

The Xpert MTB/RIF Assay for Diagnosis of Presumptive TB Cases in Taksin Hospital

Huttaya Thuncharoon*

*Medical Technology Department, Taksin Hospital, Medical Service Department,
Bangkok Metropolitan Administration, Thailand*

Abstract

Tuberculosis (TB) and multi-drug resistant TB (MDR-TB) are a major global health problem, especially in Thailand. The Xpert MTB/RIF molecular test is recommended by WHO for simultaneous detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTB) and rifampicin (RIF) resistance. This research is a retrospective study which aimed to compare the efficiency of the Xpert MTB/RIF test and AFB smear microscopy (Ziehl-Neelsen) with a gold standard TB culture and drug susceptibility testing (TB C&DST). Samples (n = 1,003; 629 males and 374 females) were collected from patients in Taksin Hospital who were presumptive TB cases by clinical manifestation or chest X-ray (CXR) in 2016. Samples were analyzed by using the Xpert MTB/RIF test, AFB smear microscopy and TB C&DST. The results showed that the prevalence of active TB cases by the Xpert MTB/RIF test was 25.8% (259 specimens), 71.4% (185 specimens) were males and the most prevalence of interval age group was 18-40 years (41.3%). However, the prevalence by AFB smear microscopy was only 20.9% (210 specimens). Moreover, the prevalence of risk groups was highest in the elderly/chronic disease group (21.6%), followed by the HIV-infected (13.9%) and diabetes mellitus (11.6) groups. Furthermore, the most prevalence of rifampicin resistance and MDR-TB were observed in the HIV-infected group. Efficiency of the Xpert MTB/RIF test and AFB smear microscopy were then compared with the gold standard TB C&DST. The results showed sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of the Xpert MTB/RIF test at 97.4, 89.2, 90.5, 97.1 and 93.4 %, respectively and the rifampicin resistant MTB detection at 85.7, 98.2, 80.0, 98.8 and 97.2%, respectively. When AFB smear microscopy was negative, the % sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of the Xpert MTB/RIF test were 84.9, 92.7, 70.0, 96.8 and 91.4%, respectively, and that of AFB smear

*Corresponding author E-mail address: danghuttaya@gmail.com

microscopy were 83.1%, 88.7%, 88.5%, 83.3% and 85.8%, respectively. Therefore, AFB smear microscopy could detect MTB at a significantly lower efficiency than that by the Xpert MTB/RIF test ($p < 0.05$, χ^2 test). In conclusion, the Xpert MTB/RIF test is an easy, rapid and highly efficient test for MTB and rifampicin resistance detection, especially in the AFB smear negative cases. Therefore, it could be used as an effective method for TB diagnosis.

Keywords: Xpert MTB/RIF, AFB smear, TB culture and susceptibility testing, Presumptive TB cases

เทคนิค Xpert MTB/RIF ในการวินิจฉัยกลุ่มผู้ป่วย ที่น่าจะเป็นวัณโรคในโรงพยาบาลตากสิน

หัตทยา ธีญจบุญ*

กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลตากสิน สำนักงานแพทย์ กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

วัณโรค (tuberculosis; TB) และวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant-tuberculosis; MDR-TB) เป็นปัญหาสำคัญของโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศไทย วิธี Xpert MTB/RIF เป็นเทคนิคที่ได้รับการรับรองจากองค์การอนามัยโลกสำหรับการตรวจวินิจฉัยในระดับอนุชีววิทยาของวัณโรคและการดื้อต่อยาไรแฟมพิซิน งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการค้นหาเชื้อวัณโรคโดยวิธี Xpert MTB/RIF และวิธี AFB smear microscopy (Ziehl-Neelsen; ZN) โดยเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานการเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรคและการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อ (TB culture and drug susceptibility testing, TB C&DST) โดยการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่น่าจะเป็นวัณโรคจากอาการหรือผลเอกซเรย์ของโรงพยาบาลตากสิน ปี พ.ศ. 2559 จำนวน 1,003 ตัวอย่าง เป็นเพศชาย 629 ตัวอย่าง และเพศหญิง 374 ตัวอย่าง โดยตัวอย่างถูกส่งตรวจหาเชื้อวัณโรคด้วยวิธี Xpert MTB/RIF วิธี AFB smear และวิธี TB C&DST ผลการศึกษาพบว่า ความซุกของวัณโรคด้วยวิธี Xpert MTB/RIF เท่ากับร้อยละ 25.8 (259 ตัวอย่าง) ซึ่งมากกว่าผลจากวิธี AFB smear (ร้อยละ 20.9, 210 ตัวอย่าง) โดยพบเป็นวัณโรคในเพศชายถึงร้อยละ 71.4 (185 ตัวอย่าง) ช่วงอายุที่พบวัณโรคมากที่สุด คือ 18-40 ปี (ร้อยละ 41.3) และกลุ่มเสี่ยงที่พบความซุกของวัณโรคมากที่สุดคือผู้สูงอายุหรือผู้ที่มีโรคเรื้อรัง (ร้อยละ 21.6) รองลงมาคือผู้ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 13.9) และผู้ป่วยเบาหวาน (ร้อยละ 11.6) โดยกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีตรวจพบวัณโรคดื้อต่อยาไรแฟมพิซินและ MDR-TB มากที่สุด สำหรับประสิทธิภาพการตรวจหาเชื้อวัณโรคของวิธี Xpert MTB/RIF พบว่า มีค่าความไว ความจำเพาะ การทำนายผลบวก การทำนายผลลบ และค่าความถูกต้อง เท่ากับร้อยละ 97.4, 89.2, 90.5, 97.1 และ 93.4 ตามลำดับ การตรวจหาวัณโรคดื้อต่อยาไรแฟมพิซิน เท่ากับร้อยละ 85.7, 98.2, 80.0, 98.8 และ 97.2 ตามลำดับ และประเมินการใช้วิธี Xpert MTB/RIF กรณีที่ AFB smear ผลเป็นลบ เท่ากับร้อยละ 84.9, 92.7, 70.0, 96.8 และ 91.4 ตามลำดับ สำหรับวิธี AFB smear พบว่า มีค่าความไว ความจำเพาะ การทำนายผลบวก การทำนายผลลบ และค่าความถูกต้อง เพียงร้อยละ 83.1, 88.7, 88.5, 83.3 และ 85.8 ตามลำดับ จึงตรวจพบวัณโรคได้น้อยกว่าวิธี Xpert MTB/RIF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$, χ^2 test)

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: danghuttaya@gmail.com

รับบทความ: 16 ตุลาคม 2561

แก้ไขบทความ: 3 ธันวาคม 2561

รับตีพิมพ์บทความ: 12 มีนาคม 2562

ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า วิธี Xpert MTB/RIF เป็นวิธีที่ทำได้ง่าย ให้ผลรวดเร็ว และมีประสิทธิภาพสูงในการตรวจหาเชื้อวัณโรคและวัณโรคดื้อยาไรแฟมพิซิน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่ AFB smear ผลเป็นลบ ทำให้วิธี Xpert MTB/RIF เป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับนำมาใช้ในการวินิจฉัยวัณโรค

คำสำคัญ: Xpert MTB/RIF, AFB smear การเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรคและการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อ
ผู้ที่น่าจะเป็นวัณโรค

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาด้านสาธารณสุขในหลายๆ ประเทศทั่วโลก ที่สำคัญในปี พ.ศ. 2561 องค์การอนามัยโลกรายงานไว้ว่า วัณโรคเป็นหนึ่งในสิบสาเหตุการตายสูงสุดและเป็นสาเหตุการตายสาเหตุเดียวที่เป็นโรคติดต่อ⁽¹⁾ โดยตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2557 วัณโรคได้ถูกรายงานว่าเป็นโรคติดต่อที่เป็นสาเหตุการตายลำดับหนึ่งซึ่งสูงกว่าโรคเอดส์ และประมาณ 500,000 คน ติดเชื้อวัณโรคแบบดื้อยา⁽²⁾ สำหรับประเทศไทยสถานการณ์วัณโรคอยู่ในภavnนำเป็นห่วงใย เนื่องจากประเทศไทยมีอัตราป่วยวัณโรครายใหม่สูงกว่าค่าเฉลี่ยของโลกถึง 1.3 เท่าแต่มีผู้ป่วยที่ตรวจพบและรายงานเพียงร้อยละ 59 ของที่คาดประมาณเท่านั้น รวมทั้งการรายงานขององค์การอนามัยโลกที่ได้คาดประมาณอัตราการอุบัติการณ์วัณโรคของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557 ไว้อย่างสูงถึง 171 ต่อแสนประชากร⁽³⁾ แต่รายงานในปี พ.ศ. 2560 การคาดประมาณกลับเพิ่มเป็น 172 ต่อแสนประชากร⁽⁴⁾ ที่สำคัญในปี พ.ศ. 2558 องค์การอนามัยโลกได้จัดให้ประเทศไทยเป็น 1 ใน 14 ประเทศที่มีปัญหาวัณโรครุนแรงระดับโลก ทั้งวัณโรคทั่วไป วัณโรคและเอดส์ และวัณโรคดื้อยาหลายขนาน⁽⁵⁾ วัณโรคจึงเป็นปัญหาสำคัญ จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องพยายามเร่งค้นหาผู้ป่วยให้พบและให้การรักษารวดเร็วเพื่อตัดวงจรการแพร่เชื้อและป้องกันการเกิดปัญหาวัณโรคดื้อยา

หลักการสำคัญอย่างหนึ่งในการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อวัณโรค คือ ต้องพิสูจน์ชนิดของเชื้อรวมทั้งการดื้อยาให้ได้อย่างรวดเร็ว ที่ผ่านมามีการเพาะเลี้ยงเชื้อและทดสอบความไวต่อยาซึ่งเป็น gold standard method ต้องใช้เวลานานถึง 9-12 สัปดาห์สำหรับอาหารแบบแข็ง (solid media) หรือ 3-5 สัปดาห์สำหรับอาหารแบบเหลว (liquid media)⁽⁶⁻⁷⁾ นอกจากนี้ การตรวจหาเชื้อ AFB ด้วยวิธีทางกล้องจุลทรรศน์ (AFB smear microscopy)

แม้จะทำได้ง่าย รายงานผลได้เร็วมาก แต่ก็ไม่สามารถบอกชนิดมัยโคแบคทีเรียและการดื้อต่อยา รวมทั้งมีค่าความไวในการค้นหาผู้ป่วยวัณโรคเพียงร้อยละ 20-80⁽⁸⁾ ดังนั้น การนำเทคโนโลยีใหม่ๆ ที่สามารถให้ผลการตรวจได้อย่างถูกต้องและรวดเร็วมาใช้จึงเป็นทางเลือกที่สำคัญ ที่ผ่านมามีองค์การอนามัยโลกได้รับรองวิธีการตรวจหาเชื้อวัณโรคและการดื้อต่อยาด้วยเทคนิคการตรวจระดับอนุชีววิทยาที่ให้ผลดี 2 การทดสอบ โดยรับรองวิธี line probe assay (LPA) ในปี พ.ศ. 2551⁽⁹⁾ และวิธี Xpert MTB/RIF ในปี พ.ศ. 2553⁽¹⁰⁻¹¹⁾

วิธี Xpert MTB/RIF ใช้หลักการ nested real time polymerase chain reaction (real time PCR) ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอน 1) การเตรียมสิ่งส่งตรวจ 2) การสกัดสารพันธุกรรม (DNA extraction) 3) การเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมเป้าหมาย (PCR amplification) 4) การตรวจหาสารพันธุกรรมด้วย probes ที่ติดฉลากด้วยสารเรืองแสงประเภท fluorochrome 6 ชนิด (probe A, B, C, D, E และ SPC) ทำให้สามารถตรวจวัดปริมาณของสารพันธุกรรมเป้าหมายที่เพิ่มขึ้นได้จริงในทันที ผู้ตรวจวิเคราะห์เพียงจัดเตรียมสิ่งส่งตรวจ บรรจุผสมเข้ากับน้ำยาที่บรรจุพร้อมใช้งานในตลับน้ำยา (cartridge) แล้วนำตลับน้ำยาเข้าเครื่องตรวจเท่านั้น เทคนิคนี้ใช้ได้ดีทั้งกับตัวอย่างที่มีผลวิธี AFB smear เป็นบวกหรือลบ และสามารถตรวจหาเชื้อวัณโรคและเชื้อวัณโรคดื้อต่อยาไรแฟมพิซิน (rifampicin) ได้ในเวลาเดียวกัน⁽¹²⁾

หลังจากโรงพยาบาลตากสินได้เข้าร่วมโครงการยุติปัญหาวัณโรคและเอดส์จากกองทุนโลก และได้รับการสนับสนุนชุดตรวจระดับอนุชีววิทยาวิธี Xpert MTB/RIF ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 ซึ่งเป็นระยะแรกๆ ของการนำเทคนิคนี้มาใช้ในประเทศไทย ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการค้นหาผู้ป่วยวัณโรคของวิธี Xpert MTB/RIF และวิธี

AFB smear โดยการเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน TB culture and drug susceptibility testing (TB C&DST) เพื่อนำผลการศึกษาไปใช้เป็นแนวทางในการเลือกใช้เทคนิคการตรวจระดับอนุชีววิทยาสำหรับการตรวจวินิจฉัยวัณโรค

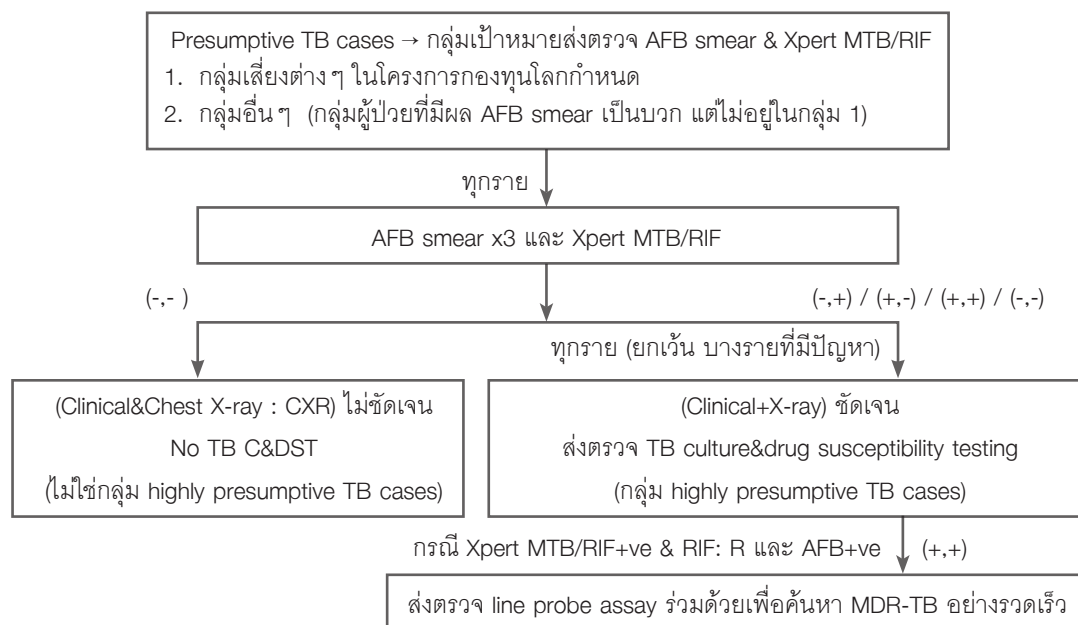
วัสดุและวิธีการ

1. กลุ่มตัวอย่าง

ตัวอย่างที่ศึกษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม presumptive TB และกลุ่ม highly presumptive TB cases (ผู้ป่วยในกลุ่ม presumptive TB cases ที่มีความน่าจะเป็นวัณโรคอย่างมาก ซึ่งมีการส่งตรวจ TB C&DST ต่อ ณ ห้องปฏิบัติการภายนอกที่สำนักวัณโรคร่วมด้วย) โดยมีเกณฑ์ในการพิจารณาเป็นกลุ่มผู้ป่วย highly presumptive TB cases ดังนี้

1) ผู้ป่วยที่ผล AFB smear / Xpert MTB/RIF

เป็นบวก 2) ผู้ป่วยที่แพทย์จัดเก็บสิ่งส่งตรวจด้วยวิธีส่องกล้องหลอดลมเพื่อวินิจฉัยโรคติดเชื้อในปอด 3) ผู้ป่วยที่มีอาการและ/หรือภาพถ่ายเอ็กซเรย์เหมือนวัณโรคอย่างมากแต่ผล AFB smear เป็นลบ 4) สิ่งส่งตรวจนอกปอดที่มีผลการตรวจอื่นเข้าได้กับวัณโรค กลุ่ม presumptive TB cases มีจำนวน 1,003 ตัวอย่าง แบ่งเป็นสิ่งส่งตรวจในปอด 921 ตัวอย่าง (เสมหะ 853 ตัวอย่างและสิ่งส่งตรวจ bronchial wash, gastric wash และ bronchoalveolar lavage รวมจำนวน 68 ตัวอย่าง) และสิ่งส่งตรวจนอกปอดจำนวน 82 ตัวอย่าง จากผู้ป่วยเพศชาย 629 ตัวอย่าง และเพศหญิง 374 ตัวอย่าง และกลุ่ม highly presumptive TB cases จำนวน 380 ตัวอย่าง โดยมีขั้นตอนการจัดการตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม ดังแสดงใน Fig 1



หมายเหตุ - กรณี AFB smear เป็นลบ ส่งตรวจ Xpert MTB/RIF และ TB C&DST ตามคำขอตรวจของแพทย์
- กรณี AFB smear เป็นบวก/ Xpert MTB/RIF เป็นบวก ส่งตรวจ TB C&DST แบบอัตโนมัติ
- กลุ่ม highly presumptive TB cases มีการส่ง TB C&DST ทุกราย (ยกเว้นบางรายที่มีปัญหา เช่น ไม่ส่งเสมหะตามนัด ไม่สมัครใจรักษาต่อเนื่อง สิ่งส่งตรวจไม่เพียงพอ เป็นต้น)

Fig. 1 Screening protocol for TB cases in Taksin Hospital

2. วิธีการทดสอบ

2.1 วิธี AFB smear microscopy

นำสิ่งส่งตรวจมาสเมียร์บนแผ่นกระจก และย้อมสีโดยวิธีมาตรฐาน Ziehl-Neelsen method แล้วตรวจหาเชื้รูปแท่งติดสีแดง ซึ่งเป็นเชื้อติดสีทนกรด หรือ acid fast bacilli (AFB) ด้วยกล้องจุลทรรศน์ วิธีนี้มีการควบคุมคุณภาพทั้งภายในหน่วยงาน และภายนอกหน่วยงานกับสำนักวัณโรคและกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

หมายเหตุ ถ้าเป็นเสมหะกำหนดให้กลุ่มตัวอย่างเก็บเสมหะ 3 ครั้ง โดยเป็นเสมหะหลังตื่นนอน เช้าอย่างน้อย 2 ครั้ง ครั้งละ ≥ 1 มิลลิลิตร

2.2 วิธี Xpert MTB/RIF (GeneXpert)

เติมน้ำยา sample reagent (SR) ซึ่งมีส่วนผสมของ sodium hydroxide (5%-8%) และ isopropyl alcohol (10-15 %) ปริมาตร 1.5-2.0 มิลลิลิตร ลงในขวดที่มีตัวอย่าง 0.5-1.0 มิลลิลิตร ในสัดส่วน SR:ตัวอย่าง เท่ากับ 2:1 ผสมให้เข้ากัน ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 10 นาที เขย่าผสมอีกครั้ง แล้วตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องอีก 5 นาที เมื่อครบเวลาดูดตัวอย่าง 2 มิลลิลิตร ใส่ลงในหลอดน้ำยาแล้วนำเข้าเครื่อง GeneXpert เครื่องจะทำการตรวจวิเคราะห์สารพันธุกรรมแบบอัตโนมัติ โดยขั้นตอนการสกัดสารพันธุกรรมและการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม เป้าหมายทั้งหมดเกิดขึ้นภายในหลอดน้ำยา ซึ่งจะใช้เวลาตรวจวิเคราะห์ประมาณ 2 ชั่วโมง ก่อนแสดงผลผ่านโปรแกรม GeneXpert Dx⁽¹²⁾ รายงานผลเป็นสองส่วน คือ ตรวจพบเชื้อหรือไม่พบเชื้อวัณโรค กับผลคือหรือไม่ดื้อต่อยาไรแฟมพิซินของเชื้อวัณโรคที่ตรวจพบ วิธี Xpert MTB/RIF มีการควบคุมคุณภาพภายในแบบอัตโนมัติในทุกการทดสอบ ได้แก่ sample processing control (SPC) เพื่อความมั่นใจว่ากระบวนการสกัดสารพันธุกรรม (DNA extraction)

และการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมเป้าหมาย (PCR amplification) เกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ และ probe check control (PCC) เพื่อตรวจสอบความสมบูรณ์ของสารละลายที่บรรจุในหลอดว่ามีสารละลายที่สมบูรณ์พร้อมใช้งาน และมีการตรวจสอบความสมบูรณ์ของ probe ก่อนการเพิ่มปริมาณของสารพันธุกรรม โดยทุกการทดสอบมีการแสดงค่าทุกครั้ง⁽¹²⁾ และการควบคุมคุณภาพภายนอกกับสำนักวัณโรค โดยการควบคุมที่สำคัญที่สุด คือ การควบคุมคุณภาพเสมหะ ซึ่งคู่มือการดำเนินงานโครงการยุติปัญหาวัณโรคและเอดส์ด้วยชุดบริการ reach-recruit-test-treat-retain, RRTTR ได้กำหนดให้เก็บเสมหะตื่นนอนตอนเช้า (ก่อนรับประทานอาหารเช้า) และควรมีปริมาณที่เพียงพอตามกำหนด เนื่องจากมีโอกาสพบเชื้อวัณโรคได้มากที่สุด และลดโอกาสเสี่ยงที่เศษอาหารอาจรบกวนกระบวนการตรวจวิเคราะห์ ทำให้สิ้นเปลืองทั้งสิ่งส่งตรวจและชุดทดสอบ

2.3 วิธี TB culture and drug susceptibility testing (TB C&DST)

เป็น gold standard method⁽⁸⁾ สำหรับการวินิจฉัยนี้ โดยใช้เสมหะที่เหลือจากการตรวจวิธี AFB smear และ Xpert MTB/RIF หรือเก็บเพิ่มเร็วที่สุดเพื่อนำส่งตรวจต่อด้วยวิธี TB C&DST ที่สำคัญวัณโรค ซึ่งวิธีการทดสอบขึ้นกับวิธีที่สำนักวัณโรคเลือกใช้โดยการเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรคด้วยวิธี automated liquid culture system (MGIT) ร่วมกับ solid medium (Lowenstein-Jensen, LJ) ส่วนการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อใช้วิธี agar proportion โดย 178 ตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อวัณโรคและสามารถทดสอบความไวของเชื้อต่อยา จะได้รับการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ดังนี้ first-line drugs ได้แก่ isoniazid, rifampicin, streptomycin, ethambutol และ second-line drugs ได้แก่ ofloxacin,

kanamycin, levofloxacin, cycloserine, PAS, capreomycin

3. การวิเคราะห์ผลทางสถิติ

การศึกษาความชุกวิเคราะห์ผลเป็นค่าร้อยละ ส่วนการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการตรวจหาเชื้อวัณโรคและวัณโรคคือต่อยาไรแฟมพิซิน วิเคราะห์ผลโดยคำนวณค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าการทำนายผลบวก ค่าการทำนายผลลบ ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% CI) และค่าความถูกต้อง แล้ววิเคราะห์ผลความแตกต่างระหว่างวิธี Xpert MTB/RIF กับ AFB smear และระหว่างวิธี Xpert MTB/RIF กับ TB C&DST ด้วย Chi-square test (χ^2 test) โดยกำหนด level of significance : p value < 0.05

ผลการวิจัย

1. การศึกษาความชุก (Prevalence study)

จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วย presumptive TB cases ทั้งหมดที่ส่งตรวจ Xpert MTB/RIF และ AFB smear จำนวน 1,003 ราย พบว่า มีผลตรวจ AFB smear ดังนี้ ผล AFB smear เป็นบวก 210 ตัวอย่าง (ร้อยละ 20.9) (ผล scanty, AFB 1+, 2+ และ 3+ จำนวน 21, 92, 27 และ 70 ตัวอย่างตามลำดับ) และผลเป็นลบจำนวน 793 ตัวอย่าง ส่วนวิธี Xpert MTB/RIF ตรวจพบผลเป็นบวกมากกว่าวิธี AFB smear ถึง 49 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.9) โดยผลบวกของวิธี Xpert MTB/RIF

259 ตัวอย่าง (ร้อยละ 25.8) แต่ผลบวกของวิธี AFB smear 210 ตัวอย่าง (ร้อยละ 20.9) และสำหรับการศึกษาความชุกด้านเพศและอายุโดยวิธี Xpert MTB/RIF พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2.5 เท่า โดยเป็นเพศชายถึง 185 ราย (ร้อยละ 71.4) ในขณะที่เป็นเพศหญิงเพียง 74 ราย (ร้อยละ 28.6) เมื่อศึกษาช่วงอายุ พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีช่วงอายุ 18-40 ปี ถูกตรวจพบมากที่สุด โดยตรวจพบ 107 ราย (ร้อยละ 41.3) รองลงมา คือ ช่วงอายุ 41-60 ปี 90 ราย (ร้อยละ 34.8) (Table 1) และเมื่อศึกษาความชุกของกลุ่มเสี่ยงต่างๆ พบว่า กลุ่มผู้สูงอายุ/โรคเรื้อรัง (elderly/chronic disease) เป็นกลุ่มที่มีความชุกสูงสุด คิดเป็นร้อยละ 21.6 รองลงมาคือ กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ร้อยละ 13.9 ผู้ป่วยเบาหวาน (DM) ร้อยละ 11.6 ประชากรข้ามชาติ (migrant) ร้อยละ 11.2 ผู้ป่วยทั่วไปผลเอ็กซเรย์ปอดผิดปกติแต่ผล AFB smear เป็นลบ (abnormal CXR & AFB smear เป็นลบ) ร้อยละ 7.3 ผู้สัมผัสวัณโรคร่วมบ้าน (house hold contact B+, HHC B+) ร้อยละ 6.6, ผู้ป่วยสงสัยวัณโรคนอกปอด (EP) ร้อยละ 4.6, ผู้ต้องขังในเรือนจำ (prisoner) ร้อยละ 0.8 และผู้สัมผัสวัณโรคคือต่อยาหลายขนานร่วมบ้าน (house hold contact MDR-TB, HHC MDR-TB) ร้อยละ 0 ตามลำดับ นอกจากนี้ ตรวจพบวัณโรคคือต่อยาไรแฟมพิซิน 18 ตัวอย่าง (ร้อยละ 7.0) แต่ส่งตรวจ TB C&DST พบ MDR-TB 11 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.3) โดยตรวจพบมากที่สุดในกลุ่ม HIV (Table 2)

Table 1 The sex and age groups of tuberculosis detected by Xpert MTB/RIF

Age (years)	Male	Female	Total (%)
< 18	2	2	4 (1.5)
18-40	71	36	107 (41.3)
41-60	70	20	90 (34.8)
> 60	42	16	58 (22.4)
Total (%)	185 (71.4)	74 (28.6)	259 (100)

Table 2 Comparison between the prevalence of MTB detected by the Xpert MTB/RIF and AFB smear in all presumptive TB cases separated into 9 risk groups and the others

Risk groups	Total = N (%) (MTB Detected/N of each group)	Xpert MTB/RIF				AFB smear	
		MTB		RIF : R		Positive (%)	Negative
		Detected (%)	Not detected	Detected (MDR)	Indeter- minated		
1. HIV	107 (33.7%)	36 (13.9%)	71	5 (3%)	0	31 (14.8%)	76
2. DM	90 (33.3%)	30 (11.6%)	60	2 (2%)	0	27 (12.9%)	63
3. Migrant	140 (20.7%)	29 (11.2%)	111	0 (0%)	0	25 (11.9%)	115
4. House hold contact B+* (HHC B+)	29 (58.6%)	17 (6.6%)	12	1 (1%)	0	16 (7.6%)	13
5. House hold contact MDR-TB	2 (0%)	0 (0%)	2	0 (0%)	0	0 (0%)	2
6. Prisoner	2 (100%)	2 (0.8%)	0	1 (1%)	0	2 (1.0%)	0
7. Elderly/chronic disease	339 (16.5%)	56 (21.6%)	283	3 (2%)	1	42 (20.0%)	297
8. Abnormal CXR & negative AFB smear	150 (12.7%)	19 (7.3%)	131	3 (0)	1	0 (0%)	150
9. EP (extra-pulmonary TB suspected)	82 (14.6%)	12 (4.6%)	70	0 (0%)	0	5 (2.4%)	77
10. Others (Abnormal CXR & positive AFB smear)	62 (93.6%)	58 (22.4%)	4	3 (2%)	0	62 (29.5%)	0
Total	1,003	259 (25.8%)	744	18 (11%)	2	210 (20.9%)	793

Note: % RIF : R by using the Xpert MTB/RIF = 7.0% (18/259x100); % MDR TB by using TB C&DST = 4.3% (11/259x100); % MDR TB in RIF : R detected = 73.3% (11/15x100); Three samples in RIF : R had no growth in TB C&DST; B+ is bacteriologically confirmed TB case by using WHO-recommended test (AFB smear, culture or Xpert MTB/RIF)

2. การประเมินผลวิธี Xpert MTB/RIF และ AFB smear เปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน TB C&DST

2.1 วิธี Xpert MTB/RIF และ AFB smear เปรียบเทียบกับ TB C&DST สำหรับการตรวจหาวัณโรค (N= 380)

การประเมินผลการตรวจหาเชื้อวัณโรคของวิธี Xpert MTB/RIF เปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน TB C&DST จำนวน 380 ตัวอย่าง พบว่า ตรวจพบเชื้อวัณโรคโดยทั้ง 2 วิธีตรงกัน 190 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคตรงกัน 165 ตัวอย่าง ตรวจพบเชื้อวัณโรคโดยวิธี Xpert MTB/RIF แต่ตรวจไม่พบโดยวิธี TB C&DST 20 ตัวอย่าง และตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคโดยวิธี Xpert MTB/RIF แต่ตรวจพบโดยวิธี TB C&DST 5 ตัวอย่าง เมื่อวิเคราะห์ค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่าความถูกต้อง ได้ค่าร้อยละ 97.4, 89.2, 90.5, 97.1 และ 93.4 ตามลำดับ ในส่วนของวิธี AFB smear เปรียบเทียบกับวิธี TB C&DST พบว่า ตรวจพบเชื้อวัณโรคโดยทั้ง 2 วิธีตรงกัน 162 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคตรงกัน 164 ตัวอย่าง ตรวจพบเชื้อวัณโรคโดยวิธี AFB smear แต่ตรวจไม่พบโดยวิธี TB C&DST 21 ตัวอย่าง และตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคโดยวิธี AFB smear แต่ตรวจพบโดยวิธี TB C&DST 33 ตัวอย่าง เมื่อวิเคราะห์ค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่าความถูกต้อง ได้ค่าร้อยละ 83.1, 88.7, 88.5, 83.3 และ 85.8 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบผลของค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่าความถูกต้อง (Table 3) รวมทั้งร้อยละการตรวจพบเชื้อ (% positive) ของทั้ง 2 วิธี พบว่าวิธี Xpert MTB/RIF มีค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่าความ

ถูกต้อง มากกว่าวิธี AFB smear โดยเฉพาะอย่างยิ่งค่าความไวและค่าความถูกต้อง และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยการทดสอบไคสแควร์ พบว่า ค่า χ^2 ที่คำนวณได้นำไปเทียบกับค่า χ^2 ที่ระดับนัยสำคัญ $\alpha = 0.05$, $df = 1$ พบว่า ไม่ยอมรับสมมติฐาน (H_0) : การตรวจหาวัณโรคด้วยวิธี Xpert MTB/RIF ไม่แตกต่างจากการตรวจวิธี AFB smear สรุปการตรวจหาเชื้อวัณโรควิธี Xpert MTB/RIF แตกต่างจากการตรวจวิธี smear AFB ดังนั้นวิธี Xpert MTB/RIF จึงสามารถตรวจหาเชื้อวัณโรคได้มากกว่าวิธี AFB smear อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$, χ^2 test) นอกจากนี้ จากการส่งตรวจ TB C&DST ยังพบเชื้อ non-tuberculous mycobacteria (NTM) ร้อยละ 71.4 (10/14 ตัวอย่าง) ของตัวอย่างที่ได้ผลการตรวจ AFB smear เป็นบวกแต่ผล Xpert MTB/RIF เป็นลบ

เมื่อประเมินโดยแยกส่งตรวจเป็น AFB smear ผลเป็นบวก จำนวน 183 ตัวอย่างเพื่อศึกษาความสามารถในการนำวิธี Xpert MTB/RIF ทดแทนวิธี TB C&DST พบว่า ได้ค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และ ค่าความถูกต้อง ร้อยละ 100, 61.9, 95.3, 100 และ 95.6 ตามลำดับ (Table 4) โดยทั้งสองวิธีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05 , X^2 test) และในส่วนของกลุ่ม AFB smear ผลเป็นลบ จำนวน 197 ตัวอย่างเพื่อศึกษาการใช้ Xpert MTB/RIF สำหรับตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยวัณโรคในกรณีที่ AFB smear ผลเป็นลบ พบว่า กลุ่ม AFB smear ผลเป็นลบ มีค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และ ค่าความถูกต้อง ร้อยละ 84.9, 92.7, 70.0, 96.8 และ 91.4 ตามลำดับ (Table 5)

Table 3 Comparison between Xpert MTB/RIF and AFB smear with TB culture for MTB detection (N=380)

Assay (N=380)	TB culture		Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
	Growth (+)	No growth (-)						
Xpert MTB-detect (+)	190	20	210	97.4 (95.2-99.7)*	89.2 (84.7-93.7)*	90.5 (86.5-94.5)*	97.1 (94.5-99.6)*	93.4
Xpert MTB-not detect (-)	5	165	170					
Total	195	185	380					
AFB-positive (+)	162	21	183	83.1 (77.8-88.3)*	88.7 (84.1-93.2)*	88.5 (83.9-93.1)*	83.3 (78.0-88.6)*	85.8
AFB-negative (-)	33	164	197					
Total	195	185	380					

Note: MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; *: 95% confidence interval

Table 4 Comparison between Xpert MTB/RIF and TB culture for MTB detection in only AFB smear-positive (N=183)

Xpert MTB/RIF (N=197)	TB culture		Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
	Growth (+)	No growth (-)						
MTB-detect (+)	162	8	170	100 (100-100)*	61.9 (41.1-82.7)*	95.3 (92.1-98.5)*	100 (100-100)*	95.6
MTB-not detect (-)	0	13	13					
Total	162	21	183					

Note: MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; *: 95% confidence interval

Table 5 Comparison between Xpert MTB/RIF and TB culture for MTB detection in only AFB smear-negative (N=197)

Xpert MTB/RIF (N=197)	TB culture		Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
	Growth (+)	No growth (-)						
MTB-detect (+)	28	12	40	84.9 (72.6-97.1)*	92.7 (88.7-96.7)*	70.0 (55.8-84.2)*	96.8 (94.1-99.6)*	91.4
MTB-not detect (-)	5	152	157					
Total	33	164	197					

Note: MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; *: 95% confidence interval

2.2 วิธี Xpert MTB/RIF เปรียบเทียบกับ TB C&DST สำหรับการตรวจหาเชื้อวัณโรคติดต่อ ยาไรแฟมพิซิน (N=178)

สำหรับการศึกษาผลการตรวจหาเชื้อวัณโรคติดต่อ ยาไรแฟมพิซินโดยวิธี Xpert MTB/RIF เปรียบเทียบกับวิธี DST พบว่า ตรวจพบเชื้อวัณโรคติดต่อ ยาไรแฟมพิซินโดยทั้ง 2 วิธีตรงกัน 12 ตัวอย่าง ตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคติดต่อ ยาไรแฟมพิซิน ตรงกัน 161 ตัวอย่าง ตรวจพบเชื้อวัณโรคติดต่อ ยาไรแฟมพิซิน

โดยวิธี Xpert MTB/RIF แต่ตรวจไม่พบโดยวิธี DST 3 ตัวอย่าง และตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคโดยวิธี Xpert MTB/RIF แต่ตรวจพบโดยวิธี DST 2 ตัวอย่าง เมื่อวิเคราะห์ค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และ ค่าความถูกต้อง เท่ากับ ร้อยละ 85.7, 98.2, 80.0, 98.8 และ 97.2 ตามลำดับ (Table 6) โดยพบวัณโรคติดต่อ ยาไรแฟมพิซินทั้ง 2 วิธีตรงกัน 12 ตัวอย่าง แต่เป็น MDR-TB 11 ตัวอย่าง (Table 2)

Table 6 Comparison between Xpert MTB/RIF and TB C&DST for rifampicin resistance MTB detection (N=178)

Xpert MTB/RIF (N=178)	TB DST		Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
	RIFR (+)	RIFS (-)						
RIF-R detect (+)	12	3	15	85.7 (67.4-100)*	98.2 (96.1-100)*	80.0 (59.8-100)*	98.8 (97.1-100)*	97.2
RIF-R not detect (-)	2	161	163					
Total	14	164	178					

Note: RIF-R = Rifampicin resistant; RIF-S = Rifampicin susceptible; PPV = Positive predictive value; NPV = Negative predictive value *95 % confidence interval

วิจารณ์

จากผลการศึกษาความชุกวัณโรคของโรงพยาบาลตากสิน ในปี พ.ศ. 2559 โดยวิธี Xpert MTB/RIF พบว่า วัณโรคพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงและช่วงอายุที่พบวัณโรคมากที่สุด คือ ช่วงอายุ 18-40 ปี (Table 1) ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานของ WHO ในปี พ.ศ. 2560 ที่รายงานว่าพบในเพศชายร้อยละ 65⁽¹³⁾ โดยโรงพยาบาลตากสิน ตรวจพบวัณโรคในเพศชายมากถึงร้อยละ 71.4 ซึ่งอาจเป็นผลเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วย migrant และ HIV จำนวนมากนิยมใช้บริการที่โรงพยาบาลตากสิน ซึ่งเป็นกลุ่มที่เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงและส่วนใหญ่อยู่ในวัยทำงาน ในส่วนของการเปรียบเทียบการตรวจพบผลบวกระหว่าง วิธี AFB smear และ Xpert MTB/RIF พบว่า วิธี AFB smear สามารถตรวจพบผลบวกเพียง 210 ตัวอย่าง (ร้อยละ 20.9) ในขณะที่วิธี Xpert MTB/RIF สามารถตรวจพบผลบวกถึง 259 ตัวอย่าง (ร้อยละ 25.8) ดังนั้น วิธี Xpert MTB/RIF ตรวจพบได้มากกว่าวิธี AFB smear 49 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.9) แต่ผลบวกของวิธี AFB smear เป็นผลบวกปลอมจาก NTM 10 ตัวอย่าง ดังนั้น วิธี Xpert MTB/RIF ตรวจพบวัณโรคได้มากกว่า 59 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.9) โดยส่วนใหญ่เป็นระดับ MTB detected low / very low ซึ่งสอดคล้องกับผลการประเมินวิธีตรวจหาวัณโรคของวิธี AFB smear และ Xpert MTB/RIF เปรียบเทียบกับ TB C&DST (Table 3) เนื่องจากความสามารถของวิธีการตรวจโดยวิธี AFB smear ตรวจพบเชื้อเมื่อมีปริมาณเชื้อในตัวอย่างอย่างน้อย 5,000-10,000 เซลล์ต่อมิลลิลิตร ในขณะที่วิธี Xpert MTB/RIF ตรวจพบเชื้อเมื่อมีปริมาณเชื้ออย่างน้อยเพียง 145.4 เซลล์ต่อมิลลิลิตร⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ ความแตกต่างของผลการตรวจยังขึ้นกับความไวที่ไม่แน่นอนของผลการตรวจ AFB smear ซึ่งขึ้นกับชนิดสิ่งส่งตรวจ

ประชากรผู้ป่วย ความรุนแรงของโรค สีที่ใช้ รวมทั้งความสามารถของผู้ตรวจ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ เมื่อศึกษากลุ่มเสี่ยง 5 ลำดับแรก พบว่า elderly/chronic disease เป็นกลุ่มที่มีความชุกวัณโรคสูงสุด รองลงมา คือ HIV, DM, migrant และกลุ่ม abnormal CXR&AFB ผลเป็นลบ ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาของนันทิยา ศรีสุรราช⁽¹⁸⁾ ที่พบว่า prisoner และ HHC B+ เป็นกลุ่มที่มีความชุกวัณโรคสูงสุด รองลงมา คือ HIV และ DM (การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษา TB C&DST ร่วมด้วย) ความแตกต่างของผลที่ได้น่าจะเนื่องมาจากกลุ่มประชากรที่ศึกษาแตกต่างกันอย่างมาก ขึ้นกับจำนวนของประชากรแต่ละกลุ่มที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล นอกจากนี้ ยังพบว่ากลุ่มเสี่ยงที่พบวัณโรคคือต่อยาไรแฟมพิซินสูงสุด คือ กลุ่ม HIV รองลงมา คือ elderly/chronic disease เมื่อพิจารณา รายงานของ WHO ที่คาดประมาณความชุกของผู้ป่วย HIV ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2557 เท่ากับร้อยละ 13⁽³⁾ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ ที่พบความชุกวัณโรคของผู้ป่วย HIV ต่อผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมด เท่ากับร้อยละ 13.9 แต่แตกต่างจากการรายงานของสำนักวัณโรคที่รายงานผลการดำเนินงานวัณโรคของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2559 ที่พบผู้ป่วยวัณโรคที่สัมพันธ์กับ HIV 6,794 รายจากผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรค 70,114 ราย⁽¹⁹⁾ และรายงานของ WHO ที่คาดประมาณความชุกของผู้ป่วย HIV ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคในปี พ.ศ. 2559 ร้อยละ 10⁽¹³⁾ และในปี พ.ศ. 2560 ร้อยละ 9.0⁽¹⁾ เนื่องจากโรงพยาบาลตากสิน มีการคัดกรองวัณโรคในผู้ป่วยกลุ่ม HIV อย่างเข้มข้น และบางรายก็เป็นผู้ป่วยส่งตรวจซ้ำเนื่องจากสงสัยวัณโรคคือยา

สำหรับการศึกษาประสิทธิภาพของวิธีการตรวจหาเชื้อวัณโรคโดยเปรียบเทียบผลระหว่างวิธี Xpert MTB/RIF กับวิธีมาตรฐาน TB C&DST

พบว่า ค่าความไวและค่าความจำเพาะของการตรวจหาเชื้อวัณโรค เท่ากับ ร้อยละ 97.4 และ 89.2 ตามลำดับ (Table 3) แต่ของการตรวจหาการดื้อต่อยาไรแฟมพิซิน ค่าความไวและค่าความจำเพาะ เท่ากับ 85.7 และ 98.2 ตามลำดับ (Table 6) เมื่อเปรียบเทียบกับรายงาน ของ WHO ในปี พ.ศ. 2556 สำหรับการใช้อยู่ Xpert MTB/RIF วินิจฉัยวัณโรคเพื่อทดแทนวิธี AFB smear (22 การศึกษา ผู้ป่วย 9,008 ราย) มีค่าความไวในการวินิจฉัยวัณโรค (median (%) pooled sensitivity (95% CrI)) ร้อยละ 88 (84-92) และค่าความจำเพาะ (median (%) pooled specificity (95% CrI)) ร้อยละ 99 (98-99)⁽²⁰⁾ การศึกษา ทบทวนงานวิจัยของ Steingart KR และคณะ⁽²¹⁾ ซึ่งได้รวบรวมงานวิจัยการใช้วิธี Xpert MTB/RIF สำหรับทดสอบการดื้อต่อยาไรแฟมพิซิน เพื่อทดแทนวิธีดั้งเดิม (การศึกษาเรื่องค่าความไวในการวินิจฉัยวัณโรค 17 เรื่อง ค่าความจำเพาะในการวินิจฉัยวัณโรค 24 เรื่อง) มีค่าความไวการดื้อต่อยาไรแฟมพิซิน (pooled sensitivity, 95% CrI) ร้อยละ 95 (90-97) และค่าความจำเพาะ (pooled specificity, 95% CrI) ร้อยละ 98 (97-99) และรายงานของ WHO ในปี พ.ศ. 2558⁽²²⁾ ที่ได้รวบรวมผลการศึกษามากมาย รายงาน พบว่า ค่าความไวและค่าความจำเพาะของการวินิจฉัยด้วย Xpert MTB/RIF มีค่าสูงมากโดยพบ pooled sensitivity ร้อยละ 92 (70-100) และ pooled specificity ร้อยละ 99 (91-100) จึงแนะนำให้มีการตรวจวินิจฉัยด้วย Xpert MTB/RIF ในการคัดกรองค้นหาผู้ป่วยวัณโรคมากขึ้นรวมทั้งการศึกษาของ Ngamlert K⁽²³⁾ ที่รายงานผลการตรวจหาเชื้อวัณโรคดื้อต่อยาไรแฟมพิซินโดยวิธี Xpert MTB/RIF เทียบกับวิธีมาตรฐาน ซึ่งพบว่า มีค่าความไวและค่าความจำเพาะ ร้อยละ 98.1 และ 96.7 ตามลำดับ พบว่า ค่าความไวของการตรวจหาเชื้อวัณโรคของการศึกษานี้ มีค่าสูงกว่าค่อนข้างมากอาจจะเนื่องจาก

กลุ่มประชากรมีปริมาณเชื้อมากกว่า แต่ค่าความจำเพาะมีค่าต่ำกว่าเนื่องจากมี 20 ตัวอย่างที่เพาะเชื้อไม่ขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากเสมหะเป็นคนละถ้วยกันหรือเก็บเสมหะส่งเพาะเชื้อเพิ่มภายหลังผู้ป่วยได้เริ่มการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคหรือเสมหะเหลือน้อยที่ส่งตรวจต่อ TB C&DST หรือวิธีเพาะเชื้อเป็นคนละวิธีกับรายงานอื่น หรือทักษะของผู้ตรวจวิเคราะห์ หรือเป็นผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังล้มเหลว / ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังขาดการรักษา / ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (จำนวน 5 รายใน 20 ราย) สำหรับการตรวจหาเชื้อวัณโรคดื้อต่อยาไรแฟมพิซิน ค่าความไวและความจำเพาะดูเหมือนจะแตกต่างจากการศึกษาอื่น แต่เมื่อพิจารณาค่าความถูกต้องซึ่งสูงถึงร้อยละ 97.2 และรายละเอียดของข้อมูลพบว่าผลใกล้เคียงกัน เพราะตรวจพบแตกต่างกันเพียง 1 รายแต่ดูแตกต่างกันเนื่องจากจำนวนตัวอย่างที่ดื้อต่อยาน้อยเกินไป และเมื่อพิจารณารายงานการใช้วิธี Xpert MTB/RIF สำหรับตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยวัณโรคในกรณีที่ AFB smear ผลเป็นลบ (23 การศึกษา ผู้ป่วย 7,151 ราย) (median (%) pooled sensitivity (95% CrI)) ร้อยละ 68 (61-74I) และค่าความจำเพาะ (median (%) pooled specificity (95% CrI)) ร้อยละ 99 (98-99)⁽²⁰⁾ เปรียบเทียบกับการศึกษานี้ที่มีค่าความไวมากถึงร้อยละ 84.9 และค่าความจำเพาะร้อยละ 92.7 (Table 5) ซึ่งสนับสนุนการใช้ Xpert MTB/RIF ตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วย presumptive TB cases ที่มี AFB smear ผลเป็นลบในโรงพยาบาลตากสินต่อไป สำหรับการประเมินผลวิธี AFB smear เปรียบเทียบกับ TB C&DST พบว่า การศึกษานี้มีค่าความไวถึงร้อยละ 83.1 (77.8-88.3) สูงกว่าการรายงานขององค์การอนามัยโลกซึ่งรายงานความไวเพียงร้อยละ 61 (31-89)⁽²²⁾ อาจเนื่องจากการตรวจหาเชื้อวัณโรคของโรงพยาบาลตากสินจะตรวจหาเชื้อทั้ง smear ไม่ได้ตรวจแค่ 200-300 วงกลิ้ง หรือ

การเน้นคุณภาพเสมหะ หรือน่าจะเป็นผลจากวิธี AFB smear มีค่าความไวที่ไม่แน่นอนดังกล่าว

Xpert MTB/RIF เป็นวิธีที่ถูกใช้ในการคัดกรองค้นหาผู้ป่วยวัณโรค รายงานผลได้ในเวลาเพียง 2 ชั่วโมง สามารถตรวจได้ทั้งในตัวอย่างที่มีผล AFB smear เป็นบวกหรือลบ วิธีการตรวจวิเคราะห์ทำได้ง่าย มีความเสี่ยงในขณะปฏิบัติงานน้อยกว่าวิธี TB C&DST และสามารถตรวจหาการดื้อต่อยาไรแฟมพิซิน (แต่กลุ่มผู้ป่วยใหม่ที่ไม่มีความเสี่ยงดื้อยาอาจพบผลบวกปลอมของการดื้อต่อยาไรแฟมพิซินเนื่องจากการแนะนำให้ตรวจ Xpert MTB/RIF ซ้ำก่อนการตัดสินใจให้การรักษา)⁽¹⁴⁾ แต่เนื่องจากเมื่อตรวจพบเชื้อวัณโรคดื้อต่อยาไรแฟมพิซิน ส่วนใหญ่มักจะดื้อต่อยาไอโซไนอะไซด์ (isoniazid) ร่วมด้วย ดังนั้น การดื้อต่อยาไรแฟมพิซิน จึงสามารถเป็นตัวชี้บ่งของการดื้อต่อยาชนิด MDR-TB ได้⁽²⁴⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในพื้นที่ที่มีความชุกของ MDR-TB สูง และในพื้นที่ที่มีอัตราการดื้อต่อยาไรแฟมพิซินเพียงชนิดเดียวต่ำ วิธีนี้จะมีค่าความถูกต้องและแม่นยำสูง จึงสามารถให้การรักษาด้วยสูตรยา MDR regimen ไปก่อนได้⁽²⁵⁾ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ที่ตรวจพบเชื้อวัณโรคดื้อต่อยาไรแฟมพิซินโดยวิธี Xpert MTB/RIF 18 ตัวอย่าง แต่สามารถเพาะเชื้อขึ้นและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาได้เพียง 15 ตัวอย่าง โดยเป็น

เชื้อวัณโรคดื้อต่อยาไรแฟมพิซินด้วยวิธี TB C&DST 12 ตัวอย่างและเป็น MDR-TB ถึง 11 ตัวอย่าง ดังนั้น วิธี Xpert MTB/RIF จึงช่วยการวินิจฉัย MDR-TB หรือ (pre)XDR-TB และเมื่อร่วมกับการส่งตรวจ line probe assay (LPA) ในรายที่เสมหะ AFB smear ผลเป็นบวก (ซึ่งปัจจุบันวิธี LPA ถือเป็น gold standard ในการตรวจวินิจฉัย MDR-TB)⁽²⁵⁾ จะสามารถให้การรักษารูปแบบ MDR-TB แนวทางใหม่ (shorter regimen) แต่ไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้สำหรับการตรวจติดตามการรักษา (follow up) เนื่องจากภายหลังได้รับยาอาจมีเชื้อตายเหลืออยู่และให้ผลบวกได้⁽²⁵⁾ อย่างไรก็ตาม วิธีนี้มีข้อจำกัดที่ควรนำมาพิจารณา ร่วมกับหลายด้าน ได้แก่ อายุการใช้งานของคลับตรวจที่ค่อนข้างสั้น ต้องทำในที่ที่มีกระแสไฟฟ้าคงที่ คลับตรวจมีราคาค่อนข้างสูง (650 บาท) เครื่องตรวจวิเคราะห์ต้องมีการสอบเทียบสม่ำเสมอ และความสามารถในการตรวจต่อวัน แม้ว่าปัจจุบัน International Standards for Tuberculosis Care ได้กำหนดให้การตรวจเสมหะด้วยวิธี Xpert MTB/RIF 1 ตัวอย่างแทนวิธี AFB smear 2 ตัวอย่าง⁽²⁶⁾ ก็ตาม ดังนั้น จึงควรมีการศึกษาเพื่อประกอบการพิจารณาสำหรับการส่งตรวจ การแปลผลการตรวจ หรือการตัดสินใจให้บริการให้รอบด้าน โดยทั้ง 3 วิธี มีสมบัติต่างๆ ดังแสดงเปรียบเทียบใน Table 7

Table 7 Comparative characterization of AFB smear, Xpert MTB/RIF and TB C & DST

Characterization	AFB smear	Xpert MTB/RIF	TB C & DST
1. Principle	Smear & Stain	Nested real time PCR	Culture & Drug Susceptibility testing
2. MTB identification	No	Yes	Yes
3. Drugs resistance	No	Only rifampicin	All
4. MDR-TB detected	No	No	Yes
5. Limit of detection (cells/mL)	5,000-10,000 ⁽¹⁴⁾	145.4 ⁽¹⁴⁾	1-10 ⁽¹⁴⁾
6. Specimens	All	Sputum, gastric lavage & aspirate and CSF ^{(27)*}	All
7. Turnaround time (TAT)	24 hrs ⁽¹⁴⁾	1-2 วัน ⁽¹⁴⁾	9-12 weeks (Solid) 3-5 weeks (Liquid)
8. Lab safety requirement	BSC class II	BSC class II	BSL-3 & BSC class II
9. Instrument	Microscopy	GeneXpert machine (Cepheid)	Incubator (Solid) Automate (Liquid)
10. Annual calibration	No	Yes	Yes
11. Experience	No	No	Yes
12. Prices of test**	60 Baht	880 Baht	Solid/Liquid: Culture 200 Baht Solid DST (1 st Line) 250 Baht Liquid DST (1 st Line) 800 Baht

*Recommendation by WHO

- The sensitivity of the Xpert MTB/RIF in testing samples of pleural fluid is very low.
- Others such as stool, urine or blood were not recommended by WHO (lack of data on the utility of Xpert MTB/RIF for these specimens).

**Reference prices for medical laboratory investigation, The Comptroller General's Department, 2018

สรุป

จากการศึกษานี้ วิธี Xpert MTB/RIF เป็นวิธีที่ทำได้ง่าย ให้ผลการตรวจรวดเร็วและมีประสิทธิภาพสูงในการตรวจหาเชื้อวัณโรคและวัณโรคติดต่ออย่าไรแฟมพิซิน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การช่วยวินิจฉัยวัณโรคในกรณีที่เป็น AFB smear ผลเป็นลบ ทำให้วิธีนี้มีประโยชน์อย่างมากในการรักษาผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็วและช่วยควบคุมการแพร่กระจายเชื้อ แม้จะมีข้อจำกัดบางอย่าง จึงสามารถสนับสนุนยุทธศาสตร์ยุติวัณโรค (The end TB strategy) ได้เป็นอย่างดี

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณกองทุนโลกและสำนักวัณโรคที่สนับสนุนชุดตรวจ Xpert MTB/RIF และการตรวจ TB C&DST มูลนิธิโรงพยาบาลตากสิน ผู้บริหารและคณะกรรมการพิจารณาทุนส่งเสริมการวิจัย โรงพยาบาลตากสินที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัยในครั้งนี้ ศาสตราจารย์พิเศษนายแพทย์มานิต ศรีประโมทย์ ผู้ทรงคุณวุฒิ และแพทย์หญิงสุพรรณิ จิระจิราเวช นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลตากสิน สำหรับคำปรึกษารูปแบบการวิจัย นางสาวสายใจ สมบัติการ นักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการและนายสมศักดิ์ เจริญทอง นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ชำนาญการพิเศษ (ข้าราชการบำนาญ) กลุ่มปฏิบัติการอ้างอิงชันสูตรวัณโรคแห่งชาติ สำนักวัณโรค รวมทั้งนางกิริยา งามเลิศ นักเทคนิคการแพทย์เชี่ยวชาญสำนักงานชันสูตรสาธารณสุข สำนักอนามัย สำหรับคำแนะนำอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการศึกษาครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Executive summary. In: Global tuberculosis report 2018. France: WHO; 2018. p. 1. (WHO/CDS/TB/2018.20)
2. World Health Organization. Executive summary. In: Global tuberculosis report 2015. France: WHO; 2015. p. 1. (WHO/HTM/TB/2015.22)
3. World Health Organization. Disease burden and 2015 targets assessment. In: Global tuberculosis report 2015. France: WHO; 2015. p. 8-35. (WHO/HTM/TB/2015.22)
4. World Health Organization. TB disease burden. In: Global tuberculosis report 2017. Geneva, Switzerland: WHO; 2017. p. 30. (WHO/HTM/TB/2017.10)
5. World Health Organization. A new era of global TB monitoring. In: Global tuberculosis report 2016. Geneva, Switzerland: WHO; 2016. p. 17. (WHO/HTM/TB/2016.13)
6. World Health Organization. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income setting [monograph on internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2007 [cited 2016 Nov 29]. Available from: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_liquid_medium_for_culture_dst/en/.

7. World Health Organization. Policy framework for implementing new tuberculosis diagnostics Geneva, Switzerland: WHO; March 2010. p.14.
8. Pai M, Minion J, Jamieson F, Wolfe J, Behr M. Diagnosis of active tuberculosis and drug resistance. In: Canadian tuberculosis standards —7th ed 2014 [monograph on the internet]. [cited 2017 Apr 9]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition/edition-15.html>.
9. World Health Organization. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [monograph on the internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2008 [cited 2016 Nov 29] Available from: http://www.who.int/tb/laboratory/line_probe_assays/en/.
10. World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test : technical and operational “ How to ” practical considerations [monograph on the internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2011 [cited 2016 Nov 29]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf.
11. World Health Organization. Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children, Expert group meeting report [monograph on the internet]. Geneva, Switzerland:WHO; 2013 [cited 2016 Nov 29]. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-meeting-report/en/>.
12. Cepheid. Package-insert of Xpert MTB/RIF; rev.B February 2015.
13. World Health Organization. Executive summary. In: Global tuberculosis report 2017. Geneva, Switzerland: WHO; 2017. p. 1. (WHO/HTM/TB/2017.10)
14. Bureau of tuberculosis Department of disease control Ministry of public health. Laboratory for TB. In: National tuberculosis control programme guideline, Thailand, 2018. Bangkok: Aksorn graphic and design publication limited partnership; 2018: 33-46. (in Thai)
15. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, *et al*. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 570-81.
16. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, *et al*. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systemic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 664-74.

17. Steingart KR, Ramsay A, Pai M. Optimizing sputum smear microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 327-31.
18. Srisurach N. Result of using Xpert MTB/RIF for finding tuberculosis in risk groups of Khon Kaen province. In: Document of CQI service of HIV /TB and STD in the 2nd seminar 2016. Bangkok:Aksorn graphic and design publication limited partnership; 2016: 69-71. (in Thai)
19. Bureau of tuberculosis Department of disease control Ministry of public health. National tuberculosis control programme guideline, Thailand, 2018. Bangkok: Aksorn graphic and design publication limited partnership; 2018 :15-21. (in Thai)
20. World Health Organization. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children, Policy update. France: WHO; 2013.
21. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: 1-166.
22. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. Geneva, Switzerland: WHO; 2015. p. 29. (WHO/HTM/TB/2015.16)
23. Ngamlert K. Efficiency of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* detection between Xpert MTB/RIF and line probe assay using REBA MTB-MDR. *J Med Tech Assoc of Thailand* 2016; 44: 5535-52.
24. Rufai SB, Kumar P, Singh A, Prajapati S, Balooni V, Singh S. Comparison of Xpert MTB/RIF with line probe assay for detection of rifampicin-mono-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 1846-52.
25. Bureau of tuberculosis Department of disease control Ministry of public health. Guideline for programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Bangkok: Agricultural cooperative printing demonstrations of Thai co., Ltd.; 2015: 7-15. (in Thai)
26. TB CARE I. International standards for tuberculosis care, 3rd ed. TB CARE I, The Hague, 2014: p. 9.
27. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual (Technical and operational ‘how-to’ : practical considerations). France: WHO; 2014. p. 3-4. (WHO/HTM/TB/2014.1)