วารสารควบคุมโรค ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 ก.ค. - ก.ย. 2555 Disease Control Journal Vol 38 No. 3 Jul- Sep 2012

นิพนธ์ต้นฉบับ Original Article

การเปลี่ยนแปลงผลการตรวจเชื้อจากรอยโรคผิวหนังผู้ป่วยโรคเรื้อนใหม่ชนิดเชื้อมาก หลังรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดผสมครบ 1 ปี และ 2 ปี

Changes of Bacteriological Index from Slit Skin smears of Newly Multibacillary Leprosy Patients after One and Two years Treatment with Multidrug Therapy

ธีระ รามสูต พ.บ., ส.ม., รป.ม., พ.ด.,* อ.ว. เวชศาสตร์ป้องกัน
ทวีฤทธิ์ สิทธิเวคิน พ.บ.*
โกเมศ อุนรัตน์ ส.ม.**
*สถาบันราชประชาสมาสัย
**สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 5

Teera Ramasoota M.D., M.P.H., M.P.A., Dr.Med* Dip. Board of Prev. Med.
Taweerit Sittivekin M.D.*
Komes Unnarat M.P.H.**
*Raj - Pracha - Samasai Institute
**Office of Prevention and Control of Disease No 5

บทคัดย่อ

เป็นการศึกษาเชิงพรรณาแบบย้อนหลังผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) ใหม่ 100 ราย ที่มารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดผสม (MDT) ระหว่างปี พ.ศ. 2550 - 2554 จัดเป็นชนิด BT 13 ราย BB 12 ราย BL 37 ราย และ LL 38 ราย โดยผู้ป่วยกลุ่มละ 50 ราย สองกลุ่มมีผลการตรวจเชื้อ (B.I.) สูงและต่ำกว่า 4.0 ผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก 100 ราย มีผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ก่อนรับยา MDT ระหว่าง 0.25 - 5.25 (เฉลี่ย 2.47) และหลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี B.I. ลดลงร้อยละ 25.50 และ 44.53 ตามลำดับ ส่วนการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเชื้อมาก (MB) กลุ่มละ 50 คน ที่ผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ต่ำกว่า 4 และสูงกว่า 4 พบว่า หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี B.I. ลดลงร้อยละ 19.05 / 37.14 และร้อยละ 30.25 / 48.76 ตามลำดับ ผู้วิจัยยังได้วิเคราะห์การลดต่ำของ B.I. ในผู้ป่วยชนิด BT BB BL และ LL หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี และได้สรุปวิจารณ์ผล และให้ข้อเสนอในการลดระยะเวลาการรักษาด้วยยา MDT ในผู้ป่วยเชื้อมากชนิด BT จาก 2 ปี เป็น 1 ปี และเพิ่มระยะเวลาติดตามตรวจเชื้อผู้ป่วยเชื้อมาก หลังหยุดยา MDT จาก 5 ปี เป็น 12 ปี เพื่อค้นหาผู้ป่วยที่กลับเป็นใหม่ (Relapse) เพื่อรักษาก่อนจะแพร่โรคมากขึ้นหลังกำจัดโรคเรื้อนได้สำเร็จแล้ว

Abstract

Authors conducted retrospectively descriptive study on changes of bacteriological index (B.I.) form slit - skin smears (SSS) of 100 newly multibacillary leprosy cases who were classified as 12 BT, 12 BB, 37 BL and 38 LL and were treated with 1 and 2 years of multidrug therapy (MDT) from 2007 - 2011. Patients were divided into two groups each group consisted of 50 patients whose B.I. were below and above 4.0. Initial B.I. prior to MDT of 100 studied cases were ranged form 0.25 - 5.25 (μ= 2.47), and Decline of B.I after treatment with MDT for 1 and 2 years were 25.00 and 44.53 percent respectively. Among those 50 MB cases whose initial B.I. were 4.0 and above, decline of B.I after 1 and 2 years treatment with MDT were 19.05 and 37.14 percent respectively while such decline of 30.25 and 48.76 percent of B.I. were

found among other groups of 50 newly MB cases whose initial B.I. were below 4.0 Similarly, authors have analyzed such decline of B.I. among BT, BB, BL and LL cases after 1 and 2 years treatment with MDT. Related discussions were made such as to reduce duration of MDT among BT cases from 2 to 1 year together with increasing duration of follow-up of those released from treatment (RFT) cases form 5 years to 12 years in order to be able to more effective detection and treatment of more relapsed cases as essential intervention to prevent new transmission from relapsed cases after successful elimination of leprosy.

ประเด็นสำคัญ	Keywords
การตรวจเชื้อจากรอยโรค ผู้ป่วยโรคเรื้อนใหม่ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดผสม	*Slit skin smears, Newly Multibacillary Leprosy Patients Multidrug therapy*

บทนำ

เนื่องจากโครงการควบคุมโรคเรื้อนตามแนวพระราชดำริที่เริ่มขยายโครงการในปี พ.ศ. 2500 [1-3] เกิดปัญหาเชื้อโรคเรื้อนดื้อต่อยาแด็บโซนที่ใช้รักษาโรคเรื้อนอย่างเดียว[4,5] (Dapsone Monotherapy) จึงได้มีการปรับเปลี่ยนการรักษาเป็นการใช้ยาเคมีบำบัดผสมตามข้อแนะนำขององค์การอนามัยโลก (WHO Recommended Multidrug Therapy : MDT) นับแต่ปี 2528 เป็นต้นมา[6,7] ช่วยทำให้ผู้ป่วยใช้เวลาสั้นลง ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดผสมซึ่งมีประสิทธิภาพสูง และจำหน่ายหายจากโรคเรื้อนเร็วมากยิ่งขึ้น [8-11] ส่งผลให้สามารถลดอัตราความชุกที่เคยสูงถึง 50 ต่อประชากร 1 หมื่น เมื่อเริ่มขยายโครงการลงสู่ระดับต่ำกว่า 1 ต่อประชากร 1 หมื่น ในปี พ.ศ. 2537 ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่องค์การอนามัยโลกรับรองว่าประเทศไทยสามารถกำจัดโรคเรื้อนได้ ไม่เป็นปัญหาสาธารณสุข (Elimination of Leprosy as a Public Health Problem)[12,13] โดยในปัจจุบันจนถึงสิ้นปี พ.ศ. 2554 ยังคงมีผู้ป่วยโรคเรื้อนลงทะเบียนรักษาทั่วประเทศเพียง 678 คน ด้วยอัตราความชุกที่ลดต่ำมากเหลือเพียง 0.11 ต่อประชากร 1 หมื่นคนเท่านั้น[14]

หลังกำจัดโรคเรื้อนสำเร็จและสภาวะความชุกโรคเรื้อนต่ำมาก องค์การอนามัยโลกได้แนะนำว่าให้ลดระยะเวลาการให้ยา MDT ในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) จากเดิม 24 เดือน เป็น 12 เดือน[15,16] และในประเทศที่ระบบบริการสุขภาพไม่พร้อมจะตรวจเชื้อโรคเรื้อน จากผิวหนังผู้ป่วยโดยวิธีกรีดร่อง (slit skin smear: SSS) ก็ไม่จำเป็นต้องตรวจเชื้อดังกล่าวเพื่อใช้ยืนยันการวินิจฉัยและจำแนกชนิดผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (Multibacillayr Leprosy : MB) ที่ตรวจพบเชื้อ และชนิดเชื้อน้อย (Paucibacillary Leprosy : PB) ที่ตรวจไม่พบเชื้อ โดยอนุโลมให้ใช้วิธีการนับจำนวนรอยโรคผิวหนัง (skin lesions) ประกอบการจำแนกชนิดแทนด้วยเกณฑ์การตรวจพบจำนวนรอยโรคเกิน 5 รอยโรคทั้งร่างกาย ให้จำแนกเป็นชนิดเชื้อมาก (MB) และจำนวนรอยโรคที่ต่ำกว่า 5 รอยโรคให้จำแนกเป็นชนิด PB [17-22] แต่อย่างไรก็ตามโครงการควบคุมโรคเรื้อนในประเทศไทยก็ยังคงตรวจเชื้อโดยวิธีกรีดร่อง ดังกล่าวมาโดยตลอดเมื่อพบผู้ป่วยครั้งแรก และตรวจซ้ำ ทุก 6 เดือน และยังคงเป็นประเทศเดียวที่ยังคงให้ยา MDT ในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) นาน 24 เดือน เท่าเดิมตลอดมา

จากความเป็นมาดังกล่าว ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาวิจัยประเมินผลการตรวจเชื้อโรคเรื้อนจากผิวหนังในผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชื้อมาก (MB) ทุก 1 ปี ในผู้ได้รับยาเคมีบำบัดผสม (MDT) นาน 24 เดือน เพื่อเปรียบเทียบการลดต่ำของผลการตรวจเชื้อจากค่าดัชนีผลการตรวจเชื้อ (Bacteriological - Index : B.I.) เพื่อพิจารณาในแง่ความคุ้มค่าของการให้ยา MDT นาน 12 เดือน และ 24 เดือนในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) ภายใต้สภาวะความชุกโรคเรื้อนต่ำ (Low Endemic Condition) หลังกำจัดโรคเรื้อน ซึ่งในสิ้นแผนพัฒนาสุขภาพแห่งชาติฉบับที่ 10 (ปี พ.ศ. 2554) มีผู้ป่วยลงทะเบียนรักษาทั่ว

ประเทศเหลือเพียง 678 ราย ด้วยอัตราความชุกต่ำเหลือเพียง 0.11 ต่อประชากร 1 หมื่น และใน 928 อำเภอทั่วประเทศ ยังมีผู้ป่วยโรคเรื้อนลงทะเบียนรักษา เพียงใน 349 อำเภอ ร้อยละ 37.61[14] ภายใต้สภาวะความชุกที่ต่ำมาก จึงมีปัญหาการขาดทักษะและประสบการณ์ในการตรวจเชื้อโรคเรื้อนของโรงพยาบาลชุมชนส่วนใหญ่ และการส่งต่อผู้ป่วยชนิดเชื้อมากไปรับการตรวจเชื้อทุก 6 เดือน ที่โรงพยาบาลศูนย์ก็มีปัญหาเช่นกัน ในระบบบริการสุขภาพภายใต้โครงการ และนโยบายหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

วัสดุและวิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณาแบบย้อนหลัง (Retrospectively Descriptive Research) เพื่อวิเคราะห์และเปรียบเทียบดัชนีผลการตรวจเชื้อจากผิวหนัง (Bacteriological - Index : B.I.) ในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) รวม 100 ราย จากผู้ป่วยที่ลงทะเบียนรักษาแบบผู้ป่วยภายนอก ที่สถานบำบัดโรคผิวหนัง วัดมกุฎกษัตริย์ สถาบันราชประชาสมาสัย 50 ราย และจากคลินิกโรคผิวหนัง สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 5 นครราชสีมา กรมควบคุมโรค 50 ราย ในระหว่างปี 2550 - 2554 โดยผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) ทุกรายได้รับการจำแนกชนิดย่อยตาม Ridley Jopling Classification เป็น 4 ชนิดย่อย คือ 1) Borderline Tuberculoio : BT (2) Midborderline : BB (3) Borderline Lepromatous : BL (4) Lepromatous[23] : LL

นิยามดัชนีวัดผลการตรวจเชื้อ (Bacteriological Index : B.I.)

ตาม Ridley's logarithmic scale ได้ใช้วิธีนับจำนวนเชื้อที่ย้อมติดสีทนกรด จากการตรวจด้วยกล้องจุลทัศน์ด้วยหัว Oil-immersion objective และจัดเป็นผลบวกระดับต่าง ๆ ดังนี้ (Positivity) [21,24]

6 + พบ Clumps ของเชื้อร่วมกับจำนวนเฉลี่ยนับเชื้อได้มากกว่า 1000 ต่อ 1 Field

5 + พบจำนวนเชื้อเฉลี่ย 100 - 1000 ต่อ 1 Field

4 + พบจำนวนเชื้อเฉลี่ย 10 - 100 ต่อ 1 Field

3 + พบจำนวนเชื้อเฉลี่ย 1 - 10 ต่อ 1 Field

2 + พบจำนวนเชื้อเฉลี่ย 1 - 10 ต่อ 10 Field

1 + พบจำนวนเชื้อเฉลี่ย 1 - 10 ต่อ 100 Field

โดยเชื้อที่ตรวจพบจาก smear โดยกล้องจุลทัศน์จะมี 3 รูปลักษณะ

1) Solid Form ลักษณะเป็นแท่งยาว (Solid Form) ติดสีสม่ำเสมอ จัดเป็นเชื้อที่ยังมีชีวิต (viable)

2) Beaded Form ลักษณะเป็นท่อน ๆ 1 - 4 ท่อน (Beaded or Fragmented Form) เป็นเชื้อที่ตายแล้ว (Dead)

3) Granular Form ลักษณะเป็นผง ซึ่งเป็นเชื้อที่ตายนานมากแล้ว และสามารถถูกกำจัดโดยระบบภูมิต้านทานพึ่งเซลล์ (Cell - Mediated Immunity) ของผู้ป่วย

การคำนวนวัดค่า B.I. ในการตรวจเชื้อผู้ป่วยแต่ละรายโดยวิธีกรีดร่องผิวหนัง (slit - skin smears : SSS) จำนวนอย่างน้อย 4 ตำแหน่งของรอยโรคผิวหนัง

B.I. = รวมผลบวกของแต่ละตำแหน่งตาม Ridley Logarithmic Scale[16]
จำนวนตำแหน่งที่ตรวจเชื้อ เช่น

$$B.I. = \frac{6 + 5 + 4 + 3}{4} = \frac{18}{4} = 4.5$$

ผลการศึกษา

ได้สรุปและวิเคราะห์เปรียบเทียบดังตารางต่าง ๆ ข้างล่าง

1. ผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) 100 ราย ในภาพรวม หลังได้รับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี

1.1 ผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) ที่ศึกษาผลการตรวจเชื้อจัดเป็นชนิดย่อยต่าง ๆ ตามการจำแนกชนิดโรคเรื้อนแบบ Ridley Jopling คือ

Borderline Tuberculaio (BT) 13 ราย

(ร้อยละ 13.0) ค่า B.I. ก่อนให้ยา MDT 0.25 – 1.50 (ค่ามัชฌิม 0.92)

Midborderline (BB) 12 ราย (ร้อยละ 12.0) ค่า B.I. ก่อนให้ยา MDT 1.50 – 1.75 (ค่ามัชฌิม 1.60)

Borderline Lepromatous (BL) 37 ราย (ร้อยละ 37.0) ค่า B.I. ก่อนให้ยา MDT 2.00 – 5.25 (ค่ามัชฌิม 2.47) รวมผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก 100 ราย ค่า B.I. ก่อนให้ยา MDT 0.25 – 5.25 (ค่ามัชฌิม 2.47)

1.2 ผลการตรวจเชื้อค่า B.I. ลดลงหลังผู้ป่วยได้รับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี พบว่า

1) ผู้ป่วย MB ทั้ง 100 ราย B.I. ลดลงร้อยละ 25.50 และ 44.53 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 25.54

2) ผู้ป่วยชนิด BT 13 ราย B.I. ลดลงร้อยละ 50.00 และ 81.52 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 63.04

3) ผู้ป่วยชนิด BB 12 ราย B.I. ลดลงร้อยละ 19.37 และร้อยละ 40.00 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 25.58

4) ผู้ป่วยชนิด BL 37 ราย B.I. ลดลงร้อยละ 26.01 และร้อยละ 43.64 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 23.83

5) ผู้ป่วยชนิด LL 38 ราย B.I. ลดลงร้อยละ 21.94 และร้อยละ 30.77 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 21.57 ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ในผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชื้อมาก 100 ราย หลังได้รับยา MDT ครบ 1 ปี และ 2 ปี จำแนกตามชนิดย่อยของโรคเรื้อนแบบ Ridley Jopling

ชนิดย่อยของโรคเรื้อน	จำนวนผู้ป่วย	ผลการตรวจเชื้อ B.I. (ค่า means)			ผลการตรวจเชื้อ B.I. (ค่า means)		
		ก่อนได้รับยา MDT	หลังได้รับยา MDT ครบ 1 ปี	หลังได้รับยา MDT ครบ 2 ปี	หลังรับยา MDT ครบ 1 ปี	หลังรับยา MDT ครบ 2 ปี	B.I. ลดลงหลังรับยาครบ 1 ปี และรับยาเพิ่มอีก 1 ปี
BT	13	0.25 – 1.50 (0.92)	0 – 1.50 (0.46)	0 – 0.75 (0.17)	50.0	81.52	63.04
BB	12	1.50 – 1.75 (1.60)	1.0 – 1.50 (1.29)	0.50 – 1.25 (0.96)	19.37	40.00	25.58
BI	37	2.00 – 5.25 (3.46)	1.75 – 4.25 (2.56)	0.75 – 3.25 (1.95)	26.01	43.64	23.83
LL	38	3.00 – 5.00 (3.92)	2.75 – 3.75 (3.06)	2.00 – 2.75 (2.40)	21.94	30.77	21.57
รวม	100	0.25 – 5.25 (2.47)	0 – 3.75 (1.84)	0 – 2.75 (1.37)	25.50	44.53	28.54

2. ผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่ม ๆ ละ 50 ราย ที่ค่า B.I. ก่อนให้ยา MDT สูงต่ำกว่า 4.0 และสูงกว่า 4.0 หลังได้รับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี

2.1 ผลการตรวจเชื้อในกลุ่มผู้ป่วย 50 ราย ที่ค่า B.I. ต่ำกว่า 4.0 ก่อนให้ยา MDT พบว่า ค่า B.I. ลดลงร้อยละ 19.05 และ 37.14 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 22.35

2.2 ผลการตรวจเชื้อในกลุ่มผู้ป่วย 50 ราย ที่ค่า B.I. สูง 4.0 ขึ้นไป ก่อนให้ยา MDT พบว่า ค่า

B.I. ลดลงร้อยละ 69.75 และ 48.76 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 26.54 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความชงัด (efficacy) ของยา MDT ต่ออัตราการลดต่ำลงของ B.I. หลังรับยา MDT ครบ1 ปี และ 2 ปี ในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) ที่ค่า B.I. ก่อนรับยา MDT ต่ำกว่า 4.0 และสูง 4.0 ขึ้นไป

ผู้ป่วยชนิดเชื้อมากที่ผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ก่อนให้ยาMDT	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ผลการตรวจเชื้อ B.I. (ค่า means)			อัตราการลดต่ำลงของ B.I. (ร้อยละ)		
		ก่อนได้รับยา MDT	หลังได้รับยา MDT ครบ 1 ปี	หลังได้รับยา MDT ครบ 2 ปี	หลังรับยา MDT ครบ 1 ปี	หลังรับยา MDT ครบ 2 ปี	B.I. ลดลงหลังรับยาครบ 1 ปี และรับยาเพิ่มอีก 1 ปี
ต่ำกว่า 4.0	50	0.25 - 3.75 (2.10)	0 - 3.25 (1.70)	0 - 3.00 (1.32)	19.05	37.14	22.35
สูง 4.0 ขึ้นไป	50	4.00 - 5.00 (4.43)	2.75 - 3.75 (3.09)	1.50 - 2.75 (2.27)	30.25	48.76	26.54
รวม	100	0.25 - 5.00 (2.47)	0 - 3.75 (1.84)	0 - 2.75 (1.37)	25.50	44.53	28.54

3. ผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) 50 ราย ที่ค่า B.I. ก่อนให้ยา MDT ต่ำกว่า 4.0 หลังให้ยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี

3.1 ผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยเชื้อมากชนิดย่อย BT 13 ราย (ค่า B.I. ก่อนให้ยา MDT 0.25 - 1.50 : ค่ามัชฌิม 0.92) B.I. ลดลงร้อยละ 50.00 และ 81.52 ตามลำดับหลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 63.04 ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 : ผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ในผู้ป่วยเชื้อมากชนิดย่อย BT 13 ราย หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี และ 2 ปี

ลำดับที่	การจำแนกชนิดผู้ป่วย	ผลการตรวจเชื้อ (B.I.)		
		ก่อนให้ยา MDT	หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี	หลังให้ยา MDT ครบ 2 ปี
1	BT	0.25	0	0
2	BT	0.25	0	0
3	BT	0.25	0	0
4	BT	0.50	0	0
5	BT	0.50	0	0
6	BT	0.50	0	0
7	BT	1.25	0.50	0
8	BT	1.25	0.50	0.25
9	BT	1.25	0.50	0.25
10	BT	1.50	0.50	0
11	BT	1.50	1.0	0.50
12	BT	1.50	1.50	0.50
13	BT	1.50	1.50	0.75
ค่ามัชฌิม (means)		0.92	0.46 (1)	0.17

3.2 ผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยเชื้อมากชนิดย่อย BB 12 ราย (ค่า B.I ก่อนให้ยา MDT 1.50 - 1.75 : ค่ามัชฌิม 1.60)

B.I. ลดลงร้อยละ 19.37 และ 40.00 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 25.58 ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 : ผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ในผู้ป่วยเชื้อมากชนิดย่อย BB 12 ราย หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี และ 2 ปี

ลำดับที่	การจำแนกชนิดผู้ป่วย	ผลการตรวจเชื้อ (B.I.)		
		ก่อนให้ยา MDT	หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี	หลังให้ยา MDT ครบ 2 ปี
1	BB	1.50	1.0	0.50
2	BB	1.50	1.0	0.50
3	BB	1.50	1.25	1.0
4	BB	1.50	1.25	1.0
5	BB	1.50	1.25	1.0
6	BB	1.50	1.50	1.0
7	BB	1.50	1.50	1.0
8	BB	1.75	1.25	1.0
9	BB	1.75	1.25	1.0
10	BB	1.75	1.25	1.0
11	BB	1.75	1.50	1.25
12	BB	1.75	1.50	1.25
ค่ามัชฌิม (means)		1.60	1.29 (1)	0.96

3.3 ผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยเชื้อมากชนิดย่อย BL 12 ราย (ค่า B.I ก่อนให้ยา MDT 2.00 - 3.50 : ค่ามัชฌิม 2.50)

B.I. ลดลงร้อยละ 15.20 และ 36.80 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 25.47 ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 : ผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ในผู้ป่วยเชื้อมากชนิดย่อย BL 12 ราย หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี และ 2 ปี

ลำดับที่	การจำแนกชนิดผู้ป่วย	ผลการตรวจเชื้อ (B.I.)		
		ก่อนให้ยา MDT	หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี	หลังให้ยา MDT ครบ 2 ปี
1	BL	2.0	1.75	0.75
2	BL	2.0	1.75	0.75
3	BL	2.0	1.50	1.00
4	BL	2.25	2.00	1.75
5	BL	2.25	1.50	1.00
6	BL	2.25	2.25	2.00
7	BL	2.50	2.50	2.00
8	BL	2.50	1.50	1.00
9	BL	2.75	2.50	2.00
10	BL	3.00	2.75	2.00
11	BL	3.00	3.00	2.50
12	BL	3.50	2.50	2.25
ค่ามัชฌิม (means)		2.50	2.12 (1)	1.58

3.4 ผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยเชื้อมากชนิดย่อย LL 13 ราย (ค่า B.I ก่อนให้ยา MDT 3.00 - 3.75 : ค่ามัชฌิม 3.40)

B.I. ลดลงร้อยละ 13.53 และ 23.82 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลงจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 11.90 ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 : ผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ในผู้ป่วยเชื้อมากชนิดย่อย LL 13 ราย หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี และ 2 ปี

ลำดับที่	การจำแนกชนิดผู้ป่วย	ผลการตรวจเชื้อ (B.I.)		
		ก่อนให้ยา MDT	หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี	หลังให้ยา MDT ครบ 2 ปี
1	LL	3.00	2.75	2.00
2	LL	3.00	2.50	2.25
3	LL	3.00	3.00	2.75
4	LL	3.25	3.00	2.75
5	LL	3.25	3.00	2.75
6	LL	3.25	3.25	3.00
7	LL	3.50	2.50	2.25
8	LL	3.50	2.50	2.25
9	LL	3.50	3.00	2.50
10	LL	3.75	3.00	2.50
11	LL	3.75	3.00	2.75
12	LL	3.75	3.50	3.00
13	LL	3.75	3.25	3.00
ค่ามัชฌิม (means)		3.40	2.94[(1)]	2.59

4. ผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) 50 ราย ที่ค่า B.I. ก่อนให้ยา MDT สูง 4.0 ขึ้นไป หลังให้ยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี

4.1 ผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยชนิดเชื้อมากชนิดย่อย BL 25 ราย (ค่า B.I. ก่อนให้ยา MDT 4.00 - 5.25 (ค่ามัชฌิม 4.43)

B.I. ลดลงร้อยละ 32.05 และ 47.40 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังจากรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลดจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 22.59 ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 : ผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ในผู้ป่วยเชื้อมากชนิดย่อย BL 25 ราย หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี และ 2 ปี

ลำดับที่	การจำแนกชนิดผู้ป่วย	ผลการตรวจเชื้อ (B.I.)		
		ก่อนให้ยา MDT	หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี	หลังให้ยา MDT ครบ 2 ปี
1	BL	4.00	2.75	1.50
2	BL	4.00	2.75	1.50
3	BL	4.00	2.75	1.75
4	BL	4.00	3.00	2.25
5	BL	4.00	3.00	2.25
6	BL	4.00	2.75	1.50
7	BL	4.00	2.75	1.50
8	BL	4.00	2.75	1.50
9	BL	4.25	3.00	2.75
10	BL	4.25	3.00	2.75
11	BL	4.25	3.25	2.75
12	BL	4.25	3.00	2.75
13	BL	4.25	3.25	3.00
14	BL	4.25	3.25	3.00
15	BL	4.50	2.25	2.00
16	BL	4.50	2.25	2.00
17	BL	4.50	2.25	2.00
18	BL	4.50	2.25	2.00
19	BL	4.50	2.50	2.25
20	BL	4.50	2.50	2.25
21	BL	5.25	3.75	2.75
22	BL	5.25	4.00	3.00
23	BL	5.25	4.00	3.00
24	BL	5.25	4.00	3.00
25	BL	5.25	4.25	3.25
ค่ามัชฌิม (means)		4.43	3.01	2.33

4.2 ผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยชนิดเชื้อมากชนิดย่อย LL 25 ราย (ค่า B.I. ก่อนให้ยา MDT 4.00 - 5.00 (ค่ามัชฌิม 4.44)

B.I. ลดลงร้อยละ 28.38 และ 50.00 ตามลำดับ หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี โดยหลังจากรับยา MDT ในปีที่สอง B.I. ลดลดจากสิ้นปีที่ 1 ร้อยละ 33.19 ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 : ผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ในผู้ป่วยเชื้อมากชนิดย่อย LL 25 ราย หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี และ 2 ปี

ลำดับที่	การจำแนกชนิดผู้ป่วย	ผลการตรวจเชื้อ (B.I.)		
		ก่อนให้ยา MDT	หลังให้ยา MDT ครบ 1 ปี	หลังให้ยา MDT ครบ 2 ปี
1	LL	4.00	3.00	2.25
2	LL	4.00	3.00	2.25
3	LL	4.00	3.00	2.50
4	LL	4.00	3.25	2.75
5	LL	4.00	3.25	3.00
6	LL	4.00	3.25	3.00
7	LL	4.25	3.50	1.50
8	LL	4.25	3.25	1.75
9	LL	4.25	2.75	2.00
10	LL	4.25	2.75	2.00
11	LL	4.25	3.75	2.25
12	LL	4.50	3.75	2.25
13	LL	4.50	3.50	2.00
14	LL	4.50	3.00	2.00
15	LL	4.50	3.00	2.00
16	LL	4.50	3.50	2.00
17	LL	4.75	3.25	2.25
18	LL	4.75	2.50	1.75
19	LL	4.75	2.50	1.75
20	LL	4.75	2.50	1.75
21	LL	4.75	2.75	2.00
22	LL	5.00	3.50	2.50
23	LL	5.00	3.50	2.50
24	LL	5.00	3.75	2.75
25	LL	5.00	3.75	2.75
ค่ามัชฌิม (means)		4.44	3.18	2.22

วิจารณ์

1. จากสรุปผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) 100 ราย ซึ่งค่า B.I. ก่อนให้ยาอยู่ระหว่าง 0.25 - 5.25 (เฉลี่ย 2.47) พบว่า หลังให้ยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี ค่า B.I. ลดลงร้อยละ 25.50 และ 44.53 ตามลำดับ อันเป็นผลจากการรักษาหรือตามชงัด (Efficacy) ของยาเคมีบำบัด ตามข้อแนะนำขององค์การอนามัยโลก[6-8] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในแหล่งอื่น ๆ[26,27] โดยเชื้อที่ตรวจพบเป็นเชื้อที่ตายแล้ว (Dead or Non-viable Bacilli) ซึ่งยังตรวจพบเพราะในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) มีระบบภูมิต้านทานแบบพึ่งเซลล์ (Cell-Mediated Immunity : CMI) ที่บกพร่อง ไม่สามารถทำลายและขับเชื้อที่ตายแล้วออกไปให้หมดจากร่างกายได้ภายในเวลาการรักษาด้วยยา MDT ในเวลา 2 ปี [28-30]

การจะให้เชื้อหมดไป B.I = 0 จึงต้องใช้เวลาติดตามตรวจเชื้อต่อไปทุกปีหลังหยุดยา MDT ซึ่งการศึกษาใน CFBU ฟิลิปปินส์ พบว่า ต้องใช้เวลาถึง 6 ปี จึงจะตรวจไม่พบเชื้อ[27]

ดังนั้นการที่แพทย์บางท่านมีแนวคิดจะให้รักษาด้วยยา MDT ในผู้ป่วยชนิด MB จนกว่า B.I. จะเป็นลบ จึงไม่คุ้มค่าและไม่จำเป็น เพราะเชื้อที่ตรวจพบเป็นเชื้อที่ตายแล้ว[29,30] แต่การติดตามตรวจเชื้อซ้ำหลังหยุดยา MDT นาน 5 ปี ตามที่ WHO กำหนด [21,22]

อาจสั้นเกินไป เพราะสามารถตรวจพบผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำใหม่ (Relapse) ลง ร้อยละ 9 หลังหยุดยา MDT แล้วนานถึง 12 ปี และเกิดได้ระหว่าง 3 - 12 ปี หลังหยุดยา MDT[27] แม้ WHO จะแจ้งว่า ทั้งโลกมีอัตราการเกิดเป็นซ้ำใหม่ต่ำกว่าร้อยละ 1 ก็ตาม[15-21] แต่ถ้าการติดตามและตรวจเชื้อผู้ป่วยที่รับยา MDT ครบแล้ว 12 ปี อาจพบ Relapse มากขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Relapse เกิดได้มากในผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB) ที่ผลการตรวจเชื้อ (B.I.) ก่อนให้ยาสูง (High B.I.) 4 ขึ้นไป ในผู้ป่วยชนิด BL และ LL[26,27] ผู้ป่วยดังกล่าวจึงสมควรติดตามตรวจเชื้อทุกปี หลังหยุดยา MDT นาน 12 ปี แทนระยะเวลาเดิมที่กำหนดไว้ 5 ปี [6,15] เพื่อค้นหาและรักษาผู้ป่วย Relapse มิให้เป็นแหล่งแพร่เชื้อต่อไปหลังกำจัดโรคเรื้อนสำเร็จแล้ว

2. ในการศึกษาครั้งนี้ในผู้ป่วยเชื้อมาก (MB) ชนิด BL และ LL 50 ราย ที่มีการตรวจเชื้อ B.I. ก่อนให้ยา MDT สูง 4.0 ขึ้นไป และหลังให้ยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี B.I. ลดลงร้อยละ 30.25 และ 48.76 ขณะที่เปรียบเทียบกับผู้ป่วยเชื้อมากชนิด BT BB LL และ BL 50 ราย ที่ผลการตรวจเชื้อ B.I. ก่อนให้ยา MDT ต่ำ 4.0 ลงมา พบมีผลการตรวจเชื้อ B.I. หลังให้ยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี ลดลงร้อยละน้อยกว่า คือลดลงจากเพียง 19.05 และ 37.14 สะท้อนให้เห็นว่าอัตราการลดต่ำของ B.I. ในผู้ป่วยเชื้อมากที่ค่า B.I. ก่อนตรวจเชื้อก่อนให้ยาสูง 4.0 ลดต่ำในสัดส่วนมากกว่าในช่วงเวลาได้รับยา MDT 1 และ 2 ปี ซึ่งอธิบายจากจำนวนเชื้อรวมกันมาก (Infective pool) ฤทธิ์ของยา MDT โดยเฉพาะที่มีตัวยา Rifampicin ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อโรคเรื้อน (Bactericidal Drug) ให้ตายได้มากถึงร้อยละ 99.99 ภายใน 3 สัปดาห์[29] ยาจึงน่าจะค้นพบและฆ่าเชื้อที่เป็นกลุ่มก้อนได้ง่ายกว่าเชื้อจำนวนน้อยที่กระจัดกระจายในหลายบริเวณร่างกาย ดังที่การศึกษาครั้งนี้การลดต่ำของ B.I. ในผู้ป่วย BL 12 ราย ที่ B.I. ก่อนให้ยา MDT สูงกว่า 4 ขึ้นไป มีอัตราการลดต่ำ B.I. หลังให้ยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี ร้อยละ 32.05 และขณะที่ผู้ป่วย BL 25 ราย ที่ B.I. ก่อนให้ยาสูงต่ำกว่า 4 B.I. ลดลงเพียงร้อยละ 15.20 และ 36.80 และให้ยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี และเปรียบเทียบในผู้ป่วย MB ที่ B.I. ก่อนให้ยา MDT ต่ำกว่า 4 ก็ลดต่ำลง น้อยกว่าผู้ป่วยที่ B.I. ก่อนให้ยาสูงกว่า 4 (ลดร้อยละ 19.05 และ 37.14 ในกลุ่มแรกเทียบกับลดร้อยละ 30.25 และ 48.76 ในกลุ่มหลัง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ [26,27] ขณะที่การลดต่ำของ B.I. หลังให้ยา MDT ในผู้ป่วย LL ที่ B.I. ก่อนรักษาด้วย MDT สูงและต่ำกว่า 4 ก็พบการลดต่ำแบบเดียวกันกับ BB, BL

3. ในภาพรวมผู้ป่วยที่ B.I. BT สูง 4 ขึ้นไป แม้ B.I. จะลดมากและเร็วกว่า แต่ก็คงบวกสูงอยู่นาน ไม่มีรายใดที่ B.I. เป็น 0 หลังรักษาครบ 2 ปี เลย เพราะระบบภูมิต้านทานระบบ CMI ในผู้ป่วย (BL, LL) ที่ B.I. สูงเมื่อเริ่มให้ยา MDT มีศักยภาพต่ำกว่าในผู้ป่วย MB ที่ B.I. ต่ำกว่า 4 ที่เป็นชนิด BT, BB ส่วนใหญ่ ซึ่งพบว่าในผู้ป่วย BT 13 ราย B.I. ลดลงมากถึงร้อยละ 50 และ 51.52 หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี เพราะมีระบบภูมิต้านทาน CMI สูง สามารถฆ่าเชื้อได้มากและเร็วจนพบว่า 6 ราย (ร้อยละ 46.15) B.I. เป็นลบได้หลังรักษาด้วยยา MDT ครบ 1 ปี ซึ่งไม่พบในผู้ป่วยชนิดอื่น BB, BL, LL ทั้งที่ B.I. ก่อนให้ยา MDT สูง 4.0 และต่ำกว่า 4.0 ระบบภูมิต้านทาน CMI จึงมีส่วนช่วยทำลายเชื้อร่วมกับเคมีบำบัดด้วยอย่างชัดเจน ดังนั้นถ้าแพทย์ไทยที่ต้องการจะลดระยะเวลารักษาด้วยยา MDT จาก 2 ปีเป็น 1 ปี จึงอาจรวมผู้ป่วยชนิด BT ที่ตรวจพบเชื้อก่อนรักษาเข้าไปด้วยได้

4. ปัญหาจากผลการตรวจเชื้อในผู้ป่วยเชื้อมาก 100 ราย ซึ่งพบการลดต่ำของ B.I. หลังให้ยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี ลดลงร้อยละ 25.50 และ 44.50 ตามลำดับ การให้ยา MDT ในปีแรกจึงลด B.I. ลงได้เพียงร้อยละ 25.60 และเมื่อเพิ่มให้ยา MDT ในปีที่สองอีก 1 ปี ก็ลด B.I. ลงได้ร้อยละ 44.50 โดยการให้ยาในปีที่สองช่วยลด B.I. ลงได้อีกร้อยละ 25.54 จึงอาจจะคุ้มค่าในแง่การใช้ลด B.I. ลงได้อีกมาก (Bacteriological Improvement) แต่ถ้ามองว่าเป็นเชื้อที่ตายแล้วทั้งสิ้นก็อาจไม่คุ้มค่า

และถ้าเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเชื้อมากกลุ่มที่ B.I. ก่อนให้ยาต่ำกว่า 4.0 พบว่า B.I. ลดลงร้อยละ 19.05 และ 37.14 หลังรับยา MDT ครบ 1 และ 2 ปี ขณะที่อัตราการลด B.I. ดังกล่าวพบร้อยละ 34.25 และ 48.76 ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ B.I. สูง 4 ขึ้นไป จึงน่าจะสนับสนุนการที่สถาบันราชประชาสมาสัยและประเทศไทย รวมทั้งประเทศอินเดียไม่เห็นด้วยกับที่ WHO ให้ลดระยะเวลาการรักษาด้วยยา MDT จาก 2 ปี เป็น 1 ปี[16] ซึ่งเป็นการมองในเชิงความคุ้มค่าและสิ้นเปลืองยา และการปฏิบัติการอื่นๆ เพราะ B.I. ที่ยังบวกเป็นเชื้อโรคเรื้อนที่ตายแล้ว แต่ระบบภูมิต้านทาน CMI ผู้ป่วย BL, LL ต่ำมาก ไม่สามารถทำลายฆ่าย่อยสลายเชื้อที่ตายแล้ว เพื่อขับออกไปให้หมดได้ในเวลาต่ำกว่า 4 ปี[27] และเป็นการมองของ WHO จากอาการผู้ป่วยดีขึ้น และสงบดีแล้วภายในการรักษาด้วยยา MDT 1 ปี (Clinical Improvement/ Inactive / Arrested) แม้ยังพบเชื้อ B.I. + ก็ไม่มีความสำคัญในแง่สาธารณสุข เพราะอัตราการเกิด Relapse มีต่ำมากไม่ถึงร้อยละ 1 ถ้าค้นพบก็ให้ยา MDT ใหม่ ซึ่งประหยัดคุ้มต่ำกว่าในเชิงเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข [15-22] รักษา

5. จากการศึกษาครั้งนี้และที่อื่นๆ ผู้ป่วยเชื้อมากที่ B.I. สูง 4 ขึ้นไป มีโอกาสเกิด Relapse ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ B.I. ต่ำ แต่แม้ในผู้ป่วยที่ B.I. เป็น 0 หลังหยุดยา MDT ก็เกิด Relapse ได้ [27,31]

ดังนั้น คณะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคเรื้อนไทยและอินเดีย ซึ่งไม่เห็นด้วยกับ WHO ที่จะลดการให้ยา MDT แก่ผู้ป่วยเชื้อมากจาก 2 ปี เป็น 1 ปี จึงควรมาประชุมหารือกันและนำผลการวิจัยการติดตามตรวจเชื้อเพื่อเพิ่มระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยหลังหยุดยา MDT นานกว่า 5 ปี (WHO) เป็น 12 ปี และติดตามวัดอัตราการเกิด Reactivation, Reaction, Peripheral Neuritis รวมทั้งด้าน Cost-Effective Ness ของการให้ยา MDT นาน 1 และ 2 ปี มาเปรียบเทียบกัน เพื่อพิจารณาสมควรทบทวนลดระยะเวลารักษาด้วยยา MDT เป็น 1 ปีแบบประเทศทั้งโลกหรือไม่ หรือควรคงไว้ 2 ปี เพราะสภาวะหลังกำจัดโรคเรื้อนสำเร็จแล้ว มีความชุกต่ำมากเพียง 0.11 ต่อประชากร 1 หมื่น โดยมีผู้ป่วยลงทะเบียนในประเทศไทย ในปี 2554 เพียง 678 ราย เท่านั้น การให้ยา MDT นาน 1 หรือ 2 ปี อาจไม่มีผลในเชิงเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขมากนัก นอกจากเหตุผลทางสังคมจิตวิทยาทางคลินิกด้านอาการที่ดีขึ้น (Clinical Improvement) และการป้องกันการเกิด Relapse เป็นต้น นอกจากนั้นปัญหาการตรวจเชื้อในโรงพยาบาลชุมชนและทั่วไปอาจแก้โดยบูรณาการตรวจเชื้อวัณโรคกับเชื้อโรคเรื้อนจากใช้เทคนิคการย้อมเชื้อเดียวกัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่กลุ่มกำจัดโรคเรื้อนและสถานบำบัดโรคผิวหนังวัดมกุฎกษัตริย์ สถาบันราชประชาสมาสัย กลุ่มงานโรคเรื้อน และกลุ่มแผนงานและประเมินผล สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 5 นครราชสีมา ที่ให้ความร่วมมือด้านข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. ธีระ รามสูต. โรคเรื้อนในระยะบุกเบิก. ในมูลนิธิราชประชาสมาสัย ในพระบรมราชูปถัมภ์. บรรณาธิการ. ราชประชาสมาสัย. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์วัฒนาพานิช. 2535. น. 45 - 53.
2. ธีระ รามสูต. 40 ปี ของการบุกเบิก และพัฒนาสู่ความสำเร็จของการกำจัดโรคเรื้อนในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: ศรีเมืองการพิมพ์, 2540.
3. ธีระ รามสูต. 44 ปี แห่งการสืบสานโครงการควบคุมโรคเรื้อนตาม แนวพระราชดำริสู่ความสำเร็จการกำจัดโรคเรื้อน อย่างยั่งยืนสมดังพระราช ปณิธาน. กรุงเทพฯ: บริษัทมาสเตอร์คีย์จำกัด, 2554.
4. Ramasoota T, Rungruang S, Sampatavanich S. et al. Preliminary study on Dapsone Resistance in Thailand. Journal of Public Health, 1983; 2 : 115 - 117.
5. ธีระ รามสูต. แนวคิดการดื้อยาแด็บโซนของเชื้อโรคเรื้อนและวิธีป้องกันแก้ไข. วารสารโรคติดต่อ. 2522; 3 : 256 - 271.
6. World Health Organization. Chemotherapy of Lep-

rosy For Control Program. Geneva : WHO. WHO Technical Report Series No. 675, 1992.

7. ธีระ รามสูต. ความก้าวหน้าและข้อปฏิบัติเกี่ยวกับการใช้ยาเคมีบำบัดโรคเรื้อนผสมแบบใหม่ ตามข้อแนะนำขององค์การอนามัยโลก. แพทยสภาสาร. 2530; 10: 5 - 13.
8. ธีระ รามสูต. การรักษาโรคเรื้อนระยะสั้น. ในคลินิกโรคผิวหนัง. บรรณาธิการ. เวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน. 2537 ; น. 117 - 125.
9. ศรีบุศย์ เทพศรี. การศึกษาผลกระทบทางระบาดวิทยาของการใช้ยาเคมีบำบัดแบบใหม่ ในการควบคุมโรคเรื้อนจังหวัดลำปาง. วารสาร วิชาการสาธารณสุข 2535; 2: 40 - 50.
10. ศรีสุนทร วิริยะวิภาต รัชนี มาตย์ภูธร จิรพรรณ ศรีพงศกร. ผลกระทบของยาเคมีบำบัดผสมต่อการลดต่ำ ของอัตราความชุก และการค้นพบผู้ป่วยโรคเรื้อนใหม่ ในจังหวัดขอนแก่น. วารสารโรคติดต่อ 2538; 2: 98 - 106.
11. ทัศนีย์ อินทราทิตย์. ผลกระทบของการใช้ยาเคมีบำบัดผสม ในระยะเวลา 5 ปีแรก ต่อการเปลี่ยนแปลงภาวะผู้ป่วยโรคเรื้อนในประเทศไทย. วารสารโรคติดต่อ. 2537; 20: 21 - 30.
12. Noordeen SK. Elimination of Leprosy as a public health problem. Lepr Rev 1992; 63: 11 - 14.
13. ธีระ รามสูต. การพัฒนากลวิธีการดำเนินงานควบคุมโรคเรื้อน ในสภาวะความชุกของโรคลดลง. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2539 ; 5 : 279 - 95.
14. สถาบันราชประชาสมาสัย. รายงานสถิติการควบคุมโรคเรื้อนในประเทศไทยปี 2554. เอกสารอัดสำเนา, 2554.
15. WHO Expert Committee on Leprosy, Seventh Report. TRS 847, 1994.
16. Shortening Duration of Treatment of Multibacillary Leprosy. WHO Weekly Epidemiological Record, May 1997.
17. Global Strategy for the Elimination of Leprosy as a Public Health Problem. WHO/CTD/LEP/94.2
18. Managing Programmes for Leprosy Control. WHO Training Modules, 1993.
19. Elimination of Leprosy. Questions and Answers. WHO/CTD/LEP/96.4.
20. MDT - Questions and Answers. WHO/CTD/LEP/97.8
21. A Guide to Elimination of Leprosy as a Public Health Problem. Second Edition 1997. WHO/LEP/97.7.
22. Guide for General Health Workers to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem. First Edition. 2000. CDS/CPE/CEE/2000.
23. Ridley DS, Jopling WH. Classification of Leprosy According to Immunity : a five group system. International Journal of Leprosy. 1966; 34: 255 - 273.
24. Ridley DS. Histological Classification and the Immunological Spectrum of Leprosy. Bull Wld Hlth Org, 1974; 51: 451.
25. Ridley DS, Hilton GRF, A Logarithmic index of bacilli in biopsies. Leprosy Review 1971; 42: 96-97.
26. D. Porichha, S Nayak, L B Sahoo. Et al. Can the Skin Smear Examination in HELP be Reconsidered? Indian J Lepr 2011; 83: 45 - 52.
27. Cellona RV. Long Term Efficacy of 2 years WHO MDT in Multibacillary leprosy Patients. Int j Lepr. 2003; 71: 308 - 315.
28. ธีระ รามสูต. ตำราโรคเรื้อน. กรุงเทพฯ : นิวธรรมดาการพิมพ์, 2535.
29. Shepard CC. A survey of the drugs with activity against M. leprae in mice. International Journal of Leprosy 1971; 39: 340 - 348.
30. Ridley DS. The SFG (Solid, Fragmented, Granular) index for bacterial morphology. Lepr Rev 1971; 42: 96 - 97.
31. Jamet P, Ji B. Relapse after long - term follow up of multibacillary patients treated by WHO Multidrug regimen. Mar choux Chemotherapy Study Group. Int J Lepr Other Mycobactt Dis. 1995; 63: 195 - 201.