ออโต้มอดส์

AutoMODS
(Automated Microscopic Observation Drug Susceptibility)

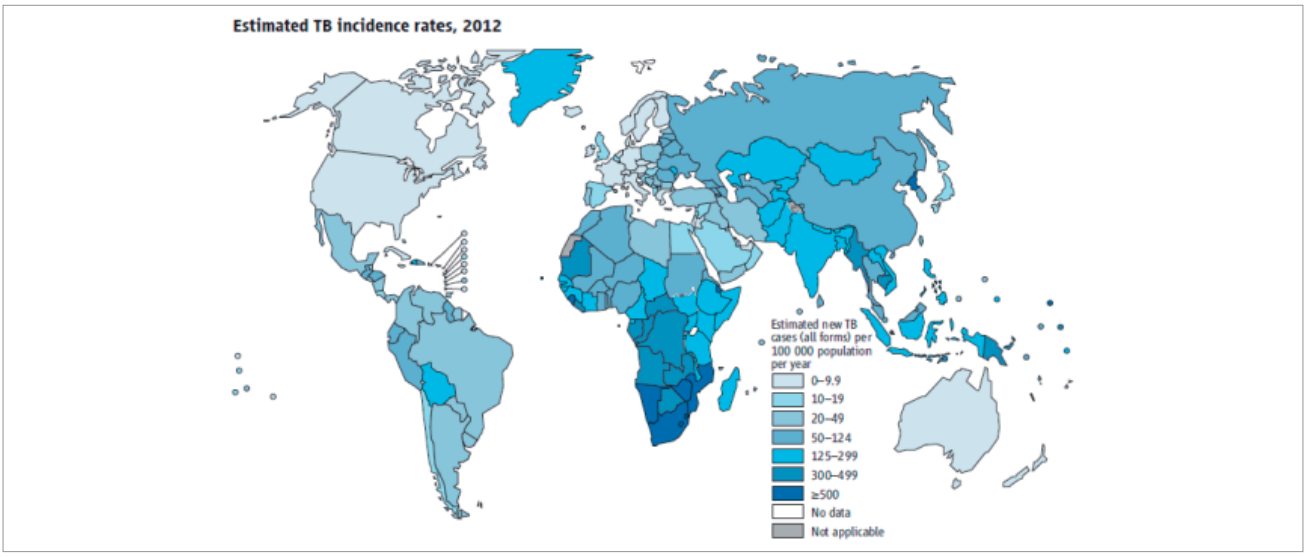
ทนพ. บุญชัย ไชยาศิรินทร์โรจน์*
Boonchai Chaiyasirinroj*

มูลนิธิวิจัยวัณโรคและโรคเอดส์ 1050/1 ถนนสถานพบาล อ. เมือง จ. เชียงราย 57000
**ผู้รับผิดชอบบทความ (Email: boonchai@tblab.org)*
**Corresponding author (E-mail: boonchai@tblab.org)*
Received February 28, 2014
Accepted as revised May 16, 2014

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เราอาจคิดว่าเป็นโรคที่สูญพันธุ์หมดจากโลกไปแล้ว หรืออย่างน้อยก็น่าจะไม่ใช่ปัญหาสาธารณสุขของชาวโลก แต่ในความเป็นจริง โรคนี้ยังคงเป็นปัญหาสำคัญ โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) จัดให้เป็นปัญหาที่สำคัญเร่งด่วนร่วมกับโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องจากเชื้อไวรัสเอชไอวี และ โรคมาลาเรีย ข้อเท็จจริงที่สำคัญเกี่ยวกับวัณโรค คือ 1 ใน 3 ของประชากรโลกเคยสัมผัสเชื้อวัณโรคมาแล้ว และ มีโอกาสป่วยเป็นวัณโรคในตลอดช่วงชีวิตประมาณ 10% จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ในปี ค.ศ. 2012 พบผู้ป่วยวัณโรค 8.6 ล้านราย และเสียชีวิต 1.3 ล้านราย (รูปที่ 1) มีรายงานว่ามากกว่า 95% ของการเสียชีวิตจากวัณโรคเกิดขึ้นในประเทศที่มีรายได้น้อยถึงปานกลาง และจัดอยู่ใน 3 อันดับแรกของสาเหตุการเสียชีวิตของสตรีที่มีอายุ 15-44 ปี นอกจากนี้ยังพบว่าวัณโรคเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีถึง 1 ใน 5

แม้ว่าในปัจจุบันประเทศไทยมีระบบหลักประกันสุขภาพ ดังนั้นวัณโรคหรือที่โบราณเรียกกันว่า **“ฝีในท้อง”** ไม่น่าจะมีแล้ว แต่ในความเป็นจริงยังพบวัณโรคแอบแฝงอยู่ จากการรายงานโดย WHO ประเทศไทยอยู่ในลำดับที่ 18 จาก 22 ประเทศที่มีผู้ป่วยวัณโรคจำนวนมาก โดยมีเท่าๆ กับอาฟกานิสถานมีการประมาณการว่ามีผู้ป่วย 110,000 ราย และเสียชีวิตถึง 9,200 ราย ในปี 2012 เรียกง่ายๆ ว่า **“ป่วยเป็นแสน-ตายเป็นหมื่น”** แล้วเราทำอะไรกันอยู่ครับ? ทำไมถึงยังมีผู้ป่วยและตายจากวัณโรคมากมายขนาดนี้ คำถามนี้ตอบไม่ง่ายเลย จากการที่สัมผัสและคลุกคลีกับงานวัณโรคมาเกือบ



รูปที่ 1 อุบัติการณ์ของวัณโรคในปี คศ. 2012 โดยองค์การอนามัยโลก[1]
Estimated TB incidence rates in 2012

20 ปี พบว่ามีปัญหามากมายที่แก้ไขได้ยาก ซึ่งขออนุญาตไม่แสดงความคิดเห็น เล่าประสบการณ์การทำงานด้านห้องปฏิบัติการวัณโรคที่เกี่ยวข้องโดยตรงเท่านั้น

อุปสรรคและปัญหาในห้องปฏิบัติการวัณโรค

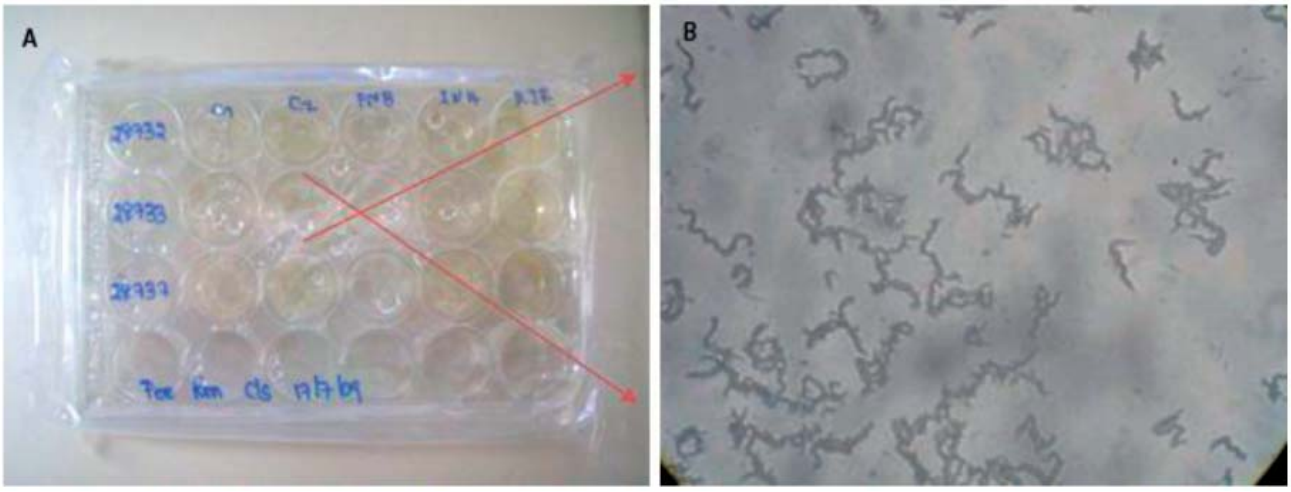
สำหรับงานด้านห้องปฏิบัติการวัณโรคในอดีตที่ผ่านมานั้น บอกได้เลยว่า **"ไม่ทันต่อการรักษา"** ซึ่งไม่ใช่ความผิดของใคร แต่ด้วยวิธีการตรวจเป็นวิธีมาตรฐานตามห้องปฏิบัติการอยู่ในปัจจุบันนี้คือ การย้อมสีทนกรด (AFB stain หรือ Ziehl–Neelsen stain) เป็นวิธีเดียวกับที่คุณหมอสัญชาติเยอรมัน 2 ท่านคือ Franz Ziehl และ Friedrich Neelsen เริ่มคิดค้นและใช้กันเมื่อต้นทศวรรษ 1890) หรือประมาณ 120 กว่าปีมาแล้ว ถึงแม้วิธีนี้จะมีข้อดีหลายอย่าง แต่ข้อด้อยที่เป็นสิ่งสำคัญที่สุดก็คือ มีความไวค่อนข้างต่ำ ต้องใช้สิ่งส่งตรวจถึง 3 ตัวอย่างในการตรวจแต่ละครั้ง วิธีที่ดีกว่าก็คือการเพาะเลี้ยงเชื้อซึ่งเป็นวิธีที่มีความไวสูงสุดในปัจจุบัน ความไวในที่นี้หมายถึง Sensitivity ซึ่งเป็นการบอกว่าสามารถตรวจพบได้ดี ไม่ได้หมายถึงระยะเวลาในการรายงานผล เพราะว่า ถ้าหากใช้อาหารแข็งในการเพาะเลี้ยงเชื้อก็จะใช้เวลาประมาณ 1 เดือน (2-3 เดือน เมื่อรวมทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านวัณโรคด้วย) ถ้าเป็นอาหารเหลวจะใช้เวลาประมาณ 1 สัปดาห์ (1-1½ เดือน เมื่อรวมทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านวัณโรค) นอกจากนี้ ยังมีเรื่องของภาระงานที่มากในการใช้อาหารแข็ง และราคาจะเพิ่มสูงขึ้นหากใช้อาหารเหลวแบบสำเร็จรูป กล่าวโดยสรุปคือหากใช้อาหารแข็ง วิธีการง่ายและราคาถูก แต่ช้ามากไม่ทันใช้ประกอบการรักษาคนไข้ ในขณะที่หากใช้อาหารเหลวแบบสำเร็จรูป ถึงแม้จะได้ผลดีและรวดเร็วกว่า แต่มีราคาแพงมากทั้งเครื่องมือและน้ำยา การจัดตั้งและดำเนินงานด้านห้องปฏิบัติการวัณโรคจึงเป็นไปด้วยความยากลำบาก ดังจะเห็นได้ว่ามีห้องปฏิบัติการที่เพาะเลี้ยงเชื้อและทดสอบความไวต่อยาวัณโรคจำนวนจำกัดในประเทศไทย

แรงผลักดันสู่การพัฒนาสร้างนวัตกรรม

ทำอย่างไรดี เพื่อแก้ปัญหาเหล่านี้? เป็นคำถามที่วนเวียนตลอดในระยะเวลา 4-5 ปีที่ผ่านมา ซึ่งถือเป็นโจทย์วิจัยที่ท้าทายมากคือ พัฒนาวิธีการตรวจวัณโรคที่ให้ผลใกล้เคียงกับวิธีมาตรฐานที่เพาะเชื้อโดยใช้อาหารเหลวสำเร็จรูปและเครื่องอัตโนมัติ ที่มีราคาถูกและถ้าหากได้ผลเร็วกว่าด้วยก็จะดีมาก

จากการสืบค้นคว้าหาข้อมูลและอ่านงานวิจัยจากวารสารต่างประเทศ ทำให้พบว่ามีแนวทางในการตอบโจทย์วิจัยนี้ได้ โดยในปี ค.ศ. 2006 มีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับวิธีการเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาที่ชื่อ MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility) โดย Dr. David Moore ทำการวิจัยที่ประเทศเปรู ให้ผลการทดสอบที่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน และในเวลาต่อมาก็ได้รับการแนะนำให้ใช้จาก WHO ปี ค.ศ. 2010 ในแบบ "NON-commercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis"[2]

ผู้เขียนมีโอกาสทดสอบวิธีการดังกล่าวเปรียบเทียบกับวิธีเพาะเชื้อที่ใช้อาหารเหลวสำเร็จรูปและเครื่องอัตโนมัติ พบว่าให้ผลค่อนข้างดี แต่ปัญหาคือการภาระงานเพิ่มขึ้นสำหรับเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ และมีความเสี่ยงสูงมากเนื่องจากเป็นการเพาะเชื้อวัณโรคด้วยอาหารเหลวในภาชนะ 24 well plate แม้มีถุงพลาสติกผนึกปิดไว้แต่มีโอกาสปนเปื้อนระหว่างหลุมสูง (รูปที่ 2A) เนื่องจากต้องนำเพลทแต่ละเพลทออกจากตู้บ่มเพาะเชื้อมาดูและบันทึกผลด้วยกล้องจุลทรรศน์หัวกลับที่กำลังขยาย 40X ทุกวัน นอกจากนี้ การอ่านผลที่ต้องอาศัยการมองลักษณะของเชื้อวัณโรคซึ่งมีลักษณะคล้ายเกลียวเชือก (Cord-formation) (รูปที่ 2B) ขณะที่เจริญเติบโตในอาหารเหลวยังขึ้นกับประสบการณ์และความชำนาญของเจ้าหน้าที่แต่ละคนค่อนข้างมาก



รูปที่ 2 Cord-formation observed under inverted microscope (40X)



รูปที่ 3 Automated microscopic observation drug susceptibility

นอกจากนี้ ยังพบปัญหาด้านต่าง ๆ จากการสังเกตในขณะปฏิบัติงาน เช่น

1. **ภาชนะที่ใช้เพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรค** การใช้ 24 well plate มีอัตราความเสี่ยงสูงมากต่อการติดเชื้อวัณโรค โดยเฉพาะในกรณีเกิดอุบัติเหตุ มีการตกหล่น ดังนั้น จึงได้ค้นหาภาชนะชนิดต่าง ๆ ที่มีรูปทรงและขนาดแตกต่างกัน ทั้งแก้ว และ พลาสติก ในที่สุดจากการทดลองพบว่า หลอดพลาสติกฝาเกลียวขนาด 2 มล. เหมาะสมที่สุด
2. **การอ่านผลด้วยกล้องจุลทรรศน์หัวกลับ** ขึ้นกับประสบการณ์ของนักเทคนิคการแพทย์เป็นอย่างมาก และตรวจสอบได้ยาก เนื่องจากเมื่ออ่านผลในแต่ละวันแล้ว และบันทึกลงในกระดาษ เมื่อเวลาผ่านไปจะไม่สามารถสอบทวนได้ว่าสิ่งที่เห็นคืออะไร ดังนั้นการใช้กล้องจุลทรรศน์ระบบดิจิตอลแทนจะช่วยสามารถบันทึกภาพที่เกิดขึ้นในแต่ละวันและสอบทวนได้
3. **ตู้บ่มเชื้อควบคุมอุณหภูมิ** หากสามารถควบคุมการอ่านด้วยระบบคอมพิวเตอร์หรือ manual จะช่วยให้การทำงานสะดวกกว่าเดิมมาก

ระบบสังเกตความไวต่อยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อัตโนมัติหรือออโต้มอดส์ (AutoMODS, Automated Microscopic Observation Drug Susceptibility) จึงเป็นนวัตกรรมหรือสิ่งประดิษฐ์ใหม่ จากความคิดริเริ่มของผู้ปฏิบัติและนำไปสู่การสร้างระบบแบบใหม่เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในการแก้ปัญหาอย่างมีประสิทธิภาพ โดยระบบออโต้มอดส์มีข้อดีในด้านของความปลอดภัย กล่าวคือ ใช้ภาชนะหลอดพลาสติกฝาเกลียว (รูปที่ 3A) อ่านผลด้วยกล้องจุลทรรศน์ดิจิตอลโดยผ่านการควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ การบันทึกข้อมูลเป็นการบันทึกรูปภาพในรูปแบบดิจิตอลสามารถเรียกดู หรือส่งต่อภาพภายหลังได้ (รูปที่ 3B) มีความสะดวกในการใช้งาน โดยมีตู้บ่มเชื้อควบคุมอุณหภูมิและควบคุมการอ่านด้วยระบบคอมพิวเตอร์และ manual และที่สำคัญคือ มีราคาต่ำกว่าระบบอัตโนมัติที่มีจำหน่ายในท้องตลาดอยู่มากและสามารถบรรจุตัวอย่างได้ 500 หลอด (รูปที่ 3C)

เมื่อทำการเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานแล้วให้ผลการทดสอบใกล้เคียงกัน แต่มีราคาต่ำกว่า และยังให้ผลในเวลาที่รวดเร็วกว่า โดยสามารถให้ผลการเพาะเชื้อ การจำแนกเชื้อ และผลการทดสอบความไวต่อยาต้านวัณโรค พร้อม ๆ กันในเวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ ซึ่งสามารถนำผลการตรวจพิสูจน์นี้ไปใช้ประกอบการรักษาได้ถูกต้องในเวลาที่เหมาะสม



รูปที่ 4 The Gold medal from The National Innovation Agency 2013



รูปที่ 5 The Silver medal from the 42nd International Inventions Exhibition 2014

บทสรุป

จากแรงผลักดันในการแก้โจทย์ปัญหาที่พบได้ในห้องปฏิบัติการประจำวันนี้ ทำให้สิ่งประดิษฐ์ AutoMODs นี้ ได้รับรางวัลชนะเลิศ นวัตกรรมแห่งชาติ ด้านสังคม จากสำนักงานนวัตกรรมแห่งชาติ พ.ศ. 2556 (รูปที่ 4) และรางวัลเหรียญเงินจากงาน 42nd International Inventions Exhibition 2014 กรุงเจนีวา ประเทศสวิตเซอร์แลนด์ (รูปที่ 5) แต่สิ่งที่น่าภาคภูมิใจเป็นอย่างยิ่ง นอกเหนือจากรางวัลที่ได้รับมาคือ การได้นำองค์ความรู้ทางเทคนิคการแพทย์ มาประยุกต์ใช้กับเทคโนโลยีทางด้านคอมพิวเตอร์ และสามารถนำมาช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรคได้จริงในห้องปฏิบัติการซันสูตร

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ Alberta Innovates Centre for Machine Learning (AICML),University of Alberta, Canada โดย Yutaka Yasui,Ph.D., Professor, School of Public Health, University of Alberta, Canada ที่สนับสนุนทุนวิจัย คุณสมศักดิ์ เหรียญทอง คุณธนิดา เหรียญทอง ห้องปฏิบัติการอ้างอิงวัณโรคแห่งชาติ สำนักวัณโรค,นายแพทย์สุรัคเมธมหาศิริมงคล ศูนย์พันธุศาสตร์การแพทย์ สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ นายแพทย์ศุภเลิศ เนตรสุวรรณ รองผู้อำนวยการฝ่ายบริการปฐมภูมิโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ โรงพยาบาลชุมชนทุกแห่ง เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการและเจ้าหน้าที่คลีนิควัณโรคทุกท่านที่ได้ให้ความร่วมมือและช่วยเหลือมาตลอดจนการวิจัยดำเนินการสำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. http://www.who.int/tb/publications/2011/mdr_tb_diagnostics_9789241501620/en/