

การศึกษาตามขวางเปรียบเทียบความชุกของผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายประหลาด ในนิติตแพทย์ชั้นปรี
คลินิก และนิติตแพทย์ชั้นคลินิกโดยวิธีควอนติเฟอรอนทีบีโกลพลัส และการทดสอบไวรัสโคโรนาทาง
ผิวหนัง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Comparison of Latent Tuberculosis Infection between Pre-clinical and Clinical
Medical Students by Using the QuantiFERON-TB Gold Plus and the Tuberculin Skin
Test at a Teaching Hospital in Thailand: A Cross-sectional Study



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
FACULTY OF MEDICINE
Chulalongkorn University
Academic Year 2020
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาตามขวางเปรียบเทียบความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ในนิสิตแพทย์ชั้นปรีคลินิก และนิสิตแพทย์ชั้นคลินิกโดยวิธีควอนติเฟอรอนทีบีโกลพลัส และการทดสอบวัณโรคทางผิวหนัง
โดย	น.ส.นันทนา จำปา
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กำพล สุวรรณพิมลกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเลลานี ไพฑูรย์พงษ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กำพล สุวรรณพิมลกุล)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเลลานี ไพฑูรย์พงษ์)
..... กรรมการ
(ดร. นายแพทย์วศิน พุทธารีย์)
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วรพจน์ ดันตศิรีวัฒน์)

นันทนา จำปา : การศึกษาตามขวางเปรียบเทียบความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง
 ในนิสิตแพทย์ชั้นปรีคลินิก และนิสิตแพทย์ชั้นคลินิกโดยวิธีควอนติเฟอร์อนทีบีโกลด์พลัส
 และการทดสอบวัณโรคทางผิวหนัง. (Comparison of Latent Tuberculosis
 Infection between Pre-clinical and Clinical Medical Students by Using the
 QuantiFERON-TB Gold Plus and the Tuberculin Skin Test at a Teaching
 Hospital in Thailand: A Cross-sectional Study) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.กำพล
 สุวรรณพิมลกุล, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. พญ.เลลานี ไพบูลย์พงษ์

ที่มา นิสิตแพทย์เป็นกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูงที่จะติดเชื้อวัณโรคจากผู้ป่วยใน
 โรงพยาบาลและกลายเป็นวัณโรคชนิดมีอาการที่สามารถแพร่กระจายได้โดยเฉพาะในโรงพยาบาล
 ของประเทศที่มีความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคสูง

วัตถุประสงค์ เพื่อที่จะหาความชุกของนิสิตแพทย์ที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงเปรียบเทียบ
 กันระหว่างนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 4 ที่เพิ่งผ่านการเรียนการสอนในชั้นปรีคลินิกและนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 6
 ที่ผ่านการสัมผัสผู้ป่วยในโรงพยาบาลมาแล้วอย่างน้อย 2 ปี โดยการใช้วิธีการ
 ตรวจ QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) และการทดสอบวัณโรคทางผิวหนัง
 (Tuberculin Skin Test)

วิธีการวิจัย เป็นการศึกษาแบบตัดขวางในอาสาสมัครนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 4 และนิสิต
 แพทย์ชั้นปีที่ 6 ที่กำลังศึกษาอยู่ในคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยนิสิตที่สมัครใจ
 เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการตรวจ QFT-Plus จากการเก็บตัวอย่างเลือด และบางส่วนของนิสิตที่
 เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการทดสอบ TST หลังจากการเจาะเลือด โดยก่อนหน้าเข้าเก็บตัวอย่าง
 นิสิตแพทย์อาสาสมัครจะต้องทำแบบสอบถามเกี่ยวกับความเสี่ยงในการได้รับเชื้อวัณโรค

ผลการศึกษา มีนิสิตสนใจเข้าการศึกษาทั้งหมด 158 คน โดยความชุกของผู้ติดเชื้อวัณ
 โรคระยะแฝงโดยวิธี QFT-Plus รวมทั้งหมดมี 10 คน คิดเป็นร้อยละ 6.3 โดยแบ่งเป็นความชุกใน
 นิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 6 คิดเป็นร้อยละ 9.4 และความชุกของนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 4 ร้อยละ 2.7 โดยไม่
 พบความสัมพันธ์กับเสี่ยงของการติดเชื้อวัณโรคกับปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ
 เมื่อทำการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร โดยในการศึกษานี้นิสิตส่วนมาก ร้อยละ 88 ให้ประวัติว่าเคย

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6270044930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: LTBI, Latent tuberculosis infection, Medical students, QFT-Plus, TST, IGRA

Nuntana Chumpa : Comparison of Latent Tuberculosis Infection between Pre-clinical and Clinical Medical Students by Using the QuantiFERON-TB Gold Plus and the Tuberculin Skin Test at a Teaching Hospital in Thailand: A Cross-sectional Study. Advisor: Assoc. Prof. GOMPOL SUWANPIMOLKUL, M.D. Co-advisor: Asst. Prof. LEILANI PAITONPONG, M.D.

Background: Medical students are considered to be a high-risk of acquiring tuberculosis (TB) infection than the general population. Most students who become infected do not experience clinical illness and become latent tuberculosis infection (LTBI). Some students with LTBI can progress to TB disease during clinical rotation in hospital.

Objective: We aimed to determine prevalence of LTBI among first year clinical medical students and final year clinical medical students by using QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) and additional Tuberculin Skin Test (TST).

Methods: A cross-sectional study of fourth year medical students (n=73) and sixth year medical student (n=85) was conducted in King Chulalongkorn University. The medical students (n=158) who meet the eligibility criteria were recruited for identify LTBI using QFT-Plus and some of them undergone tuberculin skin test (TST). TST was interpreted after 48-72 hours. Medical students who positive QFT-Plus were considered as LTBI. All participants were administered a questionnaire on demographics and occupational tuberculosis exposure. Multivariate logistic regression tested for associations between independent variable and results of QFT-Plus.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2020

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก รศ. (พิเศษ) นพ. กำพล สุวรรณพิมลกุล และ ผศ. พญ. เลลานี ไพฑูรย์พงศ์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้ นอกจากนี้ขอกราบขอบพระคุณ อ.พญ.ดร.จกกลนี วงศ์ปิยะบวร อาจารย์ประจำหน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่คอยให้คำปรึกษาแล้ช่วยเหลือในการจัดหาห้องปฏิบัติการ และการจัดหาสิ่งส่งตรวจและอุปกรณ์

ขอบพระคุณนักเทคนิคการแพทย์ และเจ้าหน้าที่ พยาบาลสมันต์ สุทธารัตน์ ที่ช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือด และทำการทดสอบวินิจฉัยโรคทางผิวหนัง และดูแลนิสิตทุกท่านที่มาเข้าร่วมรับการทดสอบ

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนในงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจเสมอมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

นันทนา จำปา

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญภาพ.....	ฌ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมุติฐาน.....	5
1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	6
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	6
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	7
1.8 รูปแบบการวิจัย.....	9
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	9
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	10
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	11
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	11

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข	12
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	13
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	19
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	19
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	22
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	27
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	29
4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา (Baseline characteristic).....	29
4.2 ผลการศึกษาตามวัตถุประสงค์ (Study outcome).....	31
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	37
5.1 อภิปรายผล และเปรียบเทียบกับการศึกษาที่คล้ายคลึงกัน	37
5.2 จุดแข็งของงานวิจัย	39
5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย.....	39
5.4 ข้อเสนอแนะ	40
5.5 สรุปผล.....	40
บรรณานุกรม.....	41
ประวัติผู้เขียน.....	46

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงการศึกษาความชุกของ LTBI ในนิสิตแพทย์ไทยแต่ละชั้นปี.....	14
ตารางที่ 2 แสดงขั้นตอนการทำการทดสอบ TST ทางผิวหนัง(Mantoux Tuberculin test) ⁽²⁶⁾	24
ตารางที่ 3 แสดงขั้นตอนการอ่านผลการทดสอบ TST	25
ตารางที่ 4 ตารางแสดงจำนวนและร้อยละ ข้อมูลทั่วไป ของนิสิตแพทย์อาสาสมัคร ปี 4 และ ปี6 ...	29
ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคแฝงในนิสิต	31
ตารางที่ 6 แสดงความสอดคล้องของผลการทดสอบ TST ที่จุดตัดเป็นบวกที่ ≥ 10 mm และ QFT-Plus ในนิสิตอาสาสมัครจำนวน 41 ราย.....	34
ตารางที่ 7 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ TST ในการนำมาวินิจฉัย LTBI เมื่อเปรียบเทียบกับ การทดสอบ TST โดยใช้จุดตัด ≥ 5 mm และ ≥ 10 mm ตามลำดับ.....	36

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 ขั้นตอนการตรวจหาสารอินเทอร์เฟอรอนแกรมม่าในเลือดด้วยวิธี QFT-Plus ⁽¹⁾	23
ภาพที่ 2 แสดงจำนวนนิสิตทั้งหมดที่เข้าร่วมโครงการวิจัย และผลการทดสอบหา LTBI โดยวิธี QFT-Plus และ TST	32
ภาพที่ 3 Scatter plot ของการตอบสนองของ TST และ QFT-Plus ในนิสิตแพทย์ เส้นประแนวนอนแสดงจุดตัดที่ 0.35 IU/ml ของระดับ interferon-gamma	33
ภาพที่ 4 Receiver Operating Characteristics (ROC) Curve ของ TST โดยการใช้ผล QFT-Plus เป็นตัวอ้างอิงสำหรับการวินิจฉัยวัณโรคระยะแฝง	35

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ปัจจุบันนี้วัณโรคยังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในระดับโลก โดยมีการคาดประมาณประชากรของโลกถึงหนึ่งในสามส่วนติดเชื้อวัณโรคและอยู่ในระยะแฝง (Latent tuberculosis infection; LTBI) ขณะที่ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561 วัณโรค ยังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่มีความสำคัญมากเช่นกัน โดยถูกจัดลำดับอยู่ใน 1 ใน 30 ของประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูง จากการประมาณการขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ.2561 (World Health Organization; WHO) ประชากรไทยโดยทั่วไปมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อวัณโรค 153 รายต่อประชากรหนึ่งแสนราย⁽²⁾ โดยการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง (LTBI) หมายถึงการที่ร่างกายมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อวัณโรค (*Mycobacterium tuberculosis*; M.tb) โดยไม่มีอาการ อาการแสดง หรือรอยโรคทางคลินิกที่บ่งบอกว่าเข้าสู่ระยะแสดงอาการหรือระยะอาการกำเริบ (Active TB)⁽³⁾ คนส่วนใหญ่แม้จะได้รับเชื้อวัณโรคเข้าสู่ร่างกายแล้วมักจะยังไม่แสดงอาการของวัณโรค และยังไม่สามารถแพร่เชื้อสู่ผู้อื่นได้ แต่ผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงร้อยละ 5-10 ที่ไม่ได้รับการรักษา แม้จะเป็นกลุ่มที่มีสุขภาพแข็งแรงดี ก็มีความเสี่ยงที่จะเป็น Active TB และแพร่กระจายเชื้อติดต่อสู่ผู้อื่นได้ โดยมักเกิดภายใน 5 ปีหลังการรับเชื้อครั้งแรก⁽⁴⁾ การค้นหาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงจึงมีความท้าทายอยู่มากเนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีวิธีการวินิจฉัยใดที่เป็นมาตรฐาน (gold standard) ดังนั้นความแม่นยำของเครื่องมือที่ใช้ในการวินิจฉัยผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง โดยเฉพาะบุคลากรทางการแพทย์ในโรงพยาบาลจึงมีความสำคัญในมุมมองของการป้องกันการแพร่กระจาย และการติดเชื้อวัณโรคในโรงพยาบาล

สำหรับบุคลากรทางการแพทย์เองการได้รับเชื้อวัณโรคจัดเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญของโรงพยาบาลเพราะผู้ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลมีความเสี่ยงต่อการสัมผัสผู้ป่วยวัณโรคระยะแพร่เชื้อสูง ทั้งในระยะก่อน และหลังการวินิจฉัย⁽⁵⁾ โดยองค์การอนามัยโลกได้จัดกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์ไว้ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรคสูงที่ไม่ได้เป็น HIV เพราะ โดยทั่วไปแล้วบุคลากรที่ทำงานในสถานพยาบาลจะมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อวัณโรค ที่สูงกว่าประชากรโดยทั่วไป ปัจจุบันในแนวทางการรักษาวัณโรคแห่งชาติของประเทศไทย ยังไม่ได้กำหนดให้มีการตรวจคัดกรอง เพื่อค้นหาบุคลากรทางการแพทย์ที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง เนื่องจากข้อจำกัดด้านเทคนิคในการทดสอบเพื่อค้นหาผู้ติดเชื้อ เช่น วิธีการทดสอบวัณโรคทางผิวหนัง (Tuberculin Skin Test; TST) มีข้อจำกัดในการนำมาวินิจฉัยในประเทศที่มีความชุกของเชื้อในประชากรทั่วไปสูง⁽⁶⁾ โดยผู้ที่ติดเชื้อวัณโรคระยะ

แฝงเป็นแหล่งเก็บเชื้อวัณโรคที่สำคัญต่อแพร่การระบาดในอนาคต การรักษาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจึงเป็นกลยุทธ์ที่สำคัญอย่างหนึ่งในการควบคุมการแพร่เชื้อวัณโรค ดังนั้นการตรวจคัดกรองและการรักษาบุคลากรทางการแพทย์ที่เป็นวัณโรคระยะแฝง จึงมีความสำคัญต่อการควบคุมการระบาดของโรค แต่คำแนะนำการใช้กลยุทธ์ดังกล่าวในประเทศที่มีอุบัติการณ์ ของการติดเชื้อวัณโรคในประชากรสูงยังไม่มีความชัดเจนมากนัก เนื่องจากความไม่แน่นอนของวิธีการทดสอบที่ใช้ในการวินิจฉัยในปัจจุบัน นอกจากนี้ประโยชน์ของการให้การรักษาผู้ติดเชื้อวัณโรคแฝง ในประเทศที่มีความชุกของเชื้อวัณโรคสูงยังไม่มากกว่าผลเสียจากการใช้ยาอย่างชัดเจน เนื่องจากประชากรมีโอกาสติดเชื้อซ้ำหลังให้การรักษาไปแล้วโดยง่าย ดังนั้นการตัดสินใจให้การรักษาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงกลุ่มนี้ควรพิจารณาพร้อมกับบริบทและความชุกของโรคอย่างรอบคอบ

การทดสอบเพื่อค้นหาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงมี ทั้งที่ทำการทดสอบกับร่างกายของมนุษย์ โดยการใช้วิธีการทดสอบวัณโรคทางผิวหนัง (Tuberculin Skin Test; TST) โดยฉีดโปรตีนบริสุทธิ์ที่สกัดมาจากส่วนประกอบของเชื้อวัณโรคเข้าทางชั้นผิวหนัง และการทดสอบในหลอดทดลอง โดยใช้การทดสอบเพื่อตรวจวัดปริมาณสารอินเตอร์เฟอรอนแกมมา (Interferon gamma release assay; IGRA) โดยการใช้การทดสอบทั้ง 2 ชนิดทำเพื่อวัดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ (Cellular immune response) ที่มีต่อเชื้อวัณโรคในคนที่เคยได้รับเชื้อวัณโรคมาก่อน การทำการตรวจคัดกรองผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงโดยการใช้ TST และ IGRA มีประโยชน์ในด้านของการศึกษาระบาดวิทยา และประโยชน์ทางคลินิก โดย WHO ได้แนะนำให้ใช้วิธีดังกล่าวตรวจคัดกรองผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในประเทศที่มีรายได้สูงหรือปานกลางค่อนข้างสูง ที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อวัณโรคไม่เกิน 100 รายต่อประชากรหนึ่งแสนราย โดยสามารถเลือกทำ TST หรือ IGRA ก็ได้ในการทดสอบหาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง การนำ IGRA มาทดแทน TST ในประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อวัณโรคสูงยังไม่ได้รับการแนะนำ⁽²⁾ เนื่องจากจำนวนข้อมูลจากการศึกษาเปรียบเทียบกันระหว่าง 2 การทดสอบในประเทศที่มีรายได้น้อยและมีอุบัติการณ์ของวัณโรคสูงยังมีไม่มาก ส่งผลให้ยังไม่มีคำแนะนำว่าการทดสอบใดที่จะบ่งชี้ว่าเป็นวัณโรคระยะแฝงได้ดีกว่ากัน⁽⁷⁾ โดยความแม่นยำของการทดสอบ 2 วิธีดังกล่าวนี้จะพิสูจน์ได้โดยการดูความแม่นยำของความสามารถในการทำนายการเกิด active TB ในอนาคต ซึ่งต้องใช้การติดตามผู้ป่วยอย่างยาวนานและยังไม่มีการศึกษาเรื่องนี้ในประเทศที่มีรายได้น้อย และความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคสูง เนื่องจากมักอยู่ในสถานการณ์ที่มีทรัพยากรที่จำกัด โดยการทดสอบวัณโรคทางผิวหนัง (TST) ถูกนำมาใช้ในการค้นหาผู้ป่วยวัณโรคระยะแฝงมาเป็นเวลานานกว่า 100 ปี แต่มีข้อจำกัดที่ต้องให้ผู้รับการทดสอบต้องเดินทางกลับมาอ่านผลการทดสอบผิวหนังที่ 48 ถึง

72 ชั่วโมงอีกครั้งเพื่อแปลผลการทดสอบ นอกจากนี้ในคนที่ติดเชื้อวัณโรคแล้ว เมื่อเวลาผ่านไปการทดสอบ TST จะให้ผลลบลงได้เรียกว่ามี waning เกิดขึ้น ซึ่งผลดังกล่าวทำให้ผู้รับการทดสอบที่ผลเป็นลบจะต้องกลับมารับการทดสอบซ้ำอีกครั้งใน 1-5 สัปดาห์เพื่อดูว่ามี booster phenomenon เกิดขึ้นหรือไม่ ทำให้เกิดความไม่สะดวกแก่ผู้เข้ารับการทดสอบ นอกจากนี้ยังมีความหลากหลายในการอ่านผลปฏิกิริยาที่ผิวหนังของเจ้าหน้าที่แต่ละคน และมีโอกาสที่จับผลบวกลงได้ในผู้เข้ารับการทดสอบที่เคยได้รับวัคซีนบีซีจี (Bacillus Calmette-Guérin Vaccine) และมีโอกาสเกิดผลลวงในผู้รับการทดสอบที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อวัณโรคน้อยกว่าปกติ (anergy) เนื่องจากอยู่ในภาวะ active TB⁽⁸⁾ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาเทคโนโลยีการตรวจ ปริมาณสารอินเตอร์เฟอรอนแกมมา (IFN- γ) ที่หลังจากที่เซลล์ของมนุษย์ในหลอดทดลองเมื่อถูกกระตุ้นด้วยสารก่อภูมิคุ้มกัน (antigen) ที่มีความจำเพาะต่อเชื้อวัณโรค โดยในปัจจุบันองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้รับรองชุดสำหรับตรวจหาปริมาณสารอินเตอร์เฟอรอนแกมมา (Interferon-Gamma Release Assays; IGRAs) 3 ชนิด ได้แก่ การทดสอบ T-SPOT®.TB (Oxford Diagnostic Laboratories, Memphis, TN), QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT; Qiagen, Germantown, MD), และ ล่าสุดคือ QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus; Qiagen) ที่ได้รับการรับรองเมื่อปี พ.ศ.2560 โดยข้อจำกัดที่สำคัญของการใช้ชุดทดสอบ IGRA คือค่าใช้จ่ายในการทดสอบ และการที่ชุดตรวจยังไม่มีแพร่หลายทั่วไปเหมือนน้ำยา TST โดยเฉพาะในสถานพยาบาลที่มีทรัพยากรจำกัด ทำให้การทดสอบหาความชุกของผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคแฝงในประชากรไทยโดย TST และ IGRA ยังไม่เป็นที่ศึกษาถึงความสอดคล้องมากนัก นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลของผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในกลุ่มวัยรุ่นไทยสุขภาพแข็งแรงอายุประมาณ 20 ปี โดยเฉพาะกลุ่มนิสิตแพทย์ในประเทศไทยที่ยังไม่เคยมีรายงานความชุกของวัณโรคระยะแฝงโดยใช้ QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus; Qiagen) และ TST

นิสิตแพทย์ในประเทศไทยจะแบ่งการเรียนทั้งหมด 6 ปี ออกเป็น 2 ช่วงคือช่วงปี 1-3 เรียกว่าขั้นปริคลินิก (Preclinical year) ซึ่งเป็นช่วงที่เรียนรู้ด้านความรู้ทางวิทยาศาสตร์และการแพทย์พื้นฐานยังไม่มีสัมผัสกับผู้ป่วยและช่วงปี 4-6 เรียกว่าขั้นคลินิกซึ่งเรียนรู้จากการทำงานจริงในโรงพยาบาล ได้ร่วมเป็นหนึ่งในทีมดูแลผู้ป่วย ซึ่งนิสิตแพทย์จะได้สัมผัสกับผู้ป่วยตามหอผู้ป่วยต่าง ๆ ในแต่ละแผนก การตรวจคัดกรองวัณโรคระยะแฝงในนิสิตแพทย์ก่อนการขึ้นชั้นคลินิกจึงมีความสำคัญเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการติดตามการได้รับเชื้อในชั้นคลินิก โดยจากการศึกษาในประเทศบราซิลพบว่านิสิตแพทย์ชั้นคลินิกมี conversion rate ของ TST ซึ่งหมายถึงการติดเชื้อ

โรคใหม่ที่ต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติม และให้การรักษา สูงขึ้นกว่ากลุ่มนิสิตแพทย์ชั้นปรีคลินิก ถึง 4 เท่า⁽⁹⁾

จุดประสงค์ของการศึกษานี้ทำขึ้น เพื่อศึกษาความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง (LTBI) ในนิสิตแพทย์ชั้นปรีคลินิกและชั้นคลินิก โดยใช้การวิธีทดสอบวัณโรคทางผิวหนัง (TST) ร่วมกับการทดสอบหาปริมาณสารอินเตอร์เฟอรอนแกมมา (IGRA) โดยใช้ชุดตรวจ QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus; Qiagen) ในโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ในประเทศไทย ซึ่งเป็นประเทศที่มีความชุกของผู้เป็นวัณโรคสูง และมีการให้วัคซีนบีซีจีในเด็กแรกเกิดทุกคนอย่างครอบคลุม ตามนโยบายของภาครัฐ นอกจากนี้การศึกษานี้มีการใช้การทดสอบ 2 ชนิดซึ่งมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันเพื่อเปรียบเทียบผลของการทดสอบ TST กับ IGRA ศึกษาข้อตกลง (agreement) และเพื่อหาจุดตัดของขนาด TST บนผิวหนังที่เหมาะสมที่มีความสอดคล้องกับผลของ QuantiFERON-TB Gold-Plus มากที่สุด

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary Research Question)

ความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคแฝงในนิสิตแพทย์ชั้นคลินิกแตกต่างจากนิสิตแพทย์ชั้นปรีคลินิกถึงร้อยละ 10 หรือไม่

คำถามรอง (Secondary Research Question)

1. ผลของการทดสอบนิสิตแพทย์ผู้ติดเชื้อวัณโรคแฝงด้วยวิธี Tuberculin test และ QFT-Plus มีความสอดคล้องกันหรือไม่
2. ค่าขนาดของปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินที่เหมาะสมที่จะใช้ในการวินิจฉัยผู้ติดเชื้อวัณโรคแฝงเมื่อเปรียบเทียบกับวิธี QFT-Plus เป็นเท่าใดโดยการใช้ ROC curve

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์(หลัก)

เพื่อเปรียบเทียบความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคแฝงในนิสิตแพทย์ชั้นปรีคลินิกและชั้นคลินิก

วัตถุประสงค์(รอง)

เพื่อประเมินความสอดคล้องกันระหว่างการใช้วิธี Tuberculin test และ QFT-Plus ในการ
ค้นหาชนิดที่ติดเชื้อวัณโรคแฝง

เพื่อหาขนาดของปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินที่เหมาะสมเพื่อใช้ในการวินิจฉัยผู้ติดเชื้อวัณโรคแฝงเมื่อ
เปรียบเทียบกับวิธี QFT-Plus

1.4 สมมุติฐาน

H0: ความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคแฝงในนิสิตแพทย์ชั้นคลินิกแตกต่างจากความชุกของนิสิต
แพทย์ชั้นคลินิกไม่เกินร้อยละ 10

H1: ความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคแฝงในนิสิตแพทย์ชั้นคลินิกแตกต่างจากความชุกของนิสิต
แพทย์ชั้นคลินิกเกินร้อยละ 10



Tuberculin Test) โดยถ้าการทดสอบครั้งแรกให้ผลเป็นบวกแสดงว่าเคยติดเชื้อวัณโรคในอดีต หรือ กำลังเป็นวัณโรคอยู่ไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบครั้งที่สอง ถ้าให้ผลเป็นลบจะไม่สามารถบอกได้ว่า บุคคลนั้นยังไม่เคยติดเชื้อวัณโรคหรือติดเชื้อวัณโรคอยู่แล้วแต่อยู่ในช่วงมี waning เกิดขึ้น ต้อง ทดสอบซ้ำอีกครั้ง ภายใน 1-5 สัปดาห์ถัดมาเพื่อดูว่ามีปฏิกิริยาหรือไม่ โดยระยะเวลาทำการทดสอบ ครั้งที่สอง ไม่ควรเกิน 8-10 สัปดาห์ เพราะคนไข้อาจได้รับเชื้อวัณโรคใหม่มาในช่วงระยะเวลาดังกล่าว ทำให้ผลการทดสอบเป็นบวกจากการติดเชื้อใหม่ ไม่ใช่ผลจากปฏิกิริยา

การอ่านรอยนูนที่เกิดจาก การทดสอบทูเบอร์คิวลิน (TST) มีความคลาดเคลื่อนได้มาก แม้คน คนเดียวกันอ่านจะคลาดเคลื่อนได้ 1.3-1.9 มิลลิเมตร ถ้าอ่านโดยคนหลายคนความคลาดเคลื่อนจะยิ่ง มากขึ้นเป็น 2.3-2.5 มิลลิเมตร เมื่อมีการทดสอบมากกว่า 1 ครั้งขึ้นไปจะต้องมีการอ่านผลมากกว่า 1 ครั้งความคลาดเคลื่อนโดยรวมจะมากขึ้นด้วย เพื่อให้ครอบคลุมความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากการอ่าน จึงกำหนดให้ความคลาดเคลื่อนมากที่สุดเป็น 2SD ประมาณ 6 มิลลิเมตร ดังนั้นการอ่านผลที่แตกต่าง จากเดิมไม่เกิน 6 มิลลิเมตรน่าจะเป็นผลจากความคลาดเคลื่อนในการอ่านมากกว่า ถ้าเพิ่มขึ้นอย่าง น้อย 6 มิลลิเมตรขึ้นไปควรเป็นการทดสอบที่เปลี่ยนไปจริงไม่ใช่คลาดเคลื่อนจากการอ่านรอยนูนใน แต่ละครั้ง⁽¹⁰⁾

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

Latent tuberculosis (LTBI) หมายถึง ผู้ที่เคยได้รับเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* แต่ไม่มีอาการ อาการแสดง และไม่สามารถแพร่เชื้อได้ การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการทดสอบ TST หรือการวัดระดับ IGRA โดยผู้ที่เป็น LTBI มีโอกาสกลายเป็นวัณโรคแบบมีอาการและแพร่เชื้อได้ร้อยละ 5-10 ในช่วงชีวิต และครึ่งหนึ่งมักจะพบในช่วง 2 ปีแรกของการได้รับเชื้อ

Active tuberculosis หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรค ผู้ติดเชื้อวัณโรคและเชื้อสามารถเพิ่มจำนวนใน ร่างกาย และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถต่อต้านเชื้อได้ ทำให้มีอาการและอาการแสดงของ วัณโรค เช่น เบื่ออาหาร น้ำหนักลด มีไข้ต่ำๆ เหงื่อออกกลางคืน ไอต่อเนื่อง ไอเป็นเลือด เป็นต้น สามารถ แพร่กระจายเชื้อไปยังผู้อื่นได้ ต้องเข้ารับการรักษา

Tuberculin skin test หรือ TB Skin test หรือ PPD test หรือ Mantoux test เป็นการ พูดยถึงการตรวจอย่างเดียวกัน หมายถึง การตรวจปฏิกิริยาของร่างกายที่มีต่อเชื้อวัณโรค เพื่อทดสอบ หารากการติดเชื้อวัณโรค ทำได้โดย ใช้น้ำยาที่มีส่วนผสมโปรตีนของเชื้อวัณโรคที่เรียกว่าน้ำยา

Tuberculin ฉีดเข้าไปใต้ผิวหนังบริเวณแขนส่วนปลายด้านในและวัดผลเป็นขนาดตุ่มนูนที่เกิดขึ้นที่ 48-72 ชั่วโมงหลังได้น้ำยา เพื่อทดสอบว่าร่างกายมีปฏิกิริยาต่อโปรตีนส่วนประกอบของเชื้อวัณโรค มากน้อยเพียงใด ถ้าร่างกายมีปฏิกิริยามากจะเกิดการบวมอักเสบขึ้นมา โดยทั่วไปถือว่า ถ้ามีรอยนูน มากกว่า 10 mm ในประชากรทั่วไป หรือมากกว่า 5 mm. ในผู้ป่วย HIV แสดงว่าการทดสอบให้ ผลบวก (Tuberculin skin test – Positive) โดยจะมีการวัดขนาดด้วยการใช้ไม้บรรทัดวัดความนูน ของเส้นผ่านศูนย์กลางของปฏิกิริยาที่พบส่วนที่กว้างที่สุด โดยนำปากกาวรอบส่วนนูนที่ 48-72 ชั่วโมง ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ร่างกายเกิดปฏิกิริยาต่อน้ำยามากที่สุด หากขนาดของตุ่มนูนเกินเกณฑ์ที่ กำหนดแสดงว่าเคยมีการติดเชื้อวัณโรคมาก่อน

Interferon-gamma release assay การตรวจ ในปัจจุบันมีสองแบบ คือ QuantiFERON assays ที่ใช้เทคนิค ELISA และ T-SPOT.TB assays ที่ใช้เทคนิค ELISPOT โดยในการศึกษานี้ใช้ QuantiFERON-TB Gold-Plus รายงานผลเป็น Positive เมื่อระดับสารอินเตอร์เฟอรอนแกมมา มากกว่าหรือเท่ากับ 0.35 IU/ml และมากกว่า 25% ของค่า Nil control จะรายงานผลเป็น Negative เมื่อระดับสารอินเตอร์เฟอรอนแกมมาน้อยกว่า 0.35 IU/ml และรายงานผลเป็น Indeterminate เมื่อระดับสารอินเตอร์เฟอรอนแกมมาในหลอด Nil control มีค่าน้อยกว่า 0.5 IU/ml หรือ มากกว่า 8 IU/ml

Contact TB หรือผู้สัมผัสวัณโรคปอด หมายถึง ผู้ที่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรค เช่น อาศัยอยู่ บ้านเดียวกัน เพื่อนร่วมห้อง หรือผู้ที่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคปอดช่วงที่มีอาการและแพร่เชื้อ นานกว่า 8 ชั่วโมงต่อ 1 วัน

Personal Protective Equipment (PPE) หมายถึง เครื่องแต่งกายพิเศษและวัสดุอุปกรณ์ที่ บุคคลใช้สวมใส่ปกปิดร่างกาย เพื่อป้องกันการ สัมผัสกับเชื้อโรค ช่วยป้องกัน และ ลดโอกาสติดเชื้อ เนื่องจากเชื้อวัณโรคสามารถติดต่อได้ผ่านทาง การแพร่กระจายเชื้อทางอากาศ ดังนั้นการป้องกันที่ เหมาะสมคือการใช้ Airborne precaution ซึ่งเป็นมาตรการที่ใช้ลดความเสี่ยงต่อการแพร่กระจาย เชื้อทางอากาศที่เกิดฝอยละอองที่มีขนาดเล็กกว่า 5 ไมครอน ซึ่งลอยอยู่ในอากาศเป็นเวลานาน โดยการสวมผ้าปิดปากปิดจมูกที่มีคุณสมบัติกรองเชื้อโรค เมื่อเข้าไปใน ห้องผู้ป่วยหรือเข้าใกล้ผู้ป่วย จนกว่าผู้ป่วยจะ ผ่านระยะการแพร่เชื้อ เช่น สวม Particulate mask (N95)

1.8 รูปแบบการวิจัย

Cross-sectional Study

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจหาหลักฐานของแผลเป็นจากบีซีจี ตามแบบบันทึกข้อมูล
3. กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent process) ผู้วิจัยหลักหรือบุคลากรที่จะทำการทดสอบ TST และเจาะเลือดส่งตรวจ QuantiFERON®-TB Gold In-Tube เป็นผู้อธิบายรายละเอียดของโครงการให้กับผู้เข้าร่วมวิจัย โดยจะอธิบายรายละเอียดสิ่งที่จะกระทำต่ออาสาสมัครทั้งหมด และผลที่อาจเกิดขึ้น ให้อาสาสมัครพิจารณาและให้โอกาสตัดสินใจด้วยตัวเองว่าจะเข้าร่วมโครงการหรือไม่ ก่อนจะลงนามในใบยินยอม
4. ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะถูกส่งไปเอกซเรย์บริเวณปอดเพื่อคัดกรองวัณโรคปอด โดยถ้ามีอาการทางระบบอื่น ๆ ที่สงสัย active TB จะมีการส่งตรวจเพิ่มเติมตามอาการที่พบ
5. ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ไม่มีข้อห้ามจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจ IGRA หลังจากนั้นจะได้รับการทำ TST โดย Mantoux technique ที่ต้นแขนด้านซ้ายช่วงกลางแขนด้านใน โดยการฉีด tuberculin unit 0.1 มิลลิลิตร (TB-PPD, Beijing Sanroad biological products co., Ltd), ซึ่งประกอบไปด้วย 2 ยูนิตของโปรตีนบริสุทธิ์ ผู้รับการทดสอบจะมาอ่านผลที่ 48 และ 72 ชั่วโมงโดยผู้ทำการศึกษาโดยวัดขนาดรอยนูนขึ้นมาและถ่ายรูปบริเวณที่ทำการทดสอบไว้ทุกครั้ง
6. ผู้ที่ทำการทดสอบ TST เป็นพยาบาลวิชาชีพที่มีประสบการณ์ และความชำนาญในการทำ TST โดย คณะผู้วิจัยจะตรวจสอบถึงเทคนิคและวิธีการทำการทดสอบอีกครั้งก่อนเริ่มโครงการเพื่อให้ทำการทดสอบได้อย่างถูกต้องและเป็นไปในแนวทางเดียวกัน ส่วนการเจาะเลือดเก็บส่งตรวจ QuantiFERON®-TB Gold In-Tube ปฏิบัติโดยนักเทคนิคการแพทย์ หรือพยาบาลวิชาชีพที่มีความชำนาญและเก็บส่งตรวจในคราวเดียวกับการเจาะเลือดเพื่อตรวจสุขภาพประจำปีของนิสิต
7. นัดผู้เข้าร่วมการวิจัยมาวัดขนาด TST ที่ 48 และ 72 ชั่วโมง โดยถ้ารอยนูนที่วัดได้มีขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตร จะมีผลเป็นบวก แต่ถ้ารอยนูนที่วัดได้มีขนาดน้อยกว่าน้อยกว่า 10 มิลลิเมตร

ผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการทดสอบ TST ครั้งที่สองอีกครั้งที่ 1-5 สัปดาห์ต่อมา หลังจากครั้งแรกเพื่อดู booster phenomenon

8. หลังจากที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการทดสอบ TST แล้วจะมีการชี้แจงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้หลังจากทำการทดสอบอีกครั้ง ได้แก่ การเกิดตุ่มน้ำ, มีไข้, ปวดเมื่อยตามตัว, รู้สึกคันบริเวณที่ทำ TST และอื่นๆ

9. ในวันที่อาสาสมัครเข้ารับการอ่านผล จะขอให้รายงานผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

10. แจ้างและแปลผลการทดสอบให้อาสาสมัครได้รับทราบ พร้อมทั้งแนะนำการปฏิบัติตัว

11. บันทึกข้อมูลการวิจัยในแบบ Case record form โดยผู้วิจัย

12. ประมวลผลและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

13. สรุปผลจากโครงการวิจัยทั้งหมดและวิจารณ์ผล

14. รายงานผลการวิจัยในรูปแบบที่เหมาะสม และนำเสนอต่อคณะกรรมการวิจัย

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุน และเป็นแนวทางที่ได้รับการแนะนำให้ป็นแนวทางปฏิบัติระดับสากล คาดว่าจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสีย

หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

มีการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนเกี่ยวกับหลักการในการทดสอบหา LTBI, วิธีการทดสอบทั้ง TST และ QFT-Plus รวมถึงการแปลผลการทดสอบ จนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

อาสาสมัครจะได้รับประโยชน์ในการเข้าถึงผลการทดสอบภาวะ LTBI ของตนเอง เพื่อประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อ วัณโรค หรือการเกิด active TB ในอนาคต โดยถ้าผลการทดสอบเป็นบวก ผู้เข้าร่วมการวิจัยดังกล่าวจะได้รับทราบผลการตรวจ รวมทั้งแนวทางการรักษาของ

ตนเองจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เพื่อประกอบการตัดสินใจในการเลือกไข้ยาเพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสโรค
ระยะแฝงตามสูตรมาตรฐาน

รวมถึงได้รับทราบความเสี่ยงจากการบาดเจ็บบริเวณผิวหนังหลังเจาะเลือด หรือการมีผื่นขนาดใหญ่ที่
เกิดจากปฏิกิริยาของ TST แต่สามารถหายไปได้เองภายใน 1-2 อาทิตย์โดยไม่มีรอยแผลเป็นใด ๆ
รวมทั้งผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่การเกิดตุ่มน้ำ หรือเกิดการติดเชื้อเฉพาะที่บริเวณที่ทำ TST ก่อน
ให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) เพื่อเข้าการศึกษา โดยหากมีผลข้างเคียง
เกิดขึ้น เช่นการติดเชื้อเฉพาะที่ หรือมีไข้หลังจากทำการทดสอบ สามารถแจ้งทางทีมผู้วิจัยเพื่อปรึกษา
แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้การรักษาอย่างเหมาะสมได้ในทันที นอกจากนี้มีการรักษาความลับของ
อาสาสมัครโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifier ที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัคร

หลักความยุติธรรม (Justice)

คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่า
เทียมกัน

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

การวิจัยนี้ต้องให้นิสิตแพทย์อาสาสมัครกลับมาพบผู้วิจัยหลายครั้ง ในระหว่างการทดสอบ
TST และระยะเวลาในการแปลผลค่อนข้างแน่นอน จึงอาจทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดความไม่สะดวก และ
ไม่มาติดตามเพื่อแปลผลได้

เนื่องจากสถานการณ์ COVID-19 ทำให้ นิสิตแพทย์โดยเฉพาะปี 4 ลดการเดินทางมา
โรงพยาบาล และเรียนที่บ้านมากขึ้นตามนโยบายของทางคณะแพทยศาสตร์ ทำให้เกิดความไม่สะดวก
ในการเดินทางมาทำการทดสอบ และติดตามผลการทดสอบ ส่งผลให้มีอาสาสมัครจำนวนน้อยกว่าที่ตั้ง
เกณฑ์ไว้

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

ทำให้ทราบความชุกของผู้ติดเชื้อไวรัสโรคแฝงในนิสิตแพทย์ที่เปลี่ยนไป หลังผ่านการฝึก
ปฏิบัติงานชั้นคลินิก รวมทั้งทราบจุดตัดที่เหมาะสมของ TST เพื่อนำไปใช้ที่สถานการณ์ หรือกรณีที่ไม่

สามารถใช้ QFT-Plus ได้ รวมทั้งสามารถบ่งบอกประสิทธิภาพในการควบคุมเชื้อในสถานะแวดล้อมของโรงพยาบาลได้

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ผู้เข้าร่วมวิจัยค่อนข้างมาก และต้องติดตามผลการทดสอบหลายครั้ง อาจทำให้มีผู้เข้าร่วมวิจัยไม่สะดวก หรือลืมาแปลผลตามนัยหมาย การแก้ไข คือต้องเน้นย้ำถึงความสำคัญของการทำการทดสอบให้ครบถ้วนจนสามารถแปลผลได้ มีการติดตามผู้ทำการทดสอบอย่างต่อเนื่อง มีการแปลผลอย่างเป็นทางการให้กับผู้เข้าร่วมวิจัยเมื่อการทดสอบเสร็จสิ้น

งานวิจัยนี้ต้องใช้บุคลากรจากหลายภาคส่วน ร่วมมือกันเนื่องจากจะผลักดันให้เป็นนโยบายของโรงพยาบาลในการตรวจคัดกรอง อาจมีปัญหาในการประสานงานกับทีมพยาบาล ห้องปฏิบัติการ และความไม่แน่นอนในการแปลผลการทดสอบที่อาจมีผู้เกี่ยวข้องด้วยมาก การแก้ไข คือการพยายามประสานงาน สอบถามถึงข้อจำกัดและความเป็นไปได้ต่าง ๆ ก่อนเริ่มโครงการเต็มรูปแบบ

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องที่มีการศึกษาถึงความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในนิสิตแพทย์ไทย จาก Pubmed, Scopus และ Google เพื่อค้นหางานวิจัยที่ถูกเผยแพร่เป็นภาษาอังกฤษและภาษาไทย โดยทำการค้นหาเมื่อ 20 ก.พ. 2563 โดยใช้คำค้นหาดังต่อไปนี้

“Latent tuberculosis infection”, “Prevalence”, “Tuberculin skin test”, “TST”, “LTBI”, “Purified Protein Derivative”, “PPD”, “QuantiFERON-TB”, “QFT-GIT”, “Interferon gamma release assay”, IGRA”, “Cross-Sectional study”, “Thailand” AND “Medical students” พบบางงานวิจัยที่คล้ายคลึงและเกี่ยวข้องทั้งหมด 2 การศึกษา

Phetsuksiri B และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ศึกษาการในปี พ.ศ. 2561 โดยทำการศึกษาแบบตัดขวาง (Cross sectional study) เพื่อศึกษาการใช้ QuantiFERON®-TB Gold In-tube Test (QFT-IT) หาความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในนิสิตแพทย์ชั้นคลินิกของ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติในแต่ละชั้นปี และหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเป็นวัณโรคระยะแฝง โดยทำการศึกษา ในนิสิตแพทย์ชั้นปี 4 ถึงปี 6 ในเดือนพฤษภาคมปี พ.ศ. 2561 โดยเป็นส่วนหนึ่งของโปรแกรมตรวจสุขภาพก่อนขึ้นชั้นปี โดยมีนิสิตแพทย์ที่เข้าร่วมทั้งหมด 204 คน อายุเฉลี่ย 22 ปี และ ร้อยละ 94 มีประวัติการได้รับวัคซีน BCG เพื่อป้องกันโรคตั้งแต่แรกเกิด จากผลการศึกษาพบว่ามีนิสิตรวมทั้งหมด 20 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 10 ให้ผลบวกต่อ QFT-IT และวินิจฉัยว่าเป็นผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง (LTBI) โดยเมื่อแบ่งตามชั้นปีพบว่า นิสิตแพทย์ชั้นปี 4 ทั้งหมด 85 ราย พบผลบวกต่อ QFT-IT ทั้งหมดร้อยละ 8 นิสิตแพทย์ชั้นปี 5 ทั้งหมด 60 ราย พบผลบวกต่อ QFT-IT ทั้งหมดร้อยละ 5 และนิสิตแพทย์ชั้นปี 6 ทั้งหมด 59 ราย พบผลบวกต่อ QFT-IT ทั้งหมดร้อยละ 16.9 นอกจากนี้ยังมีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับประวัติการดูแลสุขภาพผู้ป่วยวัณโรคและการสัมผัสผู้ป่วยวัณโรคเมื่อนำมาหาปัจจัยเสี่ยง ผลพบว่า นิสิตที่มีประวัติสัมผัสโดยตรงกับผู้ป่วยวัณโรค การเป็นนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 6 และการที่มีประวัติทำงานในหอผู้ป่วยที่มีผู้ป่วยวัณโรคมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับผลบวกของ QFT-IT

ตารางที่ 1 แสดงการศึกษาความชุกของ LTBI ในนิสิตแพทย์ไทยแต่ละชั้นปี

	Participant	Intervention	Outcome	Confounding
Phetsuksiri B, et al. (Cross-sectional study)	นิสิตแพทย์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ปี4-ปี6 ทั้งชั้นปีรวม 204 ราย	QFT-IT for diagnosis LTBI	นิสิต 20 ราย (10%) positive QFT-IT แบ่งเป็น ปี 4 : 8% ปี 5 : 5% ปี 6 : 16.9%	ประวัติ และระยะเวลาการทำงานชั้นคลินิกในโรงพยาบาลของนิสิตแพทย์
Khawcharoenporn et al. (Cross-sectional study)	นิสิตแพทย์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ปี3 ทั้งชั้นปีรวม 170 ราย	TST for diagnosis LTBI (cut-off ≥ 10)	LTBI 72.3% ในนิสิตแพทย์ ปี 3 ก่อนขึ้นชั้นคลินิก	BCG vaccination

โดยการศึกษาเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่มีการศึกษาความชุกของ LTBI แบบ Cross sectional study ในนิสิตแพทย์โดยการใช้ QFT-IT ทำให้ทราบถึงความชุกของ LTBI ในแต่ละชั้นปี แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดที่ปริมาณผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยเนื่องจาก มีข้อจำกัดด้านจำนวนนิสิตในแต่ละชั้นปีและ เป็นการศึกษที่ทำเฉพาะในมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ทำให้ไม่สามารถบอกความแตกต่างระหว่างแต่ละกลุ่มชั้นปีได้อย่างมีนัยสำคัญ ผลลัพธ์ที่ได้อาจไม่สอดคล้องกับนิสิตแพทย์สถาบันอื่นในประเทศ นอกจากนี้ไม่มีการทดสอบ LTBI โดยวิธี TST เปรียบเทียบ ซึ่งเป็นวิธีดั้งเดิมในการทดสอบหา LTBI ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและเป็นที่ยอมรับในระดับสากล เนื่องจากทำได้ง่าย สะดวก และใช้งบประมาณน้อยกว่าการทดสอบ QFT-IT มาก

จากการศึกษาของ Khawcharoenporn T และคณะ⁽¹²⁾ ในปี พ.ศ.2552 ได้ศึกษาการทำ TST ในนิสิตแพทย์ที่ศึกษาที่มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ที่ได้รับวัคซีน BCG มาก่อน โดยเป็นการศึกษาแบบ Cross sectional study ในชั้นพีรคลินิกระดับชั้นปี 3 ปีการศึกษา พ.ศ. 2552 และ 2553 โดยมีนิสิตเข้าร่วมการศึกษทั้งหมด 170 ราย โดยกำหนดให้ปฏิกิริยา TST ขนาด 10 มิลลิเมตรขึ้นไปแปลผล

เป็นบวกแสดงว่าเป็นผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง (LTBI) ผลการศึกษาพบว่านิสิตร้อยละ 75 มีผลเป็นบวกตั้งแต่ก่อนเข้าเรียนในชั้นคลินิก โดยนิสิตทุกคนมีประวัติเคยได้รับวัคซีน BCG มาก่อนแล้ว ซึ่งการศึกษานี้มีข้อจำกัดจากการที่ตั้ง cut-off ของ TST ที่ 10 มิลลิเมตรตามองค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ในประเทศที่มีความชุกของวัณโรคต่ำและไม่ได้รับวัคซีน BCG ทำให้เกิดการประเมินจำนวนผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงที่มากเกินไป เนื่องจากผลกระทบจากการได้รับวัคซีน BCG ตั้งแต่แรกเกิดที่ส่งผลทำให้เกิดผลบวกลวงของปฏิกิริยา TST ทำให้ไม่สามารถนำตัวเลขความชุกนี้มาประเมินจำนวนนิสิตแพทย์ LTBI ได้อย่างแม่นยำ อีกทั้งการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาต่อเนื่องในกลุ่มนิสิตชั้นคลินิกหลังจากชั้นปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยจึงไม่พบความชุกที่แตกต่างระหว่างชั้นปี

จากการทบทวนการศึกษาความชุกของ LTBI ในนิสิตแพทย์ไทย 2 การศึกษาข้างต้น ยังพบว่ามีช่องว่างในส่วนของการแสดงความแตกต่างของความชุก LTBI ในนิสิตแต่ละชั้นปี และความสามารถในการเลือกการทดสอบที่เหมาะสมสำหรับนิสิตแพทย์ไทยเพราะทั้ง 2 วิธีมีข้อดีข้อเสียที่แตกต่างกัน โดยข้อดีของการทดสอบ TST คือราคาไม่แพง สามารถทำการทดสอบกับผู้รับการทดสอบจำนวนมากในระยะเวลาที่ไม่ยาวนาน แต่มีข้อเสียที่ผู้รับการทดสอบต้องมาพบผู้ทดสอบอย่างน้อย 2 ครั้ง เพื่ออ่านผล อาจมีความหลากหลายในการอ่านและแปลผลของผู้อ่านแต่ละคนและมีความจำเพาะต่ำในกลุ่มประชากรที่เคยได้รับวัคซีน BCG ส่วนการทดสอบ QFT มีข้อดีตรงที่ผู้รับการทดสอบมาพบผู้ทดสอบเพียงครั้งเดียว และการอ่านผลด้วยเครื่องทดสอบทำให้มีความแม่นยำมากกว่ามีความจำเพาะในกลุ่มผู้เคยได้รับวัคซีน BCG แต่มีข้อเสียคือต้องใช้งบประมาณมากกว่าในการตรวจแต่ละครั้ง ต้องมีการเจาะเลือด และต้องมีห้องปฏิบัติการที่มีความเชี่ยวชาญ มีการขนส่งหลอดทดลอง ดังนั้นจึงสามารถทำในภาคสนามเพื่อค้นหาในกลุ่มคนที่มีความชุกได้ยากกว่า TST⁽¹³⁾ ดังนั้นการศึกษานี้จึงต้องการหาความชุกของ LTBI โดยการใช้การทดสอบทั้ง QFT-Plus และ TST เพื่อศึกษาความชุกของ LTBI ในช่วงก่อนขึ้น และหลังผ่านชั้นคลินิก เพื่อหาความแตกต่างของความชุกนิสิตแพทย์ที่เป็น LTBI และ หาความสัมพันธ์ของขนาดปฏิกิริยา TST ที่เหมาะสมที่จะนำมาวินิจฉัย LTBI เมื่อเทียบกับ QFT-Plus ในกลุ่มนิสิตแพทย์ซึ่งยังไม่พบว่ามีการศึกษามาก่อน

นอกจากนี้เมื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ IGRA และ TST ในการวินิจฉัย LTBI ที่ผ่านมาในประเทศอื่นๆ พบว่ามีการศึกษาของ Auguste และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้ทำการศึกษาโดยการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) และ การทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (systematic reviews) เปรียบเทียบการใช้ IGRA ร่วมกับ TST เพื่อค้นหา LTBI ที่จะดำเนินโรคไปสู่ active TB เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มี gold standard ในการวินิจฉัย LTBI โดยทั้ง IGRA และ TST เป็นการตรวจหาวัณโรค

ระยะแฝง (LTBI) ทางอ้อมและยังให้ข้อมูลที่ไม่สมบูรณ์ โดยการศึกษาที่ทบทวนเปรียบเทียบการใช้ QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) และ T-SPOT.TB ร่วมกับ TST ในการวินิจฉัย LTBI โดยศึกษาความสามารถในการทำนายการเกิด active TB ในอนาคตของประชากร 3 กลุ่มได้แก่ เด็ก, คนที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และคนที่เดินทางกลับมาจากประเทศที่มีความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคสูง โดยค้นข้อมูลตั้งแต่ พ.ศ.2552-2558 เป็นเวลา 7 ปี พบว่า

- มีทั้งหมด 17 การศึกษา ซึ่งส่วนใหญ่แล้วมีอคติ (bias) ในระดับปานกลางถึงระดับสูง โดยมี 5 การศึกษาทำในเด็ก 10 การศึกษาในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และ 2 การศึกษาในผู้ที่เดินทางกลับมาจากประเทศที่มีความชุกสูง
- การศึกษาในเด็ก 2 การศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างในการใช้ QFT-FIT และ TST ขนาดตั้งแต่ 5 มิลลิเมตรขึ้นไปในการวินิจฉัยวัณโรคระยะแฝง (LTBI) อีก 2 การศึกษาพบว่า QFT-GIT ให้ผลดีกว่าการใช้ TST ขนาดตั้งแต่ 10 มิลลิเมตรขึ้นไปในการค้นหาผู้ป่วยวัณโรคระยะแฝง
- ในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องการทดสอบด้วย IGRA (T-SPOT.TB) ผลในการวินิจฉัย LTBI ไม่แตกต่างจากการใช้ TST ขนาด 10 มิลลิเมตรขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- ในผู้ที่เดินทางกลับมาจากประเทศที่มีความชุกสูง forest plot ของ 2 การศึกษา ให้ผลที่ไม่แน่นอนมี heterogeneity สูงถึงร้อยละ 92 ($I^2 = 92\%$)

สรุปได้ว่าปัจจุบันแทบไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบความสามารถของการทดสอบ IGRA และ TST เพื่อดูการเกิด active TB หลังการวินิจฉัย LTBI ดังนั้นควรแปลผลการศึกษาด้วยความระมัดระวังเนื่องจากมีความไม่แน่นอน ความเสี่ยงจากอคติ และความแตกต่างของแต่ละผลการศึกษาที่ไม่สามารถอธิบายได้ ปัจจุบันยังคงต้องการการศึกษาในแต่ละกลุ่มประชากรโดยมีขนาดของประชากรที่เหมาะสม และการติดตามเพื่อที่จะเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ IGRA กับ TST ในการทำนาย active TB ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อวัณโรค

จากการทบทวนอัตราส่วนของบุคลากรทางการแพทย์ที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง (LTBI) ขึ้นอยู่กับแต่ละการศึกษาว่าใช้ชนิดของการทดสอบใดโดยถ้าใช้ IGRA จากข้อมูลพบผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในบุคลากรทางการแพทย์ไทยร้อยละ 19-20^(15, 16) ถ้าวินิจฉัย LTBI ด้วยวิธี TST จะพบผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงไทยร้อยละ 38-66^(16, 17) โดยบุคลากรทางการแพทย์ไทยติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในอัตรา 2.2-9.3 รายเมื่อสังเกต 100 คนเป็นเวลา 1 ปี^(17, 18) จากอัตราการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงที่มีเป็นจำนวนมากในบุคลากรทางการแพทย์ทำให้เน้นย้ำความสำคัญของการตรวจคัดกรองผู้ติด

เชื้อวัณโรคระยะแฝงและให้การรักษาเพื่อที่จะป้องกันการเกิดอาการของวัณโรคในกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งจากการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้พบว่ายังไม่มีการศึกษาใดที่มุ่งเน้นการติดเชื้อวัณโรคในนิสิตแพทย์และใช้การทดสอบ TST ร่วมกับ QFT-Plus เพื่อหาความชุกของการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในกลุ่มนี้

สำหรับนิสิตแพทย์ชั้นคลินิก มักมีการสัมผัสอย่างใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคขณะฝึกปฏิบัติงานในชั้นคลินิก⁽¹⁹⁾ โดยจากการศึกษาในนิสิตแพทย์ที่ประเทศบราซิลและอเมริกาที่มีความชุกของผู้ติดเชื้อวัณโรคในประชากรต่ำพบว่า TST conversion rate ระหว่างร้อยละ 3.4 ถึง 18.1^(20, 21) ความเสี่ยงจะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อผ่านการปฏิบัติงานทางคลินิกในหอผู้ป่วย และนิสิตในปีสุดท้ายที่ฝึกปฏิบัติงาน^(20, 22) โดยสาเหตุอาจเกิดจากการปฏิบัติตัวหรือการใส่อุปกรณ์ป้องกันที่ไม่เหมาะสมของนิสิต และการขาดความรู้เรื่องกลไกการแพร่กระจายของเชื้อวัณโรค⁽²³⁾

นอกจากนี้ Khawcharoenporn และคณะ⁽¹⁶⁾ ยังมีการศึกษาแบบตัดขวางเพื่อดูประสิทธิภาพของการทดสอบหาผู้ติดเชื้อวัณโรคแฝงโดยใช้ TST และ QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test (QFT-IT) ในบุคลากรทางการแพทย์ 260 คนที่ทำงานในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ โดยอายุการทำงานเฉลี่ยอยู่ที่ 5 ปี โดยทุกคนที่เข้าร่วมการศึกษาจะถูกทำการทดสอบด้วย TST และ QFT-IT ในระหว่างการตรวจสุขภาพประจำปี พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ TST และระดับ QFT-IT ไปด้วยกันเพียงเล็กน้อย โดยบุคลากรทางการแพทย์ร้อยละ 38 มีปฏิกิริยา TST เป็นบวก ในขณะที่ ร้อยละ 30 ให้ผล QFT-IT เป็นบวก ถ้าพิจารณาโดยใช้ QFT-IT เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงพบว่าค่า cut-off ที่เหมาะสมของ TST ที่นำมาใช้คือตั้งแต่ 13 มิลลิเมตรขึ้นไปถึงมีความเหมาะสม โดยมีค่าความไว 71% ค่าความจำเพาะ 70% พบผลบวกสูง 30% ผลลบสูง 29% โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบผลบวกสูงของ TST คือการเคยมีประวัติทำ TST มาก่อน

จากการศึกษานี้ได้สรุปว่า QFT-IT อาจจะเป็นการทดสอบหาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงที่ดีกว่า TST ในบุคลากรทางการแพทย์ที่เคยทำ TST มาก่อน โดยในสถานการณ์ที่ไม่มีชุดทดสอบ QFT-IT สามารถใช้ TST มาประเมินการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงได้ โดยต้องปรับใช้ cut-off ที่เหมาะสม⁽¹⁶⁾ ซึ่งข้อจำกัดของการศึกษานี้อยู่ที่ประชากรเป้าหมายเป็นบุคลากรในโรงพยาบาลที่ทำงานมาหลายปีแล้วอาจไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับกลุ่มนิสิตแพทย์ชั้นปรีคลินิก และคลินิกที่สัมผัสผู้ติดเชื้อวัณโรคเป็นระยะเวลาไม่นาน

จากการค้นหาวรรณกรรมเพิ่มเติมพบว่าการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ TST และ IGRA ในการค้นหาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงส่วนใหญ่มักมาจากประเทศที่มีความชุกของวัณโรคต่ำ⁽⁶⁾ ในประเทศแถบเอเชียที่มีการศึกษาความสอดคล้องกันระหว่างการทดสอบ TST และ IGRA พบว่าไม่ดีนักและขึ้นอยู่กับ cut-off ของขนาดที่ใช้ใน TST ของแต่ละการศึกษา⁽¹⁶⁾ โดยปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดความไม่สอดคล้องกันระหว่าง 2 วิธีการทดสอบคือการได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อนทำให้ TST เกิดผลบวกลดลง⁽²⁴⁾ ในหลายการศึกษาเพื่อค้นหาวัณโรคระยะแฝงในบุคลากรทางการแพทย์ส่วนใหญ่เกิดผลบวกจากการทดสอบ TST สูงกว่าผลบวกจากการทดสอบ IGRA ทำให้เป็นที่สงสัยว่าการทดสอบ TST อาจทำให้เกิดผลบวกลงในบุคลากรทางการแพทย์เพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะถ้าใช้ cut-off ต่ำที่ 10 มิลลิเมตรตามคำแนะนำของ ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งสหรัฐอเมริกา (CDC) ในบุคลากรทางการแพทย์ พบว่ายิ่งเพิ่มผลบวกลงมากยิ่งขึ้นในประเทศที่มีอัตราการฉีดวัคซีนบีซีจีสูง ในขณะที่ถ้าใช้ cut-off ที่สูงเกินไปเช่น 15-18 มิลลิเมตรจะทำให้ TST เกิดผลบวกลงมากยิ่งขึ้น และไม่เหมาะสมที่จะนำไปใช้ในประเทศที่มีอัตราการฉีดวัคซีนบีซีจಿನ้อย หรือในบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับวัคซีนบีซีจีมาเป็นเวลานานแล้ว⁽¹⁶⁾ ดังนั้นการหา cut-off ที่เหมาะสมในช่วงอายุและประชากรที่สนใจจึงเป็นสิ่งจำเป็น

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา (Study population)

นิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 4 และปีที่ 6 ที่กำลังศึกษาในคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยปีการศึกษา พ.ศ. 2563 โดยเก็บข้อมูลระหว่าง เดือนพฤศจิกายน 2563 ถึง เดือนมีนาคม 2564 สาเหตุที่เลือกนิสิตแพทย์ชั้นปีดังกล่าว เนื่องจาก นิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 4 เป็นกลุ่มประชากรนิสิตแพทย์ที่เพิ่งจบการศึกษาแพทยศาสตร์ในชั้นปริชานยังไม่มีโอกาสสัมผัสกับผู้ป่วยใกล้ชิด และสภาพแวดล้อมภายในโรงพยาบาล เพื่อนำมาเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากร นิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 6 ซึ่งผ่านการปฏิบัติงานในโรงพยาบาลและสัมผัสผู้ป่วยมาเป็นเวลานานกว่า 2 ปี

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Eligibility criteria)

1. อายุมากกว่า 18 ปีบริบูรณ์
2. เป็นนิสิตแพทย์คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ศึกษาอยู่ในชั้นปีที่ 4 และ ชั้นปีที่ 6 ในปีการศึกษา 2563
3. ไม่เคยรับการตรวจ Tuberculin skin test หรือ IFN- γ ภายใน 12 เดือนก่อนเริ่มทำการทดสอบ
4. สุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง ไม่มีอาการที่เข้าได้กับวัณโรค
5. ผู้เข้าร่วมวิจัยร่วมมือ และปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้หญิงที่ตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร เนื่องจากไม่มีข้อมูลของความปลอดภัยของการใช้น้ำยาทดสอบ TST เพียงพอในประชากรกลุ่มดังกล่าว

2. มีประวัติเป็นวัณโรค เคยเป็นวัณโรค หรือกำลังรับยาเพื่อรักษาวัณโรคในปัจจุบัน เนื่องจากจะทำให้เกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังจากการทดสอบ TST รุนแรงกว่าปกติ หรือทำให้การแปลผล TST และ QFT-Plus ผิดพลาดได้
3. ผู้ที่มีภาวะเจ็บป่วยฉับพลัน หรือมีโรคประจำตัวที่ส่งผลต่อการตรวจวินิจฉัยด้วย TST และ IFN- γ เนื่องจากจะลดการตอบสนองของการทดสอบทำให้แปลผลผิดพลาดได้
4. ผู้ที่ทานยากดภูมิต้านทาน (Immunosuppressive drug) เช่น Steroid เนื่องจากจะลดการตอบสนองของการทดสอบ TST ทำให้แปลผลผิดพลาดได้
5. ผู้ที่ปฏิเสธที่จะเข้าร่วมการศึกษา

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample technique)

Target population นิสิตแพทย์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยชั้นปี 4 และ นิสิตแพทย์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยชั้นปี 6

Sample population นิสิตแพทย์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยชั้นปี 4 และ นิสิตแพทย์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยชั้นปี 6 ทุกคนทั้ง 2 ชั้นปีที่สมัครใจเข้ารับการทดสอบ

ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร หาความแตกต่างของอัตราส่วน 2 อย่าง ที่เป็นอิสระต่อกัน (Test of difference in 2 independent proportions) เนื่องจากผลลัพธ์ที่ได้เป็นค่าความชุกของประชากร 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน

Testing 2 independent proportion

$$n_1 = \left[\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\bar{p}\bar{q}\left(1+\frac{1}{r}\right)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

p_1 = ความชุกของนิสิตแพทย์ชั้นปี 6
ที่เป็นผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง

p_2 = ความชุกของนิสิตแพทย์ชั้นปี 4
ที่เป็นผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง

(r) หรือ ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ = 1

$$r = \frac{n_2}{n_1}, q_1 = 1 - p_1, q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าจากการศึกษาโดย Nonghanphithak และคณะ⁽¹⁵⁾ กับ Khawcharoenporn และคณะ⁽¹⁶⁾ พบว่าความชุกของการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง (LTBI) ในนิสิตแพทย์ชั้นปี 4 อยู่ที่ร้อยละ 8 และเพิ่มเป็นร้อยละ 16.9 ในชั้นปีที่ 6 เมื่อทดสอบด้วย QFT-IT นอกจากนี้บุคลากรทางการแพทย์โดยทั่วไปเมื่อทดสอบหาความชุกของ LTBI ด้วย QFT-IT พบว่าอยู่ที่ร้อยละ 20 ซึ่งมากกว่าประชากรทั่วไป 2 เท่า และจากการทบทวนวรรณกรรมจากการศึกษาแบบเป็นระบบโดย Joshi และคณะ⁽²⁵⁾ พบว่า ในประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลางรวมถึงประเทศไทย พบว่าความเสี่ยงของการเกิด LTBI ในบุคลากรทางการแพทย์อยู่ที่ ร้อยละ 0.5 ถึง ร้อยละ 14.3 ต่อปี อีกทั้งมีการศึกษารวบรวมข้อมูลที่ยังไม่ได้ตีพิมพ์ของ รศ.(พิเศษ) นพ. กำพล สุวรรณพิมลกุล พบว่าในประชากรทั่วไปมีความชุกของ LTBI จากการทดสอบด้วย QFT-IT ประมาณร้อยละ 10 ดังนั้นจึงกำหนดให้ความชุกของ LTBI ในนิสิตแพทย์ ชั้นปี 4 ที่เพิ่งขึ้นเรียนชั้นคลินิกที่ร้อยละ 10 และนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 6 ที่ผ่านการขึ้นชั้นคลินิกมาเป็นเวลาเกิน 1 ปี อยู่ที่ร้อยละ 20

ดังนั้นจึงกำหนดให้ $p_1 = 0.2, p_2 = 0.1$

Alpha = 0.05 (95% confidence interval)

Beta = 0.2 (power 80%)

จะได้ค่า n ในแต่ละกลุ่ม 199 คน

การสังเกตและการวัด (Observations and Measurement)

ตัวแปรอิสระคือ ชั้นปีของนิสิตแพทย์ ปี 4 หรือ ปี 6

ตัวแปรตามคือ ความชุกของ LTBI ในแต่ละกลุ่มที่ได้จากการทดสอบด้วยวิธี TST และ QFT-Plus assay

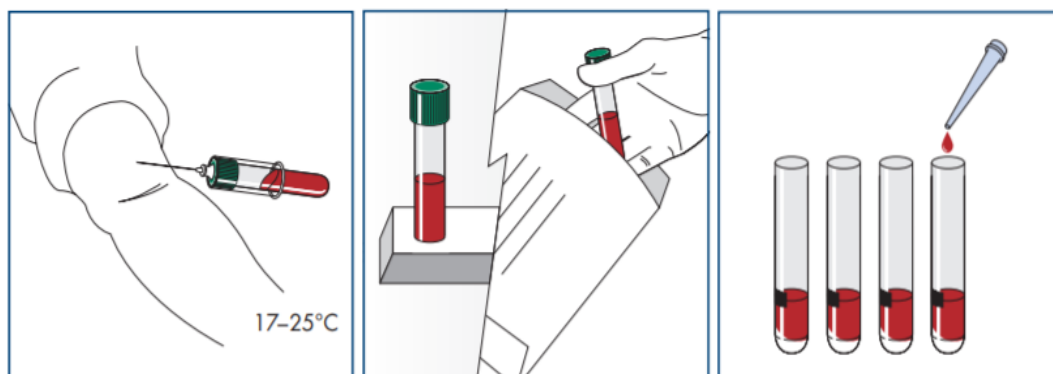
ตัวแปรที่ควบคุมคือ ชนิดของสาร Purified Protein Derivative of Tuberculin (TB-PPD) ที่ใช้ทำ TST ในการศึกษา (TB-PPD, Beijing Sanroad biological products co., Ltd), ปริมาณ TB-PPD ที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 0.1 ml ซึ่งประกอบไปด้วย tuberculin 2 unit, บริเวณที่ทำ TST ต้องแขนด้านซ้าย, ชุดทดสอบหาปริมาณสารอินเทอร์เฟอรอนแกมมา (IGRA) โดยใช้ชุดตรวจ QuantiFERON®-TB Gold In-Tube

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูล, แบบสอบถาม, หนาตรอยยูนบริเวณต้นแขน, เครื่องมือไม้บรรทัดที่ใช้วัดขนาดรอยยูน, อุปกรณ์ในการทำ ELISA, QuantiFERON-TB Gold Plus Analysis Software เพื่อแปลผลการทดสอบ

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ขอใบรับรองจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัย คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ขออนุญาตทำวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จากผู้อำนวยการโรงพยาบาล
3. ขอความร่วมมือในการประชาสัมพันธ์ประกาศหาอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยไปยังหัวหน้าชั้นปีของประชากรเป้าหมาย โดยวิธีแจกใบประกาศ และเบอร์โทรติดต่อสำหรับผู้สนใจเข้าร่วมวิจัย
4. นิสิตแพทย์ที่ให้ความสนใจเข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการประเมินตาม inclusion และ exclusion นิสิตที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษาจะได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมงานวิจัย
5. นิสิตแพทย์ทุกคนจะได้รับข้อมูล รายละเอียดของงานวิจัย ได้แก่ ที่มาของการศึกษา วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา ความเสี่ยงและประโยชน์ที่นิสิตจะได้รับ รวมถึงเปิดโอกาสให้ซักถามข้อสงสัย หรือยกเลิกการเข้าร่วมวิจัยโดยสมัครใจ
6. ให้ความเวลาในการตัดสินใจของอาสาสมัครโดยอิสระ โดยอาสาสมัครที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการจะสามารถมาพบผู้วิจัยได้ตามวันเวลาที่นัดหมาย
7. ขอความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา โดยให้มีการเซ็นลายมือชื่อเป็นลายลักษณ์อักษรในหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Consent form แนบท้ายเอกสาร)
8. ให้ผู้เข้าร่วมกรอกข้อมูลพื้นฐานประวัติ ตามแบบบันทึกข้อมูล โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลต่างๆ จะเป็นความลับ และจะเผยแพร่เฉพาะส่วนที่เป็นผลสรุปงานวิจัย
9. นัดหมายเวลาตรวจผ่านช่องทางออนไลน์
10. การตรวจตามวันที่นัดหมาย นิสิตที่เข้าร่วมโครงการจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อหา LTBI จากระดับ IGRA โดยใช้วิธี QFT-Plus โดยนักเทคนิคการแพทย์จะเจาะเก็บเลือดประมาณ 5 มิลลิลิตร ใส่ Lithium Heparin tube 2 หลอด โดยเลือดที่เจาะจะถูกส่งตรวจวิเคราะห์ที่ห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยา ฝ่ายจุลชีววิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์


ภาพที่ 1 ขั้นตอนการตรวจหาสารอินเทอร์เฟอรอนแกมมาในเลือดด้วยวิธี QFT-Plus ⁽¹⁾



11. นิสิตอาสาสมัครบางส่วนจะได้รับการนัดมาทดสอบ TST ที่ผิวหนังหลังจากเจาะเลือด ใช้วิธี Mantoux technique ที่ต้นแขนด้านซ้ายช่วงกลางแขนด้านใน โดยการฉีด tuberculin unit 0.1 มิลลิลิตร (TB-PPD, Beijing Sanroad biological products co., Ltd), ซึ่งประกอบไปด้วย 2 ยูนิตของโปรตีนบริสุทธิ์

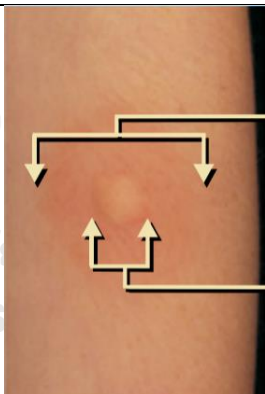

ตารางที่ 2 แสดงขั้นตอนการทำการทดสอบ TST ทางผิวหนัง(Mantoux Tuberculin test) ⁽²⁶⁾

<p>1. เลือกตำแหน่งและทำความสะอาดบริเวณที่จะทำการทดสอบ</p> <ul style="list-style-type: none"> - เลือกบริเวณใต้ข้อพับศอก 2-4 นิ้ว - วางแขนบนพื้นผิวที่รองรับ โดยหงายส่วนท้องแขนขึ้นด้านบน - เลือกบริเวณที่ไม่มีสิ่งกีดขวางต่อการทำการทดสอบ หรือการอ่านผลเช่น ไม่เลือกบริเวณที่มีแผลหรือแผลเป็น - ทำความสะอาดโดยใช้สำลีชุบแอลกอฮอล์ 	
<p>2. เตรียมฉีดยา</p> <ul style="list-style-type: none"> - ตรวจสอบวันหมดอายุของน้ำยา TST - การเลือกกระบอกฉีดยาแนะนำ insulin syringe ขนาด 50 IU หรือ 100 IU โดยดูดน้ำยา 0.1 ml (2 tuberculin units) of Purified Protein Derivative of Tuberculin ((TB-PPD, Beijing Sanroad biological products co., Ltd) โดยใช้เข็มสั้น 	
<p>3. ฉีดน้ำยา tuberculin</p> <ul style="list-style-type: none"> - ฉีดน้ำยาเข้าๆ โดยให้เข็มทำมุม 5-15 องศา กับผิวหนัง - โดยขณะฉีดควรเห็นปลายเข็มอยู่ที่ชั้นผิวหนัง - หลังจากฉีดน้ำยา สามารถเห็นตุ่มแข็งซีด บริเวณปลายเข็ม 	

<p>4. หลังฉีดต้องพบตุ่มขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 6-10 mm ถ้าไม่พบควรทำการทดสอบซ้ำอีกครั้งบริเวณอื่นโดยห่างจากบริเวณที่ทดสอบครั้งแรกอย่างน้อย 2 นิ้ว</p>	
---	--

12. ผู้รับการทดสอบจะมาอ่านผลที่ 48 และ 72 ชั่วโมงโดยผู้ทำการศึกษาโดยวัดขนาดรอยนูนขึ้นมาและถ่ายรูปบริเวณที่ทำการทดสอบไว้ทุกครั้ง โดยความสมัครใจ เจ้าหน้าที่พยาบาล ที่ทำการทดสอบ TST แก่นิสิตแพทย์ เป็นพยาบาลวิชาชีพที่มีประสบการณ์ และความชำนาญในการทำ TST โดย คณะผู้วิจัยจะตรวจสอบถึงเทคนิคและวิธีการทำการทดสอบอีกครั้งก่อนเริ่มโครงการเพื่อให้ทำการทดสอบได้อย่างถูกต้องและเป็นไปในแนวทางเดียวกัน

ตารางที่ 3 แสดงขั้นตอนการอ่านผลการทดสอบ TST

<p>1. ตรวจสอบบริเวณที่ฉีดน้ำยา</p> <ul style="list-style-type: none"> - สามารถมองเห็นได้ชัดเจน ในสถานที่ ที่มีแสงสว่างเหมาะสม - โดยการวัดจะไม่วัดบริเวณผิวหนังที่มีความแดง - วัดบริเวณรอยนูนที่เป็นตุ่มแข็งและมีขอบชัดเจน 	
<p>2. การคลำบริเวณตุ่มนูน</p> <ul style="list-style-type: none"> - ทำโดยใช้ปลายนิ้วหาขอบของตุ่มนูน 	

<p>3. ใช้ไม้บรรทัดในการอ่านผล ขนาดของตุ่มนูน โดยการใช้ปากกาวงรอบขอบนูน แล้ววัดบริเวณส่วนกว้างที่สุดของวง</p>	
<p>4. การแปลผล</p> <ul style="list-style-type: none"> - เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างเป็นนิสิตแพทย์ในประเทศไทย ซึ่งเป็นประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูง ดังนั้นหากตุ่มนูนของ TST มีขนาดตั้งแต่ 10 mm ขึ้นไปแปลผลว่า Positive 	

13. หลังจากที่ถูกเข้าร่วมวิจัยได้รับการทดสอบ TST แล้วจะมีการชี้แจงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้หลังจากทำการทดสอบอีกครั้ง ได้แก่ การเกิดตุ่มน้ำ, มีไข้, ปวดเมื่อยตามตัว, รู้สึกคันบริเวณที่ทำ TST และอื่นๆ

14. ถ้าพบว่าผล TST หรือ QFT-Plus มีผลเป็นบวก จะได้รับการเอ็กรย่ปอดเพื่อคัดกรองหาภาวะวัณโรค และได้รับคำแนะนำเรื่องการรับประทานยา Rifampicin และ Isoniazid เพื่อรักษาภาวะ LTBI ป้องกันการเกิดวัณโรคระยะแพร่กระจายในอนาคต รวมถึงความเสี่ยงที่อาจได้รับเนื่องจากผลข้างเคียงของยา

15. นัดผู้เข้าร่วมการวิจัยมาวัดขนาด TST ที่ 48 และ 72 ชั่วโมง โดยถ้ารอยนูนที่วัดได้มีขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตร จะมีผลเป็นบวก แต่ถ้ารอยนูนที่วัดได้มีขนาดน้อยกว่าน้อยกว่า 10 มิลลิเมตร ผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการทดสอบ TST ครั้งที่สองอีกครั้งที่ 1-5 สัปดาห์ต่อมา หลังจากครั้งแรกเพื่อดู booster phenomenon

16. ในวันที่อาสาสมัครเข้ารับการอ่านผล จะขอให้รายงานผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

17. แจ้งและแปลผลการทดสอบให้อาสาสมัครได้รับทราบ พร้อมทั้งแนะนำการปฏิบัติตัว

18. บันทึกข้อมูลการวิจัยในแบบ Case record form โดยผู้วิจัย

19. ประมวลผลและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

20. รวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ผล

21. รายงานผลการวิจัยในรูปแบบที่เหมาะสม และนำเสนอต่อคณะกรรมการวิจัย

3.3 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลจากการตรวจสุขภาพประจำปีของนิสิตแพทย์ และนัดมาตรวจและแปลผลการทดสอบเพิ่มเติม โดยผู้เก็บข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

จากตัวอย่างนิสิตทั้งหมดที่ประมาณการณ์ไว้ 400 ตัวอย่าง เนื่องจากประเมินว่าความชุกของ LTBI ในนิสิตแพทย์ชั้นคลินิกจะสูงกว่าชั้นปริคลินิก 2 เท่า หรือร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับร้อยละ 10 ในนิสิตแพทย์ชั้นปริคลินิก โดยมีระดับนัยสำคัญที่ $P < 0.05$ และ power 80%

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรม SPSS version 22 (SPSS, Chicago, IL, USA)

ศึกษาข้อมูลความสัมพันธ์ความชุกของ LTBI ในกลุ่มนิสิตแพทย์ 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกันโดยคำนวณ odds ratio จากสมการ logistic regression โดยค่าที่ได้เป็นค่าที่ควบคุมผลจากตัวแปรทุกตัวเรียกว่า Adjusted odds ratio

ศึกษาความสอดคล้องกันระหว่างวิธี TST และ QFT-Plus ในการนำมาวินิจฉัย LTBI โดยใช้สัมประสิทธิ์แคปปา (Cohen's kappa coefficient)⁽²⁷⁾

โดยความสัมพันธ์ระหว่างค่าขนาดของผลการทดสอบผิวหนังด้วย TST และ ค่าผลของ QFT-Plus ซึ่งเป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous data) นำวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วย Pearson correlation coefficient

นอกจากนี้มีการประเมินประสิทธิภาพของ TST เมื่อนำมาเทียบกับ QFT-Plus โดยศึกษาความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และจัดทำ Receiver operating characteristic เพื่อหาขนาด TST ที่เหมาะสมในการนำมาวินิจฉัย LTBI

ข้อมูลที่เป็นตัวแปรเชิงคุณภาพในการศึกษา (Categorical Variable) นำมาเปรียบเทียบกับโดยใช้ Pearson Chi-square analysis หรือ Fisher's exact test

ข้อมูลเชิงปริมาณในการศึกษา (Continuous variable) นำมาเปรียบเทียบกับโดยใช้ Student t test หากข้อมูลแจกแจงปกติ เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย 2 กลุ่ม หรือ Mann-Whitney U test หากข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ เพื่อเปรียบเทียบมัธยฐาน 2 กลุ่ม

ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลของ QFT-Plus ว่าเป็นบวก หรือลบ โดยการใช้ Multivariable logistic regression analysis นำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตาม 1 ตัว ที่มีสองค่า (Dichotomous) กับตัวแปรต้นหลายตัว เพื่อเปรียบเทียบค่า Odds Ratio ระหว่างกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยสาเหตุว่ามีโอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ในเรื่องที่ศึกษาเป็นกี่เท่าของกลุ่มที่ไม่ได้สัมผัสกับปัจจัยสาเหตุ โดยรูปแบบของความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้น และตัวแปรตามเป็นเชิง เหตุ-ผล และเป็นความสัมพันธ์ทางเดียว (unidirectional)



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา (Baseline characteristic)

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของประชากรที่นำมาศึกษาจากเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษาคือนิสิตแพทย์ ชั้นปีที่ 4 และชั้นปีที่ 6 ที่กำลังศึกษาอยู่ที่คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปีการศึกษา 2563 ได้อาสาสมัครทั้งหมดจำนวน 158 คน โดยอายุเฉลี่ยคือ 22.3 ปี อายุต่ำสุดเท่ากับ 21 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 23 ปี เป็นนิสิตแพทย์ปี 4 จำนวน 73 คน คิดเป็นร้อยละ 46.2 และนิสิตแพทย์ปี 6 จำนวน 85 คน คิดเป็นร้อยละ 53.8 เป็นเพศชาย 84 คน คิดเป็นร้อยละ 53.2 มีค่าเฉลี่ย BMI น้อยกว่า 18.5 จำนวน 25 คน คิดเป็นร้อยละ 15.8 และมี 21 คนคิดเป็นร้อยละ 13.3 มีค่า BMI สูงกว่า 25

ร้อยละ 12.7 (20 คน) มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคที่อาศัยอยู่ในบ้านเดียวกัน และร้อยละ 32.3 (51คน) มีประวัติเคยสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคโดยไม่ได้ใส่เครื่องป้องกันที่เหมาะสม ร้อยละ 12.7 (20 ราย) มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคโดยใส่อุปกรณ์ป้องกันที่เหมาะสม เช่น หน้ากาก N95

นิสิตส่วนมากร้อยละ 88 (139คน) จำได้ว่าเคยได้รับวัคซีน BCG ตั้งแต่แรกเกิด และร้อยละ 49.4 (78คน) มีรายได้ของครอบครัวมากกว่า 1 แสนบาทต่อเดือน

ตารางที่ 4 ตารางแสดงจำนวนและร้อยละ ข้อมูลทั่วไป ของนิสิตแพทย์อาสาสมัคร ปี 4 และ ปี6

Characteristic	Medical students (%) (N=158)	Fourth-year students (%) N = 73	Sixth-year students (%) N = 85	p-value
Age (years, years (SD))	22±1	21±1	23±0.5	.000
Male sex	84 (53.2)	39 (53.4)	45 (52.9)	0.952
BMI				0.306
● < 18.5 kg/m ²	25 (15.8)	14 (19.2)	11 (12.9)	
● 18.5-25 kg/m ²	112 (70.9)	52 (71.2)	60 (70.6)	
● >25 kg/m ²	21 (13.3)	7 (9.6)	14 (16.5)	
History of close household tuberculosis contact	20 (12.7)	7 (9.6)	13 (15.3)	0.282

History of contact active TB patients without appropriate protection	51 (32.3)	16 (21.9)	35 (41.2)	0.000
History of contact active TB patients with N95 protective equipment	20 (12.7)	1 (1.4%)	19 (22.4)	0.000
History of BCG vaccination	139 (88)	59 (80.8)	80 (94.1)	0.014
<ul style="list-style-type: none"> ● Vaccinated ● Uncertain 	19 (12)	14 (19.2)	5 (5.9)	
Family income per month (bath)				0.984
<ul style="list-style-type: none"> ● <50,000 ● 50,000-100,000 ● >100,000 	23 (14.6)	11 (15.1)	12 (14.1)	
	57 (36.1)	45.6 (36.5)	31 (36.5)	
	78 (49.4)	36 (49.3)	78 (49.4)	

BMI, Body Mass Index; BCG, Bacillus Calmette-Guerin; TB, Tuberculosis

นอกจากนี้มีนิสิตแพทย์จำนวน 41 คนคิดเป็นร้อยละ 25.9 ที่เข้าร่วมโครงการ ให้ความ
ยินยอมในการตรวจ TST หลังจากการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจ IGRA

4.2 ผลการศึกษาตามวัตถุประสงค์ (Study outcome)

ความชุกของนิสิตที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง (LTBI) จากการทดสอบโดยวิธี QFT-Plus

จากการทดสอบระดับ IGRA โดยใช้วิธี QFT-Plus จะแปลผลว่านิสิตมีภาวะ LTBI โดยให้ระดับ IFN- γ ในหลอดทดลอง เมื่อเทียบกับหลอดควบคุม มีค่า 0.35 IU/ml ขึ้นไป พบว่า จากนิสิตจำนวน 158 คน มีนิสิต จำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 6.3 ให้ผลเป็นบวก

เมื่อพิจารณาแยกชั้นปีพบว่า จากนิสิตชั้นปีที่ 6 ที่เป็นอาสาสมัคร จำนวน 85 คน พบว่ามี 8 คน คิดเป็นร้อยละ 9.4 ให้ผลบวก และอีก 77 คนคิดเป็นร้อยละ 90.6 ให้ผลเป็นลบ นอกจากนี้ นิสิตชั้นปีที่ 4 ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 71 ราย มีนิสิต จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.7 ให้ผลบวก และ 71 คน คิดเป็นร้อยละ 97.3 ให้ผลลบ

เมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคแฝง โดยการวิเคราะห์พหุตัวแปรของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ (Multivariate Analysis) ยังไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคแฝงในนิสิตที่มีนัยยะสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคแฝงในนิสิต

Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	P value	aOR	95%CI	P value
Year of medical school (4 vs 6)	3.69	0.75-17.96	0.1	2.92	0.53-16.1	0.22
Gender (male vs female)	1.28	0.3-5.48	0.73			
BMI	0.5	0.16-1.58	0.24			
History of BCG	2.56	0.45-14.63	0.29			
History of household TB contacts	1.07	0.19-6.08	0.94			
History of occupational TB exposure without PPE	2.98	0.68-13.12	0.15	1.4	0.58-3.52	0.45

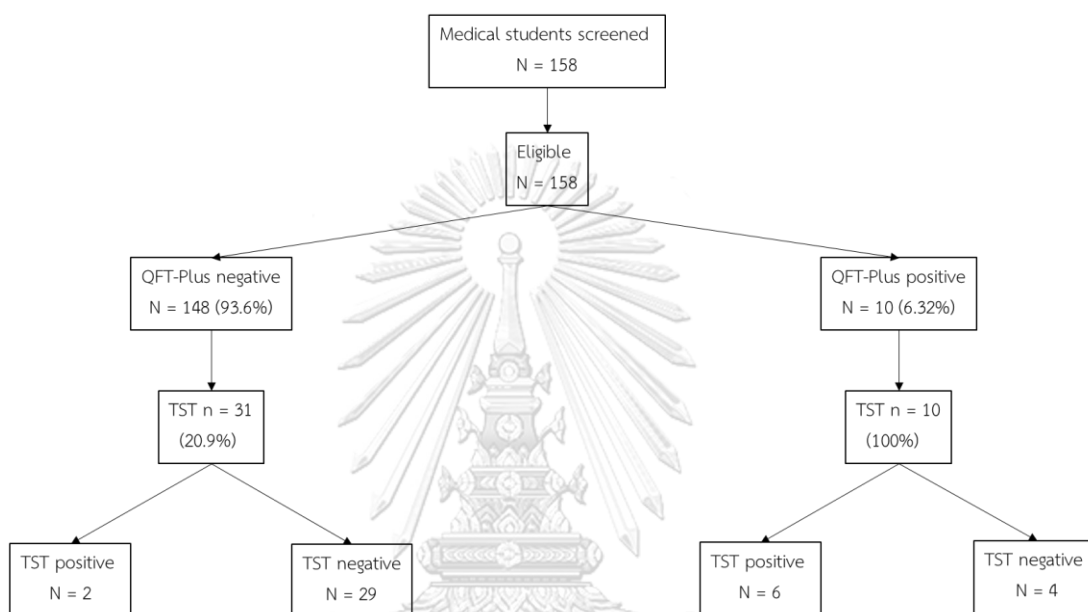
QFT-Plus, QuantiFERON-TB Gold Plus; BMI, Body Mass Index; BCG, Bacillus Calmette-Guerin; PPE, Personal protective equipment

เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการทดสอบ TST กับการทดสอบ QFT-Plus

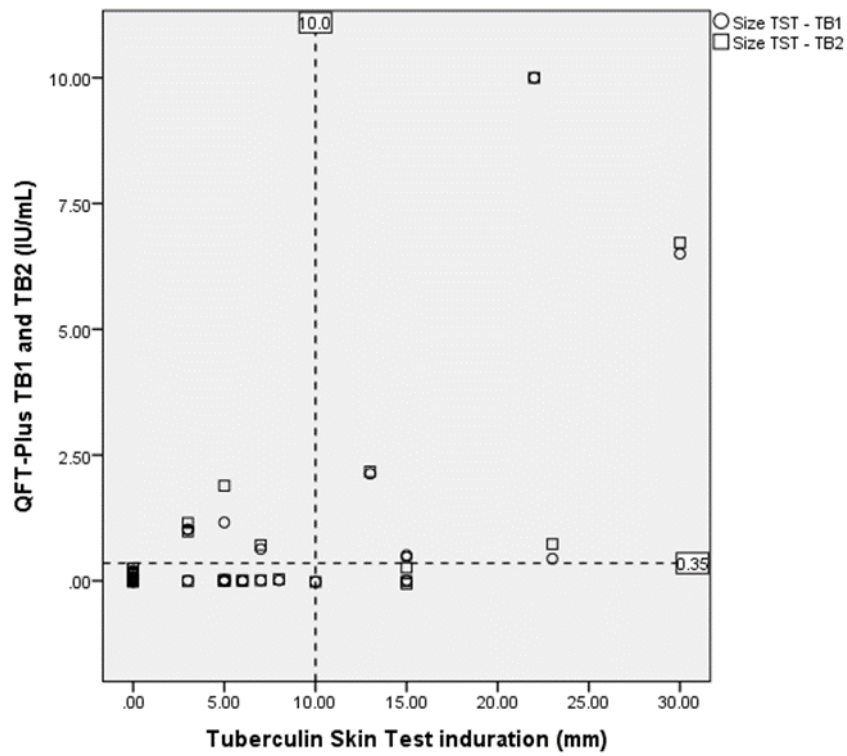
จากนิสิตที่เข้าร่วมการศึกษานี้จำนวน 158 คน พบว่ามีนิสิตกลุ่มย่อย 41 คน คิดเป็นร้อยละ 25.9 ยินยอมทำการทดสอบ โดยในกลุ่มอาสาสมัครที่มีผล IGRA เป็นบวกทั้งหมด 10 ราย ทั้ง 10 ราย

ยินยอมเข้ารับการตรวจ TST ในขณะที่กลุ่มอาสาสมัครที่มีผล IGRA เป็นลบ 148 ราย มี 31 รายคิดเป็นร้อยละ 20.9 ยินยอมเข้ารับการตรวจ TST โดยมีนิสิตแพทย์จำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 60 ให้ผลบวกจากการทดสอบทั้ง 2 ชนิด ดังแสดงตาม ภาพที่ 3 โดยพบว่าเมื่อใช้ จุดตัดเป็นบวกที่ ≥ 10 mm พบความไม่สอดคล้องกันระหว่าง 2 การทดสอบ 6 ตัวอย่าง ดังตารางที่ 6

ภาพที่ 2 แสดงจำนวนนิสิตทั้งหมดที่เข้าร่วมโครงการวิจัย และผลการทดสอบหา LTBI โดยวิธี QFT-Plus และ TST



ภาพที่ 3 Scatter plot ของการตอบสนองของ TST และ QFT-Plus ในนิสิตแพทย์ เส้นประแนวนอนแสดงจุดตัดที่ 0.35 IU/ml ของระดับ interferon-gamma

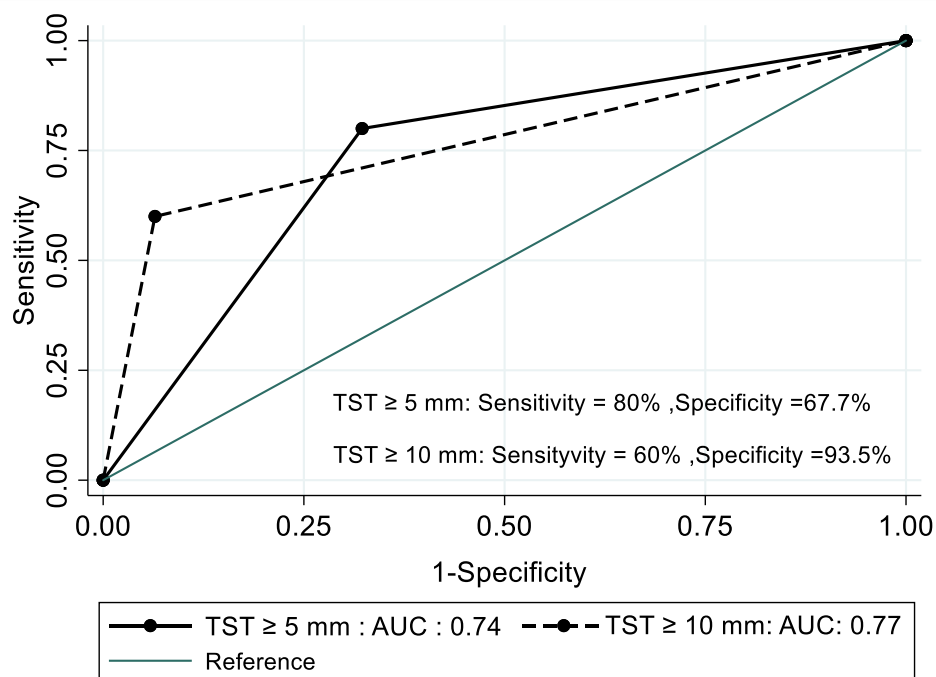


ตารางที่ 6 แสดงความสอดคล้องของผลการทดสอบ TST ที่จุดตัดเป็นบวกที่ ≥ 10 mm และ QFT-Plus ในนิสิตอาสาสมัครจำนวน 41 ราย

Results		N = 12	TST size (mm)	TB1 (IU/ml)	TB2 (IU/ml)
TST	QFT-Plus				
Reactive	Positive	6	23	0.44	0.73
			30	6.5	6.72
			15	0.47	0.26
			15	0.51	-0.06
			22	>10	>10
			13	2.13	2.17
Reactive	Negative	2	10	-0.02	-0.02
			15	0.01	-0.01
Non-reactive	Positive	4	7	0.63	0.71
			3	1.02	1.15
			3	1.02	1.15
			5	1.16	1.89
Non-reactive	Negative	29	-	-	-

TST, Tuberculin skin test positive cut-off ≥ 10 mm.; QFT-Plus, QuantiFERON-TB Gold Plus; TB1, TB Antigen Tube1 contains CD4 T cell stimulating ESAT-6 and CFP-10 antigens; TB2, TB Antigen Tube 2 contains the same CD4 antigens of TB1 and proprietary CD8 antigens.

ภาพที่ 4 Receiver Operating Characteristics (ROC) Curve ของ TST โดยการใช้ผล QFT-Plus เป็นตัวอ้างอิงสำหรับการวินิจฉัยวัณโรคระยะแฝง



เมื่อใช้ QFT-Plus เป็นการศึกษาอ้างอิงสำหรับการวินิจฉัย LTBI โดยใช้ จุดตัดการทดสอบ TST ที่ 10 มิลลิเมตร ขึ้นไป พบว่าค่าความไวของการทดสอบ TST อยู่ที่ 60% และ ความจำเพาะ 93.6% โดยค่าทำนายผลบวก (PPV) 9.3% และค่าทำนายผลลบ 97.2% ดังตารางที่ 7 โดยเมื่อพิจารณา ROC curve (Receiver operating characteristic curve) ของการทดสอบ TST เทียบกับ QFT-Plus พบว่า มีค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) 0.9 [95%CI 0.78-1; P = 0.01] และ จุดตัดที่เหมาะสมของ TST ในการนำมาใช้ตรวจคัดกรองประชากรกลุ่มนิสิตคือ ≥ 5 mm. โดยมีค่าความไวร้อยละ 80 และค่าความจำเพาะร้อยละ 67.7 เมื่อวัดค่าความสอดคล้อง (Level of agreement) พบว่าเมื่อใช้จุดตัดที่ ≥ 10 mm มีค่า kappa = 0.57 เป็นค่าความสอดคล้องระดับปานกลาง (moderate agreement) แต่เมื่อใช้จุดตัดที่ ≥ 5 mm มีค่า kappa = 0.38 ซึ่งเป็นค่าความสอดคล้องระดับพอใช้ (fair agreement) ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ TST ในการนำมาวินิจฉัย LTBI เมื่อเปรียบเทียบกับ การทดสอบ TST โดยใช้จุดตัด ≥ 5 mm และ ≥ 10 mm ตามลำดับ

Parameter %	TST cut-off reactivity (mm)	
	≥ 5 mm (95% CI)	≥ 10 mm (95% CI)
Sensitivity	80 (44.4-97.5)	60 (26.2-87.8)
Specificity	70 (80.6-85.4)	93.6 (78.6-99.2)
Positive predictive value	15.2 (8.73-25.15)	9.3 (2.2-39)
Negative predictive value	98.1 (93.7-99.5)	97.2 (94.2-98.7)
Accuracy	70.6 (54.1-83.9)	91.4 (78.4-97.9)
Agreement	0.38	0.57



บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล และเปรียบเทียบกับการศึกษาที่คล้ายคลึงกัน

จากการศึกษานี้พบว่า ข้อมูลพื้นฐานของนิสิตที่เข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ เพศ ดัชนีมวลกาย ประวัติการสัมผัสผู้ป่วยวัณโรคในที่อยู่อาศัย ประวัติการได้รับวัคซีน BCG และ รายได้ต่อครอบครัวใน นิสิตแพทย์ทั้ง 2 ชั้นปีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ อายุเฉลี่ย และประวัติการสัมผัส ผู้ป่วยวัณโรคทั้งที่ใส่และไม่ใส่อุปกรณ์ป้องกันมีสูงกว่าในนิสิตแพทย์ชั้นปี 6 อย่างมีนัยยะสำคัญ ซึ่งเป็น เรื่องปกติเนื่องจากนิสิตแพทย์ชั้นปี 6 ผ่านประสบการณ์การปฏิบัติงานบนหอผู้ป่วยมากกว่านิสิต แพทย์ชั้นปีที่ 4 ถึง 2 ปี

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่มีการนำชุด QFT-Plus มาใช้ในการ วินิจฉัยวัณโรคระยะแฝงเปรียบเทียบระหว่างนิสิตแพทย์ชั้นปี 6 ที่ผ่านการเรียนการสอนชั้นคลินิกใน โรงพยาบาลมาแล้วเป็นระยะเวลา 2 ปีกับนิสิตแพทย์ชั้นปี 4 ที่ยังไม่ได้ปฏิบัติงานในโรงพยาบาล พบว่าร้อยละ 6.3 ของนิสิตทั้งหมดให้ผลบวกจากการทดสอบ QFT-Plus โดยนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 4 มีความชุกร้อยละ 2.7 และนิสิตแพทย์ปีที่ 6 มีความชุกร้อยละ 9.4 เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาความ ชุกของวัณโรคระยะแฝงของนิสิตแพทย์ไทยที่มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์⁽¹¹⁾ โดยใช้วิธี QFT-IT รุ่นเดิม เมื่อ พ.ศ. 2557 พบว่ามีความชุกโดยรวมใกล้เคียงกันที่ร้อยละ 10 โดย และใกล้เคียง เมื่อเปรียบเทียบกับ การศึกษานิสิตแพทย์ในประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูงปานกลาง เช่น ประเทศเกาหลีใต้ พ.ศ. 2554 (ขณะนั้นมีความชุกของวัณโรค 80.7 ต่อประชากร 1 แสนราย) ที่ร้อยละ 5.2⁽²⁸⁾ และเมื่อเทียบกับ การศึกษาที่ประเทศมาเลเซีย⁽²⁹⁾ ซึ่งมีความชุกของวัณโรคปานกลาง (92 ต่อประชากร 1 แสนราย) พบว่านิสิตแพทย์ชั้นปีคลินิกไม่พบผู้เป็นวัณโรคระยะแฝงเมื่อตรวจด้วยวิธี QFT-Plus แต่ในนิสิต แพทย์ชั้นปี 5 ที่ผ่านการปฏิบัติงานในโรงพยาบาลพบความชุกของนิสิตที่เป็นวัณโรคระยะแฝงร้อยละ 8 เมื่อเปรียบเทียบความชุกกับการศึกษาในนิสิตแพทย์ประเทศเคนย่า⁽³⁰⁾ ซึ่งเป็นประเทศที่มีความ ชุกของวัณโรคสูงคล้ายประเทศไทย พบว่ามีความชุกสูงร้อยละ 24.9 ซึ่งสูงกว่าที่พบจากการศึกษานี้ มาก

เมื่อศึกษาวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงจากการศึกษานี้ ไม่ พบว่ามีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์กับการเป็นวัณโรคระยะแฝงของนิสิตแพทย์อย่างมีนัยยะสำคัญทาง สถิติ ดังตารางที่ 5 ต่างจากการศึกษาก่อนหน้า^(11, 28, 29) ที่พบว่าประวัติการสัมผัสผู้ป่วยวัณโรค การ เป็นนิสิตชั้นปีที่ 6 และการทำงานบนหอผู้ป่วยวัณโรคเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเป็นวัณโรคระยะแฝง เนื่องจากจำนวนประชากรของการศึกษานี้ น้อย จึงไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของปัจจัย เสี่ยงต่างๆได้ แต่จากการศึกษานี้พบว่าค่าความชุกของนิสิตชั้นปีที่ 6 และชั้นปีที่ 4 ที่เป็นวัณโรคระยะ

แฝงแตกต่างกันอย่างชัดเจนแม้ว่าความต่างอาจไม่มากพอที่จะมีนัยยะสำคัญทางสถิติแต่ในทางคลินิกยังมีความสำคัญที่จะต้องให้ความสนใจกับวิธีการป้องกันควบคุมการติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจภายในโรงพยาบาลอย่างเคร่งครัดแก่นิสิตที่เข้ามาสู่การทำงานในโรงพยาบาล และการใช้เครื่องป้องกันอย่างเหมาะสม

นอกจากนี้ในการศึกษานี้ได้มีการศึกษาการวินิจฉัยวัณโรคระยะแฝงโดยวิธีการทดสอบทางผิวหนัง (TST ;TB-PPD, Beijing Sanroad biological products co., Ltd) ซึ่งเป็นน้ำยา TB-PPD จากผู้ผลิตใหม่ที่ทางสภาอากาศไทยนำมาใช้แทนขอเวม (PPD-TRC, ของ Chiron, Italy) เนื่องจากปัญหาขาดแคลนน้ำยา TST ทั่วโลก แก่นิสิตแพทย์บางส่วนที่สมัครใจ เพื่อดูความสอดคล้องกันระหว่างการทดสอบ TST และ QFT-Plus โดยในการศึกษานี้มีนิสิตให้ความสนใจทดสอบ TST 41 ราย พบว่าหากต้องการนำ TST มาเป็นเครื่องมือตรวจคัดกรองภาวะ LTBI โดยเทียบผลกับ QFT-Plus พบว่าการใช้จุดตัดขนาดใหญ่ตั้งแต่ 5 มิลลิเมตรขึ้นไปของ TST จะให้ค่าความไวสูงถึงร้อยละ 80 ซึ่งสูงกว่าการใช้จุดตัดตามมาตรฐานที่ 10 มิลลิเมตรขึ้นไปซึ่งมีความไวที่ร้อยละ 60 ในขณะที่ถ้าพิจารณาความสอดคล้องระหว่างทั้ง 2 การทดสอบพบว่าการใช้จุดตัด TST ที่ 10 มิลลิเมตรขึ้นไปให้ความสอดคล้องระดับปานกลาง (moderate agreement) ซึ่งดีกว่าการใช้จุดตัดที่ 5 มิลลิเมตรซึ่งให้ค่าความสอดคล้องระดับพอใช้ (fair agreement) จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าค่าจุดตัดของ TST ในนิสิตแพทย์เพื่อนำมาคัดกรอง อาจต้องมีการศึกษาเพื่อปรับอีกครั้ง เมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าในประเทศไทยพบว่ามีความสอดคล้องกันดีมากระหว่างทั้ง 2 การทดสอบนี้⁽¹⁶⁾ แต่บางการศึกษาความซุกของ LTBI จากการทดสอบโดย TST มีค่าต่ำกว่า หรือสูงกว่าการตรวจด้วย QFT-IT ซึ่งค่าความสอดคล้องนี้มีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาค่อนข้างมากตามแต่ละประเทศ^(28, 31)

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่าการได้รับวัคซีน BCG แต่แรกเกิดจะมีผลกระทบต่อการศึกษาทดสอบ TST เนื่องจากโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบที่ใช้ในน้ำยา TST บางส่วนพบได้ในวัคซีน BCG หรืออาจจะเคยได้รับเชื้อ *Mycobacterium* spp. อื่นในสิ่งแวดล้อม เนื่องจากเป็นการทดสอบที่มีความจำเพาะน้อย จึงอาจทำให้เกิดผลบวกหลงได้⁽³²⁾ และในอาสาสมัครทั้ง 2 ราย มีผลบวกของ TST แต่ QFT-Plus ให้ผลลบ เมื่อทำการซักประวัติและฉายภาพรังสีปอดแล้วไม่พบภาวะวัณโรคที่แสดงอาการ จึงคาดว่าผลบวกที่เกิดขึ้นอาจเป็นผลบวกหลงจากภาวะดังกล่าว หรือเป็นวัณโรคระยะแฝงจริง แต่ผล QFT-Plus เป็นลบ เนื่องจากความไม่แม่นยำของการทดสอบ แต่ถึงอย่างไรก็ตามยังต้องมีการติดตามอาการและคัดกรองภาพรังสีเป็นระยะเพื่อเฝ้าระวังต่อไป

เนื่องจากมีหลายๆภาวะที่สามารถทำให้ผิวหนังลดปฏิกิริยาที่ผิวหนังที่ทำ TST ได้เช่น การติดเชื้อไวรัส ภาวะภูมิคุ้มกันที่ลดลง รวมถึงความผันแปรความคงตัวของน้ำยาตรวจ TST จากการศึกษาพบว่ามีนิสิตจำนวน 3 ราย ที่แม้ว่าได้มาทำการทดสอบ TST ซ้ำครั้งที่ 2 เพื่อดู booster effect แล้วยังพบว่า TST ให้ผลเป็นลบ ในขณะที่ผล QFT-Plus เป็นบวก สาเหตุอาจเกิดจาก

เจ้าหน้าที่พยาบาลผู้ทำ TST ฉีดน้ำยาสิ๊กในชั้นผิวหนังมากเกินไปจึงทำให้สังเกตการเกิดปฏิกิริยาได้ยาก แต่สาเหตุดังกล่าวเป็นไปได้น้อยเนื่องจากเจ้าหน้าที่มีความเชี่ยวชาญ และได้ทำการทดสอบซ้ำถึงสองครั้งยังคงให้ผลเป็นลบ อีกสาเหตุที่เป็นไปได้คือเรื่องความคงตัวหรือประสิทธิภาพของน้ำยา TST ชนิดใหม่ (TST ;TB-PPD, Beijing Sanroad biological products co., Ltd) ที่ทางสภาวิชาชีพได้นำมาทดแทนแบบเดิม และยังไม่มีการตีพิมพ์การศึกษาถึงประสิทธิภาพ ความสอดคล้องของน้ำยาชนิดนี้มาก่อน ในขณะที่การศึกษาเดิมที่มีแสดงความสอดคล้องกันสูงกว่าใช้น้ำยา TST (PPD-TRC, ของ Chiron, Italy) ⁽¹⁶⁾ ส่วนรายชื่อ 4 ที่ผลการทดสอบ TST รอบแรกได้ 5 มิลลิเมตร ไม่สะดวกในการกลับมาติดตามเพื่อทดสอบ booster effect อีกครั้ง ส่วนผู้เข้าร่วมการทดสอบ TST ที่ให้ผลเป็นลบรายอื่นๆ อีก 29 ไม่สะดวกที่จะกลับมาติดตามเพื่อประเมิน booster effect ได้

เนื่องจากจากการศึกษาพบว่าการตรวจ IGRA มีความจำเพาะเหนือกว่าการตรวจ TST จากการศึกษาที่มีความเสี่ยงต่ำมากที่จะเกิดวินิจฉัยในผู้เข้าร่วมการศึกษามีผล IGRA ลบ โดยไม่ขึ้นกับผลของ TST ⁽³³⁾ อย่างไรก็ตามการทดสอบทั้ง TST และ IGRA มี ค่าการทำนายผลบวก (PPV) ต่อการเกิดวินิจฉัยโรคนอนาคตที่น้อยทั้งคู่ แต่มีค่าการทำนายผลลบ (NPV) สูงทั้งคู่ ในประเทศที่มีความชุกของโรคต่ำ โดย IGRA มี NPV ที่สูงกว่า TST ⁽³⁴⁾

5.2 จุดแข็งของงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการทดสอบ QFT-Plus ซึ่งเป็นชุดทดสอบใหม่ครั้งแรก ในสภาพแวดล้อมจริง ขณะทำงานของนิสิตแพทย์ มีการศึกษาการทำ TST ควบคู่ไปด้วยและ ผลการทดสอบความชุกนี้ถึงแม้ว่าจะทำในกลุ่มจำเพาะที่เป็นนิสิตแพทย์ลักษณะโดยทั่วไปไม่แตกต่างจากประชากรโดยทั่วไปในอายุเดียวกันมากนักเนื่องจากการสัมผัสกับผู้ป่วย และสภาพแวดล้อมในโรงพยาบาลน้อย นอกจากนี้งานวิจัยนี้สามารถนำไปต่อยอดเพื่อดูอุบัติการณ์ของโรคในกลุ่มประชากรชุดเดิมใน 2-3 ปีถัดไปหลังจากที่นิสิตได้ขึ้นปฏิบัติงานในโรงพยาบาลแล้ว

5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดในเรื่องของประชากรที่เข้ารับการศึกษาไม่มากนัก เนื่องจากสถานการณ์ระบาดของ COVID-19 ในช่วงเดียวกันทำให้นิสิตแพทย์โดยเฉพาะชั้นก่อนคลินิกต้องศึกษาผ่านระบบทางไกล และชั้นคลินิกบางส่วนมีการจำกัดการเข้าถึง ทำให้อาสาสมัครลดลงเนื่องจากปัญหาเรื่องการเดินทาง โดยเฉพาะอาสาสมัครที่สนใจทำ TST เนื่องจากต้องมาพบผู้วิจัยอย่างน้อย 3-4 ครั้งเพื่ออ่านผล จึงเป็นเหตุให้ไม่สามารถแสดงความแตกต่าง และปัจจัยเสี่ยงของการเกิด LTBI ในนิสิตแพทย์อย่างมีนัยยะสำคัญได้

นอกจากนี้การศึกษานี้มีข้อจำกัดเรื่องการออกแบบให้เป็น prospective study ในประชากรกลุ่มเดียวกันเนื่องจากมีข้อจำกัดด้านระยะเวลาที่ต้องใช้การติดตามเป็นเวลา 2 ปี ซึ่งเกินกรอบเวลาที่วิจัยนี้จะสามารถทำได้

5.4 ข้อเสนอแนะ

หากการศึกษานี้สามารถรวบรวมเป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบสุขภาพประจำปีของนิสิตแต่ละชั้นปี จะทำให้การรวบรวมข้อมูล และการเดินทางเข้าร่วมการศึกษาของอาสาสมัครสะดวกยิ่งขึ้น ทำให้สามารถรวบรวมจำนวนอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการได้มากและอาจเห็นความแตกต่างอย่างมีนัยยะได้

ในอนาคตอาจทำการศึกษาเก็บข้อมูลในประชากรกลุ่มเดิม แบบไปข้างหน้า เพื่อบอกอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสโรคจากในโรงพยาบาลในประชากรกลุ่มเดิมได้ชัดเจนกว่า

5.5 สรุปผล

จากการศึกษานี้พบว่า ความชุกของผู้ติดเชื้อไวรัสโรคแผลงโดยวิธี QFT-Plus ในนิสิตแพทย์ชั้นปี 4 ที่เพิ่งผ่านชั้นปริคินิด ร้อยละ 2.7 ส่วนนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 6 มีความชุกของผู้ติดเชื้อไวรัสโรคระยะแผลงสูงขึ้นเป็นร้อยละ 9.4 ถึงแม้ไม่ต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ แต่ในทางคลินิกมีความแตกต่างอย่างเห็นได้ชัด ดังนั้นการให้ความสำคัญกับการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลจึงเป็นเรื่องสำคัญที่จะต้องให้ความสนใจ ทั้งในด้านการให้ความรู้เพื่อให้นิสิตแพทย์เกิดความตระหนักเข้าใจ ในการป้องกันตนเองอย่างถูกต้อง และในด้านระบบบริหารจัดการด้านการควบคุมและป้องกันการติดเชื้อภายในโรงพยาบาลควรได้รับการปรับปรุงเพื่อลดการแพร่กระจายไวรัสโรคจากผู้ป่วยสู่บุคลากรต่อไป

บรรณานุกรม

1. QIAGEN. QFT-Plus Lithium Heparin Blood collection [Available from: https://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/PROM-8528-001_1096081_TI_OFT-Plus_LithHep_0715.pdf].
2. WHO. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019[Online]. 2019:Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
3. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009;33(5):956-73.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-8.
5. Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):1031-7.
6. Khawcharoenporn T, Apisarnthanasarak A, Sungkanuparph S, Woeltje KF, Fraser VJ. Tuberculin skin test and isoniazid prophylaxis among health care workers in high tuberculosis prevalence areas. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(1):14-23.
7. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539.
8. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):3-20.
9. Silva VM, Cunha AJ, Kritski AL. Tuberculin skin test conversion among medical students at a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(10):591-4.
10. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):15-21.

11. Phetsuksiri B, Sangkitporn S, Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Bunchoo S, Khawcharoenporn T. Quantiferon®-tb gold in-tube test for diagnosing latent tuberculosis infection among clinical-year thai medical students. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2018;49:82-7.
12. Khawcharoenporn T, Apisanthanasarak A, Thongphubeth K, Yuekyen C, Mundy LM. Tuberculin skin tests among medical students with prior bacille-Calmette Guerin vaccination in a setting with a high prevalence of tuberculosis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(7):705-9.
13. Haas MK, Belknap RW. Diagnostic Tests for Latent Tuberculosis Infection. *Clin Chest Med*. 2019;40(4):829-37.
14. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):200.
15. Nonghanphithak D, Reechaipichitkul W, Chaiyasung T, Faksri K. Risk Factors for Latent Tuberculosis Infection among Health-Care Workers in Northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2016;47(6):1198-208.
16. Khawcharoenporn T, Apisanthanasarak A, Sangkitporn S, Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Bunchoo S, et al. Tuberculin Skin Test and QuantiFERON((R))-TB Gold In-Tube Test for Diagnosing Latent Tuberculosis Infection among Thai Healthcare Workers. *Jpn J Infect Dis*. 2016;69(3):224-30.
17. Kiertiburanakul S, Suebsing S, Kehachindawat P, Apivanich S, Somsakul S, Sathapatayavongs B, et al. Five-year prospective study of tuberculin skin testing among new healthcare personnel at a university hospital in Thailand. *J Hosp Infect*. 2012;80(2):173-5.
18. Yanai H, Limpakarnjanarat K, Uthavivoravit W, Mastro TD, Mori T, Tappero JW. Risk of Mycobacterium tuberculosis infection and disease among health care workers, Chiang Rai, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(1):36-45.
19. Turk A, Angst F, Steffen R. Tuberculosis infection notification in Swiss medical students during their clinical electives. *Int J Infect Dis*. 2003;7(4):268-73.
20. Silva VM, Cunha AJ, Oliveira JR, Figueira MM, Nunes ZB, DeRiemer K, et al.

Medical students at risk of nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(5):420-6.

21. Veerer PI, Smith PK, Handy B, Martin SR. Tuberculosis screening on a health science campus: use of QuantiFERON-TB Gold Test for students and employees. *J Am Coll Health*. 2007;56(2):175-80.

22. Hohmuth BA, Yamanija JC, Dayal AS, Nardell E, Salazar JJ, Smith Fawzi MC. Latent tuberculosis infection: risks to health care students at a hospital in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(10):1146-51.

23. Teixeira EG, Menzies D, Comstock GW, Cunha AJ, Kritski AL, Soares LC, et al. Latent tuberculosis infection among undergraduate medical students in Rio de Janeiro State, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(8):841-7.

24. Fox BD, Kramer MR, Mor Z, Preiss R, Rusanov V, Fuks L, et al. The QuantiFERON-TB-GOLD assay for tuberculosis screening in healthcare workers: a cost-comparison analysis. *Lung*. 2009;187(6):413-9.

25. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med*. 2006;3(12):e494.

26. Elimination DoT. Mantoux Tuberculin Skin Test Wall Chart: CDC; 2014 [Available from: <https://www.cdc.gov/tb/education/mantoux/default.htm>].

27. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.

28. Jung DH, Jo KW, Shim TS. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Medical Students in South Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012;73(4):219-23.

29. Abdullah M, Daut U, Daud S, Mohd Romli N, Jalil M, Muhammad N, et al. Latent tuberculosis infection among medical students in Malaysia. 2019;12(4):181-4.

30. Susan O, Marianne M, Andrew A, Noel O, Omu A, Julius O. Latent tuberculosis among household contacts of pulmonary tuberculosis cases in Nairobi, Kenya. *PAMJ*. 2020;37(87).

31. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(1):65-9.

32. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of

the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57(9):804-9.

33. Binswanger IA, O'Brien K, Benton K, Gardner EM, Hirsh JM, Felton S, et al. Tuberculosis testing in correctional officers: a national random survey of jails in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(4):464-70.

34. Abubakar I, Drobniowski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(10):1077-87.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Nuntana Chumpa
วัน เดือน ปี เกิด	14 Aug 1987
สถานที่เกิด	Bangkok
วุฒิการศึกษา	Chulalongkorn university
ที่อยู่ปัจจุบัน	133 Imperial park village Chalmorakiat Rama 9 Road Prawet District Bangkok, Thailand
ผลงานตีพิมพ์	Chumpa N, Kawkitinarong K, Rotcheewaphan S, Sawatpanich A, Petsong S, Tumwasorn S, Suwanpimolkul G. Evaluation of Anyplex™ II MTB/MDR kit's performance to rapidly detect isoniazid and rifampicin resistant Mycobacterium tuberculosis from various clinical specimens. Mol Biol Rep. 2020 Apr;47(4):2501-2508. doi: 10.1007/s11033-020-05331-8. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32124172.