

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองโรคซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์
ด้วยวิธีการตรวจแบบดั้งเดิม และแบบย้อนทาง โรงพยาบาลสมุทรปราการ

ปาณิสรา หุ่นไทย

งานภูมิคุ้มกันและอณูชีวโมเลกุล กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลสมุทรปราการ

Received: 18 มิ.ย.64

Revised: 25 ส.ค.64

Accepted: 27 ส.ค.64

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจคัดกรองซิฟิลิสด้วยวิธีการตรวจแบบดั้งเดิม (traditional algorithm) และแบบย้อนทาง (reverse algorithm) โรงพยาบาลสมุทรปราการ

วิธีการศึกษา: นำตัวอย่างเลือดหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ ระหว่างเดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2562 – สิงหาคม พ.ศ.2563 จำนวน 882 คน ไปทำการตรวจซิฟิลิสด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Cobas e 601ซึ่งใช้หลักการ Electrochemiluminescent assay และวิธี rapid plasma regain (RPR) จากนั้นวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลทั้งสองวิธีการตรวจโดยใช้สถิติ Bionomial Test และ Chi – Square Test

ผลการศึกษา : ผลการศึกษาพบว่า หญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจคัดกรองให้ผลบวกสอดคล้องตรงกันระหว่างการตรวจด้วยวิธี traditional algorithm และการตรวจด้วยวิธี reverse algorithm มีจำนวน 13 ราย แต่พบว่า มีหญิงตั้งครรภ์ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก 11 ราย จากการตรวจด้วยวิธี reverse algorithm แต่ให้ผลเป็นลบเมื่อตรวจด้วยวิธี traditional algorithm และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลการตรวจกรองซิฟิลิสทั้งสองวิธีพบว่า การตรวจด้วยวิธี reverse algorithm มีความแม่นยำมากกว่าการตรวจด้วยวิธี traditional algorithm รวมถึงมีความไวและความถูกต้องในการตรวจหาการติดเชื้อ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป : วิธีการตรวจแบบย้อนทางมีความเหมาะสมในการนำมาใช้ตรวจคัดกรองซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ทดแทนวิธีการตรวจแบบดั้งเดิม

คำสำคัญ : ซิฟิลิส, การตรวจคัดกรองซิฟิลิสแบบดั้งเดิม, การตรวจคัดกรองซิฟิลิสแบบย้อนทาง

Comparison of Traditional and Reverse Syphilis Screening Algorithms in Pregnant Woman at Samutprakarn Hospital

Panissara Hoonthai

Medical Technology department, Samutprakarn hospital

Abstract

Objective: To compare the performance of traditional and reverse syphilis screening algorithms in pregnant women at Samutprakarn Hospital

Method: Blood samples were collected from 882 pregnant women who received antenatal care from November 2019 to August 2020. The specimens were tested by using the rapid plasma regain (RPR) method and the cobas e 601 module, a fully automated analyzer for electrochemiluminescent immunoassays(ECLIA).All testing was performed according to instructions recommended by the manufacturer. Statistical analyses were performed using Binomial Test and Chi-square Test.

Result: The result revealed that the traditional and the reverse syphilis screening algorithms performed positive and consistent results in 13 samples. However, 11 samples had positive results using the reverse algorithm but negative results using the traditional one. The reverse algorithm significantly performed positive results and was more accurate than the traditional algorithm.

Conclusion: This study indicated that the reverse syphilis screening algorithm would be more efficient in screening for syphilis in pregnant women than the traditional one.

Keywords: Syphilis screening, traditional algorithm, reverse algorithm

บทนำ

ซิฟิลิสเป็นหนึ่งในโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ 5 โรคหลักของประเทศไทย ซึ่งได้แก่ซิฟิลิส หนองใน หนองในเทียม แผลริมอ่อนและกามโรคต่อมไทรอยด์ การติดเชื้อซิฟิลิสสามารถทำให้เกิดโรคแก่ระบบต่างๆของร่างกายได้หลายระบบ เช่น ระบบประสาท หลอดเลือดและลิ้นหัวใจ โรคนี้อาจมีอาการแสดงที่ชัดเจนหรืออาจอยู่ในระยะโรคสงบได้เป็นระยะเวลานาน ทำให้ยากต่อการวินิจฉัย แต่อย่างไรก็ดีโรคนี้เป็นโรคที่รักษาหายได้เมื่อได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างถูกต้อง จากข้อมูลของกรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุขที่รายงานเมื่อปี พ.ศ.2562 พบว่า¹ จำนวนผู้ติดเชื้อซิฟิลิสในประเทศเพิ่มขึ้นมากเมื่อเปรียบเทียบกับ 10 ปีก่อนหน้า โดยพบอัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้น 5 เท่าจากร้อยละ 2.16 ต่อประชากรแสนคน ในปีพ.ศ. 2553 เป็นร้อยละ 11.51 ต่อประชากรแสนคนในปีพ.ศ. 2563 นอกจากนี้ยังพบอีกว่าจำนวนเด็กที่ติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิดซึ่งมีสาเหตุจากแม่ตั้งครรภ์ติดเชื้อซิฟิลิส มีอัตราเพิ่มขึ้นกว่า 3 เท่าโดยเพิ่มจาก 84 รายในปีพ.ศ.2557 เป็น 276 ราย ในปีพ.ศ. 2563 องค์การอนามัยโลกและองค์กรที่เกี่ยวข้องในองค์การแห่งสหประชาชาติ ได้แก่ UNICEF, UNFPA และ UNAIDS สนับสนุนให้มีการกำจัดโรคซิฟิลิสแต่กำเนิด โดยตั้งเป้าไว้ว่าจะสามารถดำเนินการได้ภายในปี พ.ศ.2558 ทั้งนี้การจะนำไปสู่การกำจัดซิฟิลิสแต่กำเนิดได้จะต้องให้มีความครอบคลุมของการตรวจคัดกรองซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกและการรักษาซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ต้องมากกว่าร้อยละ 90 และอุบัติการณ์การเกิดโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดต้องน้อยกว่า 0.5 ต่อเด็กเกิดมีชีวิต 1 พันราย ในส่วนของประเทศไทยได้กำหนดเป็นแนวทางระดับชาติเรื่องการกำจัดโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ.2558² โดยมีเป้าหมาย

เพื่อควบคุมอัตราการเกิดโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดให้ไม่เกิน 0.05 ต่อเด็กเกิดมีชีวิต 1 พันรายภายในปี พ.ศ.2563 แต่จากการวิเคราะห์การดำเนินงานป้องกันโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดที่ผ่านมาพบว่า มีจุดอ่อนหลายประการได้แก่ 1.จุดอ่อนของระบบการตรวจคัดกรองโรคซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ 2.การขาดระบบการประสานงานที่ดีระหว่างหน่วยงานควบคุมโรคและงานป้องกันโรคซิฟิลิสแต่กำเนิด 3.ระบบการชันสูตรและรายงานโรค ในส่วนของปัญหาการตรวจคัดกรองโรคซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ พบว่าสถานบริการสาธารณสุขแต่ละแห่งใช้วิธีการตรวจที่แตกต่างกัน นอกเหนือจากนี้การตรวจคัดกรองซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ควรทำอย่างน้อย 2 ครั้งคือ เมื่อฝากครรภ์ครั้งแรก และครั้งที่ 2 เมื่ออายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์ ในรายที่มาฝากครรภ์ครั้งแรกหลัง 32 สัปดาห์ หรือตรวจครั้งที่ 2 เมื่ออายุครรภ์มากกว่า 32 สัปดาห์ หน่วยบริการควรทำการตรวจด้วยวิธีที่สามารถรู้ผลได้ในวันที่รับการตรวจเลือด หากพบผลผิดปกติ ผู้ติดเชื้อจะต้องได้รับการรักษาโดยเร็วที่สุด

โดยทั่วไป การติดเชื้อโรคซิฟิลิสก่อให้เกิดโรค 3 ระยะคือ ระยะที่ 1 (Primary stage) เป็นระยะที่เกิดแผลริมแข็ง ระยะที่ 2 (Secondary stage) เป็นระยะที่เกิดหลังจากสัมผัสกับเชื้อประมาณ 3 สัปดาห์ถึง 6 เดือน หลังจากระยะที่ 2 ภายใน 4ปี ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการเลยเรียกว่า ซิฟิลิสระยะแฝง(Early latent) ถ้าเกิน 4 ปีเรียกว่าระยะหลัง(Late latent) ส่วนระยะสุดท้ายหรือระยะที่ 3 (Tertiary stage) เป็นระยะที่ผู้ป่วยเป็นโรคนานมากกว่า 4 ปี ทั้งนี้การติดเชื้อซิฟิลิสในระยะ primary และ latent stage มักไม่แสดงอาการของโรค ส่งผลให้ผู้ติดเชื้อในระยะดังกล่าวมีโอกาสแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นได้ถึงร้อยละ 60³ แต่หากตรวจพบการติดเชื้อในระยะเริ่มแรกและได้รับ

การรักษา จะสามารถหายจากโรคได้ถึงร้อยละ 90-100⁴ นอกจากนี้ หากผู้ติดเชื้อได้รับการรักษาภายในช่วง 6 เดือนแรกของการติดเชื้อ พบว่า การตอบสนองต่อการรักษาซิฟิลิสจะดีกว่า เมื่อเทียบกับการให้การรักษาหลังมีการติดเชื้อ นานกว่า 24 เดือน⁵ ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยแยกโรคจึงมีความสำคัญมากต่อการรักษาและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อโรค ในกรณีของหญิงตั้งครรภ์การติดเชื้อซิฟิลิสสามารถเป็นได้ทั้งการติดเชื้อก่อนหรือระหว่างตั้งครรภ์ และส่งผลให้มีภาวะแทรกซ้อนสูงถึงร้อยละ 50 -80 ต่อการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคสามารถถ่ายทอดไปยังทารกในครรภ์ ทำให้เกิดโรคซิฟิลิสแต่กำเนิด (Congenital syphilis) ได้ อย่างไรก็ตาม หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคซิฟิลิสส่วนใหญ่มักไม่มีอาการแสดงเนื่องจากอยู่ในระยะแฝง เมื่อมาฝากครรภ์ได้รับการตรวจเลือดจึงทราบ

ในอดีตการตรวจทางห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรคซิฟิลิส⁶ โรงพยาบาลในประเทศไทยส่วนใหญ่จะใช้ลำดับการตรวจเป็น Traditional Syphilis algorithm โดยตรวจกรองเบื้องต้นด้วย Non-treponemal test ซึ่งมีขั้นตอนการทำงานง่าย น้ำยาราคาถูก แล้วจึงตรวจยืนยันตามด้วย Specific treponemal test แต่เนื่องจาก Non-treponemal test เช่น RPR เป็นการตรวจหา Antibody ต่อ regain หรือ cardiolipin ซึ่งไม่จำเพาะต่อเชื้อ *T.pallidum* จึงพบ false positive RPR ได้ในกลุ่มโรค autoimmune disease, acute viral infection, recent immunizations, drug addiction เป็นต้น นอกจากนี้ Non-treponemal test มักให้ผลเป็นลบใน early primary syphilis และ Latent syphilis ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ติดเชื้อไม่ได้รับการรักษา รวมถึงหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อและมาตรวจเลือดในระยะดังกล่าวด้วย ซึ่งจะส่งผลให้ทารกในครรภ์เป็นโรค

ซิฟิลิสแต่กำเนิด (Congenital syphilis) จนอาจเป็นอันตรายต่ออวัยวะและชีวิตได้ ปัจจุบันทั้ง CDC และประเทศไทยเองได้มี recommendation ในการใช้ลำดับการตรวจทาง Serology เป็น Reversed algorithm โดยตรวจกรองเบื้องต้นด้วย Specific treponemal test แล้วจึงตรวจยืนยันตามด้วย Non-treponemal test เพื่อติดตามการรักษา และดูว่าโรคกำลังอยู่ในระยะ active หรือไม่

พัชราภรณ์ ตะริโยและคณะ⁷ ได้ศึกษาผลการตรวจซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ในงานประจำของโรงพยาบาลนครพิงค์ ด้วยวิธีการตรวจแบบดั้งเดิมและแบบย้อนทางพบว่าการตรวจแบบย้อนทางพบการติดเชื้อซิฟิลิส 4 ราย ในขณะที่การตรวจแบบดั้งเดิมพบผู้ติดเชื้อซิฟิลิส 2 ราย พบความผิดพลาดไปจากวิธีการตรวจแบบย้อนทางถึงร้อยละ 50 ส่วนอังคณา พลภักดีและคณะ⁸ ได้ทำการศึกษาผลของการตรวจคัดกรองการติดเชื้อโรคซิฟิลิสด้วยวิธี TPHA ในผู้มารับบริการที่คลินิกศูนย์สาธิตบริการกามโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 จังหวัดเชียงใหม่ พบว่ามีผลบวกด้วยวิธี TPHA (reverse algorithm) 82 คน จากจำนวนทั้งหมด 1,880 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 4.4 และเมื่อนำตัวอย่างผลบวกจำนวน 82 คนมาทำการทดสอบด้วยวิธี RPR (traditional algorithm) พบว่าให้ผลลบจำนวน 32 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 39 ในขณะที่ยังคงศึกษาในต่างประเทศ Eun Hee Nah¹¹ และคณะได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของวิธีการตรวจ traditional algorithm และวิธี reverse algorithm ในผู้ที่มาทำการตรวจสุขภาพที่ Department of Laboratory Medicine and Health Promotion Research Institute ประเทศเกาหลีจำนวน 1,000 คน พบว่าการตรวจด้วยวิธี reverse algorithm ให้ผลเป็นบวกร้อยละ 6.8 ในขณะที่ยังคงศึกษาด้วยวิธี

traditional algorithm ให้ผลเป็นบวกคิดเป็นร้อยละ 1.1 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Angela R¹² และคณะ ซึ่งได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวิธีการตรวจ traditional algorithm และวิธี reverse algorithm ที่ Medical University of South Carolina และพบว่าการตรวจด้วยวิธี reverse algorithm ให้ผลเป็นบวกร้อยละ 5 ในขณะที่การตรวจด้วยวิธี traditional algorithm ให้ผลเป็นบวกคิดเป็นร้อยละ 1

ในส่วนของจังหวัดสมุทรปราการพบว่ามีอัตราการติดเชื้อซิฟิลิสค่อนข้างสูง คือ 39.7 ต่อประชากรแสนคน สูงกว่าค่าเฉลี่ยรวมของทั้งประเทศคือ 11.51 ต่อประชากรแสนคน สะท้อนให้เห็นว่าจังหวัดสมุทรปราการเป็นถิ่นที่มีความชุกของโรคดังกล่าวสูง รวมไปถึงหญิงตั้งครรภ์ก็อาจมีความเสี่ยงในการติดเชื้อสูงเช่นเดียวกัน แต่เดิมกลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ใช้กระบวนการตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสเป็น Traditional Syphilis algorithm ซึ่งอาจให้ผลเป็นลบหากหญิงตั้งครรภ์ดังกล่าวติดเชื้อในระยะ early primary syphilis และ Latent syphilis ทำให้สูญเสียโอกาสในการรักษา และส่งผลให้ทารกที่เกิดจากแม่ที่ติดเชื้อเป็นโรคซิฟิลิสแต่กำเนิด (Congenital syphilis) ได้ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจปรับเปลี่ยนกระบวนการตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิสเป็น Reversed algorithm แทนแบบเดิมที่ใช้อยู่ เพื่อให้ผลการตรวจวินิจฉัยซิฟิลิสมีความครอบคลุมการติดเชื้อทุกระยะ เพิ่มโอกาสในการค้นพบผู้ป่วยมากขึ้น เพื่อให้แพทย์และผู้เกี่ยวข้องนำผลการตรวจวิเคราะห์ไปใช้ในการรักษาได้อย่างถูกต้องและติดตามผู้ป่วยได้อย่างทันทั่วทั้ง

วิธีการศึกษา

1. การคำนวณตัวอย่างประชากร

งานวิจัยนี้ เป็นการศึกษาแบบพรรณนาภาคตัดขวาง (descriptive cross – sectional

study) ในหญิงตั้งครรภ์ จำนวน 882 ราย ที่มาฝากครรภ์กับโรงพยาบาลสมุทรปราการ โดยใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง เพื่อหาความไวและความจำเพาะของการวินิจฉัยโรคดังนี้⁷

$$n = \frac{n_0 * 100}{\text{อัตราการเป็นโรค}}$$

$$n_0 = \frac{\left(\frac{Z\alpha}{2}\right)^2}{e^2} p(1 - p)$$

กำหนดให้

n = ขนาดตัวอย่าง

n_0 = จำนวนผู้เป็นโรครกณีต้องการหาความไวหรือผู้ที่ไม่เป็นโรครกณีต้องการหาความจำเพาะ

p = ค่าความไวหรือความจำเพาะ

α = ความผิดพลาดของการสุ่มตัวอย่างเพื่อสรุปค่าสัดส่วนของประชากร

e = ความกระชับของการประมาณค่า

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$ ดังนั้น $Z_{\alpha/2} = 1.96$ ให้ $e = 0.10$ เครื่องตรวจวิเคราะห์ Cobas e 601 มีความไวร้อยละ 99.7 และความชุกของโรคซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ในประเทศไทยมีค่าร้อยละ 0.1 ดังนั้นจะต้องศึกษาในจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 3,837 คน แต่ด้วยข้อจำกัดสถานการณ์โควิดในช่วงระหว่างการทำวิจัย จึงได้ศึกษานำร่องในกลุ่มตัวอย่าง 882 คน โดยตัวอย่างที่ใช้ศึกษาได้จากการเจาะเลือดหญิงตั้งครรภ์ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ที่ส่งตรวจคัดกรองการติดเชื้อซิฟิลิสซึ่งมาฝากครรภ์ ระหว่างเดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2562 – สิงหาคม พ.ศ. 2563

2. วัสดุ

ชุดตรวจที่ใช้ในการศึกษา

1. ใช้เครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Cobas 6000 รุ่น e 601 (Roche Diagnostics, switzerland)

2. RPR 500, Lab21 Health care (UK), Lot Number 30050251, Expire 08 / 2021

3. การตรวจซีฟิลิส

3.1 นำเลือดตัวอย่างไปปั่นแยกซีรัม แล้วนำซีรัมไปตรวจหา Tryponema antibody ด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ Cobase601 ซึ่งใช้หลักการตรวจวิเคราะห์แบบ Electrochemiluminescent assay ซีรัมที่เหลือจากการทดสอบทดสอบด้วยเครื่องวิเคราะห์นำมาทดสอบด้วยวิธี RPR ซึ่งใช้ด้วยหลักการ flocculation ตัวอย่างที่ให้ผลบวกจากทั้งสองวิธี จะทำการหา Titer ของปฏิกิริยา

3.2 กรณีที่ผลการตรวจจากเครื่องตรวจวิเคราะห์ Cobas e 6000 และ RPR ไม่ตรงกัน จะยืนยันผลด้วย ชุดตรวจ Alere Determine Syphilis TP, Alere, Japan ซึ่งเป็นชุดตรวจด้วยหลักการ immunochromatography (ICT)

3.3 นำผลการทดสอบจากการตรวจหาซีฟิลิสด้วยวิธี Tryponema antibody และวิธี RPR มาวิเคราะห์ตามขั้นตอนการตรวจแบบ traditional algorithm และ reverse algorithm

และสรุปผลตรวจการติดเชื้อซีฟิลิส จากนั้นเปรียบเทียบผลตรวจคัดกรองซีฟิลิส แบบ traditional algorithm และ reverse algorithm ด้วยโปรแกรม SPSS

4. จริยธรรมงานวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับการพิจารณาและรับรองจาก คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมงานวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสมุทรปราการ(Tb01862)

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลหญิงตั้งครรภ์ จำนวน 882 คน ซึ่งได้ทำการทดสอบเปรียบเทียบระหว่างการตรวจด้วยวิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm พบว่า วิธี traditional algorithm ให้ผลบวกกับการตรวจ RPR ในผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 1.7) ในขณะที่การตรวจด้วยวิธี reverse algorithm ให้ผลบวกกับการตรวจด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ ให้ผลบวกในผู้ป่วย 24 ราย (ร้อยละ 2.72) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการตรวจคัดกรองซีฟิลิส จำแนกตามวิธีการตรวจ

ผลการตรวจคัดกรอง	การตรวจคัดกรองซีฟิลิสแบบดั้งเดิม (traditional algorithm)	การตรวจคัดกรองซีฟิลิสแบบย้อนทาง (reverse algorithm)
Positive result	1.7%(15/882)	2.72%(24/882)
Negative result	98.3%(867/882)	97.28%(858/882)

เมื่อทำการทดสอบเปรียบเทียบระหว่างการตรวจด้วยวิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm พบว่า ทั้งสองวิธี ให้ผลเป็นลบสอดคล้องกัน 854 ราย ให้ผลเป็นบวกสอดคล้องกัน 13 ราย ให้ผลการตรวจ reverse algorithm เป็นบวก แต่ให้ผลการตรวจ

traditional algorithm เป็นลบ 11 ราย และให้ผลการตรวจ reverse algorithm เป็นลบแต่ให้ผลการตรวจ traditional algorithm เป็นบวก 4 ราย โดยมีค่า COI (Cut Off Index) และความแรงของไคเตอร์แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 2, 3 และ 4

ตารางที่ 2 ผลการตรวจคัดกรองด้วยวิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm ให้ผลเป็นบวกสอดคล้องกันและความแรงของไตเตอร์ตัวอย่างส่งตรวจ

Cobas e 601 Syphilis TP (COI)	Total samples	RPR Titer							
		WR	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:61	1:128
1-50	1		1						
51-100	2	1	1						
101-150	-								
151-200	2	1				1			
201-250	1	1							
≥ 250	7				3		2	1	1
Total	13	3	2		3		3	1	1

ตารางที่ 3 ผลการตรวจคัดกรองด้วยวิธี reverse algorithm ให้ผลเป็นบวกแต่การตรวจด้วยวิธี traditional algorithm ให้ผลเป็นลบและความแรงของไตเตอร์ตัวอย่างส่งตรวจ

Cobas e 601 Syphilis TP (COI)	Total samples	RPR Titer							
		NR	WR	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64
1-50	6	2	2	2					
51-100	4		2	2					
101-150	1					1			
151-200									
201-250									
≥ 250									
Total	11	2	4	4		1			

ตารางที่ 4 ผลการตรวจคัดกรองด้วยวิธี traditional algorithm ให้ผลเป็นบวกแต่การตรวจด้วยวิธี reverse algorithm ให้ผลเป็นลบและความแรงของไตเตอร์ตัวอย่างส่งตรวจ

จำนวน	RPR Titer							
	WR	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:61	1:128
	2	2						
Total					4			

เมื่อทำการเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนระหว่างการตรวจด้วยวิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm ด้วยสถิติ Binomial Test พบว่าการ

ตรวจด้วยวิธี traditional algorithm มีความคลาดเคลื่อนจากวิธี reverse algorithm อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลการเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนระหว่างการตรวจด้วยวิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm ด้วยสถิติ Binomial Test

		Binomial Test				
		Category	N	Observed Prop.	Test Prop.	Exact Sig. (1-tailed)
traditional algorithm	Group 1	1.00	867	.98	.95	.000
	Group 2	.00	15	.02		
	Total			882	1.00	

เมื่อทำการเปรียบเทียบความไวและความแม่นยำระหว่างการตรวจด้วยวิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm ด้วยสถิติ Chi-Square พบว่าการ

ตรวจด้วยวิธี reverse algorithm มีความไวและความแม่นยำมากกว่าการตรวจด้วยวิธี traditional algorithm อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลการเปรียบเทียบความไวและความแม่นยำระหว่างการตรวจด้วยวิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm ด้วยสถิติ Chi-Square

	Case Processing Summary					
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
วิธี traditional algorithm *	882	100.0%	0	0.0%	882	100.0%
reverse algorithm						

traditional algorithm * reverse algorithm Crosstabulation					
			ตรวจด้วยเครื่อง		Total
			.00	1.00	
traditional algorithm	.00	Count	858	11	869
		Expected Count	845.4	23.6	869.0
		% within traditional algorithm	98.7%	1.3%	100.0%
		% within reverse algorithm	100.0%	45.8%	98.5%
		% of Total	97.3%	1.2%	98.5%
	1.00	Count	0	13	13
		Expected Count	12.6	.4	13.0
		% within traditional algorithm	0.0%	100.0%	100.0%
		% within reverse algorithm	0.0%	54.2%	1.5%
		% of Total	0.0%	1.5%	1.5%
Total	Count	858	24	882	
	Expected Count	858.0	24.0	882.0	
	% within traditional algorithm	97.3%	2.7%	100.0%	
	% within reverse algorithm	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	97.3%	2.7%	100.0%	

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		.001 ^a
N of Valid Cases	882	

อภิปรายและข้อเสนอแนะ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจซีฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ ระหว่างวิธี traditional algorithm กับวิธี reverse algorithm ผลการศึกษาพบว่าหญิงตั้งครรภ์ 854 รายมีผลการตรวจเป็นลบสอดคล้องตรงกัน และการตรวจทั้งสองวิธีให้ผลเป็นบวกสอดคล้องกัน 13 ราย แต่พบว่า มีหญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อ 11 ราย เมื่อตรวจด้วยวิธี reverse algorithm แต่ให้ผลเป็นลบเมื่อตรวจด้วยวิธี traditional algorithm ซึ่งอาจเกิดจากการตรวจ traditional algorithm หรือ RPR เป็นการตรวจหาแอนติบอดีต่อส่วนเนื้อเยื่อไขมันที่เชื้อเข้าไปทำลาย ซึ่งเป็นแอนติบอดีที่ไม่จำเพาะต่อตัวเชื้อ ซึ่งจะให้ผลบวกก็ต่อเมื่อมีการอักเสบของเนื้อเยื่อ หรือมีเชื้อเข้าไปทำลายเซลล์ ในขณะที่การตรวจด้วยวิธี reverse algorithm เป็นการตรวจหาแอนติบอดีต่อตัวเชื้อโดยตรง ซึ่งแม้เคยเป็นโรคแต่รักษาหายแล้วยังคงจะให้ผลบวกต่อการตรวจด้วยวิธีนี้ โดยเมื่อนำข้อมูลการศึกษาที่ได้ไปทำการทดสอบหาความผิดพลาด (Error) ด้วยสถิติ Binomial Test พบว่าการตรวจด้วยวิธีด้วยวิธี reverse algorithm มีความแม่นยำมากกว่าการตรวจด้วยวิธีด้วยวิธี traditional algorithm อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อนำข้อมูลที่ได้ไปทำการเปรียบเทียบหาสัดส่วนการตรวจหาเชื้อเจอ และมีความถูกต้องด้วยสถิติ Chi-Square Tests พบว่า ค่าสัดส่วนการตรวจหาเชื้อเจอและความถูกต้อง ระหว่างการด้วยวิธี traditional algorithm และวิธี reverse algorithm มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ^{8, 9, 10, 11} ที่พบว่าการตรวจด้วยวิธี reverse algorithm

มีความไวของการตรวจวิเคราะห์ที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับวิธี traditional algorithm

นอกจากนี้ในการศึกษาคั้งนี้ยังพบว่า มีหญิงตั้งครรภ์ 4 รายที่ให้ผลเป็นลบด้วยวิธี reverse algorithm แต่ให้ผลเป็นบวกเมื่อตรวจด้วยวิธี traditional algorithm โดยพบ titer ต่ำ ๆ ได้แก่ Weakly reactive และ 1:2 คาดว่าน่าจะเกิดจาก Biological false –positive (BFP) ซึ่งเกิดจากร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อ phospholipids จากการติดเชื้อในบางโรค เช่น มาลาเรีย วัณโรค โรคภูมิแพ้ หรือการตั้งครรภ์ เป็นต้น

ในประเทศไทย โรงพยาบาลส่วนใหญ่ใช้ การตรวจคัดกรองซีฟิลิสด้วยวิธี Non-treponemal test โดยวิธี RPR ในรายที่ให้ผลบวกจึงจะตรวจต่อด้วย Treponemal test¹² ซึ่งถ้าได้ผลบวกเช่นเดียวกันจึงจะวินิจฉัยว่าเป็นซีฟิลิส แต่ถ้าให้ผลลบจะพิจารณาต่อไปว่าถ้ามีปัจจัยเสี่ยงหรือเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจะให้การรักษาแบบผู้ติดเชื้อซีฟิลิส อย่างไรก็ตาม การคัดกรองที่เริ่มต้นด้วย RPR หรือ วิธีการตรวจคัดกรองซีฟิลิสแบบดั้งเดิม (Traditional Syphilis algorithm) มีโอกาสให้ผลลบเทียม และอาจทำให้วินิจฉัยโรคผิดพลาดได้ โดยเฉพาะในผู้ที่ไม่มีอาการแสดง เนื่องจาก RPR เป็นการตรวจหาแอนติบอดีต่อส่วนเนื้อเยื่อไขมันที่เชื้อเข้าไปทำลาย ดังนั้น RPR จะให้ผลบวกก็ต่อเมื่อมีการอักเสบของเนื้อเยื่อ หรือมีเชื้อเข้าไปทำลายเซลล์ นอกจากนี้การทดสอบด้วย Non-treponemal test เช่น RPR ยังส่งผลให้เกิดผลลบเทียมจากปรากฏการณ์โปรโซน (prozone phenomenon) ที่เกิดจากการเพิ่มของระดับภูมิคุ้มกันที่สูงกว่าปกติ เนื่องจากทารกในครรภ์กระตุ้นให้แม่สร้างภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น ดังนั้นสำหรับการคัดกรองซีฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ การตรวจด้วยวิธีการตรวจแบบย้อนทาง (Reversed algorithm)

น่าจะมีประโยชน์มากกว่า เนื่องจากวิธีตรวจคัดกรองซิฟิลิสแบบดั้งเดิม (Traditional Syphilis algorithm) จะไม่สามารถตรวจพบคนไข้ระยะ early primary syphilis และ Latent syphilis ได้ อย่างไรก็ตาม Reversed algorithm ยังมีความจำเป็นต้องมีการซักประวัติคนไข้เพิ่มเติม รวมถึงมีการตรวจติดตาม (follow up) เพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้องต่อไป

ข้อสรุป

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า การตรวจการตรวจคัดกรองซิฟิลิสแบบย้อนทาง (Reversed algorithm) สามารถตรวจพบผู้ติดเชื้อในอัตราส่วนที่มากกว่าการตรวจคัดกรองซิฟิลิสแบบดั้งเดิม (Traditional Syphilis algorithm) ดังนั้นวิธีการตรวจแบบ Reversed algorithm จึงน่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่ามาใช้ในการตรวจหาซิฟิลิสในหญิงตั้งครรภ์ เพื่อลดความเสี่ยงในการวินิจฉัยโรคผิดพลาด ซึ่งจะนำไปสู่การสูญเสียโอกาสในการรักษา รวมถึงลดความเสี่ยงต่อการแพร่เชื้อจากแม่สู่ลูก ลดผลการคลอดที่ไม่พึงประสงค์ อาทิ การคลอดทารกที่ตายในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด และการเป็นโรคซิฟิลิสแต่กำเนิด เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. https://ddc.moph.go.th/doi/journal_detail.php.publish=7718
2. แนวทางระดับชาติเรื่องการกำจัดโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดในประเทศไทย พ.ศ.2558 . Department of Disease Control; Ministry of Public Health: Aksorngraphic and DesignPublishing; 2015. 80-86.(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. 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: 1164-24.
7. พัชรภรณ์ ตะริโย, อุไรวรรณ วิชาศิลป์, สุพรรณษา ปาตะ, ทรงวุฒิ ตวงรัตน์พันธ์, อารีรัตน์ นรินทร์สิทธิ์, ผลการตรวจซิฟิลิสในงานประจำของโรงพยาบาลนครพิงค์จังหวัดเชียงใหม่ โดยวิธีแบบดั้งเดิมและแบบย้อนทางในหญิงตั้งครรภ์.วารสารเทคนิคการแพทย์ 2561; 48 : 6398 -10.
8. อังคณา พลภักดีและอนุรักษ์ ชูสุวรรณรักษ์, การตรวจคัดกรองการติดเชื้อโรคซิฟิลิสด้วยวิธี TPHA ในผู้มารับบริการที่คลินิกศูนย์สาธิตบริการกามโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 เชียงใหม่.วารสารสาธารณสุขล้านนา 2557; 6 : 13-18.
9. Chirawatkul A. Statistic for Health Science Research. Bangkok: Withayapat Company Limited; 2009.(in Thai)
10. 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.

11. Craig D. Dunseth, Bradley A. Ford, Matthew D. Krasowski. Traditional versus reverse syphilis algorithms: A comparison at a Large academic medical center. *Prac Lab Med* 2017; 8: 52-59.
12. Eun-Hee Nah, Seon Cho, Suyoung Kim, Han-Ik Cho, Jong-Yill Chai. Comparison of Traditional and Reverse Syphilis Screening Algorithms in Medical health Checkups. *Ann Lab Med* 2017; 37: 511-15.
13. Phichit T. Laboratories Testing for Syphilis. *Bull Chiang Mai Assoc Med Sci* 2006; 39:11-2.
14. Clyne B, Jerrard D. Syphilis testing. *J Emerg Med* 2000; 18: 361-7.