

Routine Syphilis Screening in Pregnancy of Nakornping Hospital, Chiang Mai Province: Traditional and Reverse Algorithms

Patcharaporn Tariyo¹, Uraiwan Wichasilp², Supansa Pata³,
Songvuth Tuongratanaphan⁴ and Areerat Nirunsittirat^{4*}

¹Department of Public Health, Chiang Mai University, Chiang Mai Province, Thailand

²Division of Gynecology, Nakornping Hospital, Chiang Mai Province, Thailand

³Division of Clinical Immunology and Transfusion Sciences,

Faculty of Medical Technology, Chiang Mai University, Chiang Mai Province, Thailand

⁴Department of Community Dentistry, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University, Chiang Mai Province, Thailand

Abstract

Syphilis is a sexually transmitted infection caused by *Treponema pallidum*. The infection during pregnancy can cause adverse outcomes such as fetal death, preterm birth, low birth weight and congenital syphilis. Two algorithms are currently used for syphilis diagnosis: traditional and reverse algorithm. This study aimed to compare the results from three syphilis screening methods consisting of the routine practice of Nakornping Hospital, Chiang Mai Province, traditional and reverse algorithms. The descriptive cross-sectional study was conducted in 600 pregnant women in Nakornping Hospital during June and December 2016. Participants' sera were tested by using rapid plasma reagin (RPR) and commercial immunochromatography strip tests. The results of 3 algorithms were compared. The inconsistent results were confirmed by the fluorescent treponemal antibody absorption procedure assay (FTA-ABS). Four pregnant women (0.67%) were diagnosed as syphilis infection. The reverse algorithm detected all syphilis infected-patients while routine screening by Nakornping Hospital and the traditional algorithm detected only 2 cases which revealed 50% detection error in traditional algorithm. These results demonstrated that the reverse algorithm should be considered an algorithm of choice for syphilis screening in pregnant women.

Keywords: Traditional algorithm, Reverse algorithm, Syphilis, Pregnancy, Screening test

*Corresponding author E-mail address: areerat.n@cmu.ac.th

ผลการตรวจซิฟิลิสในงานประจำของโรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ โดยวิธีแบบดั้งเดิมและแบบย่อนทาง ในหญิงตั้งครรภ์

พัชรารณ ตรีโย¹ อุไรวรรณ วิชาศิลป์² สุพรรณ ปาณะ³ ทรงวุฒิ ดวงรัตนพันธ์⁴
และ อารีรัตน์ นรินทร์สิทธิ์^{4*}

¹สาขาสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่

³แขนงวิชากุมารเวชกรรม ภาควิชาสูติศาสตร์และสูติศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

⁴ภาควิชาทันตกรรมครอบครัวและชุมชน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ซิฟิลิสเป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *Treponema pallidum* ผ่านทางเพศสัมพันธ์ การติดเชื้อในหญิงตั้งครรภ์เป็นสาเหตุให้เกิดผลการคลอดที่ไม่พึงประสงค์ได้ อาทิ การคลอดทารกที่ตายในครรภ์ การคลอดทารกก่อนกำหนด ทารกมีน้ำหนักแรกเกิดต่ำ และทารกเป็นโรคซิฟิลิสแต่กำเนิด ปัจจุบันการตรวจซิฟิลิสมี 2 แนวทาง คือ วิธีแบบดั้งเดิม และวิธีแบบย่อนทาง งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการตรวจซิฟิลิสด้วยวิธีที่ใช้ในงานประจำของโรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ เปรียบเทียบกับวิธีการตรวจแบบดั้งเดิมและแบบย่อนทางในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ระหว่างเดือนมิถุนายน ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 600 คน โดยนำซีรัมไปตรวจซิฟิลิสด้วยวิธี rapid plasma reagin (RPR) และ วิธี immunochromatography ในรายที่ผลการตรวจจาก 3 แนวทางไม่สอดคล้องกัน จะยืนยันด้วยวิธี fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) ผลการศึกษาพบมีผู้ติดเชื้อซิฟิลิสทั้งหมด 4 ราย (ร้อยละ 0.67) โดยการตรวจแบบย่อนทางพบการติดเชื้อซิฟิลิส 4 ราย ในขณะที่การตรวจในงานประจำของโรงพยาบาลนครพิงค์ และแบบดั้งเดิมพบผู้ติดเชื้อซิฟิลิส 2 ราย เกิดความผิดพลาดไปจากวิธีตรวจแบบย่อนทางถึงร้อยละ 50 ดังนั้น วิธีการตรวจแบบย่อนทางน่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่านำมาใช้ในการตรวจคัดกรองซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์

คำสำคัญ: การตรวจวินิจฉัยแบบดั้งเดิม การตรวจวินิจฉัยแบบย่อนทาง ซิฟิลิส การตั้งครรภ์ การตรวจคัดกรอง

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: areerat.n@cmu.ac.th

บทนำ

โรคซิฟิลิสเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรีย *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) เมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกาย ในระยะ primary stage ผู้ป่วยจะยังไม่แสดงอาการและยังไม่สามารถตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ ต่อมาประมาณ 3 สัปดาห์หลังติดเชื้อ จะเข้าสู่ระยะ secondary stage ผู้ป่วยจะเริ่มมีแผลริมอ่อนเกิดขึ้น ในระยะนี้สามารถตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อได้ แผลที่เกิดขึ้นจะอยู่ได้นาน 4-6 สัปดาห์ ถ้าได้รับการรักษาอย่างถูกต้องและทันเวลา ก็จะหายจากโรคได้⁽¹⁾ แต่หากไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องนานกว่า 6 สัปดาห์ขึ้นไป จะมีแผลเกิดขึ้นตามผิวหนังและเยื่อของร่างกาย โดยแผลที่เกิดขึ้นจะมีลักษณะเป็นผื่นแดงหรือน้ำตาล ไม่มีอาการคัน มีอาการต่อมน้ำเหลืองโต ผอมร่วง ปวดกล้ามเนื้อ ไม่มีแรง และอาจเป็นหวัดร่วมด้วย แผลที่เกิดขึ้นจะหายไปเองตามธรรมชาติ หลังจากนั้น ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะ latent stage ในช่วงนี้ผู้ป่วยจะไม่มีอาการของโรค ซึ่งจะกินเวลา 2-30 ปี หลังจากที่ได้รับเชื้อเข้าไป⁽²⁾

การติดเชื้อในระยะ primary และ latent stage มักไม่มีอาการแสดงของโรคส่งผลให้ผู้ติดเชื้อในระยะดังกล่าวมีโอกาสแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นได้ถึงร้อยละ 60⁽³⁾ หากตรวจพบการติดเชื้อในระยะเริ่มแรกและได้รับการรักษา จะสามารถหายจากโรคได้ถึงร้อยละ 90-100⁽⁴⁾ และภายในช่วง 6 เดือนแรกของการติดเชื้อ พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาซิฟิลิสจะดีกว่า เมื่อเทียบกับการให้การรักษาหลังมีการติดเชื้อนานกว่า 24 เดือน⁽⁵⁾ ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยโรคจึงมีความสำคัญต่อการรักษาและการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อโรค

การตรวจวินิจฉัยซิฟิลิสทำได้หลายวิธี สามารถแบ่งออกเป็นสองรูปแบบหลัก คือ 1) วิธี non-treponemal test (Non-TP) ซึ่งเป็นการหาภูมิคุ้มกันต่อสิ่งที่ตัวเชื้อสร้างขึ้น ได้แก่ วิธี venereal

disease research laboratory (VDRL) และ rapid plasma reagin (RPR) อย่างไรก็ตาม การตรวจด้วยวิธีดังกล่าว มีโอกาสให้ผลบวกเทียม (false positive) ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย เช่น การติดเชื้อไวรัส หรือ ภาวะตั้งครรภ์ 2) วิธี treponemal test (TP) ซึ่งเป็นการตรวจหาภูมิคุ้มกันต้านต่อเชื้อ *T. pallidum* ได้แก่ วิธี fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS), *Treponema pallidum* particle agglutination Test (TPPA), *Treponema pallidum* hemagglutination assay (TPHA) และ immunochromatography test (ICT)⁽⁶⁾ ซึ่งวิธี TP จะให้ผลแม่นยำกว่า แต่มีขั้นตอนยุ่งยาก และอุปกรณ์มีราคาแพงเมื่อเทียบกับ Non-TP^(7, 8)

ปัจจุบันได้มีการนำวิธีการตรวจซิฟิลิสหลายวิธีมาใช้ร่วมกัน ใน 2 แนวทาง ได้แก่ 1) แบบดั้งเดิม (traditional algorithm) ใช้การตรวจคัดกรองเริ่มต้นด้วย Non-TP หากให้ผลบวกจะยืนยันการตรวจด้วย TP และ 2) แบบย้อนทาง (reverse algorithm) ใช้การตรวจคัดกรองที่เริ่มต้นด้วย TP แล้วยืนยันผลบวก ด้วย Non-TP หากได้ผลลบของ Non-TP จะต้องตรวจด้วย TP ที่ต่างหลักการจากวิธีแรกอีกครั้ง⁽⁹⁾ การตรวจทั้งสองแนวทางนี้ มีการรายงานค่าจำเพาะของการตรวจ (specificity) ที่ใกล้เคียงกันคือร้อยละ 99.98 แต่วิธี reverse algorithm มีความไวของการตรวจ (sensitivity) ที่ดีกว่า (ร้อยละ 99.85) เมื่อเทียบกับวิธี traditional algorithm (ร้อยละ 74.81)⁽¹⁰⁾

ประเทศไทยเริ่มมีการตรวจคัดกรองซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2533 เพื่อป้องกันควบคุมซิฟิลิสแต่กำเนิด⁽¹¹⁾ โดยผลการสำรวจหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจระหว่างปี พ.ศ. 2551-2552 จาก 150 โรงพยาบาล ใน 8 จังหวัดทั่วทุกภาคของประเทศไทย พบว่าร้อยละ 99 ของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ

การตรวจคัดกรองซีฟิลิส มีผลบวกต่อการติดเชื้อ ร้อยละ 0.14 และพบความชุกของซีฟิลิสในทารก แรกเกิด 0.1 ต่อการเกิดมีชีพ 1,000 คน⁽¹¹⁾ ใน ประเทศไทยมีการตรวจคัดกรองซีฟิลิสในหญิง ตั้งครรภ์มานานกว่า 30 ปี และปัจจุบันมีอัตราการติดเชื้อซีฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์น้อยมาก อย่างไรก็ตาม ยังพบว่าหญิงตั้งครรภ์บางรายที่ไม่ได้รับการคัดกรอง หรือไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม⁽⁶⁾ แม้ความชุกของ การเกิดโรคจะไม่สูงมากแต่ผลกระทบต่อทารกแรก เกิดมีความสำคัญ ดังนั้น จึงได้กำหนดให้มีการตรวจ คัดกรองการติดเชื้อซีฟิลิสสำหรับหญิงตั้งครรภ์ทุกราย ที่มาฝากครรภ์

การตรวจวินิจฉัยโรคมีความสำคัญต่อการ รักษาและการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อโรค และที่สำคัญการติดเชื้อในหญิงตั้งครรภ์จะทำให้เกิด ผลการคลอดที่ไม่พึงประสงค์ อาทิ การคลอดทารก ที่ตายในครรภ์ การตายของทารกในครรภ์ในช่วงต้น การเสียชีวิตของทารกแรกเกิด การคลอดก่อนกำหนด การมีน้ำหนักแรกเกิดต่ำ และการเป็นโรคซีฟิลิสแต่ กำเนิด^(12,11) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบมีรายงานว่า ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อซีฟิลิส และไม่ได้รับการรักษาส่งผลให้เกิดการคลอดที่ไม่พึงประสงค์ สูงถึงร้อยละ 65 (95% CI: 58.0-74.1) ทารกตายคลอด ร้อยละ 25.6 (95% CI: 18.5-32.4) การเสียชีวิตของ ทารกแรกเกิดร้อยละ 12.3 (95% CI: 9.3-16.2) และ การคลอดก่อนกำหนดหรือน้ำหนักทารกแรกคลอดน้อย ร้อยละ 12.1 (95% CI: 3.9- 31.8)⁽¹²⁾

ในประเทศไทย โรงพยาบาลส่วนใหญ่ ใช้การ คัดกรองซีฟิลิสด้วยวิธี Non-TP โดยวิธี RPR ในราย ที่ให้ผลบวก จะตรวจต่อด้วย TP ซึ่งถ้าได้ผลบวก เช่นเดียวกันจึงจะวินิจฉัยว่าเป็นซีฟิลิส แต่ถ้าให้ผลลบ จะพิจารณาต่อไปว่าถ้ามีปัจจัยเสี่ยงหรือเป็นกลุ่มที่มี ความเสี่ยงสูงจะให้การรักษาแบบผู้ติดเชื้อซีฟิลิส⁽¹³⁾ สำหรับโรงพยาบาลนครพิงค์ ใช้การตรวจซีฟิลิสโดยวิธี

คัดกรองด้วย RPR เพียงอย่างเดียว (ไม่ได้ตรวจต่อ ด้วย TP) ในกรณีที่ RPR ให้ผลบวก การวินิจฉัย จะขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ ซึ่งจะพิจารณาจากรอยโรค และอาการทางคลินิก เพื่อตัดสินใจว่าจะส่งตรวจต่อ ด้วยวิธีหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อหรือไม่

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษานำร่อง มี วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจ คัดกรองซีฟิลิสโดยวิธีที่ใช้ในงานประจำของ โรงพยาบาลนครพิงค์ จ.เชียงใหม่ กับการตรวจตาม แนวทาง traditional algorithm และ reverse algorithm ในหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ โดยคาด หวังว่าจะสามารถนำผลการศึกษาที่ได้ไปพัฒนาแนวทาง การตรวจซีฟิลิสของโรงพยาบาลนครพิงค์ จ.เชียงใหม่ ต่อไป

วัสดุและวิธีการ

1. การคำนวณตัวอย่างประชากร

งานวิจัยนี้ เป็นการศึกษา นำร่องแบบ พรรณนาภาคตัดขวาง (descriptive cross-sectional study) ในหญิงตั้งครรภ์ จำนวน 600 ราย ที่มาฝาก ครรภ์ครั้งแรกกับโรงพยาบาลนครพิงค์ จ.เชียงใหม่ ระหว่างเดือนมิถุนายน ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 ตามแนวทางปฏิบัติของโรงพยาบาลนครพิงค์ โดยใช้ สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อหาความไวและความจำเพาะของการวินิจฉัยโรคดังนี้⁽¹⁴⁾

$$n = \frac{n_0 * 100}{\text{อัตราการเป็นโรค}}$$
$$n_0 = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 p(1-p)}{e^2}$$

กำหนดให้

n = ขนาดตัวอย่าง

n_0 = จำนวนผู้เป็นโรคกรณีต้องการหาความไว หรือผู้ที่ไม่เป็นโรคกรณี ต้องการหาความจำเพาะ

p = ค่าความไวหรือค่าความจำเพาะ

α = ความผิดพลาดของการสุ่มตัวอย่างเพื่อสรุปค่าสัดส่วนของประชากร

e = ความกระชับของการประมาณค่า

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$ ดังนั้น $Z_{\alpha/2} = 1.96$ ให้ $e = 0.10$ แบบทดสอบ TP Ab rapid test มีความไวร้อยละ 99.7⁽¹⁵⁾ และความชุกของโรคซีฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ในประเทศไทยมีค่าร้อยละ 0.1⁽¹¹⁾ ดังนั้นจะต้องศึกษาในจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 11,490 คน แต่เนื่องจากข้อจำกัดในการทำวิจัย จึงได้ศึกษานำร่องในกลุ่มตัวอย่าง 600 คน โดยมีเกณฑ์ที่ใช้ในการคัดเลือกหญิงตั้งครรภ์ที่นำมาศึกษาคือ เป็นหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ครั้งแรกกับคลินิกตั้งครรภ์ และยังไม่มีประวัติการตรวจการติดเชื้อซีฟิลิสมาก่อน ส่วนหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติการเป็นโรค SLE (systemic lupus erythematosus) โรคเรื้อน การติดเชื้อมาลาเรียหรือโรคอื่น ที่มีโอกาสทำให้เกิดผลบวกปลอมในการทดสอบ จะถูกคัดออกจากการศึกษานี้ ตัวอย่างที่ใช้ศึกษาได้จากการเจาะเลือดหญิงตั้งครรภ์ปริมาตร 5 มิลลิลิตร เพื่อส่งตรวจคัดกรองการติดเชื้อซีฟิลิส โดยผู้วิจัยได้ขออนุญาตและให้หญิงตั้งครรภ์ลงนามยินยอมพร้อมทั้งให้ข้อมูล ได้แก่ เชื้อชาติ อายุ อาชีพ ประวัติการตั้งครรภ์ และจำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ เก็บข้อมูลโดยการสัมภาษณ์แล้วนำเลือดตัวอย่างไปตรวจคัดกรองโดยขั้นตอนดังนี้

2. การตรวจซีฟิลิส

2.1 นำเลือดตัวอย่างไปปั่นแยกซีรั่มแล้วนำซีรั่มไปตรวจด้วยหลักการ flocculation ของวิธี RPR (Biorex Diagnosis ประเทศสหราชอาณาจักร Ref. no. SYRPR500, Lot. no. L015322) กรณีที่ไม่พบปฏิกิริยาการเกาะกลุ่มของการตรวจ จะรายงานเป็น non-reactive กรณีที่พบปฏิกิริยาของการตรวจ จะหา titer ของปฏิกิริยาและรายงานผลตรวจวิเคราะห์ในระบปรายงานผลของห้องปฏิบัติการ ซีรั่มที่เหลือจากการทดสอบนำมาทดสอบกับ TP Ab rapid test (iMed ประเทศจีน Cat. no. AB-ISY-U401, Lot. no. SYP7080017) ซึ่งเป็นชุดตรวจด้วยหลักการ immunochromatog-

raphy (ICT) โดยนำยาทั้ง 2 ชุดที่นำมาใช้ทดสอบเป็นชุดตรวจจากการสืบราคาพร้อมระดับจังหวัดและใช้ในงานประจำของห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลนครพิงค์ในปัจจุบัน⁽¹⁶⁾

2.2 กรณีที่ผลตรวจจาก RPR และ TP Ab rapid test ไม่ตรงกัน จะยืนยันผลด้วย FTA-ABS โดยการส่งต่อคลินิกเอกชนที่ได้รับการรับรองมาตรฐานการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (บริษัท กรุงเทพอาร์ โอ เอ จำกัด)

2.3 นำผลการทดสอบจาก RPR และ TP Ab rapid test มาวิเคราะห์ตามขั้นตอนการตรวจแบบ traditional algorithm และ reverse algorithm และสรุปผลตรวจการติดเชื้อซีฟิลิส (Fig. 1) การเปรียบเทียบผลตรวจคัดกรองซีฟิลิสตามวิธีที่ใช้ในงานประจำของโรงพยาบาลนครพิงค์ วิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm นำเสนอด้วยการแจกแจงความถี่และร้อยละ วิเคราะห์ผลด้วยโปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 17 การวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยสหสาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (เลขที่ 088/ 2559)

ผลการวิจัย

จากการเก็บข้อมูลหญิงตั้งครรภ์จำนวน 600 คน พบว่าส่วนใหญ่มีเชื้อชาติไทย (ร้อยละ 58.8) และมีอายุระหว่าง 19-29 ปี (ร้อยละ 61.3) อายุเฉลี่ย 26 ปี (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6 ปี) ส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับมัธยมศึกษา (ร้อยละ 39.7) มีอาชีพรับจ้าง (ร้อยละ 38.9) และอยู่ด้วยกับสามี (ร้อยละ 96.6) สามีจบการศึกษาระดับมัธยมศึกษา (ร้อยละ 49.2) และมีอาชีพรับจ้าง (ร้อยละ 44.1) ในหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมดพบว่าร้อยละ 49.2 ตั้งครรภ์เป็นครั้งแรก ร้อยละ 37.0 ตั้งครรภ์ครั้งที่ 2 และมีเพียงร้อยละ 13.8 ที่เคยตั้งครรภ์มากกว่า 2 ครั้ง (Table 1)

Table 1 Participant's Characteristics (n = 600)

Characteristics	n (%)
Nationality	
Thai	353 (58.8)
Tai Yai	110 (18.3)
Burmese	111 (18.5)
Other (Vietnamese, Chinese)	26 (4.4)
Age (years)	
mean $\pm$ SD	26 $\pm$ 6
< 18	40 (6.7)
19 – 29	368 (61.3)
30 – 39	178 (9.7)
>40	14 (2.3)
Number of pregnancies	
First	295 (49.2)
Second	222 (37.0)
Third or more	83 (13.8)
Education	
Did not study	195 (32.5)
Primary school	56 (9.3)
High school	238 (39.7)
Bachelor degree or higher	111 (18.5)
Career (n=571)	
Labor	47 (8.2)
Farmer	59 (10.3)
Self employed	80 (14.0)
Government officer	18 (3.2)
Hire	222 (38.9)
Housewife	107 (18.7)
Unemployed	38 (6.7)
Husband's education (n = 561)	
Did not study	152 (27.1)
Primary school	54 (9.6)
High school	276 (49.2)
Undergraduate	79 (14.1)
Husband's career (n = 593)	
Labor	91 (15.4)
Farmer	69 (11.7)
Self-employed	109 (18.5)
government officer	46 (7.8)
Hire	264 (44.1)
Unemployed	14 (2.5)
Relationship	
Live together	580 (96.6)
Separated	15 (2.5)
Divorced	4 (0.7)
Husband died	1 (0.2)

การตรวจด้วยวิธีที่ใช้ในงานประจำของ ร.น.นครพิงค์และวิธี traditional algorithm ให้ผลบวกกับการตรวจ RPR ในผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 0.33) ในขณะที่การตรวจด้วยวิธี reverse algorithm ให้ผล

บวกกับการตรวจด้วย TP Ab rapid test ในผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 0.67) (Table 2) และ Fig. 1 แสดงผลการตรวจคัดกรองซิฟิลิสด้วยวิธี traditional และ reverse algorithm

Table 2 Percentage of cases with positive result from Nakornping Hospital routine screening, traditional and reverse algorithms. (n = 600)

	Nakornping Hospital routine screening	Traditional algorithm	Reverse algorithm
Positive result	0.33% (2/600)	0.33% (2/600)	0.67% (4/600)
Negative result	99.7% (598/600)	99.7% (598/600)	99.3% (596/600)

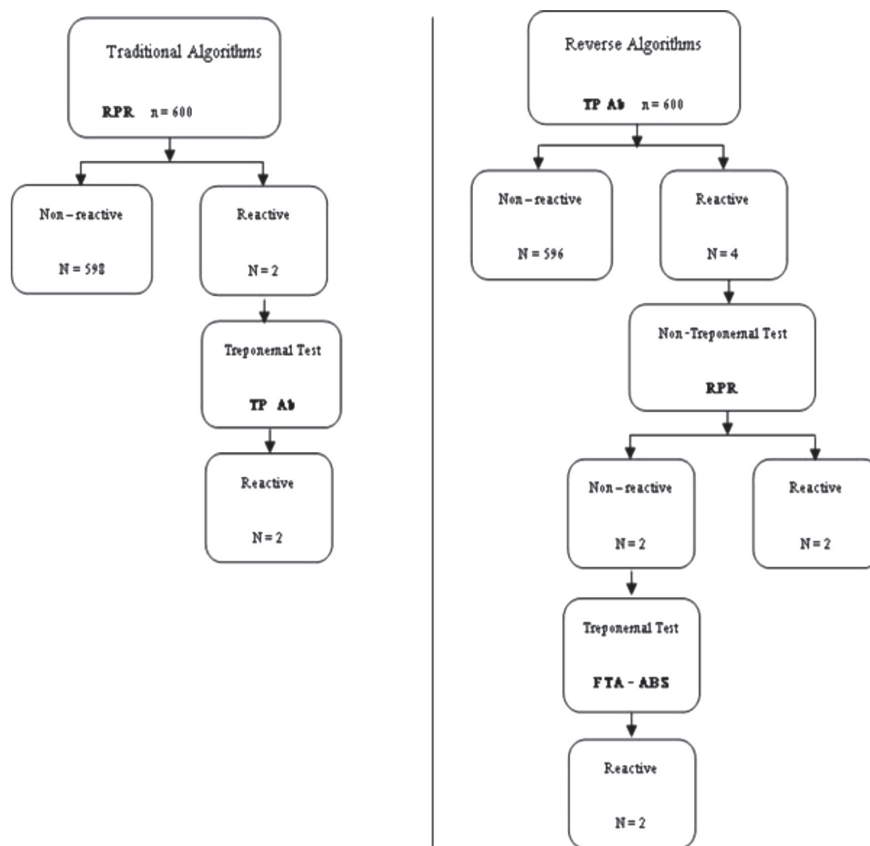


Fig. 1 Testing algorithms for syphilis serodiagnosis

Abbreviations: RPR= rapid plasma reagin, TP Ab= Treponemal antibody

Table 3 แสดงผลการตรวจซีฟิสิสด้วย FTA-ABS ของหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจเป็นบวกจาก traditional หรือ reverse algorithm พบว่าหญิงตั้งครรภ์ทั้ง 4 รายไม่มีอาการแสดงทางคลินิก มีหญิงตั้งครรภ์ 2 รายที่ให้ผลบวกจากการตรวจด้วย RPR (titer 1:2 และ 1:64) ในการตรวจด้วยวิธี traditional algorithm และผลบวกที่ตรวจด้วย TP Ab rapid test ของการตรวจด้วยวิธี reverse algorithm (รายที่ 1, 2) และมีหญิงตั้งครรภ์ 2 รายที่ให้ผลลบต่อการตรวจ RPR ของวิธีที่ใช้ในงานประจำของโรงพยาบาลนครพิงค์ และวิธี traditional algorithm แต่ให้ผลบวกของ TP Ab rapid test ในการตรวจด้วย reverse algorithm (รายที่ 3, 4) และเมื่อนำไปตรวจยืนยันผลด้วยวิธีมาตรฐาน (gold standard test) ในรายที่ 3 ให้ผลบวกในการตรวจด้วย FTA-ABS IgM และ FTA-ABS IgG แต่ในรายที่ 4 ให้ผลบวกด้วยการตรวจ FTA-ABS IgG เพียงชนิดเดียว

วิจารณ์และสรุปผลการทดลอง

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจซีฟิสิสในหญิงตั้งครรภ์ ระหว่างการตรวจตามวิธีที่ใช้ในงานประจำของโรงพยาบาลนครพิงค์ กับวิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm ผลการตรวจพบว่ามีหญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อซีฟิสิส 4 ราย โดยการตรวจด้วยวิธี reverse algorithm ให้ผลบวกในผู้ติดเชื้อทุกราย สอดคล้องตรงกันเมื่อยืนยันผลด้วยวิธี FTA-ABS ในขณะที่ผลตรวจตามแนวทางของโรงพยาบาลนครพิงค์ และ traditional algorithm พบผู้ติดเชื้อเพียง 2 ราย หญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจพบการติดเชื้อทั้ง 4 รายไม่มีอาการแสดงทางคลินิก ทำให้ผู้ป่วย 2 รายที่ได้ผลลบจาก RPR ซึ่งเป็นวิธีคัดกรองเริ่มต้นของวิธีที่ใช้ในงานประจำของโรงพยาบาลนครพิงค์ และวิธี traditional

algorithm ไม่ถูกส่งไปตรวจต่อในลำดับถัดไป แสดงว่า การคัดกรองที่เริ่มต้นด้วย RPR มีโอกาสให้ผลลบเทียม ทำให้วินิจฉัยโรคผิดพลาดได้ โดยเฉพาะในผู้ที่ไม่มีอาการแสดง เนื่องจาก RPR เป็นการตรวจหาแอนติบอดีต่อส่วนเนื้อเยื่อไขมันที่เชื้อเข้าไปทำลาย ซึ่งเป็นแอนติบอดีที่ไม่จำเพาะต่อตัวเชื้อ จะให้ผลบวกก็ต่อเมื่อมีการอักเสบของเนื้อเยื่อ หรือมีเชื้อเข้าไปทำลายเซลล์ ในขณะที่การตรวจด้วย TP Ab rapid test เป็นการตรวจหาแอนติบอดีต่อตัวเชื้อโดยตรง ซึ่งแม้เคยเป็นโรคแต่รักษาหายแล้วยังคงจะให้ผลบวกต่อการตรวจด้วยวิธีนี้ได้ ดังนั้นสำหรับการคัดกรองหญิงตั้งครรภ์ การเลือกใช้ reverse algorithm น่าจะมีประโยชน์มากกว่า เพราะวิธี traditional algorithm จะไม่สามารถตรวจพบในคนไข้ระยะ latent syphilis อย่างไรก็ตาม การตรวจด้วยวิธี reverse algorithm ยังจำเป็นต้องมีการตรวจติดตาม (follow up) หรือซักประวัติคนไข้เพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้องต่อไป นอกจากนี้การจะเลือกใช้วิธีใดในการตรวจผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ยังต้องพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วย อาทิ งบประมาณในการตรวจแต่ละวิธี ความยุ่งยากของขั้นตอนการตรวจ และเวลาที่ใช้ในการตรวจ

ที่ผ่านมามีรายงานเปรียบเทียบผลการตรวจซีฟิสิสระหว่าง วิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm ดังนี้ Simcic และคณะ ในประเทศสโลวาเนีย พบว่า traditional algorithm มีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 30.0⁽¹⁷⁾ ส่วน Tong และคณะ ศึกษาในประเทศจีน พบความคลาดเคลื่อนร้อยละ 24.2⁽¹⁰⁾ ซึ่งความแตกต่างของความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นอาจเป็นผลจากความชุกและลักษณะประชากรที่ต่างกันในแต่ละประเทศ โดย Simcic และคณะ⁽¹⁷⁾ และ Tong และคณะ⁽¹⁰⁾ ศึกษาในผู้ป่วยทั่วไป ความชุกของผู้ป่วยติดเชื้อซีฟิสิส คือ ร้อยละ 41.8 (183 รายจากจำนวน 437 คน) และร้อยละ 11.4 (2,749 รายจากจำนวน 24,124 คน)

Table 3 Clinical data and results of FTA-ABS from traditional and reverse syphilis screening algorithms of patients with a positive screening result.

Case	Age	Number of pregnancy	Analysis by algorithm		RPR	TP rapid test	FTA-ABS		Clinical symptom
			Traditional algorithm	Reverse algorithm			IgM	IgG	
1	30	2	Positive	Positive	1:2	Positive	Positive	Positive	No symptom
2	23	1	Positive	Positive	1:64	Positive	Positive	Positive	No symptom
3	30	1	Negative	Positive	Negative	Positive	Weakly positive	Positive	No symptom
4	33	1	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	No symptom

ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม เนื่องด้วยข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ ที่ถูกออกแบบให้สอดคล้องกับงานประจำในโรงพยาบาลนครพิงค์ ทำให้หญิงตั้งครรภ์ที่ให้ผลลบจากการตรวจทั้ง 3 แบบไม่ได้ถูกนำไปยืนยันผลอีกครั้งด้วย FTA-ABS ทำให้ไม่สามารถสรุปผลในแง่ความสอดคล้องของการตรวจของทั้ง 3 รูปแบบได้

ความคลาดเคลื่อนของการตรวจด้วย traditional algorithm เมื่อเปรียบเทียบกับ reverse algorithm อาจเกิดจากขั้นตอนแรกของการตรวจที่เริ่มต้นด้วย RPR ซึ่งมีรายงานความไวในการตรวจเพียงร้อยละ 73.13⁽¹⁷⁾ เนื่องจาก RPR เป็น Non-TP เป็นการตรวจหาแอนติบอดีที่สร้างจากการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อสิ่งที่เชื้อสร้างขึ้น⁽¹⁸⁾ ทำให้ไม่สามารถตรวจพบการติดเชื้อในระยะที่ยังไม่มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ นอกจากนี้การทดสอบด้วย Non-TP ยังส่งผลให้เกิดผลลบเทียมจากปรากฏการณ์โปรโซน (prozone phenomenon) ที่เกิดจากการเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันที่สูงกว่าปกติ เนื่องจากทารกในครรภ์กระตุ้นให้แม่สร้างภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น⁽¹⁹⁾ และในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อแต่ไม่มีอาการแสดงทางคลินิก^(20, 21) การเกิดผลลบเทียมโดยที่ไม่แสดงอาการนี้ส่งผลให้ผู้ติดเชื้อในระยะดังกล่าวมีโอกาสแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นได้ถึงร้อยละ 60⁽²²⁾ และในหญิงตั้งครรภ์ หากไม่ได้รับการรักษา อาจส่งผลให้เกิดการคลอดที่ไม่พึงประสงค์ได้⁽¹¹⁾

ส่วนการตรวจด้วย reverse algorithm จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามี ความคลาดเคลื่อนในการตรวจเช่นกัน แต่เป็นสัดส่วนที่น้อยมาก Simicic⁽¹⁷⁾ และ Tong และคณะ⁽¹⁰⁾ รายงานความคลาดเคลื่อนในการตรวจไว้ที่ร้อยละ 1.6 (3 รายจากจำนวน 183 ราย) และน้อยกว่าร้อยละ 0.01 (1 รายจากจำนวน 2,749 ราย) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้ไม่ได้รายงานความคลาดเคลื่อนของการตรวจด้วย reverse algorithm เนื่องจากอยู่นอกเหนือขอบเขต

ที่ศึกษา การตรวจด้วยวิธี reverse algorithm อาจพบความคลาดเคลื่อนที่น้อยกว่า เนื่องจากตรวจเริ่มต้นด้วย TP ซึ่งเป็นวิธีตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อโดยตรง และมีรายงานความไวระหว่างร้อยละ 98.5-99.9 และความจำเพาะร้อยละ 98.1-99.9⁽²³⁾ จึงให้ผลบวกเทียมและผลลบเทียมค่อนข้างน้อย ทำให้สามารถตรวจพบได้ทั้งในรายที่กำลังเป็นโรคและในรายที่เคยเป็นโรคมานแล้ว รายที่ให้ผลบวกจะถูกนำมาตรวจต่อด้วย Non-TP ซึ่งหากได้ผลลบจะต้องตรวจยืนยันซ้ำอีกครั้งด้วย TP ที่มีหลักการที่แตกต่างจากที่ใช้ครั้งแรก ด้วยรูปแบบการตรวจที่มีหลายลำดับขั้นตอนส่งผลให้ reverse algorithm มีความคลาดเคลื่อนในการตรวจน้อยกว่า traditional algorithm แต่ความผิดพลาดของการตรวจด้วย reverse algorithm ยังอาจจะพบได้ในผู้ที่เคยติดเชื้อซีฟิลิสมาก่อนและรักษาหายแล้ว⁽²⁴⁾ หรือในผู้ป่วยด้วยโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน การติดเชื้อไวรัสและโรคเรื้อรังอื่นที่อยู่ในกลุ่มภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผลบวกเทียมเกิดเนื่องจากคนไข้จะมีภูมิคุ้มกันชนิด IgM ที่สามารถทำปฏิกิริยากับภูมิคุ้มกันชนิด IgG ในซีรัมผู้ป่วยได้ (IgM anti IgG) ผลบวกปลอมที่เกิดขึ้นจาก IgM ในซีรัมจะทำให้เกิดการจับของ Syphilitic IgG เกิดเป็น IgM Syphilitic IgG complex และทำปฏิกิริยาต่อกับ anti-human IgM conjugate ในหลักการตรวจด้วย enzyme linked immunosorbent assay หรือ immunofluorescence ด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ อีกทั้งการตรวจด้วย TP ไม่ได้เป็นการตรวจหา IgM ที่เฉพาะเจาะจงกับตัวเชื้อ Treponemal จึงทำให้เกิดผลบวกปลอมขึ้นมา⁽²⁵⁾ ดังนั้นในผู้ป่วยดังกล่าวจำเป็นต้องมีการซักประวัติร่วมกับการแปลผลการทดสอบที่ได้⁽²⁴⁾

การตรวจซีฟิลิสในประเทศไทย มี 2 แนวทาง ได้แก่ แบบดั้งเดิม (traditional algorithm) และแบบย้อนทาง (reverse algorithm) เนื่องด้วย

ข้อจำกัดด้านงบประมาณและจำนวนบุคลากร ในทางปฏิบัติจึงมีการนำ traditional algorithm มาใช้ตรวจคัดกรองการติดเชื้อซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์⁽¹³⁾ เนื่องจากเป็นวิธีที่มีราคาถูก ใช้งานง่าย มีความรวดเร็วในการรายงานผล และสามารถบอกความรุนแรงของการเป็นโรคได้ อย่างไรก็ตาม วิธีนี้มีข้อด้อย คือ ตรวจพบได้เฉพาะในระยะที่เป็นโรค ไม่สามารถตรวจพบในกรณีติดเชื้อครั้งแรก หรือในกรณีที่รักษาหายแล้ว ส่งผลให้เกิดผลลบเทียม และยังให้ผลบวกเทียมได้ กรณีการตรวจในหญิงตั้งครรภ์ที่เกิดปรากฏการณ์โปรโซน ในขณะที่ การตรวจด้วยวิธี reverse algorithm มีข้อดี คือ สามารถตรวจพบการติดเชื้อได้ทุกระยะของการเป็นโรค มีค่าความไวและความจำเพาะในการตรวจสูงในทุกระยะของการดำเนินโรค มีผลลบเทียมน้อย ใช้งานง่าย ให้ผลการตรวจที่ชัดเจน แต่มีข้อด้อยคือ ไม่สามารถบอกค่าความรุนแรงของโรคได้ อีกทั้งมีราคาแพง และต้องซักประวัติการเป็นโรคร่วมด้วยเสมอ⁽⁹⁾

การศึกษานี้พบว่าการตรวจซิฟิลิส ตามแนวทางของโรงพยาบาลนครพิงค์ และวิธี traditional algorithm เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยวิธี reverse algorithm ส่งผลให้เกิดข้อผิดพลาดในการตรวจการติดเชื้อซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ได้ถึงร้อยละ 50 ในกลุ่มของผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อการทดสอบของการศึกษานี้ (2 ใน 4 ราย) ซึ่งอาจส่งผลให้พลาดโอกาสรักษาและมีความเสี่ยงต่อการแพร่เชื้อจากแม่สู่ลูกได้ ดังนั้นในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ วิธีการตรวจแบบ reverse algorithm น่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการตรวจซิฟิลิส เพื่อป้องกันการติดเชื้อของทารกที่อยู่ในครรภ์ และประโยชน์ในการดูแลติดตามการติดเชื้อต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นางจรี กลิ่นฤกษ์ หัวหน้ากลุ่มงานและเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ แพทย์และพยาบาลแผนกฝากครรภ์ โรงพยาบาลนครพิงค์ บริษัทไอเมด แลบบอราทอรี จำกัด ที่สนับสนุนในการทำงานวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 29-49.
2. The Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists. 2017. [Cited 2017 May 6]. Available from: <http://www.rtcog.or.th/home/syphilis-ซิฟิลิส/1004/> (in Thai).
3. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 187-209.
4. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA 2014; 312: 1905-17.
5. Fiumara NJ. Treatment of primary and secondary syphilis. Serological response. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 487-91.
6. Charoenwatanachokchai A, Rojanapithayakorn W. National guideline on the management for the elimination of congenital syphilis in Thailand, 2015. 1st ed. Department of Disease Control; Ministry of Public Health; Aksorngraphic and Design Publishing; 2015. p. 83-84 (in Thai)

7. Clyne B, Jerrard D. Syphilis testing. *J Emerg Med* 2000; 18: 361-7.
8. Frieden TR, Jaffe HW, Stephens JW, Thacker SB, Sara S. Discordant Results from Reverse Sequence Syphilis Screening - Five Laboratories, United States, 2006-2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; Centers for Disease Control and Prevention 2011; 60: 133-7.
9. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 148-50.
10. Tong ML, Lin LR, Liu LL, *et al.* Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. *J Clin Infect Dis* 2014; 58: 1116-24.
11. Tanprasert S. Assessment of congenital syphilis situation in Thailand. *Weekly epidemiological surveillance report*. 2013. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <http://www.boe.moph.go.th/> (in Thai).
12. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, *et al.* Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 217-26.
13. Kongkergkient N. Guidelines for the treatment of sexually transmitted disease 2015. Department of Disease Control; Ministry of Public Health: Aksorngraphic and Design Publishing; 2015. 80-86. (in Thai).
14. Chirawatkul A. Statistic for Health Science Research. Bangkok: Withayapat Company Limited; 2009. (in Thai).
15. ABON Product List 2012 [home page on the Internet]. Hong Kong: Inverness Medical Innovations Hong Kong Ltd.; 2010 [cited 2018 Feb 27]. Available from: <http://s3-ap-southeast-1.amazonaws.com>.
16. Chiang Mai Provincial Public Health Office. Official letter CM. 0032.004/๖839. The result of the medical materials in Chiang Mai 2017. (in Thai).
17. Simcic S, Potocnik M. Serological diagnosis of syphilis: a comparison of different diagnostic method. *Acta Dermatovenereol APA* 2015; 24: 17-20.
18. Liu C, Ou Q, Chen H, *et al.* The diagnostic value and performance evaluation of five serological tests for detection of *Treponema pallidum*. *J Clin Lab Anal* 2014; 28: 204-9.
19. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16: 45-51.
20. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav* 2012; 62: 263-71.
21. Liu LL, Lin LR, Tong ML, *et al.* Incidence and risk factors for the prozone phenomenon in serologic testing for syphilis in a large cohort. *J Clin Infect Dis* 2014; 59: 384-9.

22. Berkowitz K, Stampf K, Baxi L, Fox HE. False negative screening tests for syphilis in pregnant women. *N Engl J Med* 1990; 332: 270-1.
23. Bala M, Toor A, Malhotra M, *et al.* Evaluation of the usefulness of *Treponema pallidum* hemagglutination test in the diagnosis of syphilis in weak reactive Venereal Disease Research Laboratory sera. *Indian J Sex Transm Dis* 2012; 33: 102-6.
24. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 22: 137-47.
25. Heymann DL. Syphilis Laboratory Interpretation [monograph on the Internet]. Canada: Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. 2010. [Cited 2018 Jan 10]. Available from [https:// www.toronto.ca/wp-content/uploads/2017/10/977b-TPH-Syphilis-Lab-Interpretation-guideline-Oct-2014.pdf](https://www.toronto.ca/wp-content/uploads/2017/10/977b-TPH-Syphilis-Lab-Interpretation-guideline-Oct-2014.pdf).