้หมายความว่ายังไม่ได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อน เพราะหลาย ๆ คนไม่มีแผลเป็นเกิดขึ้นหลังจากฉีดวัคซีนบีซีจี พบได้ร้อยละ 20-50 จากการศึกษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบว่าที่อายุ 6 เดือนจะตรวจไม่พบแผลเป็นจากการฉีดวัคซีนบีซีจีร้อยละ 10.2³⁵ ดังนั้น ถ้าไปฉีดวัคซีนบีซีจีเข็มที่ 2 ให้แก่เด็กที่เคยได้รับมาแล้ว ปฏิบัติการที่เกิดขึ้นจะรุนแรง โดยเฉพาะในเด็กโต จะเกิดเป็นแผลผิพองขนาดใหญ่ รวมทั้งอาจจะมียาต่อต้านเชื้อวัณโรคที่รับประทานอยู่ ต้องให้ยาไอโซไนอะซิดรักษานานหลายเดือน เมื่อหายแล้วแผลเป็นที่เกิดขึ้นจะใหญ่มาก ถ้าในแผนการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันแห่งชาติ (EPI) ปี พ.ศ. 2550-2554 ไม่มีวัคซีนบีซีจีเข็มที่ 2 บรรจุอยู่ปัญหาข้อนี้จะหมดไป

ข้อจำกัดของวัคซีนบีซีจี

หลังจากเริ่มใช้วัคซีนบีซีจีในปี พ.ศ. 2464 พบว่าระยะแรกอัตราการตายจากวัณโรคของเด็กในประเทศแถบทวีปยุโรปที่ได้รับวัคซีนบีซีจีลดลงถึงร้อยละ 90³⁶ และเมื่อร่วมกับการใช้มาตรการอื่น ๆ เสริมอย่างเข้มข้นและจริงจัง เช่น ค้นหาผู้ป่วยวัณโรคมารักษาให้ครบ การแยกผู้ป่วยวัณโรคออกจากคนอื่น ๆ ให้อยู่ในสถานพยาบาลโดยเฉพาะ (sanatoria) รวมทั้งค้นหาผู้ติดเชื้อวัณโรคในระยะแฝงมารักษา ทำให้การใช้วัคซีนบีซีจีระยะแรกในประเทศที่พัฒนาแล้วสามารถกำจัดเชื้อวัณโรคออกไปจากพื้นที่ได้ผลดีโดยรวดเร็ว ไม่เป็นแหล่งรังโรค (endemic area) อีกต่อไป แต่ในประเทศที่กำลังพัฒนา การใช้วัคซีนบีซีจีลำพังเพียงอย่างเดียวโดยไม่มีมาตรการอื่น ๆ มาช่วยเสริมอย่างจริงจังในการกำจัดวัณโรค ทำให้ไม่สามารถกำจัดเชื้อวัณโรค

ให้หมดไปจากพื้นที่ได้เช่นเดียวกับประเทศแถบทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือ ดังนั้น ประเทศกำลังพัฒนาหลาย ๆ ประเทศจึงยังคงมีผู้ป่วยวัณโรคจำนวนมากและเป็นแหล่งรังโรคของเชื้อวัณโรคต่อไป³⁷

วัคซีนบีซีจีไม่ช่วยลดอัตราการเกิดวัณโรคปอดในคนหนุ่มสาวในประเทศที่มีวัณโรคชุกชุม (endemic area) จึงมีการให้วัคซีนบีซีจีเข็มที่สองเป็นวัคซีนกระตุ้นในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ เพื่อหวังผลให้ภูมิคุ้มกันต่อเชื้อวัณโรคมีระดับสูงขึ้น แต่พบว่าไม่ได้ผล อาจเป็นเนื่องมาจากว่าในแหล่งนั้น ๆ มีเชื้อมัยโคแบคทีเรียชนิดอื่น ๆ อยู่ในสิ่งแวดล้อม และได้รับเชื้อเหล่านี้อยู่เป็นประจำจึงเป็นการกระตุ้นในระดับต่ำ ๆ อยู่แล้ว หรือการที่ได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อนทำให้มีภูมิคุ้มกันอยู่ในระดับหนึ่ง (แต่อยู่ไม่นาน : wane) ทำให้วัคซีนบีซีจีเข็มสองที่ให้ไปใหม่ไม่มีผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และตัวเชื้อวัณโรคเองมีความรุนแรงสูงกว่าเชื้อจากวัคซีนบีซีจีและเชื้อมัยโคแบคทีเรียชนิดอื่น ๆ ในสิ่งแวดล้อม ดังนั้น การให้วัคซีนบีซีจีเข็มที่สองจึงไม่มีประโยชน์ วัคซีนบีซีจีจะได้ผลดีเฉพาะในเด็กแรกเกิดหรือคนที่ไม่เคยได้รับเชื้อมัยโคแบคทีเรียชนิดใด ๆ มาก่อนเท่านั้น

วัคซีนบีซีจีที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (ผลิตหลังปี พ.ศ. 2474) จากทุกสถาบันส่วนประกอบไม่เหมือนวัคซีนดั้งเดิม โปรตีนที่เป็นแอนติเจนสำคัญหลายตัวได้หายไป สืบเนื่องมาจากต้องเลี้ยงเชื้อต่อมาเป็นทอด ๆ จึงเป็นเสมือนการทำให้เชื้ออ่อนกำลังลงเรื่อย ๆ (over-attenuated vaccine) ประสิทธิภาพของวัคซีนบีซีจีจึงอาจจะลดลงตามไปด้วย³⁸ ทำให้วัคซีนบีซีจีใช้ได้ผลดีในระยะแรกของการนำมาใช้เท่านั้น คนที่เคยได้รับเชื้อมัยโคแบคทีเรียชนิดอื่น ๆ จากสิ่งแวดล้อมจะทำให้การให้วัคซีนบีซีจีไม่ได้ผลดีเช่นกัน โดยรวมวัคซีนบีซีจีมีผลต่อการป้องกันวัณโรคได้นานไม่เกิน 10-20 ปีเพราะภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นอยู่ได้ช่วงระยะเวลาหนึ่งเท่านั้น³⁹⁻⁴¹ เป็นเหตุผลหนึ่งว่าทำไมการให้วัคซีนบีซีจีในเด็กทารกจึงไม่สามารถป้องกันวัณโรคในผู้ใหญ่ได้

การติดเชื้อพยาธิบางชนิดมาก่อน เช่น *Wuchereria bancrofti*, *Schistosoma haematobium* มีส่วนทำให้ร่างกายตอบสนองต่อวัคซีนบีซีจีไม่ดีขึ้นนัก⁴² อาจเป็นเพราะการติดเชื้อพยาธิทำให้ cytokines ที่ผลิตออกมาจาก Th2-type immune activation มีผลให้ Th1 ตอบสนอง

ต่อแอนติเจนจากเชื้อมัคโคแบคทีเรียลดลง การให้ยาถ่ายพยาธิก่อนให้วัคซีนจะทำให้การตอบสนองต่อวัคซีนดีขึ้นได้ เช่น ให้ยา albendazole รักษาการติดเชื้อพยาธิตัวกลมในลำไส้ (*Ascaris lumbricoides*) ก่อนให้วัคซีนป้องกันอหิวาต์ (live oral cholera vaccine) หรือวัคซีนบีซีจี พบว่าการสร้าง IFN- γ เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาถ่ายพยาธิ⁴³⁻⁴⁴ แต่การศึกษาของ Ferreira AP⁴⁵ ในประเทศบราซิลกลับพบว่าการติดเชื้อพยาธิตัวกลมในลำไส้ เช่น *Ascaris lumbricoides*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides stercoralis* การให้ยาถ่ายพยาธิจะทำให้การสร้าง IFN- γ ลดลง แต่มี IL-10 สูงขึ้น การที่ IL-10 สูงขึ้นอาจเป็นผลมาจากแอนติเจนจากตัวพยาธิที่ตายลงไปกระตุ้นให้มี type-2 cytokines response จึงทำให้การสร้าง IFN- γ ลดลง แต่ทั้งนี้ยังต้องการศึกษาต่อไป ดังนั้นการให้ยาถ่ายพยาธิก่อนการให้วัคซีนบีซีจีมีประโยชน์ในคนที่ติดเชื้อพยาธิ

ทำไมวัคซีนบีซีจีจึงใช้ไม่ได้ผลดี

มีสองแนวความคิดว่าทำไมวัคซีนบีซีจีจึงไม่สามารถป้องกันวัณโรคได้ดี และการฉีดวัคซีนบีซีจีกระตุ้นซ้ำจึงไม่ได้ผล สามารถอธิบายได้จากปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ (CMI) ที่ครั้งหนึ่งเคยสัมผัสกับแอนติเจนของเชื้อมัคโคแบคทีเรียมาแล้วไม่ว่าจะเป็นเชื้อจากวัคซีนบีซีจีหรือจากสิ่งแวดล้อมก็ตาม ทำให้การตอบสนองในครั้งต่อมาไม่ได้ผล (ดูรูปที่ 3) แต่ทั้งสองแนวความคิดนี้ให้ผลลัพธ์ที่เหมือนกันคือร่างกายไม่สามารถตอบสนองต่อวัคซีนบีซีจีได้ดีในคนที่เคยสัมผัสกับเชื้อมัคโคแบคทีเรียมาก่อน⁴⁶

Blocking hypothesis ในสิ่งแวดล้อมเช่นดินและน้ำจะมีเชื้อมัคโคแบคทีเรีย (environmental mycobacterium) อยู่หลายชนิด ถ้าร่างกายเราได้ไปสัมผัสกับเชื้อเหล่านี้ก่อนที่จะได้รับวัคซีนบีซีจี ร่างกายก็จะมีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นต่อเชื้อมัคโคแบคทีเรียที่อยู่ในระดับต่ำ ๆ ไม่สูงนัก เมื่อให้วัคซีนบีซีจีเข้าไปในร่างกายจะพบว่าเชื้อมัคโคแบคทีเรียอีกหนึ่งชนิดเข้ามาใหม่ จะตอบสนองโดยสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อมัคโคแบคทีเรียชนิดใหม่ที่เข้ามา วัคซีนบีซีจีที่เป็นเชื้อมีชีวิตและเป็นเชื้อที่อ่อนกำลังลงแล้ว เชื้อจากวัคซีน (vaccine strain) จึงถูกภูมิคุ้มกัน (CMI) ที่มีอยู่สกัดกั้น

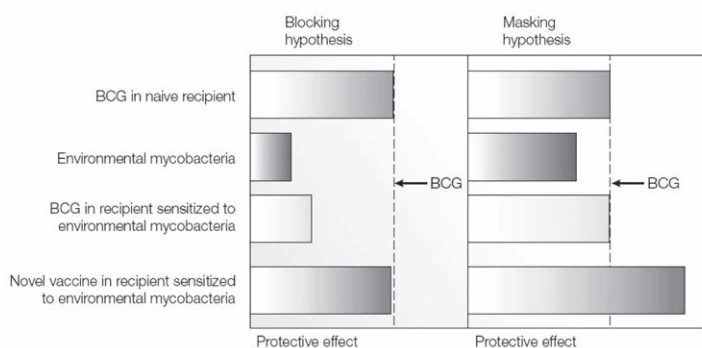
(block) ไว้ได้ จำกัดการติดเชื้อจากวัคซีนให้แบ่งตัวอยู่เฉพาะที่ไม่กระจายไปทั่วร่างกาย ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจึงสูงขึ้นมาอีกระดับหนึ่งเท่านั้นและไม่สูงมากพอที่จะป้องกันเชื้อวัณโรค (*M. tuberculosis*) ซึ่งมีความรุนแรงสูงกว่าได้ แต่ถ้าร่างกายไม่เคยสัมผัสเชื้อมัคโคแบคทีเรียชนิดใด ๆ มาก่อน เช่น ในเด็กแรกเกิด (naïve recipient) ก็จะไม่มีความต้านทานต่อเชื้อมัคโคแบคทีเรีย เชื้อจากวัคซีนบีซีจีจะสามารถเหี่ยวในร่างกายให้เกิดการติดเชื้อได้ทั่วร่างกาย (BCG dissemination) ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนบีซีจีจึงสูงมากเพียงพอที่จะป้องกันวัณโรคได้

Masking hypothesis เป็นแนวความคิดที่อธิบายว่า การที่เคยสัมผัสกับเชื้อมัคโคแบคทีเรียที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมมาก่อนที่จะได้รับวัคซีนบีซีจี ร่างกายมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อมัคโคแบคทีเรียเกิดขึ้นสูงอยู่แล้วในระดับหนึ่ง (สูงกว่า blocking hypothesis) เมื่อฉีดวัคซีนบีซีจีเข้าไปอีกจะสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้สูงขึ้นมาได้อีกระดับหนึ่งเท่านั้น ซึ่งภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนบีซีจีในคนเหล่านี้จะเท่ากับหรือใกล้เคียงกับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนบีซีจีในคนที่ไม่เคยสัมผัสเชื้อมัคโคแบคทีเรียมาก่อน (naïve recipient) ดังนั้น ในกรณีนี้ การให้วัคซีนบีซีจีจึงมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการกระตุ้นด้วยเชื้อมัคโคแบคทีเรียโดยธรรมชาติในสิ่งแวดล้อมเท่าใดนัก วัคซีนบีซีจีที่ใช้อยู่ในปัจจุบันจึงไม่สามารถป้องกันการเกิดเป็นวัณโรคได้

จากแนวคิดทั้งสอง คนส่วนใหญ่เห็นด้วยกับ Blocking hypothesis มากกว่า Masking hypothesis และมีการศึกษาที่สนับสนุน Blocking hypothesis มากกว่า เช่น พื้นที่ที่มีระดับของการติดเชื้อมัคโคแบคทีเรียในสิ่งแวดล้อมสูง เช่น ประเทศในเขตร้อน (tropical regions) จะมีการตอบสนองต่อปฏิกิริยาทูเบอร์คิวลิน (skin test conversion rate) ต่ำหลังจากฉีดวัคซีนบีซีจี และการตอบสนองต่อปฏิกิริยาทูเบอร์คิวลินที่ลดน้อยลง (wane) จะเกิดขึ้นเร็วกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับพื้นที่ที่มีระดับของการติดเชื้อมัคโคแบคทีเรียจากสิ่งแวดล้อมต่ำกว่า การศึกษาที่ประเทศ Malawi พบว่าการตอบสนองต่อปฏิกิริยาทูเบอร์คิวลินจะสูงสุดที่ 2-3 เดือนหลังจากฉีดวัคซีนบีซีจี แต่หลังจากนั้น waning จะเกิดขึ้นเร็วมาก เช่นเดียวกับการศึกษาทางตอนใต้ของประเทศอินเดียซึ่งมีเชื้อมัคโคแบคทีเรียตามธรรมชาติในสิ่งแวดล้อม

อยู่สูงมากพบว่า waning เกิดขึ้นเร็วมากหลังจากได้รับวัคซีนบีซีจี⁴⁶ แสดงว่า T-cell responses จากการฉีดวัคซีนบีซีจีอยู่ได้ไม่นาน แตกต่างจากประเทศในเขตอบอุ่น เช่น ประเทศอังกฤษและเดนมาร์ก การตอบสนองต่อปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินจะคงอยู่ได้นานกว่าและ waning เกิดขึ้นช้ากว่า⁴⁷ ประเทศที่อยู่ระหว่าง ± 30 องศาของเส้นละติจูด (latitude) จากเส้นศูนย์สูตร (equator) เมื่อทดสอบผิวหนังในประชากรพบว่าภูมิต้านทานต่อเชื้อมัยโคแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ อยู่แล้วหลายชนิด แต่ประเทศที่อยู่ออกไปจาก 30 องศาของเส้นละติจูด (higher latitudes) มีภูมิต้านทานต่อเชื้อมัยโคแบคทีเรียไม่มากเท่า⁴⁸

รูปที่ 3 แสดง Blocking hypothesis และ Masking hypothesis



วัคซีนป้องกันวัณโรคชนิดใหม่ที่จะผลิตขึ้นมาตามแนวความคิด Blocking hypothesis วัคซีนจะต้องสามารถนำมาใช้ได้ผลดีกับคนที่เคยสัมผัสกับเชื้อมัยโคแบคทีเรียมาก่อนไม่ว่าจากสิ่งแวดล้อมหรือจากวัคซีนบีซีจี และภูมิต้านทานที่เกิดขึ้นต้องดีเท่ากับการให้วัคซีนบีซีจีในคนที่ไม่เคยได้รับเชื้อ (naïve recipient) มาก่อนด้วย แต่ถ้าตามแนวความคิด Masking hypothesis วัคซีนป้องกันวัณโรคชนิดใหม่นี้ภูมิต้านทานที่เกิดขึ้นต้องดีกว่าวัคซีนบีซีจี

ตามแนวคิดทั้งสองนี้เป็นเหตุผลที่สนับสนุนว่าวัคซีนบีซีจีใช้ได้ผลดีในเด็กเล็กเท่านั้น เพราะเด็กได้รับวัคซีนบีซีจีตั้งแต่แรกเกิด ยังไม่เคยสัมผัสกับเชื้อมัยโคแบคทีเรียชนิดใด ๆ มาก่อน และเป็นเหตุผลหนึ่งที่สนับสนุนคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกที่ให้ฉีดวัคซีนบีซีจีในเด็กแรกเกิดทันทีที่สามารถฉีดให้ได้

การพัฒนาวัคซีนป้องกันวัณโรคชนิดใหม่

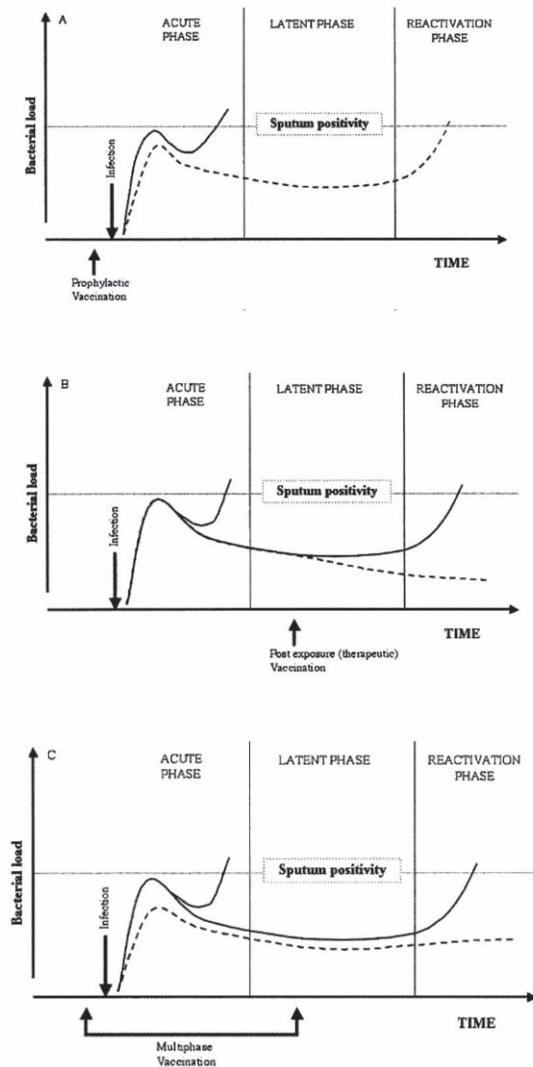
วัคซีนป้องกันวัณโรคชนิดใหม่ที่จะมาแทนวัคซีนบีซีจีต้องสามารถใช้ได้ทุกอายุ ตั้งแต่เด็กแรกเกิดจนถึงผู้ใหญ่ และภูมิต้านทานที่มีอยู่เดิมจากเชื้อมัยโคแบคทีเรียชนิดอื่นจากสิ่งแวดล้อมต้องไม่มีผลต่อวัคซีนด้วย แม้ว่าจะเคยได้รับเชื้อมัยโคแบคทีเรียมานาน 10-20 ปีแล้วก็ตาม วัคซีนจะต้องมีประสิทธิภาพดีกว่าวัคซีนบีซีจีเดิม ภูมิต้านทานที่เกิดขึ้นต้องคงอยู่ได้นานขึ้นจนสามารถป้องกันวัณโรคในผู้ใหญ่ได้และ/หรือต้องสามารถให้วัคซีนกระตุ้นซ้ำในคนที่เคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาแล้ว (boost existing immunity : late booster vaccine) รวมทั้งให้ในคนที่ติดเชื้อวัณโรคในระยะแฝงได้ด้วยเพื่อป้องกันการเกิดเป็นวัณโรค โดยถือว่าเป็นวัคซีนสำหรับการป้องกันหลังสัมผัส (postexposure vaccine) และสามารถใช้ได้ผลดีในคนที่เคยได้รับเชื้อมัยโคแบคทีเรียชนิดอื่น ๆ จากสิ่งแวดล้อมด้วย วัคซีนป้องกันวัณโรคชนิดใหม่ที่อยู่ระหว่างการวิจัยแสดงไว้ในตารางที่ 6

เมื่อรับเชื้อวัณโรคเข้าไปในร่างกายในระยะแรก (acute phase) เชื้อจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น จนถึงระดับหนึ่ง (แสดงไว้ในเส้นทึบในรูปที่ 4 - A) ต่อเมื่อร่างกายมีภูมิต้านทานต่อเชื้อวัณโรคเกิดขึ้น การเจริญเติบโตของเชื้อจึงถูกยับยั้งและถูกทำลาย จำนวนเชื้อจึงลดลง คนที่ได้รับเชื้อวัณโรคในครั้งแรก ร้อยละ 3-5 จะป่วยเป็นวัณโรค (TB disease) เนื่องจากเชื้อหลุดจากการควบคุมของภูมิต้านทาน เชื้อจึงแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นมาใหม่อีกครั้งจนแสดงอาการ

ของวัณโรคให้เห็น ระยะนี้จะตรวจเสมหะให้ผลบวก วัคซีนที่ให้ก่อนมีการติดเชื้อ (prophylactic vaccination) จะช่วยยับยั้งเชื้อไม่ให้เจริญเติบโตเพิ่มจำนวนมากพอที่จะทำให้เกิดเป็นวัณโรค จึงเหลือเป็นเพียงติดเชื้อวัณโรคและเข้าสู่ระยะแฝง (latent phase) ต่อไป (แสดงไว้ในเส้นประในรูปที่ 4 - A)

คนส่วนใหญ่หลังจากติดเชื้อวัณโรคแล้วภูมิคุ้มกันที่กระตุ้นสามารถควบคุมการเจริญเติบโตของเชื้อวัณโรคได้ระดับหนึ่ง แต่ไม่สามารถกำจัดให้เชื้อวัณโรคให้หมดไปจากร่างกายได้ เชื้อยังคงมีชีวิตอยู่แต่มีจำนวนน้อยและแฝงตัวอยู่ในเนื้อปอด (dormant state) เป็นวัณโรคในระยะแฝง (LTBI : latent TB infection) รอเวลาให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันต่ำลง เชื้อวัณโรคจะกลับมาเจริญเติบโตอีกครั้งหนึ่ง (reactivation phase) จนเมื่อเชื้อวัณโรคแบ่งตัวและมีจำนวนมากพอจะแสดงอาการของวัณโรคออกมาให้เห็น (แสดงไว้ในเส้นทึบในรูปที่ 4 - B) วัคซีนสำหรับใช้ในระยะแฝง (post-exposure, therapeutic vaccination) จะช่วยให้ภูมิคุ้มกันเข้มแข็งขึ้นป้องกันไม่ให้เข้าสู่ระยะ reactivation phase (แสดงไว้ในเส้นประในรูปที่ 4 - B) แต่วัคซีนชนิดนี้ไม่สามารถป้องกันการเกิดเป็นวัณโรคในการติดเชื้อระยะแรก (acute phase) ดังนั้น วัคซีนที่ดีจะต้องสามารถป้องกันการเกิดเป็นวัณโรคได้ทั้งสองระยะของการติดเชื้อ (acute and reactivation phase) เป็น multiphase vaccination (แสดงไว้ในเส้นประในรูปที่ 4 - C)

รูปที่ 4 แสดงระยะต่าง ๆ และวัคซีนที่ใช้ในแต่ละระยะของการติดเชื้อวัณโรค⁴⁹



ตารางที่ 6 วัคซีนป้องกันวัณโรคชนิดใหม่ที่อยู่ในระหว่างการวิจัย⁵⁰

Type	Description	Developer	Improvement over available vaccines	Stage of development
rBCG30	Live, recombinant BCG-Tice, over-expressing Ag85B from <i>M.tb</i>	University of California, LA, USA	Stimulates a stronger, longer-lasting response than conventional BCG	Phase I trials completed
rBCG::ΔureC-llo+	Live, recombinant BCG, urease-deficient mutant that express lysteriolysin O gene from <i>Listeria monocytogenes</i>	Max Planck Institute of Infectious Biology, Berlin, Germany	Promotes leakage of antigens from phagosome to improve CD8 responses via cross-priming	Clinical trial scheduled for 2006
MVA-85A	Live, recombinant, replication-deficient vaccinia virus, expressing Ag85A from <i>M.tb</i>	Oxford University, Oxford, UK	Stimulates strong primary immune response, but intended primarily as a booster vaccine for individuals previously vaccinated with BCG	Completed phase I trials in UK and in clinical trials in The Gambia
Ag85B-ESAT6	Recombinant protein, composed of a fusion of ESAT-6 and Ag85B from <i>M.tb</i>	Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark	Stimulates strong primary immune response, but intended primarily as a booster vaccine for individuals previously vaccinated with BCG	In phase I trials in Leiden, Netherlands
Mtb72f	Recombinant protein, composed of a fusion of Rv1196 and Rv0125 from <i>M.tb</i> and delivered in oil-in-water emulsion, containing immunostimulant 3-decacylated-monophosphoryl lipid A and a purified fraction of Quillaria saponaria	GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium	Stimulates strong primary immune response, but intended primarily as a booster vaccine for individuals previously vaccinated with BCG	Completed phase I trials in USA and recruiting for phase II trials in Lausanne, Switzerland
SRL172	Autoclaved <i>M vaccae</i>	SR Pharma, London, UK. Current trial led by Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH, USA	Enhances Th1 response to shared mycobacterial antigens, but also drives regulatory T cells that inhibit Th2	Phase I completed. Phase II running in Tanzania (DarDar project) in patients infected with HIV

วัคซีนรุ่นใหม่ ๆ นิยมเป็น DNA vaccine เนื่องจากสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันชนิดที่เซลล์ได้ดี สามารถแสดงได้ทั้ง MHC class I และ MHC class II รวมทั้งกระตุ้น cytotoxic T lymphocytes, helper T cells ได้ ดังนั้น primary immune response จึงเกิดขึ้นดีและอยู่ได้นาน เทคโนโลยีในปัจจุบันสามารถทำได้ง่ายเช่นกัน แอนติเจนที่สามารถนำมาใช้ทำวัคซีนป้องกันวัณโรคมีให้เลือกหลายตัวและสามารถใช้มากกว่าหนึ่งตัวได้ เช่น HSP65, Ag85, 38 kDa, PstS-3, (ESAT-6, KatG, MPT63, MPT64, MPT83), (Mtb39a, HSP65, MPT70, IL-12), (65 kDa, Ag85), 35 kDa ทั้งหมดนี้ศึกษาในสัตว์ทดลองแล้วพบว่าได้ผล⁵¹ DNA vaccine ยังใช้เป็น

วัคซีนสำหรับรักษาวัณโรคได้ด้วยเช่น HSP65 หรือ MPT70 DNA สามารถทำให้เชื้อวัณโรคหมดไปจากร่างกายได้ในสัตว์ทดลอง⁵² จึงพัฒนาต่อไปสำหรับให้ใช้ในมนุษย์ได้

วัคซีนสำหรับแทนที่วัคซีนบีซีจี (Replacing BCG)

ถ้าจะหาวัคซีนใหม่มาแทนที่วัคซีนบีซีจี วัคซีนใหม่ต้องมีราคาถูก ปลอดภัย มีประสิทธิภาพดี ใช้ได้ในเด็กทารก และภูมิคุ้มกันต้องคงอยู่ในระดับสูงจนถึงผู้ใหญ่ ปัจจุบันมีวัคซีนอยู่ในระหว่างการวิจัยและพัฒนาเช่น rBCG30 vaccine, rBCG::ΔureC-llo+ vaccine เป็นวัคซีนเชื้อมีชีวิตร โดยนำวัคซีนบีซีจีเดิมมาปรับปรุงใหม่ ส่วนการทำวัคซีนจากเชื้อ *M. tuberculosis* ที่ทำให้อ่อนกำลังลง มีการศึกษาอยู่ใน

ขณะนี้เช่นกันแต่ผลที่ได้อาจจะไม่ดีไปกว่าวัคซีนบีซีจี และวัคซีนจากเชื้อ *M. tuberculosis* เมื่อนำมาใช้ไปนาน ๆ อาจกลายพันธุ์เป็นเชื้อที่รุนแรงได้ (virulent form)

rBCG30 vaccine⁵³ นำวัคซีนบีซีจีเดิมมาทำให้แอนติเจนมีประสิทธิภาพดีขึ้น โดยใส่ยีนส์จากเชื้อ *M. tuberculosis*: 30-kDa major secretory protein gene เป็น recombinant vaccine ศึกษา phase I ในสัตว์ทดลอง (guinea pig) พบว่าสามารถป้องกันวัณโรคปอดได้ดีกว่าวัคซีนบีซีจีเดิม ขณะนี้กำลังศึกษาในระยะต่อไป

rBCG::ΔureC-llo+ vaccine⁵⁴ จากความคิดของ Kaplan G. อาศัยความรู้เดิมที่มีอยู่ว่า ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นต่อเชื้อวัณโรคขึ้นอยู่กับ T-cell immunity เป็นส่วนใหญ่มากกว่าที่จะเกิดจากการสร้างแอนติบอดีจาก B-cell เพื่อให้ได้ภูมิคุ้มกันที่ดีที่สุดต่อเชื้อวัณโรค (*M. tuberculosis*) วัคซีนนั้นต้องสามารถกระตุ้นทั้ง CD4+ T-cells และ CD8+ T cells แอนติเจนนั้นต้องสามารถแสดงได้ทั้ง MHC class II molecules (เพื่อกระตุ้น CD4+ T cells) และ MHC class I molecules (เพื่อกระตุ้น CD8+ T cells) เมื่อฉีดวัคซีนบีซีจีตัวเชื้อจะถูกจับกินโดย macrophages เชื้อจะยังคงมีชีวิตอยู่ภายใน phagosome ไม่ถูกฆ่าให้ตายหรือถูกย่อยสลายโดย acid-dependent enzymes ภายใน phagosome เนื่องจากตัวเชื้อมีกลไกในการป้องกันตัวเองโดยอาศัย mycobacterial urease ทำให้ pH ภายใน phagosome สูงขึ้นไม่เป็นกรด เชื้อจึงไม่ถูกย่อยสลายออกมาใน cytoplasm ดังนั้น แอนติเจนของตัวเชื้อจากวัคซีนบีซีจีจะกระตุ้นได้เฉพาะ MHC class II molecules เท่านั้น การที่จะกระตุ้น MHC class I molecules ได้ แอนติเจนจะต้องอยู่ภายใน cytoplasm ของเซลล์ที่ติดเชื้อด้วย แต่วัคซีนบีซีจีที่ใช้อยู่ในปัจจุบันไม่สามารถกระตุ้น MHC class I molecules ได้ ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจึงไม่สมบูรณ์ ถ้าจะพัฒนาวัคซีนบีซีจีชนิดใหม่ตามความคิดของ Kaplan G. ดังกล่าวต้องเป็นวัคซีนที่สามารถกระตุ้นได้ทั้ง MHC class I molecules และ MHC class II molecules จึงมีความจำเป็นต้องให้ตัวเชื้อจากวัคซีนบีซีจีชนิดใหม่สามารถออกมาอยู่ใน cytoplasm ด้วย โดยหาวิธีทำให้ phagosome แตกออกให้ได้หลังจากที่เชื้อถูกจับกินโดย macrophages ด้วยวิธีใดก็ได้ เมื่ออาศัยวิธีพันธุวิศวกรรม

โดยใส่ lysine gene ของเชื้อ *Listeria monocytogenes* เข้าไปในวัคซีนบีซีจีเดิมเพื่อไปทำให้ผนังของ phagosome แตกออกหลังจากที่ macrophages จับกินเชื้อเข้าไป จะทำให้สามารถกระตุ้น MHC class I molecules และ MHC class II molecules ตามที่ต้องการได้ วัคซีนบีซีจีชนิดใหม่นี้ทดลองในสัตว์ได้ผลดีและจะนำมาทดลองในมนุษย์ต่อไป⁵⁴

วัคซีนป้องกันวัณโรคชนิดใหม่ที่จะนำมาใช้ทดแทนวัคซีนบีซีจี มีจุดประสงค์จะให้ในคนที่ไม่เคยได้รับเชื้อมัคโคแบคทีเรียชนิดใด ๆ มาก่อนเช่นกัน โดยเฉพาะเด็กแรกเกิดในประเทศที่กำลังพัฒนา ถ้าวัคซีนชนิดใหม่นี้ไม่สามารถทำให้ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นคงอยู่ไปตลอดชีวิต จำเป็นต้องมีวัคซีนสำหรับกระตุ้นด้วย แต่อาจจะมีข้อจำกัดเช่นเดียวกับวัคซีนบีซีจีเดิมที่การให้วัคซีนเข็มกระตุ้นใช้ไม่ได้ผล เพราะวัคซีนเข็มกระตุ้นที่ไปต้องมีระยะเวลาพอสมควรที่จะให้เชื้อแบ่งตัวและกระจายไปทั่วร่างกายเพื่อให้เกิดภูมิคุ้มกัน แต่ภูมิคุ้มกันต่อเชื้อมัคโคแบคทีเรียที่มีอยู่ก่อนแล้วจะไปขัดขวางการแบ่งตัวของเชื้อจากวัคซีน ดังนั้น ต้องมีวัคซีนที่ใช้เป็นเข็มกระตุ้น (booster vaccine)

วัคซีนสำหรับกระตุ้น (Augmenting BCG: Late booster vaccines or postexposure vaccines)

ประชากรทั่วโลกร้อยละ 50 ได้รับวัคซีนบีซีจีมาแล้วตั้งแต่แรกเกิด หรือคิดเป็นประชากรสามพันล้านคน⁵⁵ ประชากรเหล่านี้ส่วนใหญ่อาศัยอยู่ในประเทศที่มีวัณโรคเป็นแหล่งรังโรค (endemic area) จุดประสงค์ของวัคซีนนี้ต้องการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อวัณโรคที่มีอยู่เดิมให้มีระดับสูงขึ้นมาใหม่ และสูงเพียงพอที่จะป้องกันไม่ให้เกิดเป็นวัณโรคขึ้นมาได้ในผู้ใหญ่โดยเฉพาะช่วงอายุ 25-35 ปีซึ่งมีอัตราการเกิดเป็นวัณโรคสูงอีกช่วงหนึ่ง เพราะช่วงนี้ภูมิคุ้มกันต้านทานวัณโรคจากวัคซีนบีซีจีลดลงไปจนไม่สามารถป้องกันวัณโรคได้แล้ว จำนวนผู้ใหญ่ที่เป็นวัณโรคจะลดลงและไม่แพร่เชื้อวัณโรคให้กับคนอื่น ๆ อีกต่อไป วัคซีนสำหรับกระตุ้นนี้ไม่จำเป็นต้องมีประสิทธิภาพดีกว่าวัคซีนบีซีจี แต่ควรดีเท่าวัคซีนบีซีจีเดิมสามารถทำให้ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นเท่ากับการให้วัคซีนบีซีจีครั้งแรก (primary immune response) ในเด็กแรกเกิด

ประเทศที่ให้วัคซีนบีซีจีแก่เด็กแรกเกิดทุกคน ไม่จริงเสมอไปว่าเด็กทุกคนจะได้รับวัคซีนจริง และเด็กทุกคนที่ได้รับวัคซีนบีซีจีแล้วจะมี immunological memory ที่ดีเสมอไป ดังนั้น วัคซีนกระตุ้นนี้ต้องใช้ได้ผลกับคนที่ไม่เคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อนหรือไม่เคยสัมผัสกับเชื้อมัยโคแบคทีเรียมาก่อนเช่นกัน

วัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิตที่ศึกษาอยู่และใช้เป็นวัคซีนกระตุ้น อาศัยเทคนิคของ recombinant ใช้เชื้อไวรัสหรือเชื้อแบคทีเรียเป็นตัวนำแอนติเจนที่ต้องการไปสู่ Th1-response เพื่อให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมา ตัวอย่างวัคซีนที่กำลังศึกษาอยู่เช่น MVA-85A, Ag85B-ESAT6, Mtb72f จุดประสงค์หลักเพื่อนำมาใช้ในคนที่เคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อน แต่พบว่าวัคซีนใหม่นี้สามารถกระตุ้น primary immune response ได้ดีด้วย ปัญหาสำคัญอีกประการหนึ่งของวัคซีนชนิด recombinant protein vaccine คือลำพังตัวเองไม่สามารถกระตุ้น Th1-response ได้ดีต้องอาศัย adjuvant แต่ adjuvant ที่ยอมรับให้ใช้กับ subunit vaccines ได้อย่างปลอดภัยและมีผลข้างเคียงน้อยมีเพียง alum (aluminum hydroxide), MF59, virosomes เท่านั้น ซึ่งใช้ได้ดีสำหรับกระตุ้น Th2-response ในการสร้างแอนติบอดี adjuvant สำหรับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิดฟิงเซลล์มีหลายตัวที่อยู่ในระหว่างการศึกษายังไม่ได้ขึ้นทะเบียนให้นำมาใช้ในมนุษย์ได้⁴⁹

วัคซีนป้องกันหลังสัมผัส (Postexposure vaccines)

ทั่วโลกมีคนที่ยังติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียในระยะเวลาแฝงเป็นพันล้านคน คนเหล่านี้จะเป็นวัณโรคขึ้นมาได้ทุกเมื่อในช่วงระยะเวลาที่เหลือของชีวิต ถ้าเรามีวัคซีนสำหรับคนที่ติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียในระยะเวลาแฝงจะมีประโยชน์ต่อคนเหล่านี้มาก จัดว่าเป็นวัคซีนป้องกันหลังสัมผัส (postexposure vaccines) วัคซีนนี้ยังอยู่ในระยะเริ่มต้นของการพัฒนาและวิจัย ถ้าวัคซีนสามารถใช้ได้ผลจริง จะทำให้ผู้ที่ป่วยเป็นวัณโรค (TB disease) รายใหม่ลดลงมากในระยะแรกของการใช้วัคซีน แต่การกำจัดวัณโรคให้หมดไปยังคงต้องอาศัยวัคซีนที่เป็น preexposure vaccine วัคซีนที่ดีควรเป็นวัคซีนที่สามารถใช้ได้ทุกระยะของการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรีย (multiphase vaccination) เพราะฉีดเพียงครั้งเดียวสามารถป้องกันวัณโรคในคน

ที่ยังไม่ได้รับเชื้อมัยโคแบคทีเรียหรือรับเชื้อมัยโคแบคทีเรียมาแล้วอยู่ในระยะแฝงของโรค ปัจจุบันวัคซีนชนิดนี้ยังไม่มี วัคซีนสำหรับรักษาหรือป้องกันวัณโรคในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีกำลังศึกษาอยู่เช่นกัน เช่น วัคซีนที่ทำมาจากเชื้อ *Mycobacterium vaccae* ทำให้ตายด้วยความร้อน (heat-killed) ใช้เป็นวัคซีนสำหรับการรักษาวัณโรค (therapeutic vaccine) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นวัณโรคร่วมด้วย โดยให้วัคซีน 1 ครั้งในระหว่างสัปดาห์แรกของการให้ยารักษาวัณโรค จากการศึกษาเบื้องต้นพบว่าไม่ได้ผล⁵⁰ แต่การให้วัคซีนซ้ำหลาย ๆ ครั้ง อาจจะได้ผล ขณะนี้กำลังศึกษาในขั้นต่อไปในประเทศจีน

เอกสารอ้างอิง

1. Comstock GW. Identification of an effective against tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 479-480.
2. Behr MA. BCG-different strains, different vaccine? Lancet Infectious Diseases 2000; 2: 86-92.
3. Shaw LW. Field studies on immunization against tuberculosis I. Tuberculin allergy following BCG vaccination of school children in Mucsogee County, Georgia. Public Health Rep 1951; 66: 1415-1426.
4. Ernst J. Editorial response: Variation in clinical and immune response to Bacilli Calmette-Guerin implications for an improved tuberculosis vaccine. Clin Infect Dis 1999; 28: 791-793.
5. Gheorghiu M, Lagrange PH. Viability, heat stability, and immunogenicity of four BCG vaccines prepared from four different BCG strains. Ann Immunol 1983; 134C: 125-147.
6. Yuan Y, Zhu Y, Crane DD, Barry CE 3rd. The effect of oxygenated mycolic acid composition on cell wall function and macrophage growth in mycobacterium tuberculosis. Mol Microbiol 1998; 29: 1449-1458.

7. Vordermeier HM, Cockle PC, Whelan A. *et al.* Development of diagnostic reagents to differentiate between *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and *M. bovis* infection in cattle. Clin Diagn Lab Immunol 1999; 6: 657-682.
8. กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์ของวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2543 รายงานการเฝ้าระวังโรค 2543: 370-375.
9. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. Clin Infect Dis 1997; 24: 1139-1146.
10. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. Bull WHO 1990; 68: 93-108.
11. Heyworth B, Mullinger BM. Neonatal vaccination with "universal strength" BCG vaccine. Arch Dis Child 1977; 52: 503-504.
12. Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. MMWR 1996; 45(RR-4): 1-18.
13. FitzGerald JM. Management of adverse reactions to Bacille Calmette-Guérin vaccine. Clin Infect Dis 2000; 31 (suppl 3): S75-76.
14. Belcourt J-P. Experiments in dosage requirements of BCG intradermal for infants. Symposium Series Immunobiology. Standard 1971; 17: 85-88.
15. Kemp EB, Belshe RB, Hoft DF. Immune responses stimulated by percutaneous and intradermal Bacilli Calmette-Guérin. J Infect Dis 1996; 174: 113-119.
16. Hsing CT. Local complications of BCG vaccination in preschool children and newborn babies. Bull WHO 1954; 11: 1023-1029.
17. Ustvedt HJ. Local reactions in BCG vaccination. Bull WHO 1950; 2: 441-468.
18. Lotte A, Wasz-Hockert, Poisson N, *et al.* Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. Bull WHO IUATLD 1988; 63: 47-59.
19. Singla A, Singh S, Goraya JS, Radhika S, Sharma M. The natural course of nonsuppurative Calmette-Guérin bacillus lymphadenitis. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 446-447.
20. Kroger L, Korppi M, Brander E, Krogker H, Wasz-Hockert O, Backman A, *et al.* Osteitis caused by Bacillus Calmette-Guérin vaccination : A retrospective analysis of 222 cases. J Infect Dis 1995; 172: 574-576.
21. Kroger L, Brander E, Korppi M, Wasz-Hockert O, Backman A, Krogker H, *et al.* Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guérin vaccines : twenty-nine years of experience. Pediatr Infect Dis J 1994; 12: 113-116.
22. Horwitz O, Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. Bull World Health Organ 1972; 47: 49-58.
23. Joncas JH, Robitaille R, Gauthier T. Interpretation of the PPD skin test in BCG-vaccinated children. Can Med Assoc J 1975; 113: 127-128.
24. Frappier A, Cantin M, Davignon L, St.-Pierre J, Robillard O, Gauthier T. BCG vaccination and pulmonary tuberculosis in Quebec. Can Med Assoc J 1971; 105: 707-710.

25. Lifschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. *Pediatrics* 1965; 36: 624-627.
26. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacillus Calmette-Gurein vaccination tell us? *Clin Infect Dis* 2000; 31 (suppl 3): S71-4.
27. Menzies RI, Vissandjee B. Effect of bacilli Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 621-625.
28. Hart P, Sutherland I, Thomas J. The immunity conferred by effective BCG and vole bacillus vaccine in relation to individual variations in induced tuberculin sensitivity and to technical variations in the vaccine. *Tubercle* 1967; 48: 201-210.
29. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, *et al.* Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
30. Padungchan S, Kajanart S, Kasriatta S, Daramas S, ten Dam GG. The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok. *Bulletin of the World Health Organization* 1986; 64: 247-258.
31. Friedland IR. The booster effect with repeat tuberculin testing in children and its relationship to BCG vaccination. *S Afr Med J* 1990; 77: 387-389.
32. Gringulis H, Baynham M, Scott P, Thompson R, Warton B. Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child* 1984; 59: 614-619.
33. Brewer TF. Preventing tuberculosis with *Bacillus Calmette-Gurein* vaccine: A meta-analysis of literature. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (suppl 3): S64-67.
34. Anonymous. Global tuberculosis control. WHO report 2001. 181 (World Health Organization, Geneva, 2001)
35. Rakdanh N, Watanaveeradej V, Simasathien S, Samakoses R, Kerdpanich A. BCG scar formation in infants after first vaccination and after revaccination. 9th Annual meeting of Pediatric Infectious Diseases Society of Thailand. 2005 : (abstract-4)
36. Andersen P, Doherty TM. The success and failure of BCG: implications for a novel tuberculosis vaccine. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 656-662.
37. Hart PD. Efficacy and applicability of mass BCG vaccination in tuberculosis control. *Br Med J* 1967; 1: 587-592.
38. Behr MA, Small PM. Has BCG attenuated to impotence ? *Nature* 1997; 389: 133-134.
39. Comstock GW, Woolpert SF, Livesay VT. Tuberculosis studies in Muscogee county, Georgia. Twenty-year evaluation of a community trial of BCG vaccination. *Public Health Rep.* 1976; 91: 276-280.
40. Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Br Med J* 1977; 2: 293-295.
41. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination ? *Int J Tuber Lung Dis.* 1998; 2: 200-207.
42. Malhotra I, Mungai P, Wamachi A, *et al.* Helminth- and *Bacillus Calmette-Guerin*-induced immunity in children sensitized in utero to filariasis and schistosomiasis. *J Immunol.* 1999; 162: 6843-6848.

43. Cooper PJ, Chico M, Sandoval C, *et al.* Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with suppression of the interleukin-2 response to recombinant cholera toxin B subunit following vaccination with the live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *Infect Immun* 2001; 69: 1574-1580.
44. Elias D, Wolday D, Akuffo H, Petros B, Bronner U, Britton S. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 219-225.
45. Ferreira AP, Antonio SA, Maycron WB, *et al.* Can the efficacy of bacille Calmette-Guérin tuberculosis vaccine be affected by intestinal parasitic infection ? *J Infect Dis* 2002; 186: 441-443.
46. Baily G. Tuberculosis prevention trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980; 72: S1-74.
47. Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, *et al.* Kinetics of delayed-type hypersensitivity to tuberculin induced by bacilli Calmette-Guérin vaccination in northern Malawi. *J Infect Dis* 2002; 186: 807-814.
48. Fine PE, Floyd S, Stanford JL, *et al.* Environmental mycobacteria in northern Malawi: implications for the epidemiology of tuberculosis and leprosy. *Epidemiol Infect.* 2001; 126: 379-387.
49. Doherty TM, Andersen P. Vaccine for tuberculosis: novel concepts and recent progress. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 687-702.
50. Doherty TM, Rock G. Progress and hindrances in tuberculosis vaccine. *Lancet* 2006; 367: 947-949.
51. Ulmer JB. Proceeding of a noble symposium on tuberculosis: Tuberculosis DNA vaccine. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 246-248.
52. Loefer DB, Tascon RE, Bonato VLD, Lima VMF, Faccioli LH, Stavropoulos, *et al.* Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination. *Nature* 1999; 400: 269-271.
53. Horwitz MA, Harth G. A new vaccine against tuberculosis affords greater survival after challenge than the current vaccine in the guinea pig model of pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 2003; 71: 1672-1679.
54. Kaplan G. Rational vaccine development-A new trend in tuberculosis control. *N Engl J Med* 2005; 353: 1624-1625.
55. Smith PG. BCG vaccination. In : Davies PDO (ed), *Clinical tuberculosis*, 1st ed. Chapman and Hall Medical, London, England. 1994: p297-310.
56. Fourie PB, Ellner JJ & Johnson, Whither L. *Mycobacterium vaccae*: encore. *Lancet* 2002; 360: 1032-1033.



ผลของยา montelukast ชนิดรับประทานในผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการ เฉียบพลันระดับรุนแรงในห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลรามาริบัติ

กัลยา ปัญจพรผล พ.บ.*
สุมาลี เกียรติบุญศรี พ.บ.*
ประภาพร พรสุริยะศักดิ์ พ.บ.*
ศศิวิมล รัตนสิริ วท.ม.**

*หน่วยโรคระบบหายใจและเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์

**กลุ่มงานระบาดวิทยาคลินิกและชีวสถิติ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ

บทคัดย่อ : โรคหืดระยะเฉียบพลันเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุข ในประเทศไทยมีผู้ป่วยไม่ต่ำกว่า 1,000,000 รายต่อปีที่ต้องเข้ารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินด้วยอาการหอบเฉียบพลัน ถึงแม้ว่าในปัจจุบันมีแนวทางการรักษาโรคหืดระยะเฉียบพลันตามมาตรฐาน ยังพบว่า มีผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีอาการหืดกำเริบซ้ำหลังจากรักษาจากห้องฉุกเฉินจำนวนมาก

วัตถุประสงค์ : ประเมินประสิทธิภพยา montelukast ชนิดรับประทานที่เพิ่มเติมจากการรักษาโรคหืดระยะเฉียบพลันตามมาตรฐาน ในการรักษาที่ห้องฉุกเฉินและติดตามการรักษา 7 วันหลังจำหน่ายจากห้องฉุกเฉิน

วิธีการวิจัย : เป็นการศึกษาแบบ prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled ผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นผู้ป่วยโรคหืดระยะเฉียบพลันที่แผนกห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลรามาริบัติ ถูกคัดกรองโดยผู้วิจัย หลังพ่นยา salbutamol 2.5 มก. ค่า PEFR น้อยกว่าร้อยละ 60 predicted ถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา montelukast ชนิดรับประทานขนาด 5 มก. จำนวน 4 เม็ด หรือยาหลอก เพิ่มเติมจากการรักษาโรคหืดระยะเฉียบพลันตามมาตรฐานโดยการรักษาเป็นไปตาม Ramathibodi Asthma Guideline มีการบันทึกการเปลี่ยนแปลงของค่า PEFR อาการแสดงของผู้ป่วยที่เวลา 20, 40, 60 และ 120 นาทีหลังจากได้รับยา บันทึกจำนวนการใช้ยาพ่น salbutamol, combined B₂ agonist และ ipratropium bromide 0.5 มก., systemic corticosteroids และจำนวนผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหลังจากจำหน่ายจากห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาต่อเนื่องใน 7 วัน เพื่อบันทึกอาการหืดกำเริบซ้ำและผลข้างเคียงจากการใช้ยา

ผลการศึกษา : ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 36 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ montelukast 19 ราย กลุ่มที่ได้ยาหลอก 17 ราย ในกลุ่ม montelukast มีการเพิ่มขึ้นของค่า PEFR จาก baseline ร้อยละ 24.26 ที่ 20 นาที, ร้อยละ 42.70 ที่ 40 นาที, ร้อยละ 49.39 ที่ 60 นาที และร้อยละ 60.26 ที่ 120 นาที ($P = 0.005, 0.003, 0.002$ ตามลำดับ) กลุ่มยาหลอก มีการเพิ่มขึ้นของค่า PEFR จาก baseline ร้อยละ 8.64 ที่ 20 นาที, ร้อยละ 21.75 ที่ 40 นาที, ร้อยละ 33.17 ที่ 60 นาที และร้อยละ 38.12 ที่ 120 นาที ($P = 0.136, 0.016, 0.001$ ตามลำดับ) ในช่วงเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน กลุ่มที่ได้รับ montelukast อัตราชีพจร อัตราการหายใจมีแนวโน้มลดลง ($P = 0.885, 0.340$ ตามลำดับ) เสียงหวีด (wheeze) หายไปอย่างมีนัยสำคัญที่ 60 นาที ($P = 0.037$) การใช้ยาขยายหลอดลม อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและผลข้างเคียงจากการใช้ยาในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป : การให้ยา montelukast ชนิดรับประทาน ขนาด 20 มก. ครั้งเดียวเสริมจากการรักษามาตรฐาน ในผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการเฉียบพลันระดับรุนแรงสามารถขยายหลอดลมได้อย่างรวดเร็วทำให้ค่า PEFR สามารถถึงเป้าหมายที่สามารถจำหน่ายผู้ป่วยจากห้องฉุกเฉินได้เร็วและอาจทำให้สามารถลดระยะเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉินได้

บทนำ

โรคหืดระยะเฉียบพลันเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุข ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2545 ได้มีการสำรวจโรคหืด พบว่า มีผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบรุนแรงถึง 102,245 ราย และไม่ต่ำกว่า 1,000,000 ราย ต้องเข้ารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินด้วยอาการหอบเฉียบพลันและในปี พ.ศ.2547 ร้อยละ 15 ของผู้ป่วยโรคหืด ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และร้อยละ 21 ต้องเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน เพราะหอบรุนแรงเฉียบพลัน¹ ถึงแม้ว่าในปัจจุบันมีแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเฉียบพลันตามมาตรฐาน² ยังพบผู้ป่วยโรคหืดมีอาการกำเริบซ้ำหลังจากรักษาจากห้องฉุกเฉิน ใน 7 วันแรก มีอัตราการกำเริบซ้ำร้อยละ 10 ใน 10-21 วันแรก มีอัตราการกำเริบซ้ำถึงร้อยละ 31³⁻⁵

ในภาวะหืดเฉียบพลันพบว่า inflammatory cells เช่น eosinophils, mast cells จะมีการผลิต leukotrienes ซึ่งเป็น inflammatory mediators ที่มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคหืด⁶⁻⁷ montelukast เป็น leukotriene receptor antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้ง CysLT1 receptor บริเวณ กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม และยับยั้ง cysteinyl leukotriene (LTC4, LTD4 และ LTE4) ซึ่งหลังจาก mast cells, eosinophils ทำให้ยานี้มีคุณสมบัติขยายหลอดลม และลดอาการอักเสบ⁸⁻¹² ในปัจจุบัน montelukast ได้รับการพิสูจน์แล้วว่า มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคหืดระยะเรื้อรัง ส่วนประสิทธิภาพในการรักษาโรคหืดระยะเฉียบพลัน มีการศึกษาของ Camargo CA และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดเฉียบพลันระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานและได้ montelukast ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (7 มก., 14 มก.) เพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐาน พบว่า กลุ่มที่ได้ montelukast ทำให้สมรรถภาพการทำงานของปอด FEV₁ เพิ่มขึ้นใน 10 นาทีแรกหลังได้ยา เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ การใช้ยาพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นที่ห้องฉุกเฉินน้อยกว่า และอัตราการรักษาล้มเหลวน้อยกว่า¹³ Dockhorn DR และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบผลของการตอบสนองของ FEV₁ ระหว่าง montelukast ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (7 มก.) ชนิดรับประทาน (10 มก.) และยาหลอก 24 ชั่วโมง

หลังได้รับยา ใน chronic persistent asthma พบว่า area under the curve (AUC) of the percentage change จาก baseline ของค่า FEV₁ ระหว่าง ชนิดฉีด (20.70%) และ ชนิดรับประทาน (15.72%) เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ mean percentage change ของค่า FEV₁ ในกลุ่มที่ได้ montelukast ชนิดฉีดมากกว่าชนิดรับประทานอย่างมีนัยสำคัญที่ 15 นาทีหลังได้รับยา (15.02% และ 4.67% ตามลำดับ, $P < 0.001$ และที่ 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา 18.43% และ 12.90% ตามลำดับ, $P < 0.001$) ในขณะที่ตั้งแต่ 2 ถึง 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ¹⁴

เนื่องจากขณะนี้ประเทศไทยไม่มียา montelukast ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยา montelukast ชนิดรับประทานในรูปยาเคี้ยวขนาด 5 มก. จำนวน 4 เม็ด ในผู้ป่วยที่ระยะเฉียบพลันระดับรุนแรง ในห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลรามาริบัติเพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐาน เปรียบเทียบกับยาหลอก

วิธีการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled โดยทำการศึกษาที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลรามาริบัติ ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2547 ถึง 31 ธันวาคม 2547 การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลรามาริบัติ โดยผู้ป่วยหรือญาติผู้ป่วยได้รับคำแนะนำและเซ็นยินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้

ผู้ป่วยและวิธีการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ป่วยโรคหืดระยะเฉียบพลัน² ที่แผนกห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลรามาริบัติถูกคัดกรองโดยผู้วิจัย และมีเกณฑ์คัดเข้าดังต่อไปนี้

1. อายุมากกว่า 18 ปี
2. หลังพ่นยา salbutamol 2.5 มก. ทาง nebulizer และ peak expiratory flow rate (PEFR) น้อยกว่า 60% predicted¹⁵
3. สูบบุหรี่ น้อยกว่า 10 pack-years
4. ไม่ได้รับยา systemic corticosteroids หรือ antileukotriene ก่อนหน้านี้อย่างน้อย 4 สัปดาห์

5. ผู้ป่วยทุกราย รับทราบรายละเอียดการวิจัย และลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดออก

1. แพ้ยา montelukast
2. หญิงตั้งครรภ์
3. ไม่สามารถเป่าเครื่องวัด peak flow ได้¹⁶⁻¹⁷
4. ผู้ป่วยที่มีระบบหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน ภาวะหัวใจล้มเหลว ความดันโลหิตไม่คงที่ (unstable hemodynamic) ปอดบวม โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) และ bronchiectasis

ช่วงเวลาการศึกษาแบ่งเป็น 2 ช่วง

1. Emergency department period (ED) แบ่งเป็น

1.1 Screening period (30 นาที)

ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงห้องฉุกเฉิน ถูกคัดกรองโดยผู้วิจัยและได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ด้วยยาพ่น salbutamol 2.5 มก. วิธี nebulizer ตามด้วยการเป่า peak flow ได้ค่า PEFR <60% predicted (baseline)

1.2 Active treatment period

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกจะถูกสุ่มแบบ block โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Stata version 8 แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ montelukast ชนิดรับประทาน ในรูปยาเคี้ยว ขนาด 5 มก. จำนวน 4 เม็ด หรือยาหลอกเคี้ยว 4 เม็ด โดยที่ยาทั้งสองชนิดบรรจุในภาชนะที่บ่งชี้ ผู้ให้ยาคือพยาบาลที่แผนกห้องฉุกเฉิน ผู้ทำการวิจัยและผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่สามารถทราบชนิดยาได้ หลังจากนั้นได้รับการรักษาตาม Ramathibodi Asthma Guideline ในช่วงเวลานี้ จะมีการบันทึกค่า PEFR และอาการแสดงของผู้ป่วยที่เวลา 20, 40, 60 และ 120 นาที หลังจากรับยาแบบสุ่ม

บันทึกจำนวนการใช้ยาพ่น salbutamol, combined B₂ agonist และ ipratropium bromide 0.5 มก., systemic corticosteroids และจำนวนผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล

ระยะ active treatment period จะสิ้นสุดเมื่อผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล และใส่ท่อช่วยหายใจหรือจำหน่ายจากห้องฉุกเฉิน ส่วนผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลและไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจ ผู้วิจัยจะทำการศึกษาต่อ

2. Outpatient period

หลังจากจำหน่ายจากห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามการรักษาต่อเนื่องที่แผนกอายุรกรรม ผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลรามธิบดี หรือ ผู้วิจัยโทรศัพท์ติดต่อผู้ป่วยภายใน 7 วันหลังจากออกจากห้องฉุกเฉิน เพื่อบันทึกอาการที่กำเริบซ้ำ กล่าวคือมีอาการหอบจากโรคหืดเฉียบพลันเป็นซ้ำ และต้องเข้ารับการรักษาก่อนนัดหรือเข้ารับการรักษารุ่นฉุกเฉิน และผลข้างเคียงของยา

การประเมินผลการศึกษา

เป้าหมายหลัก (primary end point)

- เปรียบเทียบ การเปลี่ยนแปลงของค่า percentage change ของค่า PEFR จาก baseline ที่เวลา 20, 40, 60, 120 นาที ของกลุ่มที่ได้ montelukast และยาหลอก

เป้าหมายรอง (secondary end point)

1. เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอาการแสดงของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในช่วงเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน
2. เปรียบเทียบจำนวนการใช้ยาพ่น salbutamol, combined B₂ agonist และ ipratropium bromide 0.5 มก. และ systemic corticosteroids ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ในช่วงเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน
3. เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลของทั้งสองกลุ่ม
4. เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบซ้ำหลังจากจำหน่ายจากห้องฉุกเฉิน ใน 24 ชั่วโมง และ 7 วัน ของทั้งสองกลุ่ม

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรไม่ต่อเนื่องของทั้งสองกลุ่มใช้ Chi-square หรือ Fisher's exact test ข้อมูลต่อเนื่องของทั้งสองกลุ่มใช้ t-test การเปลี่ยนแปลงของค่า percentage change ของค่า PEFR จาก baseline อัตราชีพจร อัตราการหายใจ ณ เวลาต่าง ๆ ของทั้งสองกลุ่มโดย

ใช้ repeated measurement ANOVA ระดับการมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้ กำหนดที่ P น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย 36 คนโดยเป็นกลุ่มที่ได้รับ montelukast จำนวน 19 คน และได้รับยาหลอกจำนวน 17 คน อายุเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่ม ประมาณ 40 ปี เพศหญิงมากกว่าชาย ส่วนใหญ่ไม่สูบบุหรี่ โดยความรุนแรงของโรคหืดระยะเรื้อรังของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ($P = 0.753$)

การใช้ยาควบคุมโรคหืด เช่น inhaled corticosteroids, inhaled long acting beta agonists (LABAs), oral LABAs, sustained-release theophylline ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน พบอาการภูมิแพ้อื่น ๆ เช่น allergic rhinitis ในกลุ่ม montelukast ร้อยละ 73.68 กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 82.35 ประวัติอาการ gastroesophageal reflux disease (GERD) ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

Characteristics	Group		P-value
	Montelukast (n=19)	Placebo (n=17)	
Age (years), mean (SD)	42 (12.72)	44 (13.61)	0.66
Gender, n			
M : F	2:17	2:15	1.000
Smoking history, n (%)			
no	17 (89.47)	17 (100.00)	0.487
<10 pack-years	2(10.53)	0 (0.00)	
Stage of stable asthma, n (%)			
intermittent	7 (36.84)	8 (47.06)	0.753
mild persistent	0 (0.00)	1 (5.88)	
moderate persistent	7 (36.84)	5 (29.41)	
severe persistent	5 (26.32)	3 (17.65)	
Previous medications			
Inhaled corticosteroids, n (%)	6 (31.58)	3 (17.65)	0.451
Dosage			
200-500 µg/d, n (%)	1 (5.26)	1 (5.88)	0.639
500-1,000 µg/d, n (%)	4 (21.05)	1 (5.88)	
>1,000 µg/d, n (%)	1 (5.26)	1 (5.88)	
Inhaled long-acting B ₂ agonist, n (%)	3 (15.79)	2 (11.76)	1.000
Oral long-acting B ₂ agonist, n (%)	0 (0.00)	2 (11.76)	0.216
Sustained-release theophylline, n (%)	4 (21.05)	1 (5.88)	0.342
History of atopy			
Allergic rhinitis, n (%)	14 (73.68)	14 (82.35)	0.695
Atopic dermatitis, n (%)	9 (47.37)	3 (17.65)	0.059
Allergic conjunctivitis, n (%)	9 (47.37)	6 (35.29)	0.463
History of GERD, n (%)	1 (5.26)	2 (11.76)	0.593

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหืด เช่น เคยมีประวัติการใส่ท่อช่วยหายใจจากโรคหืดกำเริบเฉียบพลัน การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคหืดกำเริบใน 1 ปีที่ผ่านมา การใช้ยาขยายหลอดลมชนิดสูดที่ออกฤทธิ์สั้นมากกว่า 1 canister ต่อเดือน ประวัติการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหืดกำเริบมากกว่า 5 ครั้งต่อปี ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อาการแสดงของผู้ป่วยขณะมาถึงห้องฉุกเฉิน เช่น อัตราชีพจร มากกว่า 130 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจ มากกว่า 30 ครั้งต่อนาที พุดไม่เป็นประโยค

(incomplete sentence) การใช้กล้ามเนื้อช่วยหายใจ (accessory muscle) ไม่สามารถนอนราบได้ (unable to lie down) และ abdominal paradox ของทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกัน โดยไม่พบ abdominal paradox ในทั้งสองกลุ่ม ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (SpO_2) ของทั้งสองกลุ่มโดยเฉลี่ยมีค่าประมาณร้อยละ 95 ในกลุ่ม montelukast มีค่า PEFr (% predicted) $43.16\% \pm 11.23\%$ กลุ่มที่ได้ยาหลอก มีค่า PEFr $42.96\% \pm 11.49\%$ โดยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.954$) ดังแสดง

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหืด

Factor	Montelukast (n=19)	Placebo (n=17)	P-value
Previously intubated for asthma, n (%)	0 (0.00)	2 (11.76)	0.216a
Prior hospitalization past year, n (%)	3 (15.79)	1 (5.88)	0.605
Salbutamol used > 1 canister/month, n (%)	3 (15.79)	3 (17.65)	1.000
ER visit > 5 times/year, n (%)	1 (5.26)	5 (29.41)	0.081
At ER			
PR > 130/min, n (%)	0 (0.00)	2 (11.76)	0.216
RR > 30/min, n (%)	3 (15.79)	2 (11.76)	1.000
Incomplete sentence, n (%)	3 (15.79)	2 (11.76)	1.000
Accessory muscle used, n (%)	16 (84.21)	10 (58.82)	0.139
Abdominal paradox, n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Unable to lie down, n (%)	5 (26.32)	4 (23.53)	1.000
% SpO_2 (%), mean (SD)	95.58 (3.47)	95.06 (4.94)	0.715
PEFR (baseline) %predicted, mean (SD)	43.16 (11.23)	42.94 (11.49)	0.954

PR = pulse rate, RR = respiratory rate

ในตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของค่า PEFR ในกลุ่ม montelukast และ placebo ในช่วงเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ montelukast มีการเพิ่มขึ้นของค่า

PEFR จาก baseline ร้อยละ 24.26 ที่ 20 นาที, ร้อยละ 42.70 ที่ 40 นาที, ร้อยละ 49.39 ที่ 60 นาที และร้อยละ 60.26 ที่ 120 นาที ($P = 0.005, 0.003, 0.002$ ตามลำดับ)

ตารางที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า PEFR ในกลุ่มที่ได้รับ montelukast ในระหว่างการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน

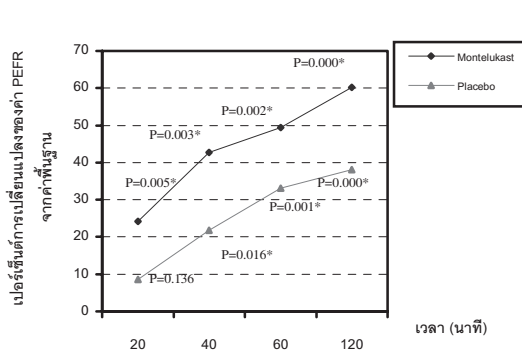
Time	PEFR (l/min) mean (SD)	PEFR (%predicted) mean (SD)	%change (l/min) from baseline	
			mean (SD)	P
Baseline	177.37 (58.67)	43.16 (11.23)		
20 min	210.53 (57.00)	51.37 (12.69)	24.26 (7.48)	0.005*
40 min	237.89 (69.99)	58.37 (15.25)	42.70 (12.33)	0.003*
60 min	248.16 (67.73)	60.63 (16.50)	49.39 (13.38)	0.002*
120 min	265.00 (64.14)	65.11 (17.22)	60.26 (13.87)	<0.001*

ดังแสดงในตารางที่ 3 กลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีการเพิ่มขึ้นของค่า PEFR จาก baseline ร้อยละ 8.64 ที่ 20 นาที,

ร้อยละ 21.75 ที่ 40 นาที, ร้อยละ 33.17 ที่ 60 นาที และร้อยละ 38.12 ที่ 120 นาที ($P = 0.136, 0.016, 0.001$ ตาม

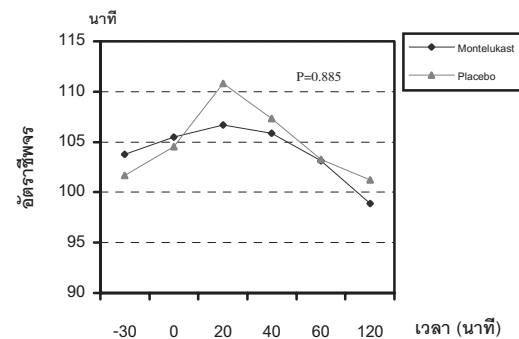
ตารางที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า PEFR ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกในระหว่างการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน

Time	PEFR (l/min) mean (SD)	PEFR (%predicted) mean (SD)	%change (l/min) from baseline	
			mean (SD)	P
Baseline	173.24 (45.58)	42.94 (11.49)		
20 min	183.82 (48.46)	45.12 (10.72)	8.64 (5.50)	0.136
40 min	205.88 (64.13)	50.76 (14.03)	21.75 (8.07)	0.016*
60 min	226.47 (63.92)	55.94 (14.77)	33.17 (7.75)	0.001*
120 min	234.82 (69.75)	57.24 (15.05)	38.12 (8.48)	<0.001*



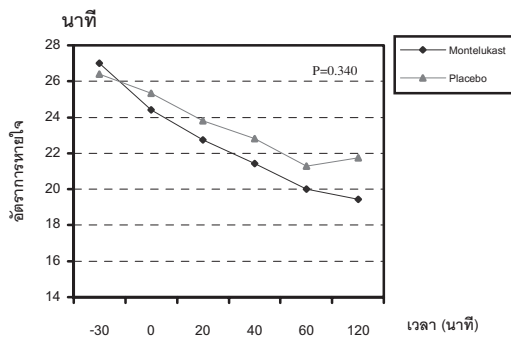
รูปที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลง ของค่า PEFR จากค่าพื้นฐานระหว่าง กลุ่ม montelukast และ placebo ในระหว่างการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน

ลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 4 และรูปที่ 1 อัตราชีพจรของทั้งสองกลุ่มในช่วงเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน พบว่า อัตราชีพจรในกลุ่มที่ได้รับ montelukast มีแนวโน้มลดลงเมื่อ

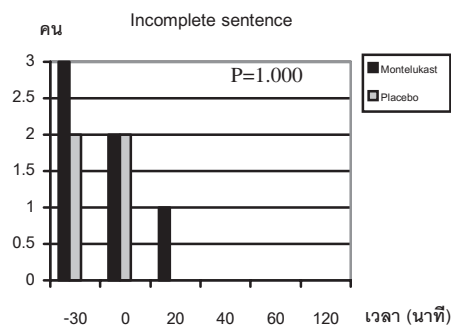
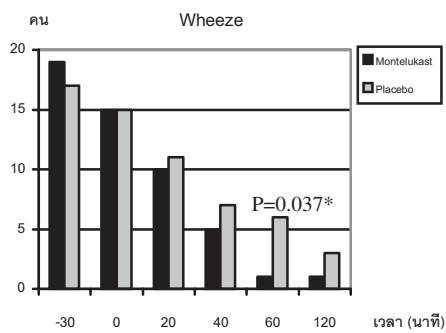


รูปที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของอัตราชีพจรของกลุ่ม montelukast และ placebo ในระหว่างการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน

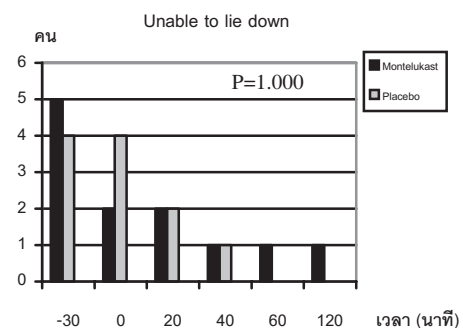
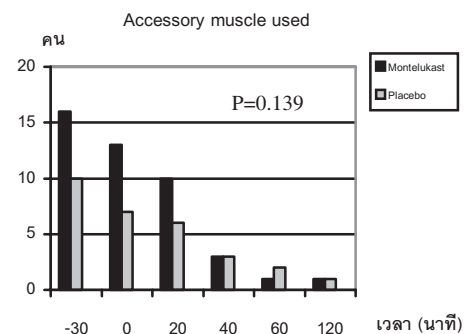
เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ($P = 0.885$) ดังแสดงในรูปที่ 2 อัตราการหายใจของทั้งสองกลุ่มในช่วงเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน พบว่า อัตราการหายใจในกลุ่มที่ได้รับ montelukast มีแนวโน้มลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่



รูปที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายใจของกลุ่ม montelukast และ placebo ในระหว่างการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน



ไต่ยาหลอด ($P = 0.340$) ดังแสดงในรูปที่ 3 อาการแสดงที่เปลี่ยนแปลงของทั้งสองกลุ่มในช่วงเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉินพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ montelukast เสี่ยงหืดหายไปเป็นเวลา 60 นาที แตกต่างจากกลุ่มที่ไต่ยาหลอดอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.037$) ส่วนอาการแสดงอื่นๆ เช่น การใช้กล้ามเนื้อช่วยในการหายใจ พุดไม่เป็นประโยค ไม่สามารถนอนราบได้ ของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญที่เวลาต่างๆ ($P = 0.139, 1.000, 1.000$ ตามลำดับ) ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงอาการแสดงที่เปลี่ยนแปลงของกลุ่ม montelukast และ placebo

ในกลุ่มที่ได้รับ montelukast มีปริมาณการใช้ยาพ่น salbutamol ในช่วงเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน โดยเฉลี่ย 6.58 ± 2.79 มก. ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอดที่ไต่ยา โดยเฉลี่ย 7.35 ± 1.87 มก. แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.34$) ปริมาณการใช้ยาพ่น ipratropium bromide ในช่วงเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน ในกลุ่มที่ได้รับ montelukast 0.5 ± 0 มก. ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอดซึ่งไต่ยาใน

ปริมาณเฉลี่ย 0.81 ± 0.37 มก. ($P = 0.06$) การใช้ยา systemic corticosteroids ในช่วงเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉินของทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกัน ($P = 0.559$) จำนวนผู้ป่วยที่ต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้รับยาหลอดมีแนวโน้มมากกว่ากลุ่ม montelukast ($P = 0.167$) ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่ามีอาการที่ดก้าเจ็บซ้ำที่ 24 ชั่วโมง และ 1 สัปดาห์ หลังจากจำหน่ายจากห้องฉุกเฉิน โดยที่ผู้ป่วย

ทั้งสองกลุ่มได้รับ systemic corticosteroids หลังจำหน่ายจากห้องฉุกเฉินไม่แตกต่างกัน ($P = 0.650$) ดังแสดงในตารางที่ 5 อาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ปวดศีรษะ ใน

กลุ่มที่ได้รับ montelukast แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนอาการอื่น ๆ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ไข้ ปวดกล้ามเนื้อ ไม่พบว่ามี ความแตกต่างในทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 5 แสดงค่าของเป้าหมายรอง

Secondary outcomes	Group		P
	Montelukast	Placebo	
Salbutamol used in ED period (mg), mean (SD)	6.58 (2.79)	7.35 (1.87)	0.34
Ipratropium bromide used in ED period (mg), mean (SD)	0.5 (0)	0.81 (0.37)	0.06
Systemic corticosteroid in ED period, n (%)	14 (73.68)	11 (64.71)	0.559
Hospitalization, n (%)	1 (5.26)	4 (23.53)	0.167
Relapse at 24 hours and 1 week, n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	

ตารางที่ 6 อาการข้างเคียงจากใช้ยา

Adverse effects	Group		P-value
	Montelukast	Placebo	
Nausea / vomiting	1 (5.26)	1 (5.88)	1.000
Headache	4 (21.05)	0 (0.00)	0.106
Fever	1 (5.26)	0 (0.00)	1.000
Muscle pain	1 (5.26)	0 (0.00)	1.000

วิจารณ์

จากการศึกษาครั้งนี้ การรักษาโรคหืดเฉียบพลันระดับรุนแรง โดยการเพิ่มยา montelukast ชนิดรับประทาน ขนาด 20 มก. จากการรักษามาตรฐาน พบว่า % change ของค่า PEFr จาก baseline (ลิตร/นาที) ในกลุ่มที่ได้รับ montelukast มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ที่เวลาตั้งแต่ 20 นาที เป็นต้นไป ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นที่เวลาตั้งแต่ 40 นาที เป็นต้นไป บ่งชี้ว่าการรักษาด้วย montelukast ชนิดรับประทาน ที่เพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐาน มีฤทธิ์ขยายหลอดลมได้เร็วกว่า เมื่อเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน และทำให้ค่า PEFr (% predicted) ถึงเป้าหมายที่สามารถจำหน่ายจากห้องฉุกเฉิน ($>70\%$ predicted) ได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก ทำให้ลดระยะเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉินได้ อัตราชีพจรในช่วงรักษาที่ห้องฉุกเฉินมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก อัตราการหายใจในช่วงรักษาที่ห้องฉุกเฉินมีแนวโน้มต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก อาการแสดงที่เปลี่ยนแปลง ในช่วงการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน พบว่า

กลุ่ม montelukast ไม่มีเสียง wheeze ที่เวลา 60 นาที แตกต่างจากกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.037$) และไม่พบอาการ abdominal paradox ในทั้งสองกลุ่มซึ่งอาการนี้จะพบในระยะท้าย ๆ ของภาวะหายใจล้มเหลว ปริมาณการใช้ยาพ่น salbutamol และ ipratropium bromide ในช่วงการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน ในกลุ่มที่ได้รับ montelukast น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จำนวนผู้ป่วยใช้ systemic corticosteroids ในช่วงการรักษาที่ห้องฉุกเฉินในทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีแนวโน้มมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ montelukast ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบอาการหอบกำเริบซ้ำที่ 24 ชั่วโมง และ 1 สัปดาห์ หลังจำหน่ายออกจากห้องฉุกเฉินในทั้งสองกลุ่ม ผลข้างเคียงจากการใช้ยาพบอาการปวดศีรษะมากในกลุ่ม montelukast เมื่อเทียบกับยาหลอกแต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษาที่ แนะนำการใช้ montelukast ชนิดรับประทาน เพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐานโรคหืดเฉียบพลัน และใช้ในขนาดสูงจะได้ประสิทธิภาพมากกว่า ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัยน้อย ถ้าจำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัยมากกว่านี้อาจจะเห็นประสิทธิภาพของการใช้ยา montelukast ชนิดรับประทานเสริมกับการรักษามาตรฐานในการรักษาโรคหืดเฉียบพลันที่ห้องฉุกเฉินชัดเจนขึ้น

จากผลการศึกษานี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Silverman และคณะ ที่ได้ทำการศึกษารักษาโรคหืดเฉียบพลันโดยใช้ Zafirlukast เพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐานพบว่า ระยะเวลาในการรักษาที่ห้องฉุกเฉินเพิ่มเติมโดยมีระยะเวลาการรักษาอยู่ที่ห้องฉุกเฉินมากกว่า 4 ชั่วโมง หรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้รับ Zafirlukast ขนาด 160 มก., 20 มก. และกลุ่มที่ได้ยาหลอกคิดเป็นร้อยละ 9.9, ร้อยละ 16.5 และร้อยละ 15 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง Zafirlukast 160 มก. และยาหลอกพบว่า absolute reduction 5.1%, relative reduction 34%, $P = 0.052$ จากข้อมูลนี้ Zafirlukast ขนาดสูงทำให้ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาที่ห้องฉุกเฉินน้อยกว่ากลุ่มยาหลอก Zafirlukast 160 มก. สามารถเพิ่มสมรรถภาพของปอด (FEV_1) ในช่วงระยะเวลาการรักษาที่ห้องฉุกเฉินที่ 90 นาที ($P = 0.02$), 210 นาที ($P = 0.04$) และที่ 240 นาที ($P = 0.02$) Zafirlukast 160 มก. สามารถลดอาการเหนื่อย (dyspnea score) ในห้องฉุกเฉิน เมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ส่วน Zafirlukast 20 มก. เมื่อเทียบกับยาหลอกไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาในผู้ป่วยนอก ระยะเวลา 28 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้ Zafirlukast 20 มก. วันละสองครั้ง มีอัตราหอบกำเริบซ้ำร้อยละ 23.6 ในกลุ่มยาหลอกร้อยละ 28.9 (absolute reduction 5.3% relative reduction 18.3%, $P = 0.047$) ในด้านความปลอดภัยพบอาการข้างเคียงจากยาที่พบบ่อยคือ ปวดศีรษะ มีการเพิ่มขึ้นของ liver enzyme (alanine aminotransferase) แต่ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ¹⁸

สรุป

การรักษาผู้ป่วยโรคหืดระยะเฉียบพลันระดับรุนแรง การใช้ montelukast ชนิดรับประทานขนาด 20 มก. เสริมจากการรักษามาตรฐาน สามารถออกฤทธิ์ขยายหลอดลมได้เร็วกว่า ลดระยะเวลาการรักษาในห้องฉุกเฉิน อาการแสดงของผู้ป่วยมีแนวโน้มดีขึ้น การใช้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่น salbutamol และ ipratropium bromide น้อยกว่า จำนวนผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐาน ผลข้างเคียงจากการใช้ยาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนทุนอุดหนุนการวิจัยจากรายได้คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ปี พ.ศ. 2547

เอกสารอ้างอิง

- Boonsawat W, Charoenphan P, Kiatboonsri S, *et al.* Survey of asthma control in Thailand. *Respirology* 2004; 9: 373-378.
- GINA (Global Initiative for Asthma). Workshop report. Global strategy for asthma management and prevention. NIH publication No 02-3659, 2004.
- Emerman CL and Cydulka RK. Factors associated with relapse after emergency department treatment for acute asthma. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 6-11.
- Emerman CL, Woodruff PG, Cydulka RK, *et al.* Prospective multicenter study of relapse following treatment for acute asthma among adults presenting to the emergency department. *Chest* 1999; 115: 919-927.
- Chapman KR, Verbeek PR, White JG, *et al.* Effect of a short course of prednisolone in the prevention of early relapse after the emergency room treatment of acute asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 788-794.

6. O'Byrne. PM. Leukotriene in the pathogenesis of asthma. *Chest* 1997; 111: 27S-34S.
7. Green SA, Malice MP, Tanaka W, *et al.* Increase in urinary leukotriene LTE₄ levels in acute asthma: correlation with airflow limitation. *Thorax* 2004; 59: 100-104.
8. Salvi SS, Krishna MT, Sampson A, *et al.* The anti inflammatory effects of leukotriene modifying drugs and their use in asthma. *Chest* 2001; 119: 1533-1546.
9. Claesson HE, Dahlen SE. Asthma and leukotrienes: antileukotrienes as novel antiasthmatic drugs. *J Intern Med* 1999; 245: 205-227.
10. Drazen JM, Israel E, O'Byrne *p.* Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
11. Lipworth BJ. Leukotriene receptor antagonists. *The Lancet* 1999; 353: 57-62.
12. Phivthong-ngam, Akarasereenont P. Montelukast: a new antiasthmatic drug as cysLT₁ receptor antagonist. *Thai J Pharmacol* 1999; 21: 55-62.
13. Camargo CA, Smithline HA, Malice MP, *et al.* A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 528-533.
14. Dockhorn RJ, Baumgartner RA, Leff Noonan JA, *et al.* Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax* 2000; 55: 260-265.
15. Gregg I, Nunn AJ. Peak expiratory flow in normal subjects. *Br Med J* 1973; 3: 282-284.
16. Quanjer PH, Lebowitz I, Gregg I, *et al.* Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a working party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 10: 2S-8S.
17. National Heart, Lung, and Blood Institute. Statement on technical standards for peak flow meters. Bethesda, MD:US Department of Health and Human Services; 1991. NIH Pub.No.92-2133.
18. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, *et al.* Zafirlukast treatment for acute asthma. *Chest* 2004; 126: 1480-1489.

Abstract : Panjapornpon K*, Kiatboonsri S*, Pornsuriyasak P* and Rattanasin S**. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of oral montelukast in acute asthma at emergency room in Ramathibodi Hospital. Thai J Tuberc chest Dis Crit Care 2007; 28:103-113.

* Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine

** Clinical Epidemiology Unit Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Introduction : Acute asthma caused nearly 1 million emergency department (ED) visits annually in Thailand. The inappropriate ED management of asthma inevitably led to an increased number of hospitalizations as well as relapses following ED discharge.

Objective : To evaluate the effectiveness of oral montelukast, as an adjunctive therapy to the standard treatment pathway of acute asthma, during the ED visits and 7 day follow up period.

Study design : Prospective, randomized and double-blinded placebo-controlled study.

Methods : Patients with acute asthma presenting to the ED were recruited and allocated to receive montelukast 20 mg orally (5 mg, 4 tablets) or placebo added in the standard care of acute asthma management according to Ramathibodi Asthma Guideline. Patients were included if they had a peak expiratory flow rate (PEFR) < 60% predicted after receiving nebulized treatment with 2.5 mg of salbutamol. Outcome assessments included PEFR (at 0, 20, 40, 60 and 120 minutes after randomization), clinical signs, numbers of bronchodilator used and hospitalization. All patients discharged from the ED were followed the outpatient clinic for 7 days to assess relapses and adverse drug reactions.

Results : Thirty-six patients were recruited (19 for montelukast group, 17 for placebo group). In montelukast group, PEFR increased from baseline 24.26%, 42.70%, 49.39% and 60.26% at 20 mins, 40 mins, 60 mins and 120 mins respectively ($P=0.005$, 0.003 , 0.002). In placebo group, PEFR increased from baseline 8.64%, 21.75%, 33.17% and 38.12% at 20 mins, 40 mins, 60 mins and 120 mins respectively ($p=0.136$, 0.016 , 0.001). In montelukast group, there was a trend toward less pulse rate ($p=0.885$) and less respiratory rate ($p=0.340$) over the study period. Wheezing significantly disappeared at 60 mins ($p=0.037$). No significant differences in bronchodilator used ($p=0.34$), hospitalization ($p=0.167$) and adverse drug reactions were found between both groups.

Conclusion : Single dose oral montelukast 20 mg as an adjunctive therapy to standard treatment for acute severe asthma at the ED provides more rapid bronchodilator response and shorten the duration of ED stay. Patients can achieve targeted PEFR for ED discharge more rapidly in montelukast group than in placebo group.



การตรวจนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเม็ดเลือดขาว ใน pleural effusion โดยเครื่องอัตโนมัติเปรียบเทียบกับ การนับโดยบุคคล

สุนทรี อากาศฤทธิ์ พ.บ.*
วันงาม กองเกตุใหญ่ พ.บ.**
วิมล ชินสว่างวัฒนะกุล พ.บ.**
วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย พ.บ.***

**ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก

*แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์

***สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทคัดย่อ :

บทนำ การนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ใน pleural effusion มีประโยชน์ในการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ปัจจุบันใช้วิธีการนับโดยบุคคล ซึ่งมีข้อจำกัดเนื่องจากต้องอาศัยบุคลากรที่มีความชำนาญต้องใช้เวลาานมากกว่าการนับเซลล์ด้วยเครื่องอัตโนมัติ คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและการนับแยกชนิดของ pleural effusion โดยเครื่องอัตโนมัติเปรียบเทียบกับ การนับโดยบุคคล

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional study) ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและการนับแยกชนิดของเซลล์ใน pleural effusion ที่ได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 29 รายที่มีข้อบ่งชี้ในการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ตั้งแต่วันที่ 31 มกราคม 2549 - 28 กุมภาพันธ์ 2549

ผลการศึกษา การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและการนับแยกชนิดของ pleural effusion ด้วยเครื่องอัตโนมัติได้ผลไม่แตกต่างจากการนับด้วยบุคคล, การนับเซลล์ใน pleural effusion ที่ใส่ในหลอด EDTA กับหลอดแก้วธรรมดาได้ผลที่ไม่แตกต่างกัน, และระยะเวลาที่ทำการนับเซลล์หลังการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ 4, 24, 48 ชั่วโมง ไม่มีผลแตกต่างกัน

สรุป สามารถใช้เครื่องอัตโนมัติแทนการตรวจนับจำนวนและการนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ด้วยบุคคล, สามารถบรรจุ pleural effusion ในหลอด EDTA ที่ราคาถูกและหาได้ง่าย และในกรณีที่น่าจะทำการนับเซลล์ภายใน 48 ชั่วโมงหลังการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

บทนำ

การวินิจฉัยสาเหตุของภาวะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) นอกจากอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายแล้ว การตรวจวิเคราะห์ pleural fluid จะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ซึ่งทำได้โดยการจำแนกชนิดของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด เป็น exudate หรือ transudate โดยที่ลักษณะของ exudate ได้แก่ pleural protein/serum protein > 0.5 , pleural LDH/serum LDH > 0.6 หรือระดับ pleural LDH สูงเกินสองในสามของระดับ upper limit ของระดับ serum LDH¹

การนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ใน pleural effusion มีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรค กล่าวคือ จำนวนเม็ดเลือดขาวที่มากกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม. มักจะพบใน exudate ในกรณีของ parapneumonic effusion มักจะพบจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 10,000 เซลล์/ลบ.มม. เป็นต้น² สำหรับการนับแยกชนิดของเซลล์เม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ก็มีประโยชน์ในการวินิจฉัยสาเหตุของ pleural effusion กล่าวคือ ในกรณีที่พบ neutrophil จำนวนมากบ่งชี้ว่าน่าจะมี acute inflammation ซึ่งพบได้ใน pneumonia, subphrenic abscess, early tuberculous pleuritis เป็นต้น แต่หากตรวจพบ lymphocyte มากกว่าร้อยละ 50 อาจพบใน malignant effusion, tuberculous pleuritis, pleural effusion after coronary bypass graft surgery² เป็นต้น

ปัจจุบันการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ในสารน้ำในร่างกาย ต้องใช้การนับโดยบุคคล ซึ่งแตกต่างจากการตรวจ complete blood count (CBC) ที่สามารถใช้เครื่องตรวจนับเซลล์อัตโนมัติ และมีการศึกษาว่ามีความน่าเชื่อถือเท่ากับการนับด้วยบุคลากรที่มีความชำนาญ แต่มีความสะดวก ประหยัดทั้งเวลาและค่าใช้จ่ายมากกว่า³

การนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์โดยบุคคลมีข้อจำกัดบางประการ เนื่องจากต้องอาศัยบุคลากรที่มีความชำนาญ ใช้เวลานานกว่าการนับเซลล์ด้วยเครื่องอัตโนมัติ ความถูกต้องแม่นยำขึ้นอยู่กับความชำนาญของบุคลากรที่ตรวจนับจำนวนเซลล์ ซึ่งมีความแตกต่างกันระหว่างบุคคล (inter-observer variation) และในบุคคลเดียวกันแต่ต่างเวลา (intra-observer variation) นอกจาก

นั้น ยังมีปัญหาเกี่ยวกับระยะเวลาในการส่งสิ่งส่งตรวจ เช่น ไม่สามารถตรวจได้ทันที นอกเวลาราชการ ดังนั้น หากมีวิธีการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์วิธีการอื่น ที่มีความถูกต้องแม่นยำเทียบเท่าแต่สะดวกและประหยัดกว่า และสามารถทำการตรวจได้ตลอด 24 ชั่วโมง ก็จะเป็นทางเลือกที่น่าสนใจที่จะนำมาใช้แทนการนับด้วยบุคคล

หลักการของเครื่องตรวจนับเซลล์อัตโนมัติ มีหลายประการ อาทิ การอาศัยหลักการสะท้อนกลับของแสงนับและแยกชนิดของเซลล์ว่าจะเป็น neutrophil, lymphocyte, mononuclear cell/mesothelial cell หรือเป็น large unstained cell ซึ่งบางหลักการอาจไม่สามารถนำมาใช้กับ body fluid analysis จากต่างตำแหน่ง เช่น cerebrospinal fluid (CSF), ascitic fluid, synovial fluid และ pericardial fluid ได้ ดังนั้น ชนิดของเครื่องน่าจะมีผลกับการนับและการนับแยกชนิดของเซลล์⁷⁻¹⁰ จึงต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบเครื่อง automated cell counter ที่ใช้ในโรงพยาบาลศิริราชคือ sysmex XT 1800 และ coulter LH 750 ว่าสามารถนับจำนวนและนับแยกชนิดของเซลล์ใน pleural effusion ได้อย่างถูกต้องหรือไม่

ในปัจจุบัน pleural effusion จะใส่ใน plain glass tube เพื่อส่งตรวจการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ ซึ่งก็อาจทำให้มีจำนวนเซลล์ลดลง และการแยกชนิดของเซลล์คลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้ การใช้ EDTA-treated tube ที่ป้องกันไม่ให้เซลล์จับตัวเป็นก้อน อาจจะทำให้ผลที่แม่นยำกว่า และหาก pleural fluid มี clot เกิดขึ้น จะเป็นข้อห้ามในการนับด้วยเครื่องอัตโนมัติ เนื่องจากอาจทำให้เกิดการอุดตันของ probe ดังนั้น การเก็บ pleural effusion ในภาชนะที่ถูกต้องจึงมีความสำคัญ นอกจากนั้น คำถามที่ว่าเมื่อเก็บ pleural effusion ไว้ที่ 4°C นาน 24 ชั่วโมงและ 48 ชั่วโมง จะมีผลต่อการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์หรือไม่ ในกรณีที่ไม่สามารถนับเซลล์ได้ในทันทีที่มีความสำคัญ

มีรายงานการศึกษาที่เปรียบเทียบความถูกต้องแม่นยำของการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ระหว่างเครื่องนับเซลล์อัตโนมัติกับการนับด้วยบุคคล เปรียบเทียบภาชนะที่ใส่ pleural effusion และเปรียบเทียบผลการตรวจ pleural effusion ที่ระยะเวลาต่าง ๆ Conner D และ

คณะ³ ได้ทำการศึกษาพบว่า ผลการนับจำนวนเซลล์ ระหว่างเครื่องนับอัตโนมัติกับการนับด้วยบุคคลไม่มีความแตกต่างกัน แต่ผลการนับแยกชนิดของเซลล์เม็ดเลือดขาวระหว่างการนับด้วยเครื่องกับการนับด้วยบุคคลมีความแตกต่างกัน สำหรับภาชนะที่ใช้บรรจุถ้าไม่มี anticoagulant agent จะทำให้จำนวนของเซลล์ลดลง และการนับแยกชนิดจะพบว่ามีจำนวนของ lymphocyte และ mononuclear cell สูงขึ้น ซึ่งเกิดจากการจับตัวกันของเซลล์หรือ cell clumping และเมื่อทำการนับจำนวนเซลล์ที่ 24 ชั่วโมงไม่พบว่ามีจำนวนเซลล์มีความแตกต่างจากค่าที่นับภายใน 4 ชั่วโมงหลังทำ thoracentesis³ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างของชนิดและรุ่นของเครื่องอัตโนมัติ อาจจะเป็นตัวแปรสำคัญซึ่งทำให้ผลของการศึกษาไม่เหมือนกัน เนื่องจากเครื่องอัตโนมัติที่ใช้ในโรงพยาบาลศิริราช เป็นคนละชนิดกับเครื่องที่ใช้ในการศึกษาดังกล่าว ดังนั้น การศึกษาใหม่โดยใช้เครื่องอัตโนมัติของโรงพยาบาลศิริราชอาจจะได้ผลการศึกษาที่แตกต่างกันออกไป

คณะผู้วิจัยฯ จึงได้ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลของการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ระหว่างการนับโดยเครื่องอัตโนมัติกับการนับโดยบุคคล รวมทั้งศึกษาความแตกต่างของการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ตามภาชนะที่บรรจุ นอกจากนั้นยังทำการศึกษาความแตกต่างของการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์เมื่อทำการตรวจที่เวลา 24 และ 48 ชั่วโมงเทียบกับผลการตรวจภายใน 4 ชั่วโมงหลัง thoracentesis

วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบผลการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและการนับแยกชนิดโดยเครื่องอัตโนมัติกับการตรวจโดยบุคคล

2. เพื่อเปรียบเทียบผลการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและการนับแยกชนิด เมื่อใช้ EDTA-treated tube เป็นภาชนะบรรจุเทียบกับ plain glass tube

3. เพื่อเปรียบเทียบผลการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและการนับแยกชนิด เมื่อทำการตรวจที่เวลาภายใน 4 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง หลังทำ thoracentesis

ประชากรที่ศึกษาและวิธีการ (Subjects and Methods)

คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาในรูปแบบตัดขวาง (cross-sectional) โดยทำการตรวจ pleural fluid ที่ได้จากการทำหัตถการ thoracentesis ในผู้ป่วยที่มีภาวะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการตรวจรักษาในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล การวินิจฉัยเบื้องต้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ tuberculosis, parapneumonic effusion, malignancy, systemic lupus erythematosus, post-cardiac surgery เป็นต้น

การศึกษานี้จะใช้วิธีการตรวจนับโดยบุคลากรทางห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาคลินิกของโรงพยาบาลศิริราช ที่มีความชำนาญในการตรวจนับเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion เป็นวิธีมาตรฐานแล้วนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบกับการนับด้วยเครื่องอัตโนมัติ ซึ่งยังไม่เคยได้รับการพิสูจน์ความแม่นยำมาก่อน คณะผู้วิจัยใช้วิธีการทางสถิติมาวิเคราะห์เพื่อวัดความสัมพันธ์ (correlation) จากการคำนวณหาจำนวนประชากรที่จะนำมาศึกษาจากโปรแกรม Query Advisor⁶ ตามเกณฑ์ ดังตารางที่ 1 ได้จำนวนตัวอย่างในการศึกษาเท่ากับ 29 ตัวอย่าง

ตารางที่ 1 Correlation test that $p = p_0$ for x and y bivariate normal

Column	Sample size for correlation
Test significance level, α	0.01
1 or 2 sided test?	2
Null hypothesis correlation, p_0	0.00
Alternative correlation, p_1	0.75
Power (%)	99.0

สรุปผลการคำนวณ $n = 29$

วิธีการ

บรรจุ pleural effusion ใน EDTA-treated tube และ plain glass tube อย่างละ 2 ขวด รวมเป็น 4 ขวด ส่งห้องปฏิบัติการ ทำการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและนับแยกชนิดด้วยเครื่องอัตโนมัติ ได้แก่เครื่อง coulter LH 750 และ sysmex XT 1800 และตรวจนับโดยเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ โดยใช้ pleural effusion ที่ใส่ใน EDTA-treated tube และ plain glass tube ภายใน 4 ชั่วโมง หลัง thoracentesis หลังจากนั้น ที่เวลา 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง หลังการทำ thoracentesis จึงทำการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและการนับแยกชนิดโดยเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ โดยใช้ pleural effusion ที่ใส่ใน EDTA-treated tube และ plain glass tube ตามลำดับ โดยในระหว่างที่รอการตรวจนับได้เก็บสิ่งส่งตรวจในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4°C

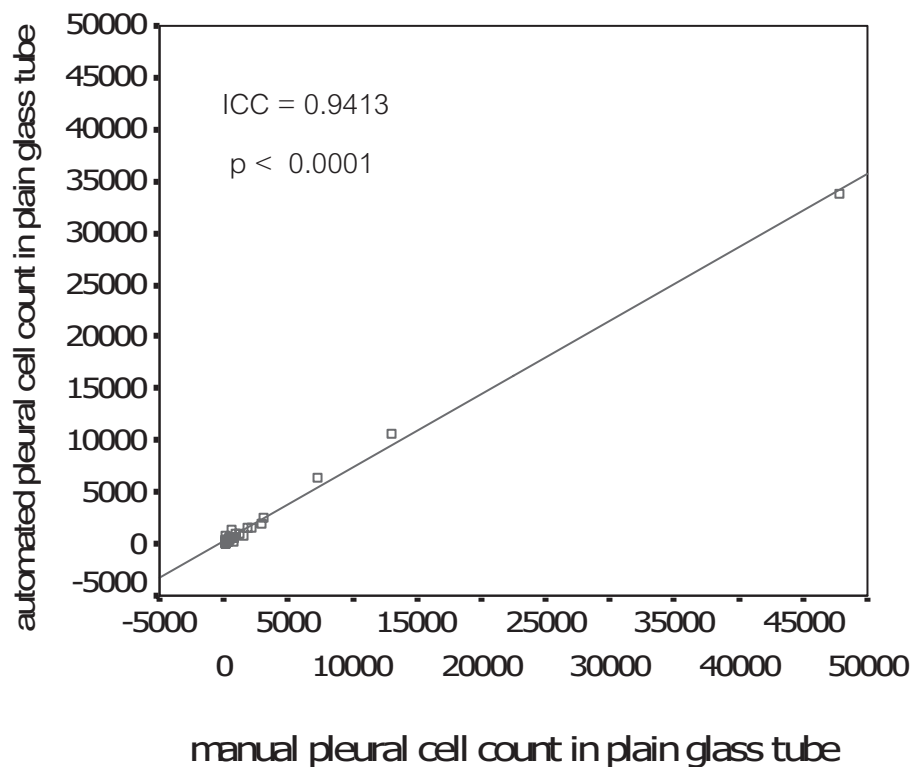
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

นำผลการตรวจนับเซลล์เม็ดเลือดขาวทั้งสองวิธีคือการตรวจนับเซลล์โดยเครื่องอัตโนมัติและโดยบุคคลมาเปรียบเทียบกับกันเพื่อหาความสัมพันธ์ทางสถิติโดยใช้ Pearson Correlation สำหรับการเปรียบเทียบความคงที่ของปริมาณเม็ดเลือดขาวที่เก็บใน plain glass tube กับ EDTA-treated tube ใช้สถิติแบบ paired *t*-test ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการศึกษาวิจัย

1. การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาว (Total white cell count)

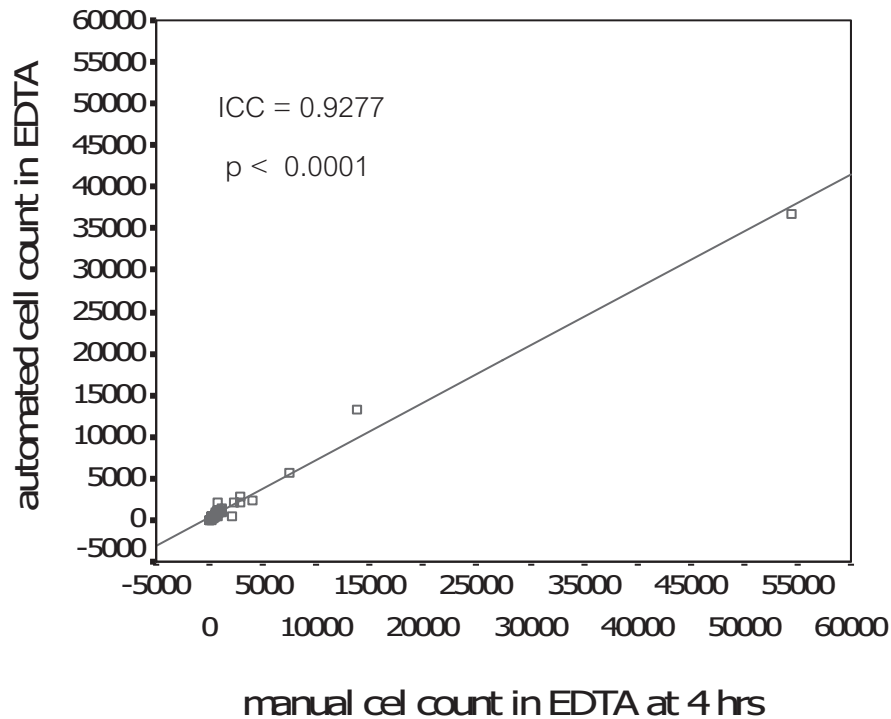
1.1 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ที่ใส่ใน plain glass tube ด้วยเครื่องอัตโนมัติ โดยเครื่อง sysmex XT 1800 ได้ผลสอดคล้องกับการนับด้วยบุคคล โดยมีค่า Intraclass Correlation Coefficients (ICC) 0.9413 (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ใส่ใน plain glass tube ด้วย manual cell count กับ automated cell counter โดยเครื่อง sysmex XT 1800

1.2 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ที่ใส่ใน EDTA tube ด้วยเครื่องอัตโนมัติ โดยเครื่อง sysmex XT 1800 ได้ผลสอดคล้องกับการนับด้วย

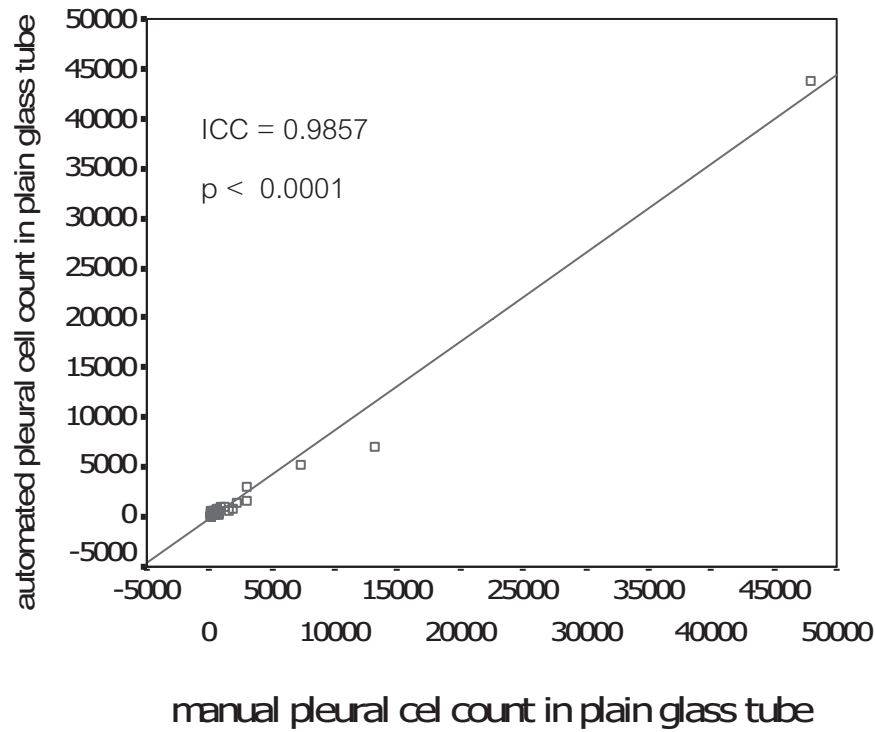
บุคคล โดยมีค่า Intraclass Correlation Coefficients (ICC) 0.9277 (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ใส่ใน EDTA ด้วย manual cell count กับ automated cell counter โดยเครื่อง sysmex XT 1800

1.3 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ที่ใส่ใน plain glass tube ด้วยเครื่องอัตโนมัติ โดยเครื่อง coulter LH 750 ได้ผลสอดคล้องกับการนับ

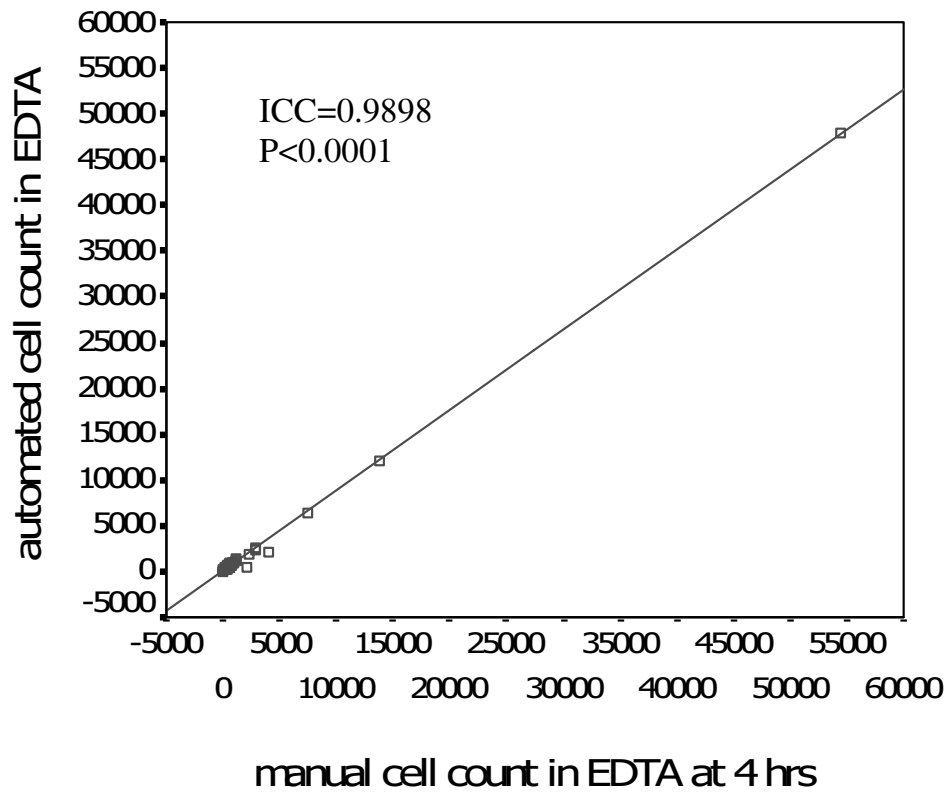
ด้วยบุคคล โดยมีค่า Intraclass Correlation Coefficients (ICC) 0.9857 (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ใส่ใน plain glass tube ด้วย manual cell count กับ automated cell counter โดยเครื่อง coulter LH 750

1.4 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ที่ใส่ใน EDTA ด้วยเครื่องอัตโนมัติ โดยเครื่อง coulter LH 750 ได้ผลสอดคล้องการนับด้วยบุคคล โดย

มีค่า Intraclass Correlation Coefficients (ICC) 0.9898 (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ใส่ใน EDTA ด้วย Manual cell count กับ Automated cell counter โดยเครื่อง coulter LH 750

2. การตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาว

2.1 การตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ที่ใส่ใน plain glass tube และที่ใส่ใน EDTA tube ชนิด neutrophil และ lymphocyte ด้วยเครื่องอัตโนมัติ โดยเครื่อง sysmex XT 1800 ได้ผลสอดคล้อง

กับการนับด้วยบุคคล แต่ค่าที่ได้จากการตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวชนิด monocyte/mesothelial cell ด้วยเครื่องอัตโนมัติมีความแตกต่างจากการนับด้วยบุคคล โดยมีค่า Intraclass Correlation Coefficients (ICC) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงค่า Intraclass Correlation Coefficients value ระหว่างการนับด้วย automated counter, sysmex XT 1800 กับ manual count สำหรับเซลล์ชนิดต่าง ๆ

cell tube	WC	N	L	M
Plain	0.9413 $P < 0.0001$	0.9624 $P < 0.0001$	0.9433 $P < 0.0001$	0.2041 $P = 0.2932$
EDTA	0.9277 $P < 0.0001$	0.9460 $P < 0.0001$	0.8918 $P < 0.0001$	-0.1060 $P = 0.6242$

WC= white cell count, N= neutrophil count (%), L= lymphocyte count (%), M= monocyte count (%)

2.2 การตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ที่บรรจุใน plain glass tube และที่บรรจุใน EDTA tube ชนิด neutrophil และ lymphocyte ด้วยเครื่องอัตโนมัติ โดยเครื่อง coulter LH 750 ได้ผลสอดคล้อง

กับการนับด้วยบุคคล แต่ค่าที่ได้จากการตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวชนิด monocyte/mesothelial cell ด้วยเครื่องอัตโนมัติ แตกต่างจากการนับด้วยบุคคล โดยมีค่า Intraclass Correlation Coefficients (ICC) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงค่า Intraclass Correlation Coefficients value ระหว่างการนับด้วย automated counter, coulter LH750 กับ manual count สำหรับเซลล์ชนิดต่างๆ

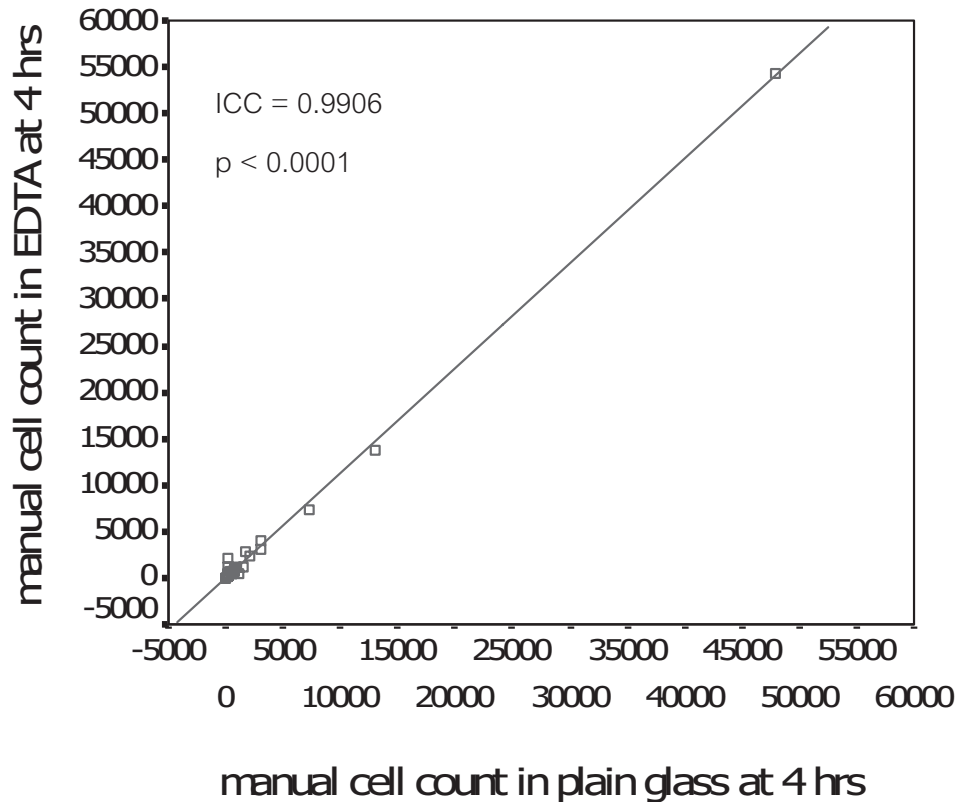
cell tube	WC	N	L	M
Plain	0.9857 $P < 0.0001$	0.6065 $P < 0.0001$	0.6273 $P < 0.0001$	0.3684 $P = 0.046$
EDTA	0.9898 $P < 0.0001$	0.6544 $P < 0.0001$	0.7506 $P < 0.0001$	0.4504 $P < 0.0001$

WC= white cell count, N= neutrophil count (%), L= lymphocyte count (%), M= monocyte count (%)

3. ภาชนะที่ใส่ pleural effusion (EDTA treated tube V plain glass tube)

3.1 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ที่ใส่ใน plain glass tube และใน EDTA ด้วย

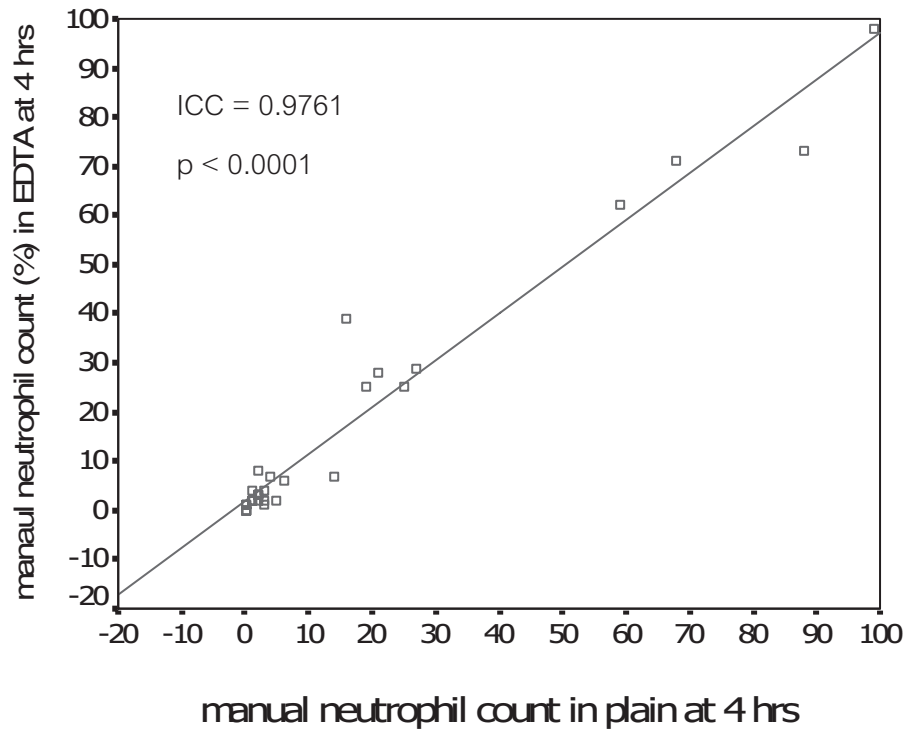
การนับด้วยบูคคูล, เครื่องอัตโนมัติ, โดยเครื่อง sysmex XT 1800 และโดยเครื่อง coulter LH 750 ได้ผลสอดคล้องกัน โดยมีค่า Interclass Correlation Coefficients (ICC) 0.9906 (รูปที่ 5), 0.9924, 0.9889 ตามลำดับ



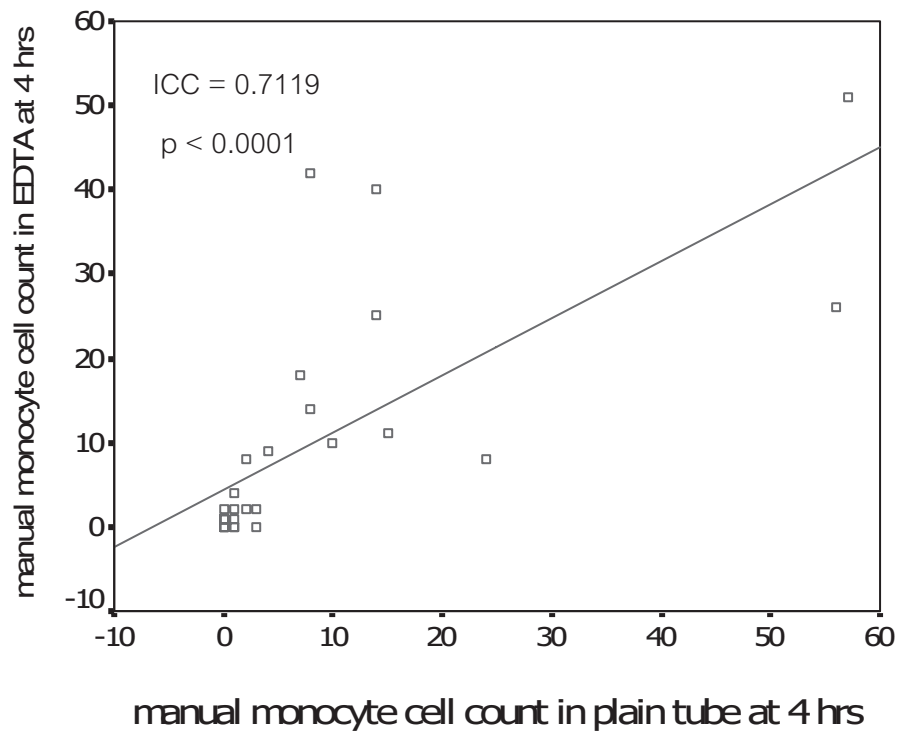
รูปที่ 5 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil โดย manual cell count ที่ใส่ใน plain glass tube และ EDTA

3.2 การตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ที่ใส่ใน plain glass tube และใน EDTA ด้วยการนับด้วยบุคคล ชนิด neutrophil, lymphocyte และ

monocyte/mesothelial cell ได้ผลสอดคล้องกัน โดยมีค่า Interclass Correlation Coefficients (ICC) 0.9761 (รูปที่ 6), 0.9156 (รูปที่ 7), 0.7119 (รูปที่ 8) ตามลำดับ



รูปที่ 7 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด monocyte โดย manual cell count ที่ใส่ใน plain glass tube และ EDTA



รูปที่ 7 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด monocyte โดย manual cell count ที่ใส่ใน plain glass tube และ EDTA

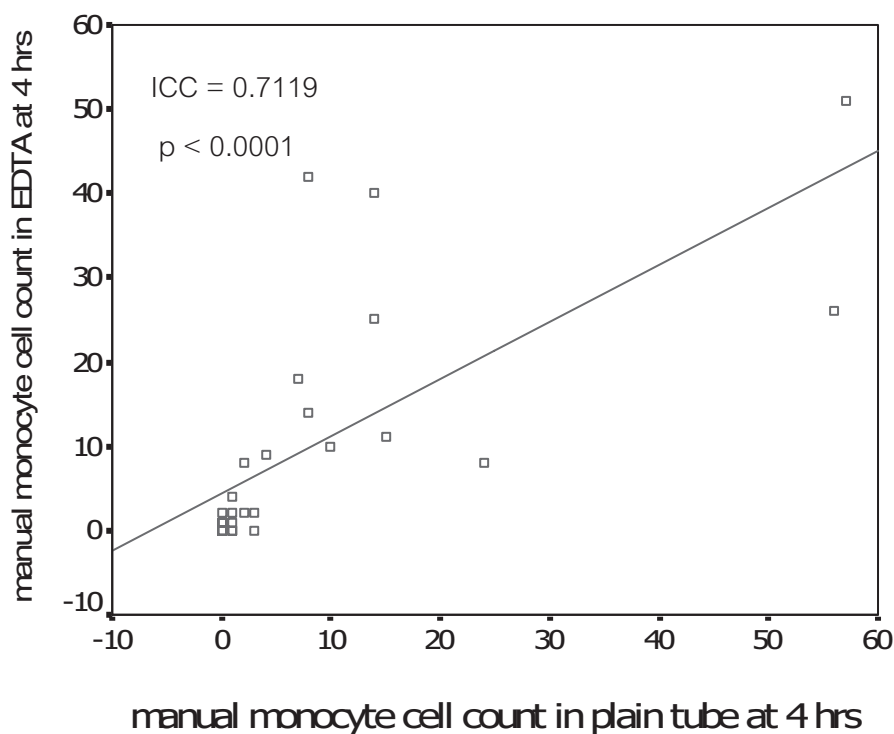
3.3 การตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ที่ใส่ใน plain glass tube และใน EDTA โดยเครื่อง sysmex XT 1800 และโดยเครื่อง coulter LH 750 ชนิด neutrophil, lymphocyte ได้ผลสอดคล้องกับ

การนับด้วยบุคคล แต่ monocyte/mesothelial cell count ผลแตกต่างกัน โดยมีค่า Interclass Correlation Coefficients ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงค่า intraclass correlation coefficients value ระหว่างการตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวใน pleural effusion ที่ใส่ใน plain glass tube และใน EDTA ที่ทำการนับโดย automated counter, sysmex XT 1800 และโดยเครื่อง coulter LH 750 สำหรับเซลล์ชนิดต่างๆ

	WC	N	L	M
sysmex XT 1800	0.9924	0.9979	0.9956	0.4499
	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P = 0.1237$
coulter LH 750	0.9889	0.8552	0.7874	0.8954
	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$

WC= white cell count, N= neutrophil count(%), L= lymphocyte count(%), M= monocyte count (%)



รูปที่ 8 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด monocyte โดย manual cell count ที่ใส่ใน plain glass tube และ EDTA

4. ผลของระยะเวลาหลัง Thoracentesis (4 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง, 48 ชั่วโมง)

4.1 การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและการตรวจนับแยกชนิดที่ใส่ใน plain glass tube และใน EDTA

ด้วยการนับด้วยบุคคล ที่ 4 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง, 48 ชั่วโมง ได้ผลสอดคล้องกัน โดยมีค่า Intraclass Correlation Coefficients (ICC) ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงค่า intraclass correlation coefficients value ของการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาว และการตรวจนับแยกชนิดที่ใส่ใน plain glass tube และใน EDTA ด้วยการนับด้วยบุคคล ที่ 24 ชั่วโมง, 48 ชั่วโมง

	24 hours				48 hours			
	WC	N	L	M	WC	N	L	M
Plain	0.9421	0.9269	0.9445	0.8679	0.9784	0.9277	0.8677	0.6210
	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P = 0.001$
EDTA	0.9766	0.9890	0.9783	0.8557	0.9909	0.9843	0.9034	0.8593
	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$

WC= white cell count, N= neutrophil count (%), L= lymphocyte count (%), M= monocyte count(%)

บทวิจารณ์

เมื่อเปรียบเทียบการศึกษาก่อนหน้านี้โดย Corner D ซึ่งใช้เครื่องอัตโนมัติ ADVIA 120 การศึกษาครั้งนี้ใช้เครื่อง sysmex XT 1800 และ coulter LH 750 ซึ่งเป็นเครื่องที่ใช้ในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลศิริราชในปัจจุบันพบว่าเครื่องอัตโนมัติที่ต่างกันมีผลต่อการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ใน pleural effusion จากการศึกษพบว่าเครื่องทั้งสองรุ่นสามารถใช้นับจำนวนและนับแยกชนิดของ pleural effusion ได้ โดยที่เครื่อง sysmex XT 1800 ได้ผลใกล้เคียงมากกว่าโดยดูจากค่า ICC ที่สูงกว่า อย่างไรก็ตาม เครื่อง sysmex XT 1800 สามารถนับแยกชนิดของเซลล์ได้เพียง 9 ใน 30 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 30 โดยเครื่อง coulter LH 750 สามารถนับแยกชนิดของเซลล์ได้ร้อยละ 85 (24 ใน 28 ครั้ง)

เครื่องอัตโนมัตินับจำนวนเซลล์ได้ดี แต่มีปัญหาในการนับแยกชนิดของเซลล์ lymphocyte กับ monocyte หรือ macrophage อย่างไรก็ตาม ในทางคลินิกต้องการแยกเพียง multinucleated cell กับ mononucleated cell เท่านั้น ซึ่งเครื่องอัตโนมัติสามารถนับแยก multinucleated cell กับ mononucleated cell ได้ดีและมีค่า $P < 0.0001$ จึงสรุปว่าสามารถใช้เครื่องอัตโนมัติ sysmex XT 1800 และ coulter LH 750 แทนการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ใน pleural effusion ด้วยบุคคลได้ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Corner D ที่ไม่สามารถใช้เครื่องอัตโนมัตินับแยกชนิดของเซลล์ได้

สำหรับภาชนะที่บรรจุ pleural effusion ที่เป็น EDTA tube กับ plain glass tube นั้น ไม่มีผลต่อการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ใน pleural effusion ซึ่งผลการศึกษานี้แตกต่างจากของ Corner D ที่พบว่าหากบรรจุใน EDTA จำนวนเซลล์และจำนวนของ neutrophil จะมีค่าสูงกว่า pleural effusion ที่บรรจุในภาชนะอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

ในการศึกษานี้ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบการนับจำนวนและการนับแยกชนิดของเซลล์ใน pleural effusion โดยบุคคล ที่ 48 ชั่วโมงหลัง thoracentesis ซึ่งการศึกษาของ Corner D ทำการศึกษาโดยใช้เครื่องอัตโนมัติ ทำการนับที่ 24 ชั่วโมงหลัง thoracentesis เท่านั้น ผลการศึกษาพบว่าในกรณีวันหยุดราชการที่เครื่องอัตโนมัติ

ไม่สามารถนับแยกชนิดของเซลล์ใน pleural effusion ได้ ก็สามารถนำ pleural effusion มา นับแยกชนิดของเซลล์ โดยบุคคลภายใน 48 ชั่วโมงหลัง thoracentesis

สรุป

จากผลการศึกษา การนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและการตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวด้วยเครื่องอัตโนมัติ โดยเครื่อง sysmex XT 1800 และเครื่อง coulter LH 750 ได้ผลสอดคล้องกับการนับด้วยบุคคล

ภาชนะที่ใส่ pleural fluid (EDTA treated tube vs plain glass tube) ไม่มีผลต่อการนับจำนวนเม็ดเลือดขาว ถึงแม้ว่าในการศึกษานี้จะไม่พบปัญหา cell clot ใน plain glass tube แต่เมื่อนำมาย้อม Wright stain จะพบ cell clump ใน plain glass tube specimen มากกว่าและการย้อมจาก EDTA tube จะได้ cell ที่คมชัดกว่า ผู้วิจัยแนะนำให้ใช้ EDTA แทน plain glass tube เพื่อป้องกันปัญหา cell clot ซึ่งอาจทำให้ probe ของเครื่องอัตโนมัติอุดตันได้ และ EDTA tube ราคาถูกกว่าหาง่ายกว่า plain glass tube

ระยะเวลาหลัง thoracentesis (4 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง, 48 ชั่วโมง) ไม่มีผลต่อการนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและการตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาว ดังนั้น ในกรณีที่ไม่สามารถใช้เครื่องอัตโนมัตินับแยกชนิดของเซลล์ใน pleural effusion ได้ สามารถนับแยกชนิดของเซลล์โดยบุคคลภายใน 48 ชั่วโมงหลัง thoracentesis ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Light R. Disorders of the pleura, mediastinum, and diaphragm. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. McGraw-Hill Inc. USA. 2005; 1565-1568.
2. Light R. Pleural disease. 4th ed. Lippincott William Wakiins. Philadelphia, PA. 2001.
3. Conner D, Branca P, Rogers J, Rodriguez R, Light R. Variation in pleural fluid WBC count and differential counts with different sample container and different methods. Chest 2003; 123: 1181-1187.

4. Dotson M, Koepke J. Description and manual method performance vs reference method. Paper presented at NCCLS Differential Count Symposium. Arlington, VA. November 26-28, 1984.
5. Krause JR. The automated white blood cell differential: a current perspective. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 605-616.
6. Dixon WJ, Massey FJ. Introduction to statistical analysis. 4th ed. McGraw-Hill 1983; 224.
7. Fenili D, Pirovano B. The automation of sediment urinalysis using a new urine flow cytometer (UF-100). *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 909-917.
8. Hannemann-Pohl K, Kampf S. Automation of urine sediment examination, a comparison of the Sysmex UF-100 automated flow cytometer with routine manual diagnosis (microscopy, test strips, and bacterial culture). *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 753-764.
9. Delanghe J, Kouri T, Huber A, *et al*. The role of automated urine particle flow cytometry in clinical practice. *Clin Chem Acta* 2000; 301: 1-18.
10. Cheson B. Clinical utility of body fluid analysis. *Clin Lab Med* 1985; 5: 195-208.

Abstract : Argaslerg S*, Kongketyai W**, Chinsawangwattanakul W**, Dejsomritrutai W***. Validation study of total and differential count of pleural fluid cells by automated method. *Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care* 2007; 28 115-128.

* *In residency training for Thai Board in Internal Medicine at Faculty of Medicine Siriraj Hospital*

** *Department of Clinical Pathology*

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

Introduction : The Information from total and differential cell counts in pleural fluid study is crucial for the etiologic diagnosis of pleural effusion. At present, pleural fluid cell count and differential cell count in Siriraj Hospital is manually performed by laboratory technicians. However, the method is substantially inconvenient due to the requirement of personal skill and time to consume. It is interesting whether a new laboratory technique of automated cell count can be used as an alternative method.

Objective : To study the validity of automated cell count and differential count in pleural fluid study.

Methods : We conducted a cross-sectional study to compare pleural cell count and differential cell count between automated and manual methods.

Results : There was no difference in the results of pleural cell count and differential cell count between the manual and automated method. The results of pleural fluid cell study were also indifferent between using EDTA-treated tube and plain glass tube as containers. There was no significant difference among the study results at 4, 24 and 48 hours after the thoracentesis.

Conclusion : Automated cell count can be used as alternative to manual method in pleural fluid cell count and differential cell count. EDTA-treated tube can be used as containers as well as plain glass tube. If the procedures cannot be performed immediately, the interval of 48 hours after the thoracentesis may be allowed.



การติดเชื้อวัณโรคในนิสิตแพทย์ชั้นคลินิก โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

สุนี จิรสมิทธา พ.บ.*
ปาริชาติ เนตรแก้ว พย.บ.**
ธัญญลักษณ์ ศิริวัฒน์ พย.ม.***
ศิริวรรณ เทพมาลี กศค.ม.****
สายสุดา สุทธิรัตน์ชัยชาญ*****

*กลุ่มงานอายุรกรรม **งานแผนงานและโครงการ ***งานป้องกันและควบคุมโรคติดเชื้อ
****ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก *****งานหลักประกันคุณภาพโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : - เพื่อสำรวจความชุกของผลการทดสอบทูเบอร์คิวลินเป็นบวกในนิสิตแพทย์ก่อนขึ้นชั้นคลินิก
- เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการที่ทดสอบทูเบอร์คิวลินได้ผลบวกของนิสิตแพทย์ ก่อนขึ้นเรียนชั้นคลินิก
- เพื่อติดตามอัตราการติดเชื้อวัณโรคต่อปีจากอัตราการเปลี่ยนผลทดสอบทูเบอร์คิวลินจากลบเป็นบวก
- ติดตามการเกิดวัณโรคปอดในนิสิตแพทย์โดยถ่ายภาพรังสีทรวงอกทุกปี

วัสดุและวิธีการศึกษา : นิสิตแพทย์ชั้นปี 4, 5, 6 ปีการศึกษา 2546, 2547 และ 2548 ที่อาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ

- ศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อผลทดสอบทูเบอร์คิวลินเป็นบวกโดย cross sectional study
- ศึกษาอัตราความชุกของผลทดสอบทูเบอร์คิวลินโดย descriptive study
- ศึกษาอัตราการเปลี่ยนผลทดสอบจากลบเป็นบวกโดย prospective long term descriptive study
- ศึกษาการเกิดวัณโรคปอดจากภาพถ่ายรังสีทรวงอกแบบ prospective long term descriptive study

ผลการศึกษา : - อัตราการทดสอบทูเบอร์คิวลินเป็นบวกในชั้นนิสิตแพทย์ชั้นปี 4 ก่อนขึ้นชั้นคลินิกในปี 2546, 2547, 2548 เป็นร้อยละ 62.5, 54.1 และ 52.3 ตามลำดับ

- ปัจจัยที่ศึกษาได้แก่ การมีคื่นในครอบครัวป่วยเป็นวัณโรค การสูบบุหรี่ ดื่มสุรา มีรอยแผลเป็น BCG มีความเสี่ยงต่อการที่ทูเบอร์คิวลินเป็นบวก 1.79, 1.79, 0.89, 1.38 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
- อัตราผลทดสอบทูเบอร์คิวลินเปลี่ยนจากลบเป็นบวก ปี 2547 และปี 2548 เท่ากับร้อยละ 24 และ 33 ตามลำดับ
- จากการติดตามภาพถ่ายรังสีทรวงอก ไม่มีรายใดเป็นวัณโรคปอด แต่ระหว่างการศึกษามีนิสิตแพทย์ป่วยเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ 1 ราย โดยที่ภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่มีรอยโรค

สรุป : อัตราการติดเชื้อวัณโรคใหม่ในนิสิตแพทย์เมื่อขึ้นชั้นคลินิกค่อนข้างสูง ทั้งนี้เนื่องจากความชุกของผู้ป่วยวัณโรคระยะแพร่เชื้อที่รับไว้ในโรงพยาบาลสูง และการจัดการควบคุมและป้องกันการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคในโรงพยาบาลยังเป็นปัญหา ดังนั้น การป้องกันการติดเชื้อวัณโรคในนิสิตแพทย์ นอกจากต้องปรับระบบการควบคุมป้องกันการติดเชื้ออย่างเป็นระบบ การตรวจคัดกรองโดยการทดสอบทูเบอร์คิวลินและถ่ายภาพรังสีทรวงอกอาจช่วยให้พบปัญหาเร็วขึ้น ช่วยลดความเจ็บป่วยในนิสิตแพทย์ และการแพร่เชื้อต่อไป

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่ยังเป็นปัญหาสาธารณสุขไทย ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน โดยเฉพาะตั้งแต่มีการแพร่ระบาดของโรคเอดส์ ยิ่งทำให้อุบัติการณ์ของวัณโรคเพิ่มมากขึ้น และเกิดปัญหาเชื้อดื้อยามากขึ้น การแพร่กระจายของเชื้อวัณโรคในสถานพยาบาลเป็นที่ทราบและรับรู้กันมานานโดยเฉพาะการติดเชื้อวัณโรคของบุคลากรทางการแพทย์ในโรงพยาบาล รวมทั้งนักศึกษาแพทย์และนักศึกษาพยาบาลจากผู้ป่วยวัณโรค จากรายงานการศึกษาของโรงพยาบาลพระปกเกล้า¹ โรงพยาบาลโรคทรวงอก² โรงพยาบาลนครพิงค์³ โรงพยาบาลชลบุรี⁴ ล้วนสนับสนุนว่า อุตสาหกรรมการติดเชื้อของบุคลากรในโรงพยาบาลสูงกว่าประชาชนทั่วไป การศึกษาการติดเชื้อวัณโรคในนิสิตแพทย์ในต่างประเทศ⁵⁻⁷ หลายแห่งก็ได้ผลเช่นเดียวกัน ความเสี่ยงในการติดเชื้อวัณโรคจะมากหรือน้อยขึ้นกับประเภทของสถานพยาบาล ความชุกของวัณโรคในชุมชน ชนิดของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลให้บริการ หน้าที่และพื้นที่ที่บุคลากรปฏิบัติงาน ประสิทธิภาพและแผนการควบคุมและป้องกันการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคในสถานพยาบาลนั้นๆ และภูมิคุ้มกันของบุคลากรเอง นิสิตแพทย์ที่มาศึกษาด้านคลินิกบนหอผู้ป่วยก็คงหลีกเลี่ยงไม่ได้ที่จะสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคระยะแพร่เชื้อ อาจโดยรู้ตัวและไม่รู้ตัว นิสิตแพทย์เมื่อป่วยเป็นวัณโรคขณะที่ปฏิบัติงานบนหอผู้ป่วย มักใช้เวลานานกว่าจะได้รับการวินิจฉัยและรักษา เนื่องจากไม่มีการเฝ้าระวังการติดเชื้อวัณโรคอย่างเป็นระบบ คณะผู้วิจัยจึงทำโครงการวิจัยนี้ขึ้นเพื่อค้นหาการติดเชื้อวัณโรคและการป่วยเป็นวัณโรคของนิสิตแพทย์เพื่อให้ได้การวินิจฉัยแต่เนิ่นๆ ลดการแพร่กระจายเชื้อไปสู่บุคลากรอื่น ๆ การวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนวิจัยจากโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

วัตถุประสงค์

- เพื่อสำรวจความชุกของการติดเชื้อวัณโรคด้วยการทดสอบทูเบอร์คิวลินในนิสิตแพทย์ปีที่ 4, 5, 6
- เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผลการทดสอบทูเบอร์คิวลินได้ผลบวกก่อนขึ้นเรียนชั้นคลินิก
- เพื่อติดตามอัตราการติดเชื้อวัณโรคต่อปี โดยหาอัตราของการที่นิสิตแพทย์ที่มีผลทดสอบทูเบอร์คิวลินเปลี่ยน

จากลบเป็นบวก (annual tuberculin conversion rate)

- ติดตามการเกิดวัณโรคปอดในนิสิตแพทย์ที่มีปฏิกิริยาทูเบอร์คิวลินเป็นบวก โดยถ่ายภาพรังสีทรวงอกทุกปี

วัสดุและวิธีการ

- ประชากรกลุ่มตัวอย่างได้แก่ นิสิตแพทย์ชั้นคลินิกปีที่ 4, 5, 6 ที่อาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออก

- ผู้ที่มีโรคจากภูมิคุ้มกัน ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น
- ผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาต้านมะเร็ง
- ผู้ที่กำลังป่วยหรือเคยป่วยเป็นวัณโรค
- ผู้ที่ได้รับยาสเตียรอยด์หรือยาสมุนไพรชนิดเม็ดสำเร็จรูป
- ผู้ที่มีประวัติแพ้การทดสอบทูเบอร์คิวลินทางผิวหนัง

เกณฑ์ให้เลื่อนการทดสอบทูเบอร์คิวลิน

- ผู้ที่ป่วยเป็นโรคติดเชื้อที่มีผลต่อการทดสอบทูเบอร์คิวลินก่อนการทดสอบภายใน 6 สัปดาห์ ได้แก่ ใช้หวัดใหญ่ โรคหวัด โรคหัด หัดเยอรมัน อีสุกอีใสและคางทูม
- ผู้ที่ได้รับวัคซีนที่มีชีวิตก่อนการทดสอบภายใน 6 สัปดาห์ ได้แก่ วัคซีนหัด หัดเยอรมัน โปлиоและคางทูม

อาสาสมัครทุกรายได้รับการอธิบายถึงโครงการวิจัยก่อนลงชื่อให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรและสามารถถอนตัวออกจากการวิจัยได้ถ้าต้องการ

เครื่องมือในการวิจัย

ส่วนที่ 1 แบบสอบถามข้อมูลทั่วไป โรคประจำตัว ภาวะที่อาจมีผลต่อการทดสอบทูเบอร์คิวลิน ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อการติดเชื้อวัณโรค

ส่วนที่ 2 การทดสอบทูเบอร์คิวลินทางผิวหนัง ใช้น้ำยา - purified protein derivative (PPD) จากสภากาชาด ความเข้มข้น 100 IU/มล. ขนาด 0.1 มล. เข้าในผิวหนังโดยวิธี Mantoux ฉีดและอ่านผลโดยพยาบาลที่ได้รับการ

ฝึกฝนมาแล้ว นัดมาอ่านผลหลังฉีด 72 ชั่วโมง ถ้ามีรอยนูน (induration) เท่ากับหรือมากกว่า 10 มม. ถือว่าเป็นผลบวก

ส่วนที่ 3 การถ่ายภาพรังสีทรวงอกในอาสาสมัครทุกราย อ่านผลโดยอายุรแพทย์ผู้ชำนาญโรคทางระบบการหายใจ 1 ท่าน

วิธีการรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลไปข้างหน้าระยะเวลา 3 ปี (prospective cohort data collection)

- เดือนเมษายน 2546 ทดสอบนิสิตแพทย์ชั้นปี 4, 5 และ 6 อาสาสมัครทุกคน
เดือนเมษายน 2547 ทดสอบนิสิตแพทย์ชั้นปี 4 และ 5, 6 ที่มีผลทูเบอร์คูลินเป็นลบเมื่อปี 2546
เดือนเมษายน 2548 ทดสอบนิสิตแพทย์ชั้นปี 4 และ 5, 6 ที่มีผลทูเบอร์คูลินเป็นลบเมื่อปี 2547

การวิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้โปรแกรม Epi info version 6

1. วิเคราะห์ข้อมูลลักษณะของประชากรกลุ่มตัวอย่าง โดยหาค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการทดสอบทูเบอร์คูลิน ผลบวกในนิสิตแพทย์ก่อนขึ้นชั้นคลินิก หมายถึงปี 4 ของปีการศึกษา 2546, 2547 และ 2548 โดยคำนวณหา prevalence ratio และ 95% confidence interval
3. คำนวณหาอัตราการติดเชื้อวัณโรคใหม่ต่อปีเป็น annual tuberculin conversion rate เป็นร้อยละต่อปี
4. คำนวณหาผู้ที่มิปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินได้ผลบวกที่ต้องฉีดทูเบอร์คูลินกระตุ้น (booster effect) ครั้งแรก (โดยนิยามให้ครั้งที่ 2 มิปฏิกิริยาเป็นบวกเกิน 10 มม. และใหญ่กว่าครั้งแรกอย่างน้อย 6 มม.) โดยคำนวณเป็นร้อยละ

ผลการศึกษา

มีนิสิตแพทย์อาสาสมัครเข้าร่วมโครงการทั้งหมด 223 คน (จากทั้งหมดประมาณ 300 คน) อายุเฉลี่ย 21 ± 0.079 ปี เป็นหญิง 135 คน (ร้อยละ 60.5) ชาย 88 คน (ร้อยละ 39.5) ส่วนใหญ่ไม่ดื่มสุรา (ร้อยละ 75.5) ดื่มนาน ๆ ครั้ง (ร้อยละ 24) ดื่มมากกว่าสัปดาห์ละ 2 ครั้ง 0.05% มีประวัติครอบครัวเป็นวัณโรค 7 คน (ร้อยละ 3.4)

ตารางที่ 1 แสดงผลการทดสอบทูเบอร์คูลิน ปี 2546, 2547 และ 2548 ของนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 4 (ก่อนขึ้นชั้นคลินิก) พบว่าได้ผลบวก ร้อยละ 62.5, ร้อยละ 54.1 และร้อยละ 52.3 ตามลำดับ เฉลี่ยร้อยละ 56.9

ปี พ.ศ.	ผลการทดสอบเป็นบวก ราย (ร้อยละ)	ผลการทดสอบเป็นลบ ราย (ร้อยละ)	รวม ราย
2546	35 (62.5)	21 (37.5)	56
2547	20 (54.1)	17 (45.9)	37
2548	23 (52.3)	21 (47.7)	44
รวม	78 (56.9)	59 (43.0)	

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการทดสอบทูเบอร์คิวลินได้ผลบวกในนิสิตแพทย์ชั้นปี 4 (ก่อนขึ้นคลินิก) ปี 2546, 2547, 2548 พบว่าปัจจัยที่ศึกษาทั้ง 4 อย่าง ได้แก่ การมีสมาชิกครอบครัวป่วยเป็นวัณโรค การสูบบุหรี่ ดื่มสุรา มีรอยแผลเป็น BCG เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัย	ผลการทดสอบ เป็นบวก ราย (ร้อยละ)	ผลการทดสอบ เป็นลบ ราย (ร้อยละ)	Prevalence ratio	95% CI
มีคนในครอบครัวป่วยเป็นวัณโรค	4 (5.13)	0 (0)	1.797	(0.907, 1.797)
สูบบุหรี่	3 (3.85)	0 (0)	1.787	(0.776, 1.787)
ประวัติดื่มสุรา	13 (16.67)	12 (20.34)	0.896	(0.567, 1.264)
มีรอยแผลเป็น BCG	69 (88.46)	47 (79.67)	1.388	(0.903, 2.465)
รวม	89	59		

ตารางที่ 3 แสดงอัตราการเปลี่ยนแปลงผลทดสอบทูเบอร์คิวลินจากลบเป็นบวก annual tuberculin conversion rate พบว่าปี 2547 มีอัตราเป็นร้อยละ 24 ปี 2548 มีอัตราเป็นร้อยละ 33 นิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 4 ที่ผลการทดสอบทูเบอร์คิวลินเป็นบวกจากการทดสอบครั้งที่ 2 (Booster effect) พบได้ 15 ใน 83 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.1

ปี พ.ศ.	ชั้นปี 4 ราย (ทั้งหมด)	ชั้นปี 5 ราย (ทั้งหมด)	ชั้นปี 6 ราย (ทั้งหมด)	อัตราผลทดสอบเปลี่ยนจากลบเป็นบวก ราย (ทั้งหมด) (ร้อยละ)
2547	6 (21)	0 (4)	(ไม่มาอ่านผล 10 ราย)	6 (25) (ร้อยละ 24)
2548	4 (13) (ไม่มาทำ 4 ราย)	2 (5) (ไม่มาทำ 9 ราย)		6 (18) (ร้อยละ 33)

ตารางที่ 4 แสดงร้อยละของอาสาสมัครที่ได้รับการถ่ายภาพรังสีทรวงอก ปี 2546, 2547 และ 2548 เป็นร้อยละ 88.7, 68.3 และ 52.1 ตามลำดับ

ปี พ.ศ.	จำนวนอาสาสมัครทั้งหมด	อาสาสมัครที่ถ่ายภาพรังสีทรวงอก	ร้อยละ
2546	141	125	88.7
2547	142	97	68.3
2548	138	72	52.1

จากการติดตามอาสาสมัครพบว่า นิสิตแพทย์หญิงชั้นปีที่ 5 ป่วยเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มสมอง 1 คน เมื่อปี พ.ศ. 2546 วินิจฉัยจากการตรวจและเพาะเชื้อวัณโรคจากน้ำไขสันหลัง นิสิตรายนี้ผลทดสอบทูเบอร์คูลินเป็นบวก เคยมีปัญหาระคายเคือง erythema nodosum ที่ขา 2 ข้าง รักษาอยู่แล้วด้วยยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ผลถ่ายภาพรังสีทรวงอกปกติ (เมื่อตอนทำวิจัย) ได้รับการรักษาด้วยยาวัณโรคสูตร 1 อาการดีขึ้นจนกลับมาเรียนได้ ระหว่างที่ได้รับยาอยู่เกิดมีวัณโรคต่อมน้ำเหลืองได้รับการผ่าตัดและระบายหนองออกจนหายดี รวมรับยาวัณโรค 1 ปี

วิจารณ์

ความชุกของผลทดสอบทูเบอร์คูลินเป็นบวกของนิสิตแพทย์ก่อนขึ้นเรียนชั้นคลินิก (ปี 4) ในปี พ.ศ. 2546, 2547, 2548 เป็นร้อยละ 62.5, 54.1 และ 52.3 ตามลำดับสูงกว่าประชากรทั่วไปซึ่งมีความชุกประมาณร้อยละ 30-40⁸ สูงกว่าการศึกษาผลการทดสอบทูเบอร์คูลินในบุคลากรทางการแพทย์หลายแห่ง เช่น การศึกษาของ อภรณ์ อุบลสะอาด ที่โรงพยาบาลชลบุรี⁹ ได้ผลบวก ร้อยละ 18% โรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดจันทบุรี โดย วิสุทธิ ชนะสิทธิ และคณะ⁹ ได้ผลเฉลี่ยร้อยละ 15.1 (0-42.9) โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยดวงเดือน วรสิงห์¹⁰ ได้ร้อยละ 32.54 แต่น้อยกว่าโรงพยาบาลพระปกเกล้าโดย ศิริภรณ์ เจริญพงษ์ และคณะ¹¹ ซึ่งได้ความชุกร้อยละ 72 โรงพยาบาลทรวงอกซึ่งดูแลผู้ป่วยวัณโรค ศึกษาโดย ประคอง วรุตตมากร และคณะ² พบว่ามีความชุกเป็นร้อยละ 98.3 ซึ่งนิสิตแพทย์อาสาสมัครมีความชุกของผลทดสอบทูเบอร์คูลินได้ผลบวกน่าจะเท่ากับประชากรทั่วไป แต่ในความเป็นจริงแล้วนิสิตแพทย์เริ่มสัมผัสกับผู้ป่วยมาก่อนแล้ว ในการเรียนวิชาเวชศาสตร์ชุมชนในชั้นปี 3 และความชุกของผู้ป่วยวัณโรคระยะแพร่เชื้อมีอัตราสูงขึ้นในเขตภาคเหนือตอนล่าง¹² นิสิตแพทย์ที่มีผลทดสอบทูเบอร์คูลินเป็นบวก จากการฉีด PPD ครั้งที่ 2 มีร้อยละ 18.1 แสดงว่าการทดสอบทูเบอร์คูลินแบบสองขั้นตอนมีความจำเป็นในการศึกษา

การศึกษานี้พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษาอันได้แก่ ประวัติสมาชิกครอบครัวเป็นวัณโรค, การดื่มสุรา, การสูบบุหรี่, รอยแผลเป็นปัสสาวะ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อการทดสอบทูเบอร์

คูลินเป็นบวก อาจเนื่องจากจำนวนนิสิตที่ศึกษาน้อยก็ได้ หรือการถามประวัติเหล่านี้ อาสาสมัครบางคนก็อาจจำได้ไม่แน่นอน

เมื่อติดตามนิสิตแพทย์ที่เคยมีผลทดสอบทูเบอร์คูลินเป็นลบ และเปลี่ยนเป็นบวกในปีต่อมา ซึ่งน่าจะบ่งถึงการติดเชื้อวัณโรคภายในปี 2547 และ 2548 สูงถึงร้อยละ 24 และ 34.8 ตามลำดับ ซึ่งสูงมาก แต่การศึกษานี้ยังมีข้อด้อยคือ มีอาสาสมัครหลายคนที่ไม่มาทำการทดสอบซ้ำบ้างไม่มาอ่านผลบ้าง เนื่องจากภาระการเรียนและการทำงานมากจนบางคนปลีกตัวมาไม่ได้ บางคนลืม บางคนต้องย้ายไปเรียนที่จังหวัดอื่นในช่วงเวลาที่ศึกษาอยู่ อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้ก็บ่งบอกถึงความเสี่ยงที่จะป่วยเป็นวัณโรคในนิสิตแพทย์ว่ามีมากดังที่ทราบจากผู้ที่ได้รับเชื้อวัณโรคจะมีอัตราป่วยเป็นวัณโรคสูงใน 2 ปีแรก ส่วนนิสิตแพทย์ที่ป่วยเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มสมอง 1 รายนั้นไม่สามารถชี้ชัดว่ามีการติดเชื้อตั้งแต่เมื่อไรเนื่องจากเป็นปีแรกที่โครงการวิจัยนี้เริ่มทำ

สรุปและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้แสดงให้เห็นชัดเจนว่ามีการติดเชื้อวัณโรคภายในนิสิตแพทย์เป็นอัตราที่สูง ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เป็นปัญหาของการจัดการควบคุมและป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อวัณโรคในโรงพยาบาล ซึ่งยังมีปัญหาในทุกสถานพยาบาล เนื่องจากส่วนใหญ่ไม่มีตึกแยกผู้ป่วยวัณโรค จึงต้องรับผู้ป่วยวัณโรคเข้าในหอผู้ป่วยทั่วไป แม้จะเน้นให้ผู้ป่วยปิดปากและจุกด้วยผ้า (mask) และกำจัดเสมหะให้ถูกวิธี แยกส่วนให้อยู่ด้านท้ายหรือระเบียงของหอผู้ป่วยดังที่หลายแห่งทำอยู่ ก็ยังไม่เพียงพอที่จะช่วยป้องกันการแพร่กระจายเชื้อ การที่จะให้บุคลากรทุกคนสวมหน้ากากชนิด N95 ขณะปฏิบัติงานก็เป็นสิ่งที่เป็นไปได้ยากมาก ดังนั้นปัญหานี้จะแก้ไขให้ลุล่วงได้ต้องเป็นนโยบายระดับชาติที่จะให้แนวทางปฏิบัติตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก¹³ และงบประมาณในการปฏิบัติตามแนวทางนี้ รวมทั้งควรมีการเฝ้าระวังการติดเชื้อวัณโรค โดยการทดสอบทูเบอร์คูลิน และถ่ายภาพรังสีทรวงอกในบุคลากรที่ทำงานในโรงพยาบาลทุกคน รวมถึงนักศึกษาแพทย์ และนักศึกษาวิชาชีพทางสาธารณสุขอื่นที่ต้องเรียนในชั้นคลินิกอย่างเป็นระบบ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอาสาสมัครทุกท่าน ขอขอบคุณอาจารย์นายแพทย์นภดล สุชาติ ที่ให้คำปรึกษาในการวิเคราะห์ผลขอขอบคุณ คุณมยุเรศ อ่วมแจ้ง ที่ช่วยรวบรวมข้อมูล ขอขอบคุณพยาบาลทุกคนที่ช่วยทดสอบและอ่านผลทูเบอร์คิวลิน ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ที่อนุญาตให้ทำวิจัยครั้งนี้ และอนุญาตให้นำเสนอผลงาน

เอกสารอ้างอิง

1. นรวิทย์ จั่วแจ่มใส, อุไร ภูวนกุล, งามตา เจริญธรรม. การติดเชื้อวัณโรคในบุคลากรโรงพยาบาลพระปกเกล้า ปี พ.ศ. 2539. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2540; 14: 131-141.
2. ประครอง วรุตตมากร, กนกพร แจ่มสมบุรณ์, กรกฎ ยิ้มใส. การติดเชื้อวัณโรคของบุคลากรในโรงพยาบาลโรคทรวงอก จังหวัดนนทบุรี พ.ศ. 2541. วารสารกองการพยาบาล 2541; 25: 10-18
3. รัตนา พันธุ์พานิช, กุลดา พงศ์ดิตรชน. การติดเชื้อวัณโรคในบุคลากรโรงพยาบาลนครพิงค์เชียงใหม่. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2538; 16: 25-34
4. อารมณ์ อุบลสะอาด, จารุวรรณ นาคกรวณ. การติดเชื้อวัณโรคในบุคลากร โรงพยาบาลชลบุรี. วารสารโรงพยาบาลชลบุรี 1997; 22: 29-38.
5. Wurtz R, Fernandez J, Jovanovic B. Real and apparent tuberculin skin test conversions in a group of medical students. Infect Control Hosp Epidemiol. 1994; 15: 516-519.
6. Teixeira EG, Menzies D, Comstock GW, *et al.* Latent tuberculosis infection among undergraduate medical students in Rio de Janeiro State, Brazil. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 841-847.
7. Silva VM, Cunha AJ, Riski AL. Tuberculin skin test conversion among medical students at a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 591-594.
8. เชิดเถรตี แก่ลิ่งกลีจ. สถานการณ์วัณโรคในประเทศไทย. <http://203.157.45.67/group/aidsb/TB/stbthai.html>
9. วิสุทธิ ชนะสิทธิ์, ไพเราะ เพ็ชรภิรักษ์, ภูสิต ประครอง-สว, รัตนะ สะอาด. อุบัติการณ์ติดเชื้อวัณโรคของบุคลากรโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดจันทบุรี ปี พ.ศ. 2541-2542. วารสารศูนย์แพทยศาสตร์คลินิกโรงพยาบาลพระปกเกล้า 2542; 16: 201-210.
10. ดวงเดือน วรสิงห์, จันทรีเพ็ญ บัวเฟื่อน, จิตเจริญไชยเค้า, และคณะ. การศึกษาความชุกของการติดเชื้อวัณโรคในบุคลากรโรงพยาบาลศรีนครินทร์. ศรีนครินทร์เวชสาร 2540; 12 (ฉบับพิเศษ): 50-51.
11. ศิริภรณ์ เจียรพงษ์, นรวิทย์ จั่วแจ่มใส, อุไร ภูวนกุล, งามตา เจริญธรรม. อัตราอุบัติการณ์การติดเชื้อวัณโรคของบุคลากรโรงพยาบาลพระปกเกล้า ปี พ.ศ. 2539. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2540; 14: 25-32.
12. สถานการณ์วัณโรคภาคเหนือตอนล่าง. <http://203.157.45.67/group/aidsb/TB/sattbl.htm>
13. World Health Organization. Guideline for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited setting. 1999.

Abstract : Jirasmitha S*, Natekaew P**, Siriwat T***, Tapemalee S****, Sutiratchaicharn S*****
Tuberculous infection among clinical year medical students in Budhachinaraj Hospital at Phitsanulok.
Thai J Tuberc Chest Dis Cnt Care 2007; 28 :

* Department of Medicine

** Project planning unit

*** Infection control unit

**** Medical education center

***** Health security unit, Budhachinaraj Hospital, Phitsanulok, 65000, Thailand

Objectives - To identify risk factors for positive tuberculin skin test.
- To survey tuberculin skin test among medical students before clinical year study.
- To determine annual tuberculin conversion rate.
- To detect chest x-ray abnormality due to pulmonary tuberculosis.

Material & method

- Volunteers from 4th, 5th, 6th year medical students during study year 2003, 2004, 2005.
- Study design:
- Risk factors for positive tuberculin stim test before clinical year by cross-sectional study.
 - Prevalence survey of tuberculin skin test (Mantoux method) by descriptive study.
 - Annual tuberculin conversion rate by prospective long term descriptive study.
 - Screening for pulmonary tuberculosis by chest x-ray.

Results

- Prevalence of positive tuberculin skin test of 4th year medical students before clinical year study in 2003, 2004, 2005 was 62.5%, 54.1% and 52.3%, respectively.
- Having tuberculosis in family members, smoking, alcohol drinking, BCG scar provided prevalence ratio of 1.79, 1.79, 0.89, 1.38 but no statistical significance.
- Annual tuberculin conversion rates in 2004 and 2005, were 24% and 33%.
- No any medical students developed pulmonary tuberculosis except one 5th year medical student developed tuberculous meningitis during the first year of the study but her chest x-ray was still normal.

Conclusion

Annual tuberculin conversion rate which reflex recent tuberculin infection rate was high. High admission rate of contagious tuberculosis patients and inadequacy of tuberculosis infection control may be the causes. Therefore improving infection control management in the hospital and annual screening medical students by tuberculin skin test and annual chest x-rays would be essential for early detection of tuberculosis among medical students.



การเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างการรักษา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา ปี 2548

ศุภรัตน์ บุญนาค วท.ม.*
ฤทัยวรรณ บุญเป็นเดช วท.ม.*
วิจิตรภนา หุตานนท์ สสม.*
เสาวลักษณ์ วิจิตรบรรจง พย.บ.**

*สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 1 กรุงเทพฯ

**สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดพระนครศรีอยุธยา

บทคัดย่อ : การวิจัยครั้งนี้ ใช้ระเบียบวิธีวิจัยเชิงปริมาณ ผสมกับการวิจัยเชิงคุณภาพ มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างการรักษาของจังหวัดพระนครศรีอยุธยาจำนวน 128 ราย เก็บรวบรวมข้อมูลจากแบบบันทึกการรักษาและเวชระเบียนของโรงพยาบาล 16 แห่ง และสัมภาษณ์ในเชิงลึกกับพี่เลี้ยงดูแลการกินยาของผู้ป่วย 30 คน ตั้งแต่ ตุลาคม ปี 2546 ถึงพฤษภาคม ปี 2548 วิเคราะห์ข้อมูลโดยสถิติเชิงพรรณนาและการวิเคราะห์เชิงเนื้อหา (content analysis) **ผลการศึกษา ส่วนที่ 1** จากแบบบันทึกการรักษาและเวชระเบียนของโรงพยาบาลของผู้เสียชีวิต 128 ราย พบว่า เป็นผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย จำนวน 66 ราย (ร้อยละ 51.6) จากวัณโรค 8 ราย (ร้อยละ 6.3) นอกจากนี้ เป็นผู้ป่วยจากการอักเสบของอวัยวะต่าง ๆ จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 3.9) จากมะเร็ง จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 3.1) จากอุบัติเหตุ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.6) จากโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 14.8) และจากเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ทราบสาเหตุ จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 18.7) ระยะเวลาการเสียชีวิต เสียชีวิตภายหลังกินยาช่วงระยะเข้มข้น (1 - 3 เดือน) จำนวน 6 ราย ซึ่งวินิจฉัยว่าเป็น miliary TB 1 ราย และเสียชีวิตภายหลังกินยาเดือนที่ 5 แล้ว จำนวน 2 ราย และเดือนที่ 9 แล้วเสียชีวิตจาก pneumothorax จำนวน 1 ราย **ส่วนที่ 2** จากแบบสัมภาษณ์พี่เลี้ยงดูแลการกินยาของผู้ป่วย 30 คน พบว่า ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างการรักษาตามวิธี DOTS คือ การติดเชื้อ HIV, การขาดยา, มีโรคประจำตัวอยู่แล้ว, การแพ้ยาวัณโรค และอาการด้านจิตใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งความเข้าใจของผู้ดูแลผู้ป่วย เป็นปัจจัยสำคัญยิ่งต่อการรักษาให้หายขาดและการมีชีวิตอยู่ ซึ่งข้อมูลที่ได้เป็นฐานคิดและแนวทางแก้ไขปัญหาคือ การติดตามเยี่ยมบ้านให้ผู้ป่วยมาตามนัด การให้ความรู้ ประสิทธิภาพและกระบวนการกลุ่มกับผู้ดูแลเพื่อดูแลและให้กำลังใจผู้ป่วย ที่สำคัญควรมีการดำเนินงานผสมผสานงานวัณโรคและโรคเอดส์ให้ครอบคลุมทุกพื้นที่ เพื่อการพัฒนางานป้องกันและควบคุมวัณโรค ส่งผลให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวอยู่ในสังคมได้ปกติสุข และมีคุณภาพชีวิตที่ดีต่อไป

บทนำ

นับแต่ปี 2539 ยุทธศาสตร์แบบมีพีลีแยงดูแลการกินยา (DOTS) ได้ถูกนำมาใช้ดำเนินการรักษาวัณโรค ทำให้การควบคุมวัณโรคเริ่มก้าวหน้าพัฒนาขึ้น แต่กลยุทธ์ DOTS ยังไม่บรรลุเป้าหมายทุกพื้นที่ ดังนั้น ปี 2541 กระทรวงสาธารณสุขจึงได้ให้ความสำคัญ กำหนดนโยบายการดำเนินงานควบคุมและป้องกันวัณโรคตามแนวทางใหม่¹ และปี 2547 กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข จัดวัณโรคเป็น 1 ใน 5 โรค ที่เป็นโรคนโยบายเน้นหนัก (highlight) ที่จะต้องดำเนินการให้บรรลุเป้าหมาย อัตราป่วยวัณโรคในระยะแพร่เชื้อไม่เกิน 70 ต่อแสนประชากร อัตราเสมหะปราศจากเชื้อเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 80 ความสำเร็จของการรักษาผู้ป่วยวัณโรคมากกว่าร้อยละ 85 และอัตราการขาดยารักษาของผู้ป่วยต้องน้อยกว่าร้อยละ 5 รวมทั้งเน้นการรักษาวัณโรคด้วย DOTS อย่างต่อเนื่อง

แม้ว่าสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 1 กรุงเทพฯ ได้นำยุทธศาสตร์การรักษาวัณโรคด้วยแบบมีพีลีแยงดูแล (DOTS) มาดำเนินการในพื้นที่รับผิดชอบ ตั้งแต่ปี 2541 และปัจจุบันได้ครอบคลุมครบทุกพื้นที่แล้วก็ตาม พบว่า อัตราผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมดมีแนวโน้มสูงขึ้น² จากปี พ.ศ. 2535 เท่ากับ 40 ต่อแสนประชากร เพิ่มขึ้นเป็น 95 ต่อแสนประชากร ในปี พ.ศ. 2545 และจากการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับอัตราการตายของผู้ป่วยวัณโรคจังหวัดที่รับผิดชอบ 5 จังหวัด ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 1 กรุงเทพฯ พบว่า ประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่เสมหะพบเชื้อรายงวดรอบ 4 เดือน รอบแรกของปีงบประมาณตั้งแต่ปี 2541 ถึง 2545 ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่เสมหะพบเชื้อมีอัตราตายสูงมาก คิดเป็นร้อยละ 17.7, 15, 16, 9 และ 10 ตามลำดับ โดยจังหวัดที่มีผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิตมากที่สุด คือ จังหวัดพระนครศรีอยุธยา ปี 2546 มีอัตราตายร้อยละ 11.45 และปี 2547 อัตราตายร้อยละ 13.01 นอกจากนี้ จากการวิเคราะห์ข้อมูลสถานการณ์วัณโรคพื้นที่ 5 จังหวัด ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 1 กรุงเทพฯ ในปี 2546 พบ

ว่าวัณโรค เป็นโรค 1 ใน 10 อันดับ ที่สำนักงานป้องกันควบคุมโรคดำเนินการเฝ้าระวังการป่วยและการเสียชีวิต และผลการดำเนินการควบคุมวัณโรคจังหวัดที่รับผิดชอบ 5 จังหวัด ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 1 ที่ผ่านมา พบว่า อัตราความสำเร็จของการรักษาหายยังไม่สูงพอ ปัจจุบันอัตราความสำเร็จการรักษาเพียงร้อยละ 72.4 และอัตราการขาดยารักษาของผู้ป่วยสูงถึงร้อยละ 11.7

ข้อมูลสาเหตุการตาย นับเป็นดัชนีชี้วัดประสิทธิผลการเจ็บป่วยและปัญหาสาธารณสุขที่เกี่ยวข้อง จะนำไปสู่การวิเคราะห์ลำดับความสำคัญ และคาดการณ์แนวโน้มปัญหาสาธารณสุขของประเทศ รวมทั้งบ่งบอกถึงสภาวะสุขภาพของประชาชน ซึ่งเป็นผลมาจากปัจจัยหลายอย่างทั้งในด้านปัจจัยส่วนบุคคล ด้านสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้ การวิเคราะห์ข้อมูลที่มีอยู่จริงในปัจจุบัน เช่น ข้อมูลการเสียชีวิต หากขาดความถูกต้องสมบูรณ์ อาจส่งผลกระทบต่อการวางแผนและกำหนดนโยบายที่ไม่เหมาะสมกับความต้องการทางด้านสุขภาพ ข้อมูลการเสียชีวิตที่แท้จริงนั้น จะเป็นข้อมูลนำไปสู่การวางแผนการพัฒนาสุขภาพ การแก้ไขปัญหาสาธารณสุขของประชาชนที่ถูกต้อง รวมทั้งการดำเนินงานป้องกันและควบคุมวัณโรคให้บรรลุเป้าหมายและมีประสิทธิภาพในปีต่อไป ซึ่งจะส่งผลให้ประชาชนมีสุขภาพและคุณภาพชีวิตที่ดี

แต่จากข้อมูลผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่เสมหะพบเชื้อมีอัตราตายสูงมากนั้น อาจเนื่องมาจากข้อมูลการจำหน่ายผู้ป่วยวัณโรคจากการเสียชีวิตตามหลักเกณฑ์การประเมินผลการรักษาตามสาเหตุที่ผู้ป่วยหยุดยา คือ ถ้าเสียชีวิต ให้ระบุว่าเสียชีวิตขณะรักษาวัณโรค โดยไม่ต้องคำนึงถึงสาเหตุการตาย³ ซึ่งยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดว่า ผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิตจากการป่วยเป็นวัณโรค หรือจากโรคอื่น ๆ เช่น ยังไม่ได้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้ คาดว่าข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่เสมหะพบเชื้อดังกล่าว น่าจะมีความคลาดเคลื่อน จึงได้ดำเนินการศึกษาการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างรักษา เพื่อศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างการรักษาของจังหวัดพระนครศรีอยุธยา

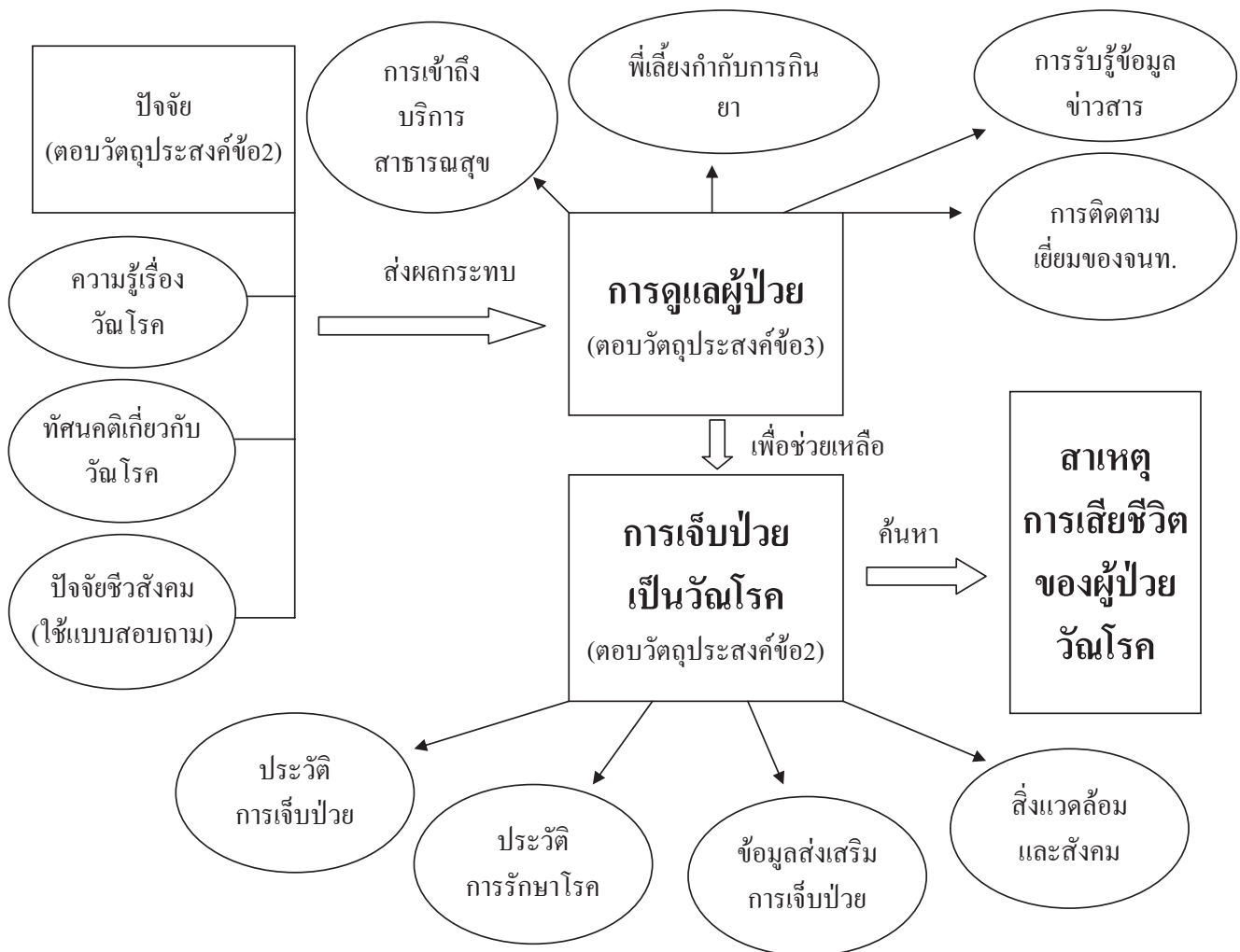
วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาสถานการณ์ของผู้ป่วยวัณโรคก่อนที่จะเสียชีวิต
2. เพื่อศึกษาการดูแลผู้ป่วยวัณโรคของพี่เลี้ยงดูแลการกินยา

3. เพื่อศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างการรักษาในพื้นที่จังหวัดพระนครศรีอยุธยา

กรอบแนวคิดในการศึกษาวิจัย

กรอบแนวความคิดในการวิจัยในรูป Model



วิธีการศึกษา

การศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย การบันทึกประวัติการรักษา ทะเบียนรายงาน และการสัมภาษณ์

ประชากรศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนรักษา จำนวนทั้งสิ้น 128 คน ตั้งแต่ ตุลาคม ปี 2546 ถึง พฤษภาคม ปี 2548 เสียชีวิตระหว่างการรักษาของจังหวัดพระนครศรีอยุธยา ในช่วง ห้วง 5 Cohort คือ Cohort 1-3 ของปี 2547 (ตุลาคม ปี 2546 - มกราคม 2547, กุมภาพันธ์ - พฤษภาคม 2547, มิถุนายน - กันยายน 2547) และ Cohort 1-2 ของปี 2548 (ตุลาคม 2547 - มกราคม 2548 และ กุมภาพันธ์ - พฤษภาคม 2548) ณ โรงพยาบาลของรัฐทุกอำเภอ จำนวน 16 แห่ง ในจำนวนนี้ผู้วิจัยเลือกสัมภาษณ์พี่เลี้ยงที่ดูแลการกินยาผู้ป่วยก่อนเสียชีวิต 30 คน โดยนำข้อมูลที่ได้เปรียบเทียบกับข้อมูลจากเวชระเบียนอีกครั้ง

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย การสัมภาษณ์ระดับลึกเป็นรายบุคคล ตามแนวคำถามที่ทีมวิจัยสร้างขึ้น แบบบันทึกข้อมูลการเจ็บป่วยจากทะเบียนรายงาน

รบ.1ก04 และทะเบียนประวัติ ได้แก่ แบบบันทึกประวัติการรักษา (TB01) และเวชระเบียนประวัติ นำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้ค่าความถี่ ร้อยละ และการวิเคราะห์เชิงเนื้อหา (content analysis)

ผลการศึกษา

ส่วนที่ 1 จากแบบบันทึกการรักษาและเวชระเบียนของโรงพยาบาลของผู้เสียชีวิต 128 รายพบว่า เป็นผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย จำนวน 66 ราย (ร้อยละ 51.6) เสียชีวิตจากวัณโรค 8 ราย (ร้อยละ 6.3) เสียชีวิตภายหลังกินยาช่วงระยะเข้มข้น (1 - 3 เดือน) จำนวน 6 ราย ซึ่งวินิจฉัยว่าเป็น miliary TB 1 ราย, ภายหลังกินยาช่วงระยะต่อเนื่อง คือ เดือนที่ 5 แล้วเสียชีวิต จำนวน 2 ราย และกินยา 9 เดือนแล้วเสียชีวิตจาก pneumothorax จำนวน 1 ราย นอกจากนี้ เสียชีวิตจากการอักเสบของอวัยวะต่าง ๆ จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 3.9) จากมะเร็ง จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 3.1) จากอุบัติเหตุ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.6) จากโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 14.8) และจากเหตุอื่น ๆ จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 18.7) รายละเอียดดังตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละข้อมูลการเสียชีวิตของประชากรผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตระหว่างการรักษา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา

ข้อมูลการเสียชีวิต	จำนวน	ร้อยละ
เมื่อขึ้นทะเบียนรักษา แพทย์วินิจฉัย		
- วัณโรคปอด	113	88.3
- วัณโรคนอกปอด	7	5.5
- วัณโรคจากติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย	7	5.5
- วัณโรคกลับเป็นซ้ำ	1	0.7
รวม	128	100.0
ผลการตรวจเสมหะ เมื่อขึ้นทะเบียนรักษา		
- Negative	40	31.2
- Positive 1 +	44	34.4
- Positive 2 +	12	9.4
- Positive 3 +	18	14.1
- Not found	1	0.8
- ไม่มีผลเสมหะ	13	10.9
รวม	128	100.0
ระยะเวลาเสียชีวิต		
- เสียชีวิตระหว่างการรักษาระยะเข้มข้น (Intensive phase)	85	66.4
- เสียชีวิตระยะต่อเนื่อง (Continuous phase)	43	33.6
รวม	128	100.0
สถานที่เสียชีวิต		
- ในโรงพยาบาล	95	74.2
- บ้าน	28	21.9
- ส่งต่อโรงพยาบาลอื่น	5	3.9
รวม	128	100.0

ตารางที่ 2 จำนวนและร้อยละสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างการรักษา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา

สาเหตุการเสียชีวิต	จำนวน	ร้อยละ
1. โดยแพทย์วินิจฉัยว่าเสียชีวิตจากการที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย	66	51.6
- ติดเชื้อเอชไอวี	22	17.2
- วัณโรคและติดเชื้อเอชไอวี	44	34.4
2. แพทย์วินิจฉัยว่าเสียชีวิตจากวัณโรค	8	6.3
3. โดยแพทย์วินิจฉัยว่าเสียชีวิตจากแบบโรคแทรกซ้อนระหว่างรักษาวัณโรค	30	23.4
3.1 อักเสบจากอวัยวะต่าง ๆ	5	3.9
- ถุงน้ำดีอักเสบ	1	0.8
- ตับอักเสบ	2	1.6
- โรคเก๊าท์และไตอักเสบ	1	0.8
- เยื่อช่องท้องอักเสบ	1	0.8
3.2 มะเร็ง	4	3.1
3.3 อุบัติเหตุ	2	1.6
3.4 โรคแทรกซ้อนอื่น ๆ	19	14.8
- ถุงลมโป่งพอง	4	3.1
- หัวใจวาย	3	2.3
- ตับแข็ง	2	1.6
- ความดันโลหิตสูง	2	1.6
- หืด	2	1.6
- เบาหวาน	2	1.6
- ปอดบวม	2	1.6
- อัมพาต	1	0.8
- ซ็อกจากติดเชื้อในกระแสโลหิต	1	0.8
4. ไม่ระบุโรคแทรก	24	18.7
รวม	128	100.0

เกี่ยวกับการเสียชีวิตจากโรคแทรกซ้อนที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยของประชากรผู้ป่วยที่เสียชีวิตระหว่างรักษามีจำนวน 66 คน จากการวิเคราะห์ข้อมูลในรายละเอียด พบ

ว่า ในจำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคแทรกซ้อนที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 66 คน ขึ้นทะเบียนที่โรงพยาบาลเสนา และบางปะอิน ในจำนวนที่เท่ากัน (จำนวน 14 คน) ร้อยละ 21.2 รองลงมา

โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา (9 คน) ร้อยละ 13.6 ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 86.4 เพศหญิง 13.6 อายุระหว่าง 25 - 34 ปี ร้อยละ 42.4 รองลงมาอายุระหว่าง 35 - 44 ปี ร้อยละ 40.9 อายุต่ำสุด 21 ปี สูงสุด 73 ปี ผลการตรวจเสมหะเมื่อขึ้นทะเบียนรักษา พบว่า เสมหะพบเชื้อ 1+

ร้อยละ 34.8 รองลงมา negative ร้อยละ 28.8 เสียชีวิตที่โรงพยาบาล ร้อยละ 74.2 ที่บ้าน ร้อยละ 22.7 ระยะช่วงระหว่างการเสียชีวิต ส่วนมากเสียชีวิตในช่วงระหว่างการรักษาระยะเข้มข้น (1 - 3 เดือนแรกของการรักษา) ร้อยละ 63.64 รายละเอียดดังตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 จำนวนและร้อยละของโรงพยาบาลที่ขึ้นทะเบียนรักษาที่ผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิตที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย จากประชากรที่เสียชีวิตระหว่างการรักษา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา

โรงพยาบาลที่ขึ้นทะเบียนรักษา	จำนวน	ร้อยละ
พระนครศรีอยุธยา	9	13.6
บางปะอิน	14	21.2
เสนา	14	21.2
วังน้อย	5	7.6
บางซ้าย	4	6.0
ผักไห่	3	4.6
บางบาล	3	4.6
บางไทร	3	4.6
ลี้ขมิ้น	3	4.6
ท่าเรือ	2	3.0
อุทัย	2	3.0
บางปะหัน	1	1.5
มหาราช	1	1.5
บ้านแพรก	1	1.5
ภาชี	1	1.5
รวม	66	100

ตารางที่ 4 จำนวนและร้อยละข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตระหว่างการรักษา ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย จังหวัดพระนครศรีอยุธยา

ประชากรผู้ป่วยที่เสียชีวิต ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	57	86.4
หญิง	9	13.6
อายุ (ปี)		
15 - 24	3	4.6
25 - 34	28	42.4
35 - 44	27	40.9
45 - 54	4	6.1
55 - 64	1	1.5
65 ปีขึ้นไป	3	4.5
อายุต่ำสุด - สูงสุด	21-73	
ผลการตรวจเสมหะ เมื่อขึ้นทะเบียนการรักษา		
- Negative	19	28.8
- Positive 1+	23	34.8
- Positive 2+	7	10.6
- Positive 3+	10	15.2
- Not found	1	1.5
- ไม่ระบุ	6	9.1
สถานที่เสียชีวิต		
- ในโรงพยาบาล	49	74.2
- บ้าน	15	22.7
- ส่งต่อโรงพยาบาลอื่น	2	3.1
ช่วงระยะเวลาของการเสียชีวิต ระหว่างการรักษา		
- ระยะเข้มข้น (Intensive phase)	42	63.6
- ระยะต่อเนื่อง (Continuous phase)	24	36.4

ส่วนที่ 2 จากแบบสัมภาษณ์ที่เลี้ยงดูและการกินยาของผู้ป่วย 30 คน พบว่า ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างการรักษาตามวิธี DOTS คือ การติดเชื้อ HIV, มีโรคประจำตัวอยู่แล้ว การแพ้ยาต้านวัณโรคและอาการด้านจิตใจ

ข้อมูลสนับสนุนการเสียชีวิต จากข้อมูลเชิงคุณภาพ ระบุว่า

1. จากสภาพร่างกาย (จากการสัมภาษณ์เจาะลึกผู้ดูแลการกินยา) เนื่องจากรับประทานยาไม่ได้ บางรายจะอาเจียน บางราย ผู้ดูแลการกินยาให้สัมภาษณ์ว่า “ใหม่ ๆ ผู้ป่วยกินยาแล้วอีก ก็คิดว่ายาออกฤทธิ์ จะมีอาการหนาวสั่นทั้งตัว ตัวมีตุ่มขึ้น ข้างไม่กิน กินผลไม้ จนแยจจึงเข้าโรงพยาบาล” บางราย ผู้ป่วยกินยาไม่ไหว จะอาเจียน ทำให้กินข้าวไม่ได้ ไม่ยอมรับว่าตัวเองป่วย และไม่ยอมกินยา บอกว่า “เป็นหนูลองยาไม่กิน” และเนื่องจากร่างกายทรุดโทรม เป็นเช่นนี้อาจเนื่องมาจากขาดความรู้ ความเข้าใจที่ถูกต้อง ไม่ยอมรับว่าตนเองป่วยหรือคิดว่าตนเองหายแล้วจึงหยุดยา ทำให้ขาดยาและเสียชีวิต สอดคล้องกับการศึกษาของจินตนา ทิพทัส ปี 2543 บทบาทสมาชิกครอบครัวในการดูแลผู้ป่วยวัณโรคจังหวัดพิษณุโลก พบว่าการหยุดรับประทานยาของผู้ป่วย เกิดจากการแพ้ยา ลืมรับประทานยา และเดินทางไปต่างจังหวัด ซึ่งการที่ผู้ป่วยลืมรับประทานยาทำให้รับประทานยาไม่ครบตามแผนการรักษาจะส่งผลให้ประสิทธิภาพของการรักษาลดลง ดังนั้น ผู้ป่วยต้องรับประทานยาให้ครบทุกขนาดอย่างถูกต้องทั้งชนิด จำนวน ตามระยะเวลาที่กำหนดของงานแผนการรักษา เพื่อให้ผลการรักษาออกมาดีที่สุด และมีประสิทธิภาพ บางรายผิदनัดไม่มารับยา สอดคล้องกับการศึกษาการผิदनัดรับยา หรือละเลย การรักษาของผู้ป่วยวัณโรค ซึ่งรักษาด้วยระบบยาระยะสั้นที่รพท./รพช./ศูนย์แพทย์ชุมชน 5 จังหวัดในเขตรับผิดชอบของสำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขต 1 กรุงเทพฯ⁵ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 647 ราย มีอัตราการผิदनัดรับยาร้อยละ 38.13 ส่วนใหญ่จะผิदनัดรับยาของการรักษาในระยะเข้มข้น คือ สองเดือนแรก คิดเป็นร้อยละ 61.48 ของผู้ป่วยผิदनัดรับยาทั้งหมด ในจำนวนผู้ผิदनัดรับยานี้ สามารถติดตามให้กลับมารักษาได้ร้อยละ 11.67

2. จากสภาพจิตใจ

พฤติกรรมกรรมการแสดงออกของญาติส่งผลต่อสภาพจิตใจ ผู้ดูแลให้สัมภาษณ์ว่าผู้ป่วยนอนคนเดียวในบ้านอีกหลัง ส่วนผู้ดูแลเป็นโรคเกาต์เดินไม่ได้ อยู่บ้านอีกหลัง ห่างกัน 50 เมตร ได้แต่ตะโกนเตือนให้ กินยา ไม่ยอมกินยา

ข้อมูลอื่น ๆ ที่ส่งเสริมการเจ็บป่วยเป็นวัณโรค คือ ผู้ป่วยบางรายทำงานโรงงานพลาสติก ฝุ่นเยอะมาก พัดลมไม่มี บางราย บอกว่า น่าจะมาจากเมื่อก่อนเคยดื่มกาแฟ ดูปยาบ้า และสูบบุหรี่ รวมทั้งดื่มเหล้าและสูบบุหรี่ ทำงานสถานที่แออัด เชื่อมอ้อกรถยนต์ได้รับควันในอุโมงค์มรดรวมทั้ง สภาพแวดล้อม เศรษฐกิจและสังคมพบว่า สภาพแวดล้อมที่แออัด ห้องคับแคบ บ้านผู้ป่วยบางราย อากาศถ่ายเทไม่สะดวก ซึ่งสภาพบ้านชั้นเดียว พื้นติดดิน เป็นดินลูกรัง พื้นบ้านปูด้วยเสื่อน้ำมัน หน้าบ้านเป็นโรงอุโมงค์มรดหลังคามุงสังกะสี ของใช้เสื้อผ้าวางไว้เกะกะ รอบ ๆ บ้านเลี้ยงไก่และแมว และบางรายครอบครัวฐานะดีแต่ผู้ป่วยถูกรังเกียจต้องอยู่ห้องมืดชั้นบนสุด เป็นต้น แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยวัณโรคเป็นได้ทั้งผู้ป่วยที่มีฐานะดีและยากจน

อภิปรายผล

การเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างการรักษา ในพื้นที่จังหวัดพระนครศรีอยุธยา ปี 2548 จากการศึกษากลุ่มประชากรตั้งแต่ ปีงบประมาณ 2547 - พฤษภาคม 2548 (5 ห้วง cohort cohort ละ 4 เดือน) ทั้ง 16 โรงพยาบาลของจังหวัดพระนครศรีอยุธยา ผู้ป่วยขึ้นทะเบียนรับการรักษาวัณโรคทั้งหมด จำนวน 1,324 คน เสียชีวิต 128 คน (ร้อยละ 9.7) ในจำนวนประชากรผู้ป่วยที่เสียชีวิต จำนวน 128 คน พบว่า ส่วนใหญ่เป็นชาย ร้อยละ 84.4 อายุระหว่าง 35-44 ปี ร้อยละ 27.3

สาเหตุการเสียชีวิต วินิจฉัยโดยแพทย์

พบว่า จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตมีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยถึง 66 ราย (ร้อยละ 51.6), จากวัณโรค 8 ราย (ร้อยละ 6.3), จากการอักเสบของอวัยวะต่าง ๆ จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 3.9) จากมะเร็ง จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 3.1) จากอุบัติเหตุ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.6) จากโรคแทรกซ้อนอื่น จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 14.8) และจากเหตุอื่น ๆ

จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 18.7) **สถานที่เสียชีวิต** ส่วนมากเสียชีวิตที่โรงพยาบาลร้อยละ 74.2 ที่บ้านร้อยละ 21.09 การเสียชีวิต ส่วนมากเสียชีวิตในช่วงระหว่างการรักษาระยะเข้มข้น (1 - 3 เดือนแรกของการรักษา) ร้อยละ 66.4 สำหรับผู้ป่วยโรคเอดส์ (66 คน) เสียชีวิตในช่วงระหว่างการรักษาระยะเข้มข้น ถึงร้อยละ 63.6

การแจ้งข้อมูลสาเหตุการเสียชีวิตในใบมรณบัตร

จากการให้สัมภาษณ์พี่เลี้ยงดูแลการกินยา จำนวน 30 ราย และแสดงหลักฐานใบมรณบัตร พบว่ามีข้อมูลการเสียชีวิตที่ญาติไปแจ้งเป็นเพียงรูปแบบการเสียชีวิต เมื่อเปรียบเทียบสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมด โดยการบันทึกของแพทย์กับใบมรณบัตร พบว่า แพทย์ระบุสาเหตุเมื่อเสียชีวิต ว่าเป็นวัณโรคและติดเชื้อเอชไอวี ร้อยละ 50 เป็นวัณโรค ร้อยละ 6.7 ขณะที่ใบมรณบัตรได้บันทึกระบุเป็นโรค เป็นวัณโรคและติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยร้อยละ 6.7 และเป็นวัณโรค ร้อยละ 36.6 นอกจากนี้ จากการสัมภาษณ์พี่เลี้ยงที่ดูแลโดยไม่ถามนำเกี่ยวกับสาเหตุการเสียชีวิต คือ ว่าเป็นอะไรถึงเสียชีวิต ได้บอกว่า เสียชีวิตจากเป็นวัณโรคและติดเชื้อเอชไอวีร้อยละ 10.0 เป็นวัณโรค ร้อยละ 63.3

ภูมิหลังและสภาวะการณของผู้ป่วยวัณโรคก่อนที่จะเสียชีวิต

เมื่อศึกษาถึงภูมิหลังสภาวะการณของผู้ป่วยวัณโรคก่อนที่จะเสียชีวิต มีปัจจัยหลายอย่างที่ส่งเสริมให้ผู้ป่วยเสียชีวิต พบว่า ผู้ป่วยมีประวัติในครอบครัวป่วยเป็นวัณโรค ถึง 8 คน (N = 30 คน) คิดเป็นร้อยละ 26.7 อาการที่บ่งบอกความผิดปกติของผู้ป่วยที่รายงานโดยผู้ดูแลการกินยา คือ มีอาการไอเรื้อรัง บางรายเป็นเดือน บางรายไอเป็นเลือด มีไข้ บางรายติดยาเสพติด สูบบุหรี่มาก เคยต้องโทษจำคุกมาก่อน หายใจเหนื่อยหอบ ผู้ป่วย 1 ราย อายุ 82 ปี รับประทานยาวัณโรคอย่างเดียว รับประทานยาได้ 6 วันแล้วเสียชีวิต บางรายป่วยเป็นวัณโรคร่วมกับโรคอื่น ต้องรับประทานยาอื่นร่วมด้วย ได้แก่ การติดเชื้อเอชไอวี มีก้อนที่สมอง โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจ บางรายพ่นยาแก้หอบหลายขนาน โดยซื้อมาใช้เองแล้วพ่นในเวลา

เดียวกันหลายชนิด ทางด้านสิ่งแวดล้อม บางรายบ่นว่ายา มากเกินไป ไม่ยอมรับประทานยา ทำให้ขาดยา และเสียชีวิตในที่สุด นอกจากนี้ ผู้ป่วยวัณโรคที่อยู่ระหว่างการรักษา โดยเฉพาะในรายที่สุขภาพทรุดโทรมมากต้องการคนเข้าใจ และคนดูแลจึงมักจะมีอารมณ์โกรธ หงุดหงิด เช่น ญาติถามว่าจะกินอะไรดี กลับดุใส่และไล่ให้ไปให้พ้น บางรายไม่ยอมพูด สอดคล้องอ้างในการศึกษาสถานการณ์การดำเนินงานควบคุมวัณโรคโดยกลยุทธ์ DOTS ของโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ พบว่า สาเหตุที่ผู้ป่วยขาดยา ไม่มารับยาตามนัด คือ ท้อแท้ มีอาการคลื่นไส้ เบื่อการกินยาและอาการดีขึ้นจึงหยุดกินยา รวมทั้งผู้ดูแลให้ยาไม่ได้ดูให้กินยาต่อหน้า หลังเสียชีวิตจึงพบยาอยู่ใต้ที่นอน

สำหรับแบบแผนและประสบการณ์ของพี่เลี้ยงดูแลการกินยาของผู้ป่วยก่อนเสียชีวิต

จากการสัมภาษณ์เจาะลึกพี่เลี้ยงดูแลการกินยา จำนวน 30 คน พบว่า พี่เลี้ยงดูแลการกินยามีความรู้เรื่องวัณโรค อยู่ในระดับสูงร้อยละ 63.3 และมีเจตคติ เรื่องวัณโรคอยู่ในระดับสูง ร้อยละ 70 แต่ใช้ความรู้ในการป้องกันตัวกลัวติดโรค เนื่องจากผู้ดูแลบางคน ยังมีความรังเกียจผู้ป่วย ดูแลให้ยาให้อาหารได้ แต่ไม่อยากเข้าใกล้ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะพี่เลี้ยงที่ดูแลการกินยายังมีความรู้ความเข้าใจในบางประเด็นยังไม่ถูกต้องเกี่ยวกับเรื่องโรค เช่น ไม่ใช่กรรมพันธุ์ การใช้ของใช้ร่วมกันไม่ติดต่อและการป้องกัน การแพร่กระจายเชื้อที่ถูกต้อง คือ การใช้ผ้าปิดปากและจมูกของผู้ป่วย

บทเรียนที่ได้รับ

การศึกษารั้งนี้ สะท้อนถึงสาเหตุของการเสียชีวิตในภาพรวมว่า มาจากสภาพร่างกายและจิตใจ กล่าวคือ ด้านสภาพร่างกายของผู้ป่วยจากการกินยาของผู้ป่วย เนื่องจากส่วนใหญ่รับประทานยาแล้วจะอาเจียน รับประทานยาไม่ได้ บางรายรับประทานยาได้ 1 สัปดาห์แล้วหยุดรับประทานยา บางรายต้องรับประทานยาหลายชนิดร่วมด้วยเพื่อรักษาโรคที่เป็นอยู่เดิม เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง เป็นต้น ด้านสภาพจิตใจ จากพฤติกรรมของผู้ดูแลการกินยา ผู้ดูแลส่วนใหญ่เป็นญาติ แม้ผู้ดูแลการกินยามีความรู้ใน

ระดับสูง แต่มีการพูดตอกย้ำเรื่องโรคที่ผู้ป่วยรักษาอยู่ส่งผลกระทบต่อสภาพจิตใจ อาจเป็นส่วนหนึ่งให้ผู้ป่วยท้อแท้ นอกจากนี้ มีข้อค้นพบว่าประวัติการเจ็บป่วย มีบุคคลในครอบครัวและญาติของผู้ป่วยที่เสียชีวิตเป็นวัณโรคเป็นส่วนมาก รวมทั้งผู้ที่สัมผัสโรค คลุกคลีกับผู้ป่วยทราบว่าจะต้องไปตรวจ แต่ไม่มีเวลา ทั้งนี้อาจเป็นเพราะขาดความรู้และความตระหนักเกี่ยวกับเรื่องวัณโรคที่ต้อง

ปัจจัยแห่งความสำเร็จและยั่งยืนในการลดการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรค

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ ทำให้ทราบปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้งทางตรงและทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคที่กำลังรับการรักษา ในการดูแลผู้ป่วยวัณโรคระหว่างการรักษา ผู้ป่วยอาจจะมีร่างกายที่อ่อนเพลีย ผู้ป่วยต้องการการดูแลทั้งทางร่างกาย จิตใจ สังคม สิ่งแวดล้อมและจิตวิญญาณ จากการศึกษาวิจัยครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตระหว่างการรักษา ส่วนมากมีโรคแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อเอชไอวี โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูงหรือรับประทานยาไม่ได้ ผลข้างเคียงจากยา รวมทั้งท้อแท้ใจ หากไม่ได้รับการดูแลที่ดี จะส่งผลต่อสภาพร่างกายและจิตใจ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการทรมานหนักและเสียชีวิตในที่สุด

ดังนั้น กลวิธีในการดูแลผู้ป่วย ลดการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรค รวมทั้งเพื่อลดความรุนแรง ความพิการ ความทุกข์ทรมานของผู้ป่วยและสังคม เจ้าหน้าที่สาธารณสุขควรให้การดูแลผู้ป่วยอย่างครบวงจร ดังนี้

1. การส่งเสริมสุขภาพ ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลเอาใจใส่และคำแนะนำจากเจ้าหน้าที่สาธารณสุขและญาติผู้ใกล้ชิดในการดูแลเรื่องความสะอาด สุขาภิบาลส่วนบุคคล สิ่งแวดล้อม อาภาศถ่ายเทได้สะดวก อาหาร การออกกำลังกาย การพักผ่อนและการให้กำลังใจกับผู้ป่วยจากเจ้าหน้าที่สาธารณสุขและจากญาติ ผู้ใกล้ชิด ควรให้เวลากับผู้ป่วย ให้การยอมรับและไม่รังเกียจผู้ป่วย

2. การป้องกันโรค เจ้าหน้าที่สาธารณสุขควรให้ผู้ป่วยและญาติได้รับความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับวัณโรคที่ต้อง โดยเฉพาญาติซึ่งเป็นผู้ใกล้ชิดผู้ป่วยมากที่สุด เช่น ใช้ผ้าปิดปากและจุมูกให้กับผู้ป่วย

3. การรักษาโรค เจ้าหน้าที่สาธารณสุขต้องติดตามดูแลการรักษาผู้ป่วย ให้ได้รับการกินยาที่สม่ำเสมอ ต่อเนื่องและครบถ้วน หากผู้ป่วยไม่มาตามนัด ต้องติดตามให้ผู้ป่วยมารับยา ย้ำให้ญาติพามาตรวจตามนัด นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มาใช้บริการที่สถานบริการสาธารณสุขให้คำนึงถึงการรักษา ไม่ใช่รักษาแต่ตัวโรคและไม่ใช้เฉพาะโรควัณโรคเดียว แต่ต้องทำให้ผู้ป่วย ซึ่งเป็นประชาชนได้รับการบริการให้มีสุขภาพดีที่สุด ทั้งทางร่างกาย จิตใจ สังคม สิ่งแวดล้อมและจิตวิญญาณ ทั้งนี้เพื่อลดภาระต่อผู้ป่วย ครอบครัวผู้ป่วย ชุมชน สังคม เศรษฐกิจและประเทศชาติ ส่งผลให้ผู้ป่วยและญาติใกล้ชิด มีคุณภาพชีวิตที่ดี ไม่เป็นภาระต่อประเทศหรือเป็นภาระต่อประเทศชาติน้อยที่สุด นอกจากนี้ ควรให้ความสำคัญกับการเยี่ยมบ้านผู้ป่วยและพูดคุยกับญาติ เป็นการใส่ใจดูแลซึ่งกันและกัน เพื่อเป็นกำลังใจให้กับญาติผู้ป่วย ซึ่งเป็นสาเหตุให้ได้รับการดูแลทั้งในระดับบุคคล ครอบครัว และชุมชน

4. การฟื้นฟูสภาพร่างกาย ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลเอาใจใส่ให้ได้รับอาหารที่เพียงพอ จากการวิจัยผู้ป่วยจะรับประทานอาหารอ่อน ๆ รสจืด น้ำผลไม้ และนม ควรแนะนำญาติกระตุ้นให้ผู้ป่วยรับประทาน ให้กำลังใจ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายสดชื่นขึ้น มีกำลังใจ สามารถมีชีวิตอยู่ในสังคมได้อย่างปกติสุข

ข้อเสนอแนะ

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะเป็นฐานความคิด เพื่อเป็นแนวทางในการวางแผนแก้ไขปัญหที่เกิดขึ้น คือ การให้ความรู้กับญาติในการดูแลให้กำลังใจผู้ป่วย การค้นหาผู้สัมผัสผู้ป่วยและการดำเนินงานผสมผสานงานวัณโรคและ

โรคเอดส์ให้ครอบคลุมทุกพื้นที่ เพื่อการพัฒนาป้องกันควบคุมโรค ให้อายุขัยมีชีวิตที่ยืนยาว อยู่ในสังคมได้ปกติสุข และมีคุณภาพชีวิตที่ดีต่อไป โดยมีข้อเสนอแนะดังนี้

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. นโยบายของโรงพยาบาล ควรเน้นระบบการผสมผสานงานวันโรคและโรคเอดส์อย่างเป็นรูปธรรมและต่อเนื่อง
2. นโยบายส่งเสริมการเผยแพร่ประชาสัมพันธ์ความรู้เรื่องวันโรคและโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับวันโรค เพื่อลดอัตราการตาย เพื่อให้บรรลุเป้าหมายขององค์การอนามัยโลกกำหนดว่า อัตราความสำเร็จของการรักษาหายมากกว่าร้อยละ 85 ที่เหลืออีกร้อยละ 15 คือ อัตราตายน้อยกว่าร้อยละ 5, อัตราการขาดยา น้อยกว่าร้อยละ 5 และอัตราการโอนออก น้อยกว่าร้อยละ 5
3. การให้ความสำคัญสาเหตุการตาย เพื่อให้ได้สาเหตุการตายที่แท้จริง จะเป็นพื้นฐานสำคัญยิ่งต่อการกำหนดนโยบายการพัฒนาสุขภาพและคุณภาพของประชากรทุกกลุ่มอายุได้อย่างถูกต้องและถูกต้อง
4. ระบบการแจ้งตายในปัจจุบัน ควรเน้นสนับสนุนให้สถานบริการสาธารณสุขทุกระดับ ถือปฏิบัติโดยทั่วกัน ใช้หลักเกณฑ์ในการเลือกสาเหตุการตายตามหลัก ICD-10 อย่างถูกต้อง และมีมาตรฐาน จากที่ได้มีการพัฒนาระบบข้อมูลการตาย โดยให้แพทย์เป็นผู้วินิจฉัยสาเหตุการตายทั้งในและนอกสถานบริการ ปี 2546 เพื่อลดความแตกต่างของการสรุปลงทะเบียนการตาย ใบบันทึกสาเหตุการตาย (Medical Certificate of Cause of Death) ควรมีทุกโรงพยาบาล โดยสาเหตุการตายคือ เหตุต้นกำเนิด (Originating Antecedent Cause) มีใช้รูปแบบของการตาย (Mode of Dying) เช่น หัวใจวายหรือการหายใจล้มเหลว

ข้อเสนอแนะเชิงปฏิบัติการ

1. โรงพยาบาลจัดระบบดูแลการักษาผู้ป่วยวันโรคและผู้ติดเชื้อเอชไอวี ให้ได้รับการดูแลร่วมกันทั้ง 2 โรคตามแผนงานควบคุมวันโรคและโรคเอดส์แห่งชาติ

2. ควรให้ความสำคัญในการติดตามผู้ป่วยให้มารับยาและให้ความเข้มข้นเรื่องการเยี่ยมบ้าน เพราะผู้ป่วยต้องการการเอาใจใส่ดูแลและอาหารการกินไม่ใช่ยาอย่างเดียว

3. น่าจะมีการแบ่งกลุ่มจากการเสียชีวิตของผู้ป่วยวันโรค เพื่อใช้กำกับติดตาม ดูแล เพื่อป้องกันไม่ให้มีการเสียชีวิต

4. ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยต่อไป คือ รูปแบบการดูแลผู้ป่วยวันโรคที่ทรุดโทรมมาก ที่มีโรคแทรกซ้อนร่วมด้วย โดย DOTS ร่วมกับ กลวิธีที่เข้มข้น เช่น group process, counseling ด้วยการสร้างศักยภาพพี่เลี้ยงซึ่งมีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยที่เสียชีวิตและไปถ่ายทอดให้แก่พี่เลี้ยงที่ดูแลผู้ป่วยที่กำลังรักษาอยู่ในปัจจุบัน เพื่อให้ผู้ป่วยวันโรครักษาหายขาด ผู้ป่วยวันโรคที่ติดเชื้อเอชไอวี ได้รับการรักษาสามารถมีชีวิตอยู่ในสังคมได้อย่างปกติสุข

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณนายแพทย์ชัยรัตน์ เตชะไตรศักดิ์ ผู้อำนวยการสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 1 กรุงเทพฯ และ รอ.นายแพทย์โอภาส พูลพิพัฒน์ ที่ให้คำปรึกษา ข้อคิดและชี้แนะแนวทางอันเป็นประโยชน์ทำให้งานวิจัยมีคุณค่ายิ่งขึ้น ขอขอบพระคุณแพทย์หญิงดารณี วิริยกิจจา ผู้ทรงคุณวุฒิด้านเวชกรรมป้องกัน กรมควบคุมโรคที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ตรวจสอบโครงร่างวิจัย รวมทั้งปรับปรุงแก้ไขงานวิจัย ทำให้งานวิจัยฉบับนี้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น และขอขอบพระคุณ ดร. วรณดี สุทธินากร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ได้ให้คำแนะนำการจัดทำเครื่องมือการวิจัย และปรับปรุงแก้ไขงานวิจัยฉบับนี้ให้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น และขอขอบพระคุณ ดร.ศิริภา จิตติเมธี กลุ่มวันโรค สำนักโรคเอดส์ วันโรคฯ กรมควบคุมโรค ที่ได้ให้คำแนะนำการเขียนบทคัดย่อภาษาอังกฤษ และขอขอบพระคุณ นายแพทย์สาธารณสุขจังหวัดพระนครศรีอยุธยา และเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลและสถานอนามัย จังหวัดพระนครศรีอยุธยา และเจ้าหน้าที่สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 1 กรุงเทพฯ ทุกท่าน ที่ได้ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยครั้งนี้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. กองวัณโรค กรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข. แนวปฏิบัติเพื่อสนองนโยบายสาธารณสุข ในการควบคุมวัณโรคตามแนวทางใหม่ของประเทศไทย และบทบาทหน้าที่ของหน่วยงานและบุคลากรที่เกี่ยวข้องในระดับเขตและจังหวัด. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2541.
2. ดารณี วิริยกิจจา. การวิจัยและพัฒนาการมีส่วนร่วมของชุมชนในการดูแลผู้ป่วยวัณโรคแบบมีพี่เลี้ยง จังหวัดพระนครศรีอยุธยา ปี 2544. กรุงเทพมหานคร : สำนักพิมพ์ไฟร์-ไลน์ ครีเอชั่น, 2544.
3. เพชรธยา เป้เนงษา. วิเคราะห์สถานการณ์การดำเนินงานควบคุมวัณโรคโดยกลยุทธ์ DOTS ของโรงพยาบาลเพชรบูรณ์. วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2546.
4. ยุทธิชัย เกษตรเจริญ. Management of tuberculosis. กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2544.
5. ฤทัยวรรณ บุญเป็นเดช และคณะ. การผิต้นรับยาหรือละลายการรักษาของผู้ป่วยวัณโรค ซึ่งรักษาด้วยระบบยาระยะสั้นที่ รพท./รพช./ศูนย์แพทย์ชุมชนจังหวัดในเขตรับผิดชอบของสำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขต 1 กรุงเทพฯ. วารสารสำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขต 1 กรุงเทพฯ 2540: 1: 29-37.

Abstract : Boonnak S, Boonpendej R, Hutanon V, Vijitbunjong S. Cause of death in tuberculosis cases during DOTS management ; Ayutthaya province, 2005. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2007; 28: 137-150.

Methodology : This cross-sectional survey was conducted in Ayutthaya province by qualitative and quantitative method.

Purposes : (1) to assess the causes of death during DOTS management and (2) to assess experience of DOT watchers who took care the patients living in their household. Study populations included 128 registered TB dead patients who had been registered during October 2003 to May 2005. Medical records of these patients were reviewed. In-depth interview was performed among 30 DOTS watchers.

Results : The results indicated that 51.6% (66/128) died due to HIV co-infection and 8 cases of TB (6.3%) which were diagnosed as miliary TB and TB with pneumothorax, from infection at various sites (3.9%), cancer (3.1%), accident (1.6%), other diseases (14.8%) and other unknown causes (18.7%). However, qualitative study from the DOTS watchers reported that those patients died from HIV co-infection, underlying disease, severe side effects with nausea and psychologic problems. Stigma and social discrimination also discouraged patients to take the medications. DOTS watchers did not actually observe the intake of the medication even though they were expected to do.

Conclusion : In summary, patients who died had suffered from more than one disease. The complexity of management for many diseases might prevent the patients to be able to follow the prescribed regimens.

Recommendation : Although the DOT watchers had adequate knowledge and attitude regarding TB, they might create social discrimination unintentionally. Further studies such as caring TB patients for more than one disease should be explored to prevent the deaths effectively.

แก้ไข

ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม 2550

หน้า 66 ย่อหน้าที่ 6 บรรทัดที่ 7 ขาดผู้^๒ที่ลงติดตาม แก้ไขเป็น มีผู้^๒ที่ลงติดตาม