



วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต
Thai Journal of Tuberculosis
Chest Diseases and Critical Care

วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ปีที่ 41 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2565

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ / Original Article

- การใช้การส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจ
โดยวิธีอณูชีววิทยา เพื่อวินิจฉัยโรควัณโรคปอดในผู้ป่วย
ที่สงสัยวัณโรคปอดที่เสมหะไม่พบเชื้อ
เร็กซ์ศักดิ์ สิงห์กาญจนโรจน์ 39
- ผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา
Rifampicin (MDR/RR-TB) ด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน
ผลีน กมลวัฒน์ 46
อุษณีย์ อึ้งเจริญ
ธิดาพร จิรวัณนะไพศาล
พริยา เจริญไตรรัตน์
- ประสิทธิภาพของ Xpert MTB/RIF® Ultra
กับการตรวจพบเชื้อวัณโรค ในประเทศไทย
วัลยา สิทธิ 57
สายใจ สมิทธิการ
วรรณนิศา เทพวงศ์ทอง
ผลีน กมลวัฒน์

บทความทบทวนวารสาร / Review Article

- การสําลักสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจและการส่องกล้องหลอดลม
พรชัย โอภาสปัญญาสาร 65
พลตรีอนันต์ วัฒนธรรม
เปี่ยมลาภ แสงสายัณห์
ศักรินทร์ กังสกุล
กุลชาติ เอกภูมิมาศ
- Thermal ablation of peripheral lung cancer: A narrative review
of the role of bronchoscopic thermal ablation
Chayanon Songsomboon 74
Kamontip Kunwipakorn
Supparerk Disayabutr
Jamsak Tscheikuna

วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต

■ เจ้าของและผู้จัดพิมพ์

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

■ ที่ปรึกษา

สงคราม ทรัพย์เจริญ	ชัยเวช นุชประยูร
ประพาฬ ยงใจยุทธ	นันทา มารเนตร
วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์	อรรถ นานา
สุมาลี เกียรติบุญศรี	สุชัย เจริญรัตนกุล

■ บรรณาธิการ

วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย

■ รองบรรณาธิการ

อภิชาติ คณิตทรัพย์

■ ผู้ช่วยบรรณาธิการ

มนะพล กุลปรานีเด	สันติ สิลัยรัตน์
นัฐพล ฤทธิ์ทยมัย	

■ คณะบรรณาธิการ

กมล แก้วกิตติณรงค์	กัลยา ปัญจพรผล
กิตติพงศ์ มณีโชติสุวรรณ	ครรชิต ปิยะเวชวิรัตน์
เจริญ ชูโชติถาวร	แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา
ฉันทชัย สิทธิพันธ์	เฉลิม ลีวศรีสกุล
ชายชาญ โพธิรัตน์	ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล
ณรงค์ภณ ทุมวิภาต	ณัฐพงศ์ เจียมจริยธรรม
ดวงรัตน์ วัฒนกิจไกรเลิศ	ธีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์
นาฎพร สวงวงศ์	นิธิพัฒน์ เจริญกุล
ประพันธ์ กิตติวาทย์กุล	ประภาพร พรสุริยะศักดิ์
เปี่ยมลาภ แสงสายัณห์	วรางคณา กิริติชนานนท์
วัชรนา บุญสวัสดิ์	วิภา รัชชัยพิชิตกุล
วิสาขสิริ ตันตระกูล	ศรายุทธ ลูเซียน กิเตอร์
ศิวศักดิ์ จูทอง	ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา	อดิสร วงษา
อนันตพงษ์ พันธุ์มณี	อนันต์ วัฒนธรรม
อรรถวุฒิ ตีสัมโชค	อังคณา ฉายประเสริฐ

■ เลขาธุการ

ทัศนียา สุธรรมสมัย	เกตสุดา สุนทวงษ์
--------------------	------------------

■ ผู้จัดการ

นาฎพร สวงวงศ์

■ ผู้ช่วยผู้จัดการ

เกตสุดา สุนทวงษ์

■ สำนักงาน

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์
1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ 0-2270-1033, 0-2279-1354
โทรสาร 02-2271-1547

■ สำนักงานบรรณาธิการ

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค
ตึกอักษณารักษ์ ชั้น 2 โรงพยาบาลศิริราช
ถนนพราณนก เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700
โทรศัพท์ 081-803-0374
โทรสาร 0-2411-0107

■ เว็บไซต์

<http://www.thaichestjournal.org>

Thai Journal of Tuberculosis Chest Diseases and Critical Care

■ Publisher

Anti-tuberculosis Association of Thailand
under the Royal Patronage of His Majesty the King

■ Advisory Board

Songkram Supcharoen	Chaivej Nuchprayoon
Praparn Youngchaiyud	Nanta Maranetra
Visidith Udompanich	Arth Nana
Sumalee Kiatboonsri	Suchai Charoenratanakul

■ Editor

Wanchai Dejsomritrutai

■ Associate Editor

Apichart Kanitsap

■ Assistant Editor

Manaphol Kulpraneet	Santi Silairatana
Nuttapol Rittayamai	

■ Editorial Board

Kamol Kaewkittinarong	Kanlaya Panjapornpon
Kittipong Maneechotesuwan	Kunchit Piyavechviratana
Charoen Chuchotitaworn	Jamsak Tscheikuna
Chanchai Sittipunt	Chalerm Liwsrisakul
Chaychan Phothiratan	Chairat Permpikul
Narongpon Dumavibhat	Nattapon Jaimchariyatam
Doungrut Watanakijkrilert	Theerasuk Kawamatawong
Natphatu Sanguanwong	Nitipatana Chierakul
Prapun Kittivoravitkul	Prapaporn Pornsuriyasak
Piamlap Sangsayan	Warangkana Keeraticchananont
Watchara Boonsawat	Wipa Reechaipichitkul
Visasiri Tantrakul	Sarayut L Geater
Siwasak Juthong	Supparerk Disayabutr
Suthat Rungruanghiranya	Adisorn Wongsas
Anakapong Phunmanee	Anan Wattanatham
Athavuth Deesomchok	Angkana Chairasert

■ Secretary

Tasneeya Suthamsmai	Ketsuda Suntavong
---------------------	-------------------

■ Manager

Natphatu Sanguanwong

■ Assistant Manager

Ketsuda Suntavong

■ Office

Anti-tuberculosis Association of Thailand
under the Royal Patronage of His Majesty the King
1281 Paholyothin Road, Samsen-nai, Bangkok 10400
Tel: 0-2270-1033, 0-2279-1354
Fax: 0-2271-1547

■ Office of the editor

Division of Respiratory Disease and Tuberculosis
Asdang Building, 2nd floor Siriraj Hospital
Wanglang Rd, Bangkoknoi, Bangkok 10700
Tel: 081-803-0374
Fax: 0-2411-0107

■ Website Address

<http://www.thaichestjournal.org>

การใช้การส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจ โดยวิธีอณูชีววิทยา เพื่อวินิจฉัยโรควัณโรคปอด ในผู้ป่วยที่สงสัยวัณโรคปอดที่เสมหะไม่พบเชื้อ

เริงศักดิ์ สิงห์กาญจนโรจน์ พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชบุรี

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล โรควัณโรคเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและเสียชีวิตของคนไทย ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ผลเสมหะเป็นบวกส่วนหนึ่งไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อยและไม่ได้รับการวินิจฉัย การคัดกรองเชิงรุกด้วยการตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกและการตรวจเสมหะจึงมีความสำคัญต่อการควบคุมโรค อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีผลภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบปอดผิดปกติเข้าได้กับวัณโรค ตรวจเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค การตัดสินใจรักษาสูตรยาวัณโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาซึ่งอาจมีความเห็นแตกต่างกัน ดังนั้นวิธีการตรวจหาเชื้อที่มีความไวและแม่นยำสูงจึงมีความสำคัญในการรักษาโรค

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การตรวจพบเชื้อวัณโรคจากวิธีใช้การส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยาและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อวัณโรค ในผู้ป่วยที่ภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติสงสัยโรควัณโรคปอด เสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค

ผลการศึกษา ผู้ป่วยภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบปอดผิดปกติเข้าได้กับวัณโรคเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค ทำหัตถการส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่าง 322 ราย ส่งตรวจน้ำล้างปอดหาเชื้อวัณโรคโดยวิธีอณูชีววิทยาพบเชื้อวัณโรค 141 ราย (ร้อยละ 43.8) เป็นวัณโรคดื้อยา 9 ราย (ร้อยละ 6.4) ผู้ที่ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรค ติดตามอาการภายหลังพบเชื้อวัณโรค 5 ราย คิดเป็นความไวร้อยละ 96.6 (141/146) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการไข้เรื้อรัง เหงื่อออกอย่างผิดปกติตอนกลางคืน ผลตรวจ CT chest พบลักษณะ tree in bud ที่ปอดกลีบบน และ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบลักษณะ reticulonodular infiltration ที่ปอดกลีบบนมีความสัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อวัณโรค

สรุปผลการศึกษา ผู้ป่วยที่ภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติสงสัยโรควัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรคมีอุบัติการณ์ของโรควัณโรคและวัณโรคดื้อยาสูง การตรวจโดยวิธีการส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยามีความไวในการตรวจสูง ช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยจึงมีประโยชน์ในคนไข้กลุ่มนี้

บทนำ

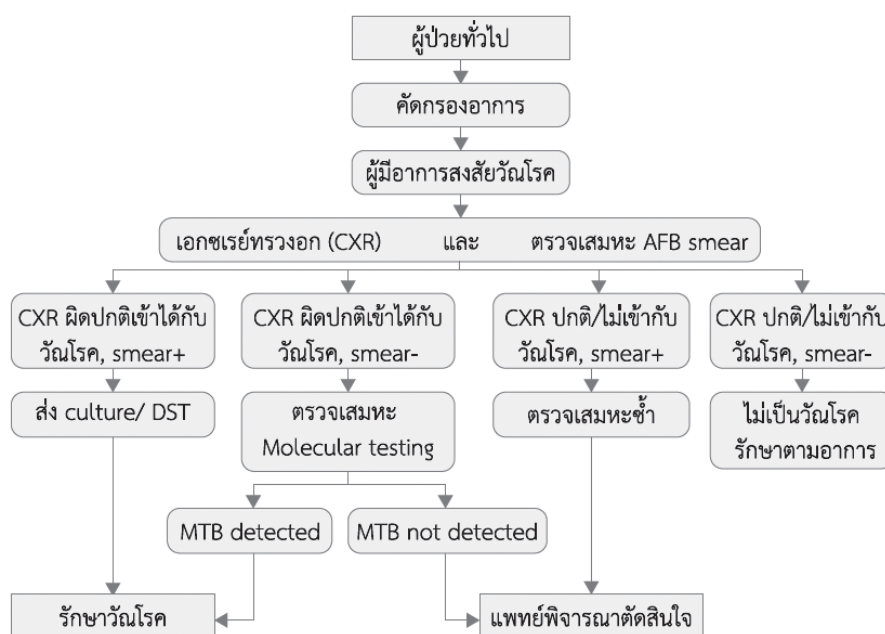
โรควัณโรคปอดเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต จากรายงานวัณโรคของโลกปี พ.ศ. 2560 โดยองค์การอนามัยโลก คาดประมาณอุบัติการณ์ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่และกลับเป็นซ้ำ สูงถึง 10.4 ล้านคน (140 ต่อแสนประชากร) มีจำนวนผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิตสูงถึง 1.7 ล้านคนโดยที่ประเทศไทยติดอันดับในกลุ่ม 14 ประเทศที่มีปัญหาวัณโรคสูง¹

วัณโรคเป็นโรคที่ปรากฏอาการช้าๆ จากการสำรวจความชุกวัณโรคของประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ผลเสมหะเป็นบวก (bacteriologically positive) ร่วมกับความผิดปกติจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก โดยไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย ซึ่งไม่เข้าเกณฑ์สงสัยวัณโรคสูงถึงร้อยละ 66² การคัดกรองเชิงรุกโดยเฉพาะในกลุ่มประชากรเป้าหมายจึงมีความสำคัญในการควบคุมโรค

การวินิจฉัยโรควัณโรคได้จากผู้ที่มีผลภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบปอดผิดปกติเข้าได้กับวัณโรค และตรวจเสมหะ

พบเชื้อวัณโรคอย่างน้อย 1 ตัวอย่างการตรวจหาเชื้อวัณโรคทำได้หลายวิธี การย้อมสี AFB และตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์สามารถทดสอบได้รวดเร็ว แต่ความไวต่ำและไม่สามารถจำแนกได้ว่าเชื้อที่พบเป็นเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) หรือ non-tuberculous mycobacteria (NTM)³⁻⁵ ส่วนการตรวจโดยการเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรคมีความไวและความจำเพาะสูง มีข้อจำกัดคือใช้ระยะเวลานาน⁶ จึงได้มีการคิดค้นการตรวจด้วยวิธีอณูชีววิทยา (molecular biology) วิธีนี้มีความไวและความจำเพาะสูง ใช้เวลาสั้นกว่าทำให้สามารถตรวจพบเชื้อได้เร็วขึ้น⁷⁻⁹ อย่างไรก็ตามผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นวัณโรคและมีผลภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบปอดผิดปกติเข้าได้กับวัณโรคส่วนหนึ่ง ตรวจเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรคจากวิธีดังกล่าวซึ่งอาจพบได้จากคุณภาพเสมหะที่เก็บได้ไม่เหมาะสมไม่ได้มาจากทางเดินหายใจส่วนล่างมีปริมาณเชือน้อยเกินไปหรืออาจเป็นโรคอื่นที่ไม่ใช่วัณโรคปอด การตัดสินใจรักษาสูตรยาวัณโรคแบบผู้ป่วยที่ผลตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาซึ่งอาจจะมีความเห็นแตกต่างกัน¹⁰

แผนภูมิที่ 1. แนวทางการคัดกรองเพื่อค้นหาวัณโรคในผู้ป่วยทั่วไป¹⁰



การเก็บสิ่งส่งตรวจที่ดีจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัยวิธีช่วยในการเก็บสิ่งส่งตรวจจากทางเดินหายใจส่วนล่างมีหลายวิธีเช่น การเก็บเสมหะหลังจากการสูดละอองฝอยของสารละลายเกลือเข้มข้นสามารถเพิ่มโอกาสในการตรวจพบเชื้อวัณโรค¹¹ หรือการตรวจโดยใช้การส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างเพื่อเก็บสิ่งส่งตรวจร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยา มีหลักฐานสนับสนุนว่าช่วยเพิ่มความถูกต้องในการวินิจฉัยโรควัณโรคปอดในผู้ป่วยที่สงสัยโรควัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค¹²⁻¹³ ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาหาอุบัติการณ์ของการตรวจพบเชื้อวัณโรค จากการใช้การส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยา และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อวัณโรคด้วยวิธีดังกล่าว ในผู้ที่มีผลการตรวจภาพถ่ายภาพรังสีทรวงอกผิดปกติเข้าได้กับโรควัณโรค เสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค

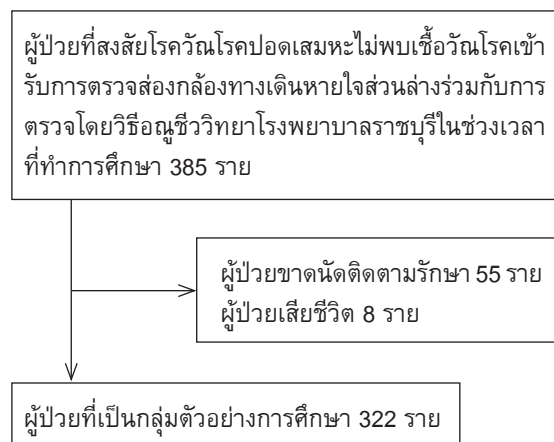
วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การตรวจพบเชื้อวัณโรคจากวิธีใช้การส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยาและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อวัณโรค ในผู้ป่วยที่ภาพถ่ายภาพรังสีทรวงอกผิดปกติสงสัยโรควัณโรคปอด เสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค ด้วยวิธีการย้อมสีและตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์

รูปแบบการศึกษาและวิธีทำการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study เก็บข้อมูลแบบย้อนหลังประชากรที่ศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีผลตรวจภาพถ่ายภาพรังสีทรวงอกผิดปกติสงสัยโรควัณโรคปอด และมีผลการตรวจเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรคจากการย้อมสีและตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่เข้ามารับการรักษาที่คลินิกโรคระบบหายใจโรงพยาบาลราชบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2563 และได้รับการตรวจสอบกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยาเพื่อหาเชื้อวัณโรค โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาลราชบุรี กระบวนการวิจัยเป็นไปตามแผนภูมิที่ 2

แผนภูมิที่ 2. กระบวนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา



เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion Criteria)

ผู้ป่วยที่มีผลตรวจภาพถ่ายภาพรังสีทรวงอกผิดปกติสงสัยโรควัณโรคปอดและตรวจเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรคจากวิธีการย้อมสีและตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ ที่เข้ารับการผ่าตัดส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจนำล้างปอดด้วยวิธีอณูชีววิทยาเพื่อหาเชื้อวัณโรค ที่โรงพยาบาลราชบุรีในช่วงเวลาศึกษา และในกรณีตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคจากวิธีการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยา ต้องได้รับการติดตามอาการและตรวจภาพถ่ายภาพรังสีทรวงอกหลังการส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่าง อย่างน้อย 1 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1 ปี ข้อมูลได้จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดเลือกเข้าการศึกษา และตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคปอดจากวิธีอณูชีววิทยา แต่ติดตามอาการหลังการส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างไม่ถึง 1 ปี หรือเสียชีวิตก่อนติดตามครบ 1 ปี

การเก็บข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลทั่วไปแสดงในรูปความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ตัวแปรตาม ได้แก่ ผลการตรวจหาเชื้อวัณโรคโดยวิธีอณูชีววิทยา แสดงผลเป็น ตรวจพบเชื้อวัณโรค ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรค และตรวจพบเชื้ออื่นที่ไม่ใช่วัณโรค ได้แก่ non-tuberculous mycobacterium (NTM)

ปัจจัยศึกษาที่นำมาหาความสัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อวัณโรคจากการส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยา ได้แก่ อาการแสดงของวัณโรค ลักษณะภาพถ่ายรังสีทรวงอก และกลุ่มประชากรเป้าหมายที่มีความเสี่ยงต่อวัณโรค แสดงเป็น ความถี่ ร้อยละ โดยใช้วิธีวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) กำหนดค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ที่ระดับความสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ ข้อมูลทั้งหมดวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS statistics version 26

คำนิยาม

อาการแสดงของวัณโรค ได้แก่ ไอเรื้อรัง มากกว่า 2 สัปดาห์ เจ็บหน้าอก ไอมีเลือดปนเสมหะ น้ำหนักลด ไข้ เหงื่อออกผิดปกติตอนกลางคืน อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย เบื่ออาหาร ภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติสงสัยโรควัณโรคปอด ได้แก่ การพบลักษณะ reticulonodular, patchy opacities หรือ cavity ที่ปอดกลีบบน ลักษณะ military nodule ภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติอื่นๆ เช่นลักษณะ reticulonodular, patchy opacities หรือ cavity ตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่ปอดกลีบบน ลักษณะก้อน, reticular opacities, calcification และกลีบปอดแฟบ (atelectasis)

กลุ่มประชากรเป้าหมายที่มีความเสี่ยงต่อวัณโรค ได้แก่ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยไตเรื้อรัง ภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังเช่น COPD, silicosis เป็นต้น ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ผู้ที่มีภาวะทุพโภชนาการ ผู้สัมผัสวัณโรคหรือสัมผัสวัณโรคดื้อยา ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ต้องขัง และบุคลากรในเรือนจำ บุคลากรสาธารณสุข แรงงานเคลื่อนย้ายจากประเทศที่มีความชุกวัณโรคสูง

การตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยาได้แก่เทคนิค Real time polymerase chain reaction (RT-PCR) ได้แก่ การตรวจ Xpert MTB/RIF assay หรือการตรวจด้วยวิธี line probe assay (LPA)

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างการศึกษา 322 ราย เป็นเพศชาย 193 ราย (ร้อยละ 59.9) อายุเฉลี่ย 57.6 ปี ได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก 171 ราย (ร้อยละ 51.5) มีอาการแสดงของวัณโรคและลักษณะภาพถ่ายรังสีทรวงอกแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ข้อมูลอาการแสดงของวัณโรคและลักษณะภาพถ่ายรังสีทรวงอก

อาการแสดงของวัณโรค	ราย (ร้อยละ)	ลักษณะภาพถ่ายรังสีทรวงอก	ราย (ร้อยละ)
No symptom	94(29.2)	Cavity lesion, upper lobe	10(3.1)
Chronic cough	128(39.8)	Cavity lesion, other lobe	4(1.2)
Fever, night sweat	53(16.5)	Reticulonodular, upper lobe	130(40.4)
Hemoptysis	39(12.1)	Reticulonodular, other lobe	41(12.7)
Dyspnea, chest tightness	59(18.3)	Reticular opacities, upper lobe	35(10.9)
Weight loss	56(17.4)	Reticular opacities, other lobe	26(8.1)
		Patchy opacities, upper lobe	45(14.0)
		Patchy opacities, other lobe	15(4.7)
		Military nodule	16(4.9)

ผู้ป่วยทำหัตถการส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่าง 322 ราย ส่งตรวจน้ำล้างปอดโดยวิธีย้อมสี AFB ผลเป็นบวก 28 ราย ตรวจหาเชื้อวัณโรคโดยวิธีอณูชีววิทยา พบเชื้อวัณโรค (MTB detected) 141 ราย (ร้อยละ 43.8) พบเชื้อมัคโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรค (NTM) 5 ราย (ร้อยละ 1.6) ผู้ป่วยวัณโรค 141 ราย ตรวจหาเชื้อวัณโรคด้วยวิธี line probe assay (LPA) พบเชื้อวัณโรคดื้อยา 9 ราย แบ่งเป็น INH resistant 5 ราย rifampicin resistant 2 ราย และ MDR-TB 2 ราย โดยพบเป็นกลุ่มเสี่ยงผู้ป่วย HIV 1 ราย โรคมะเร็ง 2 ราย และบุคลากรสาธารณสุข 2 ราย จากการคัดกรองเชิงรุกและตรวจสุขภาพ 4 ราย

ผู้ที่ตรวจน้ำล้างปอดไม่พบเชื้อ MTB หรือ NTM จากวิธีอณูชีววิทยา 176 ราย ติดตามอาการ และตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกหลังการส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่าง พบผู้ป่วยวินิจฉัยวัณโรคหลังติดตามอาการ 5 ราย แบ่งเป็นผล liquid media culture พบเชื้อวัณโรค 2 ราย ตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาผิดปกติเข้าได้กับวัณโรค 1 ราย ติดตามอาการเสมหะพบเชื้อวัณโรคภายหลัง 2 ราย ความไวของการตรวจพบเชื้อวัณโรคจากการตรวจส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยาเท่ากับร้อยละ 96.6

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อวัณโรคจากการส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยาจากการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อวัณโรคจากการส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยา

	OR	95% CI	p-value
Fever, night sweat	1.89	1.01-3.61	0.035
CT chest - tree in bud, upper lobe	1.7	1.01-3.02	0.049
Chest X-rays - Reticulonodular, upper lobe	2.59	1.6-4.2	<0.01

วิจารณ์

กลุ่มตัวอย่างการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยรับปรึกษาในคลินิกอายุรกรรมโรคระบบหายใจ เนื่องจากพบภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติ อาการและอาการแสดงไม่ชัดเจน แพทย์ผู้รักษาไม่สามารถตัดสินใจเริ่มยาวัณโรคหรือไม่ การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การตรวจพบเชื้อวัณโรคจากการใช้การส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยาเท่ากับร้อยละ 43.8 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าของ Shin JA และคณะ¹³ ซึ่งรายงานอุบัติการณ์การตรวจพบเชื้อวัณโรคจากวิธีดังกล่าวร้อยละ 42.9 พบอุบัติการณ์ของการพบวัณโรคดื้อยา 9 ราย (ร้อยละ 6.4) โดยพบเป็น MDR/RR-TB 4 ราย (ร้อยละ 2.83) ซึ่งสูงกว่าค่าเฉลี่ยของประเทศไทยที่พบอุบัติการณ์ของเชื้อวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ร้อยละ 2.3¹⁴

ความไวของการตรวจเท่ากับร้อยละ 96.6 และพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการไข้เรื้อรัง เหงื่อออกผิดปกติตอนกลางคืน ผลตรวจ CT chest พบลักษณะ tree in bud ที่ปอดกลีบบน และภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบลักษณะ reticulonodular ที่ปอดกลีบบน มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อวัณโรค

ผู้ป่วยในการศึกษา 322 ราย ตรวจน้ำล้างปอดพบเชื้อวัณโรค 141 ราย ส่งตัวกลับไปรักษาที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน 33 ราย รับไว้รักษา 108 ราย ผลการรักษา ผู้ป่วยขาดนัดติดตามการรักษา 8 ราย (ร้อยละ 7.4) แบ่งเป็นขาดนัดก่อนเริ่มการรักษา 6 ราย ขาดนัดระหว่างการรักษา 2 ราย เสียชีวิตระหว่างการรักษา 9 ราย (ร้อยละ 8.3) เป็นการเสียชีวิตด้วยสาเหตุอื่น 7 ราย เสียชีวิตจากวัณโรค 2 ราย ผู้ป่วยติดตามรักษาวัณโรคต่อเนื่อง 91 ราย รักษาครบ 47 ราย รักษาหาย 44 ราย ทุกรายอาการทางคลินิกทุเลาและภาพถ่ายรังสีทรวงอกดีขึ้น

ข้อจำกัดในการศึกษา

ผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษาส่วนค่อนข้างมาก ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ผลตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยาไม่พบเชื้อวัณโรคไม่ได้ส่งตรวจเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรคซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานเนื่องจากข้อจำกัดทางห้องปฏิบัติการ และการติดตามหลังการตรวจส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างเป็นเวลา 1 ปี อาจไม่เพียงพอที่จะระบุได้ว่าผู้ป่วยไม่ได้เป็นวัณโรค ส่งผลให้อุบัติการณ์ที่พบมีความคลาดเคลื่อน การหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อวัณโรค พบว่าบางปัจจัยมีกลุ่มตัวอย่างศึกษาน้อย ซึ่งมีผลต่อการคำนวณช่วงความเชื่อมั่นของข้อมูล และระดับนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติสงสัยโรควัณโรคปอด เสมหะไม่พบเชื้อวัณโรคมีอุบัติการณ์ของโรควัณโรคและวัณโรคดื้อยาสูง การตรวจโดยวิธีการส่องกล้องทางเดินหายใจส่วนล่างร่วมกับการตรวจโดยวิธีอณูชีววิทยา มีความไวในการตรวจสูง ช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย จึงมีประโยชน์ในคนไข้กลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva, Switzerland: WHO; 2017.
2. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค. ศูนย์ข้อมูลวัณโรค (TBcm Data Center). [Online]. [cited 26 December 2017]. Available from: <http://122.155.219.72/tbdc/frontend/web/index.php>
3. Strumpf IJ, Tsang AY, Sayre JW. Re-evaluation of sputum staining for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:599-602.
4. Murray PR, Elmore C, Krogstad DJ. The acid-fast stain: a specific and predictive test for mycobacterial disease. *Ann Intern Med* 1980; 92:512-3.
5. Van Deun A, Portaels F. Limitation and requirement for quality control of sputum smear microscopy for acid-fast bacilli. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:756-65.
6. Kelly WS, Kathlew E, Susan K, *et al.* GLI Mycobacteriology laboratory manual, Geneva: WHO; 2014:32-47.
7. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, *et al.* Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363:1005-15.
8. World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance. Xpert MTB/RIF. Policy statement. Geneva. World Health Organization; 2011.
9. Ullah I, Javaid A, Masud H, *et al.* Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance in extrapulmonary tuberculosis and sputum smear- negative pulmonary suspects using Xpert MTB/RIF. *J Med Microbiol* 2017; 66:412-8.
10. แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561 National tuberculosis control programme guidelines. Thailand, 2018. กรุงเทพฯ: สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค, 2561.
11. Hepple P, Ford N, McNerney R. Microscopy compared to culture for the diagnosis of tuberculosis in induced sputum samples: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16:579-88.
12. Tamura A, Shimada M, Matsui Y, *et al.* The value of fiberoptic bronchoscopy in culture-positive pulmonary tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both for smear and PCR analyses. *Intern Med* 2010; 49:95-102.
13. Shin JA, Chang YS, Kim TS, *et al.* Fiberoptic bronchoscopy for the rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2012; 12:141.
14. แผนงานวิจัยด้านการป้องกันควบคุมโรคและภัยสุขภาพ พ.ศ. 2565-2569. กรุงเทพฯ: กองนวัตกรรมและวิจัย (กนว.) กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2563.

Abstract

Singkarnjanarod R. Bronchoscopy with molecular biology for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2022; 41:39-55.

Division of Internal Medicine, Ratchaburi Hospital, Ministry of Health

Background: Tuberculosis (TB) is one of the leading causes of morbidity and mortality in Thailand. Most bacteriologically confirmed TB patients are asymptomatic and undiagnosed. The screening chest x-rays and sputum acid-fast bacilli (AFB) smear are most important for disease control. However, some suspected patients revealed negative sputum smear results. The effective and accurate diagnostic method is important for the management.

Objective: This study was aimed to investigate the diagnostic value of fiber-optic bronchoscopy (FOB) with molecular biology for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients suspected of pulmonary tuberculosis by chest x-rays but revealing a negative sputum acid-fast bacilli smear.

Results: The fiber-optic bronchoscopy with molecular biology was done in 322 patients who were suspected of pulmonary tuberculosis with negative sputum acid-fast bacilli smear. Of these 144 patients (43.8%) were diagnosed pulmonary tuberculosis. Nine cases are drug resistant TB. For patients who had negative molecular biology test, five were found TB after followed up representing a sensitivity of 96.6 % (141/146). Prolonged fever and night sweat, tree in bud pattern in CT chest and reticulo-nodular infiltration in chest x-rays at the upper lobe are associated with pulmonary tuberculosis.

Conclusion: The patients suspected of pulmonary tuberculosis by chest x-rays with negative sputum acid-fast bacilli smear have high incidence of active pulmonary tuberculosis and drug resistant TB. Fiber-optic bronchoscopy with molecular biology test has high sensitivity for the diagnosis of TB and is useful for this group of patients.



ผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา Rifampicin (MDR/RR-TB) ด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน

ผลิน กมลวัฒน์ พ.บ.

อุษณีย์ อึ้งเจริญ ภ.บ.,วท.ม.

ธิดาพร จิรวัฒน์ไพศาล ปร.ด.

พริยา เจริญไตรรัตน์ ภ.บ.

กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

ในประเทศไทยมีการเปลี่ยนแปลงด้านการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาจากสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาแบบเดิมที่ใช้ระยะเวลาในการรักษานานถึง 18-20 เดือน เป็นสูตรการรักษาที่มีระยะเวลารักษาสั้นลงด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน (shorter treatment regimen, STR) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลด้านผลการรักษาของสูตรระยะสั้นทั้ง 3 สูตร ได้แก่ แบบฉีดที่มี kanamycin หรือ amikacin และชนิดรับประทานด้วยยา bedaquiline ยังมีจำกัด ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาและอัตราการกลับเป็นซ้ำในกลุ่ม MDR/RR-TB ที่ใช้ยาสูตรระยะสั้นทั้ง 3 สูตรยา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยนำข้อมูลทุติยภูมิของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ที่ใช้ยาสูตรระยะสั้นทั้ง 3 สูตรนี้ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 - 2564 ที่มีผลสิ้นสุดการรักษาแล้ว มาวิเคราะห์ผลการรักษา พบว่า จำนวนผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ที่ใช้สูตรยา kanamycin, amikacin, และ bedaquiline-based STR เท่ากับ 110, 254 และ 133 ราย รวมทั้งหมด 497 ราย ผลการรักษาสำเร็จของสูตรยา kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR มีอัตราการสำเร็จ 76 ราย (ร้อยละ 69.1), 210 ราย (ร้อยละ 82.7) และ 117 ราย (ร้อยละ 88.0) ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.017$) การวิเคราะห์ด้วย Logistic regression เปรียบเทียบระหว่างสูตรยา STR พบว่า การใช้สูตร amikacin และ bedaquiline มีโอกาสที่จะรักษาสำเร็จมากกว่า 2.1 เท่า (95% CI: 1.3-3.6) และ 3.3 เท่า (95% CI: 1.7-6.3) เมื่อเทียบกับการใช้สูตร kanamycin ตามลำดับ อัตราการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา amikacin มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 1.4 รองลงมาเป็นสูตร kanamycin คิดเป็นร้อยละ 1.3 และยังไม่พบผู้ป่วยกลับมาเป็นซ้ำในสูตร bedaquiline คิดเป็นร้อยละ 0

สรุปผลการศึกษา สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาระยะสั้น 9-11 เดือนใช้ได้ประสิทธิภาพดี โดยเฉพาะสูตรยา bedaquiline-based STR มีผลการรักษาสำเร็จสูงที่สุด และมีการตาย ขาดยา และล้มเหลว ต่ำที่สุดและยังไม่มีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ ดังนั้น การใช้ยาสูตรระยะสั้น 9-11 เดือน ตามคำแนะนำขององค์อนามัยโลกกับผู้ป่วย MDR/RR-TB ช่วยเพิ่มผลการรักษาสำเร็จให้สูงขึ้น อย่างไรก็ตาม ควรเฝ้าระวังติดตามกลับเป็นซ้ำและการดื้อยาทุกปี

บทนำ

พ.ศ. 2563 องค์การอนามัยโลก (WHO, Global TB report 2020) ได้รายงานและคาดประมาณทางระบาดวิทยาว่า ประเทศไทยมีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่และกลับเป็นซ้ำประมาณ 105,000 ราย หรือคิดเป็น 150 ต่อประชากรแสนคน ผู้ป่วยวัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี (TB/HIV) จำนวน 10,000 ราย ผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิตสูงถึง 11,000 ราย และมีจำนวนผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB) จำนวน 2,500 ราย ซึ่งคาดประมาณว่าจะพบผู้ป่วยวัณโรค MDR/RR-TB คิดเป็นร้อยละ 1.7 ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ และร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน¹

ความสำเร็จในการรักษาวัณโรคดียังต่ำ เพราะการดื้อยาจะทำให้อัตราการหายขาดลดลงเมื่อเทียบกับการรักษาวัณโรคที่ยังไวต่อยา และยังกระทบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงกว่าการรักษาวัณโรคที่ยังไวต่อยาการแพร่กระจายของเชื้อ ปัญหาการดื้อยาก็มีเกิดจากการใช้สูตรยารักษาที่ยาวนานและการรับประทานยาที่ไม่ต่อเนื่อง ทำให้เชื้อเกิดการกลายพันธุ์และมีโอกาสที่จะเป็นผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (XDR-TB) ได้²⁻⁴ ในปี พ.ศ. 2554 องค์การอนามัยโลกได้กำหนดแนวทางการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน จะต้องได้รับยารักษาในระยะเข้มข้นที่มียาฉีด อย่างน้อย 6 เดือน หรือ 4 เดือน หลังเพาะเชื้อไม่พบเชื้อ และระยะต่อเนื่องอีกรวมเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 20 เดือน หลังจากนั้นต่อด้วยระยะต่อเนื่องรวมระยะการรักษาทั้งหมดอย่างน้อย 20 เดือน หรือ 18 เดือน หลังเพาะเชื้อไม่พบเชื้อ และเมื่อทราบผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยา⁵ ต่อมาองค์การอนามัยโลกได้ออกคำแนะนำในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2559 สำหรับผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR-/RR-TB) ที่ไม่เคยได้รับยาแนวที่สองมาก่อน และไม่ดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones ให้พิจารณาการรักษาด้วยสูตรระยะสั้น 9 เดือนชนิดที่มียาฉีดแนวที่สอง (shorter treatment regimen) ซึ่งคือ kanamycin แทนสูตรระยะยาวได้⁶ ต่อมาในเดือนมีนาคม 2562 องค์การอนามัยโลก ได้ออก consolidate guideline สำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยา ให้ใช้ amikacin แทน kanamycin

ในสูตรระยะสั้น [4-6Am-Mfx-Cfz-Eto-Z-E-H (high dose)/5Mfx-Cfz-Z-E]⁷ ในเดือนธันวาคม 2562 องค์การอนามัยโลกมี rapid communication อีกครั้ง ให้ใช้สูตรระยะสั้นชนิดยากินทั้งหมด โดยใช้ bedaquiline แทนยาฉีดในสูตร เนื่องจากมีผลสำเร็จของการรักษามากกว่า และขาดการรักษาน้อยกว่า ต่อมาในเดือนมิถุนายน 2563 ได้ออก consolidate guideline สำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยา โดยให้สูตร shorter all-oral bedaquiline containing regimen [4-6Bdq (6 เดือน) Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5Lfx-Cfz-Z-E] ในผู้ป่วย MDR/RR-TB ซึ่งไม่ดื้อยา fluoroquinolones และไม่เคยได้รับยาแนวที่สองในสูตรยาเกิน 1 เดือน⁸

สำหรับประเทศไทยนั้น ในปีงบประมาณ 2561-2564 กองวัณโรค กรมควบคุมโรค ได้รับงบประมาณสนับสนุนการดำเนินงานจากโครงการกองทุนโลกด้านวัณโรค ในการดำเนินการจัดซื้อยารักษาวัณโรคดื้อยาดัวยสูตรระยะสั้น 9-11 เดือน โดยในปีงบประมาณ 2560-2561 ใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาดัวยสูตรระยะสั้น 9-11 เดือน แบบฉีดที่มี kanamycin เป็นส่วนประกอบหรือ kanamycin-based STR ได้แก่ สูตร 4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-Hhigh dose-E/5 Mfx-Cfx-Z-E และในปีงบประมาณ 2562-2563 องค์การอนามัยโลกได้เปลี่ยนจาก kanamycin เป็น amikacin หรือ amikacin-based STR ได้แก่ สูตร 4-6 Am-Mfx-Pto-Cfz-Z-Hhigh dose-E/5 Mfx-Cfx-Z-E และต่อมาในกลางปีงบประมาณ 2563 เป็นต้นมา ประเทศไทยขยายการใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาระยะสั้น 9-11 เดือน ชนิดยากินทั้งหมดโดยใช้ยา bedaquiline แทนยาฉีดในสูตรยาหรือ bedaquiline-based STR ได้แก่ 4-6Bdq (6 เดือน) Lfx-Cfz-Z-E- Hhigh dose-Eto/5 Lfx-Cfz-Z-E ในผู้ป่วย MDR/RR-TB ที่ไม่ดื้อต่อยา fluoroquinolones และไม่เคยได้รับยาแนวที่สองในสูตรเกิน 1 เดือน เนื่องจากพบว่า มีผลสำเร็จของการรักษามากกว่า และผู้ป่วยมีแนวโน้มในการขาดการรักษาน้อยกว่าในต่างประเทศ⁹

การรักษาวัณโรคดื้อยาในประเทศไทยในอดีต (longer regimen) ที่ใช้ระยะเวลาในการรักษานาน และมีการใช้ยาฉีดในการรักษาร่วมด้วยเป็นระยะเวลา 6-8 เดือน ทำให้ผู้ป่วยได้รับความเจ็บปวดและผลข้างเคียงจากการฉีดยา จึงได้เปลี่ยนมาเป็นการรักษาด้วยสูตรระยะสั้น แต่อย่างไรก็ตาม

ประเทศไทยยังขาดข้อมูลทางด้านการประเมินผลการรักษา ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานทั้ง 3 สูตรการรักษา ได้แก่ สูตรการรักษาวัณโรคดื้อยาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน แบบชนิดที่มี kanamycin หรือ amikacin และชนิดรับประทานด้วยยา bedaquiline ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อ ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาและ อัตราการกลับเป็นซ้ำ ตลอดจนเป็นแนวทางสำหรับแพทย์ ในการเลือกสูตรการรักษา ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน และเพิ่มผลสำเร็จในการรักษาและลดอัตราการตายจากการป่วยเป็นวัณโรคดื้อยา

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อประเมินผลการรักษาของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB) ระหว่างสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน ทั้งแบบชนิดที่มี kanamycin หรือ amikacin และชนิดรับประทานด้วยยา bedaquiline
2. เพื่อศึกษาอัตราการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB) ระหว่างสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน ทั้งแบบชนิดที่มี kanamycin หรือ amikacin และชนิดรับประทานด้วยยา bedaquiline

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยนำข้อมูลทุติยภูมิของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 – 2564 ที่มีผลการรักษาแล้ว และมีผลตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการว่าเป็น MDR/RR-TB โดยไม่ดื้อต่อยา fluoroquinolones และไม่เคยมีประวัติได้รับยาแนวที่สองที่ใช้ในสูตร shorter treatment regimen เป็นเวลานานกว่า 1 เดือน (ยกเว้นมีผลทดสอบว่ายังไวต่อยา) ได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดยแพทย์ตามแนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยา และในการศึกษานี้กองวัณโรคสนับสนุนยาให้ผู้ป่วยด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน ทั้งแบบชนิดที่มี kanamycin หรือ amikacin และชนิดรับประทานด้วยยา bedaquiline และข้อมูลจากโปรแกรมในโปรแกรมฐานข้อมูลวัณโรคแห่งชาติ (National Tuberculosis Information Programmer: NTIP)

นิยามศัพท์ในการศึกษานี้

วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (Multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) หมายถึง วัณโรคที่ดื้อยาอย่างน้อย 2 ขนาน คือ isoniazid (INH) และ rifampicin (R) ร่วมกัน และอาจดื้อยาขนานอื่นๆ ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

Rifampicin-resistant TB (RR-TB) หมายถึง วัณโรคดื้อยา rifampicin และอาจดื้อต่อยาตัวอื่นร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

Shorter treatment regimen (STR) หมายถึง สูตรในการรักษา MDR/RR-TB ที่ใช้ระยะเวลาการรักษา 9-11 เดือน ซึ่งส่วนใหญ่จะกำหนดชนิดยาเป็นมาตรฐานไว้แล้ว

- **Kanamycin based STR** หมายถึง สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน แบบชนิดที่มี kanamycin(Km) ได้แก่ ระยะเข้มข้น ใช้ระยะเวลา 4-6 เดือน ของสูตรยา kanamycin(Km)-moxifloxacin(Mfx)-protionamide(Pto)-clofazimin(Cfz)-pyrazinamide(Z)-isoniazid high dose(INHh)-ethambutol(E) และต่อด้วยระยะต่อเนื่อง ระยะเวลา 5 เดือนของสูตร Mfx-Cfz-Z-E
- **Amikacin based STR** หมายถึง สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน แบบชนิดที่มี amikacin (Am) แทนที่ Km ได้แก่ ระยะเข้มข้น ใช้ระยะเวลา 4-6 เดือน ของ Am-Mfx-Pto-Cfz-Z-INHh-E และต่อด้วยระยะต่อเนื่อง ระยะเวลา 5 เดือนของสูตร Mfx-Cfz-Z-E
- **Bedaquiline based STR** หมายถึง สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน ได้แก่ สูตรระยะเข้มข้นที่มียา bedaquiline (Bdq) ระยะเวลา 4-6 เดือน ของ Bdq-Mfx-Pto-Cfz-Z-INHh-E และต่อด้วยระยะต่อเนื่อง ระยะเวลา 5 เดือนของสูตร Mfx-Cfz-Z-E

ผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษา

(1) รักษาสำเร็จ (treatment success) คือผลรวมของการรักษาหาย (cured) และรักษาครบ (treatment completed) โดยที่

- รักษาหาย (cured) หมายถึง ผู้ป่วย RR/MDR-TB/ (pre)XDR-TB รักษาครบกำหนด โดยไม่มีหลักฐานว่าล้มเหลว และมีผลเพาะเลี้ยงเชื้อเป็นลบ (culture negative) อย่างน้อย 3 ครั้ง (ห่างกันไม่น้อยกว่า 30 วัน) ติดต่อกันในระยะต่อเนื่อง

- รักษาครบ (treatment completed) หมายถึง ผู้ป่วย RR/MDR-TB/(pre)XDR-TB รักษาครบกำหนด โดยไม่มีหลักฐานว่าล้มเหลว แต่ไม่มีผลเพาะเลี้ยงเชื้อ หรือมีผลเพาะเลี้ยงเชื้อเป็นลบอย่างน้อย 3 ครั้งในระยะต่อเนื่อง

(2) รักษาล้มเหลว (treatment failed) หมายถึง ผู้ป่วย ที่ยุติการรักษา หรือมีความจำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยา อย่างน้อย 2 ขนาน

(3) ตาย (died) หมายถึง ผู้ป่วยตายด้วยสาเหตุใดๆ ระหว่างการรักษา

(4) ขาดยา (lost to follow-up) หมายถึง ผู้ป่วยเริ่ม รักษาและต่อมาขาดยาติดต่อกันอย่างน้อย 2 เดือน

(5) โอนออก (transferred out) หมายถึง ผู้ป่วยที่โอน ออกไปรักษาที่สถานพยาบาลอื่นและไม่ทราบผลการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรค ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) หาจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด วิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง โดยใช้สถิติ chi-square, Fisher's exact test ตามความเหมาะสมของการกระจายตัวของข้อมูล กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ($p < 0.05$) โดยแบ่งสูตรยาระยะสั้นเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ แบบฉีดที่มี kanamycin หรือ amikacin และชนิดรับประทานด้วยยา bedaquiline การวิเคราะห์ผลการรักษาสำเร็จและไม่สำเร็จด้วยสมการถดถอยโลจิสติกส์ (logistic regression) เปรียบเทียบระหว่าง สูตรยา kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR โดยใช้ สูตรยา kanamycin-based STR อ้างอิง

ผลการศึกษา

จากตารางที่ 1 การศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2560-2564 ด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน รวมทั้งหมด 497 รายที่มีผลการรักษาแล้ว แบ่งเป็นผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ได้รับยา kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR จำนวน

110 ราย (ร้อยละ 22.1), 254 ราย (ร้อยละ 51.1) และ 113 ราย (ร้อยละ 26.8) ตามลำดับ โดยในปีงบประมาณ 2560 และ 2561 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้สูตรยาระยะสั้นที่มี kanamycin ในปีงบประมาณ 2560 จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 32.7) และปีงบประมาณ 2561 จำนวน 74 ราย (ร้อยละ 67.3) ตามลำดับ รวม 110 ราย

จำนวนผู้ป่วยที่ใช้สูตรยาระยะสั้นที่มี amikacin สำหรับปีงบประมาณ 2562 และ 2563 จำนวน 134 ราย (ร้อยละ 52.8) และ 120 ราย (ร้อยละ 47.2) ตามลำดับ รวมทั้งสิ้น 254 ราย และจำนวนผู้ป่วยที่ใช้สูตรยาระยะสั้นที่มี bedaquiline ในปีงบประมาณ 2563 และ 2564 จำนวน 116 ราย (ร้อยละ 88.0) และ 16 ราย (ร้อยละ 12.0) ตามลำดับ รวม 133 ราย

ตารางที่ 1. จำนวนผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ที่รักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน จำแนกตาม ปีงบประมาณ 2560 - 2564

ปีงบประมาณ พ.ศ.	สูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน (STR) (จำนวนทั้งหมด=497 ราย)		
	Kanamycin จำนวน (ร้อยละ)	Amikacin จำนวน (ร้อยละ)	Bedaquiline จำนวน (ร้อยละ)
2560	36 (32.7)	0 (0)	0 (0)
2561	74 (67.3)	0 (0)	0 (0)
2562	0 (0)	134 (52.8)	0 (0)
2563	0 (0)	120 (47.2)	117 (88.0)
2564	0 (0)	0 (0)	16 (12.0)
รวม	110 (100)	254 (100)	133 (100)

จากตารางที่ 2 ผลการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ที่รักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน ในปีงบประมาณ 2560-2564 พบว่า โดยรวม เป็นเพศชาย 368 ราย คิดเป็นร้อยละ 74 เพศหญิง 129 ราย คิดเป็นร้อยละ 26 ในสูตรยา kanamycin-based STR แบ่งเป็นเพศชาย 85 ราย คิดเป็นร้อยละ 77.3 เพศหญิง 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.7 สำหรับสูตร amikacin-based STR แบ่งเป็นเพศชาย 194 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.4 เพศหญิง 60 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.6 และสูตร bedaquiline-based STR แบ่ง

เป็นเพศชาย 89 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.9 เพศหญิง 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 26 ซึ่งลักษณะทางเพศระหว่าง 3 กลุ่มนี้ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

อายุเฉลี่ย (mean±SD) ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ที่รักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือนคือ 46.8±4.5 46.7±14.5 และ 48.8±15 ปี ตามลำดับ อายุเฉลี่ยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) การแบ่งช่วงกลุ่มอายุตามองค์การอนามัยโลก โดยรวมทั้งหมดพบว่า ช่วงอายุระหว่าง 45-54 ปี มีจำนวนมากที่สุด ร้อยละ 26.0 รองลงมาคือช่วงอายุระหว่าง 35-44 ปี คิดเป็นร้อยละ 22.5 และช่วงระหว่าง 11-24 ปี มีจำนวนน้อยที่สุด ร้อยละ 5.2 ซึ่งกลุ่มอายุของยาทั้ง 3 กลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

ประเภทการดื้อยา พบว่ามีจำนวนผู้ป่วย MDR-TB และ RR-TB คิดเป็น 436 ราย (ร้อยละ 87.7) และ 61 ราย (ร้อยละ 12.3) ตามลำดับ ซึ่งในกลุ่ม kanamycin-based STR มีผู้ป่วย MDR-TB มากที่สุด คิดเป็น 107 ราย (ร้อยละ 97.3) รองลงมาเป็น amikacin-based STR คิดเป็น 217 ราย (ร้อยละ 85.4) และน้อยที่สุด bedaquiline-based STR คิดเป็น 112 ราย (ร้อยละ 84.3) โดย 3 กลุ่มนี้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

ชนิดของอวัยวะที่เป็นวัณโรค พบว่า อวัยวะเป็นวัณโรคคือ วัณโรคปอดมากที่สุด คิดเป็นจำนวน 487 ราย (ร้อยละ 98.0) รองลงมาเป็น วัณโรคนอกปอด คิดเป็นจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 1.2) และวัณโรคในและนอกปอดร่วมกันคิดเป็นจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 0.8) โดยชนิดของอวัยวะที่เป็นวัณโรคระหว่างผู้ที่ได้รับยาสูตรระยะสั้นของ 3 กลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา ปี พ.ศ. 2560-2564 จำแนกตามสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยา ระยะสั้น 9-11 เดือน

ลักษณะ	สูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน (STR)				p-value
	Kanamycin (N=100) จำนวน (ร้อยละ)	Amikacin (N=254) จำนวน (ร้อยละ)	Bedaquiline (N=133) จำนวน (ร้อยละ)	รวม (N=497) จำนวน (ร้อยละ)	
เพศ					
- ชาย	85 (77.3)	194 (76.4)	89 (66.9)	368 (74)	0.089
- หญิง	25 (22.7)	60 (23.6)	44 (33.1)	129 (26)	
อายุเฉลี่ย ปี (Mean±SD)	46.8±4.5	46.7±14.5	48.8±15	47.3±14.7	0.38
กลุ่มอายุ					0.771
ช่วง 11-24 ปี	7 (6.4)	15 (5.9)	4 (3)	26 (5.2)	
ช่วง 25-34 ปี	15 (13.6)	38 (15)	22 (16.5)	75 (15.1)	
ช่วง 35-44 ปี	24 (21.8)	57 (22.4)	31 (23.3)	112 (22.5)	
ช่วง 45-54 ปี	33 (30)	66 (26)	30 (22.6)	129 (26.0)	
ช่วง 55-64 ปี	22 (20)	49 (19.3)	25 (18.8)	96 (19.3)	
ช่วง 65 ปีขึ้นไป	9 (8.2)	29 (11.4)	21 (15.8)	59 (11.9)	
ประเภทการดื้อยา					< 0.001*
RR-TB	3 (2.7)	37 (14.6)	21 (15.8)	61 (12.3)	0.505
MDR-TB	107 (97.3)	217 (85.4)	112 (84.3)	436 (87.7)	
อวัยวะ					
ปอด	110 (100)	248 (97.6)	129 (97)	487 (98.0)	0.505
นอกปอด	0 (0)	3 (1.2)	3 (2.3)	6 (1.2)	
ในและนอกปอด	0 (0)	3 (1.2)	1 (0.8)	4 (0.8)	

* $p < 0.05$: มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ผลการรักษาจำแนกตามสูตรยาพบว่า การรักษาสำเร็จ (treatment success) ของสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาระยะสั้น 9-11 เดือน ในสูตร kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR มีจำนวน 76 ราย (ร้อยละ 69.1), 210 ราย (ร้อยละ 82.7) และ 117 ราย (ร้อยละ 88) ตามลำดับ อัตราการตาย (died) ในสูตร kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR คิดเป็นจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 11.8), 23 ราย (ร้อยละ 9.1) และ 9 ราย (ร้อยละ 6.8) ตามลำดับ

ในสูตร kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR พบว่า การรักษาล้มเหลว (treatment failed) คิดเป็น 10 ราย (ร้อยละ 9.1), 13 ราย (ร้อยละ 5.1) และ 5 ราย (ร้อยละ 3.8) ตามลำดับ สำหรับอัตราการขาดยา (loss to follow-up) คิดเป็น 10 ราย (ร้อยละ 9.1), 7 ราย (ร้อยละ 2.8) และ 2 ราย (ร้อยละ 1.5) ตามลำดับ การโอนออก (transfer out) คิดเป็น 1 ราย (ร้อยละ 0.9), 1 ราย (ร้อยละ 0.4) และ 0 ราย (ร้อยละ 0) ตามลำดับ

สรุป การรักษาวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB สูตรยา ระยะสั้น 9-11 เดือน พบว่า ผลการรักษาประเภทการรักษา สำเร็จ (treatment success) ของ bedaquiline-based STR สูงที่สุด และมีการตาย (died) ขาดยา (loss to follow-up) และล้มเหลว (treatment failed) ต่ำที่สุด เมื่อทดสอบทางสถิติ พบว่าประเภทของผลการรักษามีความแตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.017$)

ตารางที่ 3. ผลการรักษาของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา ปี พ.ศ. 2560-2564 จำแนกตามสูตรยารักษา วัณโรคดื้อยา ระยะสั้น 9-11 เดือน (STR)

ประเภทผลการ รักษา	สูตรยา ระยะสั้น 9-11 เดือน (STR)			การทดสอบ ทางสถิติ	P-value
	Kanamycin จำนวน (ร้อยละ)	Amikacin จำนวน (ร้อยละ)	Bedaquiline จำนวน (ร้อยละ)		
รักษาสำเร็จ (Treatment success)	76 (69.1)	210 (82.7)	117 (88)	Fisher's exact test	0.017
ตาย (Died)	13 (11.8)	23 (9.1)	9 (6.8)		
ล้มเหลว (Treatment failed)	10 (9.1)	13 (5.1)	5 (3.8)		
ขาดยา (Lost to follow-up)	10 (9.1)	7 (2.8)	2 (1.5)		
โอนออก (Transferred out)	1 (0.9)	1 (0.4)	0 (0)		
รวม	110 (100)	254 (100)	133 (100)		

เมื่อนำข้อมูลของผลการรักษาของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา จากตารางที่ 3 มาแบ่งเป็น 2 ประเภท (Binary outcomes) คือ 1. รักษาสำเร็จ (treatment success) และ 2. รักษา ไม่สำเร็จ (unsuccessful treatment) คือผลรวมของจำนวน ผู้ป่วยที่มีผลการรักษาอื่นๆนอกเหนือจากการรักษาสำเร็จ นำ มาวิเคราะห์ด้วยผลถดถอยโลจิสติกส์ (logistic regression) เปรียบเทียบระหว่าง สูตรยา kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR โดยใช้ สูตรยา kanamycin-based STR อ้างอิง (reference) เนื่องจากเป็นสูตรแรกที่องค์การ อนามัยโลกประกาศให้ใช้

ผลการวิเคราะห์เป็นดังนี้ การใช้สูตร amikacin-based STR มีโอกาสที่จะรักษาสำเร็จมากกว่า 2.1 เท่า (95% CI: 1.3-3.6) เมื่อเทียบกับการใช้สูตร kanamycin-based STR และการใช้สูตร bedaquiline-based STR มีโอกาสที่จะรักษา

สำเร็จมากกว่า 3.3 เท่า (95% CI: 1.7-6.3) เมื่อเทียบกับการ ใช้สูตร kanamycin-based STR (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. ผลวิเคราะห์การรักษาสำเร็จ (treatment success) จากผลถดถอยโลจิสติกส์ (Logistic regression) เปรียบเทียบระหว่าง สูตรยา kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR

STR	รักษาสำเร็จ (Treatment success)	รักษาไม่สำเร็จ (Unsuccessful treatment)	OR	95% CI	P-value
Ref: Kanamycin	76 (69.1)	34 (30.9)	1		
Amikacin	210 (82.7)	44 (17.3)	2.1	1.3-3.6	<0.05
Bedaquiline	117 (88)	16 (12)	3.3	1.7-6.3	<0.001

จากการติดตามการรักษาของผู้ป่วยวัณโรคที่รักษา สำเร็จตั้งแต่เริ่มรักษาจนถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2564 ในสูตร kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR จำนวน 76, 210 และ 117 คน ตามลำดับ อัตราการ กลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา amikacin-based STR มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 1.4 รองลงมาเป็นสูตร kanamycin-based STR คิดเป็นร้อยละ 1.3 และยังไม่พบ ผู้ป่วยกลับมาเป็นซ้ำในสูตร bedaquiline-based STR คิด เป็นร้อยละ 0 เมื่อคำนวณระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำพบ ว่า ในผู้ป่วย 1 รายที่กลับมาเป็นซ้ำจากการได้รับสูตรยา kanamycin-based STR คิดเป็นระยะเวลา 16 เดือน และ ระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำของสูตรยา amikacin-based STR ใน 3 ราย พบว่าใช้ระยะเวลา 4, 5 และ 12 เดือน (เฉลี่ย 7 เดือน) (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5. จำนวนและร้อยละผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่กลับเป็นซ้ำที่ใช้สูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน (STR)

ประเภท	จำนวนผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำที่ใช้สูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน (STR)		
	Kanamycin (N=76) จำนวน (ร้อยละ)	Amikacin (N=210) จำนวน (ร้อยละ)	Bedaquiline (N=117) จำนวน (ร้อยละ)
ไม่กลับเป็นซ้ำ (No relapse)	75 (98.7)	207 (98.6)	117 (100)
กลับเป็นซ้ำ (Relapse)	1 (1.3)	3 (1.4)	0 (0)
ระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำ	16 เดือน	4, 5, 12 เดือน (เฉลี่ย 7 เดือน)	NA

อภิปราย

จากผลการศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาประเภท MDR/RR-TB ด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน (shorter regimen) 3 สูตรยา ตั้งแต่ปีงบประมาณ พ.ศ. 2560-2564 มีจำนวน 110, 254 และ 133 ราย ตามลำดับ รวมทั้งหมด 497 ราย ลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ปี พ.ศ. 2560-2564 พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ถึงร้อยละ 74 ในขณะที่เป็นเพศหญิงร้อยละ 26 คิดเป็นสัดส่วน เพศชายต่อเพศหญิง เท่ากับ 2.9:1 ซึ่งสัดส่วนมากกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ยังไวต่อยา ซึ่งมีสัดส่วน เพศชายต่อเพศหญิง 2:1 เท่า¹⁰ และสัดส่วนนี้ใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศเนปาล¹¹ แต่อย่างไรก็ตาม เพศไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 3 สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาระยะสั้น 9-11 เดือน นอกจากนี้ พบว่า อายุเฉลี่ย (Mean±SD) ของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ที่รักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน ทั้งแบบฉีดที่มี kanamycin หรือ amikacin และชนิดรับประทานด้วยยา bedaquiline ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุระหว่าง 45-54 ปี และชนิดของอวัยวะที่เป็นวัณโรค พบว่า อวัยวะที่เป็นวัณโรคคือ วัณโรคปอดมากที่สุด คิดเป็น ร้อยละ 98.0 ส่วนประเภทการดื้อยา พบว่า มีจำนวนผู้ป่วย MDR-TB ในสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือนแบบฉีดที่มี kanamycin มากที่สุด ร้อยละ 97.3 ในขณะที่สูตร amikacin และ bedaquiline มีผู้ป่วยประเภท MDR-TB ร้อยละ 85.4 และ 84.3 ตามลำดับ ($p<0.05$) อาจเนื่องจาก

ในขณะนั้นเทคโนโลยีค้นหา RR-TB ยังไม่แพร่หลายในช่วงแรก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงเป็น MDR-TB ที่เข้าสู่อการรักษาด้วยสูตรยา STR

ผลการรักษาสำเร็จ (treatment success) ของสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาระยะสั้น 9-11 เดือน ในสูตร kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR คิดเป็นร้อยละ 69.1, 82.7 และ 88 ตามลำดับ ผลการรักษาสำเร็จทุกสูตรสูงกว่ารายงานวัณโรคระดับโลก โดยองค์การอนามัยโลก (WHO, Global Tuberculosis Report 2020) ในปี พ.ศ. 2561 ที่มีเพียงร้อยละ 62.9 และในแต่ละภูมิภาคอัตราการรักษาสำเร็จแตกต่างกันไปตั้งแต่ร้อยละ 56 ถึง 69 ในยุโรปและแอฟริกา สำหรับประเทศไทย มีผลการรักษาสำเร็จในกลุ่มผู้ป่วยประเภท MDR/RR-TB คิดเป็นร้อยละ 63¹² โดยผลการรักษาสำเร็จของสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาระยะสั้น 9-11 เดือนในการศึกษานี้ ทำให้การรักษาผู้ป่วยวัณโรคประเภท MDR/RR-TB มีโอกาสที่รักษาสำเร็จมากขึ้น

สำหรับผลการรักษาสำเร็จของ kanamycin-based STR ในการศึกษานี้ใกล้เคียงกับประเทศอินโดนีเซีย (ร้อยละ 64.5)³ และยิ่งต่ำกว่าเมื่อเทียบการศึกษาจากประเทศบังกลาเทศและประเทศเนปาล ที่มีผลการรักษาสำเร็จ ที่เป็นยาฉีดกลุ่ม aminoglycosides (kanamycin/amikacin) ร้อยละ 87.9 และ 79.6 ตามลำดับ¹¹⁻¹³ แต่ผลการรักษาสำเร็จของ amikacin-based STR ในการศึกษานี้ยังสูงกว่า (ร้อยละ 82.7) สูงกว่าประเทศเนปาล¹¹

ในการวิจัยด้วยวิธีการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขต (scoping reviews) เมื่อปี พ.ศ. 2564 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของสูตรยาระยะสั้น (STR) ที่มียาฉีด kanamycin และสูตรยาชนิดรับประทาน ที่มี bedaquiline เป็นส่วนประกอบ ผลการศึกษาพบว่า bedaquiline มีประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรคดื้อยาสูงและมีประโยชน์ที่จะนำมาใช้ในสูตรยา STR ในขณะที่ kanamycin ประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรคดื้อยาที่ด้อยกว่า¹⁴ หากเปรียบเทียบผลสำเร็จของการรักษาในประเทศตองโก เมื่อปี พ.ศ. 2564 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อผลในการรักษาในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ใช้ยา bedaquiline แทนการใช้ยา kanamycin ผลการศึกษาพบว่า มีอัตราการ

รักษาสำเร็จถึงร้อยละ 89.75¹⁵ ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาในครั้งนี้

สำหรับผลการรักษาประเภทเสียชีวิต (died) ระหว่างการรักษาวัณโรคด้วยสูตรยา bedaquiline, amikacin, kanamycin -based STR คิดเป็นร้อยละ 6.8, 9.1 และ 11.8 ตามลำดับ ซึ่งพบว่าอัตราเสียชีวิตของสูตร bedaquiline-based STR น้อยที่สุด (ร้อยละ 6.8) ใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศคองโก มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการรักษาด้วยสูตรระยะสั้นที่ใช้ bedaquiline มีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 7.7¹⁵ นอกจากนี้ผลการศึกษาในประเทศไนเจอร์ พบว่า อัตราการเสียชีวิตในระหว่างการใช้สูตรยา kanamycin-based STR พบร้อยละ 9.2¹⁶ และประเทศกินี ร้อยละ 15.3¹⁷ ในขณะที่การศึกษาจากประเทศปากีสถานพบการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่รักษาด้วย amikacin-based STR ร้อยละ 9.9¹⁸ จากผลจากการวิเคราะห์ด้วยผลสมการถดถอยโลจิสติกส์ (Logistic regression) พบว่า การใช้ bedaquiline-based STR มีโอกาสที่จะรักษาสำเร็จมากกว่าสูตร kanamycin-based STR เท่ากับ 3.3 เท่า (95%CI: 1.7-6.3) คล้ายกับวิธีการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขต (Scoping reviews) พบว่า bedaquiline มีประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรคด้วยยาสูงและมีประโยชน์ที่จะนำมาใช้ในสูตรยา STR ในขณะที่ kanamycin ประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรคด้วยยาที่ด้อยกว่า¹⁴

การกลับเป็นซ้ำของการสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน จากสูตรยา kanamycin, amikacin และ bedaquiline-based STR พบร้อยละ 1.4, 1.3 และ 0 ตามลำดับ การศึกษาก่อนหน้านี้ ในประเทศเนปาล ติดตามการกลับเป็นซ้ำจากการใช้สูตรยา kanamycin-based STR ในเดือนที่ 6 และ 12 พบว่ามีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ คิดเป็นร้อยละ 0.5 และ 2.4 ตามลำดับ¹¹ ในขณะที่ประเทศไนเจอร์ พบการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 1.9¹⁶ อย่างไรก็ตามข้อมูลของการกลับเป็นซ้ำจากการใช้สูตรยา amikacin และ bedaquiline-based STR มีค่อนข้างจำกัด¹⁹

สำหรับระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำหลังจากรักษาสำเร็จของสูตรยา kanamycin-based STR คิดเป็นระยะเวลา 16 เดือน และระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำของสูตรยา

amikacin-based STR พบว่า ใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 7 เดือน ผู้ป่วยวัณโรคด้วยยา MDR/RR-TB จากการติดตามการรักษาของผู้ป่วยวัณโรคที่รักษาสำเร็จตั้งแต่เริ่มรักษาจนถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2564 ระยะเวลาในการติดตามของแต่ละสูตรยาไม่เท่ากัน โดย kanamycin amikacin และ bedaquiline-based STR ใช้เวลาติดตามโดยประมาณ 3 ปี, 1 ปี และยังไม่ถึงปี ทั้งนี้เกิดการเปลี่ยนสูตรยาตามแนวทางของประเทศไทยและคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก โดยเฉพาะสูตรยา bedaquiline-based STR ยังคงต้องติดตามต่อไปในอนาคตเนื่องจากในขณะนี้ยังไม่มีผู้ป่วยรายใดที่กลับเป็นซ้ำ

การเปลี่ยนแปลงของการรักษาวัณโรคด้วยยาในช่วงระยะเวลา 5 ปี จากเดิมต้องใช้ระยะเวลาในการรักษา 18-20 เดือน เปลี่ยนมาเป็นการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้นแบบมียานัด (kanamycin หรือ amikacin) และเปลี่ยนมาเป็นการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้นแบบชนิดรับประทานทั้งหมด 9-11 เดือน⁸ ภายใต้การดำเนินงานของกองวัณโรค กรมควบคุมโรค นั้น ได้มีนโยบายการเปลี่ยนแปลงด้านการรักษาผู้ป่วยวัณโรคด้วยยา ทำให้ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยวัณโรคด้วยยาหลายขนานได้มีการพัฒนาทั้งเรื่องยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง สูตรการรักษาที่มีระยะเวลารักษาสั้นลงด้วยการขับเคลื่อนของกลไกของคณะผู้เชี่ยวชาญวัณโรคด้วยาระดับประเทศ และการสนับสนุนการดำเนินงานจากโครงการกองทุนโลกด้านวัณโรค ในการดำเนินการจัดซื้อยารักษาวัณโรคด้วยยาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือนทั้งชนิดฉีดและรับประทาน ปัจจุบัน สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้อนุมัติเบิกจ่ายยาสูตรระยะสั้น 9-11 เดือนชนิดรับประทานแล้ว ซึ่งทำให้การเข้าถึงสูตรยานี้ง่ายขึ้น ผู้ป่วยมีโอกาสหายมากขึ้นโดยใช้ระยะเวลาที่สั้นลง ถือว่าประสบความสำเร็จทางด้านการผลักดันด้านนโยบายของการดำเนินงานด้านวัณโรคด้วยยา โดยเฉพาะเรื่องสิทธิประโยชน์ในการรักษาอีกด้วย อย่างไรก็ตาม การควบคุมติดตามการรักษาเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากหากรักษาไม่สำเร็จ อาจเกิดเชื้อดื้อยาที่รุนแรงขึ้นได้ในอนาคต

สรุปผลการศีกษา

ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ที่รักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9-11 เดือน (shorter treatment regimen) 3 สูตรยา ทั้งแบบฉีดที่มี kanamycin หรือ amikacin และยา bedaquiline ตั้งแต่ปีงบประมาณ พ.ศ. 2560-2564 มี รวมทั้งหมด 497 ราย ผลการศีกษาค้างนี้พบว่าสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาระยะสั้น 9-11 เดือนได้ประสิทธิภพที่ดี โดยสูตรยา bedaquiline-based STR มีผลการรักษาสำเร็จสูงที่สุด และมีการตาย ขาดยา และล้มเหลว ต่ำที่สุดและยังไม่มีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ อย่งไรก็ตามควรเฝ้าระวังติดตามกลับเป็นซ้ำและการดื้อยาทุกปี

ข้อเสนอแนะ

1. ส่งเสริมและผลักดันนโยบายการใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาระยะสั้นชนิดรับประทาน ตามคำแนะนำขององค์นามัยโลกให้ครอบคลุมกับผู้ป่วย MDR/RR-TB เพื่อเพิ่มผลการรักษาสำเร็จสำหรับวัณโรคดื้อยาให้สูงขึ้น
2. ประชาสัมพันธ์ ถ่ายทอดองค์ความรู้ไปยังหน่วยงานรัฐ โรงพยาบาลต่างๆ ให้ทราบทั่วถึงให้มากขึ้น เรื่องการใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาระยะสั้นชนิดรับประทาน เนื่องจากได้ผลการรักษาที่ดีและระยะเวลาในการรักษาสั้นลง
3. การติดตามกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่รักษาหายแล้วนั้น ควรติดตามโดยการถ่ายภาพรังสีทรวงอกอย่างน้อยทุก 1 ปี เพราะในขณะนี้ยังถือเป็นระยะเวลาที่สั้นจะบอกได้ยังไม่มีผู้ป่วยรายใดเป็นซ้ำ โดยเฉพาะสูตรยาระยะสั้นชนิดรับประทาน

ข้อจำกัดของการศีกษา

1. การศีกษาค้างนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective study ดังนั้นข้อมูลเป็นข้อมูลในระบบบันทึกการขึ้นทะเบียน และผลการรักษาเท่านั้น ไม่ได้รวบรวมรายละเอียดของสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา เหตุผลการขาดยา การล้มเหลวของการรักษา ผู้วิจัยแนะนำว่าในการศีกษาค้างต่อไปควรบันทึกและวิเคราะห์ข้อมูลส่วนนี้ด้วย จะมีประโยชน์อย่งยิ่งในการพัฒนาการรักษาวัณโรคดื้อยา

2. การวิเคราะห์ด้วย logistic regression เปรียบเทียบระหว่างสูตรยา kanamycin , amikacin และ bedaquiline-based STR เท่านั้น จากผลการศีกษาออกมาตึระดับหนึ่งแต่เนื่องจากยังไม่ได้นำตัวแปรวิเคราะห์ร่วมในโมเดล เพราะการศีกษาค้างนี้ไม่ได้ศีกษาเรื่องปัจจัยของการรักษาสำเร็จ ในการศีกษาค้างนี้ควรศีกษาปัจจัยของการรักษาสำเร็จด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคณะผู้เชี่ยวชาญวัณโรคดื้อยาระดับประเทศ และระดับเขต 1-12 ที่ช่วยผลักดันนโยบายและแนะนำให้จัดทำงานวิจัยนี้ขึ้นมา ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่กองวัณโรค แพทย์ เภสัชกร เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค และเจ้าหน้าที่เกี่ยวข้องในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคทุกท่าน ที่มีส่วนทั้งทางตรงและทางอ้อม ในการสนับสนุนทำให้การศีกษาค้างนี้บรรลุวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้

เอกสารอ้างอิง

1. Global tuberculosis programme [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/lymphatic-filariasis/morbidity-management-and-disability-prevention/global-tuberculosis-programme>.
2. ปิยะพร มนต์ชาติรี, กาญจนา ช่างแก้ว. วัณโรคดื้อยาหลายขนานและคำรักษาในคลินิกวัณโรคโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา พ.ศ. 2556-2558. ว.กรมควบคุมโรค 2563; 46(2):173-84.
3. Soeroto AY, Nurhayati RD, Purwiga A, et al. Factors associated with treatment outcome of MDR/ RR-TB patients treated with shorter injectable based regimen in West Java Indonesia. PLoS ONE 2022; 17(1): e0263304.

4. Weiss P, Chen W, Cook VJ, Johnston JC. Treatment outcomes from community-based drug resistant tuberculosis treatment programs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2014; 14:333.
5. กรมควบคุมโรค. สำนักวัณโรค. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ พ.ศ. 2556. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2556.
6. World Health Organization. The Shorter MDR-TB Regimen [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 24]. Available from: https://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf.
7. World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-CDS-TB-2018.18>.
8. World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 24]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2019/WHO_RapidCommunicationMDR_TB2019.pdf?ua=1.
9. กรมควบคุมโรค. กองวัณโรค. แนวทางการเลือกใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยา ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2563. กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2563.
10. กรมควบคุมโรค. กองวัณโรค. รายงานการดำเนินงานวัณโรคของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2559 - 2563. กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2564.
11. Koirala S, Shah NP, Pyakurel P, *et al*. High success and low recurrence with shorter treatment regimen for multidrug-resistant TB in Nepal. *Public Health Action* 2021 Nov 1; 11(1):38–45.
12. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 June 25]. 232 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
13. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, *et al*. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:684–92.
14. Singh L, Mathibe LJ, Bangalee V. The efficacy of bedaquiline versus kanamycin in multi-drug resistant tuberculosis: a systematic scoping review. *Health SA* 2021; 26:1708.
15. Kashongwe IM, Anshambi N, Maingowa N, *et al*. Use of Bedaquiline as replacement for aminoglycosides in the shorter regimen for multidrug-resistant tuberculosis patients with hearing loss: A Report of 39 cases in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *J Pulm Respir Med* 2020; 10:1–6.
16. Piubello A, Souleymane MB, Hassane-Harouna S, *et al*. Management of multidrug-resistant tuberculosis with shorter treatment regimen in Niger: Nationwide programmatic achievements. *Respir Med* 2020; 161:105844.
17. Hassane-Harouna S, Cherif G-F, Ortuno-Gutierrez N, *et al*. Better programmatic outcome with the shorter regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Guinea: a retrospective cohort study *PLoS ONE* 2020 Aug 10; 15(8):e0237355.
18. Wahid A, Ahmad N, Ghafoor A, *et al*. Effectiveness of shorter treatment regimen in multidrug-resistant tuberculosis patients in Pakistan: a multicenter retrospective record review. *Am J Trop Med Hyg* 2021; 104:1784–91.
19. Mase S, Chorba T, Parks S, *et al*. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the United States. *Clin Infect Dis* 2020; 71:1010–6.

Division of Tuberculosis, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

In conclusion, the result of the 9-11month shorter regimen for multi-drug or rifampicin resistant tuberculosis treatment regimen showed the good benefit. In particular, the bedaquiline-based STR had the highest treatment success rate while the lowest died rate, lost-to-follow up and failure, and no relapse. Therefore, the use of a STR as recommended by the World Health Organization on MDR/RR-TB patients can increase treatment success rate. Moreover, relapse and drug resistance should be annually monitored.



ประสิทธิภาพของ Xpert MTB/RIF® Ultra กับการตรวจพบเชื้อวัณโรค ในประเทศไทย

วัลยา สิทธิ วท.ม.
สายใจ สมบัติการ วท.ม.
วรรณนิศา เทพรงค์ทอง พย.บ.
ผลิน กมลวิทย์ พ.บ.

กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่มีความสำคัญและเป็นปัญหาสาธารณสุข ปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีการตรวจหาเชื้อวัณโรคหลายวิธี การตรวจวินิจฉัยด้วย Xpert เป็นวิธีที่สะดวก รวดเร็ว เป็นระบบ close system ที่ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อต่ำสามารถใช้ตรวจได้ในห้องปฏิบัติการที่มีความปลอดภัยเทียบเท่ากับการตรวจเสมียร์เสมหะ และได้รับมาตรฐานรับรองจากองค์การอนามัยโลก กองวัณโรค ได้รับการสนับสนุนงบประมาณจากกองทุนโลกต่อเนื่องมาเป็นเวลาหลายปี รวมทั้งการพัฒนาห้องปฏิบัติการวัณโรคในประเทศไทยให้สามารถตรวจวินิจฉัยวัณโรคได้ด้วยวิธีอณูชีววิทยาที่มีความรวดเร็วและมีความแม่นยำสูง เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษารวดเร็ว และยังเป็นการควบคุมการแพร่กระจายเชื้อในชุมชน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ Xpert MTB/RIF® Ultra ตรวจวินิจฉัยวัณโรคเทียบกับการตรวจด้วยวิธีเสมียร์ ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ขึ้นทะเบียนรักษาในปีงบประมาณ 2564 ในประเทศไทย ผลการศึกษาพบว่า การวินิจฉัยโดยการตรวจด้วยวิธีเสมียร์และวิธีอณูชีววิทยา Xpert MTB/RIF® Ultra จำนวน 17,613 ราย ให้ผลตรงกันทั้งสองเทคนิค 8,004 ราย ร้อยละ 45.5 ส่วน Xpert MTB/RIF® Ultra พบตรวจพบเชื้อวัณโรค แต่เสมียร์ลบ 9,311 ราย ร้อยละ 52.9 และ Xpert MTB/RIF® Ultra ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรค แต่เสมียร์บวก 298 ราย ร้อยละ 1.7 ในกลุ่มประชากรหลักที่มีความเสี่ยงต่อวัณโรค (key populations) ที่ผลเสมียร์เป็นลบพบว่าการใช้ Xpert MTB/RIF® Ultra ช่วยในการวินิจฉัยเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 54.0 และพบข้อแตกต่างชัดเจนว่า Xpert MTB/RIF® Ultra สามารถตรวจพบผู้ป่วยเพื่อเข้าสู่ระบบการรักษาถึงร้อยละ 18.9 ในขณะที่เสมียร์ AFB พบเพียงแค่ร้อยละ 5.1 การตรวจด้วยวิธีอณูชีววิทยาทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยวัณโรคเข้าถึงการวินิจฉัยที่รวดเร็ว เป็นประโยชน์กับหน่วยบริการระดับโรงพยาบาลที่เป็นด่านแรกในการคัดกรองผู้ป่วย

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคที่ยังเป็นปัญหาสำหรับประเทศไทย ที่มีผู้ป่วยรายใหม่จำนวนมากและอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง อุบัติการณ์วัณโรคในปี 2562 จำนวน 150 ต่อประชากรแสนคน คาดประมาณผู้ป่วยวัณโรครายใหม่

จำนวน 105,000 ราย และผู้เสียชีวิตจากวัณโรค 11,000 ราย แต่พบผู้ติดเชื้อวัณโรครายใหม่และกลับเป็นซ้ำเพียง 87,789 ราย บ่งถึงว่ายังมีผู้ป่วยวัณโรคที่ค้นไม่พบอีกกว่า 17,000 ราย¹

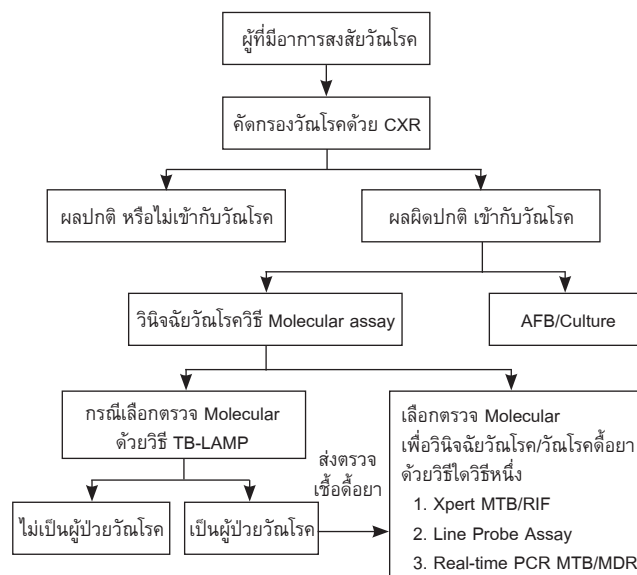
การยุติวัณโรคประเทศไทย มีเป้าหมายในการขยาย การเข้าถึงและการนำประชากรกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการ ติดเชื้อวัณโรคเข้าสู่บริการตรวจวินิจฉัยและรักษาวัณโรค ในสถานบริการสาธารณสุข ด้วยการดำเนินงานอย่างเป็น ระบบเพื่อการค้นหาผู้ป่วยวัณโรค และวัณโรคดื้อยาที่ รวดเร็วด้วยวิธีที่มีความแม่นยำสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม ผู้ติดเชื้อเอชไอวี (PLHIV) กลุ่มประชากรข้ามชาติ (migrants) กลุ่มผู้ต้องขัง (prisoners) กลุ่มผู้สูงอายุ (elderly) และกลุ่ม ผู้สัมผัสวัณโรคร่วมบ้าน (household contacts) การค้นหา ผู้ป่วยวัณโรคส่วนใหญ่อาศัยการตรวจคัดกรองแบบตั้งรับ (passive case finding) ซึ่งเป็นวิธีที่มีโอกาสการสงสัยเข้ามา ตรวจที่สถานพยาบาล ดังนั้นการค้นหาผู้ป่วยวัณโรค แบบเชิงรุก (active case finding) เป็นการป้องกันความล่าช้า ในการวินิจฉัยวัณโรค

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการเพื่อการค้นหา รักษาและติดตามการรักษาวัณโรคและวัณโรคดื้อยานั้น ประกอบไปด้วย การเสมียร์เสมหะ การเพาะเลี้ยงเชื้อและ ทดสอบความไวต่อยา (culture and drug susceptibility) และ การตรวจทางอณูชีววิทยา (molecular testing) ซึ่งการตรวจ วินิจฉัยแต่ละวิธีมีความแตกต่างกันในด้านของความไว ความจำเพาะ และระยะเวลาในการรายงานผล องค์การอนามัย โลกแนะนำให้ประเทศที่มีภาระวัณโรคสูง (high burden country) ตรวจวินิจฉัยวัณโรคและวัณโรคดื้อยาด้วยวิธี อณูชีววิทยา Xpert MTB/RIF® assay ซึ่งเป็นการตรวจแบบ รวดเร็ว (rapid diagnosis test) สามารถใช้ทดแทนการเสมียร์ เนื่องจากมีความไว ความจำเพาะในการตรวจหาเชื้อวัณโรค ร้อยละ 88 (95% CI, 84-92%) และร้อยละ 99 (95% CI, 98-99%) ในขณะที่การเสมียร์ ความไวเพียงร้อยละ 61 และ ความจำเพาะร้อยละ 98² ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยด้วย Xpert MTB/RIF® Ultra เป็นวิธีที่สะดวก รวดเร็ว มีความแม่นยำสูง เป็นระบบ close system เสี่ยงต่อการติดเชื้อต่ำ สามารถใช้ ตรวจได้ในห้องปฏิบัติการที่มีความปลอดภัยเทียบเท่ากับการ ตรวจเสมียร์เสมหะ และได้รับมาตรฐานรับรองจากองค์การ อนามัยโลก³ กองวัณโรค ได้รับการสนับสนุนงบประมาณจาก กองทุนโลกต่อเนื่องมาเป็นเวลาหลายปีในหลายๆ ด้านเพื่ อยุติปัญหาวัณโรคประเทศไทย รวมทั้งการพัฒนาห้องปฏิบัติ

การวัณโรคในประเทศไทยให้สามารถตรวจวินิจฉัยวัณโรค ได้ด้วยวิธีอณูชีววิทยา เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษารวดเร็ว และยังเป็น การควบคุมการแพร่กระจายเชื้อในชุมชน จึงเป็น ที่มาของการศึกษานี้โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผล ของการใช้ Xpert MTB/RIF® Ultra เพื่อตรวจวินิจฉัยวัณโรค เทียบกับการตรวจด้วยวิธีเสมียร์

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบ retrospective โดยรวบรวมข้อมูล ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่เกิดขึ้นทะเบียนรักษาในปีงบประมาณ 2564 ที่ได้รับการคัดกรองอาการสงสัยวัณโรค ร่วมกับ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก และส่งตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีเสมียร์ และวิธีอณูชีววิทยา Xpert MTB/RIF® Ultra ตามแนวทาง การควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2564⁴



รูปที่ 1. แนวทางการคัดกรองเพื่อค้นหาและวินิจฉัยวัณโรคและ วัณโรคดื้อยาในกลุ่มประชากรทั่วไป และกลุ่มประชากรหลัก ที่มีความเสี่ยงต่อวัณโรค (key populations)

การตรวจด้วยวิธีดั้งเดิม

การตรวจหาเชื้อย้อมติดสีทึบในกรดด้วยกล้องจุลทรรศน์ เป็นวิธีที่ง่าย ประหยัด เป็นวิธีตรวจคัดกรองวิธีแรก ส่วน การย้อมเชื้อด้วยสีฟลูออเรสเซนซ์ จะเพิ่มความไวในการ

ตรวจหาเชื้อ ข้อจำกัดของวิธีสเมียร์ คือ ความไวต่ำ จำแนกเชื้อไม่ได้ว่าเป็นเชื้อวัณโรคหรือมีัยโคแบคทีเรียอื่น ตรวจพบเชื้อเฉพาะตัวอย่างที่มีเชื้อจำนวนมาก (>10,000 cells/มล.) ผู้ตรวจต้องมีความชำนาญ สามารถตรวจพบเชื้อประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยวัณโรค

การตรวจด้วยวิธีใหม่

การตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อวัณโรคด้วยวิธี PCR ทราบผลเร็ว มีความไวและความจำเพาะสูง ปัจจุบันมีเทคนิค real-time PCR ใช้ตรวจหา DNA ของเชื้อและตรวจยีนดื้อยาโดยวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของ DNA ซึ่ง Xpert เป็นเครื่องตรวจวิเคราะห์สารพันธุกรรมแบบอัตโนมัติด้วยวิธี real-time polymerase chain reaction ที่ เป็น cartridge-based สำหรับการเพิ่มจำนวน DNA ให้มากขึ้น และสามารถเพิ่มจำนวน DNA ในส่วนของ *rpoB* gene ของเชื้อซึ่งเป็นยีนที่เกิดจากการกลายพันธุ์ทำให้เชื้อมีความสามารถในการดื้อยา rifampicin ข้อดีในการทดสอบด้วย Xpert MTB/RIF ได้แก่ สามารถตรวจวินิจฉัยได้ทั้งวัณโรคและการดื้อยา rifampicin และใช้เวลาในการตรวจประมาณ 2 ชั่วโมง ตรวจได้ทั้งในตัวอย่างเสมหะที่มีผล AFB smear บวกและลบ

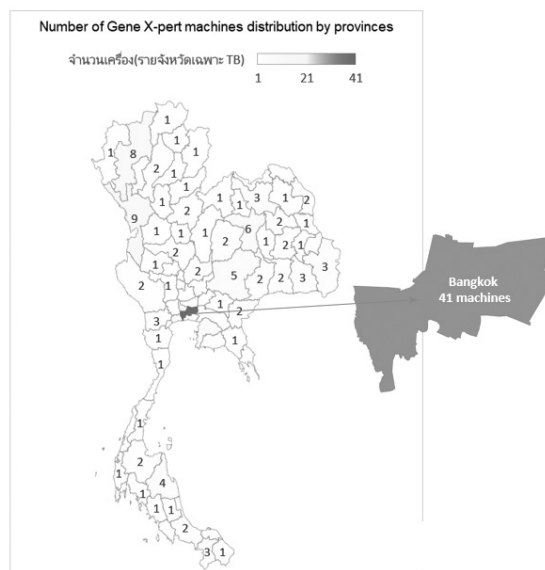
ตารางที่ 1. ความไว ความจำเพาะ ของการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีสเมียร์ และ Xpert MTB/RIF⁵

เทคนิค	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
Sputum smear microscopy	61 (31-89)	98 (93-100)
Xpert MTB/RIF [®]	92 (70-100)	99 (91-100)

ตารางที่ 2. ข้อแตกต่างของเทคนิคสเมียร์ และ Xpert MTB/RIF⁶

เทคนิค	ข้อได้เปรียบ	ข้อจำกัด
Sputum smear microscopy	รายงานผลไม่เกิน 45 นาที ราคาถูก ไม่ยุ่งยาก	ไม่สามารถแยกเซลล์มีชีวิตหรือไม่มีชีวิต ไม่สามารถรายงานผลการดื้อยาได้ ไม่จำเพาะต่อเชื้อวัณโรค ความไวต่ำ ตรวจพบเมื่อมีเชื้อ >10,000 cells/มล.
Xpert MTB/RIF [®]	รายงานผลไม่เกิน 2 ชั่วโมง ความไวสูง จำเพาะกับเชื้อวัณโรค ตรวจพบเมื่อมีเชื้ออย่างน้อย 11.8 cfu/ml เชื่อถือได้มากกว่าวิธีการตรวจเสมหะ สามารถรายงานผลการดื้อยา Rifampicin ได้ ตรวจสอบง่ายและไม่ต้องใช้ห้องปลอดเชื้อระดับ 4	ราคาแพง ค่าใช้จ่ายสูง ไม่สามารถแยกเซลล์มีชีวิตหรือไม่มีชีวิต อายุการเก็บรักษาน้ำยา cartridge ค่อนข้างสั้น ต้องการไฟฟ้าที่มีความเสถียร ต้องทำการสอบเทียบอุปกรณ์ทุกปี ต้องการห้องควบคุมอุณหภูมิ

ปัจจุบันเครื่อง GeneXpert สำหรับการตรวจวินิจฉัยวัณโรค วัณโรคดื้อยาครอบคลุมทุกจังหวัด และทุกเขตสุขภาพ ทั้งหมด 166 หน่วยงาน 172 เครื่องทั่วประเทศไทย ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2. เครื่อง GeneXpert กระจายครอบคลุมทุกจังหวัดของประเทศไทย

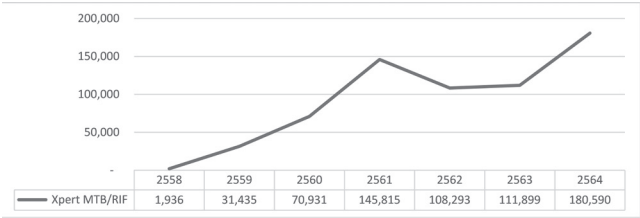
ผลการศึกษา

จากข้อมูลผู้ป่วยรายใหม่ที่ขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรค ในปีงบประมาณ 2564 ระหว่าง 1 ต.ค. 2563 ถึง 30 ก.ย. 2564 ทั้งหมด 79,351 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 68.3 เพศหญิงร้อยละ 31.7 ส่วนมากเป็นผู้สูงอายุมากกว่า 65 ปี ขึ้นไป ร้อยละ 25.4 เป็นวัณโรคปอดร้อยละ 84.8 วัณโรค นอกปอดร้อยละ 15.2 และเป็นผู้ป่วยรายใหม่ร้อยละ 80.6 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. ผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนรักษาปีงบประมาณ 2564

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	54,175 (68.3)
หญิง	25,176 (31.7)
กลุ่มอายุ (ปี)	
น้อยกว่า 5 ปี	283 (0.4)
5-14	444 (0.6)
15-24	5,185 (6.5)
25-34	10,319 (13.0)
35-44	12,801 (16.1)
45-54	15,364 (19.4)
55-59	7,677 (9.7)
60-64	7,117 (8.9)
65 ปีขึ้นไป	20,161 (25.4)
วัณโรค	
ปอด	67,294 (84.8)
นอกปอด	12,057 (15.2)
สัญชาติ	
ไทย	75,990 (95.8)
ไม่ใช่ไทย	3,361 (4.2)
ประเภทการขึ้นทะเบียน	
ใหม่	64,003 (80.7)
กลับเป็นซ้ำ	4,979 (6.3)
ขาดยา	1,123 (1.4)
ล้มเหลว	212 (0.3)
อื่นๆ	1,294 (1.6)
โอนออก	7,740 (9.7)

ปัจจุบันการวินิจฉัยวัณโรคมีหลากหลายเทคนิค แต่ละเทคนิคมีข้อจำกัด วิธีที่ดีที่สุดที่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยเพื่อให้ได้เข้าสู่กระบวนการรักษา ลดการแพร่กระจายเชื้อ ควบคุมการระบาดของโรคได้ จึงจะต้องเป็นวิธีที่มีความไว ความจำเพาะสูง สามารถให้การวินิจฉัยที่รวดเร็ว ซึ่งประเทศไทยได้เริ่มนำเทคนิคการวินิจฉัยวัณโรคด้วยอณูชีววิทยา Xpert MTB/RIF® เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรคที่รวดเร็วตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 เพื่อการวินิจฉัยวัณโรค และได้พัฒนาศักยภาพห้องปฏิบัติการในการตรวจวินิจฉัยให้ครอบคลุมในทุกจังหวัดทั่วประเทศ จากเดิมตรวจวินิจฉัยเฉพาะที่ระดับส่วนกลาง และห้องปฏิบัติการระดับเขต ทำให้ผู้ที่สงสัยวัณโรคสามารถเข้าถึงการตรวจวินิจฉัยได้ง่ายยิ่งขึ้น โดยพบว่าตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 เป็นต้นมาแนวโน้มการตรวจวินิจฉัยวัณโรคโดย Xpert MTB/RIF® Ultra ในประเทศไทย เพิ่มขึ้นตามลำดับ



แหล่งข้อมูล : รายงาน Control trend report การตรวจด้วย Xpert MTB/RIF® Ultra ระหว่างปี 2558 - 2564

รูปที่ 3. แนวโน้มการตรวจวินิจฉัยวัณโรคด้วย Xpert MTB/RIF® Ultra

องค์การอนามัยโลกแนะนำการตรวจวินิจฉัยด้วย WRD (WHO rapid diagnostic) ซึ่งประเทศไทยนำเทคนิค Xpert MTB/RIF® Ultra มาใช้ครอบคลุมในทุกจังหวัด เพื่อให้การวินิจฉัยผู้ที่มีอาการสงสัยวัณโรคได้รับการขึ้นทะเบียนรักษาที่รวดเร็ว จากข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคขึ้นทะเบียนรักษาและวินิจฉัยด้วย Xpert MTB/RIF® Ultra ในผู้ป่วยใหม่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยรักษาซ้ำหลังขาดยา ผู้ป่วยรักษาล้มเหลว ผู้ป่วยอื่นๆ และโอนออก ร้อยละ 31.4, 44.2, 34.1, 24.1, 77.2 และ 5.2 ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. การใช้ Xpert MTB/RIF® Ultra เพื่อวินิจฉัยแยกตามประเภทผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียน ปีงบประมาณ 2564

ประเภทผู้ป่วยขึ้นทะเบียน	จำนวน (ราย)	ตรวจวินิจฉัยด้วย Xpert MTB/RIF® Ultra (ราย) (%)
ใหม่	64,003	20,118 (31.4)
กลับเป็นซ้ำ	4,979	2,203 (44.2)
รักษาซ้ำหลังขาดยา	1,123	383 (34.1)
รักษาซ้ำหลังล้มเหลว	212	51 (24.1)
อื่นๆ	1,294	999 (77.2)
โอนออก	7,740	400 (5.2)
ทั้งหมด	79,351	24,154 (30.4)

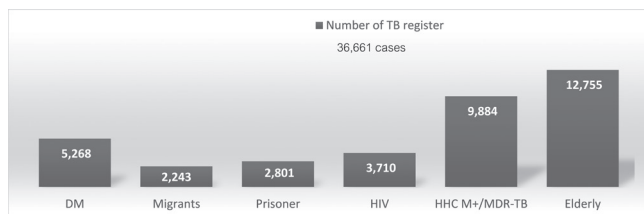
จากข้อมูลการขึ้นทะเบียนรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ในประเทศไทย ปีงบประมาณ 2564 พบว่าการวินิจฉัยด้วยสองเทคนิคควบคู่กันโดยวิธีสเมียร์และ Xpert MTB/RIF® Ultra จำนวน 17,613 ราย ให้ผลตรงตรงกันทั้งสองเทคนิค 8,004 ราย ร้อยละ 45.5 กลุ่มที่สเมียร์ลบ แต่ Xpert MTB/RIF® Ultra ตรวจพบเชื้อวัณโรคมากถึง 9,311 ราย ร้อยละ 52.9 และในรายที่สเมียร์บวก Xpert MTB/RIF® Ultra ตรวจไม่พบเชื้อ 298 ราย ร้อยละ 1.7 ซึ่งในกรณีนี้จำเป็นต้องส่งเพาะเชื้อเพื่อพิสูจน์แยกชนิดเชื้อ ประกอบการพิจารณาการรักษาต่อไป (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5. เปรียบเทียบผลการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ ปีงบประมาณ 2564 ด้วยสเมียร์และ Xpert MTB/RIF® Ultra

Xpert MTB/RIF® Ultra	Smear		Total
	Positive (%)	Negative (%)	
MTB detected	3,624 (20.6)	9,311 (52.9)	12,935
MTB not detected	298 (1.7)	4,380 (24.9)	4,678
Total	3,922	13,691	17,613

เมื่อแยกกลุ่มประชากรหลักที่มีความเสี่ยงต่อวัณโรค (key populations) ตามประเภทผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรครายใหม่ ใน 6 กลุ่มหลักๆ ได้แก่ ผู้ป่วยเบาหวาน (DM) ประชากรข้ามชาติ (migrants) ผู้ต้องขัง (prisoner) ผู้ติดเชื้อ

เอชไอวี (HIV) ผู้สัมผัสร่วมบ้านวัณโรค/วัณโรคดื้อยา (HHC M+/MDR-TB) และผู้สูงอายุ (elderly) ในปีงบประมาณ 2564 พบจำนวนผู้ป่วยดังรูปภาพที่ 4



แหล่งข้อมูล : รายงานข้อมูลโปรแกรม NTIP (<https://ntip-ddc.moph.go.th>) 13.10.2564

รูปที่ 4. ประเภทผู้ป่วยขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรคแยกตามประชากรหลักที่มีความเสี่ยงต่อวัณโรค (key populations)

ประชากรหลักที่มีความเสี่ยงต่อวัณโรค (key populations) ได้แก่ ผู้ป่วยเบาหวาน(DM) ประชากรข้ามชาติ (migrants) ผู้ต้องขัง (prisoner) ผู้ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ผู้สัมผัสร่วมบ้านผู้ป่วยวัณโรคและวัณโรคดื้อยา (HHC M+/MDR-TB) และผู้สูงอายุ (elderly) ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยเป็นวัณโรคจากทั้งสองเทคนิค พบการใช้ Xpert MTB/RIF® Ultra ช่วยในการวินิจฉัยเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 54.0

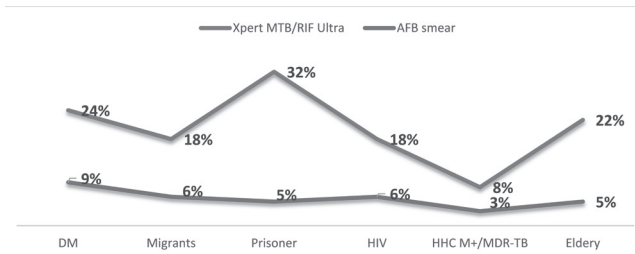
ตารางที่ 6. เปรียบเทียบผลการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ ปีงบประมาณ 2564 แยกตามประชากรกลุ่มเสี่ยง

Type	Smear และ Xpert (cases)	Result of AFB Smear & Xpert MTB/RIF® Ultra			
		AFB Pos Xpert MTB(%)	AFB Pos Xpert Neg (%)	AFB Neg Xpert MTB (%)	AFB Neg Xpert Neg (%)
1.DM	1,613	437 (27.1)	21 (1.3)	841 (52.1)	314
2. Migrants	640	118 (18.4)	13 (2.0)	294 (45.9)	215
3. Prisoner	1,213	126 (10.4)	16 (1.3)	777 (64.1)	294
4. HIV	1,123	181 (16.1)	38 (3.4)	495 (44.1)	409
5. HHC M+/MDR-TB	1,082	236 (21.8)	12 (1.1)	554 (51.2)	280
6. Elderly	3,959	628 (15.9)	59 (1.5)	2,238 (56.5)	1,034
Total	9,630	1,726 (17.9)	159 (1.7)	5,199 (54.0)	2,546

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มประชากรหลักที่มีความเสี่ยงต่อวัณโรค (key populations) ทั้ง 6 กลุ่ม กับเทคนิคที่ตรวจพบเชื้อจะพบข้อแตกต่างชัดเจนว่า Xpert MTB/RIF® Ultra สามารถตรวจพบผู้ป่วยเพื่อเข้าสู่ระบบการรักษาถึงร้อยละ 18.9 ในขณะที่สเมียร์ AFB พบเพียงร้อยละ 5.1

ตารางที่ 7. เปรียบเทียบผลบวกทั้งสองเทคนิค แยกตามประเภทกลุ่มเสี่ยง (Key populations)

Type	Total TB cases register fiscal year 2564	Xpert MTB/RIF Ultra	AFB smear
		MTB detected (%)	AFB Positive (%)
1.DM	5,268	1,278 (24.3)	458 (8.7)
2. Migrants	2,243	412 (18.4)	131 (5.8)
3. Prisoner	2,801	903 (32.2)	142 (5.1)
4. HIV	3,710	676 (18.2)	219 (5.9)
5. HHC M+/MDR-TB	9,884	790 (8.0)	248 (2.5)
6. Eldery	12,755	2,866 (22.5)	687 (5.4)
Total	36,661	6,925 (18.9)	1,885 (5.1)



รูปที่ 5. เปรียบเทียบผลบวกทั้งสองเทคนิค แยกตามประเภทกลุ่มเสี่ยง (Key population)

วิจารณ์

กองวัณโรคได้นำเทคนิคตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรควิธีอณูชีววิทยา Xpert MTB/RIF® Ultra ที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอนามัยโลก และสนับสนุนโดยโครงการกองทุนโลกมาใช้กับห้องปฏิบัติการในประเทศไทยครอบคลุมอย่างน้อยจังหวัดละ 1 แห่ง โดยได้พัฒนาศักยภาพเครือข่ายและสนับสนุนห้องปฏิบัติการทั้งในระดับโรงพยาบาลแม่ข่าย โรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลศูนย์ หน่วยงานสังกัดกรมราชทัณฑ์ ห้องปฏิบัติการระดับเขต

และห้องปฏิบัติการส่วนกลาง โดยเน้นในกลุ่มประชากรหลักที่มีความเสี่ยงสูงต่อวัณโรค เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน ประชากรข้ามชาติ ผู้ต้องขังในเรือนจำ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้สัมผัสวัณโรค และวัณโรคดื้อยาร่วมบ้าน และผู้สูงอายุ เป็นต้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของอุษา ฉายเกล็ดแก้ว และคณะ ในการประเมินการเริ่มต้นวินิจฉัยวัณโรคด้วยวิธี Xpert MTB/RIF® ทดแทนการใช้วิธีสเมียร์และเพาะเชื้อ เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการวินิจฉัยวัณโรคในบริบทประเทศไทย⁷ และได้เสนอให้บรรจุ Xpert MTB/RIF® เข้าสู่ชุดสิทธิประโยชน์ในการวินิจฉัยวัณโรคของประเทศไทย สอดคล้องกับงานวิจัยของ Blakemore R และ Helb D (2010)⁸⁻⁹ ระบุว่า Xpert MTB/RIF® สามารถยืนยันผลของทั้งการตรวจสเมียร์และการเพาะเชื้อ รวมทั้งสามารถตรวจเชื้อดื้อยาได้ถึงร้อยละ 98 ของสายพันธุ์วัณโรคทั้งหมด ซึ่งจะเห็นได้ว่า การตรวจวินิจฉัยด้วย Xpert MTB/RIF® มีความรวดเร็ว แม่นยำสูง และสามารถตรวจวินิจฉัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคและเป็นเชื้อดื้อยาหรือไม่ ได้ในการตรวจครั้งเดียวกัน สามารถรายงานผลได้ภายใน 2 ชั่วโมง โดยใช้เฉพาะตัวอย่างเสมหะเท่านั้น ซึ่งมีความรวดเร็วมากกว่าวิธีการเพาะเชื้อที่ต้องใช้เวลานานถึง 4-8 สัปดาห์ หากมีการพัฒนาและนำเทคนิคการตรวจวินิจฉัยด้วย Xpert MTB/RIF® Ultra ไปใช้อย่างแพร่หลายจะสามารถลดจำนวนผู้เสียชีวิตจากวัณโรคถึง 15 ล้านคนภายในปี พ.ศ. 2593¹⁰

จากผลเปรียบเทียบการวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ระหว่างการตรวจโดยวิธีสเมียร์ซึ่งเป็นวิธีเดิมซึ่งเป็นวิธีพื้นฐานที่ห้องปฏิบัติการทุกแห่งในประเทศไทยใช้กับวิธีอณูชีววิทยา Xpert MTB/RIF® Ultra พบว่าในผู้ป่วยขึ้นทะเบียนทั้งหมด 17,613 ราย ที่ตรวจทั้งสองวิธีให้ผลตรงกัน 8,004 ราย ร้อยละ 45.5 วิธี Xpert MTB/RIF® Ultra ตรวจพบ MTB detected แต่วิธีสเมียร์ผลเป็นลบถึง 9,311 ราย ร้อยละ 52.9 และวิธี Xpert MTB/RIF® Ultra ตรวจไม่พบเชื้อ แต่วิธีสเมียร์ให้ผลบวก 298 ราย ร้อยละ 1.7 ซึ่งในกรณีดังกล่าวมีความจำเป็นจะต้องส่งเพาะเชื้อ หรือส่งทดสอบเทคนิคอณูชีววิทยาวิธีอื่นเพื่อจำแนกชนิดของเชื้อ

เมื่อแยกตามประเภทประชากรกลุ่มเสี่ยงที่ขึ้นทะเบียนทั้งหมด 36,661 ราย พบว่าวิธีสเมียร์พบผลบวก

1,885 ราย ร้อยละ 5.1 แต่วิธีอณูชีววิทยา Xpert MTB/RIF® Ultra ตรวจพบเชื้อวัณโรค 6,925 ราย ร้อยละ 18.9 โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ต้องขังเรือนจำ และผู้สูงอายุ ตรวจพบเชื้อวัณโรคสูงมากกว่าร้อยละ 20 ซึ่งแตกต่างจากวิธีเสมียร์ค่อนข้างสูง

สรุป

องค์การอนามัยโลก (End TB Strategy 2015-2035) ระบุการวินิจฉัยแรกเริ่มของวัณโรค (Early diagnosis) โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศที่มีอุบัติการณ์วัณโรคสูง และครอบคลุมการทดสอบความไวต่อยาต้านวัณโรค (Universal DST) เป็นตัวบ่งชี้สำคัญของการยุติวัณโรค โดยผู้ที่มีความเสี่ยงและอาการบ่งบอกวัณโรคควรได้รับการวินิจฉัยแรกเริ่มด้วย WHO-recommended rapid TB diagnostics ดังนั้น National TB control Program (NTP) ในทุกประเทศจึงให้ความสำคัญกับการพัฒนาเครือข่ายห้องปฏิบัติการในการใช้ชุดทดสอบ หรือเครื่องมือที่ทันสมัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทดสอบที่รวดเร็ว และแม่นยำ

ปัจจุบัน วิธีการตรวจด้วยอณูชีววิทยาที่รวดเร็วและมีความไวในการตรวจหาเชื้อวัณโรค เช่น Xpert MTB/RIF® Ultra, TB-LAMP และ line probe assays ถูกนำมาใช้เพื่อทดแทนหรือเสริมกับวิธีมาตรฐานทางจุลชีววิทยา และเป็นประโยชน์ เพื่อให้สามารถเข้าถึงการวินิจฉัยที่รวดเร็ว ถึงแม้ว่าวิธีทางโมเลกุลจะมีข้อดีในการตรวจหาเชื้อวัณโรค แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในการติดตามผลการรักษา การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ และการเพาะแยกเชื้อยังมีประโยชน์เพื่อการติดตามการตอบสนองต่อการรักษาอยู่ ประกอบกับปัจจุบันในสถานการณ์แพร่ระบาดของ COVID-19 ที่ห้องปฏิบัติการในประเทศไทยมากกว่า 250 แห่ง ได้รับการพัฒนาเพื่อให้รองรับการตรวจ COVID-19 ด้วยเทคนิค RT-PCR จึงเป็นโอกาสสำคัญในการผลักดันการบูรณาการตรวจวัณโรคร่วมด้วย เพื่อเป้าหมายยุติวัณโรคประเทศไทย โดยสิ่งสำคัญคือต้องมีการสนับสนุนในด้านต่างๆ ที่เพียงพอ เช่น งบประมาณ และบุคลากรที่ดำเนินงาน เป็นต้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการกองวัณโรค พญ.ผลีน กมลวิทย์ ที่ช่วยผลักดันด้านนโยบาย งบประมาณสนับสนุน และติดตามการดำเนินงานอย่างต่อเนื่องจนผลการดำเนินงานบรรลุเป้าหมาย ขอขอบคุณหัวหน้ากลุ่มปฏิบัติการอ้างอิงชั้นสูงวัณโรคแห่งชาติที่ให้ข้อเสนอแนะ เจ้าหน้าที่กองวัณโรค เจ้าหน้าที่กองทุนโลก ด้านวัณโรค ที่ช่วยติดตามการดำเนินงานกับเครือข่าย และขอขอบคุณเครือข่ายโรงพยาบาล สสจ. และ สคร. ทุกแห่งที่ร่วมดำเนินงานและให้ความร่วมมือตลอดมา

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: WHO; 2020.
2. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: policy statement. Geneva: WHO; 2011.
3. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to'; practical considerations. Geneva: WHO; 2014.
4. กรมควบคุมโรค กองวัณโรค. แนวทางการควบคุมวัณโรค ประเทศไทย พ.ศ.2564 : National tuberculosis control programme guideline Thailand 2021. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนดี้ดีไซน์; 2564.
5. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis Principles and recommendations. Geneva: WHO; 2013.
6. กรมควบคุมโรค กองวัณโรค. แนวทางบริหารจัดการ และการปฏิบัติทางห้องปฏิบัติการด้านวัณโรค: National and practice guideline for tuberculosis laboratory. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนดี้ดีไซน์; 2562.

7. Chitpim N, Jittikoon J, Udomsinprasert W, Mahasirimongkol S, Chaikledkaew U. Cost-utility analysis of molecular testing for tuberculosis diagnosis in suspected pulmonary tuberculosis in Thailand. Clinicoecon and Outcomes Research 2022; 14: 61-73.
8. Blakemore R, Story E, Helb D, *et al.* Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. J Clin Microbiol 2010; 48:2495-501.
9. Helb D, Jones M, Story E, *et al.* Rapid detection of mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. J Clin Microbiol 2010; 48:229-37.
10. Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achterberg JT, *et al.* Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(33):13980-5.

Abstract : Sitti W, Smithtikarn S, Theprongthong W. Kamolwat P. Effectiveness of Xpert MTB/RIF® Ultra for TB detection in Thailand. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2022; 41:57-64.

Division of Tuberculosis, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

Tuberculosis (TB) is considered a cause of morbidity worldwide which is a major problem in public health. Currently, there are several methods of TB detection and Xpert MTB/RIF® Ultra is one of molecular technique for TB diagnosis, as recommended by World Health Organization. Division of Tuberculosis (DTB) has been continually supported from Global Fund for many years including the development of a tuberculosis laboratory in Thailand. We studies the effectiveness of Xpert MTB/RIF® Ultra compared with AFB smear in new tuberculosis patient registered in fiscal year 2021 in Thailand. The total of 17,613 cases were registered and diagnosed of both technique with the concordance in 8,004 cases (45.5%) and Xpert MTB/RIF® Ultra found MTB but smear negative in 9,311 cases (52.9%). Xpert MTB/RIF® Ultra yielded negative result but smear positive in 298 cases (1.7%). Among the key population at risk for tuberculosis, Xpert MTB/RIF® Ultra was found to increase diagnosis 54.0% in smear negative cases. Therefore, Xpert MTB/RIF® Ultra may provide faster diagnosis and treatment for tuberculosis as a point of care testing.

การสำลักสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจและการส่องกล้องหลอดลม

พรชัย โอภาสปัญญาสาร พ.บ.^{1,2}

พลตรีอนันต์ วัฒนธรรม พ.บ.¹

เปี่ยมลาก แสงสายัณห์ พ.บ.²

ศักรินทร์ กังสุกุล พ.บ.²

กุลชาติ เอกภูมิมาศ พ.บ.²

¹แผนกโรคปอดและเวชบำบัดวิกฤต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

²แผนกอายุรศาสตร์ปอด สถาบันโรคทรวงอก

บทนำ

การสำลักสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจ (foreign body aspiration) หมายถึง การสำลักเอาวัตถุหรือสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ทางเดินหายใจตั้งแต่บริเวณ glottis ไปจนถึง tracheobronchial tree¹ ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินหายใจหลายประการในระยะเฉียบพลัน ผู้ป่วยที่มีอาการมากอาจเกิดการอุดตันของทางเดินหายใจ ทำให้มีภาวะปอดแฟบ (atelectasis) หรือเกิดภาวะขาดอากาศหายใจ (asphyxia) นำไปสู่การเสียชีวิตได้ ในระยะเรื้อรังสามารถทำให้เกิดภาวะ post-obstructive pneumonia, lung abscess, bronchiectasis หรือ bronchial stenosis เป็นต้น²

การส่องกล้องหลอดลมมีบทบาทสำคัญในผู้ป่วยที่สำลักสิ่งแปลกปลอมเข้าไปในทางเดินหายใจ ทั้งในแง่ของการวินิจฉัยและการนำสิ่งแปลกปลอมนั้นออกเพื่อการรักษา ประวัติความเป็นมาของการนำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจด้วยวิธีการส่องกล้อง เริ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2440 โดย Gustav Killian แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านกล่องเสียงชาวเยอรมัน สามารถนำเศษชิ้นส่วนกระดูกหมูออกจาก right main bronchus ของผู้ป่วยโดยใช้อุปกรณ์ผ่านบริเวณกล่องเสียง³ นับเป็นความสำเร็จครั้งแรกและถือเป็นจุดเริ่มต้นของการพัฒนาด้านการส่องกล้องหลอดลมและ interventional pulmonology ที่สำคัญ โดยหลังจากมีการใช้การส่องกล้องหลอดลมเพื่อนำสิ่งแปลกปลอมออกในผู้ป่วย พบว่าสามารถลดอัตราการตายจากร้อยละ 23 เหลือไม่ถึงร้อยละ 1 รวมไปถึง

ลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นตามหลังการสำลักสิ่งแปลกปลอมได้อย่างมากอีกด้วย⁴⁻⁵

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเนื้อหาของการสำลักสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจ ทั้งในแง่ลักษณะทางคลินิก ปัจจัยเสี่ยง การวินิจฉัย แนวทางการรักษาและบทบาทของการส่องกล้องหลอดลมในการนำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจ

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

การสำลักสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเด็กและผู้ใหญ่ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการสำลัก ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวคือปัจจัยที่มีผลต่อระดับความรู้สึกตัวที่ลดลง และมีผลต่อประสิทธิภาพการกลืน ตัวอย่างปัจจัยเสี่ยงดังแสดงในตารางที่ 1 เมื่อผู้ป่วยสำลักเอาสิ่งแปลกปลอมเข้าไปในทางเดินหายใจ จะมีอาการและอาการแสดงได้แตกต่างกันในแต่ละราย ขึ้นกับลักษณะของสิ่งแปลกปลอม ตำแหน่งที่ไปติดอยู่ และสภาพร่างกายเดิมของผู้ป่วย อาการมีได้ตั้งแต่ ไอมาก สำลัก เสียงแหบ เจ็บหน้าอก หายใจเหนื่อย ตรวจร่างกายอาจฟังได้ยินเสียง stridor, wheezing ชนิด monotonous, decreased breath sound หรืออาจไม่พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายก็ได้ (ร้อยละ 39)⁷ ในบางรายอาจมีภาวะแทรกซ้อนได้แก่ atelectasis, pneumothorax หรือ pneumomediastinum (ตารางที่ 2)

ในรายที่สำลักสิ่งแปลกปลอมขนาดใหญ่ เกิดการอุดกั้นทางเดินหายใจบริเวณ trachea หรือ main bronchus ทั้งสองข้างอาจทำให้เกิดภาวะขาดอากาศหายใจ (asphyxia) ผู้ป่วยจะมีอาการกระสับกระส่าย ไม่สามารถไอหรือออกเสียงได้ หากไม่ได้รับการแก้ไขอย่างทันท่วงที ผู้ป่วยจะเสียชีวิตได้

ผู้ป่วยที่สำลักสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจที่มีอาการไม่มาก หรืออาการดีขึ้นหลังจากการสำลักในช่วงแรก อาจมาพบแพทย์ด้วยอาการจากการมีสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจเรื้อรัง เช่น ไอเรื้อรัง, ไอมีเลือดปนเป็นๆ หายๆ, lung abscess หรือ recurrent pneumonia ได้ ผู้ป่วยบางรายได้รับการวินิจฉัยเป็น asthma⁸ และไม่ตอบสนองต่อยาขยายหลอดลม ทำให้ได้รับการรักษาที่ล่าช้า นำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆตามมา ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 1. ปัจจัยเสี่ยงของการสำลักสิ่งแปลกปลอม^{2,6}

Risk factors for foreign body aspiration
- Senility
- Alcohol consumption
- Sedative or hypnotic drug use
- Mental retardation
- Poor dentition
- Tracheal stoma
- Primary neurological disorders with impairment of swallowing or mental status
- Parkinson's disease
- Trauma with loss of consciousness
- Seizure
- General anesthesia or conscious sedation

ตารางที่ 2. อาการและอาการแสดงของภาวะสำลักสิ่งแปลกปลอม

Signs and symptoms of foreign body aspiration
- Choking
- Cough
- Hoarseness
- Stridor
- Unilateral or bilateral wheezing
- Unilateral decrease in breath sounds
- Unilateral hyperinflation
- Subcutaneous emphysema
- Pneumothorax / Pneumomediastinum
- Atelectasis

ชนิดของสิ่งแปลกปลอม

มีรายงานการสำลักสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ทางเดินหายใจได้หลายชนิด ที่พบบ่อยได้แก่ เศษอาหาร ชิ้นกระดูก ถั่ว เมล็ดผลไม้ เม็ดยา เศษแก้ว ฟันปลอม เราสามารถจัดแบ่งสิ่งแปลกปลอมออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ ได้แก่ organic และ inorganic foreign body (ตารางที่ 4) ผลกระทบต่อเยื่อในทางเดินหายใจอาจเกิดโดยตรงจากสิ่งแปลกปลอมที่มีความแหลมคม หรือเกิดจากการอักเสบของร่างกาย โดยพบว่าสิ่งแปลกปลอมชนิด organic ทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อได้มากกว่าชนิด inorganic รวมถึงเกิด granulation tissue ได้ง่ายกว่า อย่างไรก็ตาม มียาบางชนิดทำให้เกิดการอักเสบได้มากเช่นกัน ได้แก่ ยากลุ่ม tetracycline และ ยารักษาเชื้อรา นอกจากนี้ สิ่งแปลกปลอมประเภท organic และยาบางชนิด เมื่อเข้าสู่ร่างกายอาจมีการขยายขนาดใหญ่อขึ้นจากกระบวนการ rehydration และหากพบร่วมกับ granulation tissue ก็จะทำให้การนำสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกายเป็นไปได้ยากและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น เลือดออก เป็นต้น

ตารางที่ 3. ภาวะแทรกซ้อนของการสำลักสิ่งแปลกปลอม^{2,6}

- Hemoptysis
- Recurrent post-obstructive pneumonia
- Lung abscess
- Bronchiectasis
- Bronchomalacia
- Bronchial stenosis
- Granulation tissue formation

ตารางที่ 4. ตัวอย่างสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจ

Organic	Seeds (watermelon, sunflower, pumpkin etc.)
	Nuts (peanuts, almonds, pistachio, etc.)
	Meat
	Bone
	Fruit
	Candy
Inorganic	Dental crowns, dental fillings, dental fixtures
	Glass
	Plastic
	Coin
	Medication tablets
	Fragments of tracheostomy tubes

การวินิจฉัย

อาศัยการซักประวัติ ซึ่งประกอบด้วย ประวัติการสำลัก ระยะเวลาที่เกิด โรคหรือภาวะที่เสี่ยงให้เกิดการสำลัก อาการทางคลินิก เป็นต้น การตรวจร่างกายทางระบบหายใจ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก และการส่องกล้องหลอดลมซึ่งมีประโยชน์ทั้งในด้านการวินิจฉัยและการรักษา

ตำแหน่งหลอดลมที่มักพบสิ่งแปลกปลอมภายหลังการสำลัก คือ right lower bronchus และ intermediate bronchus เนื่องจากกายวิภาคของ right main bronchus ที่มีลักษณะแนวตั้งกว่าและขนาดใหญ่กว่า left main bronchus อย่างไรก็ตามกายวิภาคที่แตกต่างในแต่ละคนและท่าทางของร่างกายในขณะสำลัก ทำให้สามารถพบสิ่งแปลกปลอมจากการสำลักได้ในทุกแขนงของหลอดลม

สำหรับการประเมินภาพถ่ายทางรังสี พบว่าสิ่งแปลกปลอมส่วนใหญ่เป็น radiolucent มากกว่า radiopaque (มีเพียงร้อยละ 2-7) ทำให้ภาพถ่ายรังสีทรวงอกทั่วไป (chest X-ray) มีข้อจำกัดในการมองเห็นสิ่งแปลกปลอม อย่างไรก็ตามสามารถพบความผิดปกติอย่างอื่นได้ เช่น atelectasis, mediastinal shift, air trapping หรือ pulmonary infiltrate เป็นต้น มีการศึกษาพบว่า การตรวจพบความผิดปกติจาก chest X-ray ในการวินิจฉัยภาวะสำลักสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจมี sensitivity 70-82%, specificity 44-74%, positive predictive value 72-83% และ negative predictive value 41-73%⁹⁻¹¹ ซึ่งใช้ร่วมกับข้อมูลการซักประวัติและการตรวจร่างกาย และที่สำคัญคือภาพถ่ายรังสีทรวงอกที่ดูปกติไม่สามารถนำมาใช้ exclude ภาวะสำลักสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจได้

แนวทางการรักษา

ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะสำลักสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจ ควรได้รับการสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดจนกว่าจะได้รับการยืนยันการวินิจฉัยแม้จะไม่มีอาการผิดปกติก็ตาม เนื่องจากสิ่งแปลกปลอมอาจเปลี่ยนตำแหน่งทำให้เกิดการอุดตันทางเดินหายใจมากขึ้น หรือเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น airway bleeding หรือ pneumothorax เป็นต้น¹²⁻¹³ ผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่ามีสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจ ควรได้รับการนำออกจากร่างกายทุกราย และไม่ควรรอช้าเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่จะตามมา รวมถึงกระบวนการอักเสบและการเกิด granulation tissue ซึ่งสามารถเกิดได้ตั้งแต่ 24 ชม. แรกหลังจากการสำลัก¹⁴ สามารถแบ่งแนวทางการรักษาเป็น 3 วิธี ได้แก่

1. Non-endoscopic therapies ผู้ป่วยสำลักสิ่งแปลกปลอมที่มีการอุดตันของทางเดินหายใจส่วนต้นจะมีอาการทางคลินิกอย่างเฉียบพลัน ไม่สามารถหายใจได้สะดวก ไม่สามารถพูดได้ จำเป็นต้องได้รับการช่วยเหลือโดยเร็ว ด้วยวิธี back blows และ chest thrusts ในเด็กเล็กหรือ abdominal thrusts (Heimlich maneuver) ในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ ในรายที่สงสัยการอุดตันบริเวณกล่องเสียง สามารถทำ laryngoscopic evaluation เพื่อแก้ไขภาวะ life-threatening

asphyxia โดยบุคลากรที่มีความชำนาญ นอกจากนี้ ยังรวมถึงการช่วยชีวิตขั้นพื้นฐานต่างๆ ได้แก่ bag-mask ventilation, endotracheal intubation หรือ cardiopulmonary resuscitation เป็นต้น

สำหรับการรักษาด้วยวิธีอื่น ได้แก่ bronchodilator inhalation และ postural drainage ไม่แนะนำให้ทำในช่วงแรกของการรักษา เนื่องจากอาจทำให้สิ่งแปลกปลอมเคลื่อนที่เปลี่ยนตำแหน่งทำให้เกิดการอุดตันทางเดินหายใจมากขึ้น หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้¹⁵

2. Rigid bronchoscopy มีรายงานอัตราความสำเร็จในการใช้ rigid bronchoscope นำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจอยู่ที่ร้อยละ 95-99¹⁶⁻²¹ ข้อดีของการใช้ rigid bronchoscope ได้แก่ adequate ventilation (standard or jet ventilation), good visualization, suctioning capability และแพทย์สามารถใส่เครื่องมือสำหรับนำสิ่งแปลกปลอมออกได้หลายชนิด จึงทำให้เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงและมีความปลอดภัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากผู้ป่วยมีอาการไอเป็นเลือดร่วมด้วย ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ ผู้ป่วยต้องได้รับ general anesthesia, แพทย์ที่ทำการรักษาต้องได้รับการฝึกฝนมาเฉพาะด้าน และค่ารักษาพยาบาลที่สูงกว่า

3. Flexible bronchoscopy การใช้ flexible bronchoscope เพื่อนำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจถือเป็น procedure of choice สำหรับการประเมินและรักษาผู้ป่วยในขั้นต้น อายุรแพทย์โรคปอดที่ได้รับการฝึกฝนสามารถให้การดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย โดยต้องมีการเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนทำการส่องกล้องวางแผนการส่องกล้อง เตรียมเครื่องมืออุปกรณ์ รวมถึงคำนึงถึงภาวะที่อาจเกิดขึ้น เช่น การเกิด granulation tissue, bleeding หรือ displacement of foreign bodies เป็นต้น การเลือกใช้เครื่องมือเพื่อนำสิ่งแปลกปลอมออกนั้น ขึ้นกับชนิด, ขนาด และตำแหน่งของสิ่งแปลกปลอม รวมถึงความชำนาญของแพทย์ผู้ส่องกล้องด้วย ในผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องใช้เครื่องมือหลายชนิดร่วมกัน ตัวอย่างเครื่องมือที่สามารถใช้กับ flexible bronchoscope ได้ เช่น flexible forceps, rat-tooth forceps, snare, basket,

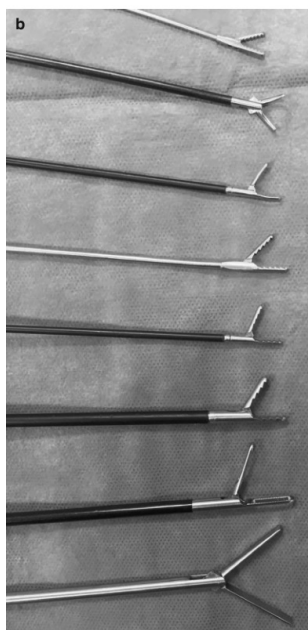
cryotherapy probe, balloon catheter (Fogarty) และ magnetic extractor มีการเก็บรวบรวมข้อมูลของหลายการศึกษา พบว่าอัตราความสำเร็จในการใช้ flexible bronchoscope นำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจอยู่ที่ร้อยละ 89²

อุปกรณ์ที่ใช้สำหรับนำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจ

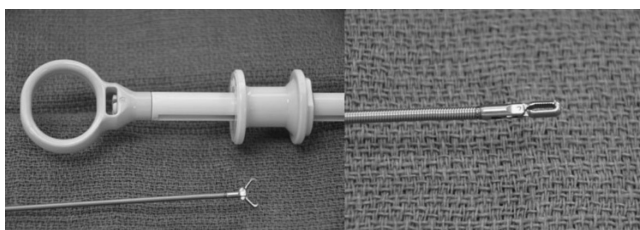
1. Grasping Forceps เป็นอุปกรณ์พื้นฐานที่ใช้ได้ง่าย มีประโยชน์หลายอย่าง และมักถูกเลือกนำมาใช้กรณีสิ่งแปลกปลอมติดค้างในทางเดินหายใจ มีกลไกการทำงานแบ่งเป็น 2 ลักษณะคือ

- Single-action forceps มีการทำงานโดยปากด้านหนึ่งของ forceps จะอยู่นิ่ง ในขณะที่ปากอีกด้านหนึ่งสามารถขยับได้เพื่อเปิดหรือปิด

- Dual-action forceps เป็น forceps ที่ปากทั้งสองด้านขยับเพื่อเปิดหรือปิดได้อย่างสมมาตร Forceps เหมาะสำหรับ inorganic foreign body ที่มีลักษณะแบนหรือไม่หนาจนเกินไป เช่น เหรียญ คลิปหนีบกระดาษ เข็มหมุด เป็นต้น หรือ organic foreign body ที่มีลักษณะแข็ง ไม่ยุ่ยจนเกินไป เช่น เมล็ดพืช เศษกระดูก ชิ้นส่วนฟัน และไม้เปราะจนเกินไป เพราะอาจทำให้สิ่งแปลกปลอมนั้นแตกหักเป็นชิ้นส่วนได้ ชนิดของ forceps มีหลายรูปแบบ มีทั้งสำหรับ rigid bronchoscope หรือ flexible bronchoscope และยังขึ้นกับ ขนาด, รูปร่าง, กลไกการเปิดปิด, การมี central needle รวมไปถึงลักษณะของฟันเลื่อย ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ อย่างเหมาะสม กล่าวคือ ควรเลือกใช้ forceps ที่มีขนาดใหญ่เพียงพอกับขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของวัตถุ กรณีต้องการการหนีบจับที่มั่นคง ไม่ให้วัตถุมีการหลุดเลื่อนง่าย ควรเลือกใช้ชนิด alligator jaw หรือ rat-tooth forceps หรือกรณีสิ่งแปลกปลอมอยู่ในพื้นที่จำกัด ควรเลือกใช้ single-action forceps เนื่องจากสามารถเปิดปากของ forceps ได้สะดวกกว่า เป็นต้น



รูปที่ 1.¹ แสดง rigid forceps ชนิดต่างๆ

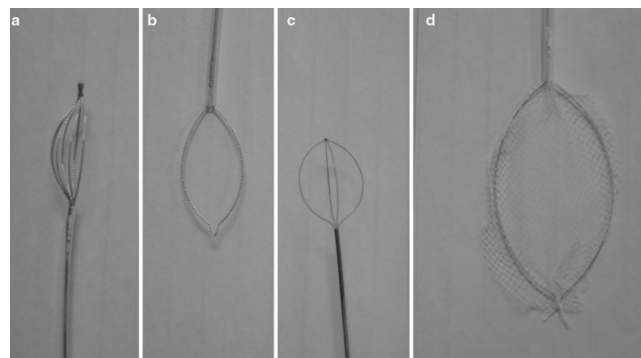


รูปที่ 2.⁶ Grasping forceps ชนิด rat-tooth

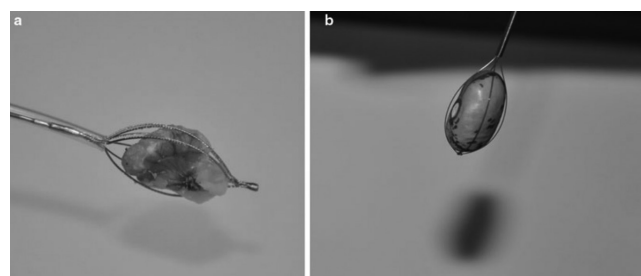
2. Snare มีลักษณะเป็นห่วงขดลวดอยู่ในอุปกรณ์ที่สามารถใส่ได้ทาง working channel ของกล้อง flexible bronchoscope ชนิดของ snare มีหลายรูปแบบ ขึ้นกับเส้นผ่านศูนย์กลาง, ลักษณะขดลวด (twisted หรือ smooth) และการมีหรือไม่มี electrocautery เป็นต้น การใช้งานของ snare เป็นลักษณะห่วงคล้องล้อมรอบวัตถุและรัดจับให้แน่น โดยส่วนใหญ่มักไม่ใช้ electrocautery กับ snare ในกรณีนำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจ ยกเว้นใช้เพื่อขจัด granulation tissue

3. Basket อุปกรณ์คล้ายตะกร้ามีหลายชนิดส่วนใหญ่ถูกประยุกต์นำมาใช้จากหัตถการอื่น เช่น ZeroTip[®] เดิมใช้สำหรับ common bile duct calculi หรือ ureteric calculi ทำมาจาก Nitinol มีขนาด 12 มม. และ 16 มม., Twister[®]

ถูกสร้างขึ้นมาสำหรับ colonic polyp เป็นต้น basket เหมาะสำหรับสิ่งแปลกปลอมชนิดแข็ง พื้นผิวเรียบ รูปร่างกลมรี หากใช้กับสิ่งแปลกปลอมที่มีความนุ่ม ลวดของ basket อาจดัดสิ่งแปลกป้อนั้นขาดเป็นชิ้นส่วนเพิ่มมากขึ้น ทำให้ยากต่อการนำออกให้หมด ในกรณีดังกล่าว สามารถใช้ Net basket ที่มีลักษณะเป็น snare ติดกับตาข่าย แทนได้



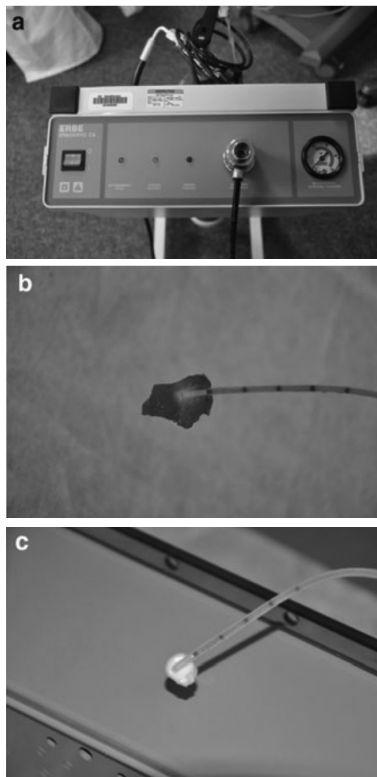
รูปที่ 3.⁶ แสดง basket และ snare (a) Twister[®] rotatable polyp retrieval (Boston Scientific, Natick, MA). (b) Rotatable snare 13 mm (Boston Scientific, Natick, MA). (c) ZeroTip[®] airway basket (Boston Scientific, Natick, MA). (d) Roth Net[®] (US endoscopy, Mentor, OH)



รูปที่ 4.6 (a) Twister[®] rotatable polyp retrieval (Boston Scientific, Natick, MA.) basket with a walnut. (b) Zero Tip[®] (Boston Scientific, Natick, MA.) basket with a bean

4. Cryoprobe ใช้หลักการ rapid gas decompression ของแก๊ส nitrous oxide, nitrogen หรือ carbon dioxide เพื่อทำให้เกิดความเย็น -40 ถึง -80 องศาเซลเซียสที่ปลายสาย

เมื่อปลายสายที่สัมผัสกับวัตถุแปลกปลอมที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ จะทำให้วัตถุนั้นแข็งจนยึดติดกับปลายสาย และสามารถนำออกจากทางเดินหายใจได้ จึงเหมาะกับ organic foreign body ส่วนใหญ่ เช่น เศษผลไม้ ผัก แมลง เป็นต้น ไม่สามารถใช้ได้กับ inorganic foreign body บางประเภท เช่น โลหะ หรือ เซรามิค อย่างไรก็ตาม หากมีน้ำหรือเสมหะล้อมรอบวัตถุดังกล่าว ก็สามารถแช่แข็งเพื่อนำวัตถุออกมาได้เช่นกัน นอกจากนี้ cryoprobe ยังสามารถใช้เพื่อนำ granulation tissue ออกได้อีกด้วย แพทย์ผู้ส่องกล้องต้องมีความระมัดระวังไม่ให้ปลายสายสัมผัสกับเนื้อเยื่อปกติ ขณะที่ทำการลดอุณหภูมิ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อขณะดึงสายออก



รูปที่ 5.⁶ Cryotherapy. (a) ERBE cryotherapy unit. (ERBE-USA Marietta, GA). (b) Tomato frozen to tip of Cryoprobe. (c) Corn frozen to the cryoprobe

5. Balloon catheter ในกรณีที่สิ่งแปลกปลอมติดอยู่ในทางเดินหายใจส่วนปลายที่ไม่สามารถใช้อุปกรณ์เข้าไปเพื่อนำออกมาได้ แพทย์สามารถเลือกใช้ balloon catheter วางไว้ที่ตำแหน่งส่วนปลายกว่าแล้วลากพาสิ่งแปลกปลอมนั้นขึ้นมา เพื่อให้อุปกรณ์ชนิดอื่นทำงานได้สะดวกยิ่งขึ้น หรือใช้วางไว้ที่ตำแหน่งปลายเพื่อไม่ให้สิ่งแปลกปลอมเคลื่อนที่ออกไปมากขึ้น ตัวอย่างของ balloon catheter ที่ใช้ได้เช่น Fogarty catheter ขนาด No. 4-7 สามารถใส่ผ่าน working channel ของกล้อง bronchoscope ได้ แนะนำให้ขยายบอลลูนด้วย normal saline 1-3 cc มากกว่าการใช้อากาศ มีข้อควรระวังมีดระวังในกรณีสิ่งแปลกปลอมที่มีความคม เช่น ฟัน เพราะอาจทำให้บอลลูนฉีกขาดเกิดเป็นสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจเพิ่มมากขึ้น

6. Magnetic extractor เป็นอุปกรณ์ที่มีส่วนปลายสายทำมาจากวัสดุแม่เหล็ก สามารถใส่ผ่าน working channel ของกล้องส่องหลอดลมชนิด flexible ได้ ใช้ในกรณีสิ่งแปลกปลอมที่เป็นโลหะ เช่น ชิ้นส่วน forceps ที่หัก หรือแปรง cytology brush เป็นต้น

การส่องกล้องหลอดลมชนิด flexible

ก่อนการส่องกล้องหลอดลมทุกครั้ง แพทย์ต้องมีการเตรียมตัวผู้ป่วย วางแผนการส่องกล้องจากภาพถ่ายรังสี ประเมินความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น เตรียมทีมพยาบาลและผู้ช่วย ติดเครื่องมือวัดสัญญาณชีพเพื่อ monitor ตั้งแต่ช่วงก่อนจนถึงหลังการส่องกล้อง เลือกอุปกรณ์ที่ใช้ให้พร้อมในกรณีสิ่งแปลกปลอมติดค้างในทางเดินหายใจ ให้เลือกใช้กล้องส่องหลอดลมชนิด therapeutic เนื่องจากมี working channel ที่ใหญ่ สามารถใส่อุปกรณ์ได้หลายประเภท และมีความสามารถในการ suction ที่ดีกว่า การให้ intravenous sedation เพื่อลดระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยให้อยู่ในระดับ moderate sedation ทำให้แพทย์สามารถทำการส่องกล้องหลอดลมได้สะดวก ลดอาการเจ็บปวดของผู้ป่วย รวมทั้งผู้ป่วยยังมี cough reflex ซึ่งมีส่วนช่วยให้สิ่งแปลกปลอมออกมาได้ง่ายขึ้น หรือแพทย์สามารถขอให้ผู้ป่วยช่วยไอได้เช่นกัน แนะนำให้ใส่กล้องส่องหลอดลมทางปาก²² ทำการส่องกล้องตรวจหลอดลมข้างที่คิดว่าไม่มีสิ่งแปลกปลอมก่อน เพื่อให้

แน่ใจว่าไม่มีชิ้นส่วนสิ่งแปลกปลอมในอีกฝั่ง หลังจากนั้นทำการส่องกล้องตรวจข้างที่สงสัย เมื่อพบสิ่งแปลกปลอมให้ดูลักษณะทั้งขนาด รูปร่าง (อาจเห็นได้ครบทุกส่วนหรือบางส่วนก็ได้) ตำแหน่ง ความอ่อนแข็งของวัตถุ รวมถึงการเกิด granulation tissue ด้วย เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้เลือกอุปกรณ์สำหรับนำสิ่งแปลกปลอมออกได้อย่างเหมาะสม

ขณะส่องกล้องหลอดลมเพื่อนำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจ แพทย์ควรระมัดระวังไม่ทำให้สิ่งแปลกปลอมนั้นเคลื่อนเข้าไปลึกมากขึ้น ทำให้ยากต่อการนำออก ในบางกรณีสามารถใช้ fogarty balloon ลากวัตถุขึ้นมาเพื่อให้การนำออกทำได้ง่ายขึ้น²³⁻²⁴ นอกจากนี้ เมื่อใช้อุปกรณ์จับวัตถุได้แล้วให้นำวัตถุออกจากทางเดินหายใจโดยการนำทั้งกล้องส่องหลอดลม, อุปกรณ์ที่ใช้จับวัตถุ และวัตถุออกมาพร้อมกัน ไม่ควรนำวัตถุออกผ่านทาง working channel เนื่องจากจะทำให้กล้องส่องหลอดลมได้รับความเสียหาย และขณะที่นำกล้องส่องหลอดลมออกพร้อมวัตถุให้สังเกตว่าวัตถุอยู่ในแนวกลางของหลอดลมตลอดเวลาเพื่อป้องกันเยื่อหลอดลมได้รับบาดเจ็บ

การมี granulation tissue รอบสิ่งแปลกปลอมนั้นมีความสำคัญ อาจส่งผลให้การนำสิ่งแปลกปลอมออกเป็นไปได้อย่างขึ้น จำเป็นต้องนำ granulation tissue ออกเสียก่อนด้วยวิธีการต่างๆ เช่น laser photoresection, electrocautery หรือ cryobiopsy เป็นต้น นอกจากนี้มีรายงานการใช้ steroid ระยะสั้นเพื่อช่วยลดขนาดของ granulation tissue ก่อนมาส่องกล้องหลอดลมได้เช่นกัน²⁵⁻²⁶

ภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้องหลอดลมเพื่อนำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจพบได้น้อย (<5%) หากทำโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญ และพบการเสียชีวิตได้น้อยมาก (<0.1%)^{1,5} ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ได้แก่ bleeding, airway perforation, pneumothorax และ pneumomediastinum สำหรับการเกิดภาวะเลือดออกและ hemoptysis ระหว่างและภายหลังการทำ foreign body removal นั้นพบได้มากที่สุด แพทย์ผู้ส่องกล้องควรประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละรายก่อนทำการส่องกล้อง หากมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกจากการทำหัตถการ ควรมีการเตรียมเลือดและส่วนประกอบของเลือดให้พร้อมใช้

เตรียม cold saline (4 °C) และ epinephrine (1:10,000) เพื่อช่วยหยุดเลือดจากกลไก vasoconstriction แต่ต้องระมัดระวังการใช้ในรายที่มี cardiac arrhythmia หรือ coronary artery disease ในกรณีที่เลือดยังออกไม่หยุด จำเป็นต้องใช้วิธีการรักษาอื่นร่วมด้วยได้แก่ Laser therapy, APC (Argon plasma coagulation) หรือ bronchial blocker เป็นต้น

บทสรุป

การนำสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจพบได้บ่อยในเด็กและผู้ใหญ่ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการสำลัก อาการมีได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง มีความรุนแรงแตกต่างกันไป ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะนี้ควรได้รับการตรวจประเมินและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด เมื่อได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอนแล้วจำเป็นต้องนำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจทุกรายเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน

การส่องกล้องหลอดลมชนิด flexible เป็นหัตถการที่มีประโยชน์ทั้งในด้านการวินิจฉัยและรักษาโดยการนำสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจ แพทย์ที่ทำการรักษาจำเป็นต้องเตรียมผู้ป่วย วางแผนการส่องกล้อง เลือกอุปกรณ์ที่ใช้ให้เหมาะสมซึ่งขึ้นอยู่กับ ชนิด ขนาด ตำแหน่งของสิ่งแปลกปลอม และความชำนาญของแพทย์แต่ละคน อีกทั้งต้องมีการสื่อสารและทำงานเป็นทีมร่วมกับวิสัญญีแพทย์ พยาบาล และผู้ช่วย เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพและปลอดภัยแก่ผู้ป่วยมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Simoff M, Bedi H. Foreign bodies in the airway: Endoscopic methods. In: Diaz-Jimenez J, Rodriguez A, editors. Interventions in pulmonary medicine. Cham: Springer; 2018. p.547-69.
2. Folch EE, Rabin AS, Mehta AC. Foreign body aspiration and flexible bronchoscopy. In: Wang KP, Mehta AC, Turner JF Jr., editors. Flexible bronchoscopy. 4th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020. p.319-31.

3. Panchabhai TS, Mehta AC. Historical perspectives of bronchoscopy. Connecting the dots. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:631-41.
4. Clerf LH. Historical aspects of foreign bodies in the air and food passages. *South Med J* 1975; 68:1449-54.
5. Fidkowski CW, Zheng H, Firth PG. The anesthetic considerations of tracheobronchial foreign bodies in children: a literature review of 12,979 cases. *Anesth Analg* 2010; 111:1016-25.
6. Lund ME. Foreign body removal. In: Ernst A, Herth FJF, editors. *Principles and practice of Interventional pulmonology*. New York: Springer; 2013. p.477-88.
7. McGuirt WF, Holmes KD, Feehs R, Browne JD. Tracheobronchial foreign bodies. *Laryngoscope* 1988; 98:615-8.
8. Matsuse H, Shimoda T, Kawano T, *et al*. Airway foreign body with clinical features mimicking bronchial asthma. *Respiration* 2001; 68:103-5.
9. Martinot A, Closset M, Marquette CH, *et al*. Indications for flexible versus rigid bronchoscopy in children with suspected foreign-body aspiration. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1676-9.
10. Hoeve LJ, Rombout J, Pot DJ. Foreign body aspiration in children. The diagnostic value of signs, symptoms and pre-operative examination. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1993; 18:55-7.
11. Svedstrom E, Puhakka H, Kero P. How accurate is chest radiography in the diagnosis of tracheobronchial foreign bodies in children? *Pediatr Radiol* 1989; 19:520-2.
12. Kosloske AM. Bronchoscopic extraction of aspirated foreign bodies in children. *Am J Dis Child* 1982; 136:924-7.
13. Kosloske AM. Tracheobronchial foreign bodies in children: back to the bronchoscope and a balloon. *Pediatrics* 1980; 66:321-3.
14. Wiseman NE. The diagnosis of foreign body aspiration in childhood. *J Pediatr Surg* 1984; 19:531-5.
15. Bose P, El Mikatti N. Foreign bodies in the respiratory tract. A review of forty-one cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63:129-31.
16. Steen KH, Zimmermann T. Tracheobronchial aspiration of foreign bodies in children: a study of 94 cases. *Laryngoscope* 1990; 100:525-30.
17. Daniilidis J, Symeonidis B, Triaridis K, Kouloulas A. Foreign body in the airways: a review of 90 cases. *Arch Otolaryngol* 1977; 103:570-3.
18. Abdulmajid OA, Ebeid AM, Motaweh MM, Kleibo IS. Aspirated foreign bodies in the tracheobronchial tree: report of 250 cases. *Thorax* 1976; 31:635-40.
19. Elhassani NB. Tracheobronchial foreign bodies in the Middle East. A Baghdad study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:621-5.
20. Limper AH, Prakash UB. Tracheobronchial foreign bodies in adults. *Ann Intern Med* 1990; 112:604-9.
21. Hsu W, Sheen T, Lin C, *et al*. Clinical experiences of removing foreign bodies in the airway and esophagus with a rigid endoscope: a series of 3217 cases from 1970 to 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:450-4.
22. Mehta AC, Dweik RA. Nasal versus oral insertion of the flexible bronchoscope: pro-nasal insertion. *J Bronchol Interv Pulmonol* 1996; 3:224-8.
23. Heinz GJ, Richardson RH, Zavala DC. Endobronchial foreign body removal using the bronchofiberscope. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978; 87:50-2.

24. Mehta AC, Dasgupta A. Bronchoscopic approach to tracheobronchial foreign bodies in adults pro-flexible bronchoscopy. J Bronchol Interv Pulmonol 1997; 4:173-8.
25. Banerjee A, Rao KS, Khanna SK, *et al.* Laryngo-tracheo-bronchial foreign bodies in children. J Laryngol Otol 1988; 102:1029-32.
26. Lee YC, Hung MH, Liu LU, *et al.* The roles of transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in the tracheal granulation formation. Pulm Pharmacol Ther 2011; 24:23-31.



Thermal ablation of peripheral lung cancer: A narrative review of the role of bronchoscopic thermal ablation

Chayanon Songsomboon M.D.

Kamontip Kunwipakorn M.D.

Supparerk Disayabutr M.D.

Jamsak Tscheikuna M.D.

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

Introduction

The bronchoscopic techniques for diagnosing peripheral lung nodules have developed over time. The advanced techniques, including a smaller and more flexible bronchoscopy, a device for harvesting biopsies, and guidance techniques such as the use of guide sheath, radial endobronchial ultrasound (R-EBUS), cone-beam computed tomography (CT), fluoroscopy, and an electromagnetic navigation, enhance the diagnostic yield, especially when used simultaneously¹. Bronchoscopic therapies have also been created and are already being used in humans, including Salvage radiation ablation, CT-assisted transbronchial brachytherapy, CyberKnife robotic radiosurgery, and cryotherapy¹⁻³. However, the data on bronchoscopic therapies in lung cancer are limited in contrast to percutaneous CT chest guiding approaches, including percutaneous radiofrequency ablation, microwave ablation, and cryoablations⁴⁻⁵. The purpose of this article was to ascertain the development of peripheral lung

cancer therapy using an endoscopic method, based on the current evidence of percutaneous CT-guided thermal ablation.

Biological mechanisms of thermal ablation

Thermal ablation therapy began in 1850 with the introduction of frozen saline solutions for the treatment of advanced cancers of the prostate and uterus. Then, in 1926, radiofrequency ablation was used to resect brain tumors, and in 1990, percutaneous radiofrequency ablation was utilized to treat liver tumors for the first time.⁽⁶⁾ Thermal ablation has significant advantages over surgery in terms of reduced morbidity, improved preservation of surrounding tissue, lower cost, shorter hospital stay, and intra-procedure visibility. While key limitations included the potential of incomplete ablation or recurrence, a less favorable treatment outcome, and the lack of comparable randomized controlled trials (RCT)⁴⁻⁶.

Thermal ablation techniques can be classified into two categories: those that use high- and low-temperature. In the group of high-temperature modalities, there are radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), and emerging technologies such as high-intensity focused ultrasound (HIFU) and laser ablation, as well as low-temperature modalities such as cryoablation⁶. Only RFA, MWA, and cryotherapy will be discussed in this section because they have several supported data.

Heat and cold temperatures will influence the tissues of the tumor and its surrounding areas by destroying and inhibiting tumor growth. The temperature change zone is divided into the central zone, the peripheral or transitional zone, and the surrounding tissue zone⁶. The effect on each zone is different, with the central zone being directly affected by temperature changes, resulting in central necrosis, whereas the peripheral and surrounding zones are affected by indirect injury, which cells in the peripheral zone experiencing apoptosis or recovery, and cells in the surrounding zone being unaffected but potentially affected by the subsequent immunological change.

Thermal energy delivering by the probe or applicator tip causes the tissues to reach temperatures greater than 50-100°C. These result in loss of cell membrane integrity and permeability and mitochondrial dysfunction. Intracellular proteins and DNA are incapable of self-repair and thus harm the DNA polymerase enzyme leading to cell cytolysis. The peripheral zone is cooler than the central zone at 41-45°C. This heat can cause local damage, denaturation of hyaluronic acid, and chemokines, resulting in the secretion of various cytokines that stimulate inflammatory cells such as neutrophils, dendritic cells, and T cells to migrate to the area of local damage. Additionally, heat shock

protein-70 (HSP70), which is normally found inside the cell, acts as an anti-apoptotic factor. However, when HSP70 is pushed further out of the cell, it has the ability to bind to tumor antigens and present them to dendritic cells for further destruction. Heat also causes vascular permeability in the surrounding zone. Vasodilation and subsequent reperfusion injury result in increased oxygen consumption and responsiveness of tissue in the area to oxygen-free radicals. Tumor antigen released following cell death is transported through the lymphatic system to normal tissue areas via the lymphatic system. To stimulate the immune system, immature dendritic cells bind to antigens and present them to naïve T cells for further degradation of foreign matter⁶⁻⁸. The zone of hyperthermic ablation is shown in Figure 1.

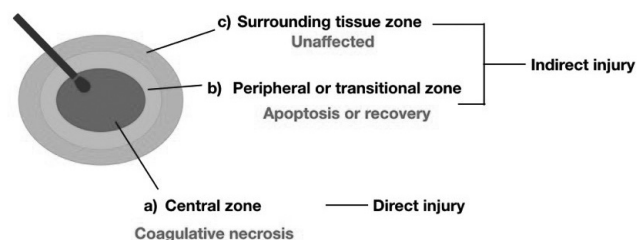


Figure 1. The zone of hyperthermic ablation; The probe or applicator tip heats tissues to 50-100°C.

- a) Central zone, temperature changes in the central zone cause necrosis;
- b) Peripheral zone and
- c) Surrounding tissue zone, indirect injury causes apoptosis or recovery in peripheral zone cells while surrounding zone cells remain unaffected but may be affected by the subsequent immunological change.

Hypothermic ablation affects tissues in three zones as shown in Figure 2. The cold induces coagulation necrosis in the central zone via a solution-effect cell injury mechanism. When the cell is cooled to negative temperatures, the extracellular fluid crystallizes before the intracellular fluid due to the lipid bilayer covering the intracellular content. Extracellular fluid crystallization results in cell dehydration and a high extracellular solute concentration, resulting in the expulsion of intracellular content and eventually coagulation necrosis. When the cell's exogenous intracellular content interacts with the immune system, it induces the release of a large number of cytokines, most notably IL-6, IL-1, and TNF, which can result in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiorgan syndrome (MOS), and death. This phenomenon is referred to "cryoshock"⁷⁻⁸. In peripheral zone, cold can injure the vascular system, resulting in platelet aggregation, microthrombosis, and local ischemia, as well as vasoconstriction, resulting in coagulation necrosis that is expanded. Moreover, if the blood supply reduced, the cells are ongoing apoptosis. In the surrounding tissue, the cells may be affected by reduced the blood flow causing cell hypoxia and causing cell injury. Whether a cell is damaged by necrosis or apoptosis (which is the death of cells naturally), it has different effects on the immune system. When cells necrose, the release of DNA, RNA, uric acid, HSP70, and HMGB1 stimulate DC activation and proliferation of activated T cells. These are immunostimulatory effects. Whereas apoptosis is simulated by DC, anergy and clonal deletion occur in the absence of T cell stimulation, thereby acting as immunosuppression⁶.

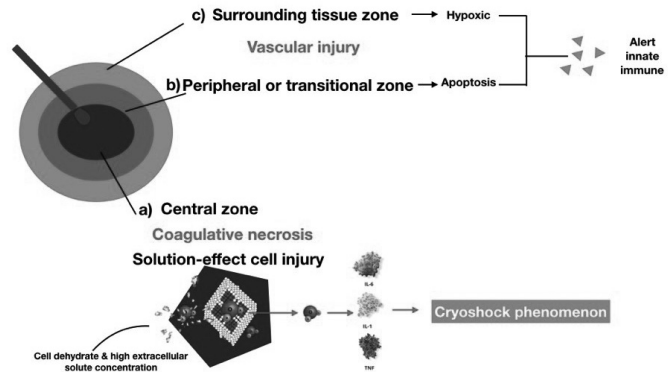


Figure 2. The zone of hypothermic ablation;

- a) Central zone, the cold causes coagulation necrosis.;
- b) Peripheral zone, the cold can cause platelet aggregation, microthrombosis, and local ischemia.;
- c) Surrounding tissue zone, the cold reduced vascular supply to cells, causing hypoxic injury. Whatever the cell injury that results in "necrosis," "apoptosis," or "hypoxia," these alert the innate immune system to the systemic effect of hypothermic ablation.

Both heat and cold treatments can have an indirect effect on tumor cells by stimulating the immune system. This phenomenon is referred to "post ablative immunogenicity". Because heat destroys the released intracytoplasmic material, it has a lower ability to stimulate the immune system while the intracytoplasmic content released after cooling was unaltered as a result, can boost the immune system more. Thermal ablation causes not only tumor destruction, but also immunomodulation, in which local inflammation stimulates the immune system, including induced systemic cytokine and stress response, recruitment and activation of immune effector cells, and activated antitumor adaptive immunity (CD4+, CD8+ T cells) in both animal and human studies^{6,8}. Immunotherapy

is currently being employed, such as naïve DC injection to produce DC, ipilimumab to suppress T cell proliferation, and OK-432 to stimulate tumor-specific T cells and to induce greater T cell activation and proliferation, in combination with thermal ablation to boost therapeutic efficiency⁶.

Thermal techniques

The use of radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), and cryoablation, which have been available for some time, will be discussed and reviewed in both the percutaneous and bronchoscopy approach ablation using currently available data in this publication (Table 1 and 2).

Table 1. Comparisons between percutaneous radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), and cryoablation

	RFA	MWA	Cryoablation
Principle of action	Oscillating currents created tissue heating	Direct microwave energy created tissue heating	Gas cooling created ice crystal formation and osmotic shock
Electromagnetic frequency	3-300MHz	900-2,500 MHz	-
Energy source	EM energy	EM energy (dielectric hysteresis)	Argon or Nitrogen gas
Ablation function	Heating	Heating	Cooling
Temperature	60-100 °C	>100°C	< -40°C
Function	Coagulation necrosis	Coagulation necrosis	Protein denaturation
Ablation lesion	Single lesion	Multiple lesion	Multiple lesion
Procedural time	-	Shorter than RFA	Longer than RFA
Ablation volume	-	More than RFA	More than RFA
Procedural pain	-	Less than RFA	Less than RFA
Grounding pad injury	Potential occurs	No pad used	No pad used
Advantage	- effective and safe	- More effective for cystic masses - Less heat sink effect - Less tissue charging	- Larger ablation volume
Disadvantage	- Not suitable for mediastinum or lung apex due to non-target injury to neuro-vasculature structure and airway	- Limited data in safety and efficacy	- Limited data in safety and efficacy - Longer procedural time due to freeze-thaw-freeze cycle - Higher hemorrhagic risk secondary to lack of tissue cauterization
Pneumothorax	6-47%	3-64%	1-64%

Table 2. Comparisons between bronchoscopic radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), and cryoablation CT, computed tomography; ENB, electromagnetic navigation bronchoscopy; NA, no data available; VBN, virtual bronchoscopic navigation

	RFA	MWA	Cryoablation
Current evidence	- Animal studies - Fresh human specimen - Human (case report, series)	- Animal studies - Human (case report, series)	- Animal studies
Studies field	Stage I NSCLC, Mediastinal LN Transbronchial Transparenchyma	Stage I NSCLC, Metastasis Transbronchial Transparenchyma	Transbronchial
Device	Single or multiple electrodes	Single antenna	Single antenna
Diameter	1.3-3.0 mm	2.0 mm	2.4 mm
Guidance	ENB, VBN, radial EBUS, low dose CT	ENB, cone-beam CT, Fluoroscopy	ENB, cone-beam CT
Temperature	70-100°C	60-100°C	- 130°C
Procedural time	20 min	20 min	NA
Ablation volume	NA	Depending on the contraction percentage	NA
Procedural pain	Fever, chest pain	Chest pain	NA
Results	- Local recurrence rate 82.6% - Median progression free interval 35 months - Overall survival 61.5%	No recurrence	NA
Complication	None	Pneumothorax (6.7%)	NA

Radiofrequency ablation

The use of vibrational frequencies to generate heat energy is known as radiofrequency ablation. Based on the physical principle of the electromagnetic spectrum, which has frequencies ranging from 3 Hz to 300 GHz. A tiny electrode cannot generate heat; instead, it vibrates and turns it into heat energy via dipole vibration, which conducts current through body tissues. As a result, the system must incorporate a generator to generate electromagnetic energy as well as a grounding pad located on the body to allow the tissues to act as a medium for carrying current⁹.

According to the mechanism described above, RFA can destroy the tumor by causing tumor necrosis. The zone of ablation is determined by a variety of factors. Factors influencing coagulation necrosis include: tumor-related factors (size, site orientation, organ, and histology and biology) and technical factors (electrode, generator power, heat sink effect, and duration of ablation)⁹⁻¹¹.

The zone of ablation is affected by the rate of temperature rise. A gradual increase in thermal energy results in a greater dead area than a rapid increase in heat energy. This is because the rapid increase in

temperature results in instantaneous tissue necrosis, and the scorched area acts as a heat insulator. The energy that accumulates in the subsequent time act as Desiccation or the energy that the subsequent charring is unable to extend, resulting in a smaller necrosis zone. Whereas a gradual increase in temperature will result in the expansion of necrosis zones. This is because the energy is gradually released from nearby tissues⁹.

The zone of ablation is also affected by exposure to higher or lower temperatures. Such as 100°C for 1 minute versus 45°C for 15 minutes, may result in an even zone of necrosis, but overheating accelerates boiling, vaporization, and carbonization, and reduces energy transmission⁹.

The types such as triaxial, slotted, and choked, the size and power such as 14-18 gauge, 200-250 W, 460-500 kHz power, and the number of electrodes, single or multi-tined RF electrodes, or the new technology such as internally cooled electrodes, which are cooled flanking the electrode, allowing for better temperature control, all affect the ablation zone^{9,11}. Using a single or multiple electrodes, a zone of necrosis typically occurs within a 1 cm surgical margin, but this is not always due to Induced coagulation necrosis = (energy deposit x local tissue interaction) – heat loss, where heat loss is caused by a phenomenon known as the heat sink effect, which occurs when heat is dissipated through a vessel that supplies that tissue, which frequently occurs in hypervascular tumors or with an abuts vessel greater than 3 mm. To overcome the heat sink effect, intravascular clamping, atrial embolization balloons, coils particles or lipiodol agents, transarterial chemoembolization, and pharmacological agents that slow blood flow, such as arsenic trioxide or halothane, can be used⁹. Additionally, therapies to augment the efficacy of RFA are being developed, including

anti-angiogenic agents such as soratinib, synergy with conventional therapies such as adjuvant chemotherapy, nanoparticle-deliver chemotherapies, thermosensitive liposomal doxorubicin, and radiotherapy^{6,9}.

Percutaneous RFA has been studied in patients with primary lung cancer, as well as those with secondary or metastatic lung cancer¹²⁻²¹. Using changes in tumor size following RFA to determine a response to treatment should be interpreted cautiously. This could be because the nodule may grow larger in the first two months following the procedure. Generally, nodules are not significantly smaller or do not change over several years of follow-up. Following a 12-month follow-up period, the nodules were either 50.5 % of fibrosis or 44.8 % of nodules. The initial size of the nodule is predictive of its tendency to change. Therefore, it is important to remember that nodules can change after at least two months, and that treatment should be followed by continuous radiographic monitoring for a minimum of 12 months to assess response to treatment²²⁻²³.

There is some evidence that percutaneous RFA is beneficial in the treatment of patients with stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). The previous study has reported that stage I NSCLC patients undergoing percutaneous RFA had a treatment-specific 5-year survival rate of 27 %, while surgical intervention and conventional radiotherapy had treatment-specific 5-year survival rates of 64.6 % and 32 %, respectively⁵. Another retrospective study found that 1-year survival rates in primary lung cancer ranged between 78 and 83 %¹³. Percutaneous RFA appears to have a lower survival rate in patients with primary lung cancer.

The ALLiance trial enrolled 51 patients with inoperable stage IA NSCLC in 16 centers in the United States (US). They have reported an overall survival rate of 86.3% at one year and 69.8 % at two years. Local

tumor recurrence-free survival rates were 68.9% at one year and 59.8 % at two years, and were significantly lower for tumors > 2 cm²⁰. According to 3 prospective clinical studies which included 55 patients in the radiation therapy oncology group, 211 patients in the American College of Surgeons Oncology Group, and 51 patients in radiofrequency ablation, there was no difference in early morbidity, post-treatment adverse events, or overall 90-day mortality¹⁶. These findings established that RFA is a single minimally invasive procedure that is well tolerated in medically inoperable patients and achieves a 2-year overall survival rate comparable to stereotactic body radiotherapy.

In terms of long-term safety and efficacy, research has indicated the benefit of percutaneous RFA for both primary lung cancer and lung cancer metastasis. A retrospective study of 153 patients admitted to a tertiary care hospital demonstrated that overall 1- and 5-year survival rates for stage I NSCLC were 78% and 27%, respectively, and rates for colorectal pulmonary metastasis were 87% and 57%, respectively²⁴. The RAPTURE study, a prospective cohort study in 7 centers across the US, Europe, and Australia, has reported overall survival of 70% at one year and 48% at two years in patients with NSCLC, and overall survival of 89% at one year and 66% at two years in patients with colorectal metastases, and 92% at one year and 64% at two years in patients with other metastases²⁵. A metastatic lung cancer study of 566 patients with 1037 metastases discovered a median overall survival of 62 months, where primary origin, disease-free interval, metastasis size, and number were all associated with overall survival in multivariate analysis, indicating that radiofrequency is a viable option for treating small lung metastases, defined as those less than 2-3 cm in diameter¹⁷. Additionally, a prospective open-label trial

of RFA was initiated on 148 nonsurgical candidates with lung metastases and revealed that 46% had a complete response, 26% had a partial response, 39% had stable sickness, and 16% had progressive disease. These findings established that RFA of lung metastases is associated with a high rate of long-term survival in non-surgical patients¹⁵.

The primary complication rate of RFA was 9.8% in a single center experience study after 1,000 RFA sessions in 420 patients. The most common severe complications were aseptic pleuritis (2.3%), pneumonia (1.8%), lung abscess (1.6%), hemorrhage necessitating blood transfusion (1.6%), and pneumothorax necessitating pleural sclerosis (1.6%)²⁶.

Bronchoscopic RFA

Only a few researches refer to bronchoscopic RFA. The initial study aimed to create a device adapted from percutaneous RFA. Internal cooled electrodes with a 4-mm active tip (ablation tip of 4 mm and diameter of 1.67 cm) were created in 2007, allowing this type of electrode to avoid overheating and injuring normal tissue. The investigations determined that the cooled-RFA operated optimally at a power output of 30 W and a flow rate of 30 or 40 mL/min⁻¹. As a result, it appears as though the internal cooled electrode could be a novel therapeutic tool for bronchoscopy²⁷. Additionally, a novel bronchoscopic catheter for transbronchial RF ablation of pulmonary nodules was tested in the ablation zones of tumor specimens utilizing a monopolar RF catheter in a working channel of 2.0 mm or bigger²⁸. At the distal end of the device, an 18-mm-long, uncooled, active electrode demonstrates that these electrodes are capable of creating ablation zones that are confined locally inside ex vivo human malignant lung tissues.

A comparative study of the properties of

internally cooled RFA electrodes in 10 patients with stage I NSCLC was conducted using three different catheters for CT imaging-bronchoscopy-guided RA. They compared electrode diameters of 10 mm, 8 mm, and 5 mm. The results indicate that when the 10-mm active tip was used, the ablated areas were significantly larger than when the 5-mm tip was used without complications during RFA. According to this study, the ablated patches grew in size when the tip length and ablation duration were increased. It may be concluded that CT imaging-guided, internally cooled RFA is a safe and practical therapy for local control in medically inoperable patients with stage I NSCLC²⁹.

Following the development of a novel internally cooled RFA electrode appropriate for forceps channel bronchoscopy, a clinical experience with bronchoscopy-guided RFA under computed tomography (CT) monitoring was published for patients with peripheral-type NSCLC without lymph node involvement and distant metastases (T1N0M0), who were not candidates for surgery. Two of the three patients remained stable for 4 and 3 years, respectively, following bronchoscopy-guided RFA. One patient exhibited progressive illness. RFA was repeated in the same lesion and resulted in no change during a 1-year period. According to the case report, bronchoscopy-guided RFA is a safe and practical technique that may be effective for local control in medically inoperable patients with stage I NSCLC³⁰.

In 2015, a study to determine the safety, efficacy, and feasibility of CT-guided bronchoscopy cooled RFA in patients with medically inoperable NSCLC using a cooled electrode catheter with a 10-mm active tip filled with five beads (diameter 1.67 mm) was conducted. A total of 28 bronchoscopy-guided cooled RFA operations were performed in 20 patients, yielding an 82.6 % local control rate, a median progression-free survival of 35

months, and a 5-year overall survival rate of 61.5 %. Although three individuals suffered an acute ablation-related response, including fever and chest discomfort, they recovered with conservative treatment without experiencing any further complications. It may be concluded that CT-guided bronchoscopy cooled RFA is a viable alternative therapy for patients with stage I NSCLC who are medically inoperable³¹.

Several studies demonstrated the use of bronchoscopic RFA in conjunction with other methods. Navigation bronchoscopy-guided RFA is a safe and effective treatment option for individuals who are not surgical candidates for stage IA lung cancer or lung metastases³². Three individuals had nonsurgical peripheral pulmonary tumors treated with a navigation bronchoscopy-guided RFA. Three months after RFA, two patients had a partial response, while another patient had a complete response. Six months after RFA, however, one patient with initially partial response progressed, but the remaining 2 patients lived one-year progression-free. None of the three people had any significant problems. Additionally, animal experiments were undertaken to establish strategies that may be applied in bronchoscopic RFA, such as percutaneous RFA in conjunction with transbronchial saline injection expanded the region of ablation in experimental research in swine using a single internally cooled electrode RFA (2-cm active tip, 17-gauge, and 15 cm in length). In comparison to percutaneous ablation, the volume of the coagulated region was substantially greater in the saline-injected group than in the conventional group³³. Recently, a study in animal models demonstrated that EBUS-guided bipolar RFA is viable and capable of ablation of lung tumors and mediastinal lymph nodes under real-time ultrasound guidance³⁴. Furthermore, a recent study published in 2021 discovered that the

innovative RFA system and catheter, when combined with automated saline microperfusion, is safe and viable. Additionally, bronchoscopic transparenchymal nodule access (BTPNA) may be beneficial in the treatment of lung cancers but required future research³⁵.

Microwave ablation

MWA is a microwave ablation operation that utilizes the EMW 915 or 2,450 MHz frequency range, which lies between radio waves and infrared radiation. Microwave waves have the ability to penetrate tissue and alternate the intrinsic dipoles of molecules. Because the water molecule is strongly polar, it may flip 2-5 billion times every second, generating a temperature more than 60°C. Dielectric hysteresis is the term used to describe the interaction between water molecules and microwaves. The best electromagnetic absorbers are composed primarily of water, which is found in the majority of solid organs and tumors³⁶⁻³⁷.

The primary advantages of MWA over RF lung tumor ablation include bigger ablation zones, faster heating periods, greater intralesional temperatures, less procedural discomfort, and less sensitivity to both intrinsic lung tissue insulating effects and those associated with tissue charring. MWA may create greater temperatures than RFA because they do not suffer from the heat sink effect, which is a significant restriction of RFA. By contrast, microwave transmission is neither impeded by air or the low water content of lung parenchyma, allowing for a more rapid deposition of energy capable of creating greater intratumorally temperatures and consequently a bigger zone of active heating³⁶⁻³⁸.

Percutaneous MWA is indicated for early-stage primary lung cancer or for patients undergoing high-risk surgery, as well as for patients undergoing necrotic

primary lung cancer or for patients undergoing necrotic primary lung cancer³⁸⁻⁴³. For instance, a retrospective analysis of 108 patients who had CT-guided percutaneous MWA for a single lung malignancy discovered a median time to tumor recurrence of 62 months and recurrence rates of 22%, 36%, and 44% at 1, 2, and 3 years, respectively. Complications included pneumothorax (32%), unexpected hospitalization (28 %), discomfort (20%), infection (7%) and post-ablation syndrome (4%)⁴³.

Bronchoscopic MWA

There are few reports of studies utilizing this technique. However, in 2017, a novel flexible microwave applicator was developed which might be coupled with bronchoscopic imaging and software guidance to broaden the use of MWA as a therapy option. They designed the in vivo investigation, applied the applicator via 2-mm working channel, and evaluated the ablation zone and temperature profile using a two-dimensional-axisymmetric coupled Fenite Element Method (FEM) electromagnetic-heat transfer model. They developed a prototype device based on characterizing predicted antenna radiation patterns, ablation size and shape, and optimizing antenna design for lung tissue. They then examined the device in ex vivo tissues to verify simulation results⁴⁴. However, no research on clinical result, safety, and effectiveness have been conducted.

In 2020, an animal study was conducted on bronchoscopically delivered MWA in an in vivo porcine lung model. Virtual bronchoscopy-guided MWA procedures were performed using 24-32 W power (at the applicator distal tip) delivered for 5-10 minutes and identified ablation sites within the lung parenchyma 5-24 mm from the airway wall. There was no evidence of pneumothorax or severe airway hemorrhage.

This study established the technical feasibility of safely ablating the lung parenchyma using microwave ablation under virtual bronchoscopic guidance in an in vivo swine lung model⁴⁵. The same year, a human study was published in which a 47-year-old woman underwent simultaneous treatment of multiple high-risk pulmonary nodules using a novel method involving MWA guided by electromagnetic navigation bronchoscopy (ENB) and video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). MWA was done following the insertion of an antenna into the lesion via the working channel. MWA guided by ENB in combination with VATS was proven to be an alternate therapeutic method for many lung nodules at the same stage of the operation⁴⁶.

In 2021, case series of 38 patients with advanced NSCLC and lung metastases who had malignant endobronchial obstruction who were treated with transbronchial microwave ablation (TMA) under mild sedation and high FiO₂ was published. They compared two groups of patients with malignant central airway obstruction (CAO) who had respiratory failure at the time of TMA treatment and those who did not. There was no significant difference between groups in terms of the proportion of patients with recovered airway patency following the first session of TMA, the rate of TMA-related complications, and the overall survival. These results suggests that TMA treatment is well tolerated and can be successfully performed in patients with malignant CAO who had respiratory failure⁴⁷. A retrospective study described the use of TMA in lung nodules, mean size of 15.1 mm, with ENB guidance in 30 patients which resulted in 100% technical success rate. There was no noticeable impact of the heat sink effect. The overall complication was 3.33% which included pain (13.3%), pneumothorax which required drainage (6.67%), post-ablation response (6.67%), pleural effusion (3.33%),

and hemoptysis. No progression of the nodules was demonstrated after a median of 12 months of follow-up⁴⁸.

Cryoablation

Since 1998, cryogens such as, Argon liquid (-185°C), and nitrogen liquid (-195.8°C) have been used via an external probe. Cryotherapy can have an effect on areas other than those treated with local irradiation. It is hypothesized that cryoablation leaves the cancer cells' intracellular contents intact, allowing the immune system to initiate an immune-specific response, also known as the abscopal effect which termed cryo-immunotherapy.

There was limited evidence in using percutaneous cryoablation in primary and metastatic lung cancer⁴⁹⁻⁵³. 187 patients who were not surgical candidates had percutaneous cryotherapy (PCT) guided by CT for treatment of thoracic cancer masses. They compared CT-visualized low-attenuating ice production following PCT. PCT coverage was 99% for peripheral masses less than 4 cm in diameter and 80 % for central masses greater than 4 cm in diameter. Within one week after PCT, area of necrotic cavitation was bigger than the initial size of lung mass in 80% of masses and was almost resolved in 7% of masses after three months. Pneumothorax occurred in 12%⁵³. A study of 20 patients with metastatic lung cancer have reported 1-year survival rate was 89.4%⁴⁹.

A study of 45 patients with NSCLC stage T1N0M0 who was performed ablative treatment using cryoprobes demonstrated 5-year overall survival, 5-year cancer-specific survival and 5-year progression-free survival of 67.8%, 56.6%, and 87.9%, respectively⁵². A recent multicenter study targeted by interventional cryoablation evaluation (SOLSTICE) in 128 patients with lung metastasis found that the treated tumor had an 85.1% local recurrence-free

response at 12 months and 77.2% at 24 months after the initial treatment. Secondary local recurrence-free response was 91.1% at 12 months and 84.4% at 24 months following a second cryoablation therapy for recurrent malignancy. Overall survival rates at 12 and 24 months were 97.6% and 86.6%, respectively. The most serious complication, pneumothorax required pleural catheter placement, was 26%⁵⁰.

Bronchoscopic cryoablation

Bronchoscopic cryoablation has been rarely studied in humans. The recent study was conducted in animal models to determine the safety of procedure. Early experience in transbronchial cryoablation for malignant peripheral lung lesions (PPLs) was published in 2018. Cryoablation were performed on swine lungs using a rigid cryoprobe, 2.4-mm diameter. The probe was inserted into the distal bronchus from the right major bronchus through thoracotomy. The cryoprobe was removed after three freeze-thaw cycles. No major bleeding was noticed bronchoscopically in the airways. The core destruction zone of alveolar tissues was histologically identical to the thermal zone, whereas the conducting bronchus structure and associated pulmonary artery were unaffected⁵⁴.

In 2019, a flexible cryoprobe with a 12-mm-length, 2.33-mm-diameter cryotip and a 1-meter long, 13-gauge flexible catheter was utilized in the ex vivo pig lung and liver to assess the efficacy and security of a flexible cryoprobe in the peripheral pulmonary lesions. They determined the size and temperature distribution of the frozen region (ice ball) in ex vivo pig lung and liver specimens, as well as the temperature of the bronchoscope, and found that the treatment approach was suitably safe⁵⁵. Currently, a unique disposable flexible cryoprobe with a 12-mm length, 2.2-mm broad

cryotip and a 1-meter long, 13-gauge flexible catheter was utilized to cryoablate lung parenchyma in six normal female pigs by transbronchial cryoablation. Under virtual bronchoscopic guidance, the cryoprobe was administered to the distal bronchus in the bilateral porcine lungs via the bronchoscopic working channel and validated by real-time CT. Two freeze-thaw cycles were used during the operation. Histopathologic findings indicated the formation of a coagulative necrotic zone along the target bronchus 24 hours after treatment, with apparent vascular blockage and bleeding. The lesions developed fibrosis after 4 weeks after bronchoscopic cryoablation⁵⁶. These two animal studies revealed that bronchoscopic cryoablation of peripheral lung parenchyma is a realistic and safe, implying the possibility for this treatment approach in peripheral lung cancer in humans.

Conclusions

Percutaneous thermal ablation has shown to be a safe and effective alternative treatment for lung cancer, especially in patients with early-stage NSCLC who are not candidates for surgery and lung metastasis. Currently, there is limited evidence in using bronchoscopic thermal ablation which needs further studies about efficacy and safety in human uses.

Reference

1. Harris K, Puchalski J, Sterman D. Recent advances in bronchoscopic treatment of peripheral lung cancers. *Chest* 2017; 151:674-85.
2. Chaddha U, Hogarth DK, Murgu S. Bronchoscopic ablative therapies for malignant central airway obstruction and peripheral lung tumors. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16:1220-9.

3. Mahajan AK, Ibrahim O, Perez R, Oberg CL, Majid A, Folch E. Electrosurgical and laser therapy tools for the treatment of malignant central airway obstructions. *Chest* 2020; 157:446-53.
4. Eberhardt R, Kahn N, Herth FJ. 'Heat and destroy': bronchoscopic-guided therapy of peripheral lung lesions. *Respiration* 2010; 79:265-73.
5. Pua BB, Thornton RH, Solomon SB. Ablation of pulmonary malignancy: current status. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21(8 Suppl):S223-32.
6. Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14:199-208.
7. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol* 2009; 10:718-26.
8. Haen SP, Pereira PL, Salih HR, Rammensee HG, Gouttefangeas C. More than just tumor destruction: immunomodulation by thermal ablation of cancer. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:160250.
9. Hong K, Georgiades C. Radiofrequency ablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21(8 Suppl):S179-86.
10. Abbas G, Pennathur A, Landreneau RJ, Luketich JD. Radiofrequency and microwave ablation of lung tumors. *J Surg Oncol* 2009; 100:645-50.
11. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Jr, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology* 2011; 258:351-69.
12. Ambrogio MC, Fanucchi O, Cioni R, *et al.* Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. *J Thorac Oncol* 2011; 6:2044-51.
13. Casal RF, Tam AL, Eapen GA. Radiofrequency ablation of lung tumors. *Clin Chest Med* 2010; 31:151-63.
14. Chan VO, McDermott S, Malone DE, Dodd JD. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation of the literature using evidence-based techniques. *J Thorac Imaging* 2011; 26:18-26.
15. Chua TC, Sarkar A, Saxena A, Glenn D, Zhao J, Morris DL. Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open-labeled prospective trial of 148 patients. *Ann Oncol* 2010; 21:2017-22.
16. Crabtree T, Puri V, Timmerman R, *et al.* Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar resection (ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation (ACOSOG Z4033). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145:692-9.
17. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, *et al.* Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015; 26:987-91.
18. de Baère T, Palussière J, Aupérin A, *et al.* Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology* 2006; 240:587-96.
19. Dupuy DE. Treatment of medically inoperable non-small-cell lung cancer with stereotactic body radiation therapy versus image-guided tumor ablation: can interventional radiology compete? *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:1139-45.

20. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, *et al.* Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer* 2015; 121:3491-8.
21. Hiraki T, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Kanazawa S. Radiofrequency ablation for early-stage nonsmall cell lung cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014:152087.
22. Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part II. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:1135-48.
23. Palussière J, Marcet B, Descat E, *et al.* Lung tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: computed tomography imaging follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34(5):989-97.
24. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, *et al.* Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007; 243: 268-75.
25. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, *et al.* Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 2008; 9:621-8.
26. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, *et al.* Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: W576-80.
27. Tsushima K, Koizumi T, Tanabe T, *et al.* Bronchoscopy-guided radiofrequency ablation as a potential novel therapeutic tool. *Eur Respir J* 2007; 29:1193-200.
28. Safi S, Op den Winkel J, Kramer S, *et al.* A new bronchoscopic catheter for the transbronchial ablation of pulmonary nodules. *Lung Cancer* 2018; 124:125-9.
29. Tanabe T, Koizumi T, Tsushima K, *et al.* Comparative study of three different catheters for CT imaging-bronchoscopy-guided radiofrequency ablation as a potential and novel interventional therapy for lung cancer. *Chest* 2010; 137:890-7.
30. Koizumi T, Kobayashi T, Tanabe T, Tsushima K, Yasuo M. Clinical experience of bronchoscopy-guided radiofrequency ablation for peripheral-type lung cancer. *Case Rep Oncol Med* 2013; 2013:515160.
31. Koizumi T, Tsushima K, Tanabe T, *et al.* Bronchoscopy-guided cooled radiofrequency ablation as a novel intervention therapy for peripheral lung cancer. *Respiration* 2015; 90:47-55.
32. Xie F, Zheng X, Xiao B, Han B, Herth FJF, Sun J. Navigation bronchoscopy-guided radiofrequency ablation for nonsurgical peripheral pulmonary tumors. *Respiration* 2017; 94:293-8.
33. Kawai T, Kaminou T, Sugiura K, *et al.* Percutaneous radiofrequency lung ablation combined with transbronchial saline injection: an experimental study in swine. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:143-9.
34. Motooka Y, Fujino K, Gregor A, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided radiofrequency ablation of lung tumors and mediastinal lymph nodes: a preclinical study in animal lung tumor and mediastinal adenopathy models. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 32:570-8.

35. Zhong CH, Fan MY, Xu H, *et al.* Feasibility and safety of radiofrequency ablation guided by bronchoscopic transparenchymal nodule access in Canines. *Respiration* 2021; 100(11):1097-104.
36. Ward RC, Healey TT, Dupuy DE. Microwave ablation devices for interventional oncology. *Expert Rev Med Devices* 2013; 10:225-38.
37. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005; 25 Suppl 1:S69-83.
38. Sidoff L, Dupuy DE. Clinical experiences with microwave thermal ablation of lung malignancies. *Int J Hyperthermia* 2017; 33:25-33.
39. Belfiore G, Ronza F, Belfiore MP, *et al.* Patients' survival in lung malignancies treated by microwave ablation: our experience on 56 patients. *Eur J Radiol* 2013; 82:177-81.
40. Healey TT, March BT, Baird G, Dupuy DE. Microwave ablation for lung neoplasms: a retrospective analysis of long-term results. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28:206-11.
41. Uhlig J, Ludwig JM, Goldberg SB, Chiang A, Blasberg JD, Kim HS. Survival rates after thermal ablation versus stereotactic radiation therapy for stage 1 non-small cell lung cancer: a national cancer database study. *Radiology* 2018; 289: 862-70.
42. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, Dipetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology* 2008; 247:871-9.
43. Zheng A, Ye X, Yang X, Huang G, Gai Y. Local efficacy and survival after microwave ablation of lung tumors: a retrospective study in 183 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27:1806-14.
44. Pfannenstiel A, Keast T, Kramer S, Wibowo H, Prakash P. Flexible microwave ablation applicator for the treatment of pulmonary malignancies. *Energy-based Treat Tissue Assess IX* 2017; 100660M 1-13.
45. Sebek J, Kramer S, Rocha R, *et al.* Bronchoscopically delivered microwave ablation in an in vivo porcine lung model. *ERJ Open Res* 2020; 6(4):00146-2020 doi:10.11873/23120541.
46. Jiang N, Zhang L, Hao Y, *et al.* Combination of electromagnetic navigation bronchoscopy-guided microwave ablation and thoracoscopic resection: An alternative for treatment of multiple pulmonary nodules. *Thorac Cancer* 2020; 11:1728-33.
47. Kashiwabara K, Fujii S, Tsumura S, Sakamoto K, Semba H. Efficacy and safety of transbronchial microwave ablation therapy under moderate sedation in malignant central airway obstruction patients with respiratory failure: a single-institution retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147:2751-7.
48. Chan JWY, Lau RWH, Ngai JCL, *et al.* Transbronchial microwave ablation of lung nodules with electromagnetic navigation bronchoscopy guidance-a novel technique and initial experience with 30 cases. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10:1608-22.
49. Kawamura M, Izumi Y, Tsukada N, *et al.* Percutaneous cryoablation of small pulmonary malignant tumors under computed tomographic guidance with local anesthesia for nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1007-13.
50. Callstrom MR, Woodrum DA, Nichols FC, *et al.* Multicenter study of metastatic lung tumors targeted by interventional cryoablation evaluation (SOLSTICE). *J Thorac Oncol* 2020; 15:1200-9.

51. Inoue M, Nakatsuka S, Jinzaki M. Cryoablation of early-stage primary lung cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014:521691.
52. Moore W, Talati R, Bhattacharji P, Bilfinger T. Five-year survival after cryoablation of stage I non-small cell lung cancer in medically inoperable patients. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:312-9.
53. Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z. Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures. *Radiology* 2005; 235:289-98.
54. Kohno M, Hashimoto R, Oiwa K, *et al.* Initial experience with transbronchial cryoablation as a novel local treatment for malignant peripheral lung lesions. *BMJ Open Respir Res* 2018; 5:e000315. doi:1136/bmjresp.2018.000315.
55. Zheng X, Yang C, Zhang X, *et al.* The Cryoablation for peripheral pulmonary lesions using a novel flexible bronchoscopic cryoprobe in the ex vivo pig lung and liver. *Respiration* 2019; 97:457-62.
56. Zheng X, Yuan H, Gu C, *et al.* Transbronchial lung parenchyma cryoablation with a novel flexible cryoprobe in an in vivo porcine model. *Diagn Interv Imaging* 2022;103:49-57.

ข้อเสนอแนะในการเตรียมต้นฉบับ

วารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ยินดีรับพิจารณาพิมพ์ต้นฉบับ รายงานวิจัย รายงานผู้ป่วย ทบทวนวารสาร และงานเขียนวิชาการในลักษณะอื่นๆ ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษเพื่อตีพิมพ์และเผยแพร่ความรู้ ทั้งนี้ด้วยวัตถุประสงค์ที่จะส่งเสริมความก้าวหน้าความร่วมมือทางวิชาการของบรรดาแพทย์และบุคลากรทางสาธารณสุขที่มีความสนใจในสาขาวิชานี้

เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าวและเพื่อความสะดวกรวดเร็วในการตีพิมพ์บทความของท่าน คณะบรรณาธิการขอเรียนแนะนำการเตรียมต้นฉบับสำหรับวารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ดังนี้

1. รูปแบบของต้นฉบับ โปรดส่งเวลาพลิกดูการจัดรูปแบบกระดาษจากบทความต่างๆ ที่ตีพิมพ์อยู่ในวารสารฉบับนี้และกรุณาถือเป็นตัวแบบในการพิมพ์ต้นฉบับของท่าน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหน้าแรกของบทความทุกประเภท ซึ่งวารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ต้องการรักษาไว้ซึ่งลักษณะเฉพาะบางประการเกี่ยวกับรูปแบบการเรียงพิมพ์ชื่อเรื่อง บทความ ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิของผู้พิมพ์ สถาบันในสังกัดของผู้พิมพ์และบทคัดย่อ) สำหรับกระดาษพิมพ์ที่ดีอาจเป็นกระดาษพิมพ์สันหรือยาวก็ได้ โดยควรพิมพ์หน้าเดียว และควรมีความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษพิมพ์

2. องค์ประกอบของต้นฉบับ ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้

2.1 ชื่อเรื่อง ควรให้สั้นและบ่งบอกถึงขอบเขตของเนื้อเรื่องได้ชัดเจน ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานที่ได้รับทุนสนับสนุนหรือเคยบรรยายในที่ประชุมวิชาการมาก่อน อาจใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับที่อักษรตัวสุดท้ายของชื่อเรื่องนั้นๆ และให้แจ้งความเป็นมาไว้ที่เชิงอรรถท้ายหน้ากระดาษแผ่นแรกของต้นฉบับ

2.2 ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิ สถาบันในสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้พิมพ์ตามปกติพร้อมด้วยปริญญาหรือคุณวุฒิการศึกษาไม่เกิน 3 อักษร ในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานในสังกัดของผู้พิมพ์ ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดหน่วยงานเดียวกัน ให้ใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับความแตกต่างไว้ที่อักษรแรกของผู้ร่วมพิมพ์แต่ละคน แล้วจึงระบุหน่วยงานในสังกัดของบุคคลเหล่านั้นในบรรทัดถัดไป

2.3 บทคัดย่อ ต้นฉบับที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยทุกประเภทจำเป็นต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยให้พิมพ์คัดย่อภาษาไทยก่อน แล้วจึงตามด้วย Abstract

ในกรณีที่นิพนธ์ต้นฉบับหรือรายงานผู้ป่วยเป็นต้นฉบับภาษาไทย ไม่ต้องระบุชื่อผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง และสถาบันต้นสังกัดไว้ในบทคัดย่อภาษาไทย แต่ให้ระบุชื่อเหล่านั้นเป็นภาษาอังกฤษไว้ใน Abstract

ในกรณีที่นิพนธ์ต้นฉบับหรือรายงานผู้ป่วยเป็นต้นฉบับภาษาอังกฤษ ให้ระบุชื่อผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง และสถาบันในสังกัดไว้ในบทคัดย่อภาษาไทย แต่ไม่จำเป็นต้องระบุชื่อเหล่านั้นเป็นภาษาอังกฤษไว้ใน Abstract

สำหรับต้นฉบับในลักษณะอื่นๆ เช่น บทความพิเศษ บททบทวนวารสาร บทกวีเวชกรรม ฯลฯ ไม่จำเป็นต้องมีบทคัดย่อ

2.4 เนื้อเรื่อง ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเนื้อเรื่องตามลำดับคือ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลวิจารณ์ สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่นๆ ผู้พิมพ์อาจพิจารณาจัดลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม

สำหรับต้นฉบับทุกประเภทที่เป็นภาษาอังกฤษ ผู้พิมพ์ควรให้ความรอบคอบเป็นพิเศษกับการใช้หลักไวยากรณ์ และควรพิสูจน์อักษรทุกๆ ตัวในต้นฉบับ ก่อนที่จะส่งต้นฉบับนั้นไปให้คณะบรรณาธิการ

สำหรับต้นฉบับที่เป็นภาษาไทย ควรหลีกเลี่ยงการใช้ภาษาไทยปนภาษาต่างประเทศโดยไม่จำเป็น ศัพท์แพทย์ภาษาต่างประเทศที่มีบัญญัติเป็นภาษาไทยและใช้กันแพร่หลายแล้วขอให้พยายามใช้ภาษาไทย โดยอาจจะใส่ภาษาต่างประเทศไว้ในวงเล็บเมื่อใช้ครั้งแรก แต่ไม่จำเป็นต้องกล่าวถึงภาษาต่างประเทศอีกในการใช้ครั้งต่อไป

หากมีตาราง แผนภูมิ สไลด์ และรูปภาพ คำบรรยายตาราง แผนภูมิ และรูปภาพให้พิมพ์ไว้ด้านบนหรือด้านล่างของตาราง หรือแผนภูมิ หรือรูปภาพเหล่านั้น

2.5 กิตติกรรมประกาศ หากผู้พิมพ์ต้องการบันทึกคำกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในต้นฉบับก็อาจกระทำได้โดยขอให้ใช้ข้อความที่กะทัดรัดพอสมควร

2.6 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทจะต้องอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน (ยกเว้นบทความพิเศษและบทบรรณาธิการ) ถ้าข้อความในเนื้อเรื่องเอามาจากผู้แต่งคนใดคนหนึ่งโดยเฉพาะ ให้กำกับการอ้างอิงไว้ด้วยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้หมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

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

2.6.1 การอ้างอิงหนังสือตำรา

ถ้าเป็นตำราของผู้นิพนธ์คนเดียวหรือหลายคน ให้ใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกๆ คน เช่น

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

ถ้าเป็นตำราประเภทรวบรวมบทความของผู้นิพนธ์หลายคน ให้ใส่ชื่อบรรณาธิการหรือคณะบรรณาธิการ เช่น

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

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

ในกรณีที่อ้างอิงเฉพาะบทความใดบทความหนึ่งจากหนังสือตำราประเภทบทความ เช่น

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

ประพาพ ยงใจยุทธ. โรคหืด. ใน: บัญญัติ ปริชญานนท์ (บรรณาธิการ). โรคระบบการหายใจและวัณโรค. กรุงเทพฯ: โครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล; 2522. p. 212-44.

2.6.2 การอ้างอิงบทความในวารสาร

ถ้าเป็นบทความที่มีผู้นิพนธ์ไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกๆ คน แต่ถ้าเกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อเพียง 3 คนแรก เช่น

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

ประกิต วาทีสาธกิจ, ประไพ สุเทวี บุรี, พูนเกษม เจริญพันธ์, สมาลี เกียรติบุญศรี, ศรีสุวรรณ บุรณรัชดา, การจัดบริการรักษาผู้ป่วยนอก. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2529; 7: 107-10.

ถ้าเป็นบทความหรือรายงานของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่ง เช่น

College of General Practitioner. Chronic bronchitis in Great Britain. Br Med J 1961; 2: 973-99.

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

2.6.3 การอ้างอิงเอกสารในลักษณะอื่นๆ

ถ้าเป็นต้นฉบับที่ยังไม่ได้พิมพ์เผยแพร่ แต่กำลังอยู่ในระหว่างตีพิมพ์ เช่น

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

สงคราม ทวีชัยเจริญ, ชัยเวช นุชประยูร, บัญญัติ ปริชญานนท์. การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อวัณโรคต้านยาปฏิชีวนะกับผลการรักษา. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต (กำลังตีพิมพ์).

ถ้าเป็นรายงานประจำปี หรือเอกสารเผยแพร่ความรู้ของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่งซึ่งตีพิมพ์เป็นครั้งคราว เช่น National Center for Health Statistics. Acute condition-incidence and associated disability. United States July 1968—June 1969. Rockville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1972. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์และกระทรวงสาธารณสุข. รายงานการประชุมสัมมนาวิชาการวัณโรคระดับชาติครั้งที่ 2 วันที่ 8-9 กรกฎาคม พ.ศ. 2528 ณ โรงแรมไฮแอทเซ็นทรัลพลาซา, กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ศิรินสาร: 2530.

ในกรณีที่เป็นการรายงานการอภิปราย หรือสัมมนาวิชาการ ซึ่งตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสาร เช่น

CIBA symposium. Terminology, definition, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 14:286-99.

3. การส่งต้นฉบับ เมื่อต้นฉบับของท่านพิมพ์เสร็จสมบูรณ์ตามหลักเกณฑ์ที่แนะนำไว้ในข้อ 1 และข้อ 2 แล้ว กรุณาสละเวลาตรวจดูรูปแบบและองค์ประกอบของต้นฉบับอีกครั้งพร้อมกับพิสูจน์อักษรด้วยตนเองให้ละเอียดที่สุด แล้วจึงส่งต้นฉบับพิมพ์จำนวน 2 ชุด พร้อมกรอกแบบฟอร์มการส่งต้นฉบับ (ท้ายเล่ม) และแผ่น Diskette มาให้คณะบรรณาธิการ โดยจำหน้าของดังนี้

บรรณาธิการวารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต
สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ตึกอักษรางค์ ชั้น 2

โรงพยาบาลศิริราช

ถนนพหลโยธิน แขวงบางกอกน้อย

กรุงเทพฯ 10700

หรือ ส่งไฟล์ต้นฉบับมาที่ e-mail : tasneeya@gmail.com

4. การพิสูจน์อักษรในกระบวนการเรียงพิมพ์ เมื่อ
คณะบรรณาธิการได้รับต้นฉบับของท่านแล้วพิจารณาเห็นว่า
ไม่มีสิ่งใดขาดตกบกพร่อง ก็จะส่งให้ผู้มีคุณวุฒิ 2 ท่าน เป็น
ผู้ทบทวนบทความก่อนจะเร่งดำเนินการตีพิมพ์ออกเผยแพร่และจะ

มีหนังสือแจ้งให้เจ้าของต้นฉบับได้รับทราบ การเรียงพิมพ์และการ
พิสูจน์อักษรโดยเจ้าหน้าที่ของวารสารฯ ในขั้นตอนนี้จะถือเอาต้นฉบับ
พิมพ์ของท่านเป็นเกณฑ์ ท่านจะแก้ไขเพิ่มเติมข้อความใดๆ เข้าไปอีก
ไม่ได้ เพราะการทำเช่นนั้นจะก่อให้เกิดความยุ่งยากในกระบวนการ
ผลิตหลายประการ อีกทั้งจะทำให้สิ้นเปลืองเวลา-วัสดุ-ค่าจ้างในการ
พิมพ์มากขึ้น

ในกรณีที่ท่านต้องการพิสูจน์อักษรในขั้นตอนนี้ด้วยตนเอง
โปรดแจ้งความจำนงค์ล่วงหน้าไว้ในต้นฉบับพิมพ์หรือในจดหมายที่แนบ
มากับต้นฉบับพิมพ์ด้วย

5. สำเนาพิมพ์ ผู้พิมพ์สามารถดาวน์โหลดสำเนาพิมพ์
(reprint) ได้ที่เว็บไซต์ <https://thaichestjournal.org>

“จัดเตรียมต้นฉบับให้เรียบร้อยสมบูรณ์ เพื่อประโยชน์ของวารสารและบทความของท่านเอง”



แบบฟอร์มการส่งต้นฉบับเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ใน
วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ชื่อ-นามสกุล วันที่

สถานที่ติดต่อ

หมายเลขโทรศัพท์ มือถือ E-mail

บทความเรื่อง ไทย

อังกฤษ

- ประเภทของบทความ
- ☐ นวัตกรรมต้นฉบับ (original article) ☐ บททบทวนวารสาร (review article)
- ☐ รายงาน (report) ☐ จดหมายถึงบรรณาธิการ (letters to the editor)
- ☐ อื่นๆ

	ชื่อผู้พิมพ์	วุฒิ (ย่อ)	สถานที่ทำงาน
1.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
2.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
3.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
4.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
5.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
6.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ

(กรุณาพิมพ์เพิ่มเติมหากมีผู้ร่วมนิพนธ์มากกว่า 6 ท่าน)

รายการทบทวนก่อนส่งต้นฉบับ

- ☐ มีบทคัดย่อ (สำหรับนิพนธ์ต้นฉบับ) ทั้งภาษาไทยและอังกฤษ
- ☐ ใช้ font Cordia New ขนาด 16
- ☐ ความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษ A4 (single space)
- ☐ ตารางและรูปมีคำอธิบายครบถ้วน
- ☐ ตารางหรือรูปหากมีเจ้าของได้ขออนุญาตหรืออ้างถึงแหล่งที่มา
- ☐ เอกสารอ้างอิงใช้ระบบแนวคูเวอร์
- ☐ แนบสำเนาเอกสารรับรองการทำวิจัยในคน (ถ้ามี)
- ☐ แนบไฟล์ต้นฉบับหรือส่งทาง e-mail

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าผู้ร่วมนิพนธ์มีรายชื่อข้างต้นยี่สิบปีที่จะส่งบทความเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต และบทความฉบับนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารฉบับอื่น

(.....)

ผู้ส่งบทความ