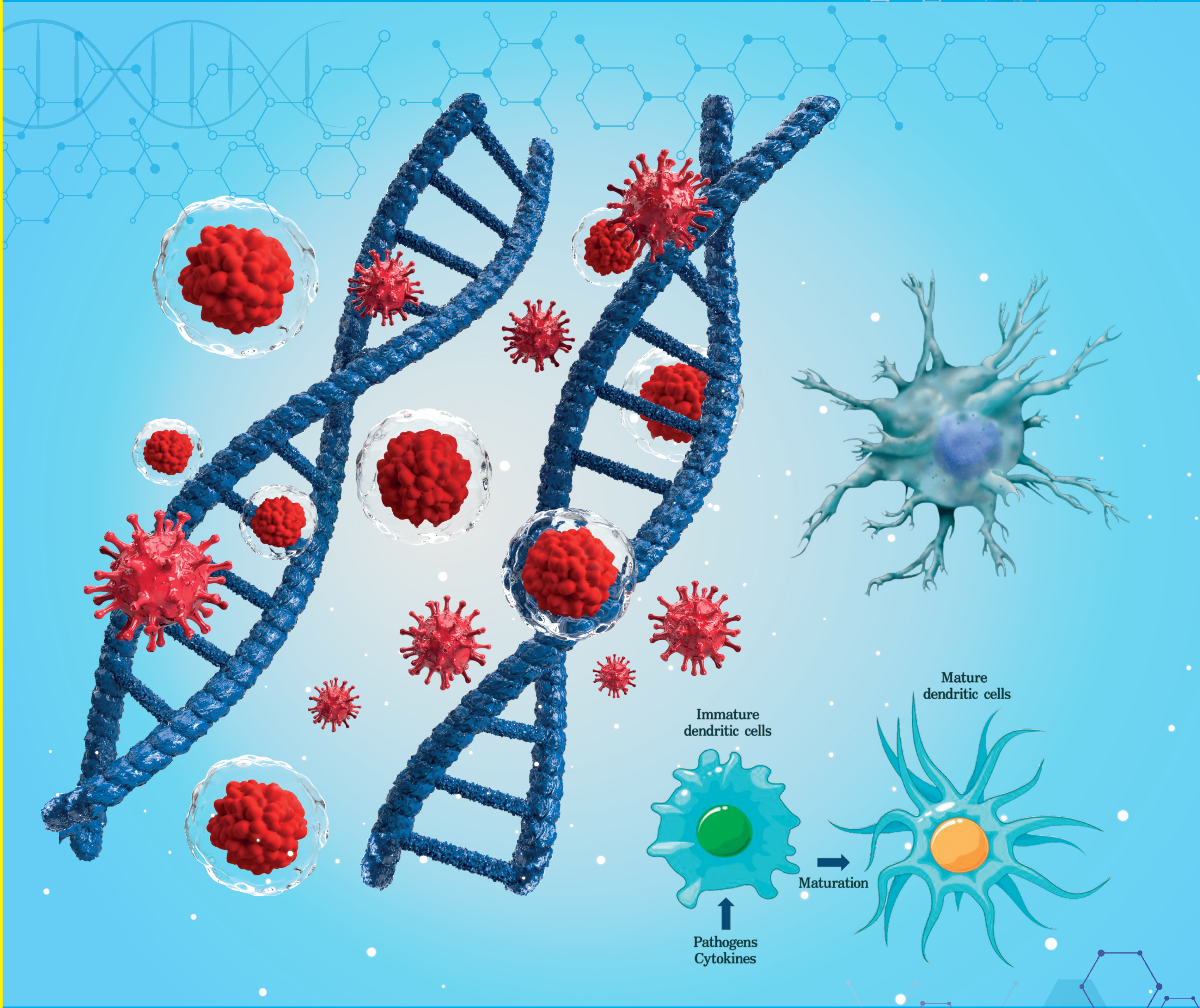
ว กรมวิทย พ 63 (2) เม.ย. - มิ.ย. 2564 Bull Dept Med Sci 63 (2) April - June 2021

กระทรวงสาธารณสุข
MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
Department of Medical Sciences

วารสาร
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
BULLETIN OF THE DEPARTMENT OF MEDICAL SCIENCES

ปีที่ 63 ฉบับที่ 2 เมษายน - มิถุนายน 2564 • Vol. 63 No. 2 April - June 2021



ISSN 0125-684X
E-ISSN 2697-4525

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จัดทำโดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เพื่อเผยแพร่ผลงานวิชาการด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ทุกสาขา

เจ้าของ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ปรึกษาด้านบริหาร
นพ.ศุภกิจ ศิริลักษณ์
นพ.พิเชฐ บัญญัติ
นพ.บัลลังก์ อุปพงษ์
นพ.ปิยะ ศิริลักษณ์

ที่ปรึกษาด้านวิชาการ
นางพิมพ์ใจ นัยโกวิท
ดร.สุมล ปวิตรานนท์
ดร.ปนัดดา ซิลวา
ดร.เดือนถนอม พรหมขัติแก้ว
ดร.บุษราวรรณ ศรีวรรธนะ

บรรณาธิการ ดร.อภิวัฏ ธวัชสิน

รองบรรณาธิการ
ดร.ประไพ วงศ์สินคงมั่น
ดร.เบญจวรรณ เพชรสุขศิริ
นางสิริภากร แสงกิจพร

คณะบรรณาธิการ

ศ.เกียรติคุณ ดร.พิไลพันธ์ พุธวัฒนะ	มหาวิทยาลัยมหิดล
ศ.ดร.นพ.ประเสริฐ เอื้อวรากุล	มหาวิทยาลัยมหิดล
ดร.ดนัย ทิวาเวช	มหาวิทยาลัยนเรศวร
ภญ.สุวรรณา จารุนุช	มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
ดร.สลักจิต ชุติพงษ์วิเวท	สมาคมเทคนิคการแพทย์แห่งประเทศไทย
ศ.ดร.นพ.เผด็จ สิริยะเสถียร	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศ.ดร.พรพิมล กองทิพย์	มหาวิทยาลัยมหิดล
รศ.ดร.ศรีสุรางค์ ตันติมาวานิช	มหาวิทยาลัยมหิดล
ดร.สุณี ศิริวิชยกุล	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รศ.ดร.นวลฉวี เวชประสิทธิ์	มหาวิทยาลัยรามคำแหง
รศ.ดร.พญ.ชนิตรา ธุวจิตต์	มหาวิทยาลัยมหิดล
รศ.ดร.พญ.พิณทิพย์ พงษ์เพชร	นักวิชาการอิสระ
ดร.อุษาวดี ถาวระ	นักวิชาการอิสระ
นายสุธน วงษ์ชีรี	นักวิชาการอิสระ
นางวิชชุดา จริยะพันธุ์	นักวิชาการอิสระ
ดร.สุภาณี ดวงธีรปรีชา	นักวิชาการอิสระ
ดร.ปิยะดา หวังรุ่งทรัพย์	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ดร.วันทนา ปวีณกิตติพร	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ฝ่ายจัดการ

นางสาวน้ำฝน น้อยประเสริฐ	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
นางสาวประสาน จุลวงษ์	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
นางสาวอภิมน จิรพงศธร	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
นายนาวี ศรีวรมย์	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

กำหนดออก ราย 3 เดือน

อัตราสมาชิก ในประเทศปีละ 200.- บาท
ต่างประเทศปีละ 50.00 เหรียญสหรัฐอเมริกา

สำนักงานวารสาร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
88/7 ซอยติวานนท์ 14 ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000
โทร. 0-2951-0000 โทรสาร 0-2951-1297

พิมพ์ที่ บริษัท ธนอรุณการพิมพ์ จำกัด
457/6-7 ถนนพระสุเมรุ แขวงบวรนิเวศ เขตพระนคร กรุงเทพฯ 10200
โทร. 0-2282-6033-4

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

BULLETIN OF THE DEPARTMENT OF MEDICAL SCIENCES

ปีที่ 63 ฉบับที่ 2 เมษายน - มิถุนายน 2564 Vol. 63 No. 2 April - June 2021

สารบัญ

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ

การประเมินการได้รับสัมผัสของตะกั่ว แคดเมียม และปรอท จากการบริโภคหอยสองฝา จากแหล่งเพาะเลี้ยงในอำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี 233
เขมิกา เหมโลหะ จรรยา บุญวิจิตร นิรันดร แร่กาสินธุ์ และกนกวรรณ เทพเลื่อน

การตรวจคัดกรองโรคภาวะบกพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแต่กำเนิดชนิดขาดเอนไซม์ 21-hydroxylase ของทารกแรกเกิดในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบนของประเทศไทย 246
สาวิตรี นาคประสิทธิ์ สุมณฑา ไชยสมจิตร บุญนิภา สงคราม วไลพร โรจน์สง่า และเกวลี อุณจักร

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดใน 4 ภูมิภาคของประเทศไทย ในช่วงปี พ.ศ. 2559 ถึง 2561 259
เปี่ยมนุกูล กระเสาร์ เพ็ญพรรณ ทองเงา จารณี พึ่งโพธิ์สภ วิยะดา เจริญศิริวัฒน์ หรรษา ไทยศรี และอาชวินทร์ โรจนวิวัฒน์

การศึกษาย้อนหลังปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะแพร่กระจายในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี ในโรงพยาบาลสระบุรี ระหว่างปี 2553-2557 275
พินทุมาศ อุตกฤษฏานนท์

พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการฝากครรภ์ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านม่าหนิกและศรีสุนทร อำเภอถลาง จังหวัดภูเก็ต ระหว่างเดือน มิถุนายน - กรกฎาคม พ.ศ. 2563 287
นันทนา จุลจงกล ดวงกมล คงบำรุงค์ และอารยา ข้อค้า

บทบาทของ Notch-1 Signaling ในการเพิ่มประสิทธิภาพ Dendritic Cells เพื่อกระตุ้นการเพิ่มจำนวน และการทำลายเซลล์มะเร็งของ Natural Killer Cells 301
สุภาพร สุภารักษ์ กนกวรรณ เงื่อนจันทร์ทอง บุษราวรรณ ศรีวรรธนะ และสมชาย แสงกิจพร

หน้า

การรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563 314
อุบลวรรณ ชัยอารยะเลิศ ฐิตาภรณ์ ภูติภิญโญวัฒน์ ศรัญญา ซ้ายจันทร์ และไพศาล พังจุนันท์

การทดสอบความใช้ได้ของวิธีการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาว 5 ชนิด ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง 324
ฐิวรรณภรณ์ ขวัญกิจประณิธิ และจิรานุช แจ่มทวีกุล

การศึกษาความสัมพันธ์ของสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสต่อผลลัพธ์การตั้งครรภ์และการเกิดทารกวินิจฉัยโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดในโรงพยาบาลระยอง ระหว่างปี 2561-2563 348
อภิรดี อุทัยไพศาลวงศ์

การพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของวิธีสำหรับการตรวจหาเชื้อไวรัสซิกา 359
สุมาลี ชะนะมา ภัทร วงษ์เจริญ ศิริรัตน์ แนมขุนทด ลัดดาวัลย์ มีแผนดี อริสรา โปษณเจริญ พงศ์ศิริ ตาลทอง ฮุสนียะห์ วาเต๊ะ สาริณี ชำนาญรักษา วรารัตน์ แจ่มฟ้า และอารีรัตน์ สง่าแสง

การเตือนภัยการระบาดล่วงหน้าของโรคไข้เลือดออกในประเทศไทยโดยใช้ปัจจัยด้านกีฏวิทยา ระบาดวิทยาและอุตุนิยมวิทยา โดยการวิเคราะห์ด้วยสถิติขั้นสูงและระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ 370
จิตติ จันทร์แสง ธัญญภักษณ์ มากรื่น จริยา ครุธบุตร์ วรรณิศา สืบสอาด เอกรัฐ เด่นชลชัย ปิติ มงคลางกูร และอุรุญากร จันทร์แสง

การสำรวจการแพร่กระจายเชิงพื้นที่และแหล่งเกาะพักของยุงลายสวน *(Aedes albopictus)* เพื่อการควบคุมที่มีประสิทธิภาพ 386
เอกรัฐ เด่นชลชัย วรรณิศา สืบสะอาด ปิติ มงคลางกูร จิตติ จันทร์แสง อุรุญากร จันทร์แสง และอาชวินทร์ โรจนวิวัฒน์

รายงานจากห้องปฏิบัติการ

การปนเปื้อนของโลหะหนักในผลิตภัณฑ์อาหารนำเข้าจากต่างประเทศ ของจังหวัดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบนของประเทศไทย 403
จิราพร ชูเสน วราภรณ์ นิคม และภัทรกานต์ พลทัสสะ

การศึกษาปริมาณโลหะหนักในผักสวนครัวของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2559-2560 412
โลมไสล วงค์จันตา วิสิฐศักดิ์ วุฒิอดิเรก จรรยา บัวบาน อวรวรรณ พัฒนกิจจารักษ์ และพยอม หน่อศิริ

ค่าปริมาณรังสีที่ใช้ในการถ่ายภาพรังสีวินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์ฟันชนิดถ่ายภาพในช่องปาก ในพื้นที่จังหวัดตรัง พัทลุง และสตูล 423
ศิริวรรณ บุญชรัตน์ สุชาวลี เชื้อมหาวัน จีราภรณ์ สงขาว และศิริขวัญ ยิ้วเหี้ยง

หน้า

การศึกษาสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด ISO/IEC 17025 และ ISO 15189 ของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 433
ปาริชาติ กัญญาบุญ และโลมไสล วงค์จันตา

บทความทั่วไป

การพัฒนาระบบการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ 447
เอกลักษณ์ สงแทน กนิษฐา ภูวนาถนรานุบาล และพันธวิทย์ นทกุล

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

BULLETIN OF THE DEPARTMENT OF MEDICAL SCIENCES

ปีที่ 63 ฉบับที่ 2 เมษายน - มิถุนายน 2564 **Vol.** 63 **No.** 2 **April - June** 2021

CONTENTS

Page

Original Articles

Exposure assessment of Lead, Cadmium and Mercury from Consumption of Bivalves from Aquaculture sites in Kanchanadit District, Surat Thani Province 233
Khemikar Hemloha Junya Bunvijit Nirundorn raekasin and Kanokwan Thepleurn

Study of Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydrxylase Deficiency in the Upper Northeastern Area of Thailand 246
Sawittree Nakprasit Sumonta Chaisomchita Boonipa Songkhram Walaiporn Rojsanga and Kevalee Unachak

Congenital Hypothyroidism in Newborn in 4 Regions of Thailand during the Period from 2016 to 2018 259
Piamnukul Krasao Penpan Thong-ngao Jaranee Phoungphosop Wiyada Charoensiriwatana Hansa Thaisri and Archawin Rojanawiwat

Factors Associated with Survival of the Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Saraburi Hospital: A Retrospective Cohort Study of Survival Analysis between 2010 and 2014 275
Pintumas Autkittanon

Health Promoting Behaviors of Pregnant Women Attending the Antenatal Clinic at Banmanik and Si Sunthon Subdistrict Health Promotion Hospitals in Thalang District, Phuket Province between June and July 2020 287
Nantana Junjongkon Duangkamol Kongbamrung and Araya Khoka

Notch-1 Signaling Mediated Dendritic Cells - Induced Autologous NK Cell Proliferation and Cytotoxicity Activity to Cancer Cell 301
Supaporn Suparak Kanokwan Ngueanchanthong Busarawan Sriwanthana and Somchai Sangkitporn

Page

Lot Release of Plasma-derived Products in Thailand during 2007-2020 314
Ubonwan Chaiarrayalert Titaporn Pootipinyowat Saranya Saichan and Paisan Pangjunan

Method Validation for Identification of 5 Skin Whitening Agents Using HPLC Technique 324
Thiwanporn Kwankitpraniti and Jiranuch Jamtaweekul

Pregnancy Outcome and Congenital Syphilis in Maternal Syphilis Infection in Rayong Hospital between 2018 and 2020 348
Apiradee Uthaipaisanwong

Development and Validation of Method for Zika Virus Detection 359
Sumalee Chanama Pattara Wongjaroen Sirirat Naemkhunthot Laddawan Meephaendee Arisara Posanacharoen Pongsiri Tanthong Husneeyah Vateh Sarinee Chumnanraksa Wararat Jamfa and Areerat Sa-ngasang

Early Warning for Dengue Outbreak in Thailand Using Entomology, Epidemiology and Meteorology Analysis with Advanced Statistics and Geographic Information System 370
Chitti Chansang Thanyapak Makruen Jariya Krutbut Wannisa Suebsaard Ekarat Denchonchai Piti Mongkalangoon and Uruyakorn Chansang

The Survey Geographical Distribution and the Resting SItes of *Aedes albopictus* for the Focal Control 386
Ekarat Denchonchai Wannisa Suebsaard Piti Mongkalangoon Chitti Chansang Uruyakorn Chansang and Archawin Rojanawiwat

Laboratory Findings

Contamination of Heavy Metals in the Imported Food Products in the Upper Northeastern Region of Thailand 403
Jiraporn Chusen Waraporn Nikom and Pattarakan Pontassa

Study of Heavy Metals in Home-Grown Vegetables in Thailand between 2016 and 2017 412
Lomsalai Wongchanta Wisitsak Wuthiadirek Junya Buabaan Orawan Pattanakijjarak and Payom Norsiri

หน้า

Patient Entrance Dose for Intraoral Dental Radiography in Trang, Phatthalung and Satun Provinces 423

Siriwan Buncharat Suchawalee Chuamahawan Jeeraporn Songkow and Sirikwan Yewhiang

Study of Nonconformities According to ISO/IEC 17205 and ISO 15189 from Auditing in Regional Medical Sciences Center 3 Nakhonsawan, 2016-2020 433

Parichat Kunyaboon and Lomsalai Wongchanta

General Articles

Development of the System for Validation of Testing Methods 447

Ekalak Songtan Kanitta Phuwanartnaranubarn and Puntawit Natakul

บรรณาธิการแถลง

วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ฉบับนี้ เป็นฉบับประจำปีที่ 63 ฉบับที่ 2 เดือนเมษายน - มิถุนายน 2564 ได้รับความสนใจอย่างมากจากนักวิชาการในการส่งบทความมาตีพิมพ์เผยแพร่ โดยมีเนื้อหาของบทความวิชาการจำนวนมากและหลากหลายประเภท ประกอบด้วย นิพนธ์ต้นฉบับ จำนวน 12 เรื่อง ซึ่งเป็นงานวิจัยหลายด้าน เช่น การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์มะเร็งและโรคมะเร็งปอด การตรวจคัดกรองภาวะพร่องฮอร์โมนและเอนไซม์ในทารกแรกเกิด การศึกษาเกี่ยวกับพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของสตรีตั้งครรภ์และผลลัพธ์ที่เกิดจากการติดโรคซิฟิลิส การพัฒนาและการทดสอบความใช้ได้ของวิธีการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ การเตือนภัยการระบาดล่วงหน้าของโรคไข้เลือดออกและการสำรวจการแพร่กระจายของยุงลายสวนที่เป็นพาหะ สำหรับประเภทรายงานจากห้องปฏิบัติการ 4 เรื่อง ซึ่งเกี่ยวข้องกับโลหะหนักในอาหารนำเข้าจากต่างประเทศและผักสวนครัวในประเทศไทย ค่าปริมาณรังสีที่ใช้ในการถ่ายภาพรังสีวินิจฉัย และการศึกษาสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานห้องปฏิบัติการ นอกจากนี้ยังมีบทความทั่วไปเกี่ยวกับการพัฒนาระบบการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

กองบรรณาธิการวารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ขอขอบคุณผู้นิพนธ์ทุกท่านที่ส่งบทความมาให้พิจารณาตีพิมพ์เผยแพร่องค์ความรู้และงานวิจัย ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการปฏิบัติงานด้านการพัฒนาสาธารณสุขของประเทศ ขอขอบพระคุณผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านที่ได้พิจารณาบทความ (Peer reviews) และให้ข้อเสนอแนะในการปรับปรุงแก้ไขบทความวิจัยต่าง ๆ ให้มีความถูกต้องทางวิชาการและอ่านได้เข้าใจง่ายขึ้น และขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนในการจัดทำวารสารฉบับนี้ให้เสร็จสมบูรณ์ด้วยดี หวังเป็นอย่างยิ่งว่า วารสารฉบับนี้จะเป็นประโยชน์สำหรับผู้อ่านทุกท่านในการเสริมสร้างองค์ความรู้ทางด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์และสาธารณสุข และโปรดติดตามความรู้และงานวิจัยจากวารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ฉบับที่ 3 เดือนกรกฎาคม - กันยายน 2564 ต่อไป

ดร.อภิวัฏ ธวัชสิน

บรรณาธิการวารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

การประเมินการได้รับสัมผัสของตะกั่ว แคดเมียม และปรอท จากการบริโภคหอยสองฝา จากแหล่งเพาะเลี้ยงในอำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี

เขมิกา เหมโลหะ จรรยา บุญวิจิตร นิรันดร แร่กาสินธุ์ และสุภาทินี โสบุญ
ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 11 สุราษฎร์ธานี กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ อำเภอเมือง สุราษฎร์ธานี 84100

บทคัดย่อ จังหวัดสุราษฎร์ธานีเป็นแหล่งที่มีอาหารทะเลขึ้นชื่อโดยเฉพาะหอยนางรม อำเภอกาญจนดิษฐ์เป็นพื้นที่ที่มีการเพาะเลี้ยงหอยมากที่สุด ปี พ.ศ. 2556 มีการรายงานพบการปนเปื้อนแคดเมียมในหอยนางรม ซึ่งอาจสร้างความกังวลเรื่องความปลอดภัยต่อผู้บริโภค ปี พ.ศ. 2559 ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 11 สุราษฎร์ธานี จึงได้ทำการประเมินการได้รับสัมผัสโลหะตะกั่ว แคดเมียม และปรอท จากการบริโภคหอยสองฝา โดยเลือกพื้นที่แหล่งเพาะเลี้ยงในอำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี ทำการศึกษาปริมาณตะกั่ว แคดเมียม ด้วยวิธี Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrophotometer และปรอท ด้วยวิธี Mercury Analyzer Combustion technique ในหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง จำนวน 25, 13 และ 7 ตัวอย่าง ตามลำดับ ผลการศึกษา พบว่าตัวอย่างทั้งหมดมีการปนเปื้อนตะกั่วและปรอทอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 414 พ.ศ. 2563 แต่พบการปนเปื้อนแคดเมียมสูงเกินเกณฑ์มาตรฐานสหภาพยุโรป ในหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง จำนวน 19, 2 และ 3 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 76.0, 15.4 และ 42.8 ตามลำดับ ผลจากการประเมินพบว่าผู้บริโภคยังมีความปลอดภัยจากการได้รับตะกั่ว แคดเมียม และปรอท จากการบริโภคหอยสองฝาในแหล่งเพาะเลี้ยงดังกล่าว สาเหตุการปนเปื้อนโลหะหนักในหอยสองฝาขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมซึ่งอาจมีการเปลี่ยนแปลง จึงควรมีการเฝ้าระวังเป็นระยะ เพื่อเป็นข้อมูลความปลอดภัยให้กับผู้บริโภคต่อไป

คำสำคัญ : การประเมินการได้รับสัมผัส, ตะกั่ว, แคดเมียม, ปรอท, หอยสองฝา

Corresponding author E-mail: kheamikar.h@dmsc.mail.go.th

Received: 17 April 2020 Revised: 9 February 2021 Accepted: 9 April 2021

บทนำ

จังหวัดสุราษฎร์ธานีมีพื้นที่ติดชายฝั่งทะเลที่มีความสวยงาม เป็นที่ชื่นชอบของนักท่องเที่ยว อีกทั้งยังมีอาหารทะเลสด รสชาติดี โดยเฉพาะหอยนางรมซึ่งเป็นอาหารขึ้นชื่อจนถูกนำไปใช้เป็นคำขวัญของจังหวัด ประชากรส่วนใหญ่ของจังหวัดสุราษฎร์ธานีประกอบอาชีพด้านการเกษตร โดยมีการทำประมงเป็นหลัก[1] สัตว์น้ำที่นิยมเพาะเลี้ยงมากที่สุด คือ หอย จากข้อมูลของสำนักงานประมงจังหวัดสุราษฎร์ธานี พบว่าหอยที่นิยมเพาะเลี้ยงมากที่สุด ได้แก่ หอยนางรม รองลงมา คือ หอยแมลงภู่ และหอยแครง สำหรับพื้นที่ที่มีการเพาะเลี้ยงมากที่สุดอยู่ที่อำเภอกาญจนดิษฐ์ เนื่องจากมีลักษณะภูมิประเทศที่เอื้ออำนวย และสภาวะแวดล้อมเป็นแหล่งรับตะกอนดินและแร่ธาตุต่าง ๆ ทำให้มีความอุดมสมบูรณ์ เหมาะสำหรับเพาะเลี้ยงหรืออนุบาลสัตว์ทะเล ในขณะเดียวกันเนื่องจากเป็นอำเภอที่อยู่บริเวณปากอ่าวจึงเป็นแหล่งรับสารพิษต่าง ๆ จากภาคเกษตร อุตสาหกรรม รวมถึงน้ำทิ้งจากแหล่งชุมชน จากรายงานของพงษ์เทพ วิไลพันธ์[2] ซึ่งได้ทำการศึกษาความปลอดภัยตลอดห่วงโซ่อาหารในการเพาะเลี้ยงหอยนางรมในปี พ.ศ. 2556 พบว่าหอยนางรมมีการปนเปื้อนแคดเมียมสูงเกินเกณฑ์มาตรฐาน ทำให้ผู้บริโภคมีความวิตกกังวลเรื่องความปลอดภัยในการได้รับโลหะหนักจากการบริโภคหอย ทั้งนี้แคดเมียมรวมถึงตะกั่วและปรอทจัดเป็นการพิษตกค้างจากกระบวนการใช้สารเคมีทั้งในภาคการเกษตรและอุตสาหกรรม รวมถึงน้ำทิ้งจากแหล่งชุมชน เป็นสารคงตัว สลายตัวได้น้อยตามกระบวนการธรรมชาติ จึงมีบางส่วนตกค้างสะสมอยู่ในตะกอนดิน และแหล่งน้ำธรรมชาติ ความเป็นพิษขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเคมีที่สามารถรวมตัวกับสารประกอบอินทรีย์ในแหล่งน้ำ ถ่ายทอดเข้าสู่สัตว์น้ำผ่านทางห่วงโซ่อาหาร และสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อของสัตว์น้ำ แล้วถูกส่งต่อไปยังมนุษย์จากการบริโภคสัตว์น้ำ โดยตะกั่วเป็นโลหะที่พบทั่วไปในธรรมชาติ ส่วนใหญ่มักพบปะปนกับกำมะถัน ถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรม เช่น ใช้ในการผลิตสีทาบ้าน สีป้องกันสนิม หมึกพิมพ์ และแบตเตอรี่ เป็นต้น มนุษย์สามารถรับตะกั่วเข้าสู่ร่างกายได้ทางการรับประทาน การหายใจ และการดูดซึมผ่านผิวหนัง พิษเฉียบพลันของตะกั่ว คือ อาจทำให้คลื่นไส้ อาเจียน หน้ามืด กล้ามเนื้อกระตุก เป็นตะคริว บางรายอาจช็อค หมดสติ พิษเรื้อรัง ทำให้เบื่ออาหาร โลหิตจาง เป็นอัมพาต และเกิดอาการทางประสาท[3] แคดเมียมเป็นโลหะที่พบได้ในธรรมชาติ โดยทั่วไปพบในรูปของสารประกอบเกลือที่สามารถละลายน้ำได้ ถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมผลิตอัลลอยด์เพื่อช่วยเพิ่มความทนทานต่อการกัดกร่อน และการผลิตแบตเตอรี่รถยนต์ มนุษย์สามารถรับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายจากการรับประทาน หายใจ และการดูดซึมผ่านผิวหนัง พิษเฉียบพลันของแคดเมียมทำให้เวียนศีรษะ เจ็บหน้าอก ท้องร่วง คลื่นไส้ อาเจียน เป็นตะคริว ระบบการทำงานของไตล้มเหลว พิษเรื้อรัง ทำให้ไตมีการขับปัสสาวะที่มีโปรตีนมากกว่าปกติ ทำให้ไตวาย และทำให้กระดูกผุ พรุน ผิดรูป[4] สำหรับปรอท เป็นแร่ธาตุที่พบทั่วไปตามธรรมชาติในชั้นเปลือกโลก เป็นโลหะมีลักษณะสีเงินวาว เป็นของเหลวที่อุณหภูมิห้อง ในธรรมชาติ ปรอทเกิดจากการสลายตัวของสินแร่ที่มีปรอทเป็นองค์ประกอบ โดยอาจปะปนมากับก๊าซจากการระเบิดของภูเขาไฟ มนุษย์นำปรอทมาใช้ประโยชน์ในด้านต่าง ๆ เช่น การผลิตเทอร์โมมิเตอร์ ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในกระบวนการทางเคมี เป็นส่วนผสมของยารักษาโรค และการอุดฟัน ใช้เป็นส่วนประกอบของสารกำจัดศัตรูพืชในอุตสาหกรรมการเกษตร เป็นต้น ปรอทที่มีอยู่ตามธรรมชาติอยู่ในรูปของสารประกอบอินทรีย์และสารประกอบอนินทรีย์ โดยสารประกอบอินทรีย์ในรูปเมทิลเมอร์คิวรีมีความเป็นพิษต่อมนุษย์มากที่สุด มนุษย์มีโอกาสได้รับเมทิลเมอร์คิวรีจากการบริโภคปลาและหอยทะเล เนื่องจากในธรรมชาติของระบบนิเวศในทะเล แบคทีเรียสามารถเปลี่ยนปรอทให้อยู่ในรูปเมทิลเมอร์คิวรี ในสัตว์ทะเลที่มีขนาดใหญ่มีแนวโน้มที่มีการสะสมของปรอทมากเนื่องจากการบริโภคสัตว์เล็กผ่านห่วงโซ่อาหาร พิษของปรอทแบบเฉียบพลันทำให้เกิดการระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร พิษเรื้อรังมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้การเคลื่อนไหวผิดปกติ ไม่สามารถทรงตัวได้ เมื่อร่างกายได้รับปรอทจะถูกดูดซึมผ่านกระแสเลือด และสะสมในตับและไต[5, 6]

ปี พ.ศ. 2557 ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 11 สุราษฎร์ธานี ได้ทำการศึกษาการปนเปื้อนโลหะหนักในอาหารทะเล ได้แก่ กุ้ง หอย ปู ปลา และหมึก พบว่าในหอยแมลงภู่มีการปนเปื้อนแคดเมียมสูงเกินเกณฑ์มาตรฐาน ดังนั้น ในปี พ.ศ. 2559 จึงได้ทำการศึกษาสถานการณ์การปนเปื้อนตะกั่ว แคดเมียม และปรอท ของหอยสองฝา

จากแหล่งเพาะเลี้ยงในอำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี และประเมินความปลอดภัยการได้รับสัมผัสตะกั่ว แคดเมียม และปรอท จากการบริโภคหอยสองฝาจากแหล่งเพาะเลี้ยงในพื้นที่อำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี เพื่อเป็นข้อมูลแจ้งเตือนภัยต่อผู้บริโภค และใช้เป็นฐานข้อมูลในการวางแผนการจัดการความเสี่ยงต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาในครั้งนี้เลือกชนิดหอยสองฝาที่เป็นที่นิยมบริโภค ได้แก่ หอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง โดยเลือกศึกษาจากแหล่งเพาะเลี้ยงในอำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี ซึ่งเป็นพื้นที่ที่มีการเพาะเลี้ยงหอยมากที่สุด

การสุ่มเก็บตัวอย่าง

วางแผนสุ่มตัวอย่างในเดือนมกราคม พฤษภาคม สิงหาคม และพฤศจิกายน ในปี พ.ศ. 2559 เพื่อครอบคลุมในทุกช่วงฤดู กำหนดจำนวนตัวอย่างโดยใช้สถิติกรณีไม่ทราบจำนวนประชากร ของ W.G Cochran[7] ได้เป้าหมาย หอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง จำนวน 45 ตัวอย่าง จำแนกเป็นหอยนางรม 25 ตัวอย่าง หอยแมลงภู่ 13 ตัวอย่าง และหอยแครง 7 ตัวอย่าง เก็บตัวอย่างหอยทั้ง 3 ชนิด อย่างน้อยตัวอย่างละ 3 กิโลกรัม เพื่อให้ได้น้ำหนักเนื้อหอยไม่น้อยกว่า 1 กิโลกรัม

การเตรียมตัวอย่างสำหรับตรวจวิเคราะห์

นำตัวอย่างหอยสดที่ได้จากแหล่งเพาะเลี้ยงมาล้างทำความสะอาดตะกอนโคลนที่ติดที่เปลือก แกะเปลือก และใช้เฉพาะเนื้อหอยสดบดให้ละเอียด การวิเคราะห์ตะกั่วและแคดเมียมใช้ตัวอย่างที่บดละเอียด ชั่งน้ำหนัก (0.5-1.0 กรัม) บันทึกน้ำหนักที่ชั่ง เติมกรดไนตริก 5 มิลลิลิตร นำไปย่อยด้วยเครื่องย่อยสารระบบไมโครเวฟ จนได้สารละลายใส ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น นำสารละลายที่ได้จากการย่อยไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometer (GFAAS) สำหรับการวิเคราะห์ปรอท ใช้ตัวอย่างเนื้อหอยสดที่บดละเอียด ชั่งน้ำหนัก (0.1 กรัม) บันทึกน้ำหนักที่ชั่ง นำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่องวิเคราะห์ปรอทเทคนิคการเผา Direct Mercury Analyzer

เครื่องมือและอุปกรณ์

เครื่องมือสำหรับการเตรียมตัวอย่างตรวจวิเคราะห์ ได้แก่ เครื่องบดปั่นอาหาร (Moulinex), เครื่องชั่งไฟฟ้าความละเอียด 3 ตำแหน่ง, เครื่องชั่งไฟฟ้าความละเอียด 4 ตำแหน่ง และเครื่องย่อยสารระบบไมโครเวฟ ยี่ห้อ CEM รุ่น MARS 6 พร้อมอุปกรณ์

เครื่องมือสำหรับการตรวจวิเคราะห์ ได้แก่ เครื่อง AAS Graphite Furnance ยี่ห้อ Perkin Elmer รุ่น AAnalyst 600 สำหรับการวิเคราะห์ตะกั่วและแคดเมียม, เครื่องวิเคราะห์ปรอทเทคนิคการเผา Direct Mercury Analyzer ยี่ห้อ Milestones รุ่น DMA-80 wide range สำหรับการวิเคราะห์ปรอท

สารมาตรฐานและสารเคมี

สารมาตรฐานตะกั่ว ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของ PerkinElmer Pure ความเข้มข้น 1,000 ± 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีใบรับรองที่สามารถสอบกลับได้ถึง National Institute of Standard Technology (NIST)

สารมาตรฐานแคดเมียม ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของ PerkinElmer Pure ความเข้มข้น 1,001 ± 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีใบรับรองที่สามารถสอบกลับได้ถึง National Institute of Standard Technology (NIST)

สารมาตรฐานปรอท ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของ FLUKA ความเข้มข้น 1,000 ± 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีใบรับรองที่สามารถสอบกลับได้ถึง National Institute of Standard Technology (NIST)

วัสดุอ้างอิงมาตรฐาน CRM 1566b Oyster Tissue มีใบรับรองที่สามารถสอบกลับได้ถึง NIST สำหรับการทดสอบความใช้ได้ของวิธีทดสอบตะกั่ว แคดเมียม และปรอท

วัสดุอ้างอิง DROM-4 (Fish Protein Certified Reference Material for Trace Metals) มีใบรับรองที่สามารถสอบกลับได้ถึง National Research Council Canada (NRC) สำหรับการทดสอบความใช้ได้และควบคุมคุณภาพการวิเคราะห์ตะกั่ว แคดเมียม และปรอท

ตัวอย่างควบคุมคุณภาพ (Test Material) T07192QC: Canned Crab Meat สำหรับการทดสอบความใช้ได้และควบคุมคุณภาพการวิเคราะห์ปรอท กรดไนตริก เกรดสำหรับวิเคราะห์

วิธีการวิเคราะห์

วิเคราะห์ปริมาณตะกั่วและแคดเมียม โดยใช้เทคนิคด้วยเครื่อง GFAAS ภายหลังการย่อยด้วยเครื่องย่อยสารระบบไมโครเวฟ ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานอ้างอิงตาม AOAC Official Method 999.10: 2016[8] ที่ผ่านการทดสอบความใช้ได้ของวิธีวิเคราะห์ในอาหารทะเล โดยมีค่าต่ำสุดที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้ (Limit of Detection; LOD) ของตะกั่วและแคดเมียม 0.05 และ 0.005 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ มีค่าต่ำสุดที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้อย่างถูกต้อง (Limit of Quantitative; LOQ) ของตะกั่วและแคดเมียม 0.10 และ 0.01 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ

วิเคราะห์ปริมาณปรอทด้วยเครื่องวิเคราะห์ปรอทเทคนิคการเผา ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานอ้างอิงตาม United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA.) method 7473[9] ที่ผ่านการทดสอบความใช้ได้ของวิธีวิเคราะห์ในอาหารทะเล โดยมีค่าต่ำสุดที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้ (Limit of Detection; LOD) 0.001 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีค่าต่ำสุดที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้อย่างถูกต้อง (Limit of Quantitative; LOQ) 0.01 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ควบคุมคุณภาพผลการทดสอบทุกครั้งโดยการวิเคราะห์แบลงค์ (Blank) การทำซ้ำ (Duplicate) การวิเคราะห์ร้อยละการกลับคืน (%Recovery) การวิเคราะห์สารมาตรฐานอ้างอิงที่มีใบรับรอง (Reference Standard) และวัสดุอ้างอิงที่มีใบรับรอง (Certificate Reference Material)

การคำนวณ

ใช้โปรแกรม Microsoft Excel Window 7 ในการคำนวณค่าเฉลี่ย (Mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ค่าต่ำสุด (Min) และค่าสูงสุด (Max)

เกณฑ์มาตรฐาน

ตะกั่ว อ้างอิงตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 414) พ.ศ. 2563 เรื่อง มาตรฐานอาหารที่มีสารปนเปื้อน[10] กำหนดให้มีการปนเปื้อนตะกั่วไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ปรอท อ้างอิงตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 414) พ.ศ. 2563 เรื่อง มาตรฐานอาหารที่มีสารปนเปื้อน[10] กำหนดให้มีการปนเปื้อนปรอททั้งหมดไม่เกิน 0.02 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

แคดเมียม อ้างอิงตามเกณฑ์มาตรฐานสหภาพยุโรป EC No. 1881/2006 กำหนดค่าการปนเปื้อนแคดเมียมในหอยไม่เกิน 1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม[11]

การประเมินความเสี่ยงการได้รับสัมผัสโดยดำเนินการ 4 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การชี้บ่งอันตราย ศึกษาการบ่งชี้ความเป็นอันตราย (Hazard Identification) โดยการทบทวนวรรณกรรม (Literature Review) ให้ทราบข้อมูล คุณสมบัติ ความเป็นพิษ และประเมินความสามารถในการทำให้เกิดพิษในมนุษย์ของตะกั่ว แคดเมียม และปรอท

ขั้นตอนที่ 2 การอธิบายลักษณะอันตราย (Hazard characterization) โดยการศึกษาการประเมินการตอบสนองต่อปริมาณ (Dose-Response Assessment) ของตะกั่ว แคดเมียม และปรอท กับความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารกับผลการตอบสนองอันไม่พึงประสงค์ (Adverse Effect)

ขั้นตอนที่ 3 การประเมินการได้รับสัมผัส (Exposure Assessment) โดยการศึกษาปริมาณการได้รับตะกั่ว แคดเมียม และปรอท ในหอยสองฝา ซึ่งต้องใช้ข้อมูล 2 ส่วน คือ

ข้อมูลการบริโภคอาหาร ใช้ข้อมูลการบริโภคอาหารของประเทศไทย ของสำนักงานมาตรฐานสินค้าเกษตรและอาหารแห่งชาติ (มกอช.)[12]

ข้อมูลปริมาณตะกั่ว แคดเมียม และปรอท ในตัวอย่างหอยสองฝา จำนวน 45 ตัวอย่าง นำมาคำนวณปริมาณการได้รับสัมผัส (Exposure) ของตะกั่ว แคดเมียม และปรอท จากการบริโภคหอยสองฝาแต่ละชนิดต่อคนต่อวัน โดยใช้สูตร ดังนี้

$$\text{Exposure} = C \times Fc$$

Exposure = ปริมาณการได้รับสัมผัสเฉลี่ยของโลหะแต่ละชนิดจากการบริโภคหอยสองฝา หน่วย ไมโครกรัมต่อคนต่อวัน (μg/person/day)

C = ปริมาณการปนเปื้อนโลหะหนักแต่ละชนิดในหอยสองฝา หน่วย มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (mg/kg)

Fc = ปริมาณการบริโภคหอยสองฝาของคนไทย หน่วย กรัมต่อคนต่อวัน (g/person/day)

ขั้นตอนที่ 4 อธิบายลักษณะความเสี่ยง (Risk Characterization) การได้รับตะกั่ว แคดเมียม และปรอท จากการบริโภคหอยสองฝาของการศึกษาในครั้งนี้ โดยคำนวณค่าความเสี่ยง (risk quotient; RQ)[13] จากผลที่ได้จากการศึกษาปริมาณการได้รับสัมผัส (Exposure) ของโลหะหนักแต่ละชนิดจากอาหาร เปรียบเทียบกับค่าความปลอดภัยของสารเคมีต่อสุขภาพมนุษย์ (Health-based Guidance Value; HBGV) ดังนี้

$$RQ = \frac{\text{Exposure}}{\text{HBGV}}$$

Exposure = ปริมาณการได้รับสัมผัสเฉลี่ยของโลหะแต่ละชนิดจากการบริโภคหอยสองฝา หน่วย ไมโครกรัมต่อคนต่อวัน (μg/person/day)

HBGV = เป็นค่าความปลอดภัยของสารเคมีต่อสุขภาพมนุษย์ (Health-based Guidance Value)

พิจารณาความเสี่ยง โดยถ้าความเสี่ยงที่คำนวณได้มากกว่าหรือเท่ากับ 1 แสดงว่ามีโอกาสเกิดผลกระทบต่อสุขภาพผู้บริโภค ในการศึกษานี้แสดงค่าความเสี่ยงเป็นร้อยละของความเสี่ยง (%RQ) โดยถ้ามากกว่าร้อยละ 100 แสดงว่าการได้รับสัมผัสสารมีนัยสำคัญที่จะก่อให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพ

ผล

การศึกษาปริมาณตะกั่ว แคดเมียม และปรอท

ผลการศึกษาหอยนางรม จำนวน 25 ตัวอย่าง พบปนเปื้อนตะกั่ว แคดเมียม และปรอท ในช่วง N.D.- 0.41 0.15-1.81 และ 0.005-0.020 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ โดยมีปริมาณเฉลี่ยตะกั่ว แคดเมียม และปรอท 0.19 1.22 และ 0.008 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ หอยแมลงภู่ จำนวน 13 ตัวอย่าง พบปนเปื้อนตะกั่ว แคดเมียม และปรอท ในช่วง N.D.-0.40, 0.10-1.42 และ 0.005-0.020 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ ปริมาณเฉลี่ยตะกั่ว แคดเมียม และปรอท 0.25 0.46 และ 0.010 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ หอยแครง จำนวน 7 ตัวอย่าง พบปนเปื้อนตะกั่ว แคดเมียม และปรอท ในช่วง 0.15-0.5, 0.47-1.96 และ 0.005-0.010 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ ปริมาณเฉลี่ยตะกั่ว แคดเมียม และปรอท 0.33, 1.03 และ 0.008 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปริมาณตะกั่ว แคดเมียม และปรอท ในหอยสองฝาจากแหล่งเพาะเลี้ยงในอำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี

ชนิดตัวอย่าง	จำนวนตัวอย่าง	ปริมาณโลหะหนัก (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)					
		ตะกั่ว		แคดเมียม		ปรอท	
		ต่ำสุด-สูงสุด	เฉลี่ย ± SD	ต่ำสุด-สูงสุด	เฉลี่ย ± SD	ต่ำสุด-สูงสุด	เฉลี่ย ± SD
หอยนางรม	25	N.D.-0.41	0.19 ± 0.11	0.15-1.81	1.22 ± 0.35	0.005-0.020	0.008 ± 0.004
หอยแมลงภู่	13	N.D.-0.40	0.25 ± 0.11	0.10-1.42	0.46 ± 0.46	0.005-0.020	0.010 ± 0.004
หอยแครง	7	0.15-0.56	0.33 ± 0.15	0.47-1.96	1.03 ± 0.53	0.005-0.010	0.008 ± 0.003

N.D. = Not Detected

การศึกษาการบ่งชี้ความเป็นอันตราย (Hazard Identification)

ตะกั่วมีอัตราการดูดซึมที่เกิดจากการบริโภคร้อยละ 3 ถึง 80 ซึ่งอัตราการดูดซึมจะขึ้นอยู่กับอายุของผู้บริโภค ภายหลังการดูดซึม ตะกั่วจะกระจายไปสะสมตามเนื้อเยื่อและกระดูก ครึ่งชีวิตของตะกั่วในเนื้อเยื่อและเลือดอยู่ในช่วง 28 ถึง 36 วัน โดยตะกั่วจะไปจับกับฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง และสะสมได้เป็นระยะเวลานานในกระดูก จากการวิจัยพบว่า ในผู้ใหญ่หากได้รับตะกั่วมากเกินไปจะมีผลต่อการทำงานของสมอง ทำให้สติปัญญาเสื่อมถอย สำหรับในเด็กจะมีผลต่อการพัฒนาสมอง โดยกำหนดให้มีปริมาณตะกั่วเจือปนในเลือดไม่เกิน 5 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ในเด็ก และไม่เกิน 10 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ใหญ่ พิษเฉียบพลันของตะกั่วจะทำให้เกิดอาการคอแห้ง คลื่นไส้ กล้ามเนื้อกระตุก และเป็นตะคริว สำหรับพิษเรื้อรังจะทำให้เป็นอัมพาต เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ทำให้เกิดโรคโลหิตจาง และพบว่าตะกั่วสามารถก่อให้เกิดมะเร็งในไตของหนูเพศผู้ ที่ระดับ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักต่อวัน[14, 15]

แคดเมียมที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกสะสมในตับและไต ครึ่งชีวิตของแคดเมียมอยู่ที่ 16 ถึง 33 ปี พิษเฉียบพลันของแคดเมียมจะทำให้อาเจียน ท้องร่วง เป็นตะคริว ร่างกายสูญเสียน้ำ และทำให้ระบบการทำงานของไตล้มเหลว สำหรับพิษเรื้อรัง จะเป็นพิษต่อไตโดยจะมีการขับปัสสาวะที่มีโปรตีนมากกว่าปกติ ซึ่งชนิดของโปรตีนที่ถูกขับออกมาจะเป็นตัวแสดงให้รู้ว่าไตส่วนใดถูกทำลาย เช่น ถ้าโปรตีนขนาดใหญ่ถูกขับออกมา แสดงว่าโกลเมอรูรัส (glumerulus) ถูกทำลาย แต่ถ้าเป็นโปรตีนขนาดเล็กถูกขับออกมา แสดงว่าส่วนของทิบูลถูกทำลาย นอกจากนี้แคดเมียมจะทำให้กระดูกผุโก่งงอ หรือที่เรียกว่า โรคอิไต อิไต[16, 17]

ปรอทในรูปเมทิลเมอร์คิวรีมีความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย หากสูดดมไอปรอทจะทำให้มีผลกระทบต่อระบบประสาท ระบบย่อยอาหาร และระบบภูมิคุ้มกันปอดและไต อาจถึง

แก่ชีวิตได้ เกลืออนินทรีย์ของปรอทมีฤทธิ์กัดกร่อนผิวหนัง ตา และระบบทางเดินอาหาร อาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไตหากกินเข้าไป การได้รับสัมผัสปรอทเป็นระยะเวลานานจะส่งผลกระทบต่อระบบประสาท อาจทำให้สูญเสียความทรงจำ ประสาทเกี่ยวกับการรับรู้ผิดปกติ พิษของปรอทแบบเฉียบพลันจะทำให้เกิดการระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร พิษเรื้อรังจะส่งผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง ส่งผลให้การเคลื่อนไหวผิดปกติ ไม่สามารถทรงตัวได้ เมื่อร่างกายได้รับปรอททั้งหมดจะถูกดูดซึมผ่านกระแสเลือด และจะสะสมในตับและไต[5]

การประเมินการตอบสนองต่อปริมาณการได้รับสัมผัส (Dose-Response Assessment)

ใช้ข้อมูลการประเมินความปลอดภัยจากการบริโภค จากหน่วยงาน The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) ที่ได้ประเมินความปลอดภัย โดยกำหนดค่าความปลอดภัยเป็นค่า Provisional Tolerable Monthly Intakes (PTMI) ของสารเคมีแต่ละชนิด โดย

1) แคดเมียมที่สะสมในร่างกายมีผลทำให้กระดูกพรุน หักง่าย มีผลต่อไต โลหิตจางเรื้อรัง The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) กำหนดค่าความปลอดภัย Provisional Tolerable Monthly Intakes (PTMI) เท่ากับ 25 μg/kg.bw/month[18]

2) ปรอทส่วนใหญ่จะสะสมอยู่ในรูปเมทิลเมอร์คิวรี ซึ่งเป็นสารประกอบอินทรีย์ที่เป็นพิษมากที่สุด ปรอทมีพิษต่อระบบประสาท ไต การพัฒนาตัวอ่อน ระบบทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร ระบบหมุนเวียนโลหิต ระบบภูมิคุ้มกัน และระบบสืบพันธุ์ The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) กำหนดค่าความปลอดภัย Provisional Tolerable Weekly Intakes (PTWI) ของปรอททั้งหมด เท่ากับ 5 μg/kg.bw/week[19]

3) ตะกั่วมีอันตรายต่อระบบประสาททำให้เป็นอัมพาต ไตอักเสบ โลหิตจาง ล่าสุด The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) ได้ยกเลิกค่าความปลอดภัยที่กำหนด คือ PTWI เท่ากับ 25 μg/kg.bw/week เนื่องจากมีผลให้ IQ เด็กลดลง 3 จุด และความดันโลหิตในผู้ใหญ่เพิ่มขึ้น 3 มิลลิเมตรปรอท[20] และไม่กำหนดค่าใหม่ คณะกรรมการ FAO/WHO มีความเห็นว่าการที่ได้รับสัมผัสตะกั่ว 1.2 μg/kg.bw/day[20] ทำให้ประชากรมีความดันโลหิต (Systolic blood pressure) เพิ่มขึ้น 1 มิลลิเมตรปรอท ถือว่าทำให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพของประชากร คณะผู้วิจัยพิจารณาแล้วเห็นว่าเหมาะสมใช้ค่านี้เป็น endpoint และใช้ค่า uncertainty factor เท่ากับ 2 (จากข้อมูลการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตในผู้ใหญ่เป็น endpoint: 4 LOEL เท่ากับ 1 และความแตกต่างของมนุษย์เท่ากับ 1 ได้ค่าความปลอดภัยเท่ากับ 0.6 μg/kg.bw/วัน)

การประเมินการได้รับสัมผัส (Exposure Assessment)

การบริโภค ใช้ข้อมูลการบริโภคอาหารของประเทศไทย ของสำนักงานมาตรฐานสินค้าเกษตรและอาหารแห่งชาติ (มกอช.) ปี พ.ศ. 2559[12] ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ย และค่าเปอร์เซ็นไทล์ที่ 97.5 ของปริมาณอาหารที่บริโภคหอยสองฝาแต่ละชนิด สำหรับประชากรทั้งหมด (per capita) ในช่วงอายุ 18 - 34.9 ปี

ชนิดตัวอย่าง	ปริมาณการบริโภคสำหรับประชากรทั้งหมด (กรัมต่อคนต่อวัน)	
	เฉลี่ย	97.5^{th}
หอยนางรม	0.63	6.60
หอยแมลงภู่	1.46	12.00
หอยแครง	2.06	20.57

ผลการศึกษาปริมาณเฉลี่ยการได้รับสัมผัสตะกั่ว ในตัวอย่างหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง มีค่าเฉลี่ย 0.0019, 0.0058 และ 0.0107 ตามลำดับ การได้รับสัมผัสแคดเมียมในตัวอย่างหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง เฉลี่ย 0.0122, 0.0106 และ 0.0335 ตามลำดับ สำหรับการได้รับสัมผัสปรอท ในตัวอย่างหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง เฉลี่ย 0.0001, 0.0002 และ 0.0003 ตามลำดับ

ปริมาณเฉลี่ยการได้รับสัมผัสสำหรับการบริโภคของประชากรที่บริโภคที่ค่าเปอร์เซ็นไทล์ที่ 97.5 สำหรับการได้รับตะกั่ว ในตัวอย่างหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง มีค่าเฉลี่ย 0.0200, 0.0497 และ 0.1072 ตามลำดับ การได้รับสัมผัสแคดเมียม ในตัวอย่างหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง เฉลี่ย 0.1278, 0.0871 และ 0.3347 ตามลำดับ สำหรับการได้รับสัมผัสปรอท ในตัวอย่างหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง เฉลี่ย 0.0008, 0.0019 และ 0.0026 ตามลำดับ โดยใช้ค่าเฉลี่ยน้ำหนักของประชากรไทยรวมเพศของกลุ่มอายุ 18 – 34.9 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุที่มีการบริโภคหอยมากที่สุด มีค่า 63.12 กิโลกรัม(12) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การได้รับสัมผัส (Exposure) ตะกั่ว แคดเมียม และปรอท ในหอยสองฝาจากแหล่งเพาะเลี้ยงในอำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี สำหรับประชากรทั้งหมด (per capita)

ชนิดตัวอย่าง	การได้รับสัมผัส (ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัวต่อวัน)					
	ตะกั่ว		แคดเมียม		ปรอท	
	เฉลี่ย	97.5^{th}	เฉลี่ย	97.5^{th}	เฉลี่ย	97.5^{th}
หอยนางรม	0.0019	0.0200	0.0122	0.1278	0.0001	0.0008
หอยแมลงภู่	0.0058	0.0479	0.0106	0.0871	0.0002	0.0019
หอยแครง	0.0107	0.1072	0.0335	0.3347	0.0003	0.0026

5. อธิบายลักษณะความเสี่ยง (Risk Characterization)

ผลการศึกษาค่าร้อยละความเสี่ยงการบริโภคของประชากรทั้งหมดสำหรับการได้รับตะกั่วในหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง เท่ากับ 0.32, 0.97 และ 1.79 ตามลำดับ ค่าร้อยละความเสี่ยงของการได้รับแคดเมียมในหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง เท่ากับ 1.46, 1.27 และ 4.02 ตามลำดับ และค่าร้อยละความเสี่ยงของการได้รับปรอทในหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง เท่ากับ 0.01, 0.03 และ 0.04 ตามลำดับ

ค่าร้อยละความเสี่ยงการบริโภคของประชากรที่บริโภคที่ค่าเปอร์เซ็นไทล์ที่ 97.5 สำหรับการได้รับตะกั่วในหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง เท่ากับ 3.33, 7.98 และ 17.82 ตามลำดับ ค่าร้อยละความเสี่ยงของการได้รับแคดเมียมในหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง เท่ากับ 15.33, 10.45 และ 40.16 ตามลำดับ และค่าร้อยละความเสี่ยงของการได้รับปรอทในหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง เท่ากับ 0.12, 0.27 และ 0.37 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่าร้อยละความเสี่ยงของการได้รับตะกั่ว แคดเมียม และปรอทในหอยสองฝาจากแหล่งเพาะเลี้ยงในอำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี สำหรับประชากรทั้งหมด (per capita)

ชนิดตัวอย่าง	ร้อยละความเสี่ยง (%RQ)					
	ตะกั่ว		แคดเมียม		ปรอท	
	เฉลี่ย	97.5^{th}	เฉลี่ย	97.5^{th}	เฉลี่ย	97.5^{th}
หอยนางรม	0.32	3.33	1.46	15.33	0.01	0.12
หอยแมลงภู่	0.97	7.98	1.27	10.45	0.03	0.27
หอยแครง	1.79	17.87	4.02	40.16	0.04	0.37

วิจารณ์

การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการปนเปื้อนโลหะหนักในหอยสองฝาจากแหล่งเพาะเลี้ยงในจังหวัดสุราษฎร์ธานีที่ผ่านพบว่ามีการศึกษาอยู่เป็นระยะ แต่ส่วนใหญ่จะทำการศึกษาเฉพาะในหอยนางรม เนื่องจากเป็นสัตว์เศรษฐกิจและเป็นอาหารขึ้นชื่อของจังหวัดสุราษฎร์ธานี สำหรับการศึกษาในครั้งนี้ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมในหอยสองฝาที่มีการเพาะเลี้ยงมากและมีมูลค่าสำคัญทางเศรษฐกิจ ได้แก่ หอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง โดยเลือกพื้นที่ศึกษา คือ อำเภอกาญจนดิษฐ์ เนื่องจากเป็นแหล่งที่มีการเพาะเลี้ยงหอยมากที่สุดในจังหวัดสุราษฎร์ธานี ผลการศึกษาพบการปนเปื้อนแคดเมียมเกินค่ามาตรฐานของกรมประมงและสหภาพยุโรป แต่ปริมาณตะกั่วและปรอทอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน สอดคล้องกับข้อมูลของ พงษ์เทพ วิไลพันธ์ (2556) พบว่ามีการปนเปื้อนแคดเมียมในหอยนางรมเกินเกณฑ์มาตรฐานของกรมประมงและสหภาพยุโรปร้อยละ 8.33 แต่ตะกั่วและปรอทอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน[2] จิราภา อุณหเลขกะ (2552) พบว่าหอยแครงบริเวณอ่าวไทยตอนในมีการปนเปื้อนแคดเมียมเกินเกณฑ์มาตรฐาน[21] แววตา ทองระอา (2557) พบแคดเมียมสูงเกินมาตรฐานในหอยที่ทะเลบริเวณชายฝั่งนิคมอุตสาหกรรมมาบตาพุด จังหวัดระยอง[22] และจากข้อมูลการศึกษาของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 11 สุราษฎร์ธานี ในปี พ.ศ. 2557 พบว่ามีการปนเปื้อนแคดเมียมในหอยแมลงภู่สูงเกินเกณฑ์มาตรฐาน แต่จากการศึกษาของ สุรชาติ วิชัยดิษฐ์ (2552) การประเมินความเสี่ยงของหอยนางรมจากแหล่งเลี้ยงในอ่าวบ้านดอน พบว่าการปนเปื้อนโลหะหนักในหอยนางรมต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานคุณภาพสัตว์น้ำ[23] ทั้งนี้สาเหตุมาจากช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของสภาพแวดล้อม เนื่องจากการสะสมของโลหะหนักในสัตว์น้ำจะขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของแหล่งเพาะเลี้ยง ช่วงระยะเวลา และการสะสมโลหะหนักในสิ่งแวดล้อม หอยนางรมและหอยแมลงภู่เป็นหอยที่เจริญเติบโตโดยการเกาะหลักหาอาหารและการกรองอาหารจากน้ำทะเล โอกาสในการได้รับโลหะหนักจะเกิดจากปริมาณโลหะหนักที่ปนเปื้อนในน้ำทะเล ส่วนหอยแครงเป็นหอยที่เจริญเติบโตตามหน้าดินและหาอาหารผิวหน้าดิน โอกาสในการได้รับโลหะหนักจะเกิดจากปริมาณโลหะหนักที่ปนเปื้อนในตะกอนดิน รวมถึงอายุการเติบโตของหอยแต่ละชนิดจะทำให้มีโอกาสได้รับและสะสมโลหะหนักที่แตกต่างกันไป แม้ว่าผลการประเมินความปลอดภัยการได้รับสัมผัสตะกั่ว แคดเมียม และปรอท จากการบริโภคหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง จากแหล่งเพาะเลี้ยงในพื้นที่อำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี ของคนไทยพบว่ายังมีความปลอดภัย เนื่องจากตัวอย่างที่ทำการศึกษาเป็นอาหารที่มีการบริโภคน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับอาหารประเภทอื่น ๆ และจากผลการศึกษาพบการปนเปื้อนแคดเมียมในหอยสองฝาทั้ง 3 ชนิด โดยแคดเมียมที่ร่างกายได้รับเข้าไปจะไปสะสมอยู่ที่ตับและไต การขับแคดเมียมออกจากร่างกายเป็นไปค่อนข้างช้า เพราะค่าครึ่งชีวิตของแคดเมียมในคนประมาณ 16-33 ปี อาจส่งผลให้เกิดพิษเรื้อรังกับร่างกายได้[24] อย่างไรก็ตามผู้บริโภคยังมีโอกาสได้รับตะกั่ว แคดเมียม และปรอท จากการบริโภคอาหารประเภทอื่น ๆ ได้ แนวทางการป้องกันสำหรับผู้บริโภค ควรเลือกบริโภคอาหารที่มีความหลากหลายเพื่อลดความเสี่ยงจากการสะสมสารพิษ

ชนิดใดชนิดหนึ่งเข้าสู่ร่างกาย และสำหรับหน่วยงานที่มีหน้าที่ดูแลคุ้มครองผู้บริโภคควรมีมาตรการในการรจัดการสาเหตุของการปนเปื้อนโลหะหนักสู่สิ่งแวดล้อม เพื่อป้องกันไม่ให้ปนเปื้อนโลหะหนักเข้าสู่ห่วงโซ่อาหาร และควรมีการเฝ้าระวังตรวจสอบเป็นระยะ เพื่อความปลอดภัยของผู้บริโภค

การศึกษาในครั้งนี้ คณะผู้วิจัยได้วางแผนการศึกษาการปนเปื้อนตะกั่ว แคดเมียม และปรอทในตัวอย่างหอยสองฝาที่เก็บตัวอย่างในช่วงระยะเวลาที่แตกต่างกัน โดยเก็บตัวอย่างในเดือนมกราคม พฤษภาคม สิงหาคม และพฤศจิกายน พ.ศ. 2559 เพื่อครอบคลุมในทุกช่วงฤดูกาล ซึ่งคณะผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่าการเปลี่ยนแปลงของฤดูกาลจะมีผลต่อปริมาณการปนเปื้อนโลหะหนัก แต่ขาดการศึกษาเรื่องช่วงเวลาที่เหมาะสมสำหรับการเริ่มต้นเพาะเลี้ยงหอยอายุการเจริญเติบโตของหอยแต่ละชนิดที่แตกต่างกัน ทำให้บางช่วงเวลาที่ทำการศึกษาไม่สามารถเก็บตัวอย่างหอยบางชนิดได้ จึงไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับการศึกษาในประเด็นดังกล่าว

สรุป

การปนเปื้อนตะกั่วและปรอทในหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครง จากแหล่งเพาะเลี้ยงในพื้นที่อำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี ยังอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 414 พ.ศ. 2563 และพบการปนเปื้อนแคดเมียมสูงเกินเกณฑ์มาตรฐานสหภาพยุโรป เมื่อประเมินความปลอดภัยจากการได้รับสัมผัสตะกั่ว แคดเมียม และปรอท พบว่าผู้บริโภคยังมีความปลอดภัยจากการบริโภคหอยนางรม หอยแมลงภู่ และหอยแครงจากแหล่งเพาะเลี้ยงในพื้นที่อำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ สำนักงานประมงจังหวัดสุราษฎร์ธานี ศูนย์วิจัยและเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำชายฝั่งสุราษฎร์ธานี กรมประมง ผู้ประกอบการเพาะเลี้ยงหอยในพื้นที่อำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการอาหาร ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 11 สุราษฎร์ธานี ที่ให้ข้อมูล และให้ความร่วมมือในการดำเนินการศึกษาวิจัยครั้งนี้จนบรรลุผลสำเร็จด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการบริหารงานจังหวัดแบบบูรณาการจังหวัดสุราษฎร์ธานี. แผนพัฒนาจังหวัดสุราษฎร์ธานี (พ.ศ. 2557-2560) ฉบับทบทวน. สุราษฎร์ธานี: สำนักงานจังหวัดสุราษฎร์ธานี; 2560.
2. พงษ์เทพ วิไลพันธ์, อรษา สุตเธียรกุล, มณีย์ กรรณรงค์, ธีรยา สรรพวรพงษ์, ประทุมวัลย์ เจริญพร, สันติสุข ไทยปาล และคณะ. หอยนางรมปลอดภัย: สถานการณ์และแนวทางบริหารจัดการตลอดห่วงโซ่การผลิต กรณีศึกษาจังหวัดสุราษฎร์ธานี. กรุงเทพฯ: สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย; 2556.
3. World Health Organization. Lead poisoning and health. Fact sheet no. 379. [online]. 2013; [cited 2014 Oct 25]; [2 screens]. Available form: URL: https://www.sertox.com.ar/en/who-fact-sheet-n379-about-lead-intoxication.
4. Cadmium. In: World Health Organization. International programme on chemical safety. [online]. 2010; [cited 2014 Oct 25]; [2 screens]. Available form: URL: https://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/cadmium/en.

5. World Health Organization. Mercury and health. [online]. 2017; [cited 2017 Jul 30]; [5 screens]. Available form: URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health.
6. United States Environment Protection Agency (EPA). Health effect of exposures to mercury. [online]. 2017; [cited 2017 Jul 30]; [3 screens]. Available form: URL: https://www.epa.gov/mercury/health-effects-exposures-mercury.
7. กัลยา วานิชย์บัญชา. การวิเคราะห์สถิติ: สถิติสำหรับการบริหารและวิจัย. พิมพ์ครั้งที่ 7. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2546.
8. AOAC Official Method 999.10. Lead, cadmium, zinc, copper, and iron in foods atomic absorption spectrophotometry after microwave digestion. In: Latimer GL, Editor. Official methods of analysis of AOAC International. 20th ed. Rockville, Maryland: AOAC International; 2016. p. 16-19.
9. United States Environment Protection Agency (EPA). Method 7473: mercury in solids and solutions by thermal decomposition, amalgamation, and atomic absorption spectrometry. [online]. 2007; [cited 2017 Jul 30]; [17 screens]. Available form: URL: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-12/documents/7473.pdf.
10. พระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 414) พ.ศ. 2563 เรื่อง มาตรฐานอาหารที่มีสารปนเปื้อน. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 137 ตอนพิเศษ 118 ง (20 พฤษภาคม 2563).
11. European Commission Regulation (EC) No. 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Union 2006; L 364: 5-24.
12. สำนักงานมาตรฐานสินค้าเกษตรและอาหารแห่งชาติ. ข้อมูลการบริโภคอาหารของประเทศไทย. กรุงเทพฯ: สำนักงานมาตรฐานสินค้าเกษตรและอาหารแห่งชาติ; 2559.
13. Partnerships in Environmental Management for the Seas of East Asia (PEMSEA). A regional of mechanism facilitating sustainable environmental benefits in river basins, coasts, islands and seas. Quezon City: PEMSEA; 2007.
14. CODEX Alimentarius International Food Standards. CODEX general standard for contaminants and toxins in food and feed (Codex STAN 193-1995). Adopted 1995; Revised 1997, 2006, 2008, 2009; Amended 2009. Rome, Italy; FAO/WHO Food Standards Programme; 2010.
15. United States Environment Protection Agency (EPA). Guidance manual for the exposure uptake biokinetic model for lead in children. Washington: Office of Solid Waste and Emergency Response; 1994.
16. Hough RL, Breward N, Young SD, Crout NM, Tye AM, Moir AM, et al. Assessing potential risk of heavy metal exposure from consumption of home-produced vegetables by urban populations. Environ Health Perspect 2004; 112(2): 215-21.
17. European Food Safety Authority. Cadmium dietary exposure in the European population. EFSA J 2012; 10(1): 2551. (37 pages).

18. Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-third report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO technical report series 960. Geneva, Switzerland; World Health Organization: 2011.
19. Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-second report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives, WHO technical report series 959. Rome, Italy; World Health Organization: 2011.
20. Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-seventh report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives, WHO technical report series 940. Rome, Italy; World Health Organization: 2007.
21. จิราภา อุณหเลขกะ, จารุวรรณ ลิ้มสัจจะสกุล, นฤมล จันทร์แก้ว, ศิริ วัดสว่าง, สมบูรณ์ โตประสิทธิ์, ปราโมทย์ วนิชาชีวะ และคณะ. การศึกษาปริมาณตะกั่ว แคดเมียม ดีบุก และปรอท ที่ปนเปื้อนในหอยแครงและหอยแมลงภู่บริเวณอ่าวไทยตอนใน ปี 2552. วารสารอาหารและยา 2554; 18(2): 15-22.
22. แววตา ทองระอา, ฉลวย มุสิกะ, วันชัย วงสุดาวรรณ, อาวุธ หมั่นหาผล. การประเมินความเสี่ยงต่อสุขภาพในการได้รับโลหะหนักจากการบริโภคอาหารทะเลบริเวณชายฝั่งนิคมอุตสาหกรรมมาบตาพุด จังหวัดระยอง. วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา 2557; 19(2): 39-54.
23. สุรชาติ วิชัยดิษฐ, ไพศาล วุฒิจำนงค์. การประเมินความเสี่ยงของหอยนางรมจากแหล่งเลี้ยงในอ่าวบ้านดอน อำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี. [วิทยานิพนธ์]. ภาควิชาเทคโนโลยีอุตสาหการเกษตร คณะอุตสาหกรรมเกษตร. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2552.
24. เขมชิต ธนากิจชาญเจริญ, นงนาถ เมฆรังสิมันต์, สุรชัย ศิลามณีโชติ. ประโยชน์และความเป็นพิษของโลหะหนักแคดเมียม: โครงการเคมี. กรุงเทพฯ: กรมวิทยาศาสตร์บริการ; 2551.

Exposure Assessment of Lead, Cadmium and Mercury from Consumption of Bivalves from Aquaculture Sites in Kanchanadit District, Surat Thani Province

Khemikar Hemloha Junya Bunvijit Nirundorn Raekasin and Supatinee Soboon

Regional of Medical Sciences Center 11 Surat Thani, Department of Medical Sciences, Amphoe Muang, Surat Thani 84100, Thailand

ABSTRACT Surat Thani Province is well known as source of seafood especially oyster. Kanchanadit District is one of the most oyster culture area. In 2013, cadmium contamination was reported in oysters. This might raise concerns about consumer's safety. In 2016, Regional of Medical Sciences Center 11, Surat Thani therefore assessed the exposure of heavy metal; lead, cadmium and mercury from consumption of bivalve shellfish. Aquaculture area in Kanchanadit District, Surat Thani was selected for the study. Lead and cadmium content were analyzed by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrophotometer and Mercury content was analyzed by Mercury Analyzer Combustion technique in 25 oyster, 13 mussel and 7 cockle were analyzed. The results showed that lead and mercury contents in all samples were not exceed the standard criteria of the Ministry of Public Health No. 414 B.E. 2020. However, cadmium content in 19 oyster samples, 2 mussel samples and 3 cockle samples were exceeded the EU standard, accounting for 76.0, 15.4 and 42.8 percent, respectively. The exposure assessment showed that consumers were still safe from ingestion of lead, cadmium and mercury from the consumption of bivalves in the study aquaculture sites. Causes of heavy metal contamination in bivalves depends on the environmental conditions which may change. Therefore should be periodic surveillance For further safety information for consumers

Keywords: Exposure assessment, Lead, Cadmium, Mercury, Bivalves

การตรวจคัดกรองโรคภาวะบกพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแต่กำเนิดชนิดขาดเอนไซม์ 21-hydroxylase ของทารกแรกเกิดในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบนของประเทศไทย

สาวิตรี นาคประสิทธิ์[1] สุมณฑา ไชยสมจิตร[1] บุญนิภา สงคราม[2] วไลพร โรจน์สง่า[3] และเกวลี อุณจักร[4]

[1]สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

[2]ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานี กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ อำเภอเมือง อุดรธานี 41000

[3]โรงพยาบาลอุดรธานี อำเภอเมือง อุดรธานี 41000

[4]คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50200

บทคัดย่อ โรคภาวะบกพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแต่กำเนิด (Congenital Adrenal Hyperplasia: CAH) เป็นโรคพันธุกรรม เกิดจากการขาดเอนไซม์ 21-hydroxylase ทารกแรกเกิดมีภาวะเสียน้ำ เสียเกลือ และอวัยวะเพศกำกวมในเด็กหญิง ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมและทันเวลาจะเสียชีวิตได้ การศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่องการตรวจคัดกรองโรค CAH ในเขตสุขภาพที่ 8 เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดโรคและปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจคัดกรอง โดยเก็บตัวอย่างกระดาษซับเลือดจากทารก จำนวน 39,503 ราย สำหรับตรวจวิเคราะห์ระดับ 17-OHP (17α-Hydroxyprogesterone) โดยวิธี ELISA พบผลบวก จำนวน 34 ราย ตรวจยืนยันผล 33 ราย และมีผลบวก 20 ราย แต่ไม่พบทารกเป็นโรค CAH ชนิดรุนแรง ทารกที่มีผลการตรวจคัดกรองมีผลบวก พบว่ามีอายุครรภ์มารดาและน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่าเกณฑ์ร้อยละ 76.47 และ 61.76 ตามลำดับ และเมื่อทำการเปรียบเทียบค่ามัธยฐาน 17-OHP ในกลุ่มตัวอย่างตรวจคัดกรองปกติแบ่งตามอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิด พบว่าทารกที่คลอดก่อนกำหนดและน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์จะมีระดับ 17-OHP สูงกว่าทารกแรกเกิดที่คลอดตามกำหนดและน้ำหนักปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และปัจจัยที่มีผลต่อระดับ 17-OHP คือ อายุครรภ์มารดาและน้ำหนักแรกเกิด

คำสำคัญ: โรคภาวะบกพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแต่กำเนิด, การตรวจคัดกรอง, กระดาษซับเลือด, อีไลซ่า

Corresponding author E-mail: sawittree.n@dmsc.mail.go.th

Received: 17 August 2020 *Revised: 18 March 2021* *Accepted: 21 April 2021*

บทนำ

โรคภาวะบกพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแต่กำเนิด (Congenital Adrenal Hyperplasia: CAH) เป็นโรคทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน CYP21A2[1] ทำให้ขาดเอนไซม์ในการสังเคราะห์คอร์ติซอลของต่อมหมวกไต ผู้ป่วยโรคนี้มากกว่าร้อยละ 95[2] ขาดเอนไซม์ 21-hydroxylase จึงทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์ Progesterone ไปเป็นอัลโดสเตอโรน (aldosterone) และเปลี่ยนไปเป็น 17α-Hydroxyprogesterone (17-OHP) และสารนี้ไม่สามารถสังเคราะห์ไปเป็น 11-Deoxycortisol ได้ ทำให้ไม่สามารถสร้างคอติซอล (cortisol) ได้ จึงเกิดการสะสมปริมาณของ 17-OHP ที่สูงขึ้น เมื่อต่อมหมวกไตไม่สามารถสร้างฮอร์โมนคอติซอลและอัลโดสเตอโรน จึงเกิดภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่องแบบเฉียบพลัน โดยทารกแรกเกิดทั้งเพศชายและหญิงจะแสดงอาการเสียเกลือและน้ำ (salt wasting form) เมื่ออายุประมาณ 1-2 สัปดาห์ขึ้นไป นอกจากนี้มีการสร้างฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen) มากผิดปกติ ทำให้เกิดอวัยวะเพศกำกวมในทารกเพศหญิง กรณีที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง ทารกกลุ่มนี้มักเสียชีวิตเมื่ออายุเฉลี่ยประมาณ 1.15 เดือน[3] กลุ่มที่ไม่มีอาการเสียเกลือและน้ำ (simple virilizing form) จะพบอวัยวะเพศกำกวมเมื่อแรกเกิดในเด็กหญิง และมีลักษณะทางเพศทุติยภูมิแบบต่างเพศ (secondary sex characteristic) เมื่ออายุมากขึ้น ในทารกเพศชายจะมีลักษณะทางเพศทุติยภูมิเกิดขึ้นเร็วกว่าปกติ เกิดภาวะเป็นหนุ่มก่อนวัยและมีการเจริญเติบโตเร็วกว่าปกติ อายุกระดูกล้ำหน้าอายุจริง กระดูกจะปิดติดกันเร็ว ทำให้หยุดเจริญเติบโตเป็นผู้ใหญ่ตัวเตี้ยในที่สุด

มีการตรวจโรค CAH ครั้งแรกในชาวเอสกิโม หลังจากนั้นมีพัฒนาการตรวจคัดกรองไปอย่างกว้างขวาง ปัจจุบันมีมากกว่า 30 ประเทศ ที่มีจัดตั้งระบบการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดภาวะบกพร่องฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต อุบัติการณ์การเกิดโรคในต่างประเทศมีดังนี้ คือ ชาวเอสกิโม 1: 282 ราชอาณาจักรซาอุดิอาระเบีย 1: 5,000 สหพันธ์สาธารณรัฐบราซิล 1: 7,500 สหราชอาณาจักร 1: 12,000 สหรัฐอเมริกา 1: 18,170 นิวซีแลนด์ 1: 21,000[4, 5, 6] ในประเทศไทยมีการรายงานของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในปี พ.ศ. 2542 และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ในปี พ.ศ. 2551 มีอุบัติการณ์ 1: 19,512 และ 1: 5,771 ตามลำดับ[7, 8] นอกจากนี้ยังพบรายงานจากการศึกษาข้อมูลเวชระเบียนคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยต่าง ๆ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2522 ถึง พ.ศ. 2554 มีผู้ป่วยโรคนี้จำนวนทั้งหมด 180 ราย เพศชาย 57 ราย เพศหญิง 123 ราย[9, 10, 11, 12]

วิธีการตรวจคัดกรองโรค CAH จะตรวจวิเคราะห์ระดับของ 17-OHP ในกระดาษซับเลือดแห้ง เทคนิควิธีที่นิยมนำมาใช้มีหลากหลายวิธี ได้แก่ เรดิโออิมมูโนเอสเสย์ (radioimmunoassay) อีไลซ่า (enzyme-linked immunosorbent assay) ฟลูโอริเมตรี (fluorimetry) และแทนเดม แมสส์สเปกโทรเมตรี (tandem mass spectrometry) เป็นต้น ในบางประเทศได้นำวิธีการวิเคราะห์ตรวจยืนยันผลจากยีนด้วยเทคนิควิธีทางด้านโมเลกุล (molecular analysis) เพื่อลดปัญหาการเกิดผลบวกปลอมที่เกิดจากการตรวจคัดกรอง ซึ่งมารดาและทารกที่มีภาวะเครียดหลังการคลอดบุตร ทำให้มีอัตราเมตาบอลิซึมของฮอร์โมนสูงโดยที่ไม่มีอาการของโรค โดยเฉพาะในทารกที่คลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย และมีอาการเจ็บป่วยอื่น ๆ[3, 13, 14]

จากข้อมูลของประเทศไทย พบว่าโรค CAH เป็นปัญหาต่อระบบสาธารณสุขของประเทศ โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีรายงานอุบัติการณ์ของโรคนี้สูง[8] ดังนั้นจึงได้ทำการศึกษานำร่องเพื่อพัฒนาการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดโรคภาวะบกพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตชนิดขาดเอนไซม์ 21-hydroxylase ใน 7 จังหวัด ซึ่งอยู่ในเขตสุขภาพที่ 8 ของประเทศไทย โดยการนำเทคนิควิธี ELISA มาใช้ในการตรวจวิเคราะห์ระดับ 17-OHP ในทารกแรกเกิด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 ถึง พ.ศ. 2561 เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดโรคและศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการตรวจคัดกรองในครั้งนี้

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่าง

ตัวอย่างที่นำมาศึกษานั้นเป็นกลุ่มเดียวกับทารกแรกเกิดที่ตรวจคัดกรองโรคภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนและโรคฟีนิลคีโตนูเลีย ในรายที่มารดา บิดา และผู้ปกครอง ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย บุคลากรทางการแพทย์ของสถานพยาบาลใน 7 จังหวัด ได้แก่ จังหวัดอุดรธานี สกลนคร นครพนม หนองบัวลำภู หนองคาย เลย และบึงกาฬ ได้ทำการบันทึกข้อมูลในใบประวัติ และเจาะเลือดทารกจากส้นเท้าหรือเส้นเลือดดำที่หลังมือ หยดลงบนกระดาษซับเลือด และนำกระดาษซับเลือดมาผึ่งตากให้แห้ง หลังจากนั้นส่งตัวอย่างมาที่สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เพื่อทำการตรวจวิเคราะห์หาระดับ 17-OHP จำนวนทั้งสิ้น 39,503 ราย เป็นทารกเพศชาย จำนวน 19,996 ราย เป็นทารกเพศหญิง จำนวน 19,492 ราย และไม่ได้ระบุเพศ จำนวน 15 ราย ทารกที่ได้รับการเจาะเลือดอายุ 48 -192 ชั่วโมง มีจำนวน 39,015 ราย ทารกที่ได้รับการเจาะเลือดอายุน้อยกว่า 48 ชั่วโมง มีจำนวน 488 ราย

เครื่องมือและอุปกรณ์

เครื่องอ่านปฏิกิริยาบนไมโครเพลท (microplate reader) รุ่น ELx 808 (BioTek, USA) สำหรับวัดค่าการดูดกลืนแสง เครื่องบ่มเพาะเชื้อ (incubator) แบบควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส รุ่น 800 (Memmert, Germany) ตู้เย็น รุ่น Tiara (Mitsubishi, Japan) และกระดาษซับเลือดเบอร์ 903TM (Whatman, USA)

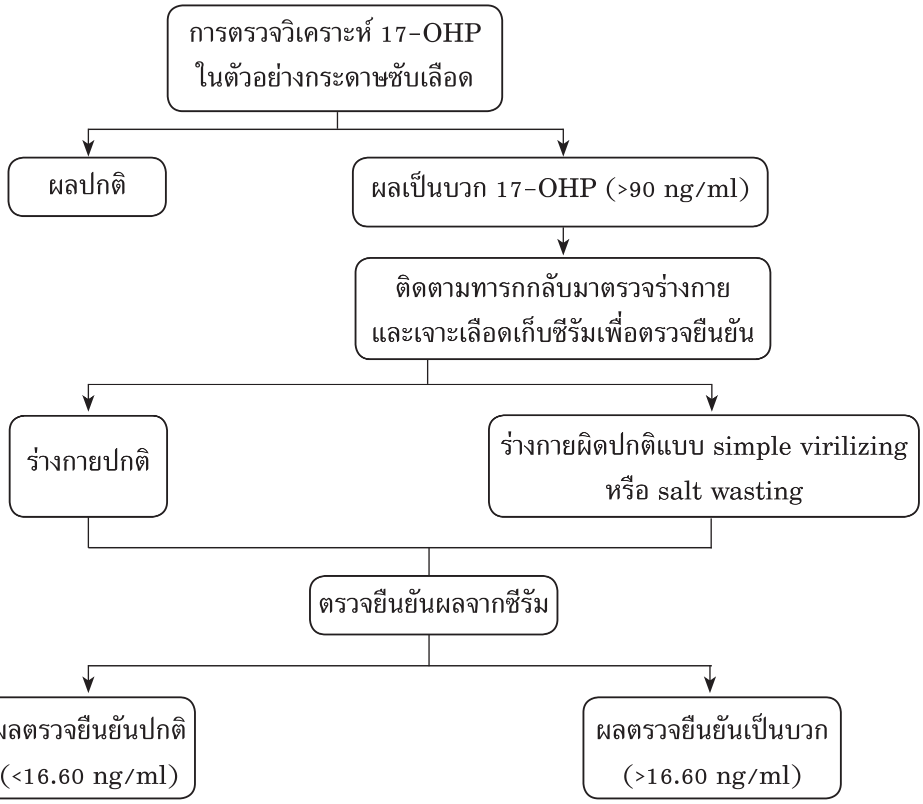
ชุดน้ำยาทดสอบสำเร็จรูป สารมาตรฐาน

ชุดน้ำยาทดสอบสำเร็จรูปสำหรับตัวอย่างกระดาษซับเลือด ELIZEN Neonatal 17-OHP Screening (ZenTech s.a., Belgium) ประกอบด้วย 96 well strips plate ที่เคลือบด้วย anti-17-OHP, สารมาตรฐานและสารควบคุมคุณภาพ, 100x conjugated ติดฉลากด้วย horseradish peroxidase, น้ำยาสำหรับสกัดเลือดจากกระดาษซับเลือดแห้ง (extraction buffer), น้ำยาสำหรับล้างเพลท (washing solution), สารตั้งต้น (substrate) เพื่อทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ (3,3’,5,5’ tetramethylbenzidine; TMB) และน้ำยาหยุดปฏิกิริยา (stop solution, H_2SO_4)

ชุดน้ำยาทดสอบสำเร็จรูปในตัวอย่างซีรัม 17-OHP Progesterone (NOVATEC IMMUNDIAGNOSTICA GMBH, Germany) ประกอบด้วย 96 well strips plate ที่เคลือบด้วย anti-17-OHP, สารมาตรฐานและสารควบคุมคุณภาพ, 17-OHP conjugate ติดฉลากด้วย horseradish peroxidase, น้ำยาสำหรับล้างเพลท (washing solution), สารตั้งต้น (substrate) เพื่อทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ (3,3’,5,5’ tetramethylbenzidine; TMB) และน้ำยาหยุดปฏิกิริยา (stop solution, H_2SO_4)

วิธีการ

การดำเนินการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดโรค CAH เพื่อตรวจวิเคราะห์ 17-OHP โดยวิธี ELISA ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 การดำเนินงานการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดโรค CAH ในเขตสุขภาพที่ 8 อุดรธานี ที่ส่งตัวอย่างกระดาษซับเลือดและซีรัมมาตรวจวิเคราะห์ค่า 17-OHP ณ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ นนทบุรี

ขั้นตอนการดำเนินงานตรวจระดับ 17-OHP

การตรวจวิเคราะห์ระดับ 17-OHP ในตัวอย่างกระดาษซับเลือด โดยตัดตัวอย่างกระดาษซับเลือด สารมาตรฐาน และสารควบคุมคุณภาพ ให้มีเส้นผ่าศูนย์กลางขนาด 3.0 มิลลิเมตร ใส่ในไมโครไตเตอร์เพลทที่เคลือบด้วยแอนติบอดีต่อ 17-OHP เติมน้ำยาสำหรับสกัดเลือดจากตัวอย่างกระดาษซับเลือดที่มีส่วนผสมของแอนติเจนที่ติดฉลากด้วยเอนไซม์เปอร์ออกซิเดส (peroxidase) ปริมาตร 200 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุม นำไปบ่มปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 คืน นำเพลทมาล้างด้วยบัฟเฟอร์ 4 ครั้ง และทำให้แห้ง เติมซับสเตรท (substrate, TMB) ปริมาตร 100 ไมโครลิตรต่อหลุม เก็บไว้ในที่มืดที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที เพื่อทำให้เกิดสีของปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี หยุดปฏิกิริยาด้วยกรดซัลฟูริก (0.5 M H_2SO_4) ปริมาตร 100 ไมโครลิตรต่อหลุม และนำมาวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 450 นาโนเมตร หากตัวอย่างมีค่า > 90 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ติดตามเด็กกลับมาเก็บซีรัมเพื่อตรวจยืนยันต่อไป

การตรวจวิเคราะห์ยืนยันผลในตัวอย่างซีรัม โดยเติม 25 ไมโครลิตร ของตัวอย่างซีรัม สารมาตรฐาน และสารควบคุมคุณภาพ อย่างละ 2 หลุม ใส่ในไมโครไตเตอร์เพลทที่เคลือบด้วยแอนติบอดีต่อ 17-OHP เติมบัฟเฟอร์ที่มีส่วนผสมของแอนติเจนที่ติดฉลากด้วยเอนไซม์เปอร์ออกซิเดส (peroxidase) ปริมาตร 200 ไมโครลิตรลงในทุกหลุม บ่มปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง นำมาล้างด้วยบัฟเฟอร์ 3 ครั้ง และทำให้แห้ง เติมซับสเตรท (substrate, TMB) ปริมาตร 100 ไมโครลิตรต่อหลุม เก็บไว้ในที่มืดที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที เพื่อทำให้เกิดสีของปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี หยุดปฏิกิริยาด้วยกรดซัลฟูริก (0.5 M H_2SO_4) ปริมาตร 100 ไมโครลิตรต่อหลุม และนำมาวัดการดูดกลืนแสงที่ 450 นาโนเมตร

การแปลผล

การตรวจคัดกรอง 17-OHP ในตัวอย่างกระดาษซับเลือด ถ้ามีค่า cutoff > 90 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ให้ผลเป็นบวก[8] และการตรวจยืนยันผลในตัวอย่างซีรัม ถ้ามีค่า cutoff > 16.60 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ให้ผลเป็นบวก[3]

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การศึกษานี้ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และสถิติเชิงวิเคราะห์ โดยใช้ T-Test, Kruskal-Wallis Test ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มตัวแปรต่าง ๆ โดยมีระดับความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significant) ที่ p-value < 0.05

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้ได้ขอความยินยอมจากผู้ปกครองทารกแรกเกิด เพื่อเจาะเลือดเก็บตัวอย่างมาทำการศึกษาวิจัย และได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในมนุษย์ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ รหัสโครงการ 001/2559

ผล

จากการรวบรวมข้อมูลการตรวจวิเคราะห์ระดับ 17-OHP ด้วยวิธี ELISA ในกลุ่มตัวอย่างกระดาษซับเลือดของทารกแรกเกิดทั้งหมด 39,503 ราย พบว่าผลการตรวจคัดกรองที่เป็นปกติ มีจำนวนทั้งสิ้น 39,469 ราย ซึ่งเป็นเพศชาย จำนวน 19,977 ราย (50.57%) เพศหญิง จำนวน 19,477 ราย (49.31%) ผลจากกระดาษซับเลือดเป็นบวก มีจำนวนทั้งสิ้น 34 ราย (0.09%) เป็นเพศชาย 19 ราย (0.05%) เพศหญิง 15 ราย (0.04%) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การตรวจวิเคราะห์ระดับ 17-OHP ในตัวอย่างกระดาษซับเลือดของทารกแรกเกิด มีค่า cutoff > 90 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ผลการตรวจคัดกรอง	เพศ	ค่า 17-OHP จากตัวอย่างกระดาษซับเลือด			
		จำนวนราย (ร้อยละ)	ค่าเฉลี่ย (ng/ml)	S.D.	p-value
ผลปกติ	ชาย	19,977 (50.57)	14.63	9.253	0.001
	หญิง	19,477 (49.30)	12.94	8.750	
	ไม่ระบุ	15 (0.04)	12.14	5.734	
ผลบวก	ชาย	19 (0.05)	112.25	18.021	0.410
	หญิง	15 (0.04)	117.81	20.777	
	รวม	**39,503 (100)**	**53.954**	**12.507**	

ดำเนินการติดตามทารกกลับมาตรวจร่างกายและเจาะเลือดเพื่อเก็บตัวอย่างซีรัมสำหรับตรวจยืนยันผลได้จำนวน 33 ราย มี 1 ราย ที่ไม่สามารถเจาะเลือดเก็บตัวอย่างซีรัมได้เนื่องจากเป็นทารกป่วย และพบว่า 20 ราย มีผลการตรวจยืนยันตัวอย่างซีรัมเป็นบวก เป็นเพศชาย 11 ราย (33.33%) เพศหญิง 9 ราย (27.27%) และ 13 ราย (39.39%) มีผลการตรวจยืนยันซีรัมเป็นปกติ โดยเป็นเพศชาย 8 ราย (24.24%) เพศหญิง 5 ราย (15.15%) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การตรวจวิเคราะห์ระดับ 17-OHP ในตัวอย่างซีรัมของทารกแรกเกิดมีค่า cutoff > 16.60 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

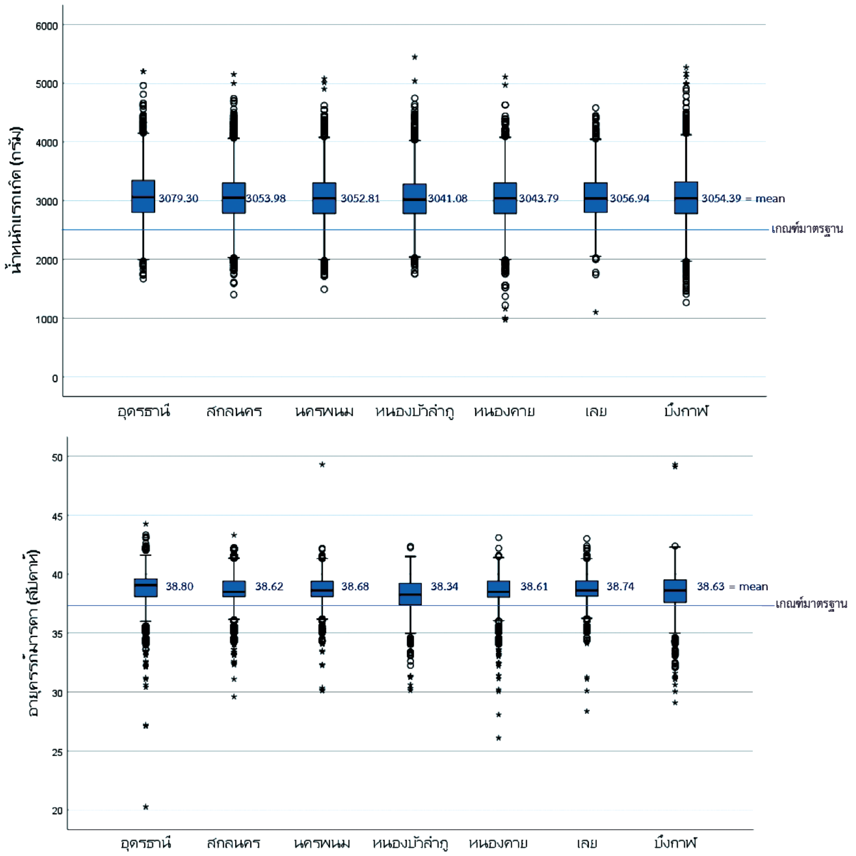
ผลการตรวจคัดกรอง	เพศ	ค่า 17-OHP จากตัวอย่างซีรัม			
		จำนวนราย (ร้อยละ)	ค่าเฉลี่ย (ng/mL)	S.D.	p-value
ผลปกติ	ชาย	8 (24.24)	10.42	3.340	0.469
	หญิง	5 (15.15)	12.26	5.220	
ผลบวก	ชาย	11 (33.33)	27.84	8.070	0.117
	หญิง	9 (27.27)	45.61	34.900	
	รวม	**33 (100)**	**24.03**	**12.882**	

การตรวจร่างกายทารกที่มีผลการคัดกรองเป็นบวก ไม่พบอาการเสียเกลือและน้ำ หรืออวัยวะเพศกำกวม และการตรวจซีรัมอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte) ได้แก่ โซเดียม โพแตสเซียมคลอไรด์ และไบคาร์บอเนต มีผลปกติ

เมื่อนำข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างกระดาษซับเลือดมาวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเพื่อหาค่าเฉลี่ยน้ำหนักแรกเกิดและค่าเฉลี่ยอายุครรภ์มารดาของแต่ละจังหวัด พบว่าค่าเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติขององค์การอนามัยโลก คือ มีค่าเฉลี่ยน้ำหนักแรกเกิด ≥ 2,500 กรัม และค่าเฉลี่ยอายุครรภ์มารดา ≥ 37 สัปดาห์ ดังแสดงในภาพที่ 2

ก)

ข)



ภาพที่ 2 ก) น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย (กรัม) ของทารกแรกเกิดที่ได้รับการตรวจคัดกรองใน 7 จังหวัด
ข) อายุครรภ์มารดาเฉลี่ย (สัปดาห์) ของทารกแรกเกิดที่ได้รับการตรวจคัดกรองใน 7 จังหวัด

นำตัวอย่างกระดาษซับเลือด จำนวน 39,113 แบ่งเป็น 5 กลุ่ม ตามอายุครรภ์มารดา (คัดแยกตัวอย่างที่ไม่ได้ระบุอายุครรภ์มารดาออก) โดยอายุครรภ์มารดาที่ < 37 สัปดาห์ เป็นเด็กที่คลอดก่อนกำหนด พบว่ามีค่ามัธยฐานของ 17-OHP สูงกว่าทารกแรกเกิดที่คลอดตามกำหนด ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 3 ส่วนค่ามัธยฐาน 17-OHP ของกลุ่มตัวอย่างคัดกรองเป็นบวกไม่แตกต่างกัน ($p = 0.33$) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของ 17-OHP ในกลุ่มตัวอย่างตรวจคัดกรองปกติ แบ่งตามอายุครรภ์มารดา

อายุครรภ์ (สัปดาห์)	**จำนวนทารกแรกเกิด (ร้อยละ)**	**ค่ามัธยฐาน* 17-OHP (ng/ml)**	**ค่าพิสัย 17-OHP (ng/ml)**
<34	105 (0.26)	23.35a	3.19 – 88.55
34 – <37	2,495 (6.38)	14.86b	0.00 – 88.25
37 – <40	29,483 (75.38)	11.96b	0.00 – 88.80
40 – <43	7,019 (17.95)	10.75b	0.00 – 84.70
≥43	11 (0.03)	10.05b	0.00 – 35.52
รวม	**39,113 (100)**	**-**	**-**

*ค่ามัธยฐานของ 17-OHP ใน column เดียวกัน ตามด้วยอักษรต่างกัน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Kruskal-Wallis Test, $p < 0.05$)

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของ 17-OHP ในกลุ่มตัวอย่างตรวจคัดกรองเป็นบวก แบ่งตามอายุครรภ์มารดา

อายุครรภ์ (สัปดาห์)	**จำนวนทารกแรกเกิด (ร้อยละ)**	**ค่ามัธยฐาน* 17-OHP (ng/ml)**	**ค่าพิสัย 17-OHP (ng/ml)**
<34	11 (32.35)	118.18a	91.85 – 158.98
34 – <37	15 (44.12)	110.60a	93.71 – 130.85
37 – <40	6 (17.65)	97.64a	94.56 – 124.66
40 – <43	2 (5.88)	126.18a	106.87 – 145.50
≥43	-	-	-
รวม	34 (100)	**-**	**-**

*ค่ามัธยฐานของ 17-OHP ใน column เดียวกัน ตามด้วยอักษรเดียวกัน ไม่มีความแตกต่างกัน (Kruskal-Wallis Test, $p > 0.05$)

แบ่งตัวอย่างกระดาษซับเลือดจากทารก จำนวน 39,369 ราย เป็น 5 กลุ่ม ตามน้ำหนักแรกเกิด (คัดแยกตัวอย่างที่ไม่ได้ระบุน้ำหนักแรกเกิดออก) โดยน้ำหนักแรกเกิด < 2,500 กรัม เป็นทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่าเกณฑ์ พบว่ามีค่ามัธยฐานของ 17-OHP ในกลุ่มตัวอย่างตรวจคัดกรองปกติ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 5 ส่วนค่ามัธยฐาน 17-OHP ของกลุ่มตัวอย่างคัดกรองเป็นบวกไม่แตกต่างกัน ($p = 0.17$) ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 5 การเปรียบเทียบหาความแตกต่างระหว่างค่ามัธยฐานของ 17-OHP ในกลุ่มตัวอย่างตรวจคัดกรองปกติ แบ่งตามน้ำหนักแรกเกิด

อายุครรภ์ (สัปดาห์)	จำนวนทารกแรกเกิด (ร้อยละ)	ค่ามัธยฐาน* 17-OHP (ng/ml)	ค่าพิสัย 17-OHP (ng/ml)
<2000	171 (0.43)	17.61a	1.87 - 88.55
2000 – 2500	2,776 (7.05)	13.15b	0.00 – 88.25
2501 – 3000	15,209 (38.63)	11.84b	0.00 – 84.25
3001 – 3500	16,250 (41.28)	11.72b	0.00 – 88.80
>3500	4,963 (12.61)	11.90b	0.00 – 86.35
รวม	39,369 (100)	-	-

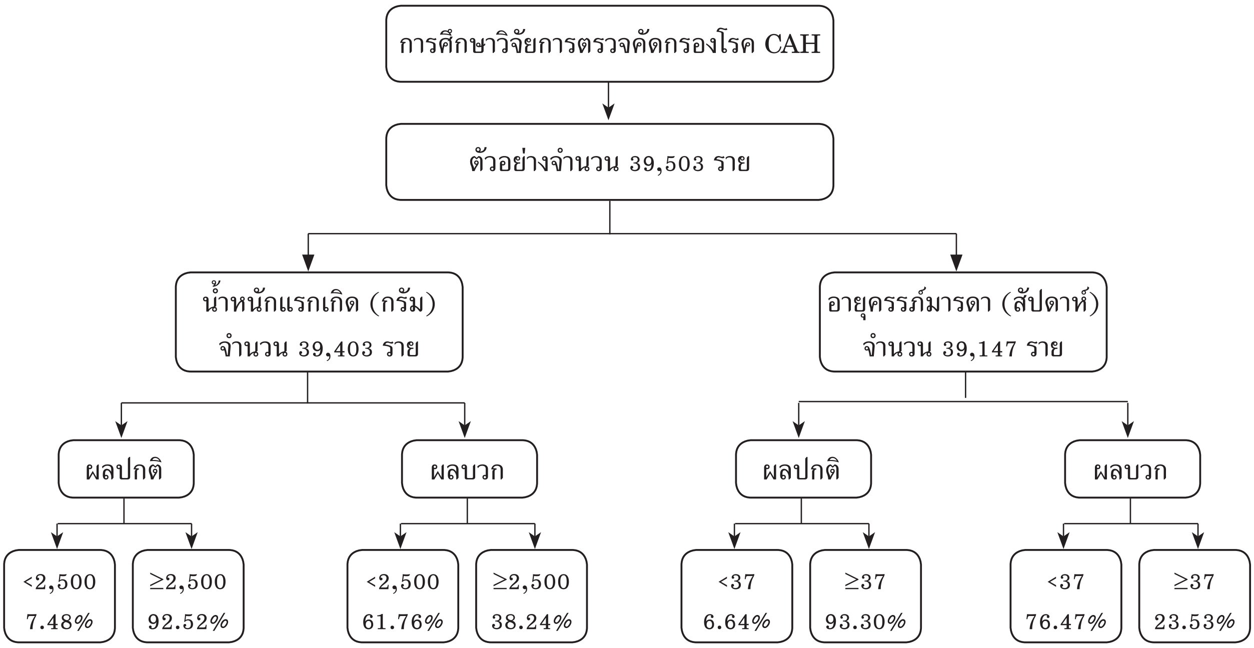
*ค่ามัธยฐานของ 17-OHP ใน column เดียวกัน ตามด้วยอักษรต่างกัน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Kruskal-Wallis Test, $p < 0.05$)

ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบหาความแตกต่างระหว่างค่ามัธยฐานของ 17-OHP ในกลุ่มตัวอย่างตรวจคัดกรองเป็นบวก แบ่งตามน้ำหนักแรกเกิด

อายุครรภ์ (สัปดาห์)	จำนวนทารกแรกเกิด (ร้อยละ)	ค่ามัธยฐาน* 17-OHP (ng/ml)	ค่าพิสัย 17-OHP (ng/ml)
<2000	11 (32.35)	118.18a	91.85 - 158.98
≥2000 – 2500	10 (29.41)	110.80a	93.71 - 124.66
≥2501 – 3000	10 (29.42)	102.89a	94.56 - 134.47
≥3001 – 3500	2 (5.88)	103.61a	95.07 – 112.16
≥3501	1 (2.94)	-	-
รวม	34 (100)	-	-

*ค่ามัธยฐานของ 17-OHP ใน column เดียวกัน ตามด้วยอักษรเดียวกัน ไม่มีความแตกต่างกัน (Kruskal-Wallis Test, $p > 0.05$)

การตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดโรค CAH โดยการตรวจวิเคราะห์ระดับ 17-OHP ด้วยวิธี ELISA ในกลุ่มตัวอย่างกระดาษซับเลือดของทารกแรกเกิดทั้งหมด 39,503 ราย ดังแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 ผลการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดโรค CAH ในตัวอย่างโดยอาศัยปัจจัยของน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดา

วิจารณ์

การตรวจวิเคราะห์เพื่อหาระดับ 17-OHP ในตัวอย่างกระดาษซับเลือดด้วยวิธี ELISA จำนวน 39,503 ราย จากสถานบริการสาธารณสุขเขตสุขภาพที่ 8 อุดรธานี จาก 7 จังหวัด ในระหว่างปี พ.ศ. 2559-2561 พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อระดับ 17-OHP ที่สูงผิดปกติ มี 2 ประเด็น คือ อายุครรภ์มารดา และน้ำหนักแรกเกิดที่ต่ำกว่าเกณฑ์ ซึ่งจากผลการตรวจกระดาษซับเลือด พบผลผิดปกติ 34 ราย ได้ติดตามกลับมาตรวจร่างกายและเก็บตัวอย่างซีรัมเพื่อตรวจยืนยันได้ 33 ราย มีผลผิดปกติ จำนวน 20 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 1: 1,975 โดยเป็นผลปกติ 13 ราย ซึ่งเป็นผลบวกปลอม คิดเป็นร้อยละ 39.39 แต่อย่างไรก็ตามตัวอย่างกลุ่มผลบวกปลอมนี้มีอายุครรภ์มารดาและน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่าเกณฑ์ คือ อายุครรภ์ < 37 สัปดาห์ น้ำหนัก < 2,500 กรัม และมีค่ามัธยฐานของระดับ 17-OHP สูงในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดาต่ำกว่าเกณฑ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ทารกที่ตรวจคัดกรองและมีผลปกติจำนวนมากกว่า 90% โดยมีการคลอดตามอายุครรภ์ปกติและน้ำหนักตัวเป็นไปตามเกณฑ์ ในขณะที่รายที่มีผลบวก ค่า 17-OHP สูง มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดมากกว่า 70% และมีน้ำหนักตัวต่ำกว่าเกณฑ์ร่วมด้วยกว่า 60% ซึ่งอาจเป็นเพราะอายุครรภ์เกี่ยวข้องกับการพัฒนาการเกิดต่อมหมวกไตของทารกในครรภ์ จึงมีแนวโน้มที่จะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคสูงในรายที่มีอายุครรภ์และน้ำหนักตัวไม่เป็นไปตามเกณฑ์[13]

สำหรับการกำหนดค่า cutoff ของระดับ 17-OHP จากกระดาษซับเลือดในการศึกษานี้ ใช้ค่าจากการศึกษาของ กิตติภพ และคณะ, 2551[8] เนื่องจากเป็นค่าที่ได้จากการศึกษาในเด็กไทย แต่การตรวจยืนยันผลจากซีรัมยังไม่มีการรายงานในประเทศ จึงใช้ค่าที่อ้างอิงจากการศึกษาของ Ibrahem และคณะ[3] ซึ่งเป็นการกำหนดค่าตามเกณฑ์ของอายุครรภ์มารดาหรือน้ำหนักแรกเกิดที่ในต่างประเทศทั่วโลกนำมาใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินในการติดตามเด็กกลับมาตรวจยืนยันผล และทำให้การตรวจคัดกรองให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น[15]

การนำเทคนิค ELISA มาใช้ในการตรวจวิเคราะห์นี้เนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวก ใช้งบประมาณน้อยกว่าวิธีอื่น ๆ มีความพร้อมของเครื่องมือ อุปกรณ์ และชุดทดสอบ มีความไวและความจำเพาะสูง ซึ่งพบว่ามีจำหน่าย 8 ยี่ห้อ แต่มีเพียง 1 ยี่ห้อ ที่มีตัวแทนจำหน่ายในประเทศไทย เนื่องจากยังไม่มีการตรวจคัดกรองโรคในประเทศ จึงทำให้มีข้อจำกัดในการเลือกใช้ชุดน้ำยาทดสอบสำเร็จรูป ซึ่งในอนาคตจะพัฒนาวิธีตรวจคัดกรองแบบอื่นที่มีความจำเพาะและความไวมากขึ้น เช่น Time-Resolved Fluorescence Immunoassay (DELFIA), Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC-MSMS) และ Molecular genetic analysis เป็นต้น สำหรับการพบผลบวกปลอมนั้นมีโอกาสเกิดได้จากการวิเคราะห์ทั้งจากวิธี ELISA และวิธีอื่น เช่น จากการศึกษาการตรวจคัดกรองโรค CAH ของ นภวรรณ และคณะ, 2542 ตรวจวิเคราะห์ 17-OHP จากตัวอย่างกระดาษซับเลือด และการศึกษาของกิตติภพ และคณะ, 2551 ซึ่งใช้วิธี RIA และ DELFIA พบผลบวกปลอมร้อยละ 95.59 และ 50.00 ตามลำดับ การตรวจคัดกรองโรคนี้ในประเทศอื่น ๆ พบปัญหาเช่นเดียวกัน มีการวิเคราะห์สาเหตุของผลบวกปลอมว่ามาจากความจำเพาะของแอนติบอดีไม่ดี อาจจะมีการทำปฏิกิริยาข้ามกับสารประกอบสเตียรอยด์อื่น ๆ ในกระดาษซับเลือด และเกิดจากทารกคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย มีภาวะเครียดหลังคลอด และมีอาการเจ็บป่วย[13]

ปัจจุบันไม่มีการตรวจคัดกรองโรคนี้ในประเทศไทยเนื่องจากยังไม่ได้บรรจุอยู่ในระบบของประเทศ ดังนั้นการพิจารณาจากการคลอดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดที่น้อยกว่าเกณฑ์เป็นประโยชน์ต่อแพทย์ที่จะพิจารณาส่งทารกที่มีแนวโน้มของการเกิดโรคนี้ให้ได้รับการตรวจวินิจฉัยโดยเร็ว (early detection) เพื่อให้สามารถทำการรักษาโรคได้ทันเวลา แม้ร่างกายปกติแต่พบการสูญเสียน้ำและเกลือก็จะได้รับการรักษาทันที แต่ในรายที่ไม่พบการสูญเสียน้ำและเกลือรวมทั้งตรวจไม่พบทันท่วงที เด็กอาจจะเสียชีวิตในระยะเวลาต่อมาถ้าไม่ได้รับการตรวจคัดกรองโรคนี้ตั้งแต่แรกเกิด

อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานำร่องเพื่อพัฒนาการตรวจคัดกรองเพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดโรคในทารกแรกเกิดนี้ มีการยินยอมเข้าร่วมโครงการตามหลักจริยธรรมการวิจัยจากมารดา บิดา และผู้ปกครองของทารก เพียงร้อยละ 64.57 ของทารกแรกเกิดที่ตรวจคัดกรองโรคภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน และโรคฟินิลคีโตนูเลีย จึงทำให้ไม่สามารถทำการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดได้ทุกรายในพื้นที่ที่ทำการศึกษา ซึ่งจำนวนที่ขาดหายไปนั้นอาจมีทารกที่เป็นโรคแฝงอยู่

ผลของการศึกษาในครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ต่อระบบการสาธารณสุขของประเทศ ทำให้ทราบปัญหา อุปสรรค และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคภาวะบกพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแต่กำเนิด สามารถนำมาแก้ไขและปรับปรุงพัฒนาระบบการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดเป็นประโยชน์ต่อประชาชนทั่วไป รวมทั้งเป็นข้อมูลนำเข้าสำหรับการวางแผนและกำหนดนโยบายในการแก้ไขปัญหาระบบสาธารณสุขในระดับประเทศในเรื่องโรคภาวะบกพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแต่กำเนิด

สรุป

ผลการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบนของประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2561 พบว่าทารกในกลุ่มที่มีผลการตรวจวิเคราะห์ 17-OHP เป็นบวก แม้ไม่พบทารกแรกเกิดที่มีอาการของโรคแบบรุนแรง แต่มีระดับ 7-OHP สูงกว่าเกณฑ์ มีโอกาสเสี่ยงสูงในการเกิดโรคภาวะบกพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแต่กำเนิด โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง คือ การคลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์ <37 สัปดาห์) และน้ำหนักทารกแรกเกิดต่ำกว่าเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกกำหนดไว้ (<2,500 กรัม) สูงถึงร้อยละ 76.47 และ 61.76

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณทีมงานวิจัยการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดทุกท่าน ท่านผู้บริหารและผู้อำนวยการสถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลการศึกษาวิจัยโครงการศึกษานำร่องโรค CAH คุณประสงค์ ศรีแสงฉาย สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข ที่ให้การปรึกษาหารือการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ผู้ทรงคุณวุฒิ คุณวิชชุดา จริยะพันธ์ สำนักวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ และ ดร.สิริพรรณ แสงอรุณ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตรสาธารณสุข ที่ให้คำปรึกษาในการเขียนบทความในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, Anazawa A, Onishi T, Ono M, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study. BMC Pediatr 2015; 15: 209. (8 pages).
2. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(9): 4133-60.
3. Sheikh Alshabab LI, AlebrahIm A, Kaddoura A, Al-Fahoum S. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a five-year retrospective study in the Children's Hospital of Damascus, Syria. Qatar Med J 2015; 2015(1): 11. (6 pages).
4. Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, von Döbeln U, Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. JAMA Pediatr 2014; 168(6): 567-74.
5. Morikawa S, Nakamura A, Fujikura K, Fukushi M, Hotsubo T, Miyata J, et al. Results from 28 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Sapporo. Clin Pediatr Endocrinol 2014; 23(2): 35-43.
6. Reviews of inborn errors of metabolism. In: Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. Health Technol Assess. 1997; 1(11): 9-35.
7. Janejai N, Krasao P, Phansang J, Pankarnjanato R, Charoensiriwatana W. Congenital adrenal hyperplasia: should nationwide screening be implemented in Thailand? Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003; 34(Suppl 3): 170-3.
8. Somboonnithiphol K, Panamonta O, Kiatchoosakun P, Jirapradittha J, Panamonta M, Lumbiganon P, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Srinagarind Hospital, Khon Khaen University Thailand. Asian Biomed 2011; 5(6): 855-9.
9. Nimkarn S, Likitmaskul S, Sangacharoenkit P, Pathomvanich A, Sawathiparnich P, Wacharasindhu S, et al. Ambiguous genitalia: an overview of 22 years experience and the diagnostic approach in the Pediatric Department, Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai 2002; 85(Suppl 2): S496-505.
10. Bunraungsak S, Klomchan T, Sahakitrungruang T. Growth pattern and pubertal development in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. Asian Biomed 2013; 7(6): 787-94.

11. Jaruratanasirikul S, Thongseiratch T. Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia: 20-years experience in Songklanagarind Hospital. J Med Assoc Thai 2013; 96(3): 288-93.
12. อำนาจ วงษ์สุวรรณ. การศึกษาผู้ป่วย Congenital Adrenal Hyperplasia ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ระหว่าง พ.ศ. 2533-2538. [วิทยานิพนธ์]. แพทย์เฉพาะทาง สาขากุมารเวชศาสตร์. กรุงเทพฯ: สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี; 2540.
13. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Maloney B, Stansfield DM, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. Mol Genet Metab Rep 2016; 7: 1-7.
14. Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ, da Silva CM, Beltrão LA, Spritzer PM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. BMC Pediatr 2017; 17(1): 22. (7 pages).
15. van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(7): 3904-7.

Study of Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydrxylase Deficiency in the Upper Northeastern Area of Thailand

Sawittree Nakprasit[1] **Sumonta Chaisomchita**[1] **Boonipa Songkhram**[2] **Walaiporn Rojsanga**[3] **and Kevalee Unachak**[4]

[1]*Medical Life Sciences Institute, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000*

[2]*Regional Medical Sciences Center 8 Udonthani, Department of Medical Sciences, Amphoe Muang, Udonthani 41000*

[3]*Udonthani Hospital, Amphoe Mueang, Udonthani 41000*

ABSTRACT Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder due to 21-hydroxylase deficiency leading to salt wasting symptoms and ambiguous genitalia in affected female. The patients will have high mortality if not receiving proper treatments in a timely manner. This study was a pilot study of CAH screening in the Regional Health 8 office, Thailand to find the incidence and related factors affecting to the newborn screening. The 39,503 dried blood spot samples were collected and Neonatal 17α- Hydroxyprogesterone (17-OHP) Screening kit with ELISA technique was used to measure the 17-OHP level. There were 34 cases found positive and 33 of them were followed for confirmation test. Twenty cases found positive from serum samples testing but none of them was diagnosed with CAH. The results showed that newborn with positive screening test had average gestational age and birth weight were below WHO criteria 76.47% and 61.76% respectively. When compare the median 17-OHP of 5 groups of gestational age and 5 groups of birth weight, premature infants and under birth weight infants had higher 17-OHP values than mature and normal birth weight infants, the differences between the medians were significant $p < 0.001$. Therefore, the factors found related to 17-OHP levels were under birth weight, premature.

Keyword: Congenital Adrenal Hyperplasia, Screening, Dried blood spot, ELISA

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในทารกแรกเกิด ใน 4 ภูมิภาคของประเทศไทย ช่วงปี พ.ศ. 2559 ถึง 2561

เปี่ยมนุกูล กระเสาร์[1] เพ็ญพรรณ ทองเงา[1] จารณี พึ่งโพธิ์สภ[1] วิยะดา เจริญศิริวัฒน์[2] หรรษา ไทยศรี[1] และอาชวินทร์ โรจนวิวัฒน์[3]

[1]สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

[2]นักวิชาการอิสระ 96 หมู่ 3 ถนนโรงเรียนจุฬาภรณ์-ไทยคม 2 ลาดหลุมแก้ว ปทุมธานี 12140

[3]สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

บทคัดย่อ ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดเกิดจากการขาดไทรอยด์ฮอร์โมนในทารกแรกเกิด ทำให้เกิดภาวะปัญญาอ่อนและพัฒนาการของทารกที่ผิดปกติ ซึ่งมักจะไม่มีอาการแสดงออกของโรคตอนคลอด การตรวจคัดกรองโรคจึงมีความสำคัญและมีผลอย่างมากต่อทารก เพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยเริ่มแรกเพื่อการรักษาโดยเร็ว ดำเนินการโดยตรวจวิเคราะห์หาระดับไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมนจากตัวอย่างกระดาษซับเลือดโดยการเจาะเลือดส้นเท้าของทารกที่อายุมากกว่า 48 ชั่วโมงหลังคลอด ด้วยวิธี ELISA จากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดไทยในปี พ.ศ. 2559 - 2561 จำนวน 1,610,479 ราย พบทารกที่ผิดปกติ จำนวน 830 ราย อุบัติการณ์ของโรคเท่ากับ 5.15 ต่อ 10,000 เพื่อเปรียบเทียบการคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในพื้นที่ 4 ภาค ของประเทศไทย (ภาคกลาง ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้) ซึ่งมีความครอบคลุมร้อยละ 97.65, 99.87, 97.52 และ 80.92 ตามลำดับ พบอุบัติการณ์ของโรคใน 4 ภาค เท่ากับ 5.01, 6.22, 5.60 และ 3.52 ต่อ 10,000 ตามลำดับ โดยภาคเหนือพบอุบัติการณ์ของโรคสูงสุด และภาคใต้พบต่ำสุด ทารกที่ตรวจคัดกรองเป็นเพศชายร้อยละ 51.49 และเป็นทารกที่คลอดก่อนกำหนดร้อยละ 4.92 จากการตรวจยืนยันพบอัตราการเกิดโรคในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย และทารกคลอดก่อนกำหนดมีอัตราการเกิดโรคสูงกว่าทารกคลอดที่อายุครรภ์ครบกำหนด ทั้งนี้อุบัติการณ์ของโรคมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปีในทุกภาคของประเทศไทย

คำสำคัญ: ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด, การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด, ไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมน

Corresponding author E-mail: piamnukul.k@dmsc.mail.go.th

Received: 1 September 2020 *Revised:* 5 February 2021 *Accepted:* 22 April 2021

บทนำ

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (Congenital Hypothyroidism: CHT) เกิดจากการขาดไทรอยด์ฮอร์โมนซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สำคัญต่อการเจริญเติบโตของร่างกายและสมองของทารก[1] ส่งผลให้ทารกมีพัฒนาการของร่างกายและสมองบกพร่อง ทำให้เกิดภาวะปัญญาอ่อน ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการแสดงออกของโรคในช่วงก่อนอายุ 3 เดือน[2] สามารถป้องกันและรักษาได้หากได้รับการวินิจฉัยและรักษาภายในอายุ 2-4 สัปดาห์หลังคลอด[3, 4, 5] การตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดจึงมีความสำคัญและจำเป็นในการวินิจฉัยโรค เพื่อให้ทารกที่มีความผิดปกติได้รับการรักษาทันเวลาก่อนที่จะมีอาการแสดงออกของโรค การให้การรักษาที่ล่าช้าจากอาการแสดงออกของโรคจะไม่สามารถแก้ไขภาวะปัญญาอ่อน และพัฒนาการทางร่างกายของเด็กที่ผิดปกติได้[1, 6] มีการตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศที่กำลังพัฒนาบางประเทศ ซึ่งมีเพียงประมาณร้อยละ 25 ของทารกแรกเกิดทั่วโลกที่ได้รับการตรวจคัดกรอง[7]

ในช่วง 20-30 ปีที่ผ่านมา พบอุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้นเกือบ 2 เท่า จากประมาณ 1: 3,500 เป็น 1: 1,714 จากการเปลี่ยนแปลงของลักษณะประชากรทารกแรกเกิด และการปรับลดค่า cutoff การตรวจคัดกรองในบางประเทศ (ค่า cutoff ที่ใช้ในการตรวจคัดกรองของแต่ละศูนย์ปฏิบัติการ/ประเทศ อาจจะใช้ค่าที่ไม่เท่ากัน) เพื่อให้ครอบคลุมทารกที่มีความผิดปกติแบบไม่รุนแรง (mild case)[8, 9] เช่น ที่แคว้นลอมบาร์ดี อิตาลี อุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้นจาก 1: 2,654 (ช่วงปี พ.ศ. 2542 - 2545) เป็น 1: 1,154 (ช่วงปี พ.ศ. 2546 - 2548) และที่บราซิล อุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้นจาก 1: 3,616 (ปี พ.ศ. 2548) เป็น 1: 1,030 (ปี พ.ศ. 2550) จากการปรับค่า cutoff ลงจาก 20 มิลลิยูนิตต่อลิตร เป็น 10 มิลลิยูนิตต่อลิตร[8, 9] ที่ไอร์แลนด์ อุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้นจาก 0.25 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย (ช่วงปี พ.ศ. 2522 - 2534) เป็น 0.45 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย (ช่วงปี พ.ศ. 2535 - 2559) โดยที่ไม่ได้เปลี่ยนค่า cutoff หรือวิธีการตรวจวิเคราะห์ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะประชากร หรือการเพิ่มขึ้นของทารกที่คลอดก่อนกำหนด โดยสาเหตุอุบัติการณ์ของโรคที่เพิ่มขึ้นอาจมาจากสภาพแวดล้อม การขาดไอโอดีน [10] การเปลี่ยนแปลงของลักษณะประชากรทารกแรกเกิดที่อาจมีผลต่อระดับไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมน เช่น เพศ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด อายุขณะเจาะเลือดตรวจคัดกรอง เชื้อชาติ พื้นที่อาศัย สภาพความเป็นอยู่ และการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นของทารกที่คลอดก่อนกำหนด เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของโรค[11, 12, 13] อุบัติการณ์ของโรคพบในทารกเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ทารกที่คลอดก่อนกำหนดพบอุบัติการณ์ของโรคสูงกว่าทารกที่คลอดที่มีอายุครรภ์ครบกำหนด และในแต่ละกลุ่มประชากรอุบัติการณ์ของโรคที่พบแตกต่างกัน ชาวเอเชีย (Asian Indian) 1: 1,200 ชาวเอเชีย (จีน, เวียดนาม) 1: 2,380 ประชากรเชื้อสายลาติน 1: 1,600 คนผิวขาว 1: 3,533 คนผิวดำ 1: 11,000 อุบัติการณ์ของโรคในคนเอเชียสูงกว่าชาวตะวันตก และคนผิวขาวจะพบมากกว่าคนผิวดำ[13]

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดแห่งชาติ ร่วมกับสำนักงานสาธารณสุขและโรงพยาบาลทั่วประเทศ ได้ดำเนินการตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539 โดยใช้โครงสร้างระบบสาธารณสุขของประเทศ และการประสานงานของเจ้าหน้าที่สาธารณสุขในพื้นที่ทำการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดโดยการตรวจหาระดับไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมนจากทารกแรกเกิดทุกราย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของประชากรไทยทั่วทั้งประเทศโดยเฉพาะในพื้นที่ชนบทที่ห่างไกล[14] ช่วยให้ทารกที่มีความผิดปกติได้รับการวินิจฉัย และรักษาโดยเร็วก่อนที่จะมีอาการแสดงออกของโรค ทำให้ทารกมีพัฒนาการของสมองและร่างกายที่เป็นปกติ ช่วยเหลือตัวเองได้ ไม่เป็นภาระของครอบครัวและสังคม ลดค่าใช้จ่ายของประเทศในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะปัญญาอ่อน และได้ทรัพยากรบุคคลที่มีคุณภาพ การตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดในแต่ละภูมิภาคของประเทศไทยนี้ แบ่งตามลักษณะภูมิประเทศเป็น 4 ภาค คือ ภาคกลาง ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ จากลักษณะพื้นที่และการใช้ชีวิตที่แตกต่างกันนี้ อาจมีผลต่อการเกิดโรค ซึ่งภาคเหนือมีพื้นที่ส่วนใหญ่เป็นภูเขาและอยู่ห่างไกล ภาคกลางและภาคตะวันออกเฉียงเหนือเป็นพื้นที่ราบและ

พื้นที่ราบสูง ภาคใต้เป็นพื้นที่ติดทะเล นอกจากนี้พื้นที่ส่วนใหญ่ของประเทศยกเว้นภาคใต้ ยังมีปัญหาการขาดสารไอโอดีนซึ่งเป็นสารประกอบสำคัญในการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมน การขาดสารไอโอดีนในหญิงตั้งครรภ์มีผลต่อการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมนของทารกที่ไม่เพียงพอ ส่งผลให้เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดของทารกได้[7, 15, 16] ในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์อัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดของแต่ละภูมิภาคในปี พ.ศ. 2559 – 2561 รวมทั้งศึกษาลักษณะประชากรในส่วนของเพศและอายุครรภ์ของทารกแรกเกิดไทย ที่มีความเกี่ยวข้องหรืออาจจะเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดของทารกในแต่ละภูมิภาค เพื่อเป็นแนวทางของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ในการพัฒนาระบบการคัดกรอง และรักษาภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในประเทศไทยต่อไปในอนาคต

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่างทารกแรกเกิด

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบติดตามข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Study) โดยรวบรวมข้อมูลจากผลการตรวจคัดกรองและเวชระเบียนทารกแรกเกิดที่มีผลการตรวจคัดกรองไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมน ตั้งแต่เดือนมกราคม 2559 ถึงธันวาคม 2561 รวมระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี กลุ่มตัวอย่างทารกแรกเกิดที่ถูกเจาะเลือดเก็บลงบนกระดาษซับเลือดส่งมาจากโรงพยาบาลต่าง ๆ ทั่วประเทศไทย ได้แก่ โรงพยาบาลชุมชน โรงพยาบาลจังหวัด โรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลเอกชน คลินิก และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย ที่เข้าร่วมโครงการคัดกรองทารกแรกเกิดของศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยแบ่งพื้นที่ตามลักษณะภูมิประเทศเป็น 4 ภาค คือ ภาคกลาง ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ โรงพยาบาลที่เข้าร่วมทั้งหมดมาจากแต่ละจังหวัดในประเทศไทย จำนวน 76 จังหวัด (ไม่รวมกรุงเทพมหานคร) โดยแบ่งออกไปตามแต่ละภาค ดังนี้

ภาคกลาง ประกอบด้วย 25 จังหวัด ได้แก่ ชัยนาท สิงห์บุรี ลพบุรี สุพรรณบุรี อ่างทอง พระนครศรีอยุธยา สระบุรี กาญจนบุรี นครปฐม นนทบุรี ปทุมธานี นครนายก ปราจีนบุรี ราชบุรี ฉะเชิงเทรา สมุทรสงคราม สมุทรสาคร สระแก้ว สมุทรปราการ เพชรบุรี ชลบุรี ระยอง จันทบุรี ตราด และประจวบคีรีขันธ์

ภาคเหนือประกอบด้วย 17 จังหวัด ได้แก่ เชียงราย แม่ฮ่องสอน เชียงใหม่ น่าน ลำพูน ลำปาง แพร่ อุตรดิตถ์ ตาก สุโขทัย พิษณุโลก กำแพงเพชร พิจิตร เพชรบูรณ์ นครสวรรค์ อุทัยธานี และพะเยา

ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ประกอบด้วย 20 จังหวัด ได้แก่ เลย หนองคาย อุดรธานี สกลนคร นครพนม ขอนแก่น กาฬสินธุ์ ชัยภูมิ มหาสารคาม ร้อยเอ็ด นครราชสีมา บุรีรัมย์ สุรินทร์ ศรีสะเกษ อุบลราชธานี ยโสธร มุกดาหาร อำนาจเจริญ หนองบัวลำภู และบึงกาฬ

ภาคใต้ ประกอบด้วย 14 จังหวัด ได้แก่ ชุมพร ระนอง สุราษฎร์ธานี พังงา ภูเก็ต กระบี่ นครศรีธรรมราช ตรัง พัทลุง สตูล สงขลา ปัตตานี ยะลา และนราธิวาส

การเก็บตัวอย่างส่งตรวจ

โรงพยาบาลทั้งหมดส่งตัวอย่างตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดมาที่ศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยทำการเก็บตัวอย่างเลือดทารกแรกเกิดที่มีอายุมากกว่า 48 ชั่วโมง หลังคลอด หรือก่อนออกจากโรงพยาบาล และกรอกประวัติของทารกลงในแบบฟอร์มใบประวัติที่แนบอยู่กับกระดาษซับให้ชัดเจน โดยเฉพาะชื่อมารดา วันเกิด วันเจาะเลือด HN (ทารก) น้ำหนักแรกคลอด อายุครรภ์ ที่อยู่ และหมายเลขโทรศัพท์ เพื่อประกอบการวินิจฉัยโรค และใช้ในการติดต่อตามทารกกลับมารักษา

กระดาษซับสำหรับเก็บเลือด

กระดาษซับ (Whatman grade 903) ที่ใช้เก็บเลือดจากทารกแรกเกิดในกิจกรรมการตรวจคัดกรอง ต้องเป็นกระดาษซับที่ใช้วัตถุดิบจากผู้ผลิตที่ผ่านการพิจารณาและรับรองจากองค์การอาหารและยา (FDA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อใช้สำหรับเก็บตัวอย่างเลือดที่ใช้ในการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด กระดาษซับสำหรับเก็บเลือดทารกนี้จะไวต่ออุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลงและความชื้น ดังนั้นควรเก็บไว้ในที่แห้ง กระดาษซับที่ใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วไปไม่สามารถนำมาใช้งานได้

การเจาะเลือด

ตรวจสอบทารกที่จะทำการเจาะเลือดกับใบประวัติให้ตรงกัน ล้างมือให้สะอาดด้วยน้ำและสบู่ สวมถุงมือ ถ้าทำการเจาะมากกว่า 1 ราย ควรเปลี่ยนถุงมือทุกครั้ง เตรียมภาชนะสำหรับทิ้งเข็ม หรือ Lancet หลังการใช้งาน หยดเลือดลงตรงจุดกึ่งกลางของวงเพียงครั้งเดียว เลือดจะซึมออกไปเป็นรัศมีวงกลม ทะลุด้านหลังของกระดาษ โดยห้ามหยดเลือดซ้ำลงบนวงเดิม ควรหยดเลือดบนกระดาษซับให้เต็มวงทุกวง ทารกที่มีปัญหาเก็บเลือดยาก เก็บเลือดให้ได้อย่างน้อย 4 วง

การเจาะเลือดทารกแรกเกิดสามารถเจาะได้ 2 ตำแหน่ง คือ บริเวณส้นเท้าและเส้นเลือดดำหลังมือ หยดลงบนกระดาษซับสำหรับเก็บเลือด (Whatman grade 903) ตากให้แห้งที่อุณหภูมิห้อง โดยวางในแนวระนาบ ไม่วางแตะกับวัสดุอื่น ไม่ตากแห้งด้วยความร้อนหรือแสงแดด จากนั้นส่งกระดาษซับเลือดแห้งพร้อมประวัติทารกให้ศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแห่งชาติทางไปรษณีย์

วิธีการทดสอบ

การตรวจสอบคุณภาพของตัวอย่างกระดาษซับเลือด

ห้องปฏิบัติการตรวจคัดกรองดำเนินการตรวจสอบคุณภาพของตัวอย่างกระดาษซับเลือด ได้แก่ การปนเปื้อน กระดาษซับเลือดไม่มีหยดเลือด ปริมาณตัวอย่างไม่เพียงพอ เลือดไม่ซึมทะลุทั้งสองด้าน ขึ้นรา ถูกสัตว์กัดแทะ ถูกเก็บไว้นานเกิน 30 วัน หรือข้อมูลประวัติไม่ครบถ้วน ไม่สามารถรายงานผลและติดตามได้ โดยตัวอย่างที่ไม่ได้คุณภาพจะถูกปฏิเสธพร้อมกับจัดทำรายงานแจ้งโรงพยาบาลที่ส่งตัวอย่าง และเจาะเลือดเก็บตัวอย่างส่งตรวจใหม่

การตรวจวิเคราะห์

การตรวจวิเคราะห์หาระดับไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมนจากตัวอย่างกระดาษซับเลือด ด้วยวิธี Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) โดยใช้ชุดน้ำยาตรวจวิเคราะห์ที่ศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองผลิตขึ้นเอง (Neonatal TSH EIA, In house) และตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ (Hamilton Microlab F.A.M.E, Switzerland) เตรียมตัวอย่างสำหรับตรวจวิเคราะห์โดยตัดตัวอย่างกระดาษซับเลือดแห้งขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1/8 นิ้ว ใส่ลงในหลุมของไมโครไตเตอร์เพลทที่เคลือบด้วยแอนติบอดีของไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมน เติม Extraction buffer (1.25% Casein hydrolysate monohydrate, 1.25% bovine serum albumin, 0.5% 0.1 M EDTA, 0.1% Tween 20, 0.1% NaN_3, ใน 0.05 M Phosphate buffer pH 7.4) ปริมาตร 300 ไมโครลิตร สกัดเลือดออกจากกระดาษซับเลือดด้วยการเขย่าเพลทเบา ๆ จากนั้นปิดเพลทและเก็บในกล่องพลาสติกที่มีความชื้น ปิดกล่องให้สนิท วางไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 16 - 18 ชั่วโมง เมื่อครบเวลาเทของเหลวและกระดาษซับทิ้ง ล้างเพลทด้วย 0.9% น้ำเกลือ 1 ครั้ง ซับเพลทกับกระดาษให้แห้ง ก่อนนำเข้าเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ เครื่องจะเติม Wash buffer (0.02% Tween 20 ใน 0.01 M Phosphate buffer pH 7.4) ปริมาตร 300 ไมโครลิตร ในแต่ละหลุม จากนั้นดูดทิ้ง (ทำซ้ำ 3 ครั้ง) ก่อนเติม Anti TSH ใน conjugate buffer (1.25% Casein hydrolysate monohydrate, 1.25% bovine serum albumin, 0.1% Tween 20 ใน 0.05 M Phosphate buffer pH 7.4) ปริมาตร 100 ไมโครลิตร ในแต่ละหลุม บ่มปฏิกิริยาเป็นเวลา 100 นาที ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นเติม Wash buffer ปริมาตร 300 ไมโครลิตร

ในแต่ละหลุม แล้วดูดทิ้ง (ทำซ้ำ 3 ครั้ง) ก่อนเติม substrate A (30% hydrogen peroxide 0.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ปริมาตร 75 ไมโครลิตร และ substrate B (0.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร Tetramethylbenzidine ใน 0.05 M citrate buffer) ปริมาตร 75 ไมโครลิตร ในแต่ละหลุม เขย่าเบา ๆ บ่มปฏิกิริยาในที่มืดที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 20 นาที เมื่อครบเวลาหยุดปฏิกิริยาด้วยการเติม 2 N sulfuric acid ปริมาตร 50 ไมโครลิตร ในแต่ละหลุม เขย่าเบา ๆ วัดค่าการดูดกลืนแสง (Optical Density; OD) ที่ความยาวคลื่น 450 และ 620 นาโนเมตร ประมวลผลการตรวจวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมการประมวลผล Sanguin Aurora Meridian version 1.24 copyright 2003

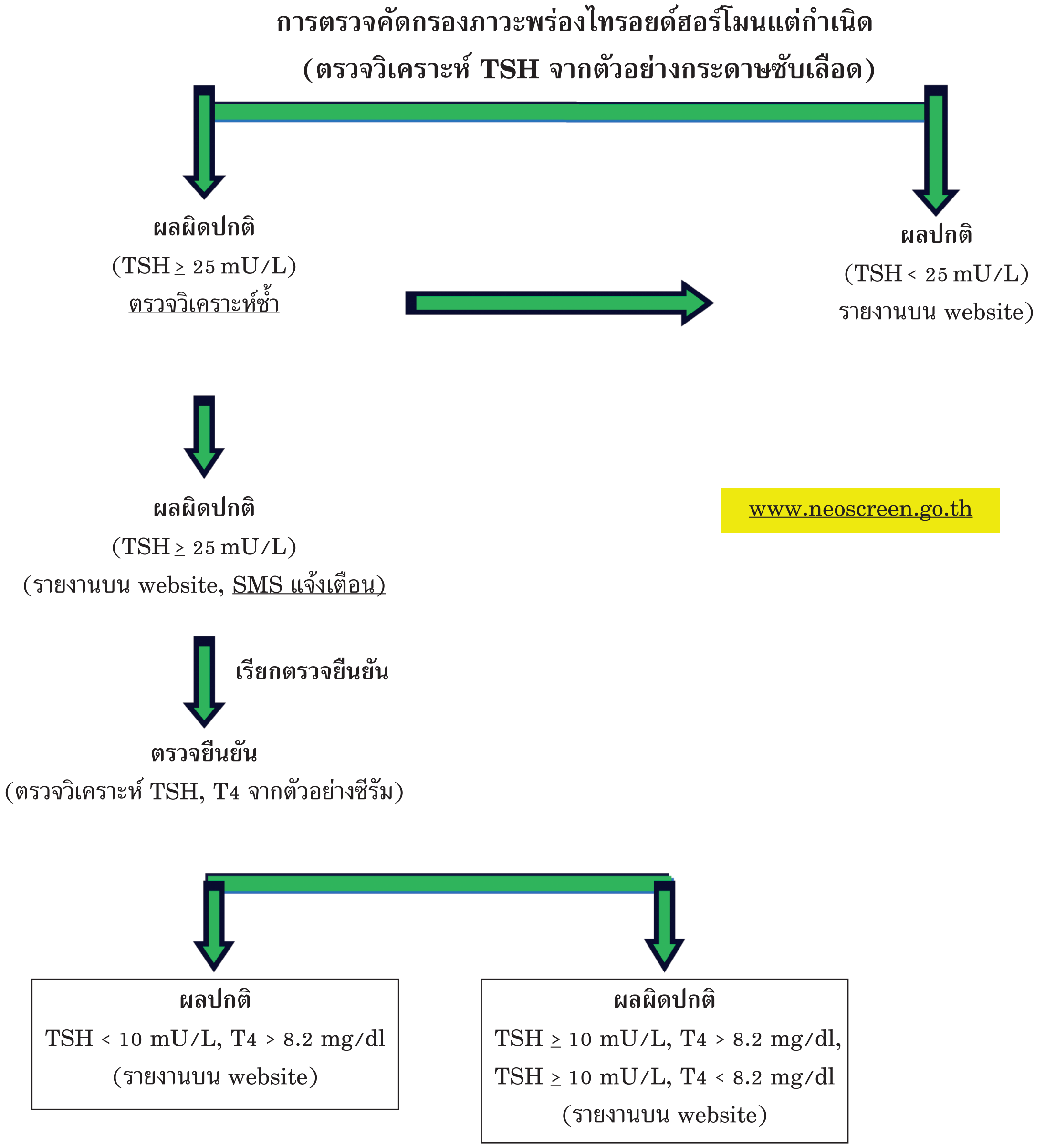
การตรวจวิเคราะห์หาระดับไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมนจากตัวอย่างซีรัมด้วยวิธี ELISA โดยใช้ชุดน้ำยาตรวจวิเคราะห์ที่ศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองผลิตขึ้นเอง (Neonatal TSH EIA, In house) โดยไปเปตตัวอย่างซีรัมปริมาตร 25 ไมโครลิตร ลงในหลุมของไมโครไตเตอร์เพลทที่เคลือบด้วยแอนติบอดีของไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมน ก่อนเติม Anti TSH conjugate ใน conjugate buffer ปริมาตร 100 ไมโครลิตร บ่มปฏิกิริยาโดยเขย่าเบา ๆ เป็นเวลา 60 นาที ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นเติม Wash buffer ปริมาตร 300 ไมโครลิตร แล้วดูดทิ้ง (ทำซ้ำ 3 ครั้ง) ก่อนเติม substrate A ปริมาตร 75 ไมโครลิตร และ substrate B ปริมาตร 75 ไมโครลิตร เขย่าเบา ๆ บ่มปฏิกิริยาในที่มืดที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 20 นาที เมื่อครบเวลาหยุดปฏิกิริยาด้วยการเติม 2 N sulfuric acid ปริมาตร 50 ไมโครลิตร เขย่าเบา ๆ วัดค่าการดูดกลืนแสง (Optical Density; OD) ที่ความยาวคลื่น 450 และ 620 นาโนเมตร ประมวลผลการตรวจวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมการประมวลผล Gen5, copyright 2005

การตรวจวิเคราะห์หาระดับฮอร์โมนไทร็อกซินจากตัวอย่างซีรัม ด้วยวิธี Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) โดยใช้ชุดน้ำยาตรวจวิเคราะห์ Total T4, Accubind ELISA Microwell., Monobind Inc., USA. ประมวลผลการตรวจวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมการประมวลผล Gen5, copyright 2005

การประเมินผลและการควบคุมคุณภาพการตรวจวิเคราะห์

การตรวจวิเคราะห์ของทุกเพลทนั้น มีตัวอย่างสารมาตรฐานสำหรับสร้างกราฟมาตรฐานจากโปรแกรมประมวลผล Sanguin Aurora Meridian version 1.24, copyright 2003 ในการอ่านค่าผลวิเคราะห์ตัวอย่างเป็นค่าความเข้มข้น และมีตัวอย่างสารควบคุมคุณภาพสำหรับควบคุมคุณภาพการตรวจวิเคราะห์ ตัวอย่างกระดาษซับเลือดที่ผลการตรวจวิเคราะห์ไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมนมากกว่า หรือเท่ากับ 25 มิลลิยูนิตต่อลิตร จะถูกนำมาตรวจวิเคราะห์ซ้ำเพื่อยืนยันค่าผลการตรวจวิเคราะห์ เมื่อตัวอย่างตรวจวิเคราะห์ซ้ำมีระดับไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมนมากกว่า หรือเท่ากับ 25 มิลลิยูนิตต่อลิตร จะถูกเรียกตรวจยืนยันโดยแจ้งให้โรงพยาบาลที่ส่งตรวจ ติดตามทารกมาเจาะเลือดเก็บตัวอย่างซีรัม ตรวจหาระดับไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมนและฮอร์โมนไทร็อกซินด้วยวิธี ELISA ทารกที่มีระดับไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมนสูงกว่า 10 มิลลิยูนิตต่อลิตร และระดับฮอร์โมนไทร็อกซินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 8.2 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร หรือสูงกว่า 8.2 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ในช่วงอายุ 1 เดือน (The Harriet Lane Handbook, A Manual for Pediatric House Officers, 15th edition)(17) ถือว่าทารกนั้นมีภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด ตามแนวทางการวินิจฉัยภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด(18) ดังแสดงในภาพที่ 1 การรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ทำการรายงานผ่านเว็บไซต์งานตรวจคัดกรองฯ (www.neoscreen.go.th)

ผลการตรวจวิเคราะห์จะถูกประเมินและควบคุมคุณภาพการตรวจวิเคราะห์ตามมาตรฐานสากล โดยศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดได้เข้าร่วมโปรแกรมทดสอบความชำนาญทางห้องปฏิบัติการและประกันคุณภาพการตรวจวิเคราะห์กับ United Kingdom National External Quality Assurance Schemes (UK_NEQAS Birmingham, UK) และ Centers for Disease Control (CDC, USA)



ภาพที่ 1 กระบวนการตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในทารกแรกเกิด

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลของตัวอย่างกระดาษซับเลือดจากทารกแรกเกิดที่ส่งมาจากโรงพยาบาลทั้งหมด ประกอบด้วย เพศของทารกแรกเกิด และช่วงอายุครรภ์ของทารกที่คลอดก่อนกำหนด แบ่งเป็น 3 ช่วง คือ น้อยกว่า 28 สัปดาห์ 28-31 สัปดาห์ และ 32-35 สัปดาห์ รวมทั้งทารกที่มีอายุครรภ์ที่คลอดตามกำหนด (36-40 สัปดาห์) และทารกที่คลอดจากอายุครรภ์เกินกำหนด (มากกว่า 40 สัปดาห์) โดยข้อมูลผลการตรวจไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมนของทารกแรกเกิดไทย (ไม่รวมทารกที่เป็นต่างชาติ) จะถูกนำมาแยกตามภาคของจังหวัดที่ส่งตรวจ (ไม่รวมกรุงเทพมหานคร) เพื่อหาความครอบคลุมของการตรวจคัดกรอง การเรียกกลับมายืนยัน อัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยัน โดยคิดเป็นร้อยละของการดำเนินงาน จำนวนตัวอย่างที่ผิดปกติ และอุบัติการณ์ของโรค โดยคิดเป็นอัตราส่วนต่อ 10,000 ราย ของทารกที่ตรวจคัดกรอง

ผล

การตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในพื้นที่ภาคกลาง ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ของประเทศไทย

ศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้ตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดไทยจากตัวอย่างกระดาษซับเลือดในปี พ.ศ. 2559-2561 จำนวน 1,610,479 ราย คิดเป็นอัตราความครอบคลุมร้อยละ 94.49 ของจำนวนทารกเกิดมีชีพ มีทารกที่ต้องเรียกตรวจยืนยัน จำนวน 6,420 ราย คิดเป็นอัตราการเรียกตรวจยืนยันเท่ากับร้อยละ 0.40 ในจำนวนนี้ได้รับการตรวจยืนยัน จำนวน 3,774 ราย คิดเป็นอัตราการกลับมาตรวจยืนยันเท่ากับร้อยละ 58.79 จากการเรียกกลับมาตรวจยืนยัน พบว่าทารกที่มีผลการตรวจยืนยันผิดปกติ จำนวน 830 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ของโรคเท่ากับ 5.15 ต่อ 10,000 ราย ของทารกที่ตรวจคัดกรอง (ดังแสดงในตารางที่ 1)

จากการตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในทารกแรกเกิดในพื้นที่ภาคกลาง ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ ครอบคลุมทารกแรกเกิดไทยมีชีพ คิดเป็นร้อยละ 97.65, 99.87, 97.52 และ 80.92 ตามลำดับ มีการเรียกตรวจตัวอย่างสำหรับตรวจยืนยัน คิดเป็นอัตราการเรียกตรวจยืนยันของ 4 ภาค เท่ากับร้อยละ 0.42, 0.46, 0.43 และ 0.23 ตามลำดับ มีตัวอย่างกลับมาตรวจยืนยัน คิดเป็นอัตราการกลับมาตรวจยืนยันเท่ากับร้อยละ 59.21, 58.20, 61.09 และ 50.60 ตามลำดับ อุบัติการณ์ของโรคต่อทารกที่ตรวจคัดกรอง 10,000 ราย เท่ากับ 5.01, 6.22, 5.60 และ 3.52 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดใน 4 ภาคของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2559-2561

แหล่งเก็บตัวอย่าง	ทารกเกิดมีชีพ*	จำนวนทารกตรวจคัดกรอง (ราย)	ความครอบคลุม (ร้อยละ)	จำนวนตัวอย่างเรียกตรวจยืนยัน (ราย)	อัตราการเรียกตรวจยืนยัน (ร้อยละ)	จำนวนตัวอย่างกลับมาตรวจยืนยัน (ราย)	อัตราการกลับมาตรวจยืนยัน (ร้อยละ)	จำนวนตัวอย่างที่ผิดปกติ (ราย)	อุบัติการณ์ของโรคต่อ 10,000 รายของทารกที่ตรวจคัดกรอง
ภาคกลาง	520,721	508,477	97.65	2,160	0.42	1,279	59.21	255	5.01
ภาคเหนือ	281,505	281,125	99.87	1,287	0.46	749	58.20	175	6.22
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	547,458	533,867	97.52	2,303	0.43	1,407	61.09	295	5.60
ภาคใต้	354,663	287,110	80.92	670	0.23	339	50.60	101	3.52
รวม	**1,704,347**	**1,610,479**	**94.49**	**6,420**	**0.40**	**3,774**	**58.79**	**830**	**5.15**

*ที่มา: สถิติสาธารณสุข ปี พ.ศ.2561 กองยุทธศาสตร์และแผนงาน กระทรวงสาธารณสุข[19]

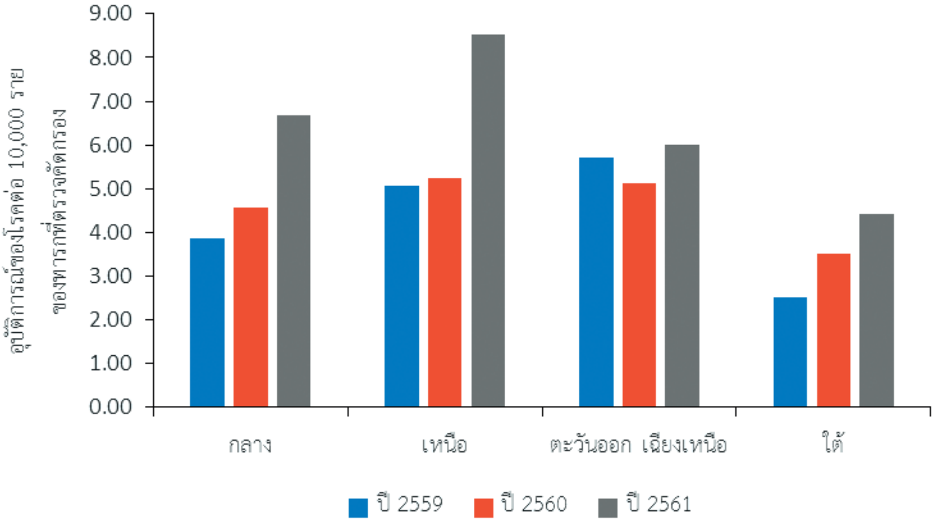
การตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในแต่ละภูมิภาคของประเทศไทย ในแต่ละปีของการตรวจคัดกรองในช่วงปี พ.ศ. 2559-2561

อุบัติการณ์ของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจากการตรวจยืนยันด้วยตัวอย่างซีรัมในภาคกลาง ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ ของประเทศไทย พบว่าอุบัติการณ์ของโรคทั้ง 4 ภาค มีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นในแต่ละปีที่ได้ดำเนินการโครงการตรวจคัดกรองในช่วงปี พ.ศ 2559-2561 ดังแสดงในภาพที่ 2 โดยเฉพาะภาคเหนือพบว่ามีอุบัติการณ์ของโรคสูงที่สุดเมื่อเทียบกับภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ ในปี พ.ศ. 2559-2561 โดยมีค่า

เท่ากับ 5.07, 5.25 และ 8.52 ต่อ 10,000 ราย ของทารกที่ตรวจคัดกรอง ตามลำดับ ส่วนภาคใต้พบอุบัติการณ์ของโรคต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับภูมิภาคอื่นๆ ในปี พ.ศ. 2559-2561 โดยมีค่าเท่ากับ 2.51, 3.50 และ 4.43 ต่อ 10,000 ราย ของทารกที่ตรวจคัดกรอง ดังแสดงในตารางที่ 2 และภาพที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนตัวอย่างที่ตรวจคัดกรองและอุบัติการณ์ของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในแต่ละภูมิภาคของประเทศไทย ในแต่ละปีของการตรวจคัดกรองในช่วงปี พ.ศ. 2559-2561

แหล่งเก็บตัวอย่าง	จำนวนทารกตรวจคัดกรอง (ราย)			จำนวนตัวอย่างที่ผิดปกติ (ราย)			อุบัติการณ์ของโรค ต่อ 10,000 ราย ของทารกที่ตรวจคัดกรอง		
	2559	2560	2561	2559	2560	2561	2559	2560	2561
ภาคกลาง	173,031	171,077	164,369	67	78	110	3.87	4.56	6.69
ภาคเหนือ	96,683	95,237	89,205	49	50	76	5.07	5.25	8.52
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	182,253	179,840	171,774	104	92	103	5.71	5.12	6.00
ภาคใต้	87,729	100,022	99,259	22	35	44	2.51	3.50	4.43
รวม	539,696	546,176	524,607	242	255	333	4.48	4.67	6.35



ภาพที่ 2 อุบัติการณ์ของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในแต่ละภูมิภาคของประเทศไทย ในแต่ละปีของการตรวจคัดกรองในช่วงปี พ.ศ. 2559 - 2561

องค์ประกอบที่สำคัญของทารกแรกเกิดที่เกี่ยวข้องกับภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด

ลักษณะที่สำคัญทางสังคมและชีวภาพของประชากร เช่น เพศ อายุ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด และทารกแฝด เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด จากการศึกษาในเรื่องเพศของทารกแรกเกิดพบว่าจำนวนตัวอย่างตรวจคัดกรองในแต่ละภูมิภาคของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2559-2561 พบว่ามีจำนวนทารกเพศชายมากกว่าทารกเพศหญิงทั้ง 4 ภาค อัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันของทารกเพศชายสูงกว่าทารกเพศหญิง โดยภาคเหนือเป็นภาคที่มีอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันของทารกสูงกว่าทุกภาค ส่วนภาคใต้มีอัตราการเรียก

กลับมาตรวจยืนยันของทารกต่ำกว่าทุกภาค (ดังแสดงในตารางที่ 3) และจากการตรวจยืนยันในปี พ.ศ. 2559-2561 พบอัตราการเกิดโรคในทารกเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย โดยพบอัตราการเกิดโรคโดยเฉลี่ยในทารกเพศหญิงร้อยละ 25.04 และในทารกเพศชายร้อยละ 20.21 ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 จำนวนตัวอย่างตรวจคัดกรองและอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันใน 4 ภูมิภาคของประเทศไทย ในปี พ.ศ.2559-2561 โดยแบ่งตามเพศของทารกแรกเกิด

แหล่งเก็บตัวอย่าง	จำนวนทารกตรวจคัดกรอง (ราย)						อัตราเรียกกลับมาตรวจยืนยันต่อ 10,000 ราย ของทารกที่ตรวจคัดกรอง					
	2559		2560		2561		2559		2560		2561	
	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง
ภาคกลาง	89,317	83,714	88,429	82,648	84,682	79,687	32.47	22.70	62.42	35.33	60.82	40.28
ภาคเหนือ	49,616	47,067	49,097	46,140	46,066	43,139	38.29	24.43	63.75	42.26	69.03	36.16
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	93,547	88,706	92,557	87,283	87,995	83,779	37.95	24.24	63.85	34.49	60.12	37.24
ภาคใต้	45,016	42,713	51,571	48,451	51,292	47,967	16.66	16.15	30.64	21.88	29.05	23.56

ตารางที่ 4 จำนวนตัวอย่างตรวจยืนยัน ตัวอย่างที่ผิดปกติ และอัตราการเกิดโรคภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในทารกเพศชายและเพศหญิง

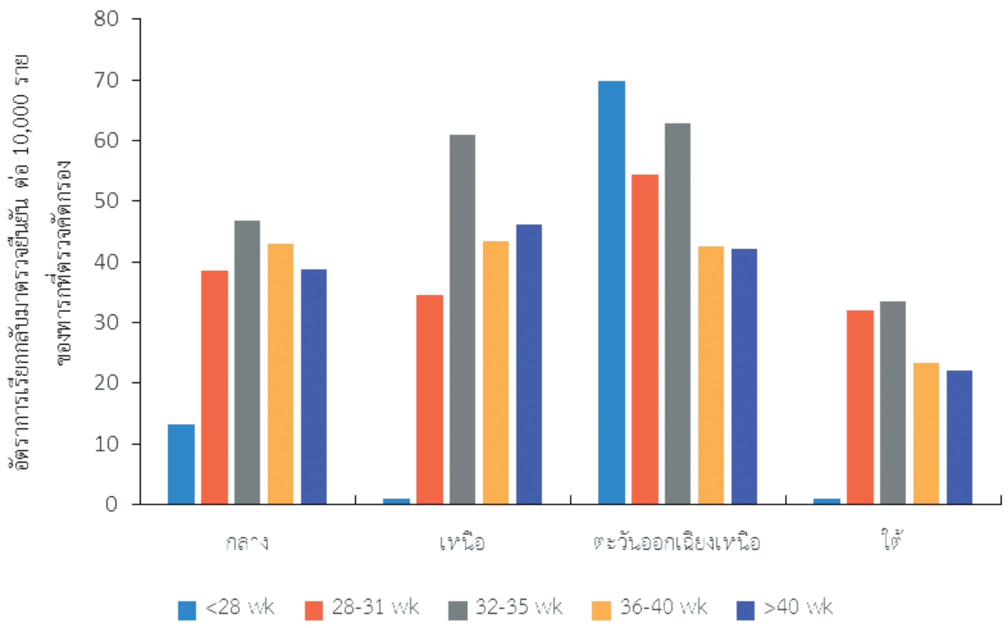
ปี พ.ศ.	จำนวนเรียกตรวจยืนยัน (ราย)			จำนวนตัวอย่างกลับมาตรวจยืนยัน (ราย)			จำนวนตัวอย่างที่ผิดปกติ (ราย)			อัตราการเกิดโรค (ร้อยละ)	
	ชาย	หญิง	รวม	ชาย	หญิง	รวม	ชาย	หญิง	รวม	ชาย	หญิง
2559	910	589	1,499	540	331	871	141	101	242	26.11	30.51
2560	1,614	894	2,508	847	483	1,330	145	110	255	17.12	22.77
2561	1,511	902	2,413	993	580	1,573	195	138	333	19.64	23.79
รวม	4,035	2,385	6,420	2,380	1,394	3,774	481	349	830	20.21	25.04

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด ในส่วนของอายุครรภ์ของทารกที่ตรวจคัดกรอง และอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันที่คลอดใน 4 ภูมิภาคของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2559-2561 โดยแบ่งช่วงอายุครรภ์ของทารกที่คลอดก่อนกำหนดเป็น 3 ช่วง คือ น้อยกว่า 28 สัปดาห์ 28-31 สัปดาห์ และ 32-35 สัปดาห์ รวมทั้งทารกที่มีอายุครรภ์ที่คลอดตามกำหนด (36-40 สัปดาห์) และทารกที่คลอดที่มีอายุครรภ์เกินกำหนด (มากกว่า 40 สัปดาห์) จากการศึกษา พบว่าทารกที่คลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์) อัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีค่าสูงที่สุดเมื่อเทียบกับภูมิภาคอื่น ๆ ซึ่งมีค่าเท่ากับ 69.83 ต่อทารกที่ตรวจคัดกรอง 10,000 ราย ทารกที่คลอดมีอายุครรภ์ 32-35 สัปดาห์ อัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันจากภาคเหนือ และภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีค่าสูงเมื่อเทียบกับภูมิภาคอื่น ๆ ซึ่งมีค่าเท่ากับ 60.96 และ 62.95 ต่อทารกที่ตรวจคัดกรอง 10,000 ราย ตามลำดับ ในส่วนของทารกที่คลอดมีอายุครรภ์ตามกำหนด (36-40 สัปดาห์) และทารกที่คลอดที่มีอายุครรภ์เกินกำหนด (มากกว่า 40 สัปดาห์) มีอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันใกล้เคียงกันจากภาคกลาง ภาคเหนือ และภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ขณะที่ภาคใต้มีอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันต่ำกว่าทุกภาคในทุกช่วงอายุครรภ์

ของทารกที่คลอดทั้งหมด และภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันของทารกที่คลอดก่อนกำหนดทั้ง 3 ช่วง ได้แก่ น้อยกว่า 28 สัปดาห์ 28-31 สัปดาห์ และ 32-35 สัปดาห์ สูงกว่าภาคกลาง ภาคเหนือ และภาคใต้ มีค่าเท่ากับ 69.83, 54.38 และ 62.95 ต่อทารกที่ตรวจคัดกรอง 10,000 ราย ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 5 และภาพที่ 3

ตารางที่ 5 จำนวนทารกที่ตรวจคัดกรอง และอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันใน 4 ภูมิภาคของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2559-2561 โดยแบ่งตามอายุครรภ์ของทารกแรกเกิด

แหล่งเก็บตัวอย่าง	อายุครรภ์ (สัปดาห์)									
	จำนวนทารกตรวจคัดกรอง (ราย)					อัตราการเรียกกลับตรวจยืนยันต่อ 10,000 ราย ของทารกที่ตรวจคัดกรอง				
	<28	28 - 31	32 - 35	36 - 40	>40	<28	2 - 31	32 - 35	36 - 40	>40
ภาคกลาง	755	3,377	20,286	417,872	12,930	13.25	38.50	46.83	43.03	38.67
ภาคเหนือ	396	1,740	10,171	246,131	8,448	0.00	34.48	60.96	45.34	46.16
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	716	3,310	20,650	477,855	11,378	69.83	54.38	62.95	42.52	42.19
ภาคใต้	430	1,875	10,765	252,693	11,358	0.00	32.00	33.44	23.35	22.01



ภาพที่ 3 อัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันใน 4 ภูมิภาคของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2559 - 2561 แบ่งตามอายุครรภ์

ในช่วงปี พ.ศ. 2559-2561 ในกลุ่มทารกที่คลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์) พบมีอัตราการเกิดโรคสูงกว่าทารกที่คลอดตามกำหนด (36-40 สัปดาห์) และทารกที่คลอดที่มีอายุครรภ์เกินกำหนด (มากกว่า 40 สัปดาห์) โดยค่าเฉลี่ยของอัตราการเกิดโรคเท่ากับร้อยละ 29.89, 21.50 และ 25.00 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 จำนวนตัวอย่างกลับมาตรวจยืนยัน จำนวนตัวอย่างที่ผิดปกติ และอัตราการเกิดโรคภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในปี พ.ศ. 2559-2561 แบ่งตามช่วงอายุครรภ์ (สัปดาห์)

ปี พ.ศ.	จำนวนกลับมาตรวจยืนยัน (ราย)					จำนวนตัวอย่างที่ผิดปกติ (ราย)					อัตราการเกิดโรค (ร้อยละ)		
	ไม่ระบุ	< 36	36-40	>40	รวม	ไม่ระบุ	< 36	36-40	>40	รวม	< 36	36-40	>40
2559	38	53	749	29	869	8	22	203	8	241	41.51	27.10	27.59
2560	72	71	1,160	27	1,330	15	16	220	4	255	22.54	18.97	14.81
2561	63	104	1,366	40	1,573	10	30	281	12	333	28.85	20.57	30.00
รวม	**173**	**228**	**3,275**	**96**	**3,772**	**33**	**68**	**704**	**24**	**829**	**29.82**	**21.50**	**25.00**

วิจารณ์

การตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดจากทารกแรกเกิดในประเทศไทย โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในปี พ.ศ. 2559-2561 จำนวน 1,610,479 ราย ครอบคลุมร้อยละ 94.49 ของทารกแรกเกิดมีชีพในประเทศไทย ในจำนวนนี้มีทารกที่เรียกตรวจยืนยัน จำนวน 6,420 ราย และจากการกลับมาตรวจยืนยันทารกด้วยตัวอย่างซีรัม จำนวน 3,774 ราย (ร้อยละ 58.79) พบทารกที่ผิดปกติ จำนวน 830 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ของโรคที่พบต่อทารกที่ตรวจคัดกรอง 10,000 ราย เท่ากับ 5.15 อุบัติการณ์ของโรคในการศึกษานี้อาจต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากยังมีตัวอย่างที่ไม่มีข้อมูลการกลับมาตรวจยืนยันอีกจำนวนมาก (ร้อยละ 41.21) การติดตามทารกที่มีผลการคัดกรองผิดปกติ (ระดับ TSH มากกว่าหรือเท่ากับ 25 มิลลิยูนิตต่อลิตร ในซีรัม) กลับมาตรวจยืนยันให้ได้ทุกรายเป็นเป้าหมายสำคัญในการป้องกันภาวะปัญญาอ่อนที่เกิดจากภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด โดยการประสานความร่วมมือกับหน่วยงานและเจ้าหน้าที่ในพื้นที่ ประกอบกับเทคโนโลยีการสื่อสารที่สะดวก จะช่วยทำให้การติดตามทารกมีความครอบคลุมและรวดเร็วมากขึ้น ส่งผลดีต่อประสิทธิผลการรักษาทารกที่ผิดปกติ

การตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด มีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการเรียกกลับตัวอย่างมาตรวจยืนยันและอุบัติการณ์ของโรคที่พบ เช่น ภาวะโภชนาการไอโอดีนของประชากร ลักษณะพื้นที่ที่ประชากรอยู่อาศัย วิธีการตรวจวิเคราะห์ที่ใช้ เกณฑ์ที่ใช้พิจารณาความผิดปกติ (ค่า cutoff) ลักษณะที่สำคัญทางสังคมและชีวภาพของประชากร เช่น เพศ เชื้อชาติ อายุครรภ์ และน้ำหนักของทารกที่คลอด เป็นต้น[7, 11, 12] การตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนใน 4 ภาคของประเทศไทย จากการศึกษา พบว่าในแต่ละภาคมีความแตกต่างกันในการจัดการบริหารงานตรวจคัดกรองในแง่ของความครอบคลุมในการตรวจคัดกรอง และอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยัน โดยในภาคเหนือของประเทศมีความครอบคลุมในการตรวจคัดกรองร้อยละ 99.87 อัตราการเรียกตรวจยืนยันร้อยละ 0.46 และอุบัติการณ์ของโรคสูงกว่าทุกภาค (6.22 ต่อ 10,000 ราย ของทารกที่ตรวจคัดกรอง) ส่วนภาคกลางและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบว่าร้อยละของความครอบคลุมและร้อยละอัตราการเรียกตรวจยืนยันไม่แตกต่างกัน แต่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีค่าร้อยละของอัตราการกลับมาตรวจยืนยัน และอุบัติการณ์ของโรคที่พบสูงกว่าภาคกลาง ขณะที่ภาคใต้มีความครอบคลุมร้อยละ 80.92 อัตราการเรียกตรวจยืนยันร้อยละ 0.23 อัตราการกลับมาตรวจยืนยันร้อยละ 50.60 และอุบัติการณ์ของโรคเท่ากับ 3.52 ต่อ 10,000 ราย ของทารกที่ตรวจคัดกรอง ซึ่งมีค่าต่ำกว่าภาคอื่นทั้งหมด มีผลทำให้อัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันสอดคล้องกับอุบัติการณ์ของโรค หากพิจารณาจากลักษณะภูมิประเทศที่แตกต่างกันของแต่ละภาค พบว่าภาคเหนือพื้นที่ส่วนใหญ่เป็นภูเขา ห่างไกล และมีปัญหาการขาดสารไอโอดีนในบางพื้นที่ ไอโอดีนเป็นสารประกอบสำคัญในการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมน โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์หากขาดสารไอโอดีนจะส่งผลให้มีระดับไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ และอาจจะมีผลต่อการพัฒนาระบบประสาทของทารกในครรภ์[7, 15, 16] ทารกที่คลอดในพื้นที่ขาดสารไอโอดีนมีแนวโน้มที่จะมีระดับ TSH สูง เพื่อกระตุ้นให้มีการสร้าง

ไทรอยด์ฮอร์โมนให้อยู่ในระดับปกติ[7, 15] มีผลให้การเรียกกลับมาตรวจยืนยันและอุบัติการณ์ของโรคที่พบสูงแตกต่างจากภูมิประเทศของภาคใต้ที่เป็นพื้นที่ติดทะเล ไม่มีปัญหาการขาดสารไอโอดีน อาจเป็นผลให้อุบัติการณ์ของโรคที่พบต่ำกว่าภาคอื่น ๆ ของประเทศ ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นชัดเจนว่าประเทศไทยยังมีพื้นที่ที่ยังมีปัญหาการขาดสารไอโอดีนโดยเฉพาะในภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งเป็นการชี้ให้เห็นชัดเจนถึงนโยบายที่สำคัญของกระทรวงสาธารณสุข ที่ต้องมีการแก้ไขภาวะโภชนาการการขาดสารไอโอดีนในหญิงตั้งครรภ์ โดยการให้ยาเม็ดเสริมไอโอดีนระหว่างตั้งครรภ์เพื่อให้มีการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมนที่เพียงพอ ซึ่งจะช่วยลดการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดของทารกได้[15]

ในช่วง 20-30 ปีที่ผ่านมา มีการรายงานอุบัติการณ์ของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดที่เพิ่มขึ้นในหลายประเทศ และยังไม่สามารถสรุปสาเหตุของการเพิ่มขึ้นได้อย่างแน่ชัด โดยสาเหตุหนึ่ง คือ การปรับลดค่า cutoff ของการตรวจคัดกรองในบางประเทศเพื่อให้ครอบคลุมทารกที่มีความผิดปกติแบบไม่รุนแรง (mild case)[8, 9] เช่น ที่แคว้นลอมบาร์ดี อิตาลี อุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้นจาก 1: 2,654 (ช่วงปี พ.ศ. 2542-2545) เป็น 1: 1,154 (ช่วงปี พ.ศ. 2546-2548) และที่บราซิล อุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้นจาก 1: 3,616 (ปี พ.ศ. 2548) เป็น 1: 1,030 (ปี พ.ศ. 2550) จากการปรับค่า cutoff ลงจาก 20 มิลลิยูนิตต่อลิตร เป็น 10 มิลลิยูนิตต่อลิตร)[8, 9] ที่ไอร์แลนด์ อุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้นจาก 0.25 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย (ช่วงปี พ.ศ. 2522-2534) เป็น 0.45 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย (ช่วงปี พ.ศ. 2535-2559) โดยที่ไม่ได้เปลี่ยนค่า cutoff หรือวิธีการตรวจวิเคราะห์ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเชื้อชาติของกลุ่มประชากรในประเทศ หรือทารกที่คลอดก่อนกำหนด โดยสาเหตุของอุบัติการณ์ของโรคที่เพิ่มขึ้นอาจมาจากสภาพแวดล้อม การขาดไอโอดีน[10] การรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นของทารกที่คลอดก่อนกำหนด เป็นอีกปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของโรค[11] จากการตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2559-2561 อุบัติการณ์ของโรคที่พบเพิ่มขึ้นทุกปี (ดังแสดงในตารางที่ 2) โดยที่ยังไม่มีการเปลี่ยนวิธีการตรวจวิเคราะห์ และการกำหนดค่า cutoff หากพิจารณาในแต่ละภาค พบว่าอุบัติการณ์ของโรคในทุกภาคมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทุกปี โดยอัตราการเพิ่มขึ้นสูงที่สุดในภาคเหนือ รองลงมาคือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ ตามลำดับ ซึ่งเป็นแนวโน้มเดียวกับที่พบในหลาย ๆประเทศ จากการแยกเพศของทารกที่ทำการตรวจคัดกรองในทุกภาคของประเทศไทยมีทารกเพศชายมากกว่าเพศหญิง และทารกเพศชายมีอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันสูงกว่าทารกเพศหญิง (ดังแสดงในตารางที่ 3) แต่อัตราการเกิดโรคพบในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย (ดังแสดงในตารางที่ 4) ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลของหลายประเทศ ที่พบว่าอัตราส่วนของการเกิดโรคในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย[9, 13] นอกจากนี้จากการตรวจสอบอายุครรภ์ขณะคลอดของทารกที่ตรวจคัดกรอง พบว่าทารกร้อยละ 92.16 คลอดที่มีอายุครรภ์ครบกำหนด (36-40 สัปดาห์) และร้อยละ 4.92 เป็นทารกที่คลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์) ทารกที่คลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์ 32-35 สัปดาห์ มีอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันสูงกว่าทารกที่คลอดที่อายุครรภ์ครบกำหนด ดังแสดงในตารางที่ 5 ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุหนึ่งของอุบัติการณ์ของโรคที่พบสูงขึ้น และเมื่อพิจารณาในแต่ละภาค พบว่าภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีอัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันทารกที่คลอดก่อนกำหนดสูงกว่าทุกภาค แต่ถ้าพิจารณาจากกลุ่มทารกที่คลอดที่มีอายุครรภ์ครบกำหนดและเกินกำหนด (มากกว่า 40 สัปดาห์) อัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันในภาคเหนือสูงกว่าทุกภาค และภาคใต้อัตราการเรียกกลับมาตรวจยืนยันต่ำที่สุด จากแนวทางในการวินิจฉัยภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด[18] ทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์) ต้องได้รับการตรวจคัดกรองโรค 2 ครั้ง คือ เมื่อแรกเกิด (อายุ 48-96 ชั่วโมง) และเมื่ออายุ 2-3 สัปดาห์ การตรวจคัดกรองเพียงครั้งเดียวที่อายุ 48-96 ชั่วโมง หลังจากคลอดอาจทำให้ได้ค่า TSH ต่ำกว่าความเป็นจริงและทำให้เกิดเป็นผลลบลวงได้[20] การตรวจคัดกรองซ้ำครั้งที่ 2 ในทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนดมาก ๆ (อายุครรภ์น้อยกว่า 30 สัปดาห์) ในสัปดาห์ที่ 2 อาจยังคงพบผลลบลวงอยู่ ดังนั้นควรต้องตรวจซ้ำเป็นระยะที่อายุทารก 1, 2 และ 4 สัปดาห์ และเมื่อทารกมีอายุครบกำหนดคลอดปกติ หรือเมื่อครบกำหนดออกจากโรงพยาบาล[21, 22] จึงสามารถป้องกันการเกิดผลลบลวงได้ ดังนั้นการตรวจคัดกรองทารก

ที่คลอดก่อนกำหนด 2 ครั้ง ตามแนวทางที่ปฏิบัติอยู่ในปัจจุบันอาจไม่เพียงพอในการวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะในทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนดมาก ๆ ควรต้องติดตามให้มีการตรวจซ้ำอย่างน้อยอีกครั้งเมื่อทารกมีอายุครบกำหนดคลอดปกติ หรือตรวจซ้ำเป็นระยะทุก 2 สัปดาห์ จนครบอายุคลอดปกติ

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดมีการตรวจคัดกรองในเกือบทุกประเทศที่มีการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด เนื่องจากเป็นโรคที่สามารถป้องกันและรักษาได้ หากตรวจพบและดำเนินการรักษาโดยเร็ว การวินิจฉัยและรักษาโรคทำได้ไม่ยาก ค่าใช้จ่ายไม่แพง มีความคุ้มค่ากับการเพิ่มคุณภาพชีวิตประชากรของประเทศ[4] ลดภาระค่าใช้จ่ายของครอบครัวและประเทศชาติในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปัญญาอ่อน

สรุป

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ร่วมกับสำนักงานสาธารณสุขจังหวัด และโรงพยาบาลทั่วประเทศ ได้ดำเนินการตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด โดยการตรวจหาระดับไทรอยด์สติมูเลติงฮอร์โมนจากตัวอย่างกระดาษซับเลือดแห้งที่เก็บจากทารกแรกเกิดที่อายุมากกว่า 48 ชั่วโมงหลังคลอด ในปี พ.ศ. 2559-2561 จำนวน 1,610,479 ราย ซึ่งครอบคลุมร้อยละ 94.49 ของทารกแรกเกิดไทย จากการศึกษา พบว่ามีทารกที่ผิดปกติ จำนวน 830 ราย ของตัวอย่างที่กลับมาตรวจยืนยัน 3,774 ราย (ร้อยละ 58.79) อุบัติการณ์ของโรคที่พบต่อทารกที่ตรวจคัดกรอง 10,000 ราย เท่ากับ 5.15 อุบัติการณ์ของโรคที่พบในแต่ละภาคของประเทศไทย พบว่าภาคเหนือมีอุบัติการณ์ของโรคสูงที่สุด 6.22 ภาคใต้มีอุบัติการณ์ของโรคต่ำที่สุด 3.52 อุบัติการณ์ของโรคที่พบมีแนวโน้มสูงขึ้นในทุกปี โดยทารกเพศหญิงมีอัตราของการเกิดโรคมากกว่าเพศชาย และทารกที่คลอดก่อนกำหนดมีอัตราการเกิดโรคสูงกว่าทารกที่คลอดที่อายุครรภ์ครบกำหนด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ธีรกุล อาภรณ์สุวรรณ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ให้คำแนะนำในการเขียนรายงานการศึกษา และผู้ที่เกี่ยวข้องในการดำเนินงานตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, et al. Guidelines for mass screening of congenital hypothyroidism (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol 2015; 24(3): 107-33.
2. LaFranchi SH. Worldwide coverage of newborn screening for congenital hypothyroidism - a public health challenge. US Endocrinol 2014; 10(2): 115-6.
3. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 17. (22 pages).
4. Yarahmadi SH, Tabibi SJ, Alimohammadzadeh KH, Ainy E, Gooya MM, Mojarrad M, et al. Cost-benefit and effectiveness of newborn screening of congenital hypothyroidism: findings from a national program in Iran. Int J Endocrinol Metab 2010; 8(1): 1-6.
5. Therrell BL, David-Padilla C. Screening of newborns for congenital hypothyroidism: guidance for developing programmes. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005.

6. Buyukgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5 (Suppl 1): 8-12.
7. Mehran L, Khalili D, Yarahmadi S, Amouzegar A, Mojarrad M, Ajang N, et al. Worldwide recall rate in newborn screening programs for congenital hypothyroidism. Int J Endocrinol Metab 2017; 15(3): e55451. (12 pages).
8. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 28(2): 175-87.
9. LaFranchi SH. Increasing incidence of congenital hypothyroidism: some answers, more questions. J Ciln Endocrinol Metab 2011; 96(8): 2395-7.
10. McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O′Connell SM, Mayne PD, et al. Incidence of congenital hypothyroidism over 37 years in Ireland. Pediatrics 2018; 142(4): e20181199. (10 pages).
11. Deng K, He C, Zhu J, Liang J, Li X, Xie X, et al. Incidence of congenital hypothyroidism in China: data from the national newborn screening program, 2013-2015. J Pediatr Endocrinol Metab 2018; 31(6): 601-8.
12. Heather NL, Derraik JGB, Webster D, Hofman PL. The impact of demographic factors on newborn TSH levels and congenital hypothyroidism screening. Clin Endocrinol (Oxf) 2019; 91(3): 456-63.
13. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York and Texas. Pediatrics 2010; 125 (Suppl 2): S37-47.
14. Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Krasao P, Chaisomchit S, Waiyasilp S. Neonatal screening program in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003; 34(suppl 3): 94-100.
15. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. Paediatr Perinat Epidemiol 2012; 26 (Suppl 1): 108-17.
16. Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Martul P, et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant woman in the North of Spain. J Trace Elem Med Biol 2013; 27(4): 302-6.
17. Siberry GK, Iannone R. The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers. 15^{th} ed. St. Louis: Mosby; 2000. p. 219.
18. ศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. แนวทางในการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิด. [ออนไลน์]. 2559; [สืบค้น 12 เม.ย. 2560]; [2 หน้า]. เข้าถึงได้จาก: URL: http://www.neoscreen.go.th/web/images/stories/pdf/guide_tsh_f.pdf.
19. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2561. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2562.

20. Niwa F, Kawai M, Kanazawa H, Iwanaga K, Matsukura T, Hasegawa T, et al. Hyperthyrotropinemia at 2 weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 77(2): 255-61.
21. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Optimal timing of repeat newborn screening for congenital hypothyroidism in preterm infants to detect delayed thyroid-stimulating hormone elevation. J Pediatr 2019; 205: 77-82.
22. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Increased congenital hypothyroidism detection in preterm infants with serial newborn screening. J Pediatr 2019; 207: 220-5.

Congenital Hypothyroidism in Newborn in 4 Regions of Thailand during the Period from 2016 to 2018

Piamnukul Krasao[1] Penpan Thong-ngao[1] Jaranee Phoungphosop[1]
Wiyada Charoensiriwatana[2] Hansa Thaisri[1] and Archawin Rojanawiwat[3]

[1]*Medical Life Sciences Institute, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000*

[2]*Retired Government Official 96 Moo 3 Chulabhorn school-Thaicom 2 Road, Ladlumkaeo, Pathum Thani 12140*

[3]*National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000, Thailand*

ABSTRACT Congenital hypothyroidism (CHT) is caused by thyroid hormone deficiency in newborn which leads to mental and growth retardation. Clinical symptoms do not manifest at birth. Neonatal screening for CHT is therefore necessary and made possible of the affected neonates to get early diagnosis and treatment in time. CHT newborn screening was determined by measuring thyroid stimulating hormone (TSH) from dried blood spot sample (DBS). The heel prick samples (whole blood) were collected on filter papers from newborns at age more than 48 hours after birth and the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique has been used as screening test for CHT. From 2016 to 2018, a total of 1,610,479 Thai newborns had been screened for CHT and 830 newborns were found to be CHT, while the incidence of CHT was about 5.15 per 10,000 screened newborn. As compared with the CHT screening in the 4 regions of Thailand: Central, North, Northeast and South, the samples had coverage of about 97.65%, 99.87%, 97.52% and 80.92%, respectively. It was found that the incidences of CHT in the 4 regions were 5.01, 6.22, 5.60 and 3.52 per 10,000 screened newborns, respectively. As can be seen, the highest incidence of CHT was found in the northern region of Thailand whereas the lowest was found in the southern region. Furthermore, 51.49% of the screened newborns were boys and 4.92% was preterm infants. From confirmation of the follow-up samples, it was found that the incidence rate of the confirmed screening in girls was greater than boys and preterm infant was greater than in term of infant. The CHT incidence rate has increased over the year in all regions of Thailand.

Keywords: Congenital hypothyroidism, Newborn screening, Thyroid stimulating hormone

การศึกษาย้อนหลังปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด ชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะแพร่กระจายในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ มากกว่า 70 ปี ในโรงพยาบาลสระบุรี ระหว่างปี 2553-2557

พินทุมาศ อุตกฤษฏานนท์
โรงพยาบาลสระบุรี อำเภอเมือง สระบุรี 18000

บทคัดย่อ การศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะแพร่กระจาย ดำเนินการโดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี และมีผลทางพยาธิวิทยายืนยันการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะแพร่กระจาย จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสระบุรี ระหว่าง 1 กรกฎาคม 2553 – 31 ธันวาคม 2557 จำนวน 78 คน ผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานอายุ 76 ปี สภาพร่างกายตาม Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status เป็นปัจจัยเดียวที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$, 95% CI 2.82 – 9.45) โดยมี Hazard ratio เท่ากับ 5.16 ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) คือ 10.8 เดือน และ 1.5 เดือน โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1, 2 และ 5 ปี เป็น 21.79%, 6.41% และ 2.56% ตามลำดับ ผลข้างเคียงจากการรักษาพบว่ามีความรุนแรงระดับ 3-4 โดยพบอาการปอดอักเสบ และการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 13.15 อย่างไรก็ตามไม่มีผู้ป่วยสูงอายุเสียชีวิตจากการได้รับเคมีบำบัด จากการศึกษาสามารถสรุปได้ว่าระดับสภาพร่างกายตาม ECOG performance status เป็นปัจจัยที่ส่งผลดีต่ออัตราการรอดชีวิต และยังสามารถนำมาเป็นตัวกำหนดการเข้าถึงการรักษาด้วยการได้รับการเคมีบำบัดมาตรฐาน โดยสามารถบริหารจัดการผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้

คำสำคัญ มะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย, ผู้ป่วยสูงอายุ, อัตราการรอดชีวิต

Corresponding author E-mail: pinatumasa@yahoo.com

Received: 18 May 2020 *Revised:* 3 November 2020 *Accepted:* 26 April 2021

บทนำ

มะเร็งปอด เป็น 1 ใน 5 สาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ในประเทศไทย โดยที่มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี คิดเป็นเพียงร้อยละ 15 ของผู้ถูกวินิจฉัยทั้งหมด[1] มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกันกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด มะเร็งปอดระยะกระจายมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงสุดเทียบกันกับระยะต้น[2] จากการศึกษาอื่น ๆ พบว่าบุหรี่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะกระจาย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 ซองต่อ 1 ปี[3] อัตราการเสียชีวิตจากโรคปอดซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนเป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดเสียชีวิตมากขึ้น[4] อายุที่มากขึ้นเป็นสาเหตุที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งเพศหญิงและชายในเอเชีย[5] สำหรับการรักษากลุ่มผู้ป่วยสูงอายุยังมีข้อจำกัดเพิ่มเติม เนื่องจากในการศึกษาผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน มีกลุ่มคนสูงอายุมากกว่า 70 ปี รวมอยู่ในการศึกษาเป็นส่วนน้อย[6] ซึ่งผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจไม่เป็นไปตามการศึกษาและอาจมีปัจจัยร่วมอื่นที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิต ความเข้าใจถึงปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุจะสามารถทำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาเข้าใจถึงข้อมูลผู้ป่วยในด้านความพร้อมของการรับการรักษา การตอบสนองต่อการรักษา ผลข้างเคียงจากการรักษา และขีดจำกัดในการเข้าถึงการรักษา โดยเฉพาะการเข้าถึงยามุ่งเป้าของโรคมะเร็งปอดระยะกระจายซึ่งได้มีการศึกษามาแล้วว่าช่วยในเรื่องของการยืดระยะเวลาของการดำเนินโรคออกไป และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับคนไข้[7, 8] ปัจจัยดังกล่าวทั้งหมดนี้ สุดท้ายแล้วจะนำไปสู่การพัฒนาการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะกระจายในจังหวัดสระบุรีได้

งานวิจัยนี้มีเป้าหมายเพื่อต้องการศึกษาปัจจัยซึ่งส่งผลต่อการรอดชีวิตผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะแพร่กระจายในโรงพยาบาลสระบุรี โดยศึกษาอัตราการรอดชีวิตรายปีเป็นระยะเวลา 5 ปี รวมถึงศึกษาผลข้างเคียงจากการรักษา

วัสดุและวิธีการ

การเก็บข้อมูล

กระบวนการวิจัยได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลสระบุรี โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี และมีผลทางพยาธิวิทยายืนยันการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย ทั้งหมดที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรีระหว่าง 1 กรกฎาคม 2553 ถึง 31 ธันวาคม 2557 ตามแบบบันทึกข้อมูล Microsoft Excel โดยมีการรวบรวมข้อมูลดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ โรคประจำตัว อาการแสดงแรกวินิจฉัย และระดับสภาพร่างกายตาม Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status[9] โดยแบ่งเป็นระดับ

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction (สามารถทำกิจวัตรประจำวัน และทำงานได้ตามปกติ)
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work (สามารถทำกิจวัตรประจำวันและทำงานได้ โดยมีอาการแสดงของโรคเล็กน้อย)
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of working hours (สามารถดูแลตัวเองได้ โดยมีข้อจำกัดในการทำกิจวัตรประจำวัน แต่ยังสามารถทำงานได้มากกว่า 50% ของเวลาทำงาน)

Grade	ECOG
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of working hours (มีข้อจำกัดในการดูแลตัวเองและทำกิจวัตรประจำวัน ใช้เวลาในการนอนพักมากกว่า 50% ของเวลาทำงาน)
4	Completely disabled. Can not carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair (ช่วยเหลือตัวเองได้น้อยมาก ใช้เวลาทั้งวันในการนอนพักอยู่บนเตียง)
5	Dead (เสียชีวิต)

2. ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ จุลพยาธิวิทยาของโรคมะเร็งปอด ภาวะการกระจายของมะเร็งปอด (metastasis) การรักษาที่ได้รับ ระยะเวลาการกำเริบภายหลังการรักษา ผลข้างเคียงจากการรักษา และอัตราการรอดชีวิตรายปีเป็นระยะเวลา 5 ปี

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ภายหลังจากที่เก็บรวบรวมข้อมูลการวิจัยแล้ว ข้อมูลที่ได้ทั้งหมดจะนำมารวบรวมโดยระบบโปรแกรม Microsoft Excel และประมวลผลในโปรแกรมสถิติ Stata version 14 วิเคราะห์ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนาด้วยค่าความถี่ (Frequency) ร้อยละ (Percent) ค่ามัธยฐาน (Median) ในส่วนของ survival analysis จะใช้ 95% confidence interval, cumulative incidence, survival curve และ Kaplan Meier curve ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ผล

ในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจายที่ได้รับการเก็บรวบรวมข้อมูล 78 คน เป็นผู้ป่วยสูงอายุเพศชาย 51 คน (ร้อยละ 65.38) เพศหญิง 27 (ร้อยละ 34.62) อายุเฉลี่ย 76 ปี (70-89 ปี) ประวัติการสูบบุหรี่ 47 คน (ร้อยละ 60.26) มีผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคประจำตัวร่วม 42 คน (ร้อยละ 53.85) มีระดับสภาพร่างกายตาม ECOG performance status 0-2 และ 3-4 เป็นร้อยละ 66.67 และ 33.33 ตามลำดับ มีอาการแสดงแรกวินิจฉัยเป็นอาการทางระบบทางเดินหายใจร้อยละ 94.87 และอาการแสดงจากอวัยวะที่มีการกระจายร้อยละ 5.13 ในด้านข้อมูลทางคลินิกของโรคมะเร็ง พบว่ามีผลทางพยาธิวิทยาเป็นมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ร้อยละ 67.95 และเป็นมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma ร้อยละ 29.49 มีตำแหน่งการกระจายของโรคอยู่ภายในช่องทรวงอกร้อยละ 66.67 และมีการกระจายของโรคไปภายนอกช่องทรวงอกร้อยละ 33.33 ดังแสดงในตารางที่ 1

สำหรับข้อมูลของการได้รับการรักษา พบว่ามีผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองอย่างเดียว 40 คน คิดเป็นร้อยละ 51.28 ซึ่งในกลุ่มนี้มีผู้ป่วยสูงอายุที่มีสภาพร่างกายตาม ECOG performance status 0-2 รวมอยู่คิดเป็นร้อยละ 17.94 ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วนในกลุ่มที่ได้รับการรักษามะเร็งร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองอาการสามารถแบ่งเป็น ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดฉีดอย่างเดียว 31 คน ร้อยละ 81.58 ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดรับประทานเป็นยามุ่งเป้าอย่างเดียว 1 คน ร้อยละ 2.63 และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งชนิดฉีดและรับประทานเป็นยามุ่งเป้า 6 คน ร้อยละ 15.79 รวมเป็นผู้ป่วยสูงอายุที่มีโอกาสได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้าทั้งหมดเป็น 7 คน ร้อยละ 18.42 โดยเป็นผู้ป่วยที่ยามุ่งเป้าในยาลำดับที่หนึ่ง สอง และสาม จำนวน 1 คน 2 คน และ 4 คน ตามลำดับ เมื่อแบ่งตามจำนวนลำดับการได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด พบว่ามีผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยาเคมีหนึ่งลำดับ 16 คน ร้อยละ 42.11 ได้รับยาเคมีสองลำดับ 14 คน ร้อยละ 39.47 และได้รับยาเคมีสามลำดับ 8 คน ร้อยละ 18.42 ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย และข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด

ข้อมูล (รวม 78 คน)	จำนวนคน (คน)	ร้อยละ
อายุ ค่ามัธยฐาน (median 76 ปี)		
น้อยกว่า 76 ปี	37	47.44
มากกว่าหรือเท่ากับ 76 ปี	41	52.56
เพศ		
ชาย	51	65.38
หญิง	27	34.62
ประวัติการสูบบุหรี่		
สูบบุหรี่	47	60.26
ไม่สูบบหรี่	31	39.74
โรคประจำตัว		
ไม่มีโรคประจำตัวร่วม	36	46.15
มีโรคประจำตัวร่วมกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด*	14	17.95
มีโรคประจำตัวแต่ไม่ใช่กลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด	28	35.90
ECOG performance status		
0-2	52	66.67
3-4	26	33.33
อาการแสดงแรกวินิจฉัย		
อาการทางระบบทางเดินหายใจ	74	94.87
อาการจากอวัยวะที่มีการกระจาย	4	5.13
ตำแหน่งการกระจาย		
กระจายภายในช่องทรวงอก	52	66.67
กระจายภายนอกช่องทรวงอก	26	33.33
ผลทางพยาธิวิทยา (morphology)		
Adenocarcinoma	53	67.95
Squamous cell carcinoma	23	29.49
Non small cell lung cancer	2	2.56

*กลุ่มโรค Coronary Artery Disease risk equivalent

ตารางที่ 2 ข้อมูลการได้รับการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย

ข้อมูล	จำนวน (คน)	ร้อยละ
รูปแบบการรักษา		
ไม่ได้รับเคมีบำบัด*	40	51.28
ECOG performance status 0-2	14	17.94
ECOG performance status 3-4	26	33.34
ได้รับเคมีบำบัด#	38	48.72
ชนิดยาเคมีบำบัดที่ได้รับ		
เคมีบำบัดชนิดฉีดอย่างเดียว	31	81.58
เคมีบำบัดชนิดรับประทานเป็นยามุ่งเป้าอย่างเดียว	1	2.63
เคมีบำบัดทั้งชนิดฉีด และชนิดรับประทาน	6	15.79
จำนวนลำดับการได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด		
1 ลำดับ	16	42.11
2 ลำดับ	14	39.47
3 ลำดับ	8	18.42
สูตรยาเคมีบำบัดลำดับที่หนึ่ง		
เคมีบำบัดชนิดเดี่ยว (Gemcitabine)	14	36.84
เคมีบำบัดชนิดรวม (Platinum-based doublets)	23	60.53
เคมีบำบัดชนิดรับประทานเป็นยามุ่งเป้า	1	2.63
สูตรยาเคมีบำบัดลำดับที่สอง		
เคมีบำบัดชนิดฉีด	20	90.90
เคมีบำบัดชนิดรับประทานเป็นยามุ่งเป้า	2	10.10
สูตรยาเคมีบำบัดลำดับที่สาม		
เคมีบำบัดชนิดฉีด	4	50.00
เคมีบำบัดชนิดรับประทานเป็นยามุ่งเป้า	4	50.00

*ได้รับการรักษาแบบประคับประคองอาการ รวมถึงการได้รับการรักษาตามอาการอื่น ๆ ทั้งหมด

#ได้รับเคมีบำบัด รวมทั้งชนิดฉีด และชนิดรับประทาน

อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุ มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจายที่ 1 ปี 2 ปี 3 ปี 4 ปี และ 5 ปี เป็นร้อยละ 21.79 ร้อยละ 6.41 ร้อยละ 3.84 ร้อยละ 3.84 และร้อยละ 2.56 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย

อัตราการรอดชีวิต	ร้อยละ
1 ปี	21.79
2 ปี	6.41
3 ปี	3.84
4 ปี	3.84
5 ปี	2.56

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งปอดระยะกระจาย พบว่าสภาพร่างกายตาม ECOG performance status เป็นปัจจัยเดียวที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 4 โดยมี Hazard ratio 5.16 และ p value < 0.05 (95% CI 2.82 - 9.45) ในผู้ป่วยที่มี ECOG performance status 3-4 มีโอกาสเสียชีวิตจากมะเร็งปอดเป็น 5.16 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี ECOG performance status 0-2 ดังแสดงในภาพที่ 1

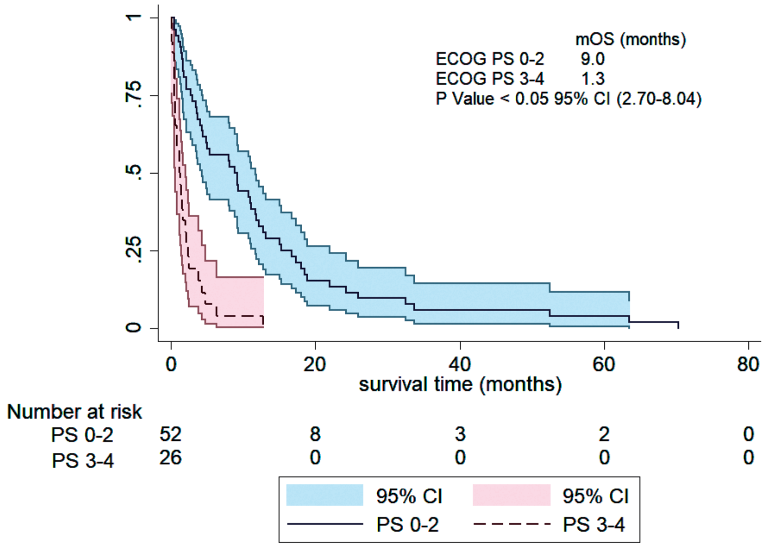
ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย

ปัจจัย		Univariate		Multivariate	
		HR	95% CI	HR	95% CI
อายุ	น้อยกว่า 76 ปี	1.00		1.00	
	มากกว่าหรือเท่ากับ 76 ปี	1.22	0.78-1.92	1.25	0.72-2.16
เพศ	ชาย	1.00			
	หญิง	0.99	0.62-1.59	0.64	0.28-1.48
บุหรี่	ไม่สูบบุหรี่	1.00		1.00	
	สูบบหรี่	0.91	0.58-1.44	0.63	0.27-1.44
โรคประจำตัว					
	ไม่มีโรคประจำตัวร่วม	1.00		1.00	
	มีโรคกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด*	0.87	0.46-1.62	1.09	0.55-2.17
	มีโรคไม่ใช่กลุ่มโรคหัวใจและหลือดเลือด	0.78	0.46-1.29	0.65	0.36-1.17
ECOG performance status					
	0-2	1.00		1.00	
	3-4	4.66	2.70-8.04 (p < 0.05)	5.16	2.82-9.45 (p < 0.05)
อาการแสดง					
	อาการทางระบบทางเดินหายใจ	1.00		1.00	
	อาการจากอวัยวะที่มีการกระจาย	1.82	0.66-5.03	1.54	0.44-5.32

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย (ต่อ)

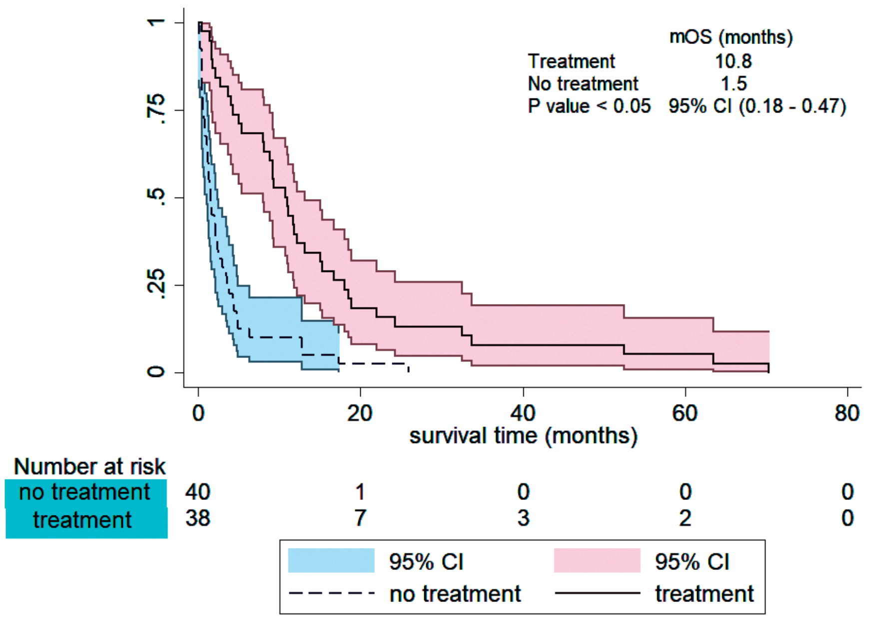
ปัจจัย	Univariate		Multivariate	
	HR	95% CI	HR	95% CI
ตำแหน่งการกระจาย				
กระจายภายในช่องทรวงอก	1.00		1.00	
กระจายภายนอกช่องทรวงอก	0.87	0.54-1.39	0.82	0.47-1.45
ผลทางพยาธิวิทยา (morphology)				
Adenocarcinoma	1.00		1.00	
Squamous cell carcinoma	1.03	0.63-1.69	1.28	0.69-2.35
Non small cell lung cancer	6.18	1.39-27.4	2.67	0.51-13.8
		(p=10.016)		(p=10.24)

*กลุ่มโรค Coronary Artery Disease risk equivalent

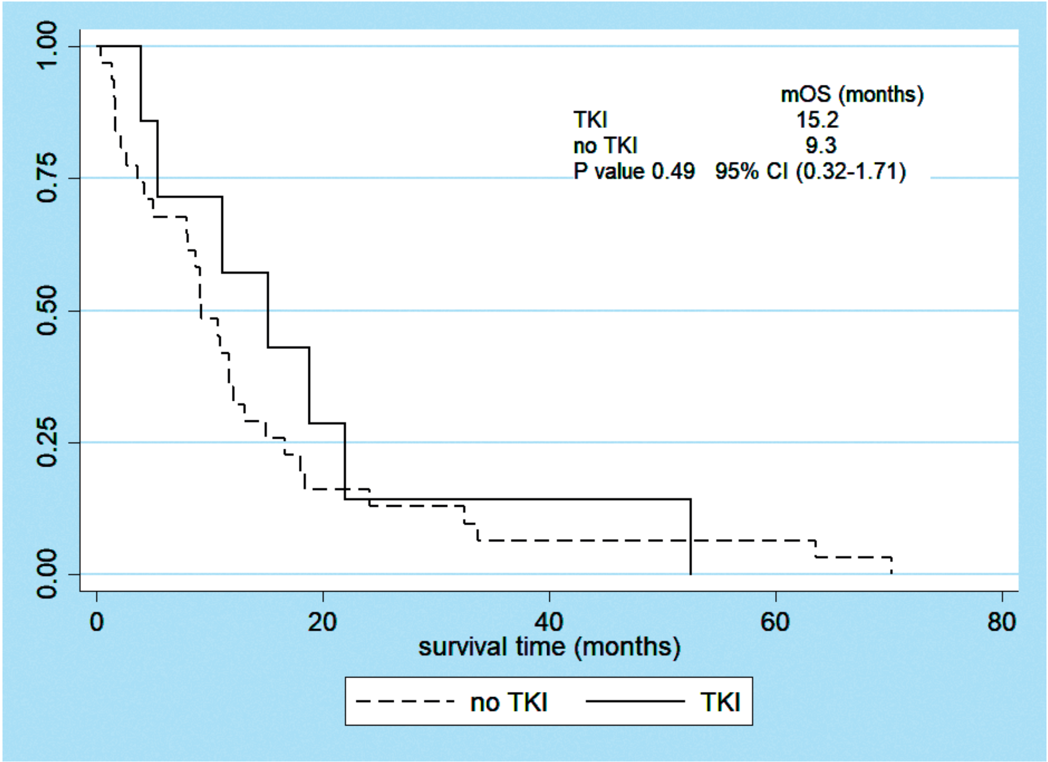


ภาพที่ 1 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย แบ่งตามสภาพร่างกาย ECOG performance status

ผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่างการได้รับการรักษา พบว่าผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดฉีด และ/หรือชนิดรับประทานเป็นยามุ่งเป้านั้น มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่ได้รับการรักษา คือมีระยะเวลาการมีชีวิตรอดเฉลี่ย (median overall survival: mOS) 10.8 เดือน และ 1.5 เดือน ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 2 และในกลุ่มที่ได้รับการรักษา พบว่าหากได้รับยาเคมีชนิดรับประทานเป็นยามุ่งเป้ารวมอยู่ในการรักษาไม่ว่าจะลำดับที่เท่าไหร่ จะมีแนวโน้มอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่มียามุ่งเป้ารวมอยู่ในการรักษา คือ median OS 15.2 เดือน เทียบกับ 9.3 เดือน ดังแสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 2 ระยะเวลาการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย แบ่งตามการได้รับการรักษา



ภาพที่ 3 ระยะเวลาการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย แบ่งตามการได้รับการรักษาด้วย TKI

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดฉีดและชนิดรับประทาน อ้างอิงตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 พบว่ามีความรุนแรงระดับ 3-4 คิดเป็นร้อยละ 13.15 ความรุนแรงระดับ 1-2 คิดเป็นร้อยละ 100 โดยความรุนแรงระดับ 1-2 จะมีอาการ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ชาปลายมือผื่น ตามลำดับ ความรุนแรงระดับ 3-4 จะมีอาการ การติดเชื้อปอดอักเสบร้อยละ 60 และการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 40 อย่างไรก็ตามไม่มีผู้ป่วยสูงอายุเสียชีวิตจากการได้รับเคมีบำบัด ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งชนิดฉีดและชนิดรับประทาน

ระดับความรุนแรงของผลข้างเคียง	จำนวน (คน)	ร้อยละ
ผลข้างเคียงระดับ 1-2	38	100.00
เบื่ออาหาร	38	100.00
คลื่นไส้ อาเจียน	11	28.94
ชาปลายมือ	3	7.89
ผื่น	1	2.63
ผลข้างเคียงระดับ 3-4	5	13.15
การติดเชื้อปอดอักเสบ	3	60.00
การติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ	2	40.00

วิจารณ์

จากการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย คือ สภาพร่างกายตาม ECOG performance status ซึ่งตรงกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่ผ่านมา[10, 11] แต่ปัจจัยอื่น ๆ ทั้งเพศ ประวัติการสูบบุหรี่ โรคประจำตัวร่วม อาการแสดงแรกวินิจฉัย จุลพยาธิวิทยา ตำแหน่งการกระจายของมะเร็งปอด ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุ ต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งเป็นการศึกษาในประชากรทั่วไปเท่านั้น[3, 4] โดยในการศึกษานี้จะเห็นว่ามีผู้ป่วยเกือบร้อยละ 20 ที่มีสภาพร่างกายตาม ECOG performance status 0-2 ซึ่งเหมาะสมกับการได้รับการรักษาแต่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยมักมีเหตุผลกังวลเรื่องผลข้างเคียงจากการรักษา ซึ่งทำให้มีอัตราการรอดชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษา

อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1, 2, 3, 4 และ 5 ปี เป็นร้อยละ 21.79 ร้อยละ 6.41 ร้อยละ 3.84 ร้อยละ 3.84 และ ร้อยละ 2.56 ตามลำดับ โดยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไม่ว่าชนิดฉีดและ/หรือรับประทานเป็นยามุ่งเป้ามีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย (median overall survival) 10.8 เดือน ซึ่งมากกว่าทั้งข้อมูลจาก ECOG study[6] ที่เป็นการศึกษาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจายในประชากรทั่วไปซึ่งมีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 7.9 เดือน และข้อมูลจาก MILES[12] ที่เป็นการศึกษาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจายในผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งมีระยะการรอดชีวิตเฉลี่ยที่ 28-36 สัปดาห์ สาเหตุที่ทำให้ผลการรักษาในการศึกษานี้ได้ผลที่ดีกว่าแม้จะเป็นผู้สูงอายุ อาจมาจากมีการเลือกผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายที่ดี และพร้อมมากสำหรับเข้ารับการรักษาเท่านั้น ข้อมูลจากการศึกษานี้รวมกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้าชนิดรับประทาน ซึ่งมีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายเคมีบำบัดชนิดฉีดไว้ด้วยร้อยละ 18.4 ในกลุ่มที่มีโอกาส

ได้รับการรักษาด้วยยารับประทานเป็นยา มุ่งเป้ามีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า และมีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 15.2 เดือน ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว และตรงกับการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดรับประทานเป็นยามุ่งเป้า[7, 8] ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดลำดับที่หนึ่งเป็นสูตรยาแบบรวมสองขนาด platinum-doublet ประมาณร้อยละ 60 โดยพบว่ามีระยะเวลาควบคุมการกำเริบของโรค (mPFS) 6.1 เดือน ซึ่งมี median progression free survival ที่ดีกว่าข้อมูลจาก ECOG study[6] ซึ่งมี mPFS ที่ 3.6 เดือน ผู้สูงอายุที่มีการประเมินสภาพร่างกายที่เหมาะสมแก่การรักษา สามารถรักษาด้วยสูตรเคมีมาตรฐานเป็น platinum-doublet regimen ซึ่งได้ผลดีเหมือนผู้ป่วยทั่วไปได้

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นเรื่องที่ทั้งแพทย์ผู้ทำการรักษา ผู้ป่วย รวมถึงญาติผู้ป่วยให้ความสำคัญเป็นอย่างมากในการตัดสินใจเข้ารับการรักษา พบว่ามีความรุนแรงระดับ 3-4 ร้อยละ 13.15 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดฉีด โดยเป็นการติดเชื้อปอดอักเสบและการติดเชื้อในกระแสเลือด ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งมากกว่าที่พบใน ECOG study[6] ร้อยละ 4-10 แต่เทียบเท่ากับการศึกษา MILES[12] ที่มีการติดเชื้อและเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 11-14 เนื่องจากเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุเหมือนกัน ส่วนผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดชนิดรับประทานเป็นยามุ่งเป้าพบน้อยกว่า โดยพบเพียงร้อยละ 2.63 เป็นลักษณะผื่น มีความรุนแรงระดับ 1-2 โดยในปี 2564 นี้ ได้มีการบรรจุยาชนิดรับประทานเป็นยามุ่งเป้าไว้ในบัญชียา จ2 แล้ว ซึ่งกำหนดให้ใช้เป็นยาลำดับที่หนึ่งในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจายที่ตรวจพบว่ามียีนกลายพันธุ์ น่าจะส่งผลให้การตัดสินใจเข้าร่วมรับการรักษาเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุที่กังวลเรื่องผลข้างเคียงจากการรักษา ในการศึกษานี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยสูงอายุเสียชีวิตจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

สรุป

ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์ตัวเล็กระยะกระจาย อายุไม่ใช่ข้อจำกัดในการรับการรักษาด้วยเคมี โดยมีระดับสภาพร่างกายตาม ECOG performance status เป็นปัจจัยที่ส่งผลดีต่ออัตราการรอดชีวิต และยังสามารถนำมาเป็นตัวกำหนดการเข้าถึงการรักษาด้วยการได้รับการเคมีบำบัดมาตรฐาน โดยผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาสามารถจัดการได้เมื่อได้มีการประเมินความพร้อมของผู้ป่วยก่อนเข้ารับการรักษา เพื่อเป็นข้อมูลในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยสูงอายุในอนาคต ผู้วิจัยแนะนำให้มีการเน้นให้เห็นความสำคัญในการประเมินระดับสภาพร่างกายตามในรูปแบบองค์รวม ทั้งทางด้านทั่วไป ด้านอารมณ์ โรคประจำตัว และอาการที่เกิดจากตัวโรคซึ่งรบกวนการประเมินสภาพร่างกายที่แท้จริง โดยมีการใช้แบบสอบถามที่มุ่งเน้น ครอบคลุม และละเอียดมากขึ้น เช่น ECOG performance status, แบบประเมินสภาวะผู้ป่วยตาม Karnofsky Scales, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Questionaire (FACT-L), Functional Living Index: Cancer (FLIC), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), Symptom Distress Scale เพื่อเป็นการประเมินคัดเลือกและติดตามผู้ป่วยระหว่างการรักษา ให้ผู้ป่วยสูงอายุเข้าถึงการรักษาที่ได้ประโยชน์ และเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาให้น้อยที่สุด

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้สำเร็จลงได้ด้วยดีด้วยความร่วมมือจากหลายฝ่ายที่ให้ความช่วยเหลือและแนะนำ ขอขอบคุณคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสระบุรี ที่ให้การสนับสนุนการศึกษา ขอขอบคุณศูนย์แพทยศาสตร์ศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลสระบุรี ที่ให้การสนับสนุนโปรแกรมทางสถิติในการทำการศึกษา ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยเคมีบำบัดทุกคนที่ร่วมดูแลผู้ป่วยอย่างดี สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณผู้ป่วยมะเร็งปอดทุกคนที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรีและยินยอมให้ข้อมูลสำหรับการศึกษา

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2559. กรุงเทพฯ: พรทรัพย์การพิมพ์; 2561.
2. Mäkitaro R, Pääkko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula VL. Prospective population-based study on the survival of patients with lung cancer. Eur Respir J 2002; 19(6): 1087-92.
3. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. Chest 2007; 132(1): 185-92.
4. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. Chest 2004; 125(1): 27-37.
5. Ito Y, Ohno Y, Rachet B, Coleman MP, Tsukuma H, Oshima A. Cancer survival trends in Osaka, Japan: the influence of age and stage at diagnosis. Jpn J Clin Oncol 2007; 37(6): 452-8.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346(2): 92-8.
7. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 2011; 29(21): 2866-74.
8. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361(10): 947-57.
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5(6): 649-55.
10. Tam TC, Ho JC, Wong MK, Wong WM, Wang JK, Lam JC, et al. Treatment outcomes in elderly with advanced-stage non-small cell lung cancer. Lung 2013; 191(6): 645-54.
11. Booton R, Jones M, Thatcher N. Lung cancer 7: management of lung cancer in elderly patients. Thorax 2003; 58(8): 711-20.
12. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003; 95(5): 362-72.

Factors Associated with Survival of the Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Saraburi Hospital: A Retrospective Cohort Study of Survival Analysis between 2010 and 2014

Pintumas Autkittanon

Saraburi Hospital, Muang District, Amphoe Muang, Saraburi 18000, Thailand

ABSTRACT We conducted a study to evaluate the factor that might associate with survival of the elderly patients diagnosed with advanced Non-Small Cell Lung Cancer disease. A retrospective cohort of 78 patients with age of more than 70 years in Saraburi Hospital were enrolled between July 2010 and December 2014. The median age of the patients was 76 years. It was found that the Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status was the significant factor associated with survival of the elderly patients with Hazard ratio 5.16 (p-value < 0.05, 95% CI 2.82-9.45). One, two and five years of survival were 21.79%, 6.41% and 2.56%, respectively. There was significant difference of median survival time between the elderly patients with and without receiving chemotherapy (10.8 and 1.5 months, $p < 0.05$). The Grade III-IV adverse effects of the elderly patients receiving chemotherapy were 13% (pneumonia and febrile neutropenia) but no treatment related death was found in this study. In conclusion, the ECOG performance status is the good prognostic factor for the overall survival in the elderly patients diagnosed with advanced Non-Small Cell Lung Cancer. It is a good guide for physician to treat the elderly patients with chemotherapy properly.

Keywords: Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Elderly Patients, Survival Rate

พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการฝากครรภ์ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านม่าหนิกและศรีสุนทร อำเภอถลาง จังหวัดภูเก็ต ระหว่างเดือนมิถุนายน - กรกฎาคม พ.ศ. 2563

นันทนา จุลจงกล[1] **ดวงกมล คงบำรุงค์**[1] **และอารยา ข้อค้า**[2]

[1]นักศึกษาสาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ [2]อาจารย์ประจำสาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏภูเก็ต อำเภอเมือง ภูเก็ต 83000

บทคัดย่อ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับความรู้ ทัศนคติ และพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ และความสัมพันธ์ระหว่างความรู้ ทัศนคติ การรับรู้ประโยชน์ การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ บุคคลในครอบครัว และการได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์กับพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ กลุ่มตัวอย่างเป็นหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการฝากครรภ์ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านม่าหนิก และศรีสุนทร อำเภอถลาง จังหวัดภูเก็ต จำนวน 83 คน เก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบสอบถาม วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และหาความสัมพันธ์โดยใช้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเพียร์สัน ผลการศึกษา พบว่าหญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่มีความรู้ด้านการส่งเสริมสุขภาพอยู่ในระดับสูง (ร้อยละ 89.16) มีทัศนคติต่อการส่งเสริมสุขภาพอยู่ในระดับดี (ร้อยละ 66.27) พฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพ โดยจำแนกเป็นการบริโภคอาหาร มีคะแนนเฉลี่ยอยู่ในระดับปานกลาง (M = 2.97, S.D. = 0.83) การออกกำลังกายและการพักผ่อนอยู่ในระดับดี (M = 3.01, S.D. = 0.86) อารมณ์อยู่ในระดับดี (M = 3.09, S.D. = 0.79) การดูแลตนเองอยู่ในระดับดี (M = 3.30, S.D. = 0.84) และเพศสัมพันธ์อยู่ในระดับดี (M = 3.02, S.D.= 1.01) การรับรู้ประโยชน์ของการส่งเสริมสุขภาพขณะตั้งครรภ์ การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ และบุคคลในครอบครัว และการได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์ มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ส่วนความรู้และทัศนคติไม่มีความสัมพันธ์ต่อพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ ผลการศึกษาสามารถนำมาใช้เป็นแนวทางในการพัฒนารูปแบบการส่งเสริมสุขภาพหญิงตั้งครรภ์ให้มีพฤติกรรมที่เหมาะสมต่อไป

คำสำคัญ: ความรู้, ทัศนคติ, พฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพ, หญิงตั้งครรภ์

Corresponding author E-mail: arayakhoka@gmail.com

Received: 8 January 2021 *Revised: 10 April 2021* *Accepted: 26 April 2021*

บทนำ

การส่งเสริมสุขภาพเป็นกลยุทธ์สำคัญในการบรรลุเป้าหมายของการมีสุขภาพดีถ้วนหน้า เป็นการเพิ่มสมรรถนะของบุคคลให้สามารถปรับภาวะสุขภาพของตนให้ดีขึ้น เพื่อให้บรรลุสุขภาวะที่สมบูรณ์ทั้งทางด้านร่างกาย จิตใจ สังคม และจิตวิญญาณ การส่งเสริมสุขภาพสามารถดำเนินการได้ตลอดทุกช่วงวัย ตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาจนกระทั่งเสียชีวิต โดยการควบคุมหรือลดพฤติกรรมเสี่ยงและส่งเสริมพฤติกรรมสุขภาพที่ดี เมื่อมีพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพในทางที่เหมาะสมจะช่วยเพิ่มศักยภาพของบุคคล ส่งผลให้มีคุณภาพชีวิตที่ดี การส่งเสริมสุขภาพในระยะตั้งครรภ์จึงมีความสำคัญที่จะช่วยให้การตั้งครรภ์ดำเนินไปจนครบกำหนดคลอด

สถานการณ์สุขภาพอนามัยแม่และเด็กของประเทศไทยในปีงบประมาณ 2562 พบว่าอัตราส่วนมารดาเสียชีวิตเท่ากับ 19.98 ต่อแสนการเกิดมีชีพ[1] ร้อยละของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม เท่ากับ 6.34[2] ร้อยละหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการดูแลก่อนคลอด 5 ครั้งตามเกณฑ์ เท่ากับ 70.24[3] ร้อยละหญิงตั้งครรภ์ได้รับการฝากครรภ์ครั้งแรกก่อนหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์ เท่ากับ 80.57[4] และในส่วนของจังหวัดภูเก็ตพบว่าอัตราส่วนมารดาตายเท่ากับ 13.27 ต่อแสนการเกิดมีชีพ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์เป้าหมายที่กำหนดไว้ คือ ไม่เกิน 17 ต่อแสนการเกิดมีชีพ[5] และจังหวัดภูเก็ต โดยจำแนกเป็น 3 อำเภอ ได้แก่ เมืองภูเก็ต กะทู้ และถลาง มีร้อยละของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม เท่ากับ 5.48, 7.08 และ 6.61 ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน จากเป้าหมายไม่เกินร้อยละ 7[2] ร้อยละหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการดูแลก่อนคลอดครบ 5 ครั้งตามเกณฑ์ เท่ากับ 46.22, 12.58 และ 72.87 ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าค่าเป้าหมายที่กำหนด คือ ต้องมากกว่าร้อยละ 75[3] ร้อยละหญิงตั้งครรภ์ได้รับการฝากครรภ์ครั้งแรกก่อนหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์ เท่ากับ 57.46, 34.44 และ 79.84 ตามลำดับ ซึ่งค่าเป้าหมายที่กำหนดต้องมากกว่าร้อยละ 75[4] จากสถิติข้างต้นพบว่าสถานการณ์สุขภาพอนามัยแม่และเด็กในอำเภอถลาง มีร้อยละของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการฝากครรภ์ครั้งแรกก่อนหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์ สูงกว่าเกณฑ์เป้าหมาย ร้อยละของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย มีเพียงปัญหาการมาฝากครรภ์ครบ 5 ครั้งตามเกณฑ์ ซึ่งต่ำกว่าเป้าหมายเพียงร้อยละ 3 เท่านั้น คณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ในพื้นที่อำเภอถลางที่มารับบริการฝากครรภ์โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล (รพ.สต.) บ้านม่าหนิก และศรีสุนทร เนื่องจากพื้นที่ทั้ง 2 แห่งมีจำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์มากที่สุด 2 ใน 9 ของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลในอำเภอถลาง จังหวัดภูเก็ต ซึ่งการมีพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพที่เหมาะสมในหญิงตั้งครรภ์จะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ นำไปสู่การตั้งครรภ์ที่มีคุณภาพ ลูกเกิดรอด แม่ปลอดภัย

ความรู้และทัศนคติ เป็นกระบวนการที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม พฤติกรรมเป็นการเลือกปฏิบัติตามคำแนะนำจากสื่อในรูปแบบต่าง ๆ จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าความรู้และทัศนคติมีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งทัศนคติจะขึ้นอยู่กับความรู้ที่มีอยู่ของบุคคล คือ ถ้าบุคคลใดมีความรู้อยู่ในระดับดี ทัศนคติต่อสิ่งนั้นก็มักจะดีตามไปด้วย เมื่อมีทัศนคติที่ดี การแสดงพฤติกรรมมักมีแนวโน้มไปในทางที่เหมาะสม[6, 7, 8] แต่บางการศึกษาพบว่าบุคคลที่มีความรู้ไม่สามารถระบุได้ว่าจะมีพฤติกรรมที่ดี เนื่องจากมีปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น อายุ รายได้ ศาสนา การเลี้ยงดู สังคม สิ่งแวดล้อม และค่านิยม เป็นต้น[9, 10]

คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาความรู้ ทัศนคติ และพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์รวมถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล ในเขตพื้นที่อำเภอถลาง จังหวัดภูเก็ต ประกอบด้วย โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านม่าหนิก และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลศรีสุนทร โดยนำแบบจำลองการส่งเสริมสุขภาพของเพนเดอร์ และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องมาเป็นกรอบแนวคิดในการวิจัย เพื่อประยุกต์ใช้ในการศึกษาพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ 5 ด้าน คือ ด้านการบริโภคอาหาร ด้านการออกกำลังกายและการพักผ่อน ด้านอารมณ์และสังคม ด้านการดูแลตนเอง และด้านเพศสัมพันธ์ เพื่อนำข้อมูลมากำหนดแนวทางในการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ให้ถูกต้องเหมาะสมต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยครั้งนี้เป็นวิจัยเชิงพรรณนา เพื่อศึกษาระดับความรู้ ทัศนคติ พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพ และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความรู้ ทัศนคติ การรับรู้ประโยชน์ การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ บุคคลในครอบครัว และการได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์ในการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ต่อพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ โดยมีการดำเนินงานวิจัย ดังนี้

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ คือ หญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการฝากครรภ์ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านม่าหนิก และศรีสุนทร อำเภอถลาง จังหวัดภูเก็ต

กลุ่มตัวอย่าง คือ หญิงตั้งครรภ์ทุกคนที่มารับบริการฝากครรภ์ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านม่าหนิก และศรีสุนทร อำเภอถลาง จังหวัดภูเก็ต ระหว่างเดือนมิถุนายน – กรกฎาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 83 คน แบ่งเป็นโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านม่าหนิก จำนวน 40 คน และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลศรีสุนทร จำนวน 43 คน

เครื่องมือการวิจัย

ผู้วิจัยได้นำแบบสอบถาม (Questionnaires) ของคุณฐิตารีย์ จันทมาลา[11] เป็นแบบสอบถามการวิจัยเรื่องพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ที่มารับการฝากครรภ์ในโรงพยาบาลศิริราช มาดัดแปลงให้สอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้ โดยมีการดัดแปลงหัวข้อของแบบสอบถามและข้อคำถามให้เหมาะสมกับกลุ่มตัวอย่าง แบ่งเป็น 5 ตอน คือ

ตอนที่ 1 ปัจจัยทางชีวสังคม ได้แก่ อายุ สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา อาชีพ รายได้ ลำดับการตั้งครรภ์ ประวัติการตั้งครรภ์ครั้งก่อน อายุครรภ์เมื่อฝากครรภ์ครั้งแรก โรคประจำตัว ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ ลักษณะแบบสอบถาม เป็นแบบตรวจสอบรายการ (Checklist) และแบบเติมข้อความ (Open-ended)

ตอนที่ 2 แบบสอบถาม แบ่งเป็น 3 ตอน ดังนี้

ตอนที่ 2.1 ความรู้เกี่ยวกับการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ ข้อคำถามเป็นแบบถูกผิด จำนวน 20 ข้อ เกณฑ์การให้คะแนน คือ ตอบถูกได้ 1 คะแนน ตอบผิดได้ 0 คะแนน เกณฑ์การแปลผล ดังนี้

คะแนนร้อยละ 0 – 59.99	หมายถึง	มีความรู้อยู่ในระดับต่ำ
คะแนนร้อยละ 60.00 – 79.99	หมายถึง	มีความรู้อยู่ในระดับปานกลาง
คะแนนร้อยละ 80.00 – 100	หมายถึง	มีความรู้อยู่ในระดับสูง

ตอนที่ 2.2 ทัศนคติต่อการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ เป็นมาตราวัดค่า (Rating scale) จำนวน 15 ข้อ ประกอบด้วย ข้อคำถามเชิงบวก จำนวน 8 ข้อ และข้อคำถามเชิงลบ จำนวน 7 ข้อ เกณฑ์การให้คะแนน ดังนี้

	ข้อคำถามเชิงบวก	ข้อคำถามเชิงลบ
เห็นด้วยอย่างยิ่ง	4	1
เห็นด้วย	3	2
ไม่เห็นด้วย	2	3
ไม่เห็นด้วยอย่างยิ่ง	1	4

การแปลผลคะแนน โดยหาค่าเฉลี่ยของคะแนนแบบสอบถามทั้งชุด ซึ่งอยู่ระหว่าง 1-4 คะแนน และแบ่งค่าคะแนนเฉลี่ยเป็น 3 ระดับ โดยคำนวณช่วงคะแนนพิสัย จากสูตร

$$\text{ความกว้างของแต่ละอันตรภาคชั้น} = \frac{\text{คะแนนสูงสุด} - \text{คะแนนต่ำสุด}}{\text{จำนวนชั้น}}$$

$$= \frac{4-1}{3} = 1$$

การแปลผลคะแนนเฉลี่ย ดังนี้

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 3.00 – 4.00 หมายถึง ทัศนคติต่อการส่งเสริมสุขภาพระดับดี

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 2.00 – 2.99 หมายถึง ทัศนคติต่อการส่งเสริมสุขภาพระดับปานกลาง

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 1.00 – 1.99 หมายถึง ทัศนคติต่อการส่งเสริมสุขภาพระดับน้อย

ตอนที่ 2.3 การรับรู้ประโยชน์ของการส่งเสริมสุขภาพ มีลักษณะเป็นแบบมาตราวัดค่า (Rating scale) จำนวน 10 ข้อ เกณฑ์การให้คะแนน คือ มากที่สุด = 4, มาก = 3, ปานกลาง = 2, น้อย = 1

การแปลผลคะแนนเฉลี่ย ดังนี้

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 3.00 – 4.00 หมายถึง การรับรู้ประโยชน์อยู่ในระดับดี

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 2.00 – 2.99 หมายถึง การรับรู้ประโยชน์อยู่ในระดับปานกลาง

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 1.00 – 1.99 หมายถึง การรับรู้ประโยชน์อยู่ในระดับน้อย

ตอนที่ 3 แบบสอบถามเกี่ยวกับปัจจัยภายนอก ได้แก่ การมีทรัพยากรสนับสนุนการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ และความสะดวกในการมารับบริการฝากครรภ์ เป็นแบบมาตราวัดค่า (Rating scale) จำนวน 10 ข้อ เป็นข้อคำถามเชิงบวก 8 ข้อ และข้อคำถามเชิงลบ 2 ข้อ เกณฑ์การให้คะแนน ดังนี้

	ข้อคำถามเชิงบวก	ข้อคำถามเชิงลบ
มากที่สุด	4	1
มาก	3	2
ปานกลาง	2	3
น้อย	1	4

การแปลผลคะแนนเฉลี่ย ดังนี้

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 3.00 – 4.00 หมายถึง การมีทรัพยากรสนับสนุนและการได้รับความสะดวกอยู่ในระดับดี

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 2.00 – 2.99 หมายถึง การมีทรัพยากรสนับสนุนและการได้รับความสะดวกอยู่ในระดับปานกลาง

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 1.00 – 1.99 หมายถึง การมีทรัพยากรสนับสนุนและการได้รับความสะดวกอยู่ในระดับน้อย

ตอนที่ 4 แบบสอบถามเกี่ยวกับปัจจัยภายใน ได้แก่ การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ บุคคลในครอบครัว จำนวน 6 ข้อ การได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์ จำนวน 4 ข้อ ลักษณะของแบบสอบถามเป็นแบบมาตราวัดค่า (Rating scale) เกณฑ์การให้คะแนน คือ มากที่สุด = 4, มาก = 3, ปานกลาง = 2, น้อย = 1

การแปลผลคะแนนเฉลี่ย ดังนี้

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 3.00 – 4.00 หมายถึง การได้รับการสนับสนุนและการได้รับคำแนะนำอยู่ในระดับดี

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 2.00 – 2.99 หมายถึง การได้รับการสนับสนุนและการได้รับคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 1.00 – 1.99 หมายถึง การได้รับการสนับสนุนและการได้รับคำแนะนำอยู่ในระดับน้อย

ตอนที่ 5 แบบสอบถามเกี่ยวกับพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ แบ่งเป็น 5 ด้าน ได้แก่ ด้านการบริโภคอาหาร ด้านการออกกำลังกายและการพักผ่อน ด้านอารมณ์ ด้านการดูแลตนเอง และด้านเพศสัมพันธ์ ลักษณะของแบบสอบถามเป็นแบบมาตราวัดค่า (Rating scale) จำนวน 40 ข้อ เป็นข้อคำถามเชิงบวก จำนวน 37 ข้อ และข้อคำถามเชิงลบ จำนวน 3 ข้อ เกณฑ์การให้คะแนน ดังนี้

	ข้อคำถามเชิงบวก	ข้อคำถามเชิงลบ
ปฏิบัติเป็นประจำ	4	1
ปฏิบัติบ่อยครั้ง	3	2
ปฏิบัตินาน ๆ ครั้ง	2	3
ไม่ได้ปฏิบัติ	1	4

การแปลผลคะแนนเฉลี่ย ดังนี้

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 3.00 – 4.00 หมายถึง พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพอยู่ในระดับดี

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 2.00 – 2.99 หมายถึง พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพอยู่ในระดับปานกลาง

คะแนนเฉลี่ยระหว่าง 1.00 – 1.99 หมายถึง พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพอยู่ในระดับปรับปรุง

การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ

แบบสอบถามทั้งหมดได้รับการตรวจสอบความตรงของเนื้อหา (content validity) จากผู้ทรงคุณวุฒิ 3 ท่าน ได้ค่าดัชนีความสอดคล้องของข้อคำถามกับวัตถุประสงค์ของงานวิจัย (The Index of Item Objective Congruence, IOC) อยู่ในช่วง 0.60–1.00 และนำไปทดสอบความเชื่อมั่น (reliability) โดยนำแบบสอบถามไปทดลองใช้ (try out) กับกลุ่มตัวอย่างหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ในกลุ่มอื่น 30 คน ซึ่งไม่ใช่กลุ่มตัวอย่างที่ทำการวิจัย และนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาความเชื่อมั่นตามวิธีการของครอนบาค (Cronbach's Alpha Coefficient) ได้ค่าความเชื่อมั่นอยู่ในช่วง 0.70 – 0.88

การเก็บรวบรวมข้อมูล

คณะผู้วิจัยนำหนังสือขออนุญาตเก็บข้อมูลและโครงร่างการวิจัยเสนอต่อผู้อำนวยการโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านม่าหนิก และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลศรีสุนทร เมื่อได้รับอนุญาตให้เก็บข้อมูล คณะผู้วิจัยเข้าพบกลุ่มตัวอย่างเพื่อสร้างสัมพันธภาพกับกลุ่มตัวอย่าง แนะนำตัวผู้วิจัย และชี้แจงโครงการวิจัยอย่างละเอียด จึงดำเนินการให้กลุ่มตัวอย่างทำแบบสอบถามวิจัย ใช้เวลาประมาณ 15 นาที จากนั้นคณะผู้วิจัยทำการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแบบสอบถาม หากไม่ครบถ้วนจะนำแบบสอบถามให้กลุ่มตัวอย่างตอบเพิ่มเติม และกล่าวขอบคุณกลุ่มตัวอย่าง

การพิทักษ์สิทธิ์กลุ่มตัวอย่าง

คณะผู้วิจัยยึดหลักการพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง ตระหนักถึงสิทธิส่วนบุคคลในการเข้าร่วมการวิจัย โดยผู้วิจัยได้เข้าพบกับกลุ่มตัวอย่างเพื่อแนะนำตัว อธิบายวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูลให้กลุ่มตัวอย่างทราบ พร้อมทั้งชี้แจงกับกลุ่มตัวอย่างเกี่ยวกับการเข้าร่วมวิจัยครั้งนี้เป็นไปด้วยความสมัครใจ ปราศจากการบังคับ สามารถยุติการเข้าร่วมวิจัยได้ตลอดเวลาโดยไม่ต้องแจ้งเหตุผล และข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะถือเป็นความลับ ในการรวบรวมข้อมูลจะไม่ระบุชื่อ หรือที่อยู่ของกลุ่มตัวอย่าง ผลการวิจัยนำเสนอในภาพรวม และนำไปใช้ในประโยชน์ทางวิชาการเท่านั้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ปัจจัยทางชีวสังคมของหญิงตั้งครรภ์ โดยการแจกแจงความถี่ และค่าร้อยละ

2. ความรู้ ทัศนคติ การรับรู้ประโยชน์ของการส่งเสริมสุขภาพ ปัจจัยภายนอก ปัจจัยภายใน และพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3. วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความรู้ ทัศนคติ การรับรู้ประโยชน์ การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ บุคคลในครอบครัว และการได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์กับพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ โดยหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเพียร์สัน

ผล

ปัจจัยทางชีวสังคมของหญิงตั้งครรภ์

กลุ่มตัวอย่างเป็นหญิงตั้งครรภ์ ส่วนใหญ่มีอายุอยู่ระหว่าง 21–30 ปี ร้อยละ 55.42 สถานภาพการสมรส ร้อยละ 80.72 นับถือศาสนาพุทธ ร้อยละ 67.47 ส่วนใหญ่จบการศึกษาในระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย/ปวช. ร้อยละ 32.53 ไม่ได้ประกอบอาชีพ ร้อยละ 42.19 มีรายได้อยู่ในช่วง 5,000–10,000 บาทต่อเดือน ร้อยละ 50.60

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นการตั้งครรภ์ครั้งหลัง ร้อยละ 65.06 ไม่มีความผิดปกติจากการตั้งครรภ์ครั้งก่อน ร้อยละ 94.45 มีเพียงร้อยละ 3.70 ที่เคยแท้ง และร้อยละ 1.85 เคยตั้งครรภ์นอกมดลูกในครรภ์ก่อน ส่วนใหญ่มาฝากครรภ์ครั้งแรกในช่วงอายุครรภ์ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์ ร้อยละ 55.42 ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 91.57 และไม่มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ครั้งนี้ ร้อยละ 98.80 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของกลุ่มตัวอย่าง จำแนกตามลักษณะข้อมูลทั่วไป (n = 83)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (คน)	ร้อยละ
อายุ		
ต่ำกว่า 20 ปี	15	18.07
21 – 30 ปี	46	55.42
31 – 40 ปี	21	25.30
มากกว่า 40 ปี	1	1.21
สถานภาพการสมรส		
คู่	67	80.72
หย่า	12	14.46
หม้าย	2	2.41
แยกกันอยู่	2	2.41
ศาสนา		
พุทธ	56	67.47
อิสลาม	27	32.53
คริสต์	0	0
ระดับการศึกษา		
ไม่ได้รับการศึกษา	1	1.20

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของกลุ่มตัวอย่าง จำแนกตามลักษณะข้อมูลทั่วไป (n = 83) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (คน)	ร้อยละ
ชั้นประถมศึกษา	18	21.69
ชั้นมัธยมศึกษาตอนต้น	24	28.92
ชั้นมัธยมศึกษาตอนปลาย/ปวช.	27	32.53
อนุปริญญาหรือเทียบเท่า	5	6.02
ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	8	9.64
อาชีพ		
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	35	42.19
ค้าขาย	20	24.09
รับจ้าง	17	20.48
เอกชน/บริษัท	5	6.02
เกษตรกร	4	4.82
รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ	2	2.41
รายได้ต่อเดือน		
5,000 - 10,000 บาท	42	50.60
10,001 - 15,000 บาท	22	26.51
15,001 - 20,000 บาท	11	13.25
20,001 - 25,000 บาท	6	7.23
25,001 - 30,000 บาท	2	2.41
ลำดับการตั้งครรภ์		
ครรภ์แรก	29	34.94
ครรภ์หลัง	54	65.06
ประวัติความผิดปกติในการตั้งครรภ์ครั้งก่อน (n = 54)		
ไม่มี	51	94.44
มี	3	5.56
- แท้ง	2	3.70
- ตั้งครรภ์นอกมดลูก	1	1.85
อายุครรภ์ที่มาฝากครรภ์ครั้งแรก		
ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์	46	55.42
13 - 20 สัปดาห์	15	18.07
21 - 28 สัปดาห์	19	22.89
มากกว่า 28 สัปดาห์	3	3.62
โรคประจำตัว		
ไม่มี	76	91.57
มี	7	8.43
- ความดันโลหิตสูง	1	1.20

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของกลุ่มตัวอย่าง จำแนกตามลักษณะข้อมูลทั่วไป (n = 83) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (คน)	ร้อยละ
- มะเร็งรังไข่	1	1.20
- หอบหืด	2	2.41
- ภูมิแพ้อากาศ	1	1.20
- ลมชัก	1	1.20
- ไมเกรน	1	1.20
ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์		
ไม่มี	82	98.80
มี	1	1.20
- โรคเบาหวาน	1	1.20

ความรู้ด้านการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์

ผลการศึกษา พบว่าความรู้ด้านการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่อยู่ในระดับสูง คิดเป็นร้อยละ 89.16 และรองลงมาอยู่ในระดับปานกลางร้อยละ 10.84 ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนและร้อยละของระดับความรู้ด้านการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ (n = 83)

ระดับความรู้ด้านการส่งเสริมสุขภาพหญิงตั้งครรภ์	จำนวน (คน)	ร้อยละ
ระดับสูง	74	89.16
ระดับปานกลาง	9	10.84
ระดับต่ำ	0	0
รวม	**83**	**100**

เมื่อพิจารณาเป็นรายข้อ พบว่าข้อคำถามที่ตอบถูกมากที่สุด คือ 1. เมื่อทารกในครรภ์ดิ้นผิดปกติหรือหยุดดิ้นควรรีบมาพบแพทย์ 2. ขณะตั้งครรภ์หากมีอาการบวม ปวดศีรษะ ตาพร่ามัว ต้องรีบมาพบแพทย์ เพราะอาจเกิดความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ และ 3. หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคโลหิตจาง ธาลัสซีเมีย มีโอกาสถ่ายทอดถึงบุตรได้ ตอบถูก 83 คน คิดเป็นร้อยละ 100 ส่วนข้อคำถามที่ตอบถูกน้อยที่สุด คือ เมื่อหญิงตั้งครรภ์ไม่สบายเพียงเล็กน้อย เช่น ไข้หวัด ปวดศีรษะ สามารถซื้อยามารับประทานเองได้ ตอบถูกจำนวน 32 คน คิดเป็นร้อยละ 38.55 รองลงมา หญิงตั้งครรภ์ที่มีหัวนมสั้น บุ๋ม บอด จะไม่สามารถแก้ไขความผิดปกตินั้นได้ ตอบถูกจำนวน 37 คน คิดเป็นร้อยละ 44.58

ทัศนคติด้านการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์

ผลการศึกษา พบว่าหญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่มีทัศนคติต่อการส่งเสริมสุขภาพอยู่ในระดับดี คิดเป็นร้อยละ 66.27 รองลงมา ระดับปานกลาง คิดเป็นร้อยละ 32.53 (ดังแสดงในตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 จำนวนและร้อยละของระดับทัศนคติต่อการส่งเสริมสุขภาพในหญิงตั้งครรภ์ (n = 83)

ระดับทัศนคติต่อการส่งเสริมสุขภาพหญิงตั้งครรภ์	จำนวน (คน)	ร้อยละ
ระดับดี	55	66.27
ระดับปานกลาง	27	32.53
ระดับน้อย	1	1.20
รวม	**83**	**100**

เมื่อพิจารณาเป็นรายข้อ พบว่าทัศนคติที่มีคะแนนเฉลี่ยมากที่สุด คือ ท่านมีความรู้สึกดีต่อการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ (M = 3.65, S.D. = 0.50) รองลงมา ท่านรู้สึกดีใจเมื่อทราบว่าตั้งครรภ์ และเมื่อท่านมีปัญหาท้อแท้ใจนึกถึงบุตรในครรภ์ทำให้มีกำลังใจมากขึ้น (M = 3.61, S.D. = 0.51) ส่วนทัศนคติที่มีคะแนนเฉลี่ยน้อยที่สุด คือ ท่านไม่ชอบรูปร่างของตนเองในขณะตั้งครรภ์ (M = 2.49, S.D. = 0.83) ทัศนคติในภาพรวมของหญิงตั้งครรภ์มีคะแนนเฉลี่ยอยู่ในระดับดี (M = 3.24, S.D. = 0.67)

การรับรู้ประโยชน์ของการส่งเสริมสุขภาพ

ผลการศึกษา พบว่าหญิงตั้งครรภ์มีการรับรู้ประโยชน์ของการส่งเสริมสุขภาพอยู่ในระดับดี (M = 3.38, S.D. = 0.63)

ปัจจัยภายนอกด้านการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์

ประกอบด้วยความพึงพอใจ การได้รับความสะดวกรวดเร็วในการบริการฝากครรภ์ สิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมต่อการพักผ่อนและออกกำลังกาย ค่าใช้จ่าย และความสะดวกในการเดินทาง อยู่ในระดับดี (M = 3.07, S.D. = 0.82)

ปัจจัยภายในด้านการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์

แบ่งออกเป็นการได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ และบุคคลในครอบครัว อยู่ในระดับดี (M = 3.23, S.D. = 0.79) และหญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่ได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์ อยู่ในระดับดี (M = 3.19, S.D. = 0.62)

พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์

ผลการศึกษา พบว่าพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ในภาพรวม อยู่ในระดับดี (M = 3.04, S.D. = 0.85) ประกอบด้วย ด้านการบริโภคอาหาร อยู่ในระดับปานกลาง (M = 2.97, S.D. = 0.83) ด้านการออกกำลังกายและการพักผ่อน อยู่ในระดับดี (M = 3.01, S.D. = 0.86) ด้านอารมณ์ อยู่ในระดับดี (M = 3.09, S.D. = 0.79) ด้านการดูแลตนเอง อยู่ในระดับดี (M = 3.30, S.D. = 0.84) และด้านเพศสัมพันธ์ อยู่ในระดับดี (M = 3.02, S.D. = 1.01)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์

ผลการศึกษา พบว่าการรับรู้ประโยชน์ของการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ ($r = 0.448$, $p < 0.01$) การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ และบุคคลในครอบครัว ($r = 0.513$, $p < 0.01$) และการได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์ ($r = 0.333$, $p < 0.01$) มีความสัมพันธ์ในทางบวกกับพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) (ดังแสดงในตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างความรู้ ทัศนคติ การรับรู้ประโยชน์ การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ และบุคคลในครอบครัว และการได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์ กับพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ (n = 83)

ปัจจัย	พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์	
	r	p value
ความรู้ด้านการส่งเสริมสุขภาพ	0.204	0.064
ทัศนคติด้านการส่งเสริมสุขภาพ	0.076	0.497
การรับรู้ประโยชน์	0.448**	0
การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ บุคคลในครอบครัว	0.513**	0
การได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์	0.333**	0.002

หมายเหตุ *$p < 0.05$, ** $p < 0.01$

วิจารณ์

จากผลการศึกษา พบว่าหญิงตั้งครรภ์มีความรู้เกี่ยวกับการส่งเสริมสุขภาพอยู่ในระดับสูง ทั้งนี้อธิบายได้ว่าหญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่จบการศึกษาในระดับมัธยมศึกษา และการตั้งครรภ์ครั้งนี้เป็นครรภ์หลัง ส่งผลให้มีประสบการณ์จากการตั้งครรภ์ครั้งก่อน และการได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์จากการตั้งครรภ์ครั้งที่ผ่านมา หญิงตั้งครรภ์จึงมีความรู้และความสามารถในการดูแลตนเองขณะตั้งครรภ์ สามารถปฏิบัติกิจกรรมที่มีประโยชน์ต่อการตั้งครรภ์ เช่น การรับประทานอาหารที่เหมาะสม การออกกำลังกายสม่ำเสมอ การนอนหลับอย่างเพียงพอ ดังนั้นหากหญิงตั้งครรภ์มีความรู้ในการส่งเสริมสุขภาพก็มีแนวโน้มที่จะปฏิบัติพฤติกรรมนั้นได้เหมาะสม[7] ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ วิลาสินี และอัญสุรีย์[8] พบว่าความรอบรู้ด้านสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์อยู่ในระดับสูง เนื่องจากเมื่อมีปัญหาด้านสุขภาพเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ หรือต้องการทราบข้อมูลทางสุขภาพเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ หญิงตั้งครรภ์จะสอบถามข้อมูลจากแพทย์หรือพยาบาลจนเข้าใจ และความรอบรู้ด้านสุขภาพมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ ($r = 0.529$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ นนทรี[12] พบว่าความรู้ ทัศนคติ และพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์อยู่ในระดับสูง และมีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมการดูแลตนเองของหญิงตั้งครรภ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ทัศนคติด้านการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์อยู่ในระดับดี กล่าวได้ว่าการที่หญิงตั้งครรภ์มีทัศนคติที่ดีเนื่องมาจากความรู้ของหญิงตั้งครรภ์อยู่ในระดับสูง เกิดกระบวนการคิดวิเคราะห์อย่างเป็นขั้นตอน และสามารถจัดการกับปัญหาด้วยการคิดเชิงบวก เพราะมีประสบการณ์จากการตั้งครรภ์ที่ผ่านมา หากหญิงตั้งครรภ์มีทัศนคติที่ดีต่อการตั้งครรภ์จะยอมรับการตั้งครรภ์ที่เกิดขึ้น สามารถปรับตัวต่อการเปลี่ยนแปลงในขณะตั้งครรภ์ได้ มีความมั่นใจและภาคภูมิใจที่จะได้แสดงบทบาทมารดา ส่งผลหญิงตั้งครรภ์มีพฤติกรรมการดูแลตนเองที่เหมาะสม โดยหญิงตั้งครรภ์ควรมีทัศนคติที่ดีต่อสุขภาพ ทั้งด้านการบริโภคอาหาร ด้านการออกกำลังกายและพักผ่อน ด้านการดูแลตนเองและด้านอารมณ์ และด้านเพศสัมพันธ์ ซึ่งจะส่งผลให้มีพฤติกรรมสุขภาพที่ดี นอกจากนี้การมีทัศนคติที่ดียังส่งผลต่อการมาฝากครรภ์ เกิดแรงจูงใจต่อการมาใช้บริการสุขภาพ[6] ซึ่งผลการวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ เรณู[6] พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่มีทัศนคติต่อการฝากครรภ์ในระดับดี มีโอกาสมาฝากครรภ์ครั้งแรกภายใน 12 สัปดาห์ ประมาณ 52 เท่าเมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่มีทัศนคติต่อการฝากครรภ์ระดับปานกลาง และทัศนคติเป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการฝากครรภ์ครั้งแรกภายใน 12 สัปดาห์ของหญิงตั้งครรภ์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.01 และสอดคล้อง

กับการศึกษาของ นนทรี[12] พบว่าทัศนคติเกี่ยวกับการฝากครรภ์และพฤติกรรมการดูแลตนเองขณะตั้งครรภ์ มีความสัมพันธ์ทางบวก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ในภาพรวมอยู่ในระดับดี แสดงให้เห็นว่ากลุ่มตัวอย่างมีการปฏิบัติกิจกรรมเพื่อส่งเสริมให้เกิดสุขภาวะที่ดี ทั้งทางด้านร่างกาย จิตใจ อารมณ์ สังคม อันนำไปสู่ความปกติสุข ทั้งนี้สามารถอธิบายได้ว่าส่วนใหญ่ของกลุ่มตัวอย่างมีอายุประมาณ 21-30 ปี เป็นวัยผู้ใหญ่ มีวุฒิภาวะและความรับผิดชอบต่อสุขภาพ และมีการศึกษาอยู่ในระดับมัธยมศึกษา ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างจึงมีความสามารถในการค้นคว้าและวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ด้วยตนเอง เข้าใจการเปลี่ยนแปลงของร่างกายขณะตั้งครรภ์ ให้ความสำคัญในการดูแลตนเองเพื่อให้การตั้งครรภ์ดำเนินไปอย่างมีคุณภาพ รวมถึงกลุ่มตัวอย่างมีความรู้และทัศนคติอยู่ในระดับสูง ส่งผลให้พฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพอยู่ในระดับดี หากหญิงตั้งครรภ์มีพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพที่ถูกต้อง ซึ่งเป็นการกระทำที่หญิงตั้งครรภ์ปฏิบัติในชีวิตประจำวันเพื่อให้ตนเองมีสุขภาพดี จะช่วยป้องกันภาวะทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย[13]

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความรู้ ทัศนคติ การรับรู้ประโยชน์ การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ บุคคลในครอบครัว และการได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์กับพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ พบว่าการรับรู้ประโยชน์ของการส่งเสริมสุขภาพมีความสัมพันธ์ทางบวกกับพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.448$, $p < 0.01$) ทั้งนี้สามารถอธิบายได้ว่าการรับรู้ประโยชน์ของการส่งเสริมสุขภาพ คือ การรับรู้หรือมีความคิดเห็นเกี่ยวกับพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพว่ามีประโยชน์ต่อตนเอง[14] ดังนั้นเมื่อบุคคลมีการรับรู้ประโยชน์ของการส่งเสริมสุขภาพที่ดี แนวโน้มของการมีพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพเป็นไปในทางที่ดีเช่นเดียวกัน เน้นปฏิบัติกิจกรรมสุขภาพที่เหมาะสมในระยะตั้งครรภ์ เช่น การรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย การระมัดระวังอุบัติเหตุ และการดูแลสุขภาพของตนเอง เพื่อให้ตนเองและทารกในครรภ์มีสุขภาพดี ซึ่งผลการวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ ช่อทิพย์ และศิริวรรณ[15] และสอดคล้องกับการศึกษาของ กวินฑรา[16] ที่พบว่าการรับรู้ประโยชน์ของการปฏิบัติพฤติกรรมสุขภาพมีความสัมพันธ์ทางบวกกับพฤติกรรมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ บุคคลในครอบครัว มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับพฤติกรรมการดูแลตนเองของหญิงตั้งครรภ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.513$, $p < 0.01$) แสดงให้เห็นว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ บุคคลในครอบครัว จะมีพฤติกรรมการดูแลตนเองที่ดี ทั้งนี้การตั้งครรภ์เป็นภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งด้านร่างกายและจิตใจ เช่น รูปร่าง น้ำหนัก ความเครียด ภาวะซึมเศร้า และการเตรียมรับบทบาทการเป็นมารดาเป็นต้น ส่งผลให้หญิงตั้งครรภ์ต้องปรับตัวกับการเปลี่ยนแปลงจากการตั้งครรภ์ ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่หญิงตั้งครรภ์ต้องการความช่วยเหลือ การดูแลเอาใจใส่จากครอบครัว ญาติพี่น้อง และสังคมรอบข้าง ดังนั้น การมีแหล่งสนับสนุนทางสังคมจากสามี ญาติ บุคคลในครอบครัว จะช่วยให้หญิงตั้งครรภ์สามารถปรับตัวและเผชิญกับสิ่งที่เกิดขึ้น การให้ความรักความอบอุ่น การดูแลเอาใจใส่อย่างใกล้ชิด ทำให้หญิงตั้งครรภ์มีสุขภาพกายและสุขภาพจิตที่ดี ช่วยส่งเสริมพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพให้เกิดขึ้น[9, 17] สอดคล้องกับการศึกษาของ อาทิตยา, ศรีสมร และสายล [18] พบว่าการสนับสนุนจากสามีมีความสัมพันธ์ทางบวกกับพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.45$, $p < 0.05$) การสนับสนุนทางสังคมจากสามีและครอบครัวเป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยกระตุ้นให้บุคคลเกิดแรงจูงใจ ในการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมสุขภาพให้ดีขึ้น และมีความสัมพันธ์กับความต้องการของร่างกาย จิตใจ อารมณ์ และสังคม ที่ส่งผลต่อความผาสุกทางจิตใจในการเป็นมารดาของหญิงตั้งครรภ์[19]

การได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับพฤติกรรมการดูแลตนเองของหญิงตั้งครรภ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.333$, $p < 0.01$) อธิบายได้ว่าการได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์ การได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวในการตั้งครรภ์ การได้รับความรู้และเข้าใจประโยชน์ของการดูแลตนเอง

ในระหว่างการตั้งครรภ์ มีผลให้หญิงตั้งครรภ์มีพฤติกรรมการดูแลตนเองที่ดี สามารถปรับตัวและเผชิญกับสิ่งที่เกิดขึ้นได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ อาทิตยา, ศรีสมร และสายลม [18] พบว่าการสนับสนุนจากพยาบาลมีความสัมพันธ์ทางบวกกับพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.38$, $p < 0.05$)

ส่วนความรู้และทัศนคติด้านการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ไม่มีความสัมพันธ์ต่อพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ อาจเนื่องมาจากความรู้และทัศนคติที่ดีไม่ได้ส่งผลต่อพฤติกรรมโดยตรง แต่ในการปฏิบัติพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพอาจมีปัจจัยอื่น ๆ เข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น การได้รับการสนับสนุนทางสังคม สิ่งแวดล้อม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ สายใจ[9] และบุหลัน[20] ที่พบว่าบุคคลที่มีความรู้และทัศนคติดี แต่ก็ไม่แน่ใจว่าจะมีพฤติกรรมที่ถูกต้อง เนื่องจากมีปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น การเลี้ยงดู ความเชื่อ ความคิด และประสบการณ์ เป็นต้น

สรุป

ความรู้และทัศนคติในการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการฝากครรภ์ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล 2 แห่ง ในเขตพื้นที่อำเภอถลาง จังหวัดภูเก็ต ได้แก่ รพ.สต.บ้านม่าหนิก และ รพ.สต.ศรีสุนทร อยู่ในระดับสูง ส่งผลให้พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์อยู่ในระดับดี แต่การที่หญิงตั้งครรภ์มีพฤติกรรมที่ดีไม่ได้ขึ้นอยู่กับความรู้และทัศนคติเท่านั้น ยังมีปัจจัยอื่นที่มีอิทธิพลต่อพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ การรับรู้ประโยชน์ของการส่งเสริมสุขภาพ การได้รับการสนับสนุนจากสามี ญาติ บุคคลในครอบครัว และการได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์ ล้วนมีผลต่อพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ จากผลการศึกษาสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในด้านต่าง ๆ เช่น การจัดให้มีการประชาสัมพันธ์ หรือกิจกรรมการอบรมที่ส่งเสริมความรู้และทัศนคติที่ดีกับหญิงตั้งครรภ์ และการให้ครอบครัวเข้ามามีส่วนร่วมในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ รวมทั้งการจัดอบรมบุคลากรที่เกี่ยวข้องให้มีความรู้ ความเข้าใจในการจัดกิจกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไปควรเพิ่มการศึกษาในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่กว้างขึ้น เช่น ต่างอำเภอ หรือจังหวัดอื่น ๆ รวมทั้งปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีอิทธิพลต่อพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านม่าหนิก และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลศรีสุนทร อำเภอถลาง จังหวัดภูเก็ต ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บข้อมูลวิจัย และขอขอบพระคุณผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. ระบบสารสนเทศสนับสนุนด้านการส่งเสริมสุขภาพและอนามัยสิ่งแวดล้อม. อัตราส่วนการตายมารดาไทยต่อการเกิดมีชีพแสนคน. [ออนไลน์]. 2562; [สืบค้น 1 พ.ค. 2564]; [4 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://dashboard.anamai.moph.go.th/dashboard/mmr/?year=2019.
2. กระทรวงสาธารณสุข. ร้อยละของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม. [ออนไลน์]. 2562; [สืบค้น 1 พ.ค. 2564]; [2 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://bit.ly/3gYqLnL.
3. กระทรวงสาธารณสุข. ร้อยละหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการดูแลก่อนคลอด 5 ครั้งตามเกณฑ์. [ออนไลน์]. 2562; [สืบค้น 1 พ.ค. 2564]; [2 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://bit.ly/3eP5aeG.
4. กระทรวงสาธารณสุข. ร้อยละหญิงตั้งครรภ์ได้รับการฝากครรภ์ครั้งแรกก่อนหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์. [ออนไลน์]. 2562; [สืบค้น 1 พ.ค. 2564]; [2 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://bit.ly/3xMYTcg.

5. ระบบสารสนเทศสนับสนุนด้านการส่งเสริมสุขภาพและอนามัยสิ่งแวดล้อม. อัตราส่วนการตายมารดาไทยต่อการเกิดมีชีพแสนคน ระดับจังหวัด. [ออนไลน์]. 2562; [สืบค้น 1 พ.ค. 2564]; [3 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://dashboard.anamai.moph.go.th/dashboard/mmr/changwat?year=2019&rg=11.
6. เรณู ศรีสุข. ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการมาฝากครรภ์ครั้งแรกภายใน 12 สัปดาห์ของหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ในสถานบริการเขตอำเภอพนัสนิคม. [วิทยานิพนธ์]. สาขาวิชาการผดุงครรภ์ขั้นสูง, คณะพยาบาลศาสตร์. ชลบุรี: มหาวิทยาลัยบูรพา; 2559.
7. ธนวัฒน์ รุ่งศิริวัฒนกิจ. การพัฒนารูปแบบการส่งเสริมพฤติกรรมการดูแลสุขภาพตนเองของหญิงตั้งครรภ์วัยรุ่นจังหวัดเพชรบุรี. [วิทยานิพนธ์]. สาขาการส่งเสริมสุขภาพ, คณะศิลปศาสตร์. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยเกริก; 2561.
8. วิลาสินี บุตรศรี, อัญสุรีย์ ศิริโสภณ. ปัจจัยทำนายพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพในหญิงตั้งครรภ์ที่รับบริการฝากครรภ์ในโรงพยาบาลชุมชน จังหวัดนครสวรรค์. ว สหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา 2563; 5(1): 60-70.
9. สายใจ โฆษิตกุลพร. การฝากครรภ์และพฤติกรรมการดูแลตนเองของหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 11 จังหวัดนครศรีธรรมราช. ว สุขภาพภาคประชาชนภาคใต้ 2557; 28(3): 14-9.
10. อังคณา สูงส่งเกียรติ. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการฝากครรภ์ล่าช้าในหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการ ณ ศูนย์แพทย์ชุมชนโรงพยาบาลกระบี่. กระบี่เวชสาร 2561; 1(2): 13-23.
11. ฐิตารีย์ จันทมาลา. พฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์ที่มารับการฝากครรภ์ในโรงพยาบาลศิริราช. [วิทยานิพนธ์]. สาขาสุขศึกษา, คณะวิทยาศาสตร์. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์; 2552.
12. นนทรี สัจจาธรรม. รายงานการวิจัยเรื่อง ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการฝากครรภ์และพฤติกรรมการดูแลตนเองของหญิงตั้งครรภ์ อำเภอบางกรวย จังหวัดนนทบุรี. นนทบุรี: มหาวิทยาลัยราชพฤกษ์; 2562.
13. สินี กะราลัย, จารุรัตน์ ศรีรัตนประภาส. ความสัมพันธ์ระหว่างการสนับสนุนทางสังคมและพฤติกรรมการส่งเสริมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์วัยรุ่น. ว คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา 2561; 26(1): 1-10.
14. สุรีย์ ธรรมิกบวร. ทฤษฎีการส่งเสริมสุขภาพของเพนเดอร์. [ออนไลน์]. 2556; [สืบค้น 28 ม.ค. 2563]; [13 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: http://www.nurse.ubu.ac.th/sub/knowledgedetail/PD.pdf.
15. ช่อทิพย์ ผลกุศล, ศิริวรรณ แสงอินทร์. ปัจจัยทำนายพฤติกรรมสุขภาพของหญิงตั้งครรภ์แรงงานข้ามชาติในเขตจังหวัดชลบุรี. ว สภาการพยาบาล 2563; 35(4): 128-44.
16. กวินฑรา ปรีสงค์. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมการดูแลตนเองของหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการฝากครรภ์โรงพยาบาลบางนา 5 จังหวัดสมุทรปราการ. ว ร่มพฤกษ์ มหาวิทยาลัยเกริก 2558; 33(3): 116-36.
17. เกศินี ไชยโม, จันทิมา ขนบดี, ศรีสมร ภูมนสกุล. ผลของโปรแกรมการให้การสนับสนุนอย่างต่อเนื่องในระยะคลอดต่อการรับรู้ประสบการณ์การคลอดในผู้คลอดครรภ์แรก. ว พยาบาลตำรวจ 2561; 10(2): 400-11.
18. อาทิตยา แก้วน้อย, ศรีสมร ภูมนสกุล, สายลม เกิดประเสริฐ. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพและอายุครรภ์เมื่อคลอดของสตรีตั้งครรภ์ที่เสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด. รามาธิบดีพยาบาลสาร 2561; 24(3): 264-78.
19. กิ่งดาว แสงจินดา, สุพิศ ศิริอรุณรัตน์, ตติรัตน์ เตชะศักดิ์ศรี. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับพัฒนกิจการเป็นมารดาของหญิงตั้งครรภ์วัยรุ่นที่ตั้งครรภ์โดยไม่ตั้งใจ. ว พยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม 2560; 18(34): 6-20.
20. บุหลัน สุขเกษม. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการมาฝากครรภ์ครั้งแรกช้ากว่า 12 สัปดาห์ของหญิงตั้งครรภ์ตำบลโพนข่า อำเภอเมือง จังหวัดศรีสะเกษ. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2554.

Health Promoting Behaviors of Pregnant Women Attending the Antenatal Clinic at Banmanik and Si Sunthon Subdistrict Health Promotion Hospitals in Thalang District, Phuket Province between June and July 2020

Nantana Junjongkon[1] **Duangkamol Kongbamrung**[1] **and Araya Khoka**[2]

[1]Bachelor of Science Program in Public Health, [2]Lecturer in Public Health Program, Phuket Rajabhat University, Phuket, 83000 Thailand.

ABSTRACT This research was aimed to study knowledge, health promotion attitude and behavior among pregnant women and the relationship between knowledge, attitude, perceived benefit, social support, and receiving advice from healthcare professionals and health promoting behaviors of pregnant women. The samples were selected from 83 pregnant women who attended at Banmanik and Si Sunthon Subdistrict Health Promotion Hospitals in Thalang District, Phuket. Data were collected by using questionnaires. Descriptive statistics and Pearson correlation coefficient were used to analyze the data. The results revealed that the pregnant women had knowledge at high level (89.16%) and the attitude was at good level (66.27%). Health promoting behaviors were classified as having moderate level of dietary consumption (M = 2.97, S.D. = 0.83), having exercise and rest at a good level (M = 3.01, S.D. = 0.86), having emotion at a good level (M = 3.09, S.D. = 0.79), having overall self-care behaviors at a good level (M = 3.30, S.D. = 0.84) and having sexual behavior at a good level (M = 3.02, S.D. = 1.01). The perceived benefits of health promotion among pregnant women, social support and advice received from the healthcare professionals were statistically significant ($p < 0.01$) and positively related with the health promoting behavior of pregnant women. While the knowledge and attitude were not correlated with the health promoting behavior of the pregnant women. The results obtained from this study could be used as basic information for promoting the optimal health behaviors among pregnant women.

Keywords: Knowledge, Attitude, Health promoting behavior, Pregnant women

ว กรมวิทย พ 2564; 63 (2) : 301-313

Notch-1 Signaling Mediated Dendritic Cells - Induced Autologous NK Cell Proliferation and Cytotoxicity Activity to Cancer Cell

Supaporn Suparak[1] **Kanokwan Ngueanchanthong**[1] **Busarawan Sriwanthana**[2] **and Somchai Sangkitporn**[3]

[1]National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000

[2]Retired Government Official 23/30 Phaholyothin 60, Khu Khot, Lam Luka, Pathum Thani 12130

[3]Pink Park Village, Queen Sirikit Centre for Breast Cancer Foundation 47, Nong Chok, Bangkok 10530, Thailand

ABSTRACT Natural killer (NK) cells mediated immune responses via cytotoxic activity, or secreting cytokines. The interaction of NK cells with dendritic cells (DCs) contributes to NK cell-mediated anti-tumor or anti-microbial responses. However, the cellular and molecular mechanisms for controlling DC-mediated NK cell cytotoxicity interaction are largely unknown. Here, we showed an involvement of Notch-1 signaling interaction in augmenting NK cell cytotoxicity mediated by DCs. Stimulation of DCs from 6 healthy donors with lipopolysaccharide (LPS) could induce Notch-1 receptor and enhance NK cell proliferation (64.71±1.89%) and their cytotoxicity activity (42.18±1.04%) against K562 cells (human erythroleukemic cell line). DC-mediated NK cell cytotoxicity was suppressed by Notch-1 inhibitor, a γ-secretase inhibitor, (11.91±0.62%), as compared to the LPS treated-DCs ($p < 0.05$, paired t-test). These results suggested a possible mechanism of DCs mediated NK cell expansion and cytotoxicity regarding to Notch-1 receptor, at least in part. These findings provided an insight that the modulation of Notch-1 signaling could be a strategy to eradicate tumors or to suppress NK cell-mediated diseases.

Keywords: Dendritic cells, NK cells, Proliferation, Cytotoxicity, Notch-1

Corresponding author E-mail address: supaporn.su@dmsc.mail.go.th

Received: 6 November 2020 *Revised: 26 April 2021* *Accepted: 13 May 2021*

Introduction

Natural killer (NK) cells and dendritic cells (DCs) are specialized cell of the innate immune system. The cooperative interaction between DCs and NK cells plays a key role not only in the regulation of innate immunity but also in the promotion of appropriate downstream adaptive responses.[1, 2, 3] DC-mediated NK cell activation occurs mainly through both the release of soluble factors and cell-to-cell contacts. DCs release interleukin-12 (IL-12) and interleukin-15 (IL-15) after antigen uptake and enhance NK cell proliferation and cytolytic activity.[4, 5, 6]

The Notch signaling pathway regulates cell proliferation, apoptosis and cell fate decisions during development and adult tissue homeostasis.[7] In mammalian cells there are four Notch receptors (Notch 1-4), that are a group of highly conserved transmembrane receptors. Notch signaling is initiated by the binding of the Notch receptor to Notch ligands on neighboring cells. There are five Notch ligands (Jagged1, Jagged2, Delta-like 1 (DLL1), DLL3, and DLL4).[7] Notch pathway is associated with DC differentiation.[8] The expression of Notch protein in antigen presentation cells and matured DC was demonstrated.[9] The lipopolysaccaraide (LPS) -induced maturation of monocyte-derived DCs is regulated by the Notch signaling through the up-regulation of the chemokine receptor CXCR4 was shown.[10] The triggering Notch receptors can promote dendrite outgrowth and MHC II expression on DCs. Both dendrite outgrowth and MHC II expression are essential for DCs migration, antigen uptake, and/or antigen presentation.[10] Notch signaling blockage with γ-secretase inhibitor, N- [N-(3, 5-difluorophenacetyl)-1-alany1-S-phenyglycine t-butyl ester (DAPT), influenced the differentiation of DCs.[11] DAPT can hydrolyze Notch binding protein to block the Notch signal, and consider having the effect to down regulate the Notch-1 expression at the mRNA level.[12]

The previous studies demonstrated Notch-1 signaling promotes the development and activation of NK cells.[13] The studied in mice model demonstrate Notch-1 signaling controls DCs mediated NK cell activation.[14, 15] The relevance of DCs -NK cell cross-talk in the control of infectious diseases and tumor growth were controversial.[16] In this study, we addressed whether DCs could mediate autologous NK cell proliferation and cytotoxicity.

A human erythroleukemic cell line, K562, target cells, was used for assessing NK cell cytotoxic activity. K562 cells were susceptible for assessing human natural killer activity with reduced expression of HLA class I and heightened expression of ligands for activator NK receptors.[17] The effect of blockade Notch-1 signaling on DCs mediated NK cell proliferation and cytotoxicity was determined. This study may provide the modulation of Notch-1 mediated DCs and NK cells signaling could be a strategy to eradicate tumors or to suppress NK cell- mediated diseases.

Materials and Methods

Cells and culture

Human erythroleukemic cell line (K562) were obtained from the American Type Culture Collection (ATCC CCL-243TM, Manassas, VA, USA) and cultured in Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 medium supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (Gibco, Grand Island, NY, USA), 100 U/mL penicillin, and 100 μg/mL streptomycin (Invitrogen, CA, USA) at 37°C in a humidified 5% CO_2 incubator. K562 was susceptible sensitive cell line for assessing human natural killer activity.

Isolation of human peripheral blood mononuclear cells and ex vivo generation of DCs

Ex vivo generation of DCs was performed as described in a previous study.[18] Leukocyte-enriched buffy coats, 6 healthy donors, from Thai Red Cross served as sources of human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with no data of donor for personal identification. PBMCs were isolated using density-gradient centrifugation with Ficoll-Hypaque (IsoPrepTM; Robbins Scientific, Sunny-vale, CA, USA) and washed twice with phosphate-buffered saline (PBS) (Welgene, USA). Positive selection for CD14+ PBMCs was performed using anti-CD14-MicroBeads, MS+/RS+ columns, and MiniMACS separator (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany). DCs were generated from CD14+ PBMCs and plated in 6-well plates with RPMI 1640 complete medium (10% FBS, 100 U/mL penicillin, 100 μg/mL streptomycin, and 4 mmol/L L-glutamine). The cytokine cocktail of Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF; Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach, Germany) and interleukin-4 (IL-4; Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach, Germany) was added to a final concentration of 1,000 and 500 U/ml, respectively, at day 0, 2, and 4 in 500 μl of fresh medium/well. On day 5 or 6, the immature DCs were transferred to new plates and half of the medium was replaced with fresh medium containing, LPS 1 μg/ml (Escherichia coli, serotype 0127:B8; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) for 2 days to mature. Differentiate of human monocyte to DCs was detected by surface marker staining (anti-CD14-FITC, anti-CD11c-FITC, anti-HLA-DR-PE, anti-Notch-1-PE monoclonal antibody; Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA) and measured with Flow cytometer FACS Calibur instrument (BD Biosciences, San Jose, CA, USA).

Treatment DCs by γ-secretase inhibitor (GSI)

The DCs Notch signaling pathway was inhibited as described previously.[11] DAPT (N-[(3, 5-difluorophenyl) acetyl]-L-alanyl-2-phenyl] glycine-1,1-dimethylethyl) is a kind of GSI (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) was added at 1, 5, 10 μm on day 6 of DCs culture. DCs viability was checked whether the DAPT did not affect the maturation of the cells. DCs surface molecules was detected by surface marker staining (anti-Notch-1-PE, anti-HLA-DR-PE monoclonal antibody; Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA) and measured with Flow cytometer FACS Calibur instrument (BD Biosciences, San Jose, CA, USA).

Isolation and culture of NK cells

The isolation and culture of autologous NK cells from 6 healthy donors was done as described in a previous study.[19] The Human NK cell (CD3-CD56+) isolation kit EasySep™ Human CD56 Positive Selection Kit (STEM CELL technologies, Vancouver, Canada) was used according to the manufacturer's instructions using Falcon 5-ml polystyrene round-bottom tubes on the EasySep magnet. PBMC suspensions at a density of 1×10^8 cells/ml were centrifuged at 300 × g for 10 min at 4°C and suspended in 1 ml of recommended medium in a 5-ml polystyrene tube. A total of 50 µl EasySep NK cell isolation cocktail was added, and cells were incubated at room temperature (15–25°C) for 10 min. Subsequently, 100 µl EasySep Streptavidin RapidSpheres was added, and cells were incubated at room temperature (15–25°C) for 5 min. Cell suspensions were brought up to a total volume of 2.5 ml by adding the recommended medium, and placed into the magnet for 5 min at room temperature (15–25°C). The EasySep magnet was removed and the desired fraction was poured off into a 15-ml tube three times following 5 min separations in the magnet. The isolated cells in the 15-ml tube were NK cells. The number of NK cells was evaluated using (anti-CD3-FITC, anti-CD56-PE monoclonal antibody; Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA) and measured with Flow cytometer FACS Calibur instrument (BD Biosciences, San Jose, CA, USA).

DCs mediated NK cells proliferation assay

The NK proliferation assays was done as described in a previous study.[20] NK cells were stained with 0.5 µM Carboxyfluorescein Diacetate Succinimidyl Ester (CFSE) (Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA) for 10 min at 37°C, washed twice using complete medium. The stained NK cells were then incubated with DCs conditions (non-treated DCs control, LPS-treated DCs, DAPT-treated DCs) in RPMI-1640 plus 5% human serum in 96-well round bottom plates for 4 days at 37°C with 5% CO_2. Before acquisition, 1 µl of 1 mg/ml propidium iodide (PI) (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) was added to each well. The culture cells were acquired on a Guava® easyCyte Flow Cytometers and analyzed using Guava software (Millipore Corp, Hayward, CA, USA). Percentages of live proliferating NK cells showing CFSE-negative and PI-negative were calculated. All experiments were from 6 donors of independent experiments performed in triplicate.

DCs mediated NK cell cytotoxicity assay

The NK cytotoxicity assay was done as described in a previous study.[20] NK cells were co-cultured with DCs conditions (non-treated DCs control, LPS-treated DCs, DAPT-treated DCs) in RPMI 1640 complete medium in 96 U-bottom well plates at 37°C in a humidified 5% CO_2 incubator overnight. The cytotoxicity of NK cells against target tumor cells (K562 cells)

were measured by a flow cytometry-assay using CFSE (Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA) staining of K562 target cells. Briefly, K562 cells were stained with 0.5 µM CFSE for 10 min at 37°C. Cells were then washed twice using complete media. CFSE-stained K562 target cells were placed in a 96-well round bottom plate in triplicate and then mixed with NK/DC co-cultures cells. The plates were centrifuged at 1,500 rpm for 3 min and then incubated for 4 h at 37°C with 5% CO_2. Before acquisition, 1 µl of 1 mg/ml propidium iodide (PI) (SigmaAldrich, St. Louis, MO, USA) was added to each well. The co-culture cells were acquired on a Guava® easyCyte Flow Cytometers and analyzed using Guava software (Millipore Corp, Hayward, CA, USA). Percentages of dead K562 target cells showing CFSE-positive and PI-positive were calculated after subtracting the percentage of spontaneous death of target cells. All experiments were from 6 donors of independent experiments performed in triplicate.

Statistical analysis

Statistical analysis pair t-test was performed using SPSS 26.0 statistical software package (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). The $p <$ value < 0.05 was considered to be statistically significant. Results were from 6 donors of independent experiments and expressed as mean ± S.D.

Results

Notch-1 signaling blockade reduced the DCs mediated NK cell proliferation in vitro

We investigated whether inhibition of Notch-1 signaling could affect the DCs mediated NK cell proliferation in vitro. The DCs-mediated autologous NK cells proliferation was performed from 6 healthy volunteer donors and determined by flow cytometry. The autologous NK cells (CD3-CD56+) were purified from peripheral blood mononuclear cells by positive selection and co-cultured with DCs conditions (non-treated DCs control, LPS treated-DCs, DAPT treated -DCs) as stimulators of NK cells. The mean NK cell proliferation from 6 donors of independent experiments was shown in Table 1. NK cell proliferating was significantly increased after co-cultured with LPS-treated DCs (64.71 ± 1.89%) compared with the non-treated DCs control (25.13 ± 1.85%). NK cells co-cultured with DAPT treated -DCs significantly reduced the DCs mediated-NK cell proliferation (26.57 ± 1.42%) ($p < 0.05$, pair t-test).

Table 1 The percentages of autologous NK cell proliferation and NK cell mediated cytotoxicity on K562 target cells.

NK cell culture conditions	%NK cell proliferation						
	Donor 1	**Donor 2**	**Donor 3**	**Donor 4**	**Donor 5**	**Donor 6**	**Mean**
NK co-cultured with non- treated DCs (control)	27.75 ± 2.56	25.89 ± 3.87	23.87 ± 3.76	24.61 ± 4.21	26.12 ± 3.17	22.51 ± 4.76	25.13 ± 1.85
NK co-cultured with LPS- treated DCs	67.94 ± 3.47	64.97 ± 4.56	62.15 ± 4.54	63.91 ± 2.89	65.04 ± 3.97	64.23 ± 4.50	64.71 ± 1.89
NK co-culture with DAPT-treated DCs	28.62 ± 4.89*	26.41 ± 2.56*	25.74 ± 2.56*	24.84 ± 2.56*	25.87 ± 2.56*	27.91 ± 2.56*	26.57 ± 1.42*
NK cell culture conditions	**%NK cell cytotoxicity**						
	Donor 1	**Donor 2**	**Donor 3**	**Donor 4**	**Donor 5**	**Donor 6**	**Mean**
NK co-cultured with non-activated DCs (control)	15.23 ± 4.21	13.56 ± 3.57	14.25 ± 2.58	13.87 ± 4.59	12.98 ± 3.60	13.74 ± 2.61	13.94 ± 0.75
NK co-cultured with LPS-activated DCs	42.75 ± 3.22	41.98 ± 2.87	42.59 ± 3.14	41.07 ± 2.59	43.69 ± 3.50	40.98 ± 3.47	42.18 ± 1.04
NK co-cultured with DAPT-treated DCs	12.13 ± 2.56*	10.98 ± 4.57*	11.84 ± 3.21*	12.46 ± 3.91*	11.42 ± 2.60*	12.61 ± 3.61*	11.91 ± 0.62*

Remark: All experiments were performed in triplicate and expressed as the mean ± standard deviation. *, $p < 0.005$, pair t-test (NK co-cultured with LPS treated-DCs vs co-cultured with DAPT-treated DCs)

Figure 1 was result of donor 1 from 6 donors of independent experiments. NK cell proliferation was significantly increased after stimulation with LPS-treated DCs (Figure 1B, 67.94%) compared with the DCs control (Figure 1A, 27.75%). DAPT treatment reduced the DCs mediated NK cell proliferation in vitro (Figure 1C, 28.62%). We suggested that NK cells proliferation mediate, at least in part, DCs Notch-1 signaling interaction.

Notch-1 signaling blockade reduced the DCs mediated NK cell cytotoxicity in vitro

To investigate whether inhibition of Notch-1 signaling could affect the DCs mediated NK cell cytotoxicity in vitro. The NK cell cytotoxicity on K562 susceptible target cells was determined after co-culturing with DCs.

The mean NK cell cytotoxicity killed K562 target cells from 6 donors of independent experiments was shown in Table 1. The significantly increased of K562 target cells killed after co-culture with LPS treated-DCs (42.18 ± 1.04%) compare to DCs control (13.94 ± 0.75%). co-culture with DAPT treated -DCs significantly reduced the NK cell mediated cytotoxicity (11.91 ± 0.62%) ($p < 0.005$, pair t-test).

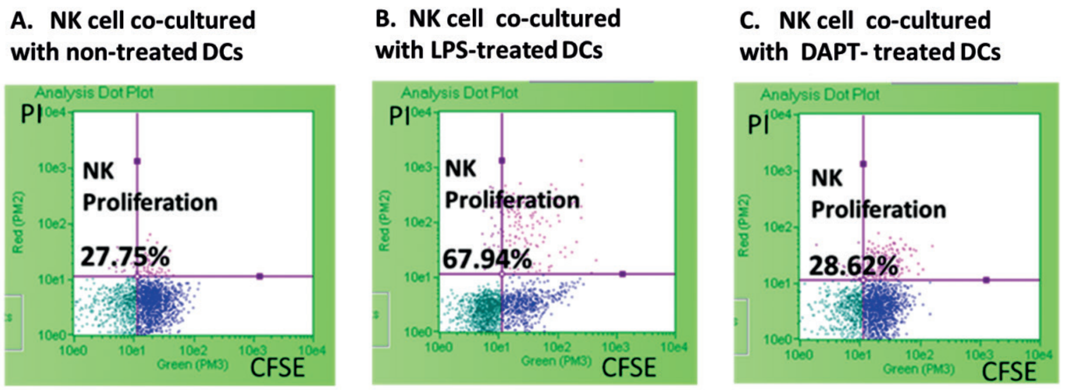


Figure 1 Notch-1 signaling blockade reduced the DCs mediate NK cells proliferation. Autologous NK cells were co-cultured with DCs and determined NK cell proliferation using CFSE-based flow cytometry, the NK live proliferating cells shown the CFSE-negative and PI-negative, lower left. The NK proliferation was significantly increased after co-culture with LPS treated-DCs (B) compared with non-treated DCs control (A). Co-culture with DAPT treated-DCs reduced NK cell proliferation (C).

Figure 2 was NK cytotoxicity result of donor 1 from 6 donors of independent experiments. NK cell cytotoxicity was significantly increased after co-culture with LPS-treated DCs (Figure 2B, 42.75%) compared with the DCs control (Figure 2A, 15.23%). DAPT treatment reduced the DCs mediated NK cell cytotoxicity in vitro (Figure 2C, 12.13%). We suggested that DCs mediated NK cytotoxicity, at least, via Notch-1 signaling dependent.

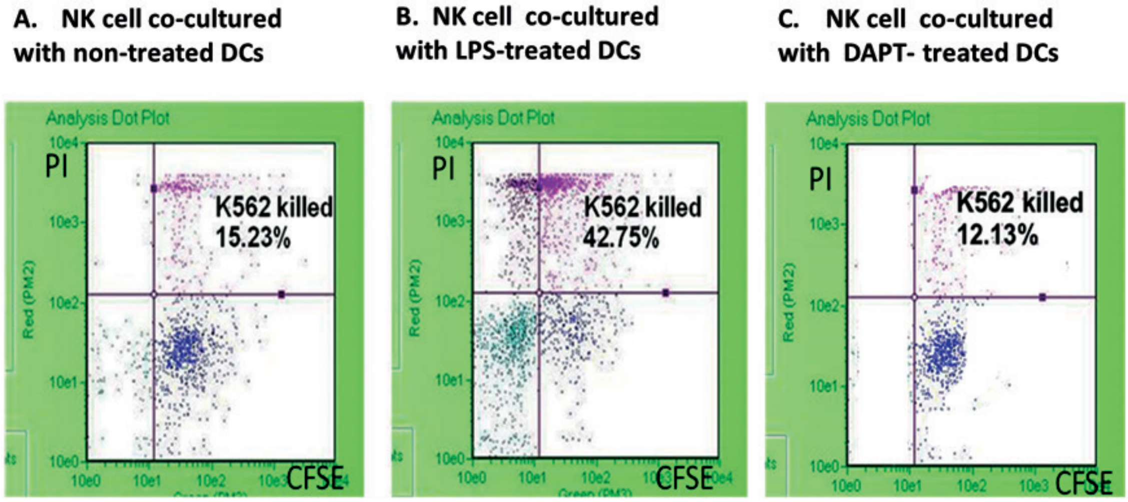


Figure 2 Inhibition of Notch-1 signaling reduced the DCs mediate NK cells cytotoxicity. The cytotoxicity ability of autologous NK cells on K562 cells was measured by CFSE-based flow cytometry assay. The dead K562 target cells showed the

CFSE-positive and PI-positive, upper right. The NK cytotoxicity was increased after co-cultured with LPS-treated DCs (B) compared with control DCs (A). Co-culture with DAPT treated-DCs reduced NK cell cytotoxicity (C). Data shown were donor 1 from 6 donors of independent experiments.

DAPT treatment reduced the expression of DCs cell surface molecules

The surface molecules of DCs and NK cells were determined by flow cytometry after co-culturing for 4 days. The NK cells retained the CD56+CD3- phenotype (data not shown). The DCs Notch-1 receptor and HLA-DR were shown at low level expression in non-treated DCs control (Figure 3A) and increased in LPS-treated DCs (Figure 3B). The decrease of these surface molecules was observed in DAPT treated-DCs (Figure 3C). This suggested the expression of DCs cell surface molecules might be involved to DCs mediated NK cell proliferation and cytotoxicity activity.

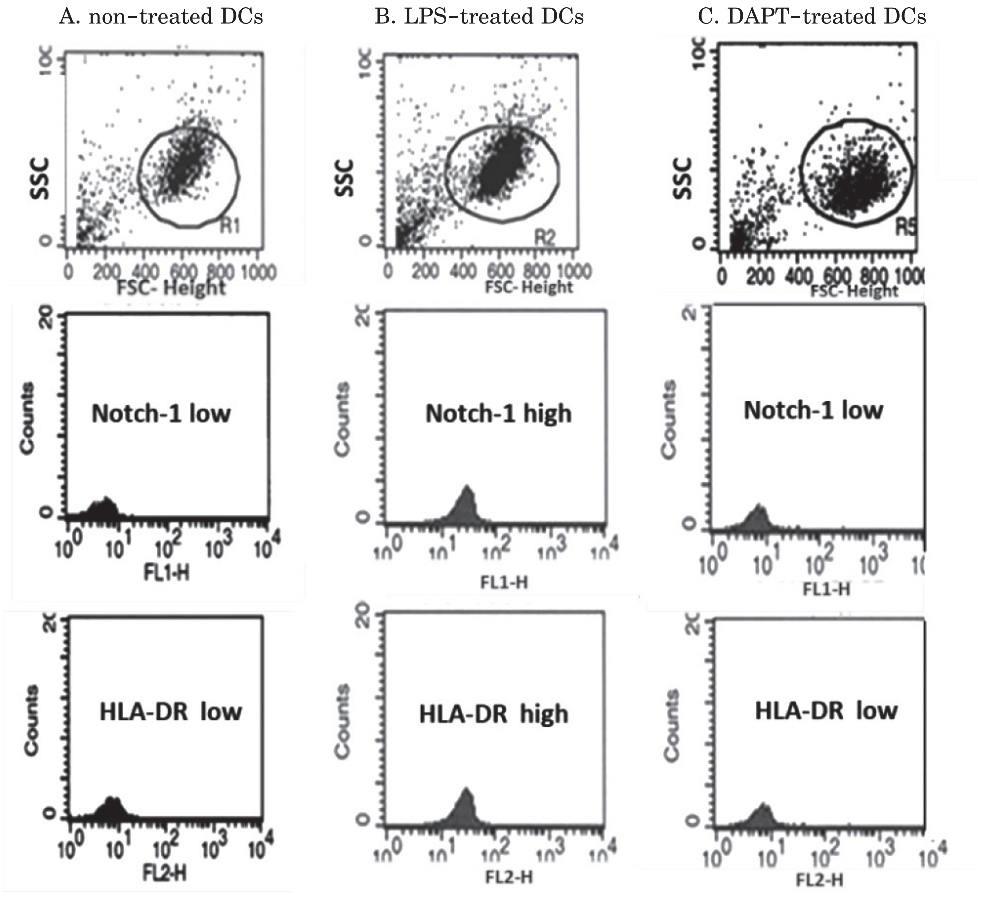


Figure 3 DAPT treatment reduced the expression of DCs cell surface molecules. The DCc surface expression was determined by flow cytometry after 4 days co-culture with autologous NK cells. Notch-1 receptor and HLA-DR surface molecules were expressed at low level in non-treated DCs (A) and increased in LPS-treated DCs (B). These surface molecules were reduced after DAPT-treated DCs (C). Data shown were donor 1 from 6 donors of independent experiments.

Discussion

Notch signaling controlled the development and activation of the innate and adaptive immune system[21] including the development and activation of T-cells.[9] Notch receptors on T-cells play a regulators role of T-cell differentiation[22] and induction of tumor-specific cytotoxic T-cells and memory T-cells.[23] Effector CD8+T-cells cytokine production regulated by the Notch signaling was shown.[24] Notch ligands are expressed on stromal and epithelial cells in the marginal zone of the spleen, thymic epithelium and bone marrow stromal cells, or on stromal cells at inflammatory sites such as rheumatoid arthritis synovium.[25, 26]

This study demonstrated the stimulation of DCs with LPS can enhanced expansion of autologous NK cells and their cytotoxicity activity. Notch-1 signaling blockade reduced the DCs mediated NK cell proliferation and cytotoxicity in vitro. One mechanism by which TLR modulates Notch signaling is by inducing Notch receptor and ligand expression.[27] There is amble evidence that activation of macrophages and DCs with TLR ligands leads to induction of Notch receptors and ligands including Jagged1, DLL1, and DLL4.[27] TLR signaling indirectly promotes Notch pathway activation and expression of Notch target genes. The Notch target genes can be induced by LPS in both Notch-independent and Notch-dependent manners. Notch signaling was activated after LPS stimulation.[28] The expression of Jagged 1, a Notch ligand, induced by LPS occurred in a JNK-dependent manner. In addition, Notch target genes were upregulated by early Notch-independent activation followed by delayed Notch-dependent activation after LPS stimulation. Disruption of Notch signaling by DAPT attenuated the LPS-induced inflammatory responses. [28] Dendritic cell-mediated NK cell activation controlled by Jagged2-Notch interaction was demonstrated. Stimulation of NK cells by Jagged2 enhanced the antitumor cytolytic activity of NK cells in vivo and in vitro.[13] We demonstrated the inhibition of Notch-1 signaling reduced the expression of DCs cell surface molecules. It suggests that Notch-1 signaling can play a role in DC-mediated NK cell activation through interaction with Notch-1 receptor and HLA-DR surface molecules.

DCs and NK cells interaction is a bi-directional activation, once activated, NK cells can eliminate the more immature DCs, allegedly tolerogenic DCs and activate DCs subsequently to adaptive immune response.[29, 30] Most of the studies on DCs subsets are emerging with distinct biologic functions of naturally occurring DCs subsets. In human blood, at least three DCs subsets can be distinguished, plasmacytoid DCs, CD141+ and CD1c+ myeloid/conventional DCs, each with distinct functional characteristics.[31] DC-mediated NK cells activation is based on DCs derived from monocytes, generated from the culture with different cytokines. The interactions between ex vivo isolated human DCs subsets and NK cells have not been largely elucidated. Plasmacytoid and myeloid peripheral blood DCs can activate NK cells and enhance cytolytic activity. However, it is challenging to obtain high enough due to their low frequencies.[31] Different of DC subsets in the human system is leading to new insights of innate cell interactions, particularly for the cross-talk occurring between these DC subsets and NK cells.[32, 33] As DC subsets show a specific

distribution in human tissues, therefore, DCs and NK cells interactions should be considered as a more complex of cell subset networking to optimize the response against microorganisms and cancer cells.

Regulation of Notch in cancer immunity is a very attractive approach in the ongoing revolution in cancer immunotherapy.[34, 35] The rescue of Notch-1 signaling in antigen-specific CD8+ T-cells overcomes tumor-induced T-cells suppression and enhances immunotherapy in cancer was revealed.[36] Our data show the Notch signaling effect on DCs mediated NK cell effector function. Thus, manipulation of Notch ligands could provide to induce NK cells immunity in immunosuppressive conditions including cancer or to inhibit certain NK cell activation on autoimmune diseases.

Conclusion

This study described DCs - mediated autologous NK cell proliferation and cytotoxicity function in vitro requiring Notch-1 signaling. The inhibition of DCs Notch-1 signaling reduced the autologous NK cells proliferation and cytotoxicity activity towards K562 target cells. DAPT treatment reduced the expression of DCs cell surface molecules HLA-DR and Notch-1 receptor. We suggested the expanded autologous NK cells cytotoxicity mediated by DCs Notch-1 interaction, at least in part, Notch-1 receptor involved.

Acknowledgements

This research was supported by grants from Department of Medical Sciences, Ministry of public health, Thailand. We would like to thank Mrs. Siripakorn Sangkitporn, Adivisory expert for thoughtful support and encouragement. Finally, thank to Miss Tawanchai Sangcharoen and Transfusion Transmitted Pathogen Section research team for technical support.

References

1. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. Science 2011; 331(6013): 44-9.
2. Voss M, Bryceson YT. Natural killer cell biology illuminated by primary immunodeficiency syndromes in humans. Clin Immunol 2017; 177: 29-42.
3. Law RH, Lukoyanova N, Voskoboinik I, Caradoc-Davies TT, Baran K, Dunstone MA, et al. The structural basis for membrane binding and pore formation by lymphocyte perforin. Nature 2010; 468(7322): 447-51.
4. Thomas R, Yang X. NK-DC crosstalk in immunity to microbial infection. J Immunol Res 2016; 2016: 6374379. (7 pages).
5. Mahmood S, Upreti D, Sow I, Amari A, Nandagopal S, Kung SK. Bidirectional interactions of NK cells and dendritic cells in immunotherapy: current and future perspective. Immunotherapy 2015; 7(3): 301-8.

6. Marcenaro E, Carlomagno S, Pesce S, Moretta A, Sivori S. NK/DC crosstalk in anti-viral response. Adv Exp Med Biol 2012; 946: 295-308.
7. Radtke F, Fasnacht N, Macdonald HR. Notch signaling in the immune system. Immunity 2010; 32(1): 14-27.
8. Cheng P, Zhou J, Gabrilovich D. Regulation of dendritic cell differentiation and function by Notch and Wnt pathways. Immunol Rev 2010; 234(1): 105-19.
9. Sauma D, Espejo P, Ramirez A, Fierro A, Rosemblatt M, Bono MR. Differential regulation of Notch ligands in dendritic cells upon interaction with T helper cells. Scand J Immunol 2011; 74(1): 62-70.
10. Wang YC, Hu XB, He F, Feng F, Wang L, Li W, et.al. Lipopolysaccharide-induced maturation of bone marrow-derived dendritic cells is regulated by notch signaling through the up-regulation of CXCR4. J Biol Chem 2009; 284(23): 15993-6003.
11. Qian XQ, Chen LL, Cheng Q, Tian Y, Luo XF, Wan XY. Inhibition of Notch 1 receptor influenced the differentiation of Lin-CD45RA-dendritic cell precursors within ovarian carcinoma microenvironment. BMC Immunol 2016; 17(1): 14. (9 pages).
12. Juillerat-Jeanneret L, Flohr A, Schneider M, Walter I, Wyss JC, Kumar R, et al. Targeted γ-secretase inhibition to control the Notch pathway in renal diseases. J Med Chem 2015; 58(20): 8097-109.
13. Kijima M, Yamaguchi T, Ishifune C, Maekawa Y, Koyanagi A, Yagita H, et al. Dendritic cell-mediated NK cell activation is controlled by Jagged2-Notch interaction. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105(19): 7010-5.
14. Felices M, Ankarlo DE, Lenvik TR, Nelson HH, Blazar BR, Verneris MR, et al. Notch signaling at later stages of Natural Killer cell development enhances KIR expression and functional maturation. J Immunol 2014; 193(7): 3344-54.
15. Tchekneva EE, Goruganthu MUL, Uzhachenko RV, Thomas PL, Antonucci A, Chekneva I, et al. Determinant roles of dendritic cell-expressed Notch Delta-like and Jagged ligands on anti-tumor T cell immunity. J Immunother Cancer 2019; 7(1): 95. (17 pages).
16. Zitvogel L, Terme M, Borg C, Trinchieri G. Dendritic cell-NK cell cross-talk: regulation and physiopathology. Curr Top Microbiol Immunol 2006; 298:157-74.
17. West WH, Cannon GB, Kay HD, Bonnard GD, Herberman RB. Natural cytotoxic reactivity of human lymphocytes against a myeloid cell line: characterization of effector cells. J Immunol 1977; 118(1): 355-61.
18. Li DY, Gu C, Min J, Chu ZH, Ou QJ. Maturation induction of human peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells. Exp Ther Med 2012; 4(1): 131-4.
19. Sanchez-Martinez D, Allende-Vega N, Orecchioni S, Talarico G, Cornillon A, Vo DN, et al. Expansion of allogeneic NK cells with efficient antibody-dependent cell cytotoxicity against multiple tumors. Theranostics 2018; 8(14): 3856-69.
20. Tario JD Jr, Muirhead KA, Pan D, Munson ME, Wallace PK. Tracking immune cell proliferation and cytotoxic potential using flow cytometry. Methods Mol Biol 2011; 699: 119-64.

21. Janghorban M, Xin L, Rosen JM, Zhang XH. Notch signaling as a regulator of the tumor immune response: to target or not to target? Front Immunol 2018; 9: 1649. (10 pages).
22. Auderset F, Schuster S, Fasnacht N, Coutaz M, Charmoy M, Koch U, et.al. Notch signaling regulates follicular helper T cell differentiation. J Immunol 2013; 191(5): 2344-50.
23. Laky K, Evans S, Perez-Diez A, Fowlkes BJ. Notch signaling regulates antigen sensitivity of naive CD4+ T cells by tuning co-stimulation. Immunity 2015; 42(1): 80-94.
24. Radtke F, MacDonald HR, Tacchini-Cottier F. Regulation of innate and adaptive immunity by Notch. Nat Rev Immunol 2013; 13(6): 427-37.
25. Tanigaki K, Honjo T. Regulation of lymphocyte development by Notch signaling. Nat Immunol 2007; 8(5): 451-6.
26. Caton ML, Smith-Raska MR, Reizis B. Notch-RBP-J signaling controls the homeostasis of CD8- dendritic cells in the spleen. J Exp Med 2007; 204(7): 1653-64.
27. Shang Y, Smith S, Hu X. Role of Notch signaling in regulating innate immunity and inflammation in health and disease. Protein Cell 2016; 7(3): 159-74.
28. Tsao PN, Wei SC, Huang MT, Lee MC, Chou HC, Chen CY, et al. Lipopolysaccharide-induced Notch signaling activation through JNK-dependent pathway regulates inflammatory response. J Biomed Sci 2011; 18(1): 56. (9 pages).
29. Ferlazzo G, Morandi B. Cross-Talks between natural killer cells and distinct subsets of dendritic cells. Front Immunol 2014; 5: 159. (7 pages).
30. Fessenden TB, Duong E, Spranger S. A team effort: natural killer cells on the first leg of the tumor immunity relay race. J Immunother Cancer 2018; 6(1): 67. (3 pages).
31. Van Elssen CH, Oth T, Germeraad WT, Bos GM, Vanderlocht J. Natural killer cells: the secret weapon in dendritic cell vaccination strategies. Clin Cancer Res 2014; 20(5): 1095-103.
32. Bol KF, Schreibelt G, Rabold K, Wculek SK, Schwarze JK, Dzionek A, et al. The clinical application of cancer immunotherapy based on naturally circulating dendritic cells. J Immunother Cancer 2019; 7(1): 109. (13 pages).
33. Nasi A, Bollampalli VP, Sun M, Chen Y, Amu S, Nylén S. Immunogenicity is preferentially induced in sparse dendritic cell cultures. Sci Rep 2017; 7: 43989. (12 pages).
34. Renrick AN, Dunbar ZT, Shanker A. Update on the current revolution in cancer immunotherapy. Immunotherapy 2019; 11(1): 15-20.
35. Amon L, Hatscher L, Heger L, Dudziak D, Lehmann CHK. Harnessing the complete repertoire of conventional dendritic cell functions for cancer immunotherapy. Pharmaceutics 2020; 12(7): 663. (80 pages).
36. Sierra RA, Thevenot P, Raber PL, Cui Y, Parsons C, Ochoa AC, et al. Rescue of Notch-1 signaling in antigen-specific CD8+T cells overcomes tumor-induced T-cell suppression and enhances immunotherapy in cancer. Cancer Immunol Res 2014; 2(8): 800-11.

บทบาทของ Notch-1 signaling ในการเพิ่มประสิทธิภาพ Dendritic Cells เพื่อกระตุ้นการเพิ่มจำนวน และการทำลายเซลล์มะเร็งของ Natural Killer Cells

สุภาพร สุภารักษ์[1] กนกวรรณ เงื่อนจันทร์ทอง[1] บุษราวรรณ ศรีวรรธนะ[2] และสมชาย แสงกิจพร[3]

[1]สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

[2]นักวิชาการอิสระ 23/30 พหลโยธิน 60 ลำลูกกา ปทุมธานี 12130

[3]บ้านพิงพัก มูลนิธิศูนย์มะเร็งเต้านมเฉลิมพระเกียรติ 47 หนองจอก กรุงเทพมหานคร 10530

บทคัดย่อ เนเจอรอล คิลเลอร์เซลล์ หรือ เอ็นเคเซลล์ (Natural Killer (NK) cells) กระตุ้นการตอบสนองในระบบภูมิคุ้มกัน โดยการเข้าทำลายเซลล์แปลกปลอมหรือสารหลั่งไซโตไคน์ การส่งสัญญาณระหว่าง NK cells กับเซลล์เดนไดรติก (Dendritic cells, DCs) ก่อให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็งหรือต่อต้านจุลินทรีย์ก่อโรค แต่กลไกระดับเซลล์และระดับโมเลกุลที่ควบคุมปฏิสัมพันธ์ระหว่าง NK cells และ DCs ซึ่งส่งผลเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด ในที่นี้เราแสดงถึงบทบาทของ Notch-1 signaling บน DCs มีส่วนร่วมทำให้ NK cytotoxicity เพิ่มขึ้น และเมื่อเพาะเลี้ยง DCs จากอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 6 คน มาทดสอบเพาะเลี้ยงร่วมกับ autologous NK cells ก็ช่วยให้ NK cells มีการเพิ่มจำนวน (64.71±1.89%) และการทำลายเซลล์มะเร็ง Human erythroleukemic cell line (K562) เพิ่มขึ้นด้วย (42.18±1.04%) แต่การทำลายเซลล์มะเร็งของ NK cells นี้มีปริมาณลดลงโดยการเพาะเลี้ยงร่วมกับ DCs ที่กระตุ้นด้วยสาร Notch-1 inhibitor ชื่อ γ-secretase inhibitor (11.91±0.62%) เมื่อเปรียบเทียบกับ DCs ที่กระตุ้นด้วย lipopolysaccharide (LPS) ($p < 0.05$, paired t-test) การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นหรือยับยั้งการแสดงออกของ Notch-1 receptor มีอิทธิพลต่อประสิทธิภาพของ DC ในการกระตุ้น NK cells เพื่อทำลายเซลล์มะเร็ง ดังนั้นจึงอาจนำผลการศึกษาที่ได้นี้ไปประยุกต์ใช้เพื่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหรือโรคอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ NK cell ต่อไป

คำสำคัญ : เซลล์เดนไดรติก, เอ็นเคเซลล์, การเพิ่มจำนวนเซลล์, ความเป็นพิษต่อเซลล์, Notch-1

นิพนธ์ต้นฉบับ
ว กรมวิทย พ 2564; 63 (2) : 314-323

การรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563

อุบลวรรณ ชัยอารยะเลิศ ฐิตาภรณ์ ภูติภิณโยวัฒน์ ศรัญญา ซ้ายจันทร์ และไพศาล พังจุนันท์

สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

บทคัดย่อ ผลิตภัณฑ์จากพลาสมาเป็นยาชีววัตถุที่ผลิตจากพลาสมาของคนหรือสัตว์ จึงอาจมีการปนเปื้อนเชื้อโรคจากเลือดได้ หากการควบคุมกระบวนการผลิตไม่เหมาะสม ดังนั้นภาครัฐจึงมีกระบวนการรับรองรุ่นการผลิตตามแนวทางสากลที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมา ได้แก่ Human Albumin, Human Normal Immunoglobulin, Specific Immunoglobulin, Coagulation Factors และเซรุ่มชนิดต่าง ๆ ก่อนจำหน่าย บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอผลการรับรองรุ่นผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563 และเป็นการให้ความรู้แก่บุคลากรด้านสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องได้ทราบถึงแนวทางการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาตามแนวทางสากล เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในประเทศ ผลการรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563 จำนวน 3,723 รุ่น โดยวิธีทบทวนเอกสารสรุปกระบวนการผลิตในแต่ละรุ่น พิจารณาผลการวิเคราะห์แนวโน้มของผลการทดสอบ และตรวจวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพของยาตามที่จดแจ้งขึ้นทะเบียนไว้ พบว่ามีอัลบูมินที่นำเข้าจากต่างประเทศ จำนวน 3 รุ่น คิดเป็นร้อยละ 0.09 มีลักษณะทางกายภาพไม่เป็นไปตามข้อกำหนด และไม่ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายในประเทศไทย การรับรองรุ่นการผลิตจึงเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการควบคุมกำกับผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศไทย ซึ่งทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพและปลอดภัย

คำสำคัญ: รับรองรุ่นการผลิต, ยาชีววัตถุ, ผลิตภัณฑ์จากพลาสมา

Corresponding author E-mail: ubonwan.c@dmsc.mail.go.th

Received: 1 January 2021 *Revised: 2 March 2021* *Accepted: 14 May 2021*

บทนำ

ผลิตภัณฑ์จากพลาสมา (plasma-derived products/blood products) เป็นยาชีววัตถุ (biologics/biological products) ที่ผลิตจากพลาสมาของคนหรือสัตว์ ได้แก่ Human Albumin, Human Normal Immunoglobulin, Specific Immunoglobulin (Human Hepatitis B Immunoglobulin, Human Rabies Immunoglobulin, Human Tetanus Immunoglobulin, Human Anti-D Immunoglobulin, Human Cytomegalovirus Immunoglobulin, Human Varicella-Zoster Immunoglobulin), Coagulation Factors (Factor VIII, Factor IX, Human Fibrinogen) และเซรุ่มชนิดต่าง ๆ (antiserum) เช่น เซรุ่มแก้โรคบาดทะยัก เซรุ่มแก้โรคพิษสุนัขบ้า และเซรุ่มแก้พิษงูชนิดต่าง ๆ เป็นต้น ในการผลิตใช้พลาสมาเป็นสารตั้งต้น และใช้สารอื่น ๆ จากสิ่งมีชีวิตซึ่งเป็นแหล่งของเชื้อโรค[1, 2, 3] เช่น ไวรัส และกระบวนการผลิตมีความซับซ้อน หากการควบคุมการผลิตไม่เหมาะสมจึงมีโอกาสที่จะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีการปนเปื้อน คุณภาพไม่สม่ำเสมอ หรือเบี่ยงเบนไปจากมาตรฐานที่กำหนด

องค์การอนามัยโลกมีแนวทางการประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์จากพลาสมาก่อนจำหน่าย เช่นเดียวกับวัคซีนที่ใช้กับมนุษย์ คือ การรับรองรุ่นการผลิต (Lot release)[4] ซึ่งเป็นหนึ่งในกิจกรรมการควบคุมกำกับยาชีววัตถุที่กำหนดให้ดำเนินการโดยหน่วยงานภาครัฐ โดยในประเทศไทยมีหลักการว่า เมื่อยาชีววัตถุได้รับทะเบียนยาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ให้มีกระบวนการตรวจรับรองอีกครั้งก่อนจำหน่ายยาแต่ละรุ่น โดยพิจารณาจากเอกสารจากผู้ผลิต คือ เอกสารสรุปกระบวนการผลิตของรุ่นนั้น ๆ (Summary Production Protocol: SPP) ที่มีเนื้อหากล่าวถึงกระบวนการผลิตโดยย่อ แต่มีรายละเอียดที่จำเป็นครบถ้วน และแนบเอกสารอื่น ๆ ที่ภาครัฐกำหนด[5] ได้แก่ หนังสือรับรองรุ่นการผลิตที่ออกโดยประเทศผู้ผลิต เอกสารแสดงวิธีการ รายละเอียดการขนส่ง และเอกสารที่แสดงคุณภาพระหว่างการขนส่ง เป็นต้น เพื่อประกอบการพิจารณา วิเคราะห์แนวโน้มผลการทดสอบผลิตภัณฑ์ของผู้ผลิต และผลการตรวจสอบคุณภาพยารุ่นนั้นตามความจำเป็น หากข้อมูลการผลิตและยามีคุณภาพเป็นไปตามมาตรฐานที่จดแจ้งจะได้รับใบรับรองรุ่นการผลิต (Certificate of Analysis: CoA) ประกอบการจำหน่ายยารุ่นนั้น ๆ เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพสม่ำเสมอทุกรุ่นหลังจากที่ผลิตภัณฑ์ได้รับอนุมัติในการขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งแตกต่างจากการควบคุมยาเคมี (chemical drugs)[6] ที่สามารถจำหน่ายได้หลังการได้รับทะเบียนยาจาก อย. โดยไม่จำเป็นต้องมีการตรวจสอบรับรองก่อนจำหน่ายแต่ละรุ่นอีก ซึ่งประเทศต่าง ๆ เช่น สหรัฐอเมริกา และสหภาพยุโรป ได้ถือปฏิบัติเช่นกัน[7, 8] สำหรับประเทศไทย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยสถาบันชีววัตถุ ได้ดำเนินการรับรองรุ่นการผลิตตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 โดยความสมัครใจของผู้ผลิตและผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์จากพลาสมา โดยได้มีกฎกระทรวงว่าด้วยการรับรองรุ่นการผลิตยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ พ.ศ. 2553[9] และประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่เกี่ยวข้อง พ.ศ. 2555[10]

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอผลการดำเนินงานรับรองรุ่นผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563 โดยพิจารณา SPP ในแต่ละรุ่น พิจารณาผลการวิเคราะห์แนวโน้มของผลการทดสอบในผลิตภัณฑ์ และตรวจวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพของยาตามที่จดแจ้งขึ้นทะเบียนไว้ และเป็นการให้ความรู้แก่บุคลากรด้านสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องได้ทราบถึงแนวทางการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศตามแนวทางสากล เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศ

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่าง

ผลิตภัณฑ์ Human Albumin, Human Normal Immunoglobulin, Specific Immunoglobulin, Coagulation Factors และเซรุ่มชนิดต่าง ๆ ที่ส่งตรวจเพื่อขอรับรองรุ่นการผลิต ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2563 ที่ใช้ในประเทศ จำนวน 3,723 รุ่น

เครื่องมือ

กล่องตรวจลักษณะทางกายภาพ (Viewing station) เป็นกล่องพลาสติก PVC ที่มีขนาดกว้าง × ยาว × สูง = 50 × 35 × 50 เซนติเมตร มีฉากหลังสีขาวและสีดำ ไม่สะท้อนแสง ตั้งฉากกับพื้นราบสีขาว และมีแสงสว่างจากหลอดฟลูออเรสเซนต์ขนาด 18 วัตต์ และหลอดฮาโลเจนขนาด 50 วัตต์ มีความเข้มแสง 2,000-3,750 ลักซ์ (Lux)

วิธีการตรวจรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมา

การพิจารณารับรองรุ่นการผลิตของประเทศไทย มีขั้นตอนดำเนินการตามหลักการที่เป็นแนวทางสากล ประกอบด้วย

ขั้นตอนที่ 1 พิจารณาเอกสาร SPP เปรียบเทียบกับข้อมูลกระบวนการผลิตและรายการทดสอบ เกณฑ์กำหนดของแต่ละรายการ รวมทั้งชื่อตำรายาที่อ้างอิงที่จดแจ้งไว้ในการขึ้นทะเบียน ซึ่งเนื้อหาของเอกสาร SPP ประกอบด้วย ชื่อผู้ผลิต เลขที่ที่ได้รับอนุญาต แหล่งผลิต ชื่อผลิตภัณฑ์ รุ่นการผลิต จำนวนหรือปริมาณที่ผลิต วันที่ผลิต วันหมดอายุ ขั้นตอนการผลิต (Flow chart) สายพันธุ์และเซลล์ที่ใช้ กระบวนการขั้นตอนการผลิต สูตรตำรับที่ใช้ในการผลิต รวมทั้งผลการทดสอบคุณภาพของยารุ่นนั้น ๆ เป็นต้น

ขั้นตอนที่ 2 พิจารณาผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์จากพลาสมารุ่นนั้น ๆ ที่ตรวจสอบโดยผู้ผลิต และเปรียบเทียบกับผลของผลิตภัณฑ์รุ่นก่อน ๆ ของแต่ละยี่ห้อ เพื่อวิเคราะห์แนวโน้มของผลการทดสอบ (trend analysis) ในหัวข้อประสิทธิผล ได้แก่ ปริมาณโปรตีน (total protein) ความบริสุทธิ์ของ Immunoglobulin (Ig purity) และรายการทดสอบอื่น ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของผลิตภัณฑ์ เช่น ทดสอบปริมาณ Osmolality, prekallikrein activator สำหรับผลิตภัณฑ์ Human Normal Immunoglobulin, intravenous (IVIG) จำนวนอย่างน้อย 40 รุ่นการผลิต ตัวอย่างดังผลการวิเคราะห์ปริมาณ Total protein ของยา Human Normal Immunoglobulin, intravenous ยี่ห้อ A

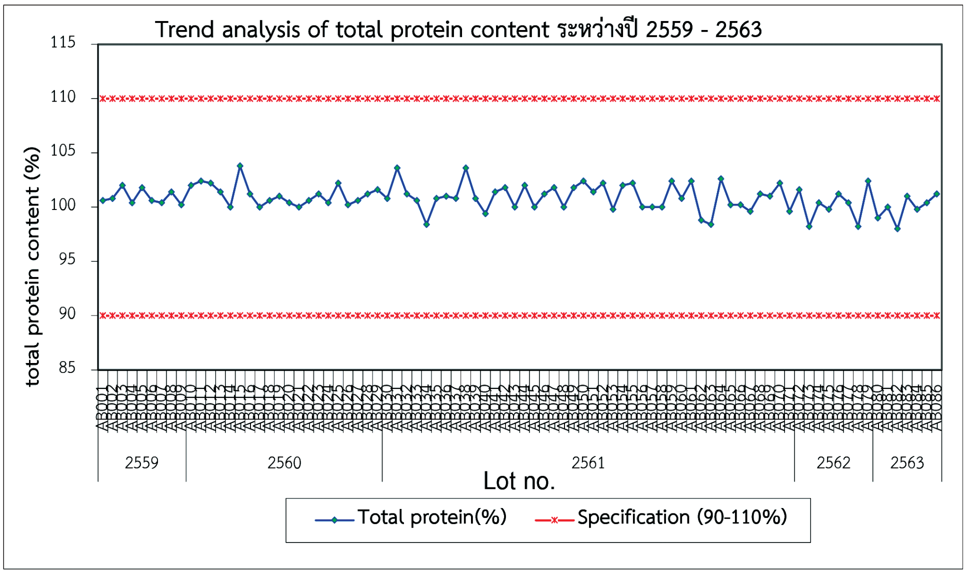
ขั้นตอนที่ 3 วิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพ (visual inspection) ของยารุ่นนั้น ๆ โดยการมองด้วยตาเปล่า โดยนำผลิตภัณฑ์จากที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 5 ± 3 °C มาวางทิ้งไว้จนตัวอย่างมีอุณหภูมิใกล้เคียงกับอุณหภูมิห้อง และเปิดหลอดไฟภายในกล่อง viewing station ให้มีความเข้มแสงในช่วง 2,000-3,750 ลักซ์ ตรวจสอบสภาพตัวอย่าง บันทึกรายละเอียดความถูกต้อง ความชัดเจนของชื่อผลิตภัณฑ์ หมายเลขวิเคราะห์/รุ่นการผลิต วันผลิต และวันหมดอายุ หลังจากนั้นลอกฉลากของผลิตภัณฑ์ เช็ดทำความสะอาดภาชนะบรรจุด้านนอก หลังจากนั้นตรวจสอบลักษณะของสารละลายในขวดด้วยตาเปล่าภายใต้กล่อง viewing station ดังแสดงในภาพที่ 1 หลังฉากสีดำ ให้เขย่าขวดเล็กน้อยแล้วค่อย ๆ หมุนขวดเบา ๆ โดยรอบเพื่อไม่ให้เกิดฟองอากาศ และสังเกตลักษณะของของเหลวในขวด ใช้เวลาขวดละ 5 วินาที ตรวจสอบซ้ำเช่นเดียวกันโดยใช้ฉากหลังสีขาว หากผลิตภัณฑ์เป็นสารแขวนตะกอนให้ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องจนสารตกตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นจึงเขย่าให้สารละลายและตะกอนผสมรวมกันอีกครั้งเพื่อสังเกตการละลาย

สำหรับผลิตภัณฑ์ที่เป็นของแข็งหรือผงแห้ง ต้องตรวจสอบลักษณะของผงแห้งก่อนแล้วจึงละลายด้วยน้ำกลั่นหรือตัวทำละลายของผลิตภัณฑ์นั้น ๆ แล้วทำการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารละลาย หากผลิตภัณฑ์บรรจุอยู่ในขวดสีชาให้ส่องภายใต้หลอดไฟฮาโลเจน

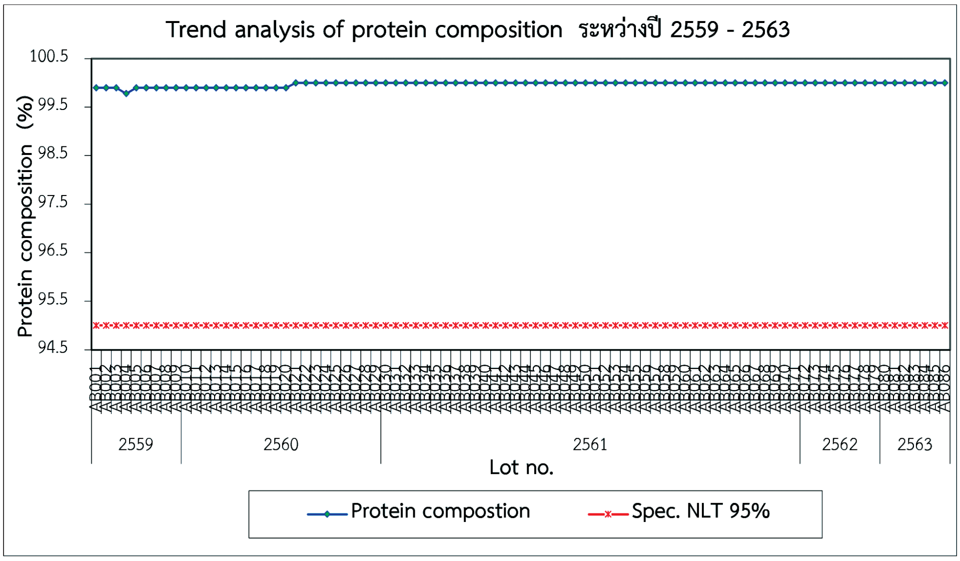
สำหรับเกณฑ์การตัดสิน หากข้อมูลในเอกสาร SPP ของยารุ่นนั้น ๆ ถูกต้องตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ มีผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพตามข้อกำหนดที่จดแจ้งไว้ (Specification) ผลการตรวจสอบคุณภาพด้วยตาเปล่าของผู้ผลิตและภาครัฐเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดของผลิตภัณฑ์ ไม่พบสิ่งปนเปื้อน และไม่พบปัญหาคุณภาพในการขนส่ง จะได้รับใบรับรองรุ่นการผลิต (Certificate of Lot Release) เพื่อประกอบการจำหน่าย

ผล

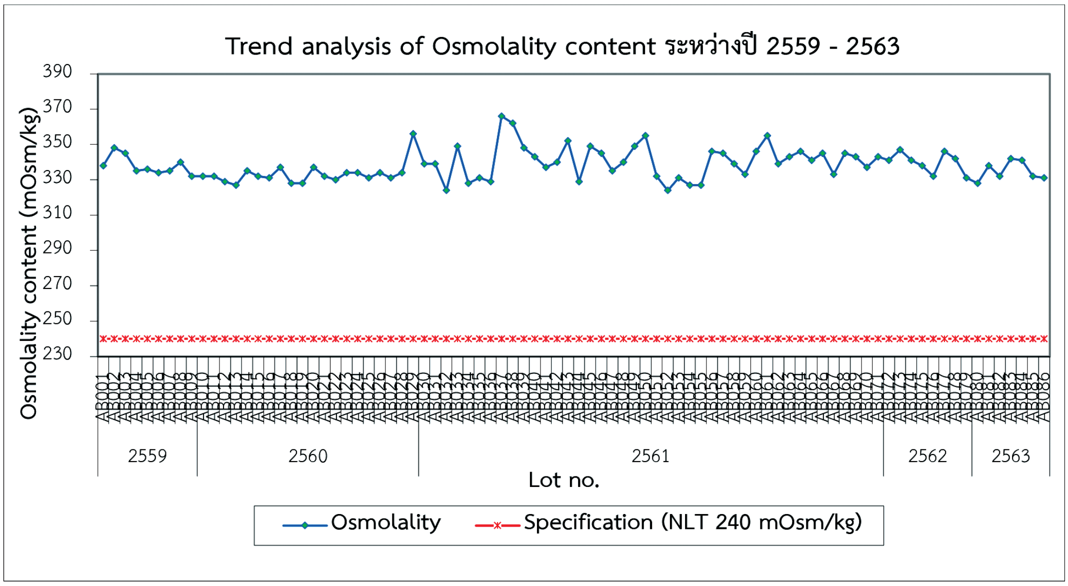
การพิจารณารายละเอียดในเอกสาร SPP ของผลิตภัณฑ์พลาสมาทุกรุ่น ทุกยี่ห้อ ที่ขอการรับรองรุ่นการผลิตนั้นมีข้อมูลการผลิตสอดคล้องตรงตามที่ขอขึ้นทะเบียนไว้กับ อย. และมีผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพที่ดำเนินการโดยผู้ผลิตเป็นไปตามข้อกำหนดตามที่จดแจ้งในทะเบียนตำรับยาทุกยี่ห้อ เมื่อนำผลที่เป็นการวิเคราะห์เชิงปริมาณมาจัดทำกราฟและวิเคราะห์ค่าแนวโน้ม พบว่ามีค่าอยู่ในช่วง ± 2SD เช่น ผลิตภัณฑ์ Human Normal Immunoglobulin, intravenous (IVIG) ยี่ห้อ A มีปริมาณโปรตีนทั้งหมดอยู่ในช่วงร้อยละ 90-110 ความบริสุทธิ์ของโปรตีนมากกว่าร้อยละ 95 และปริมาณ Osmolality ไม่น้อยกว่า 240 mOsm/kg ซึ่งทุกรายการทดสอบนั้นอยู่ภายใต้ข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ และตามที่กำหนดใน European Pharmacopoeia (EP) ดังแสดงในภาพที่ 1, 2 และ 3



ภาพที่ 1 ตัวอย่างผลการวิเคราะห์แนวโน้มปริมาณโปรตีนของ Human Normal Immunoglobulin, intravenous (IVIG) รุ่น AB001-AB087 ของยี่ห้อ A ที่อยู่ในช่วงเกณฑ์ที่กำหนด คือช่วงร้อยละ 90-110



ภาพที่ 2 ตัวอย่างผลการวิเคราะห์แนวโน้มความบริสุทธิ์ของ Human Normal Immunoglobulin, intravenous (IVIG) รุ่น AB001-AB087 ของยี่ห้อ A ที่อยู่ในช่วงเกณฑ์ที่กำหนด คือมากกว่าร้อยละ 95



ภาพที่ 3 ตัวอย่างผลการวิเคราะห์แนวโน้มปริมาณ Osmolality ของ Human Normal Immunoglobulin, intravenous (IVIG) รุ่น AB001-AB087 ของยี่ห้อ A ที่อยู่ในช่วงเกณฑ์ที่กำหนด คือไม่น้อยกว่า 240 mOsm/kg

ผลการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาด้วยตาเปล่า พบว่ายาอัลบูมิน (Human albumin) มี 2 รุ่น ที่พบผงสีขาวโปร่งแสง และอีก 1 รุ่น พบผงสีขาวทึบแสง ซึ่งไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของ EP คือ กำหนดให้มีสีเหลือบเล็กน้อย หรือไม่มีสี หรือมีสีเหลืองอ่อน หรือสีน้ำตาลอ่อน (Clear or slightly opalescent and colorless or pale yellow)

ดังนั้น ผลิตภัณฑ์จากพลาสมารุ่นที่ไม่ผ่านการรับรองรุ่นการผลิตจากผลการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีดังกล่าว มีจำนวน 3 รุ่น ในผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ส่งตรวจเพื่อขอการรับรองรุ่นในระหว่างปี พ.ศ. 2550 - 2563 ทั้งสิ้น 3,723 รุ่น ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า (Visual Inspection) ของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ยื่นขอการรับรองรุ่นการผลิตระหว่างปี พ.ศ. 2550 - 2563 และจำนวนรุ่นการผลิตที่ไม่ผ่านการรับรอง

ชนิดผลิตภัณฑ์จากพลาสมา	จำนวนที่ขอการรับรองรุ่น		รวม (รุ่นการผลิต)	ไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน (รุ่นการผลิต)
	นำเข้า (รุ่นการผลิต)	ในประเทศ (รุ่นการผลิต)		
Human Albumin	972	118	1,090	3
Human Normal Immunoglobulin	480	48	528	0
Specific Immunoglobulin เช่น Human Hepatitis Immunoglobulin, Human anti-D Immunoglobulin, Human Cytomegalovirus, Tetanus Immunoglobulin, Human Varicella Zoster	450	316	766	0

ตารางที่ 1 ผลการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า (Visual Inspection) ของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ยื่นขอการรับรองรุ่นการผลิตระหว่างปี พ.ศ. 2550 – 2563 และจำนวนรุ่นการผลิตที่ไม่ผ่านการรับรอง (ต่อ)

ชนิดผลิตภัณฑ์จากพลาสมา	จำนวนที่ขอการรับรองรุ่น		รวม (รุ่นการผลิต)	ไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน (รุ่นการผลิต)
	นำเข้า (รุ่นการผลิต)	ในประเทศ (รุ่นการผลิต)		
Coaglulation Factor เช่น Factor VIII, Factor IX	680	48	728	0
Antiserum เช่น Cobra antivenin, Green pit viper antivenin, Malayan pit viper antivenin, Russel's Viper antivenin	58	392	450	0
Others เช่น Interferon, Solcoseryl, Human Fibrinogen, Sterile Polygelines solution	161	0	161	0
รวม	**2,801**	**922**	**3,723**	**3**

วิจารณ์

การรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์พลาสมาตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก สามารถตรวจสอบและคัดกรองยาที่ไม่มีคุณภาพออกไปได้ก่อนการจำหน่าย โดยจากข้อมูลสรุปกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาจำนวน 3,723 รุ่น ที่ขอการรับรองรุ่นนั้นมีรายละเอียดสอดคล้องตามที่จดแจ้งขอขึ้นทะเบียนไว้กับ อย. แสดงให้เห็นว่าผู้ผลิตมีความเข้าใจในกระบวนการรับรองรุ่นและควบคุมการผลิตตามกระบวนการที่จดแจ้งไว้ เมื่อมีการปรับเปลี่ยนแก้ไขขั้นตอนใด ๆ ก็ได้แจ้งขอการรับรองจาก อย.ก่อน และคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมารุ่นที่ตรวจสอบโดยผู้ผลิตที่แสดงไว้ในเอกสาร SPP เป็นไปตามข้อกำหนด และมีค่าอยู่ในช่วงค่า ± 2SD แสดงถึงผลิตภัณฑ์มีคุณภาพสม่ำเสมอ การวิเคราะห์แนวโน้มคุณภาพจึงเป็นประโยชน์แก่ผู้ผลิตและหน่วยงานควบคุมกำกับในการติดตามคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เนื่องจากคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่เบี่ยงเบนนั้นมาจากหลายสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับการผลิต เช่น แหล่งตั้งต้นของการผลิต เครื่องมือที่ใช้ ขั้นตอนการผลิต หรือการเปลี่ยนสารมาตรฐานที่ใช้ในการผลิต เป็นต้น

ประเทศไทยกำหนดให้มีการส่งตัวอย่างผลิตภัณฑ์จากพลาสมาแต่ละรุ่นพร้อมกับการส่งเอกสาร SPP ประกอบการรับรองรุ่น โดยตรวจสอบลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า เป็นการตรวจเบื้องต้นของตัวอย่างยาทุกตัวอย่าง และตรวจวิเคราะห์คุณสมบัติอื่น ๆ เช่น ความแรง ปริมาณโปรตีน เป็นต้น ตามที่จำเป็น แตกต่างตามประวัติและคุณภาพของยายี่ห้อนั้น ๆ (ซึ่งไม่นำเสนอในเนื้อหานี้) สำหรับอัลบูมินที่พบว่ามีสิ่งแปลกปลอมจำนวน 3 รุ่นการผลิตนั้น (ร้อยละ0.09) จะไม่ได้รับอนุญาตให้จำหน่าย อย่างไรก็ตามผงหรือตะกอนที่พบในผลิตภัณฑ์จากพลาสมาอาจจะไม่ใช่สิ่งแปลกปลอมเสมอไป อาจเกิดจากกระบวนการผลิต[11] หรือเป็นสารละลายโปรตีนที่เข้มข้น เช่น อัลบูมิน 25% ที่จับตัวกัน จึงต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไป แต่เนื่องจากผลิตภัณฑ์จากพลาสมาเป็นยาฉีดทางหลอดเลือดดำ จึงมีข้อกำหนดที่ต้องปราศจากผงขนาดใหญ่ (visible particle) และใช้ฟิลเตอร์ในการให้ยาที่มีความเข้มข้นโปรตีนสูง เช่น อัลบูมินแก่ผู้ป่วย การตรวจสอบสิ่งแปลกปลอมในขวดยาด้วยตาเปล่าจึงจำเป็นและเป็นประโยชน์สำหรับผู้ใช้ยา

ผลการรับรองรุ่นผลิตภัณฑ์จากพลาสมาระหว่างปี พ.ศ. 2550 – 2563 นี้แตกต่างจากในอดีต ซึ่งพบผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านเกณฑ์ทั้ง 3 ด้าน[11] คือ พบข้อมูลการผลิตในเอกสาร SPP ที่ไม่ตรงตามที่จดแจ้งกับที่ขึ้นทะเบียนไว้ด้วยสาเหตุต่าง ๆ เช่น พบการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพที่สำคัญ ปรับเพิ่มขนาด

ของกำลังการผลิตโดยไม่ได้แจ้งแก้ไขทะเบียนยา พบการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดหรือเกณฑ์ของผลวิเคราะห์ พบความผิดพลาดการติดฉลาก ระบุวันที่ผลิตผิด เปลี่ยนแปลงอายุของยาสำเร็จรูป รวมทั้งปรับเปลี่ยนสถานที่ผลิต เป็นต้น และพบคุณภาพของผลิตภัณฑ์อยู่นอกช่วงค่าที่กำหนด รวมทั้งพบสิ่งแปลกปลอม เช่น พบเส้นใยสีขาว ผงสีขาว สีดำ และสีแดง ในผลิตภัณฑ์อัลบูมิน และพบแท่งคล้ายผลึกหรือเศษแก้วในเซรุ่มแก้โรคบาดทะยัก ซึ่งผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ไม่ผ่านเกณฑ์การพิจารณา เช่น มีกระบวนการผลิตไม่ตรงตามที่จดแจ้ง ต้องยื่นขอแก้ไขรายละเอียดทะเบียนตำรับยากับ อย. ให้เป็นปัจจุบันเสียก่อน จึงจะได้รับอนุญาตให้จำหน่ายได้ ส่วนด้านคุณภาพของยาหากมีผลการทดสอบไม่เป็นไปตามที่จดแจ้ง ก็จะไม่ได้รับอนุญาตให้จำหน่าย ขณะเดียวกันหากมีข้อสงสัย เช่น ผลการทดสอบใกล้ออกนอกค่า ± 2SD และแนวโน้มของค่าที่ได้ไม่สอดคล้องกับผลจากรุ่นก่อน ๆ (out of trend) สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จะดำเนินงานโดยประสานงานกับผู้ผลิตและภาครัฐของประเทศผู้ผลิตเพื่อหารือถึงความเบี่ยงเบนเหล่านั้นเพื่อพิจารณาผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เมื่อได้รับข้อมูลเพียงพอทำให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์จึงจะปล่อยผ่านยารุ่นนั้นออกจำหน่าย หากยังมีข้อสงสัยถึงคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย จะมีแนวทางดำเนินการทั้งอาจมีการตรวจสอบยาซ้ำ ตรวจสอบสถานที่ผลิต จนถึงไม่อนุญาตให้จำหน่าย โดยไม่ออกใบรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมารุ่นนั้น

สำหรับในต่างประเทศ เช่น องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจะแสดงผลการรับรองรุ่นที่ผ่านและไม่ผ่านด้วยสาเหตุหลายประการในเว็บไซต์[12] มีการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่มีปัญหา ได้แก่ ขวดบรรจุภัณฑ์มีวันที่ผลิตและวันหมดอายุบนฉลากไม่ถูกต้อง จุกยางเสียสภาพ ค่าความแรงต่ำกว่าที่กำหนดบนฉลาก พบอนุภาคเศษแก้วหรือโลหะ ค่าความเป็นกรด-ด่างเกินกว่าที่กำหนด ค่าความคงตัวของผลิตภัณฑ์ไม่เป็นไปตามที่กำหนด และค่าความแรงลดลงในช่วงเวลาของการศึกษาความคงตัว เป็นต้น โดยส่วนใหญ่เป็นการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ด้วยความสมัครใจของผู้ผลิต ซึ่งเป็นผลจากการรับรองรุ่นที่สื่อสารระหว่างภาครัฐและผู้ผลิต สำหรับประเทศไทย อย. เป็นหน่วยงานหลักของรัฐที่รับผิดชอบข้อมูลการรับรองรุ่นของประเทศ ในอนาคต หากเปิดเผยข้อมูลผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ผ่านและไม่ผ่านการรับรองรุ่นการผลิตจะเป็นประโยชน์แก่หน่วยงานที่เกี่ยวข้องเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการจัดซื้อ ซึ่งหน่วยงานที่จัดซื้อควรขอใบรับรองรุ่นการผลิตเพื่อเป็นหลักฐานและมั่นใจว่ายาผ่านการรับรองของภาครัฐตามกฎหมาย อย่างไรก็ตามการรับรองรุ่นการผลิตเพียงอย่างเดียวไม่สามารถใช้ทดแทนกระบวนการควบคุมกำกับดูแลอื่น ๆ ได้ ทั้งนี้ต้องอาศัยกิจกรรมอื่น ๆ ร่วมด้วย ได้แก่ กระบวนการควบคุมขั้นตอนขึ้นทะเบียน การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่ดี การเฝ้าระวังคุณภาพหลังการจำหน่ายที่มีประสิทธิภาพ[13] เป็นต้น

สรุป

การรับรองรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ใช้ในประเทศ จำนวน 3,723 รุ่น ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก โดยการพิจารณาเอกสาร SPP ตรวจสอบแนวโน้มคุณภาพของยาแต่ละรุ่น รวมทั้งตรวจสอบเบื้องต้นดูลักษณะทางกายภาพเป็นเครื่องมือสำคัญที่ช่วยคัดกรองและยืนยันว่ากระบวนการผลิตและคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมามีคุณภาพสม่ำเสมอตามที่ได้รับอนุมัติในการขึ้นทะเบียนยา ผลการดำเนินการในปี พ.ศ. 2550-2563 พบว่ามีอัลบูมิน จำนวน 3 รุ่น ที่นำเข้าจากต่างประเทศที่ไม่ผ่านการรับรองรุ่น เนื่องด้วยพบผงสีขาวโปร่งแสงและทึบแสงในยา ซึ่งแสดงถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากพลาสมารุ่นที่ใช้ในประเทศมีคุณภาพ ซึ่งบุคลากรที่เกี่ยวข้อง เช่น สถานพยาบาลในประเทศมั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่ได้รับใบรับรองรุ่นการผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพและปลอดภัย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายเอกลักษณ์ สงแทน นางกาญจนา สุรพีพันธุ์ และนางนงเยาว์ คลังสิน สถาบันชีววัตถุ สำหรับข้อมูลในเนื้อหาที่เกี่ยวข้อง และนางวิชชุดา จริยะพันธุ์ อดีตผู้ทรงคุณวุฒิด้านวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์การแพทย์ (ชีววิทยา) สำนักวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ให้คำแนะนำในการเขียนบทความจนสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. WHO expert committee on biological standardization: forty-third report. [online]. 1994; [cited 2020 Mar 29]; [105 screens]. Available from: URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_(part1).pdf;jsessionid=B96DBBCE19DFA819000022367C770019?sequence=1.
2. Wikipedia. Blood transfusion. [online]. 2020; [cited 2020 Mar 10]; [26 screens]. Available from: URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Blood_transfusion.
3. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC). Blood products. [online]. 2014; [cited 2020 Mar 10]. [11 screens]. Available from: URL: https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/3-providing-safe-blood/3-3-blood-products.
4. World Health Organization. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. [online]. 2010; [cited 2017 Oct 8]; [25 screens]. Available from: URL: http://www.who.int/biologicals/Guidelines_for_Lot_Release_AFTER_ECBS_27.1.2011.pdf.
5. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดหลักเกณฑ์ และวิธีการขอรับหนังสือรับรองรุ่นการผลิตยาชีววัตถุ และกำหนดแบบคำขอ และแบบหนังสือรับรองรุ่นการผลิตยาชีววัตถุ. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 131 ตอนพิเศษ 216 ง (วันที่ 29 ตุลาคม 2557). หน้า 50.
6. National Institute of Food and Drug Safety. The national lot release system. [online]. 2020; [cited 2020 Mar 29]; [1 screen]. Available from: URL: http://www.nifds.go.kr/en/wpge/m_19/cont_02/cont_02_03_02.do.
7. WHO/Health Canada consultation on vaccine lot release; Ottawa, Canada, 28 February – 1 March 2007. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
8. European Commission. Control authority batch release of vaccines and blood products. [online]. 1998; [cited 2018 Feb 4]; [17 screens]. Available from: URL: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/pharmacos/news/gl981001_en.pdf.
9. กฎกระทรวงว่าด้วยการรับรองรุ่นการผลิตยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ พ.ศ. 2553. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 127 ตอนที่ 66 ก (วันที่ 3 พฤศจิกายน 2553). หน้า 7.
10. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดชนิดหรือรายการของยาชีววัตถุที่ต้องได้รับหนังสือรับรองรุ่นการผลิตก่อนออกจำหน่ายหรือส่งมอบให้ผู้ใช้. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 129 ตอนพิเศษ 47 ง (วันที่ 9 มีนาคม 2555). หน้า 23.
11. วิชชุดา จริยะพันธุ์, ฐิตาภรณ์ ภูติภิณโยวัฒน์, จตุพิธ ตั้งติเวชกุล. การตรวจคุณลักษณะทางกายภาพของชีววัตถุชนิดผลิตภัณฑ์เลือดเพื่อการรับรองรุ่นการผลิตก่อนจำหน่ายในประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2544-2553. ว กรมวิทย พ 2554; 53(2); 146-54.

12. U.S. Food and Drug Administration. Vaccines, blood & biologics: 2015 biologics recalls. [online]. 2016; [cited 2020 Feb 23]; [1 screen]. Available from: URL: http://wayback.archive-it.org/7993/20170111093500/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/Recalls/ucm436100.htm.
13. Gupta RK, Gupta CK, Mallet L. Lot release of vaccines by regulatory authorities and harmonization of testing requirements. In: Nunnally BK, Turula VE, Sitrin RD, editors. Vaccine analysis: strategies, principles, and control. Heidelberg; Springer; 2015. p. 573-596.

Lot Release of Plasma-derived Products in Thailand During 2007-2020

Ubonwan Chaiarrayalert Titaporn Pootipinyowat Saranya Saichan and Paisan Pangjunan

Institute of Biological Products, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000, Thailand

ABSTRACT Plasma-derived products are biologics made from humans or animals and may be contaminated with microorganisms from blood due to inappropriate production control. Therefore, the regulatory agency has a lot release process to ensure the quality of plasma-derived products such as Human Albumin, Human Normal Immunoglobulin, Specific Immunoglobulin, Coagulation Factors, and various serums according to the international guidelines established by the World Health Organization. The objective of this study is to present the lot release of both imported and local plasma-derived products in Thailand between 2007 and 2020. Also, it can educate relevant public health personnel on the quality control of plasma-derived products following the international guidelines. This can ensure the quality of 3,723 lots of plasma-derived products used in Thailand during that period. The process was carried out by reviewing the summary production protocols, performing physical appearances of the registered drug and considering the trend analysis of their test results. The results showed that physical appearances by visual inspection of 3 lots (0.09%) of the imported Human Albumin did not comply with the European Pharmacopoeia and were rejected. It can be concluded that the lot release conducted by the regulatory authorities is an important tool for the regulation of plasma-derived products. Therefore, it is essential to ensure the consistent quality of each lot of plasma-derived product before it is released to the market in order to guarantee the product quality and safety.

Keywords: Lot release, Biological drug, Plasma-derived products

ว กรมวิทย พ 2564; 63 (2) : 324-347

การทดสอบความใช้ได้ของวิธีการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาว 5 ชนิด ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง

ฐิวรรณภรณ์ ขวัญกิจประณิธิ และจิรานุช แจ่มทวีกุล

สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

บทคัดย่อ สารช่วยทำให้ผิวขาวบางชนิดที่พบในยาฉีดและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอาจเป็นสาเหตุให้เกิดผลข้างเคียงที่อันตรายถึงชีวิตต่อผู้ใช้ได้ คณะผู้วิจัยจึงได้พัฒนาและทดสอบความใช้ได้ของวิธีการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาว 5 ชนิด ได้แก่ tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) ซึ่งใช้เวลาเพียง 10 นาที โดยใช้คอลัมน์ชนิด Mightysil C18 สารละลายตัวพา ประกอบด้วย 0.05% trifluoroacetic acid, acetonitrile และ methanol ในอัตราส่วน 97: 2: 1 โดยปริมาตร ได้ค่าขีดจำกัดของการตรวจพบของ tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin เป็น 2.0, 0.48, 0.12, 0.10 และ 0.03 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ และยืนยันตรวจพิสูจน์ด้วย HPLC ระบบที่ 2 กับสารช่วยทำให้ผิวขาว 3 ชนิด ที่เป็นสารที่มีค่าดูดกลืนแสงใกล้เคียงค่า UV cutoff ของ methanol และ acetonitile ซึ่งเป็นส่วนประกอบในสารละลายตัวพา ได้แก่ tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine โดยใช้คอลัมน์ชนิด Zorbax Eclipse XDB C18 สารละลายตัวพาประกอบด้วย บัฟเฟอร์ pH 2.5 และ methanol ในอัตราส่วน 45: 55 โดยปริมาตร พบค่าขีดจำกัดของการตรวจพบใน HPLC ระบบที่ 2 ของ tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine เท่ากับ 2.0, 0.16 และ 0.12 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ทั้ง 2 วิธีผ่านการทดสอบความใช้ได้ของวิธี ทั้งนี้ในปีงบประมาณ 2562 ได้นำวิธีที่พัฒนาขึ้นมาใช้ตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาวทั้งในยาฉีดและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร จำนวน 73 ตัวอย่าง ตรวจพบสารช่วยทำให้ผิวขาว จำนวน 22 ตัวอย่าง (30.1%) วิธีที่พัฒนาขึ้นสามารถตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารทั้ง 5 ชนิด ได้ด้วยความรวดเร็ว ช่วยประหยัดเวลาและค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์

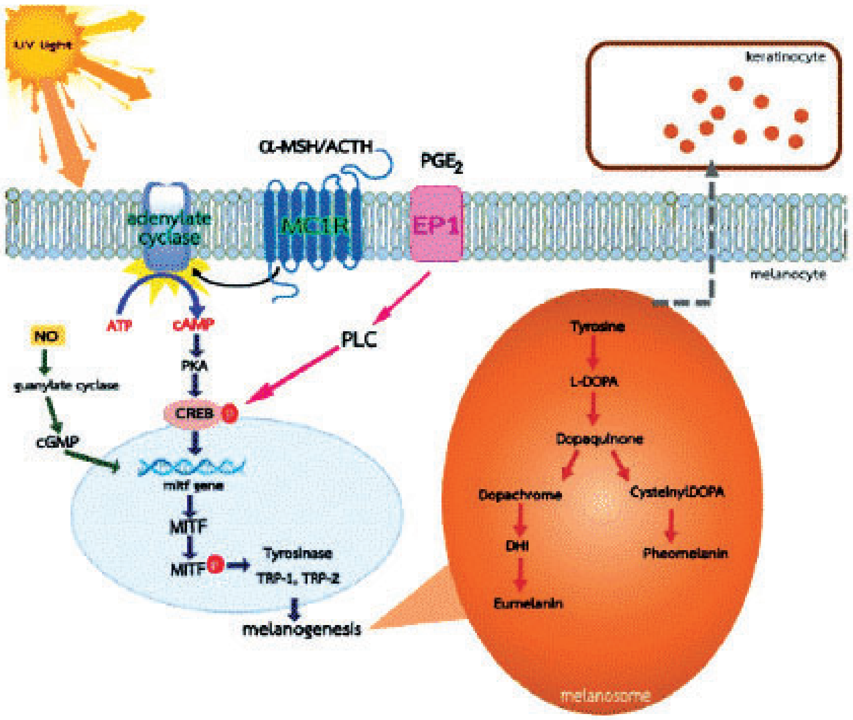
คำสำคัญ: สารช่วยทำให้ผิวขาว, การทดสอบความใช้ได้ของวิธี, การตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์

Corresponding author E-mail:

Received: 18 November 2020 *Revised:* 29 March 2021 *Accepted:* 17 May 2021

บทนำ

ปัจจุบันผู้บริโภคหันมาสนใจต่อความงามของผิวพรรณกันมากขึ้น โดยเห็นได้จากจำนวนคลินิกเสริมความงามเพิ่มมากขึ้น และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีสรรพคุณช่วยให้ผิวขาวกระจ่างใส ที่จำหน่ายในท้องตลาดเป็นจำนวนมาก มีการศึกษาหลายงานวิจัยเกี่ยวกับสีผิวของคนเราทำไมจึงแตกต่างกัน และค้นพบว่ากุญแจสำคัญ คือ เม็ดสีเมลานิน กระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน เรียกว่า melanogenesis เกิดจากรังสียูวีเป็นตัวกระตุ้นเซลล์ melanocytes ทำให้เอนไซม์ tyrosinase ทำงานมากขึ้น เร่งปฏิกิริยาเปลี่ยน L-tyrosine เป็น L-DOPA และเปลี่ยนต่อไปเป็น DOPAquinone จากนั้นจึงสังเคราะห์ต่อเป็นเมลานิน ซึ่งมีด้วยกันสองชนิด ได้แก่ eumelanin และ pheomelanin ดังแสดงในภาพที่ 1 จากนั้นเม็ดสีเมลานินเหล่านี้จะถูกขนส่งไปเก็บไว้ยังเมลาโนโซม และถูกขนส่งไปตามเดนไดรต์เพื่อส่งเม็ดสีเหล่านี้ไปที่เซลล์ keratinocytes ซึ่งอยู่ใต้ชั้นผิวหนัง นอกจากนี้รังสียูวียังจะไปกระตุ้นการสังเคราะห์ plasmin ในเซลล์ keratinocytes ให้เพิ่มมากขึ้น ซึ่งทำให้หลั่งสารหลายชนิดออกมา ได้แก่ prostaglandin E_2 (PGE_2), α-melanocyte stimulating (α-MSH) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่จะไปกระตุ้นการสร้างเมลานินผ่าน cAMP ทำให้มีการสร้างเมลานินมากขึ้น โดยปกติผิวหนังของคนเราจะมีรอบในการผลัดเซลล์ผิวประมาณ 28-39 วัน จากนั้นจะสร้างเซลล์ผิวหนังขึ้นมาใหม่เพื่อให้เกิดความกระจ่างใสของผิว ถ้าหากไม่เป็นไปตามรอบนั้นจะทำให้เกิดความหมองคล้ำขึ้น[1]



ภาพที่ 1 กระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานินภายในผิวหนัง

ผู้วิจัยเล็งเห็นว่ากุญแจสำคัญที่เกี่ยวกับการสร้างเม็ดสีเมลานิน คือ เอนไซม์ tyrosinase ซึ่งพบว่ามีสารสำคัญหลายชนิดที่สามารถยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานิน ทั้งนี้กลไกการควบคุมให้ร่างกายมีการสร้างเม็ดสีเมลานินลดลงมีได้หลายกลไก ดังแสดงในตารางที่ 1[1] แต่จากตัวอย่างยาฉีดเพื่อช่วยทำให้ผิวขาวที่ใช้ตามคลินิกเสริมความงาม และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารช่วยทำให้ผิวขาวในท้องตลาดที่ได้รับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และยาอรรถคดีจากสถานีตำรวจ มักตรวจพบสารช่วยทำให้ผิวขาวต่าง ๆ ดังนี้ tranexamic acid, glutathione, N-acetyl-L-cysteine, ascorbic acid และ niacin โดยมีรายละเอียด ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสร้างเมลานิน[1]

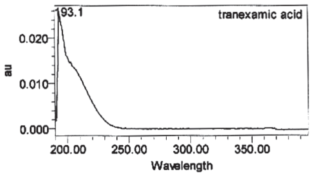
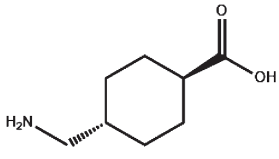
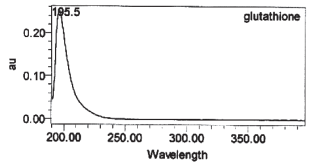
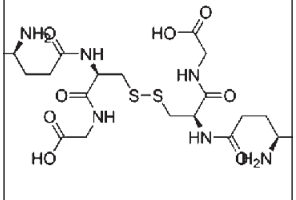
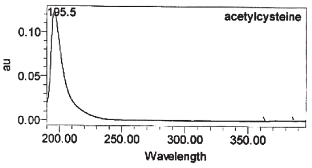
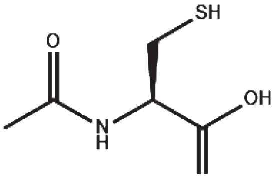
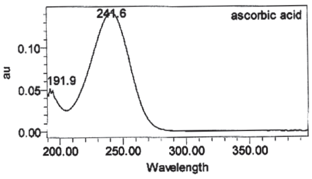
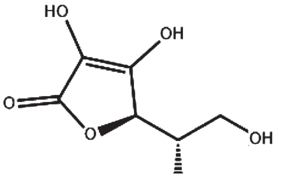
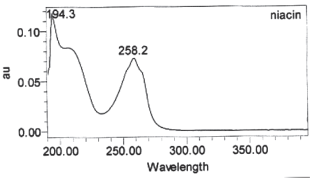
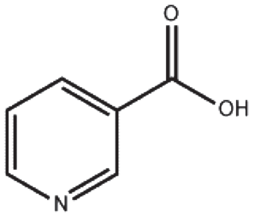
กลไกการออกฤทธิ์	สาร
กระบวนการยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส (Inhibition of tyrosinase transcription)	Resveratrol, Tretioin, Retinol, Retinaldehyde, Glucosamine
ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinease inhibition)	Glutathione, L-Cysteine, Hydroquinone, Arbutin, Azelaic acid, Kojic acid, Ellagic acid, Resveratrol, Oxyresveratrol, Vitamin C, Mulberoside F
ยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน (Inhibit plasmin cause to inhibit melanogenesis)	Tranexamic acid
เปลี่ยนการผลิตยูเมลานินเป็นฟีโอเมลานิน (Switching production of eumelanin to phaeomelanin)	Glutathione, L-Cysteine
เร่งการผลัดเซลล์ผิวหนัง (Epidermal turnover accelerant)	Thioctic acid, Retinoids, Lactic acid, Glycolic acid, Salicylic acid, Liquiritin
ยับยั้งการขนส่งเมลาโนโซม (Suppressing of melanosome transfer)	Linoleic acid, N-Nicotinoyl dopamine, Niacinamide, Soy milk
ยับยั้งกระบวนการอักเสบ (Anti-inflammatory)	Niacinamide, Soy milk
ดักจับอนุมูลอิสระ (Free radical trapping agents)	Glutathione, L-Cysteine, Vitamin C, Vitamin E, Tropical steroids, Glycyrrhetinic acid

tranexamic acid เป็นผงสีขาว ละลายน้ำได้ดี มีค่า pKa เป็น 4.3 และ 10.6[2] เป็น plasmin inhibitor จึงมีฤทธิ์ในการห้ามเลือด เป็นยาใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกมาก อาการตกเลือด ในปี ค.ศ. 1979 Nijo Sadako พบว่าสามารถนำมาใช้รักษาฝ้าได้[3] จึงมีผู้นำมาใช้ในการรักษาฝ้าและช่วยให้ผิวขาว แต่อาจเกิดอาการข้างเคียงโดยทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในร่างกาย หากอุดตันอวัยวะสำคัญ เช่น ที่สมอง ปอด อาจเป็นอัมพาตหรือเป็นอันตรายถึงชีวิตได้[4, 5]

glutathione เป็นผงสีขาว ละลายในน้ำได้ดี มีค่า pKa เป็น 2.12, 3.53, 8.66 และ 9.12[6] เป็นสารไตรเปปไทด์ มีข้อบ่งใช้ทางการแพทย์ คือ ใช้ในการรักษาพิษจาก cisplatin chemotherapy พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด glutathione มีสีผิวที่ขาวขึ้น จึงมีผู้นำผลข้างเคียงของยามาทำให้ผิวขาวขึ้น เนื่องจาก glutathione มีโมเลกุลใหญ่เกินกว่าจะดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ และสลายตัวง่ายในทางเดินอาหาร การรับประทาน glutathione จึงไม่มีผลช่วยทำให้ผิวขาว จึงมีผู้นำ glutathione มาใช้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แต่เนื่องจากตัวยาไม่คงตัว สลายตัวง่ายในกระแสเลือด จึงทำให้ผู้หวังผลในการทำให้ผิวขาวฉีดในความเข้มข้นสูง ซึ่งอาจทำให้เกิดการช็อค ความดันต่ำ หลอดลมตีบ หรือเกิดการแพ้อย่างรุนแรงจนเป็นเหตุทำให้เสียชีวิตได้[7, 8, 9]

acetylcysteine (N-acetyl-L-cysteine) เป็นผงสีขาว ละลายในน้ำ และเอทานอลได้ดี มีค่า pKa เป็น 9.52[10] นำมาใช้เป็นยาละลายเสมหะและยาต้านพิษที่ตับเนื่องจากรับประทาน paracetamol เกินขนาด[11] เป็น N-acetyl derivative ของกรดอะมิโน L-cysteine พบว่าโมเลกุลของ acetylcysteine สามารถดูดซึมเข้าทางเดินอาหารได้ง่ายและรวดเร็ว และไปรวมตัวกับโปรตีน 2 ชนิดในกระแสเลือด คือ glycine และ glutamate ซึ่งเป็น precursor ในการสังเคราะห์ GSH peroxidase ก่อให้เกิดโมเลกุลของ glutathione และ L-cysteine ในกระแสเลือด จึงมีผู้นำ acetylcysteine ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ glutathione มาใช้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ช่วยทำให้ผิวขาว[12, 13]

ตารางที่ 2 สเปกตรัม สูตรโครงสร้าง กลไกออกฤทธิ์ ผลข้างเคียง และข้อกฎหมายของสารช่วยทำให้ผิวขาวทั้ง 5 ชนิด

ชื่อ/สเปกตรัม	สูตรโครงสร้าง[2, 6, 10, 14, 17]	กลไกออกฤทธิ์[1]	ผลข้างเคียง	ข้อกำหนดทางกฎหมาย [19]
1. Tranexamic acid 		- ยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน	เกิดลิ่มเลือดอุดตัน หากอุดตันอวัยวะสำคัญเช่นที่สมอง ปอดอาจเป็นอัมพาต หรือเป็นอันตรายถึงชีวิตได้[3]	ยาแผนปัจจุบัน ประเภทยาอันตราย ข้อ 3 (70) (ยาจำพวกที่มุ่งหมายสำหรับใช้บำบัด บรรเทาหรือรักษาสิวฝ้า)
2. Glutathione 		- ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส - เปลี่ยนการผลิตยูเมลานินเป็นฟีโอเมลานิน - ดักจับอนุมูลอิสระ	กรณีฉีดเข้าหลอดเลือดดำและเกิดการแพ้อย่างรุนแรงจนอาจทำให้เกิดการช็อค ความดันต่ำ หลอดลมตีบ จนเสียชีวิตได้[9]	ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารให้มีได้ไม่เกิน 250 มิลลิกรัม[20]
3. Acetylcysteine 		- ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส - เปลี่ยนการผลิตยูเมลานินเป็นฟีโอเมลานิน - ดักจับอนุมูลอิสระ	กรณีฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ และอาการหน้าแดง (flushing)[21]	ยาแผนปัจจุบัน ประเภทยาอันตราย ข้อ 3(8) (ยาจำพวกแก้ไอที่ใช้สำหรับขับเสมหะ)
4. Ascorbic acid 		- ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส - ดักจับอนุมูลอิสระ	คลื่นไส้อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง เกิดนิ่วแคลเซียมออกซาเลตในไต[22]	
5. Niacin 		- ยับยั้งการขนส่งเมลาโนโซม - ดักจับอนุมูลอิสระ	คลื่นไส้อาเจียน ท้องเสีย และอาการหน้าแดง (flushing)[23]	หากเกิน 20 มิลลิกรัมต่อขนาดรับประทานหนึ่งมื้อจัดเป็นยาอันตราย ข้อ 3

ascorbic acid หรือวิตามินซี เป็นผงสีขาวถึงเหลืองอ่อน ละลายในน้ำได้ดี มีค่า pKa เป็น 4.04 และ 11.7[14] จัดเป็นวิตามินละลายในน้ำที่มีฤทธิ์ในการต่อต้านอนุมูลอิสระสูง เป็นโคแฟคเตอร์ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์คอลลาเจนที่อยู่ใน fibrous tissue, connective tissue กระดูก ฟัน และหลอดเลือด พบว่าวิตามินซีนิยมนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์ช่วยทำให้ผิวขาว[15, 16]

niacin หรือวิตามินบี 3 เป็นผงสีขาว ละลายน้ำได้ดี มีค่า pKa เป็น 4.85[17] จัดเป็นวิตามินละลายในน้ำที่พบได้ทั้งในพืชและสัตว์ เป็นส่วนสำคัญที่ใช้ในการสร้างโคเอนไซม์ NAD (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) และ NADP (Nicotinamide AdeniDinucleotide Phosphate) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในกระบวนการเมตาบอลิซึมในไกลโคเจน ไขมัน กรดอะมิโน พบว่ามีการนำมาใช้ในการช่วยทำให้ผิวขาว[16, 17, 18]

จากตารางที่ 2 จะเห็นว่าสารช่วยทำให้ผิวขาวบางชนิดมีผลข้างเคียงที่อันตราย อาจถึงชีวิตได้ จึงควรมีวิธีตรวจวิเคราะห์หาสารเหล่านี้ แต่วิธีในการตรวจหาสารช่วยทำให้ผิวขาวในปัจจุบันส่วนใหญ่ที่พบมักจะเป็นวิธีที่ตรวจหาสารในกลุ่มเครื่องสำอางร่วมกัน ได้แก่ glycolic acid, ascorbic acid, arbutin, magnesium ascorbyl phosphate[24] ในปัจจุบันวิธีตรวจวิเคราะห์สารทั้ง 5 ชนิด เป็นวิธีที่แยกกันวิเคราะห์ในแต่ละชนิด ยังไม่พบการตรวจหาสารช่วยทำให้ผิวขาวทั้ง 5 ชนิด ข้างต้นในวิธีเดียวกัน จึงเป็นที่มาของการพัฒนาวิธีตรวจเอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาวทั้ง 5 ชนิดดังกล่าว ด้วยวิธี HPLC ซึ่งทดสอบความใช้ได้ของวิธีที่พัฒนาขึ้นตามแนวทาง ICH-Q2 (R1)[25] แต่เนื่องจากเป็นการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ จึงทดสอบความใช้ได้ของวิธีเฉพาะหัวข้อความจำเพาะเจาะจง การทดสอบขีดจำกัดของการตรวจพบ และการทดสอบความทนของวิธี โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาวทั้ง 5 ชนิด ในทั้งยาฉีดและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารภายในครั้งเดียว ช่วยประหยัดเวลาและค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์ ซึ่งสามารถนำไปใช้ในงานยาอรรถคดีและเป็นการเฝ้าระวังภัยสุขภาพแก่ผู้บริโภคได้ แต่เนื่องจากยูวีสเปกตรัมของสาร tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine มีค่าดูดกลืนแสงสูงสุด (λmax) อยู่ในช่วงของ UV Cutoff ของ methanol และ acetonitile ซึ่งเป็นส่วนประกอบในสารละลายตัวพา โดยสเปกตรัมนี้เป็นลักษณะสเปกตรัมที่ไม่จำเพาะเจาะจง ดังแสดงในตารางที่ 2 จึงต้องยืนยันผลการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยวิธี HPLC ระบบที่ 2 เพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ว่าตัวอย่างที่ตรวจพบสารดังกล่าวทั้ง 3 ชนิด มี retention time ของสารละลายตัวอย่างที่ใกล้เคียงกับในสารละลายมาตรฐานทั้ง 2 ระบบ

วัสดุและวิธีการ

เครื่องมือและอุปกรณ์

High Performance Liquid Chromatography (HPLC): Waters Alliance System Model 2695 with Photodiode array detector 2996 Waters, USA; Microbalance: MX5, Mettler Toledo, Switzerland; Analytical Balance: XPE 205, Mettler Toledo, Switzerland; pH meter: Sevencompact, Mettler Toledo, Switzerland; Ultrasonic bath: Elmasonic S100H; HPLC Column: Mightysil C18 ขนาด 4.6 × 250 มิลลิเมตร, ขนาดอนุภาค 5 ไมโครเมตร Lot No. 8027372; HPLC Column: Gemini C18 ขนาด 4.6 × 250 มิลลิเมตร, ขนาดอนุภาค 5 ไมโครเมตร S/N H17-406465; HPLC Column: Zorbax Eclipse XDB C18 ขนาด 4.6 × 250 มิลลิเมตร, ขนาดอนุภาค 5 ไมโครเมตร Lot No. B15125; HPLC Column: CAPCELL PAK C18 ขนาด 4.6 × 250 มิลลิเมตร, ขนาดอนุภาค 5 ไมโครเมตร Cat No. 12533; Membrane filter: Nylon 0.45 ไมโครเมตร; Syringe filter: Polyvinylidene difluoride hydrophyllic Type (PVDF HL) 0.45 ไมโครเมตร

สารมาตรฐาน

tranexamic acid USP, Lot No. R021K0, ความบริสุทธิ์ร้อยละ 99.9; glutathione USP, Lot No. F0J340, ความบริสุทธิ์ร้อยละ 99.0; acetylcysteine USP, Lot No. K0K294, ความบริสุทธิ์ร้อยละ 99.4; ascorbic acid USP, Lot No. Q1G135, ความบริสุทธิ์ร้อยละ 99.9; niacin USP, Lot No. I0E295, ความบริสุทธิ์ร้อยละ 99.8

สารเคมี

trifluoroacetic acid (TFA) HPLC grade; sodium lauryl sulfate HPLC grade; methanol (MeOH) HPLC grade; acetonitrile (ACN) HPLC grade; phosphoric acid AR grade; purified water Type I (น้ำบริสุทธิ์)

ตัวอย่างเมทริกซ์

นำผงเมทริกซ์ของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ไม่มี tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin ผสมอยู่เป็นเมทริกซ์ (matrix) ส่วนในกรณีตัวอย่างยาฉีดใช้เมทริกซ์เป็นน้ำบริสุทธิ์

วิธีการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ระบบที่ 1 (สำหรับแยกสาร tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin)

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

เตรียมสารละลายมาตรฐาน tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin ในน้ำบริสุทธิ์ ให้มีความเข้มข้นประมาณ 0.4, 0.08, 0.06, 0.025 และ 0.015 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

นำผงตัวอย่างผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประมาณ 100 มิลลิกรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร เติมน้ำบริสุทธิ์ประมาณ 15 มิลลิลิตร นำไป sonicate ประมาณ 10 นาที ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรณียาฉีดเตรียมตัวอย่างละลายในน้ำบริสุทธิ์ให้ความเข้มข้นเทียบเท่ากับสารละลายมาตรฐาน (ดูจากฉลากยาฉีด) กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

สภาวะเครื่อง HPLC ระบบที่ 1

Column : Mightysil C18 ขนาด 4.6 × 250 มิลลิเมตร ขนาดอนุภาค 5 ไมโครเมตร
Mobile phase : 0.05% trifluoroacetic acid: acetonitrile: methanol (97: 2: 1)
Flow rate : 1 มิลลิลิตรต่อนาที
Detector : photodiode array 190–400 นาโนเมตร
Column oven : 30 องศาเซลเซียส
Injection volume : 10 ไมโครลิตร

วิธีการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ระบบที่ 2 (สำหรับแยกสาร tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine)

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

เตรียมสารละลายมาตรฐาน tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine ในน้ำบริสุทธิ์ ให้มีความเข้มข้นประมาณ 0.4, 0.08 และ 0.06 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

นำผงตัวอย่างผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประมาณ 100 มิลลิกรัม ใส่ขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร เติมน้ำบริสุทธิ์ประมาณ 15 มิลลิลิตร นำไป sonicate ประมาณ 10 นาที ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรณียาฉีดเตรียมตัวอย่างละลายในน้ำบริสุทธิ์ให้ความเข้มข้นเทียบเท่ากับสารละลายมาตรฐาน (ดูจากฉลากยาฉีด) กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

สภาวะเครื่อง HPLC ระบบที่ 2

Column	:	Zorbax Eclipse XDB C18 ขนาด 4.6 x 250 มิลลิเมตร ขนาดอนุภาค 5 ไมโครเมตร
Mobile phase	:	6.35 mM sodium lauryl sulfate pH 2.5 : methanol (45 : 55)
Flow rate	:	1 มิลลิลิตรต่อนาที
Detector	:	photodiode array 190-400 นาโนเมตร
Column oven	:	30 องศาเซลเซียส
Injection volume	:	10 ไมโครลิตร

วิธีเตรียม 6.35 mM sodium lauryl sulfate pH 2.5

ชั่ง sodium lauryl sulfate 1.83 กรัม ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ให้ได้ 1000 มิลลิลิตร และปรับ pH ให้ได้ 2.5 ด้วย phosphoric acid

การทดสอบความใช้ได้ของวิธีตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์

1. การทดสอบความใช้ได้ของวิธีพิสูจน์เอกลักษณ์ระบบที่ 1

1.1 การทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธี (Specificity)

การเตรียมสารละลาย standard stock solution 1

สารละลายมาตรฐาน tranexamic acid : เตรียมสารละลายมาตรฐาน tranexamic acid ในน้ำบริสุทธิ์ ความเข้มข้น 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

สารละลายมาตรฐาน glutathione : เตรียมสารละลายมาตรฐาน glutathione ในน้ำบริสุทธิ์ ความเข้มข้น 0.8 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

สารละลายมาตรฐาน acetylcysteine : เตรียมสารละลายมาตรฐาน acetylcysteine ในน้ำบริสุทธิ์ ความเข้มข้น 0.6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

สารละลายมาตรฐาน ascorbic acid : เตรียมสารละลายมาตรฐาน ascorbic acid ในน้ำบริสุทธิ์ ความเข้มข้น 0.25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

สารละลายมาตรฐาน niacin : เตรียมสารละลายมาตรฐาน niacin ในน้ำบริสุทธิ์ ความเข้มข้น 0.15 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

ปิเปตสารละลาย standard stock solution 1 ของ glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin อย่างละ 1.0 มิลลิลิตร และสารละลาย standard stock solution 1 ของ tranexamic acid 2.0 มิลลิลิตร ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 10.0 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การเตรียมสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์

ชั่งผงเมทริกซ์ประมาณ 100 มิลลิกรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร ปิเปตสารละลาย standard stock solution 1 ของ glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin อย่างละ 2.0 มิลลิลิตร และสารละลาย standard stock solution 1 ของ tranexamic acid 4.0 มิลลิลิตร เติมน้ำบริสุทธิ์ 3 มิลลิลิตร นำไป sonicate 10 นาที ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การเตรียมสารละลายเมทริกซ์

ชั่งผงเมทริกซ์ประมาณ 100 มิลลิกรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร เติมน้ำบริสุทธิ์ 10.0 มิลลิลิตร นำไป sonicate 10 นาที ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การวิเคราะห์

นำสารละลายมาตรฐาน สารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ สารละลายเมทริกซ์และน้ำบริสุทธิ์ ไปฉีดวิเคราะห์ด้วยสภาวะ HPLC ระบบที่ 1

เกณฑ์การตัดสินผล

พีคของ tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin ในสารละลายมาตรฐานแยกจากกันอย่างสมบูรณ์ โดยประเมินจากค่า peak purity และ resolution ไม่น้อยกว่า 2

ค่า retention time ของแต่ละพีคของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ตรงกับสารมาตรฐาน tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin ที่อยู่ในสารละลายมาตรฐานตามลำดับ และพีคของสารดังกล่าวไม่ถูกรบกวน โดยประเมินจากค่า peak purity

สเปกตรัมพีคของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ สอดคล้องกับสเปกตรัมของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐาน

ค่า retention time ของพีคใด ๆ ในสารละลายเมทริกซ์ไม่ตรงกับพีคของสารมาตรฐาน tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin

1.2 การทดสอบขีดจำกัดของการตรวจพบ (Limit of Detection: LOD)

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน standard stock solution 2

ปิเปตสารละลาย standard stock solution 1 ในหัวข้อการทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธีของสารละลายมาตรฐาน tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin อย่างละ 4.0 มิลลิลิตร แยกใส่ในแต่ละขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

ปิเปตสารละลาย standard stock solution 2 ของสารละลายมาตรฐาน tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin จำนวน 5.0, 3.0, 1.0, 2.0, 1.0 มิลลิลิตร ตามลำดับ ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การเตรียมสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์

ชั่งผงเมทริกซ์ประมาณ 100 มิลลิกรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร ปิเปตสารละลายมาตรฐาน standard stock solution 2 ของสารละลายมาตรฐาน tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin จำนวน 5.0, 3.0, 1.0, 2.0, 1.0 มิลลิลิตร ตามลำดับ ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร นำไป sonicate 10 นาที ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์

การวิเคราะห์

นำสารละลายมาตรฐาน สารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ สารละลายเมทริกซ์และน้ำบริสุทธิ์ ไปฉีดวิเคราะห์ด้วยสภาวะ HPLC ระบบที่ 1

เกณฑ์การตัดสินผล

ความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของสารมาตรฐานแต่ละชนิดที่เติมลงในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ให้พีคที่ชัดเจน โดยที่อัตราส่วน signal to noise ไม่ต่ำกว่า 3: 1 และให้สเปกตรัมที่ชัดเจน สอดคล้องกับสเปกตรัมของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐาน

1.3 การทดสอบความทนของวิธี (Robustness)

ศึกษาผลกระทบของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ได้แก่ resolution, retention time และ tailing factor เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะต่าง ๆ ของระบบโครมาโทกราฟ คือ คอลัมน์จากผู้ผลิตต่างกัน อุณหภูมิ อัตราการไหลของสารละลายตัวพา และสัดส่วนของสารละลายตัวพา โดยเตรียมสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่างดังในการทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธีนำมาตรวจวิเคราะห์

เกณฑ์การตัดสินผล

ค่าของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ต้องเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดทั่วไปในตำรายามาตรฐาน ได้แก่ resolution ไม่น้อยกว่า 2, tailing factor ไม่มากกว่า 2

2. การทดสอบความใช้ได้ของวิธีตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ระบบที่ 2

2.1 การทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธี (Specificity)

การเตรียมสารละลาย standard stock solution 1

เตรียมสารละลาย standard stock solution 1 ของ tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine ให้ได้ความเข้มข้นดังในการทดสอบความใช้ได้ของวิธีตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ระบบที่ 1

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

ปิเปตสารละลาย standard stock solution 1 ของ tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine อย่างละ 2.0, 1.0 และ 1.0 มิลลิลิตร ตามลำดับ ใส่ขวดปรับปริมาตรขนาด 10.0 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การเตรียมสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์

ชั่งผงเมทริกซ์ประมาณ 100 มิลลิกรัม ใส่ขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร ปิเปตสารละลาย standard stock solution 1 ของ tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine อย่างละ 4.0, 2.0 และ 2.0 มิลลิลิตร ตามลำดับ ใส่ขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร เติมน้ำบริสุทธิ์ 10 มิลลิลิตร ลงในขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตรนำไป sonicate 10 นาที ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การเตรียมสารละลายเมทริกซ์

ชั่งผงเมทริกซ์ประมาณ 100 มิลลิกรัม ใส่ขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร เติมน้ำบริสุทธิ์ 10 มิลลิลิตร นำไป sonicate 10 นาที ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การวิเคราะห์

นำสารละลายมาตรฐาน สารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ สารละลายเมทริกซ์และน้ำบริสุทธิ์ ไปฉีดวิเคราะห์ด้วยสภาวะ HPLC ระบบที่ 2

เกณฑ์การตัดสินผล

พีคของ tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine ในสารละลายมาตรฐานแยกจากกันอย่างสมบูรณ์ โดยประเมินจากค่า peak purity และ resolution ไม่น้อยกว่า 2

ค่า retention time ของแต่ละพีคของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ตรงกับสารมาตรฐาน tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine ที่อยู่ในสารละลายมาตรฐานตามลำดับ และพีคของสารดังกล่าวไม่ถูกรบกวนโดยประเมินจากค่า peak purity

สเปกตรัมพีคของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ สอดคล้องกับสเปกตรัมของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐาน

ค่า retention time ของพีคใด ๆ ในสารละลายเมทริกซ์ไม่ตรงกับพีคของสารมาตรฐาน tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine

2.2 การทดสอบขีดจำกัดของการตรวจพบ (Limit of Detection: LOD)

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน standard stock solution 2

ปิเปตสารละลาย standard stock solution 1 ในหัวข้อการทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธีของสารละลายมาตรฐาน tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine อย่างละ 4.0 มิลลิลิตร แยกใส่ในแต่ละขวด ปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

ปิเปตสารละลาย standard stock solution 2 ของ tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine จำนวน 5.0, 1.0, 1.0 มิลลิลิตร ตามลำดับ ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การเตรียมสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์

ชั่งผงเมทริกซ์ประมาณ 100 มิลลิกรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร ปิเปตสารละลายมาตรฐาน standard stock solution 2 ของ tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine จำนวน 5.0, 1.0, 1.0 มิลลิลิตร ตามลำดับ ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 20.0 มิลลิลิตร นำไป sonicate 10 นาที ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ กรองผ่านหัวกรอง PVDF ชนิด hydrophyllic ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

การวิเคราะห์

นำสารละลายมาตรฐาน สารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ สารละลายเมทริกซ์และน้ำบริสุทธิ์ ไปฉีดวิเคราะห์ด้วยสภาวะ HPLC ระบบที่ 2

เกณฑ์การตัดสินผล

ความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของสารมาตรฐานแต่ละชนิดที่เติมลงในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ให้พีคที่ชัดเจน โดยที่อัตราส่วน signal to noise ไม่ต่ำกว่า 3: 1 และให้สเปกตรัมที่ชัดเจน สอดคล้องกับสเปกตรัมของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐาน

2.3 การทดสอบความทนของวิธี (Robustness)

ศึกษาผลกระทบของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ได้แก่ resolution, retention time และ tailing factor เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะต่าง ๆ ของระบบโครมาโทกราฟ คือ คอลัมน์จากผู้ผลิตต่างกัน อุณหภูมิ อัตราการไหลของสารละลายตัวพา สัดส่วนของสารละลายตัวพา และความเป็นกรด-ด่างของบัฟเฟอร์โดยเตรียมสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่างในการทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธีนำมาตรวจวิเคราะห์

เกณฑ์การตัดสินผล

ค่าของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ต้องเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดทั่วไปในตำรายามาตรฐาน ได้แก่ resolution ไม่น้อยกว่า 2, tailing factor ไม่มากกว่า 2

การตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาวในปีงบประมาณ 2562

ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่อ้างว่าช่วยทำให้ผิวขาว จำนวนทั้งสิ้น 73 ตัวอย่าง ได้รับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จำนวน 30 ตัวอย่าง และสถานีตำรวจ จำนวน 43 ตัวอย่าง โดยแบ่งเป็นรูปแบบเม็ด จำนวน 3 ตัวอย่าง แคปซูล จำนวน 18 ตัวอย่าง ผง จำนวน 15 ตัวอย่าง และยาฉีดรูปแบบของเหลว จำนวน 37 ตัวอย่าง ตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาวด้วยวิธีที่พัฒนาขึ้น

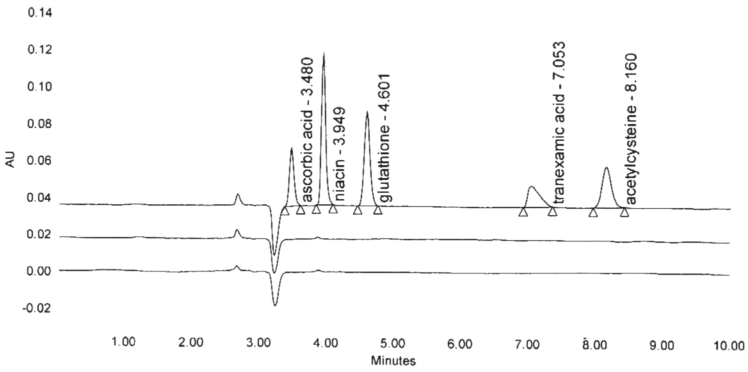
ผล

ผลการทดสอบความใช้ได้ของวิธีตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ของ HPLC ระบบที่ 1

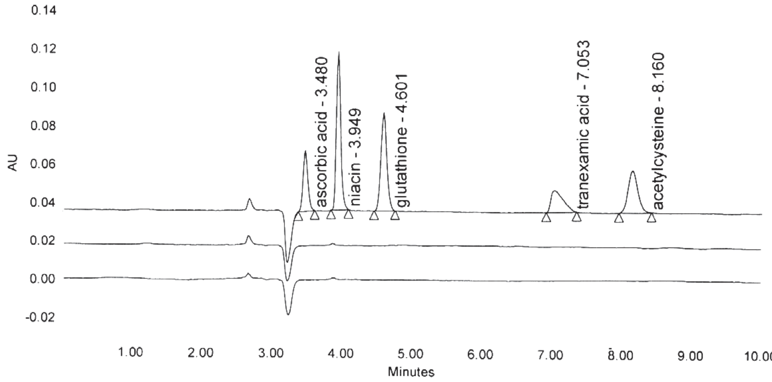
การทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธี (Specificity)

จากสภาวะ HPLC ระบบที่ 1 พบพีคของ ascorbic acid, niacin, glutathione, tranexamic acid และ acetylcysteine ในสารละลายมาตรฐานมีค่า retention time เป็น 3.469, 3.948, 4.592, 7.042 และ 8.140 นาที ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 2 และในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์มีค่า retention time เป็น 3.471, 3.941, 4.591, 7.039 และ 8.146 นาที ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 3 ทั้ง 5 พีคแยกกันอย่างสมบูรณ์ และทั้ง 5 พีค มีค่า resolution มากกว่า 2 แต่ละพีคในสารละลายมาตรฐานและสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ไม่พบการรบกวนจากน้ำบริสุทธิ์และองค์ประกอบอื่นในเมทริกซ์ โดยประเมินจากค่า peak purity พบว่าได้ purity flag เป็น No แสดงว่าแต่ละพีคเป็นสารบริสุทธิ์ (pure) ไม่ถูกรบกวนโดยสารอื่น ในน้ำบริสุทธิ์และสารละลายเมทริกซ์ไม่พบพีคใด ๆ ที่มี retention time ตรงกับพีคของสารมาตรฐาน ascorbic acid, niacin, glutathione, tranexamic acid และ acetylcysteine ดังแสดงในภาพที่ 2 และ 3 แสดงว่าน้ำบริสุทธิ์และสารละลายเมทริกซ์ไม่มีสารรบกวนพีคของสารมาตรฐาน และสเปกตรัมของสารมาตรฐานทั้ง 5 ชนิด ในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ได้ค่า PDA match flag เป็น No แสดงว่าสเปกตรัม

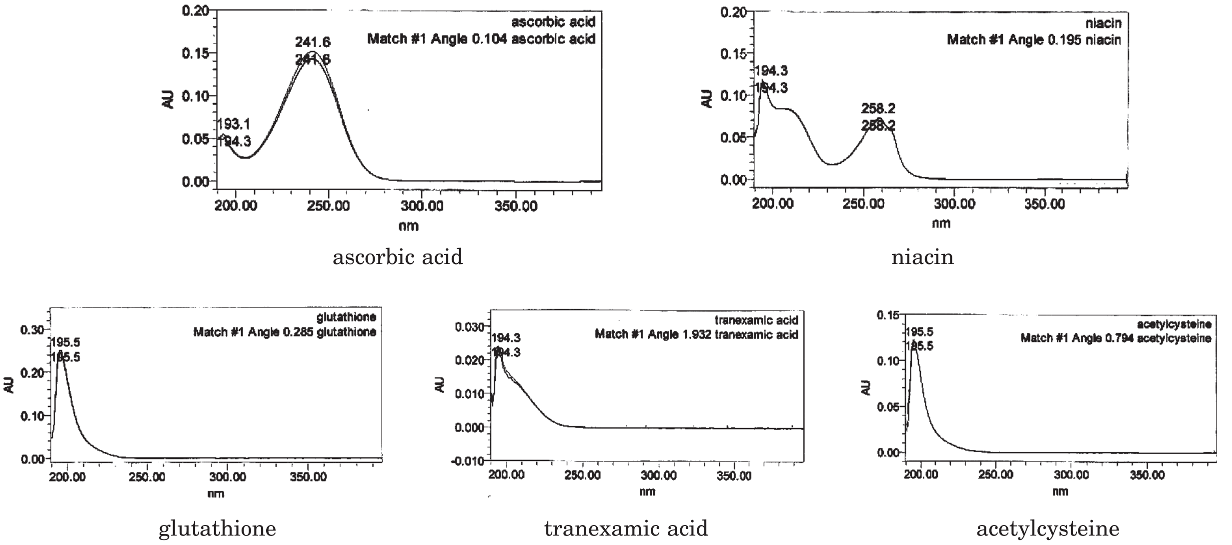
ของสารมาตรฐานทั้ง 5 ชนิด ในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ สอดคล้องกับในสารละลายมาตรฐาน ดังแสดงในภาพที่ 4 ตารางที่ 3 และตารางที่ 4



ภาพที่ 2 โครมาโทแกรมของสารละลายมาตรฐานเทียบกับน้ำบริสุทธิ์และสารละลายเมทริกซ์ในสภาวะ HPLC ระบบที่ 1



ภาพที่ 3 โครมาโทแกรมของสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์เทียบกับน้ำบริสุทธิ์และสารละลายเมทริกซ์ในสภาวะ HPLC ระบบที่ 1



ascorbic acid niacin

glutathione tranexamic acid acetylcysteine

ภาพที่ 4 สเปกตรัมของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐานในสภาวะ HPLC ระบบที่ 1

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบความจำเพาะเจาะจงในสารละลายมาตรฐานในสภาวะ HPLC ระบบที่ 1

Standard	RT	Rs	TF	Peak purity			Match plot		
				Purity angle	Purity threshold	Purity Flag	PDA match angle	PDA match threshold	PDA match Flag
Ascorbic acid	3.469	–	1.1	0.135	0.315	No	0.000	1.090	No
Niacin	3.948	3.8	1.3	0.290	0.448	No	0.000	1.165	No
Glutathione	4.592	4.7	1.1	0.338	0.628	No	0.000	1.298	No
Tranexamic acid	7.042	9.7	1.9	2.361	2.541	No	0.000	2.912	No
Acetylcysteine	8.140	3.7	1.0	0.698	1.065	No	0.000	1.697	No

ตารางที่ 4 ผลการทดสอบความจำเพาะเจาะจงในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ในสภาวะ HPLC ระบบที่ 1

Standard	RT	Rs	TF	Peak purity			Match plot		
				Purity angle	Purity threshold	Purity Flag	PDA match angle	PDA match threshold	PDA match Flag
Ascorbic acid	3.471	–	1.1	0.111	0.335	No	0.102	1.099	No
Niacin	3.941	3.8	1.3	0.356	0.540	No	0.189	1.201	No
Glutathione	4.591	4.6	1.1	0.493	0.893	No	0.283	1.411	No
Tranexamic acid	7.039	9.6	1.9	2.553	3.802	No	1.997	3.607	No
Acetylcysteine	8.146	3.7	1.0	1.160	1.594	No	0.628	1.947	No

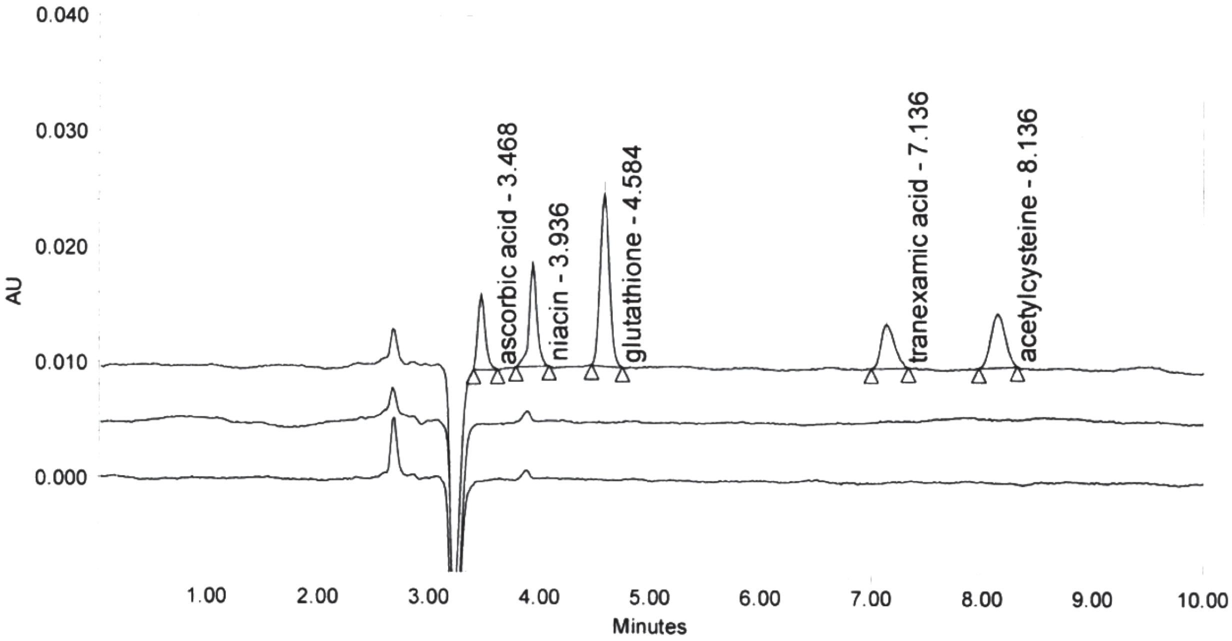
RT = Retention time, Rs = Resolution, TF = Tailing factor

การทดสอบขีดจำกัดของการตรวจพบ (Limit of Detection: LOD)

พบค่าขีดจำกัดของการตรวจพบของสารมาตรฐาน ascorbic acid, niacin, glutathione, tranexamic acid และ acetylcysteine ในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ที่ความเข้มข้น 0.10, 0.03, 0.48, 2.0 และ 0.12 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ให้พีคที่ชัดเจน ดังแสดงในภาพที่ 5 โดยให้อัตราส่วน signal to noise เป็น 20.75, 25.41, 46.87, 11.47 และ 14.61 ตามลำดับ และให้สเปกตรัมที่ชัดเจน สอดคล้องกับสเปกตรัมของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐาน

การทดสอบความทนของวิธี (Robustness)

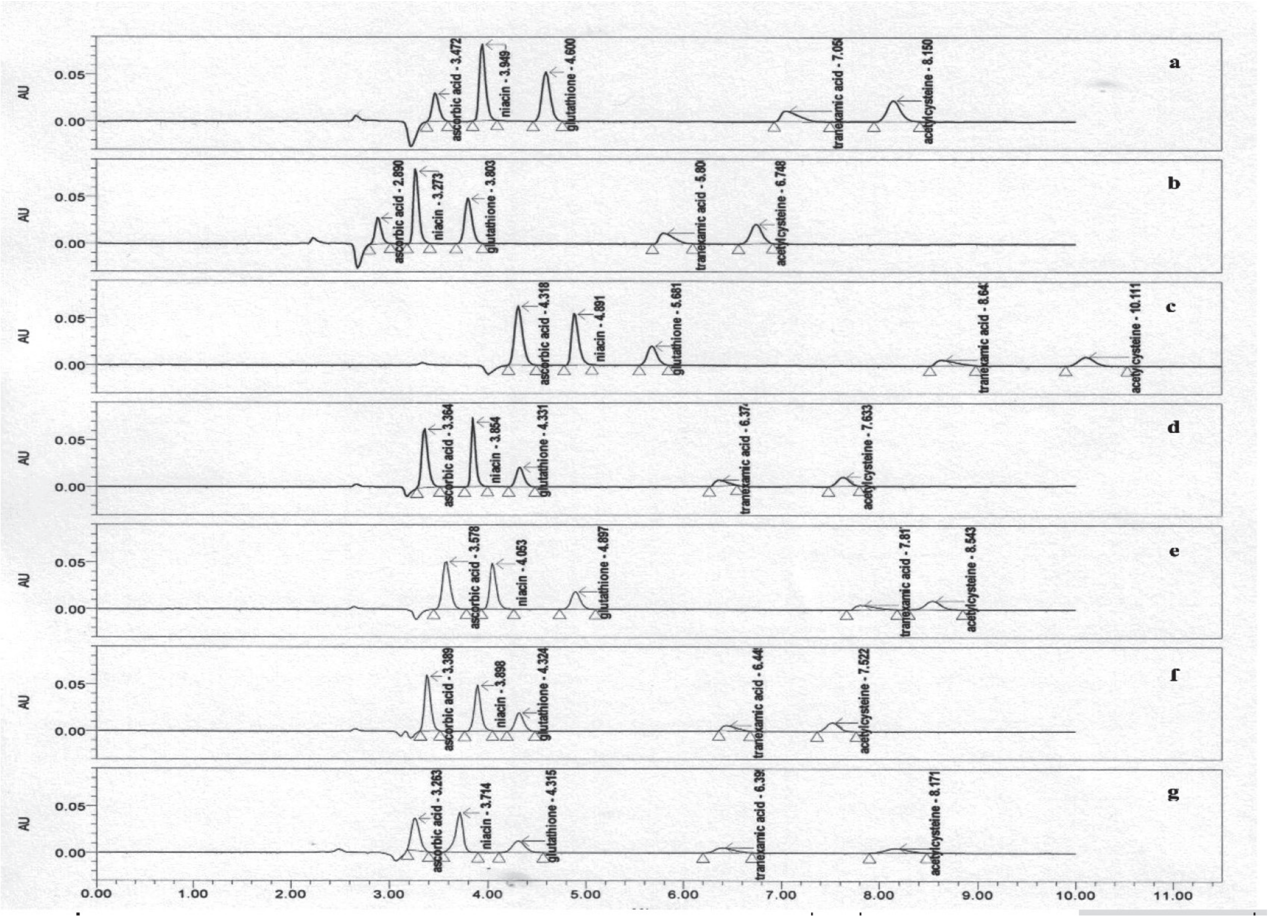
จากการเปลี่ยนสภาวะต่าง ๆ ทางโครมาโทกราฟี ได้แก่ คอลัมน์จากผู้ผลิตต่างกัน อุณหภูมิ อัตราการไหลของตัวพา และสัดส่วนของสารละลายตัวพา ดังแสดงในภาพที่ 6 ได้พารามิเตอร์ต่าง ๆ ได้แก่ resoluiton, retention time และ tailing factor ดังแสดงในตารางที่ 5



ภาพที่ 5 โครมาโทแกรมของการทดสอบขีดจำกัดของการตรวจพบของสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์เทียบกับน้ำบริสุทธิ์และสารละลายเมทริกซ์ในสภาวะ HPLC ระบบที่ 1

ตารางที่ 5 ผลการทดสอบความทนของวิธีในสภาวะ HPLC ระบบที่ 1

Chromatographic condition		Robustness														
		Ascorbic acid			Niacin			Glutathione			Tranexamic acid			Acetylcysteine		
		RT	Rs	TF	RT	Rs	TF	RT	Rs	TF	RT	Rs	TF	RT	Rs	TF
Column	Mightysil	3.469	–	1.1	3.941	3.8	1.3	4.592	4.7	1.1	7.042	9.7	1.9	8.140	3.7	1.0
	Gemini	3.265	–	1.2	3.721	3.1	0.9	4.337	3.3	1.1	6.460	7.2	1.4	8.210	4.6	1.0
Temp. (°C)	25	3.578	–	1.2	4.056	3.4	1.2	4.905	5.6	1.1	7.849	10.6	2.0	8.572	2.2	1.0
	30	3.469	–	1.1	3.941	3.8	1.3	4.592	4.7	1.1	7.042	9.7	1.9	8.140	3.7	1.0
	35	3.364	–	1.2	3.856	4.8	1.3	4.330	4.1	1.1	6.371	10.4	1.5	7.633	5.3	1.1
Flow rate (ml/min)	0.8	4.322	–	1.2	4.899	4.0	1.3	5.688	4.9	1.1	8.656	10.1	2.1	10.120	4.3	1.0
	1.0	3.469	–	1.1	3.941	3.8	1.3	4.592	4.7	1.1	7.042	9.7	1.9	8.140	3.7	1.0
	1.2	2.886	–	0.8	3.268	1.4	1.3	3.798	4.3	1.1	5.796	11.1	1.4	6.741	4.3	1.1
TFA: ACN: MeOH	95:1:4	3.387	–	1.2	3.896	4.2	1.1	4.325	3.1	1.1	6.453	10.9	1.4	7.522	4.6	1.1
	97:2:1	3.469	–	1.1	3.941	3.8	1.3	4.592	4.7	1.1	7.042	9.7	1.9	8.140	3.7	1.0

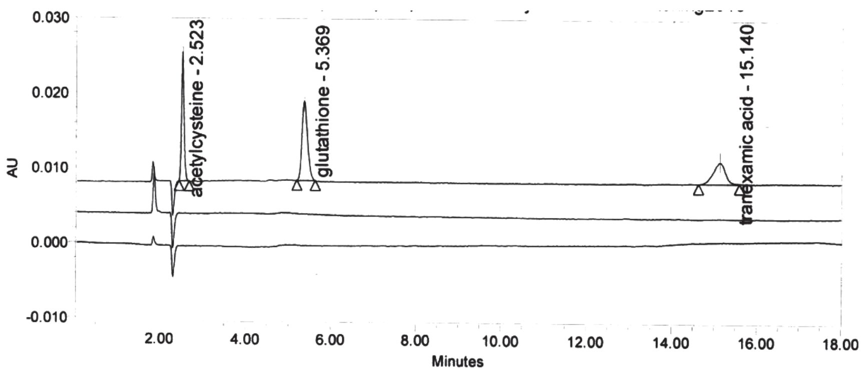


ภาพที่ 6 โครมาโทแกรมของสารละลายมาตรฐานในสภาวะต่าง ๆ ที่เปลี่ยนไปจากสภาวะ HPLC ระบบที่ 1 [a: สภาวะดั้งเดิม, b: คอลัมน์จากผู้ผลิตต่างกัน, c: อุณหภูมิ 25 °C, d: อุณหภูมิ 35 °C, e: อัตราการไหล 0.8 มิลลิลิตรต่อนาที, f: อัตราการไหล 1.2 มิลลิลิตรต่อนาที และ g: 0.05% trifluoroacetic acid: acetonitrile: methanol (95: 1: 4)]

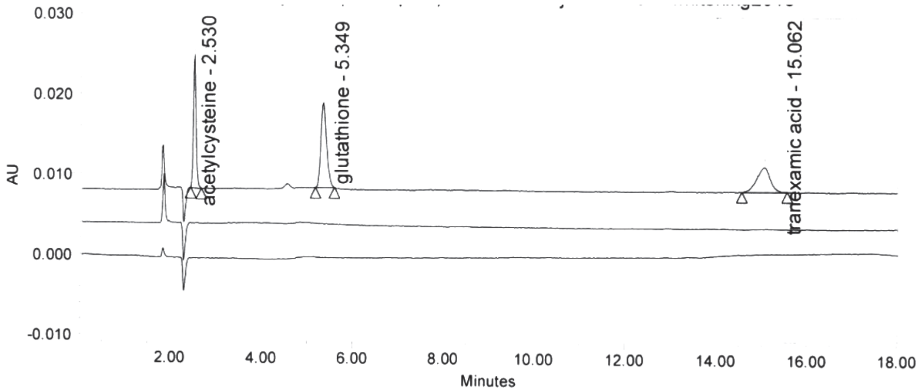
ผลการทดสอบความใช้ได้ของวิธีตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ของ HPLC ระบบที่ 2

การทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธี (Specificity)

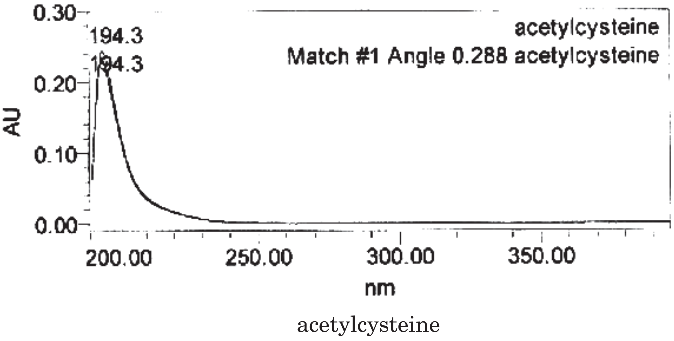
จากสภาวะ HPLC ระบบที่ 2 พบพีคของ acetylcysteine, glutathione และ tranexamic acid ในสารละลายมาตรฐานมี retention time เป็น 2.526, 5.364 และ 15.110 นาที ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 7 และในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์มี retention time เป็น 2.526, 5.349 และ 15.068 นาที ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 8 โดยจะเห็นว่าพีคของสารมาตรฐานทั้ง 3 ตัว แยกจากกันอย่างสมบูรณ์ และทั้ง 3 พีค มีค่า resolution มากกว่า 2 แต่ละพีคในสารละลายมาตรฐานและสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ไม่พบการรบกวนจากน้ำบริสุทธิ์และองค์ประกอบอื่นในเมทริกซ์ โดยประเมินจากค่า peak purity พบว่าได้ purity flag เป็น No แสดงว่าแต่ละพีคเป็นสารบริสุทธิ์ (pure) ไม่ถูกรบกวนโดยสารอื่น ในน้ำบริสุทธิ์และสารละลายเมทริกซ์ไม่พบพีคใด ๆ ที่มี retention time ตรงกับพีคของสารมาตรฐาน acetylcysteine, glutathione และ tranexamic acid ดังแสดงในภาพที่ 7 และ 8 แสดงว่าน้ำบริสุทธิ์และสารละลายเมทริกซ์ไม่มีสารรบกวนพีคของสารมาตรฐาน และสเปกตรัมของสารมาตรฐานทั้ง 3 ชนิดในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ได้ค่า PDA Match flag เป็น No แสดงว่าสเปกตรัมของสารมาตรฐานทั้ง 3 ชนิดในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ สอดคล้องกับในสารละลายมาตรฐาน ดังแสดงในภาพที่ 9 ตารางที่ 6 และตารางที่ 7



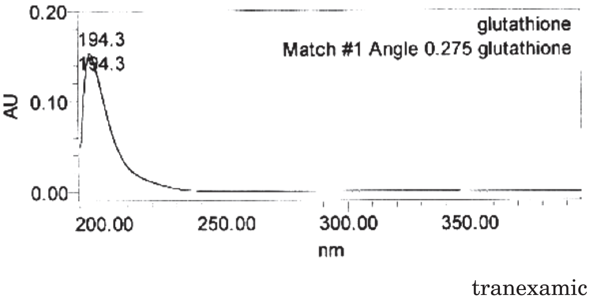
ภาพที่ 7 โครมาโทแกรมของสารละลายมาตรฐานเทียบกับน้ำบริสุทธิ์และสารละลายเมทริกซ์ในสภาวะ HPLC ระบบที่ 2



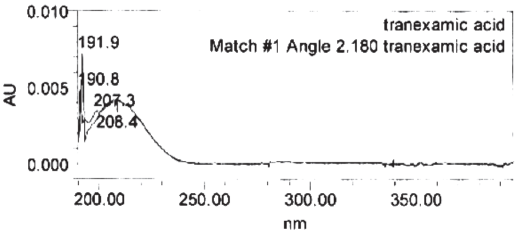
ภาพที่ 8 โครมาโทแกรมของสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์เทียบกับน้ำบริสุทธิ์และสารละลายเมทริกซ์ในสภาวะ HPLC ระบบที่ 2



acetylcysteine



tranexamic acid



glutathione

ภาพที่ 9 สเปกตรัมของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐานในสภาวะ HPLC ระบบ 2

ตารางที่ 6 ผลการทดสอบความจำเพาะเจาะจงในสารละลายมาตรฐานในสภาวะ HPLC ระบบที่ 2

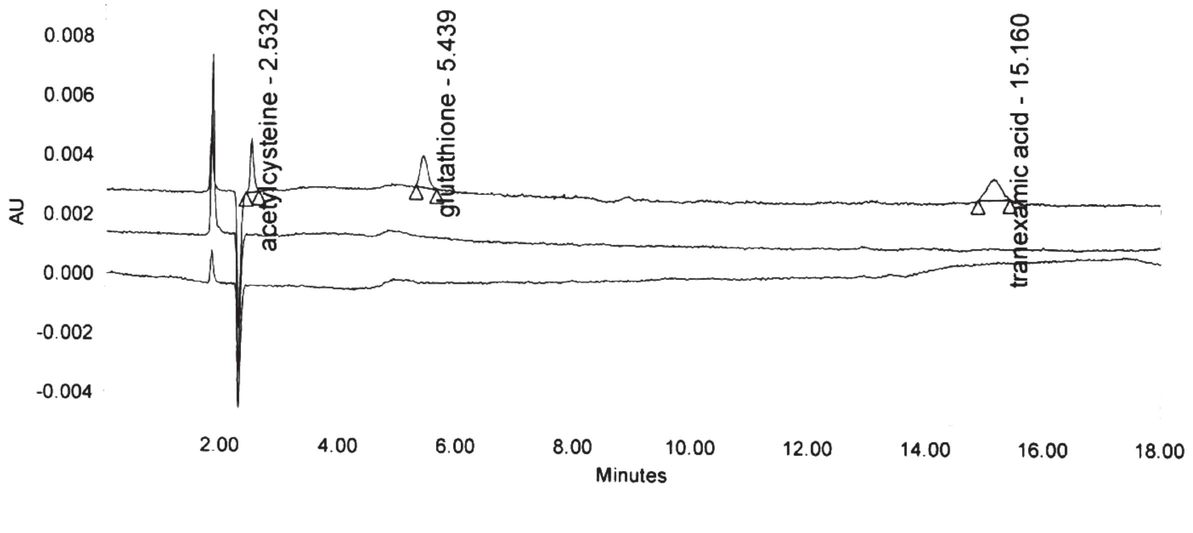
Standard	RT	Rs	TF	Peak purity			Match plot		
				Purity angle	Purity threshold	Purity Flag	PDA match angle	PDA match threshold	PDA match Flag
Acetylcysteine	2.526	-	1.2	0.544	0.567	No	0.000	1.234	No
Glutathione	5.364	15.8	1.3	0.406	0.636	No	0.000	1.330	No
Tranexamic acid	15.10	26.6	0.9	3.958	3.999	No	2.457	4.661	No

ตารางที่ 7 ผลการทดสอบความจำเพาะเจาะจงในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ในสภาวะ HPLC ระบบที่ 2

Standard in matrix	RT	Rs	TF	Peak purity			Match plot		
				Purity angle	Purity threshold	Purity Flag	PDA match angle	PDA match threshold	PDA match Flag
Acetylcysteine	2.526	-	1.2	0.429	0.564	No	0.285	1.228	No
Glutathione	5.349	15.8	1.3	0.410	0.571	No	0.287	1.310	No
Tranexamic acid	15.068	30.4	0.9	3.577	3.602	No	4.565	4.661	No

การทดสอบขีดจำกัดของการตรวจพบ (Limit of Detection: LOD)

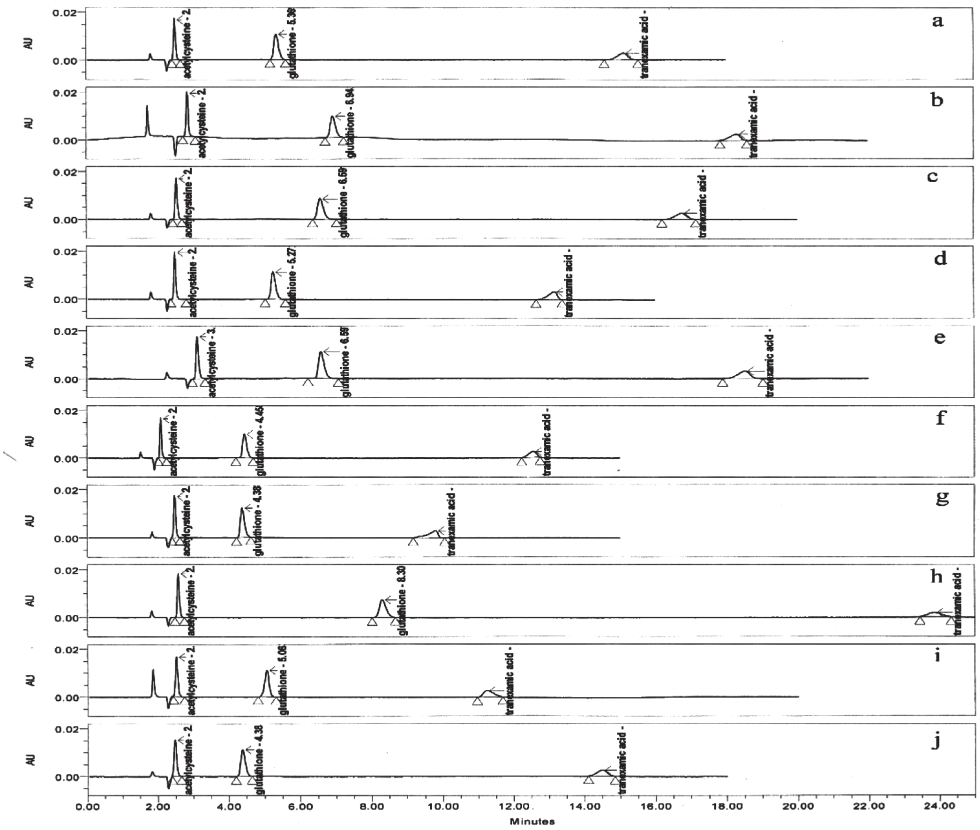
พบค่าขีดจำกัดของการตรวจพบของสารมาตรฐาน acetylcysteine, glutathione และ tranexamic acid ในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ที่ความเข้มข้น 0.12, 0.16 และ 2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ให้พีคที่ชัดเจน ดังแสดงในภาพที่ 10 โดยให้อัตราส่วน signal to noise เป็น 17.58, 11.01 และ 7.13 ตามลำดับ และให้สเปกตรัมที่ชัดเจน สอดคล้องกับสเปกตรัมของสารมาตรฐานในสารละลายมาตรฐาน



ภาพที่ 10 โครมาโทแกรมของการทดสอบขีดจำกัดของการตรวจพบของสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์เทียบกับน้ำบริสุทธิ์และสารละลายเมทริกซ์ในสภาวะ HPLC ระบบที่ 2

การทดสอบความทนของวิธี (Robustness)

จากการเปลี่ยนสภาวะต่างๆ ทางโครมาโทกราฟี ได้แก่ คอลัมน์จากผู้ผลิตต่างกัน อุณหภูมิ อัตราการไหลของสารละลายตัวพา สัดส่วนของสารละลายตัวพา และความเป็นกรด-ด่างของบัฟเฟอร์ ดังแสดงในภาพที่ 11 ได้ค่า resoluiton, retention time และ tailing factor ดังแสดงในตารางที่ 8



ภาพที่ 11 โครมาโทแกรมของสารละลายมาตรฐานในสภาวะต่างๆ ที่เปลี่ยนไปจาก HPLC ระบบที่ 2 [a: สภาวะดั้งเดิม, b: คอลัมน์จากผู้ผลิตต่างกัน, c: อุณหภูมิ 25 °C, d: อุณหภูมิ 35 °C, e: อัตราการไหล 0.8 มิลลิลิตรต่อนาที, f: อัตราการไหล 1.2 มิลลิลิตรต่อนาที, g: buffer pH 2.5: methanol (40 : 60), h: buffer pH 2.5: methanol (50 : 50), i: buffer pH 2.3 และ j: buffer pH 2.7]

ผลการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาวในปีงบประมาณ 2562

ผลการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาวในตัวอย่างยาฉีดและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่อ้างว่าช่วยทำให้ผิวขาวในปีงบประมาณ 2562 ตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธีที่พัฒนาขึ้น พบว่าในตัวอย่างยาฉีดรูปแบบของเหลวที่พบในสถานเสริมความงามและในท้องตลาด จำนวน 37 ตัวอย่าง ตรวจพบสารช่วยทำให้ผิวขาว จำนวน 11 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 29.7 โดยตรวจพบ tranexamic acid จำนวน 4 ตัวอย่าง (ร้อยละ 10.8) glutathione จำนวน 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.4) ascorbic acid จำนวน 4 ตัวอย่าง (ร้อยละ 10.8) และ niacin จำนวน 1 ตัวอย่าง (ตรวจพบในตัวอย่าง vitamin B complex injection) (ร้อยละ 3.7) และในตัวอย่างผลิตภัณฑ์เสริมอาหารทั้งรูปแบบผง เม็ด และแคปซูลในท้องตลาด จำนวนทั้งสิ้น 36 ตัวอย่าง ตรวจพบสารช่วยทำให้ผิวขาว จำนวน 11 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 30.5 โดยตรวจพบ tranexamic acid จำนวน 1 ตัวอย่าง (ร้อยละ 2.8) glutathione จำนวน 4 ตัวอย่าง (ร้อยละ 11.1) ascorbic acid จำนวน 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.6) ตรวจพบ glutathione ผสม ascorbic acid จำนวน 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.6) และ glutathione ผสม acetylcysteine จำนวน 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.6)

ตารางที่ 8 ผลการทดสอบความทนของวิธีในสภาวะ HPLC ระบบที่ 2

Chromatographic condition		Robustness								
		Acetylcysteine			Glutathione			Tranexamic acid		
		RT	Rs	TF	RT	Rs	TF	RT	Rs	TF
Column	Zorbax Eclipse	2.526	-	1.2	5.364	15.8	1.3	15.110	26.6	0.9
	CAPCELL PAK	2.873	-	1.2	6.926	21.0	1.3	18.257	26.5	0.8
Temp. (°C)	25	2.564	-	1.2	6.592	19.0	1.3	16.777	22.8	0.9
	30	2.526	-	1.2	5.364	15.8	1.3	15.110	26.6	0.9
	35	2.511	-	1.2	5.241	16.1	1.3	13.088	22.2	0.8
Flow rate (ml/min)	0.8	3.140	-	1.3	6.605	16.1	1.3	18.543	25.9	0.8
	1.0	2.526	-	1.2	5.364	15.8	1.3	15.110	26.6	0.9
	1.2	2.103	-	1.2	4.463	15.4	1.3	12.582	25.6	0.9
Buffer pH 2.5 : MeOH	40 : 60	2.491	-	1.2	4.388	11.5	1.3	9.809	15.9	0.7
	45 : 55	2.526	-	1.2	5.364	15.8	1.3	15.110	26.6	0.9
	50 : 50	2.585	-	1.2	8.321	24.6	1.2	23.921	27.8	1.0
pH Buffer	2.3	2.523	-	1.2	5.060	14.3	1.0	11.243	15.9	1.4
	2.5	2.526	-	1.2	5.364	15.8	1.3	15.110	26.6	0.9
	2.7	2.483	-	1.2	4.388	9.9	1.2	14.534	25.4	0.9

วิจารณ์

การทดสอบความใช้ได้ของวิธีตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยทำให้ผิวขาวทั้ง 5 ชนิด ในยาฉีดและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ได้แก่ tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin ด้วยเทคนิค HPLC มี 2 ระบบ โดย HPLC ระบบที่ 1 ใช้ในการแยกสารช่วยให้ผิวขาวทั้ง 5 ชนิด โดยในการพัฒนาวิธีตรวจเอกลักษณ์ระบบที่ 1 ได้ดัดแปลงวิธีมาจาก Kiran R. Patil และคณะ[26] ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญของ tranexamic acid capsules โดยดัดแปลงชนิดคอลัมน์เป็น C18 เพื่อให้สามารถแยกสารได้ทั้ง 5 ชนิด เนื่องจากคอลัมน์ C18 สามารถใช้แยกสารได้หลากหลายตั้งแต่สารที่มีคุณสมบัติ polar จนถึง nonpolar โดยคอลัมน์ชนิด C18 มีความยาวของสายโซ่ alkyl ที่มากกว่าคอลัมน์ชนิด C8 ทำให้สาร non polar อยู่ในคอลัมน์ได้นานกว่า ในกรณีที่ต้องการแยกสารที่มีคุณสมบัติที่แตกต่างกันนั้น เราสามารถเลือกใช้สารละลายตัวพาที่เฉพาะเจาะจงกับสารที่ต้องการแยกได้ ซึ่งคอลัมน์ชนิด C18 สามารถใช้กับสารละลายตัวพาได้หลากหลายกว่า นอกจากนี้จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าวิธีตรวจวิเคราะห์ของสารแต่ละตัวทั้ง 5 ชนิด ส่วนใหญ่ใช้คอลัมน์ชนิด C18 และ C8 จึงเลือกใช้คอลัมน์ชนิด C18 เพื่อใช้ในการแยกสารทั้ง 5 ชนิด จากนั้นจึงทำการปรับเพิ่มสัดส่วนของสารละลายตัวพาในส่วน aqueous phase เพื่อให้ทุกพีคแยกกันอย่างสมบูรณ์ และเพิ่มอัตราการไหลเพื่อลด run time และให้ทุกพีคมีรูปร่างที่สวยงาม ทำให้สามารถแยกสารได้ทั้ง 5 ชนิด ซึ่ง HPLC ระบบที่ 1 ประกอบไปด้วย คอลัมน์ชนิด Mightysil C18 ขนาด 4.6 × 250 มิลลิเมตร ขนาดอนุภาค 5 ไมโครเมตร สารละลายตัวพา ประกอบด้วย ส่วนผสมของ 0.05% trifluoroacetic acid, acetonitrile และ methanol ในอัตราส่วน 97: 2: 1 โดยปริมาตร อัตราการไหลของสารละลายตัวพา 1 มิลลิลิตรต่อนาที ตรวจวัดด้วย PDA detector ที่ความยาวคลื่น 190-400 นาโนเมตร พบว่าสามารถใช้แยกสารทั้ง 5 ชนิดได้

อย่างสมบูรณ์ภายในเวลา 10 นาที โดยมีค่า retention time ของ ascorbic acid, niacin, glutathione, tranexamic acid และ acetylcysteine ที่ 3.469, 3.948, 4.592, 7.042 และ 8.140 นาที ตามลำดับ แต่ละสารให้ค่า retention time ใกล้เคียงกันทั้งในสารละลายมาตรฐานและสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ โดยทั้ง 5 พีค แยกกันอย่างสมบูรณ์ มีค่า resolution มากกว่า 2 แต่ละพีคในสารละลายมาตรฐานและสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ไม่พบการรบกวนจากน้ำบริสุทธิ์และองค์ประกอบอื่นในเมทริกซ์ และสเปกตรัมของสารมาตรฐานทั้ง 5 ชนิด ในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์สอดคล้องกับในสารละลายมาตรฐาน แสดงให้เห็นว่าวิธีการพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วย HPLC ระบบที่ 1 มีความจำเพาะเจาะจง (Specificity) และเมื่อทดสอบความทนของวิธี (Robustness) ด้วยการเปลี่ยนแปลงสภาวะทางโครมาโทกราฟีต่าง ๆ ได้แก่ คอลัมน์จากผู้ผลิตต่างกัน อุณหภูมิ อัตราการไหลของสารละลายตัวพา และสัดส่วนของสารละลายตัวพา พบว่าการเปลี่ยนแปลงในทุกสภาวะ พีคของสารทั้ง 5 ชนิด ยังคงแยกกันได้อย่างสมบูรณ์ ให้ค่า retention time ที่เปลี่ยนแปลงไปเพียงเล็กน้อยเท่านั้น แต่ลำดับการออกของแต่ละพีคที่แสดงในโครมาโตแกรมยังคงเดิม และสารทั้ง 5 ชนิด แสดงสัญญาณปรากฏในโครมาโตแกรมภายใน 10 นาที

เนื่องจากสเปกตรัมของสาร acetylcysteine, glutathione และ tranexamic acid ดังแสดงในตารางที่ 2 มีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดใกล้เคียงกับค่า UV cutoff ของ solvent ได้แก่ methanol และ acetonitile ซึ่งเป็นส่วนประกอบในสารละลายตัวพา เป็นสเปกตรัมที่ไม่มีความจำเพาะเจาะจง จึงต้องยืนยันผลการตรวจเอกลักษณ์ของสาร 3 ตัวนี้เพิ่มเติม โดยผู้วิจัยเลือกใช้เทคนิค HPLC ระบบที่ 2 ซึ่งดัดแปลงมาจากวิธีวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญของ tranexamic acid ของตำราฟาร์มาโคเปียของประเทศญี่ปุ่น ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 17[27] มาปรับใช้เพื่อแยกสาร 3 ชนิดในคราวเดียวกัน เลือกใช้ sodium lauryl sulfate ซึ่งเป็น strong ion-pairing reagent ในการเตรียมบัฟเฟอร์ของสารละลายตัวพา ซึ่งอ้างอิงจากวิธีของตำราฟาร์มาโคเปียของประเทศญี่ปุ่น ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 17[27] เนื่องจาก sodium lauryl sulfate เหมาะกับโครงสร้างของสารที่ต้องการแยก เพราะเป็น amphoteric compounds เช่นเดียวกับสารทั้ง 3 ชนิด พบว่าสามารถแยกพีคของสารทั้ง 3 ชนิดได้ และให้รูปร่างพีคที่สวยงาม จากนั้นจึงปรับสัดส่วนสารละลายตัวพาเพื่อให้ทั้ง 3 พีค แยกกันโดยสมบูรณ์ และ run time ไม่มากกว่า 20 นาที นอกจากนี้การทดสอบความใช้ได้ของวิธีตรวจเอกลักษณ์ด้วย HPLC ระบบที่ 2 ยังพบว่า sodium lauryl sulfate ไม่กระทบต่อผลการตรวจวิเคราะห์ โดย HPLC ระบบที่ 2 ใช้คอลัมน์ชนิด Zorbax Eclipse XDB C18 ขนาด 4.6 x 250 มิลลิเมตร ขนาดอนุภาค 5 ไมโครเมตร สารละลายตัวพา ประกอบด้วย ส่วนผสมของบัฟเฟอร์ pH 2.5 และ methanol ในอัตราส่วน 45 : 55 โดยปริมาตร อัตราการไหลของตัวพา 1 มิลลิลิตรต่อนาที ตรวจวัดด้วย PDA detector ที่ความยาวคลื่น 190-400 นาโนเมตร ค่า retention time ของสาร acetylcysteine, glutathione และ tranexamic acid ปรากฏที่ 2.526, 5.364 และ 15.110 นาที ตามลำดับ โดยในสารละลายมาตรฐานและสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ พบว่าทั้ง 3 พีคสามารถแยกจากกันอย่างสมบูรณ์ และมีค่า resolution มากกว่า 2 แต่ละพีคในสารละลายมาตรฐานและสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์ ไม่พบการรบกวนจากน้ำบริสุทธิ์และองค์ประกอบอื่นในเมทริกซ์ และสเปกตรัมของสารมาตรฐานทั้ง 3 ชนิด ในสารละลายมาตรฐานในเมทริกซ์สอดคล้องกับในสารละลายมาตรฐาน แสดงให้เห็นว่าวิธีการพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วย HPLC ระบบที่ 2 มีความจำเพาะเจาะจง (Specificity) เมื่อทดสอบความทนของวิธี (Robustness) ด้วยการเปลี่ยนแปลงสภาวะทางโครมาโทกราฟีต่าง ๆ ได้แก่ คอลัมน์จากผู้ผลิตต่างกัน อุณหภูมิ อัตราการไหลของตัวพา สัดส่วนของสารละลายตัวพาและความเป็นกรด-ด่างของบัฟเฟอร์ พบว่าทุกสภาวะไม่ส่งผลต่อความสามารถในการแยกของพีค โดยพบว่าทุกสภาวะสามารถแยกทั้ง 3 พีคได้อย่างสมบูรณ์ โดยมีรูปร่างของพีค หรือค่า tailing factor ใกล้เคียงกับสภาวะตั้งต้น ยกเว้นการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนสารละลายตัวพา พบว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลง retention time ของสารแต่ละชนิดต่างกัน โดยหากเพิ่มสัดส่วนของ methanol ในสารละลายตัวพามีผลต่อการลด polarity ของสารละลายตัวพา ทำให้สารมี retention time ลดลง อย่างไรก็ตาม HPLC ระบบที่ 2 ยังคงสามารถแยกสาร acetylcysteine, glutathione และ tranexamic acid เพื่อใช้ยืนยันการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ของ HPLC ระบบที่ 1 ได้ เนื่องจาก

ข้อสำคัญของการพิสูจน์เอกลักษณ์ คือ การยืนยันเปรียบเทียบค่า retention time ของสัญญาณพีคของสารที่ต้องการจะตรวจพิสูจน์ในสารละลายตัวอย่างและสารมาตรฐานที่ใช้เทียบ นอกเหนือไปจากการเปรียบเทียบสเปกตรัมของสารในกรณีที่ต้องการตรวจพิสูจน์สารที่มีค่าการดูดกลืนแสงในช่วง UV cutoff ของ methanol และ acetonitile และไม่สามารถแสดงสัญญาณในรูปสเปกตรัมที่มีลักษณะจำเพาะเจาะจงได้ หากต้องการความสม่ำเสมอของการแสดงสัญญาณของพีค tranexamic acid ในรูปค่า retention time ต้องพึงระวังทั้งในเรื่องสัดส่วนของสารละลายตัวพา เนื่องจากสัดส่วนของสารละลายตัวพาที่เปลี่ยนไปมีผลต่อ retention time ของ tranexamic acid ค่อนข้างมาก

จากผลการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ตัวอย่างที่อ้างว่าช่วยทำให้ผิวขาวที่ได้รับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและสถานีตำรวจ ในปีงบประมาณ 2562 ทั้งรูปแบบยาฉีดและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร พบว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่อ้างว่าช่วยทำให้ผิวขาว ตรวจพบสารช่วยทำให้ผิวขาวจากวิธีที่พัฒนาขึ้นคิดเป็นร้อยละ 29.7 โดยพบ tranexamic acid และ ascorbic acid มากที่สุด (ร้อยละ 10.8) รองลงมาเป็น glutathione (ร้อยละ 5.4) ซึ่งผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่อ้างว่าช่วยให้ผิวขาวในปัจจุบันนั้นหาซื้อได้ง่ายตามอินเทอร์เน็ต ไม่ว่าจะเป็น tranexamic acid, ascorbic acid หรือ glutathione ทั้งรูปแบบยาเดี่ยวและแบบผสม สารช่วยให้ผิวขาวตัวอื่น เช่น collagen, coenzyme Q10, placenta, hesperidin ซึ่งการที่ผู้บริโภคซื้อมาฉีดเอง หรือฉีดตามคลินิกเถื่อนถือว่าอันตรายมาก หากเกิดอาการแพ้อาจทำให้ช็อคความดันต่ำ หลอดลมตีบ และเสียชีวิตได้ เนื่องจากเป็นการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรืออาจเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดจากการใช้เข็มฉีดยาที่ไม่สะอาด ในกรณี tranexamic acid ก็มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เป็นอันตรายต่อชีวิตได้เช่นกัน ส่วนผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่อ้างว่าช่วยทำให้ผิวขาว ตรวจพบสารช่วยทำให้ผิวขาวจากวิธีที่พัฒนาขึ้นคิดเป็นร้อยละ 30.5 โดยตรวจพบ glutathione มากที่สุด (ร้อยละ 11.1) รองลงมาเป็น ascorbic acid, glutathione ผสม ascorbic acid และ glutathione ผสม acetylcysteine (ร้อยละ 5.6) โดย glutathione นั้นสามารถใส่ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารได้ไม่มากกว่า 250 มิลลิกรัม จึงนิยมใส่ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ซึ่งมักใส่ร่วมกับสารที่อ้างว่าช่วยทำให้ผิวขาวตัวอื่นด้วย ได้แก่ collagen, astaxanthine, grape seed oil, pine bark เป็นต้น หรือแม้แต่ใส่ร่วมกับ ascorbic acid หรือ acetylcysteine ดังในตัวอย่างที่ตรวจพบ นอกจากนี้ยังตรวจพบ tranexamic acid (ร้อยละ 2.8) อีกด้วย ในกรณีตรวจพบ tranexamic acid และ acetylcysteine ถือว่าผิดกฎหมายเนื่องจากเป็นยาอันตราย

สรุป

การพัฒนาวิธีตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารช่วยให้ผิวขาว 5 ชนิด ในยาฉีดและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารด้วยเทคนิค HPLC ทั้ง 2 ระบบ ได้ผ่านการทดสอบความใช้ได้ของวิธีในหัวข้อความจำเพาะเจาะจง ขีดจำกัดของการตรวจพบ และความทนของวิธี โดย HPLC ระบบที่ 1 พบว่าสามารถตรวจพิสูจน์สารช่วยทำให้ผิวขาว 5 ชนิด ได้แก่ tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid และ niacin ในระดับขีดจำกัดของการตรวจพบที่ 2.0, 0.48, 0.12, 0.10 และ 0.03 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ และ HPLC ระบบที่ 2 พบว่าสามารถใช้เพื่อยืนยันผลการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารช่วยให้ผิวขาว 3 ชนิด ซึ่งมีค่าการดูดกลืนแสงในช่วงค่า UV cutoff ของ methanol และ acetonitile โดยจัดเป็นรูปแบบของสเปกตรัมที่ไม่มีความจำเพาะเจาะจง ได้แก่ tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine ในระดับขีดจำกัดของการตรวจพบที่ 2.0, 0.16 และ 0.12 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ในปีงบประมาณ 2562 มีตัวอย่างยาฉีดและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่อ้างว่าช่วยทำให้ผิวขาว จำนวน 73 ตัวอย่าง ตรวจพบสารช่วยทำให้ผิวขาว จำนวน 22 ตัวอย่าง (30.1%) โดยผู้วิจัยได้ใช้วิธีที่พัฒนาขึ้นทำการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ตัวอย่างเหล่านี้ จากเดิมวิธีที่ใช้ตรวจวิเคราะห์สามารถตรวจได้ครั้งละ 1-2 ชนิด ใช้เวลา 2-3 วัน ยังไม่รวมเวลาในการยืนยันผลอีก 1 ระบบ กรณีตรวจพบ tranexamic acid, glutathione และ acetylcysteine แต่วิธีที่พัฒนาขึ้นสามารถตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์สารทั้ง 5 ชนิด ได้ด้วยความรวดเร็ว ช่วยประหยัดเวลาและค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์ สามารถ

นำมาใช้ประโยชน์ในงานตรวจเอกลักษณ์ในยาอรรถคดี หรือในการตรวจยาฉีดหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ช่วยทำให้ผิวขาวในท้องตลาดว่ามีสารที่ผิดกฎหมายหรืออันตรายอยู่หรือไม่ เพื่อเป็นการเฝ้าระวังภัยสุขภาพแก่ผู้บริโภค ถือเป็นการพัฒนางานประจำสู่งานวิจัย (Routine to Research) ซึ่งสามารถนำมาใช้ในงานประจำได้จริง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการสำนักยาและวัตถุเสพติด สำหรับคำแนะนำ ข้อเสนอแนะทางวิชาการ และให้การสนับสนุนให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. ประไพพิศ อินเสน. การยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานินจากพืชกลุ่มเบอร์รี่ไทย. ว วิชาการมหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเชีย ฉบับวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี 2561; 12(2): 69-82.
2. Chemical Book. Tranexamic acid. [online]. 1967; [cited 2021 Mar 20]; [4 screens]. Available from: URL: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB1117189.htm.
3. Sadako N. Treatment of melasma with tranexamic acid. The Clin Rep 1979; 13: 3129-31.
4. Dashore S, Mishra K. Tranexamic acid in melasma: Why and how? Indian J Drugs Dermatol 2017; 3(2): 61-3.
5. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. ทรานซามิน (transamin) กับผิวขาว ...จริงหรือไม่?. [ออนไลน์]. 2554; [สืบค้น 28 พ.ย. 2560]; [2 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://pharmacy.mahidol.ac.th/en/knowledge/article/38/ทรานซามิน-transamin-กับผิวขาว-จริงหรือ.
6. Chemical Book. Glutathione. [online]. 2019; [cited 2021 Mar 20]; [7 screens]. Available from: URL: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB6320803.htm.
7. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. กลูต้าไธโอน (glutathione) ทำให้ขาวจริงหรือ?. [ออนไลน์]. 2553; [สืบค้น 28 พ.ย. 2560]; [1 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/6/กลูต้าไธโอน-glutathione-ทำให้ขาวจริงหรือ.
8. Villarama CD, Maibach HI. Glutathione as a depigmenting agent: an overview. Int J Cosmet Sci 2005; 27(3): 147-53.
9. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. กลูต้าไธโอน ตอนที่ 2 : ยาฉีด ยากิน และยาทา. [ออนไลน์]. 2556; [สืบค้น 28 พ.ย. 2560]; [3 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/139/กลูต้าไธโอน-glutathione-ตอนที่2-ยาฉีด-ยากิน-และยาทา.
10. Chemical Book. N-Acetyl-L-cysteine. [online]. 2019; [cited 2021 Mar 20]; [5 screens]. Available from: URL: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB2127503.htm.
11. DRUGBANK Online. Acetylcysteine. [online]. [cited 2020 Oct 8]; [1 screen]. Available from: URL: http://go.drugbank.com/drugs/DB06151.
12. Adil M, Amin SS, Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2018; 84(6): 652-9.
13. Malathi M, Thappa DM. Systemic skin whitening/lightening agents: What is evidence? Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013; 79(6): 842-6.

14. Chemical Book. L(+)-Ascorbic acid. [online]. 2019; [cited 2021 Mar 20]; [6 screens]. Available from: URL: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB7853704.htm.
15. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The role of vitamin C in skin health. Nutrients 2017; 9(8): 866. (27 pages).
16. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. Indian J Dermatol 2009; 54(4): 303-9.
17. Chemical Book. Nicotinic acid. [online]. 2017; [cited 2021 Mar 20]; [5 screens]. Available from: URL: https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiescb0276607_EN.htm.
18. National Library of Medicine. Nicotinic acid. [online]. 2004; [cited 2017 Nov 28]; [1 screen]. Available from: URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicotinic-acid.
19. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ ฉบับที่ 35. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 125 ตอนพิเศษ 173 ง (วันที่ 5 พฤศจิกายน 2551). หน้า 20.
20. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง ข้อกำหนดการใช้ส่วนประกอบที่สำคัญของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดกรดอะมิโน. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 123 ตอนพิเศษ 111 ง (วันที่ 18 ตุลาคม 2549). หน้า 15.
21. ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล. Antidotes (ยาต้านพิษ): N-acetylcysteine (NAC). [ออนไลน์]. [สืบค้น 15 มี.ค. 2564]; [1 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://med.mahidol.ac.th/poisoncenter/th/anti-cov/Nac.
22. MIMS. Ascorbic acid. [online]. [cited 2021 Mar 15]; [1 screen]. Available from: URL: https://www.mims.com/thailand/drug/info/ascorbic%20acid?mtype=generic.
23. Drugs.com. Niacin. [online]. 2018; [cited 2021 Mar 15]; [33 screens]. Available from: URL: https://www.drugs.com/pro/niacin.html#:~:text=The%20most%20commonly%20reported%20adverse,vomiting%2C%20increased%20cough%20and%20pruritus.
24. Chang ML, Chang CM. Simultaneous HPLC determination of hydrophilic whitening agents in cosmetic products. J Pharm Biomed Anal 2003; 33(4): 617-26.
25. International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). Geneva: ICH Steering Committee; 2005.
26. Patil KR, Rane VP, Sangshetti JN, Shinde DB. Assay determination of tranexamic acid in pharmaceutical dosage form (tablet) using HPLC and ELS detector. Eurasian J Anal Chem 2010; 5(3): 204-11.
27. Tranexamic acid. In: The Japanese pharmacopeia. 17th ed. Tokyo: Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan; 2016. p. 1708-1709.

Method Validation for Identification of 5 Skin Whitening Agents Using HPLC Technique

Thiwanporn Kwankitpraniti and Jiranuch Jamtaweekul

Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences. Tiwanond Road, Nonthaburi 11000, Thailand

ABSTRACT Some skin whitening agents found in drug injections and dietary supplement products may cause serious life-threatening side effects. The method for identification of 5 skin whitening agents (tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid and niacin) using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) technique was, thus, developed and validated. The identification took only 10 minutes, using Mightysil C18 column and a mobile phase of a mixture of 0.05% trifluoroacetic acid, acetonitrile and methanol (97:2:1 v/v). The limits of detection for tranexamic acid, glutathione, acetylcysteine, ascorbic acid and niacin were 2.0, 0.48, 0.12, 0.10 and 0.03 mg/ml, respectively. The results were confirmed by an identification using HPLC system-2 to identify 3 agents: tranexamic acid, glutathione and acetylcysteine with absorbances close to the ultraviolet cutoff of methanol and acetonitile which contain in mobile phase, using Zorbax Eclipse XDB C18 column and a mobile phase of a mixture of buffer pH 2.5 and methanol (45:55 v/v). The limits of detection of tranexamic acid, glutathione and acetylcysteine were 2.0, 0.16 and 0.12 mg/ml, respectively. Both methods were validated completely. In the fiscal year 2019, they were used for identification of skin whitening agents in drug injections and dietary supplement products for 73 samples and 22 samples (30.1%) were detected for the prohibited skin whitening agents. In conclusion, the developed methods could identify the 5 skin whitening agents with short time of testing and low analysis cost.

Keywords: Skin whitening agent, Method validation, Identification

ว กรมวิทย พ 2564; 63 (2) : 348-358

การศึกษาความสัมพันธ์ของสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส ต่อผลลัพธ์การตั้งครรภ์และการเกิดทารกวินิจฉัย โรคซิฟิลิสโดยกำเนิดในโรงพยาบาลระยอง ระหว่างปี 2561-2563

อภิรดี อุทัยไพศาลวงศ์

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลระยอง อำเภอเมือง ระยอง 21000

บทคัดย่อ โรคซิฟิลิสเป็นโรคติดเชื้อผ่านทางเพศสัมพันธ์ เมื่อสตรีติดโรคซิฟิลิสขณะตั้งครรภ์จะทำให้เชื้อแพร่สู่ทารกผ่านทางรกและน้ำคร่ำ ส่งผลให้ทารกคลอดก่อนกำหนด ทารกวินิจฉัยโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด และทารกเสียชีวิตในครรภ์ได้ การศึกษานี้เพื่อหาผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์และทารกในครรภ์จากสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสในโรงพยาบาลระยอง ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2561 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2563 รวมถึงอัตราร้อยละของสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสและทารกติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง สตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส จำนวน 99 ราย อายุเฉลี่ย 21.5 ปี พบทารกแสดงอาการติดโรคซิฟิลิส โดยกำเนิดทั้งหมด 26 ราย (เป็นทารกเกิดมีชีพ 21 ราย และเสียชีวิต 5 ราย) อัตราการเกิดสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสเท่ากับร้อยละ 0.7 ในปี พ.ศ. 2561 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 1.3 ในปี พ.ศ. 2562 กลุ่มทารกแรกเกิดติดโรคซิฟิลิสพบการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 42.3 และทารกโตช้าในครรภ์ร้อยละ 15.4 ปัจจัยในสตรีตั้งครรภ์ติดเชื้อ ได้แก่ การไม่ฝากครรภ์ การรักษาล่าช้าในไตรมาสที่สาม การรักษาไม่ครบสมบูรณ์และการไม่รับการรักษา สัมพันธ์กับการเกิดทารกติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) การศึกษานี้พบการติดโรคซิฟิลิสในสตรีตั้งครรภ์มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นและส่งผลกระทบต่อการเกิดทารกแรกเกิดติดโรคซิฟิลิสเพิ่มขึ้น การนำข้อมูลจากการศึกษานี้ รวมทั้งการฝากครรภ์ที่เหมาะสมและการรักษาโรคครบอย่างน้อย 30 วันก่อนคลอดไปประยุกต์ใช้กับการวางแผนการรักษาสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส อาจส่งผลลัพธ์ที่ดีต่อทารกแรกเกิดในอนาคต

คำสำคัญ : สตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส, ทารกวินิจฉัยโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด, ผลลัพธ์การตั้งครรภ์

Coresponding author E-mail: *linh6384.ryh@gmail.com*

Received: *24 March 2021* *Revised:* *5 May 2021* *Accepted:* *19 May 2021*

บทนำ

โรคซิฟิลิสเป็นโรคติดต่อชนิดหนึ่ง เกิดจากการติดเชื้อ *Treponema pallidum* ซึ่งสามารถติดเชื้อผ่านเยื่อบุผิวหรือบาดแผลที่ผิวหนัง โดยระยะเวลาฟักตัวตั้งแต่ 21 วัน ถึง 6 เดือน โดยสามารถติดเชื้อและมีรอยโรคเฉพาะที่อวัยวะเพศหรือทวารหนักในระยะที่ 1 หรือรอยโรคตำแหน่งอื่น ๆ ในร่างกายระยะที่ 2 และระยะที่ 3 หรือไม่มีอาการในระยะแฝง[1] โดยสามารถติดเชื้อผ่านทางเพศสัมพันธ์และถ่ายทอดจากมารดาสู่ทารกในครรภ์ได้ การติดเชื้อก่อโรคซิฟิลิสในปัจจุบันมีแนวโน้มสูงขึ้น โดยข้อมูลจากองค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2555[2] พบผู้ติดโรคซิฟิลิสรายใหม่ในวัยเจริญพันธุ์อายุ 15–49 ปี จำนวน 5.6 ล้านคนทั่วโลก และแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเป็น 6 ล้านคนทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2559[3] สตรีวัยเจริญพันธุ์พบการติดโรคซิฟิลิสแนวโน้มสูงขึ้นจาก 1.5 รายต่อประชากร 1,000 คน ในปี พ.ศ. 2555[4] เพิ่มเป็น 1.7 รายต่อประชากร 1,000 คน ในปี พ.ศ. 2559[5]

การติดโรคซิฟิลิสในสตรีตั้งครรภ์จะทำให้ติดเชื้อสู่ทารกผ่านระบบไหลเวียนสู่ตับ น้ำคร่ำ และรก ทำให้แสดงลักษณะผิดปกติของทารก โดยสามารถตรวจพบลักษณะทารกผิดปกติของการติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดตั้งแต่ในครรภ์ได้จากการอัลตร้าซาวด์ประมาณร้อยละ 31 ลักษณะทารก ได้แก่ ตับโต มีน้ำในช่องท้อง บวมน้ำ ภาวะซีด รกโตและหนา น้ำคร่ำปริมาณมาก[6] ส่งผลให้ทารกคลอดก่อนกำหนด ทารกวินิจฉัยโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด (congenital syphilis) และทารกเสียชีวิตในครรภ์

ข้อมูลในปัจจุบันจากการศึกษาของ Korenromp EL และคณะ ปี พ.ศ. 2559 พบสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสร้อยละ 0.69 จากสตรีตั้งครรภ์ทั้งหมด และพบอัตราการเกิดทารกวินิจฉัยโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด 473 ราย ต่อทารกแรกเกิดมีชีพ 100,000 ราย[7] โดยเมื่อจำแนกทารกวินิจฉัยโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดทั้งหมด 661,000 ราย (มีอาการแสดงประมาณ 354,000 ราย และทารกไม่มีอาการแสดงการติดเชื้อ 306,000 ราย) มีอาการแสดง แบ่งเป็นเสียชีวิตในครรภ์ 143,000 ราย ทารกแรกเกิดเสียชีวิต 61,000 ราย ทารกก่อนกำหนดหรือน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ 41,000 ราย และลักษณะอาการแสดงของการติดโรคซิฟิลิส 109,000 ราย[7] การศึกษาของ Zhang X และคณะจากสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส 807 ราย ในปี พ.ศ. 2561 พบทารกแรกเกิดติดโรคซิฟิลิสร้อยละ 1.3 ทารกเสียชีวิตร้อยละ 1.3 และทารกแรกเกิดขาดออกซิเจนร้อยละ 0.9 ปัจจัยป้องกัน คือ การรักษาครบสมบูรณ์ก่อนคลอดอย่างน้อย 30 วัน (adequate treatment)[8] จากการรวบรวมข้อมูลของ Tsai S. และคณะ พบว่าปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดทารก วินิจฉัยโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด ได้แก่ ไม่ฝากครรภ์ ไม่ได้รับการรักษาซิฟิลิส หรือได้รับการรักษาไม่ครบก่อนคลอด (ได้รับการรักษาไม่ถึง 30 วันก่อนคลอด)[6, 9]

ในประเทศไทยมีการศึกษาของ วราภรณ์ แสงทวีสิน และคณะ ปี พ.ศ. 2548 ในโรงพยาบาลราชวิถี พบทารกคลอดจากมารดาวินิจฉัยโรคซิฟิลิสขณะตั้งครรภ์ทั้งหมด 64 ราย ในระยะเวลา 1 ปี ไม่พบทารกตายคลอดและทารก 9 ราย มีอาการแสดงทางคลินิกที่เข้าได้กับการติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดคิดเป็นร้อยละ 14[10] และในปี พ.ศ. 2562 ญดา คุนผลิน และคณะ ทำการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบการเพิ่มขึ้นของอัตราการติดโรคซิฟิลิสในสตรีตั้งครรภ์จากร้อยละ 0.05 ในปี พ.ศ. 2549 ขึ้นเป็นร้อยละ 0.5 ในปี พ.ศ. 2558 และการติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดเพิ่มจากร้อยละ 0.06 ในปี พ.ศ. 2549 เป็นร้อยละ 0.13 ในปี พ.ศ. 2558[11]

ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาสถานการณ์ที่เกิดขึ้นในจังหวัดระยอง เพื่อวางแผนพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีต่อทารกแรกเกิดต่อไป เมื่อสืบค้นยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับโรคซิฟิลิสในสตรีตั้งครรภ์ในจังหวัดระยอง การศึกษานี้เพื่อทบทวนข้อมูลการวินิจฉัย การรักษา รายละเอียดการคลอด รวมทั้งข้อมูลของทารกที่เกิดจากสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสที่ได้รับการคลอดในโรงพยาบาลระยอง เพื่อให้ทราบอัตราร้อยละของสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสและทารกติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาอนุมัติจากคณะกรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลระยอง กระทรวงสาธารณสุข เลขที่ RYH REC No.E018/2563 ได้รับอนุมัติเมื่อวันที่ 10 สิงหาคม พ.ศ. 2563

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

สตรีตั้งครรภ์สงสัยติดโรคซิฟิลิสคลอดบุตร ณ โรงพยาบาลระยอง ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2561 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2563 รวมระยะเวลา 2 ปี จำนวน 99 ราย ที่มีข้อมูลเวชระเบียนที่โรงพยาบาลระยอง

วิธีการดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยสืบค้นเวชระเบียนย้อนหลังของสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสคลอดบุตรและทารกแรกเกิด บันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล ซึ่งประกอบไปด้วยข้อมูลดังนี้ 1) ข้อมูลพื้นฐานสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส 2) ข้อมูลการตั้งครรภ์ ฝากครรภ์ และการคลอด 3) ข้อมูลทารกแรกเกิดจากมารดาติดโรคซิฟิลิส โดยกำหนดคำนิยาม ดังนี้

สตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส (Maternal Syphilis) คือ สตรีตั้งครรภ์ตรวจพบผลเลือดขณะตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส Rapid Plasma Reagin (RPR) ผิดปกติ และตรวจยืนยันด้วย Treponema Pallidum Haemagglutination Assay (TPHA) ซึ่งอาจมีหรือไม่แสดงอาการของการติดโรคซิฟิลิส[12]

ทารกติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด (Congenital Syphilis) คือทารกที่เกิดจากมารดาที่ติดโรคซิฟิลิสขณะตั้งครรภ์ ผลตรวจเลือดพบการติดโรคซิฟิลิสร่วมกับมีอาการแสดงการติดโรค หรือทารกเสียชีวิตในครรภ์มีอาการแสดงสงสัยติดโรคซิฟิลิส[12, 13]

ทารกสงสัยอาจติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด (Possible Congenital Syphilis) คือทารกที่เกิดจากมารดาที่ติดโรคซิฟิลิสขณะตั้งครรภ์ ไม่พบอาการแสดงการติดเชื้อ ร่วมกับผล RPR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่าของมารดา หรือร่วมกับมารดาไม่ได้รับการรักษา หรือมารดาได้รับการรักษาไม่ครบสมบูรณ์ (Inadequate treatment) ซึ่งทารกในกลุ่มนี้ต้องได้รับยารักษาตามมาตรฐานและได้รับการติดตามอาการ และการติดโรคซิฟิลิสต่อไป[14]

การรักษาไม่ครบสมบูรณ์ (Inadequate Treatment) ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม penicillin G ยังไม่ครบ หรือครบแต่ไม่ถึง 30 วัน นับถึงวันคลอด หรือได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มอื่นไม่ใช่ penicillin[15]

การวิเคราะห์ข้อมูล

โดยใช้ Program SPSS version 22 เพื่อหาค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ร้อยละ และไคสแควร์ (Chi Square) กำหนดค่า p-value < 0.01 มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผล

สตรีตั้งครรภ์วินิจฉัยภาวะติดโรคซิฟิลิสคลอดบุตรและคลอดทารกเสียชีวิตในครรภ์ทั้งหมด 99 ราย อายุตั้งแต่ 14-40 ปี เฉลี่ย 21.5 + 5.1 ปี มีสตรีตั้งครรภ์ 2 ราย ที่ตั้งครรภ์ซ้ำและคลอดบุตรทั้ง 2 ราย ในระหว่างเก็บข้อมูล โดยคู่สมรสของทั้ง 2 ราย ไม่ได้รับการตรวจรักษาในครรภ์แรก เมื่อฝากครรภ์ครั้งที่สอง พบว่าสตรีตั้งครรภ์ยังคงมีการติดเชื้อซิฟิลิสซ้ำ สถานภาพร้อยละ 89.9 อาศัยอยู่ร่วมกันกับคู่สมรส สตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสส่วนใหญ่ไม่ได้ประกอบอาชีพ จำนวน 67 ราย และ 63 ราย จบการศึกษาระดับต่ำกว่าหรือเท่ากับมัธยมศึกษาปีที่ 3 งานวิจัยนี้

พบการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยร้อยละ 9.1 และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ร้อยละ 3 การใช้สารเสพติดขณะตั้งครรภ์พบร้อยละ 5.1 ประวัติการตั้งครรภ์พบว่าร้อยละ 50.5 เป็นครรภ์ที่หนึ่ง และฝากครรภ์ครั้งแรกตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1-14 สูงสุดคือร้อยละ 53.5 และไม่ฝากครรภ์ร้อยละ 3 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณลักษณะสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสในโรงพยาบาลระยอง

คุณลักษณะ	รายละเอียด	จำนวน (ราย)	ร้อยละ (%)
อายุ	14-19 ปี	44	44.4
	20-34 ปี	52	52.5
	≥ 35 ปี	3	3.0
สถานภาพ	อยู่ด้วยกัน	89	89.9
	หย่าร้าง	10	10.1
อาชีพ	ไม่ได้ประกอบอาชีพ	67	67.7
	รับจ้าง	21	21.2
	ธุรกิจส่วนตัว	3	3.0
	ค้าขาย	8	8.1
การศึกษา	ไม่ได้ศึกษา	5	5.1
	ประถมศึกษาปีที่ 1-6	29	29.3
	มัธยมศึกษาปีที่ 1-3	29	29.3
	มัธยมศึกษาปีที่ 4-6 หรือเทียบเท่า	22	22.2
	อนุปริญญาหรือปริญญาตรีหรือสูงกว่า	14	14.1
โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องเอชไอวี	ติดโรค	9	9.1
	ไม่ติดโรค	90	90.9
โรคติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์อื่น ๆ	หูดหงอนไก่	2	2.0
	มดลูกอักเสบ	1	1.0
	ไม่พบติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์อื่น	96	97.0
ประวัติการตั้งครรภ์	ครรภ์ที่หนึ่ง	50	50.5
	ครรภ์ที่สอง	33	33.3
	ครรภ์ที่สามขึ้นไป	16	16.1
ฝากครรภ์ครั้งแรก	ไม่ฝากครรภ์	3	3.0
	สัปดาห์ที่ 1-14	53	53.5
	สัปดาห์ที่ 15-28	40	40.4
	ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 29	3	3.0

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการฝากครรภ์ พบว่าการตรวจเลือดหาโรคซิฟิลิสและรักษาของคู่สมรสระหว่างฝากครรภ์พบเพียง 15 ราย จาก 99 ราย อายุครรภ์ที่ผลตรวจเลือดพบการติดโรคซิฟิลิสร้อยละ 40.4 พบตั้งแต่ก่อนอายุครรภ์ 15 สัปดาห์ จากข้อมูลพบว่า 17 ราย ผลเลือด RPR จากการฝากครรภ์ครั้งแรกอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ตรวจพบจากการเจาะเลือดฝากครรภ์ครั้งที่ 2 สตรีตั้งครรภ์วินิจฉัยติดโรคซิฟิลิสเป็นระยะแฝง 96 ราย การรักษาซิฟิลิสส่วนใหญ่ทำการรักษาในไตรมาสที่สอง คือ 37 ราย และไม่รักษาเลย 13 ราย สตรีตั้งครรภ์ 69 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม benzathine penicillin G ครบมากกว่า 30 วัน ก่อนการคลอดบุตร ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การวินิจฉัยและรักษาซิฟิลิสระหว่างตั้งครรภ์ของสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส

ข้อมูล	รายละเอียด	จำนวน (ราย)	ร้อยละ (%)
อายุครรภ์วินิจฉัยติดโรคซิฟิลิส	สัปดาห์ที่ 1-14	40	40.4
	สัปดาห์ที่ 15-28	36	36.4
	ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 29	23	23.2
ผลเลือดขณะพบการติดโรคซิฟิลิส	ผลการตรวจเลือดครั้งที่ 1	79	79.8
	ผลการตรวจเลือดครั้งที่ 2	17	17.1
	ผลการตรวจเลือดขณะคลอด	3	3.0
รักษาซิฟิลิส	ไม่รักษา	13	13.1
	สัปดาห์ที่ 1-14	29	29.3
	สัปดาห์ที่ 15-28	37	37.4
	ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 29	20	20.2
ระยะ	ระยะที่ 1	3	3.0
	ระยะที่ 2	0	0
	ระยะที่ 3	0	0
	ระยะแฝง	96	97.0
การรักษา	รักษาครบเกิน 30 วัน	69	69.7
	คลอดระหว่างการรักษา	7	7.1
	รักษาครบน้อยกว่า 4 สัปดาห์	8	8.1
	ได้รับยา ceftriaxone 1 กรัม 14 วัน	2	2.0
	ไม่ได้รับการรักษา	13	13.1

อัตราการพบสตรีตั้งครรภ์ที่ติดโรคซิฟิลิส 99 ราย คิดเป็นร้อยละ 1 จากสตรีตั้งครรภ์คลอดบุตรที่โรงพยาบาลระยองทั้งหมดในระยะเวลา 2 ปี จากสตรีตั้งครรภ์ทั้งหมด 9,588 ราย โดยจำแนกเป็นร้อยละ 0.7 ต่อสตรีตั้งครรภ์คลอดบุตร ในปี พ.ศ. 2561 และร้อยละ 1.3 ในปี พ.ศ. 2562 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสและสตรีตั้งครรภ์คลอดบุตรทั้งหมด ณ โรงพยาบาลระยอง ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2561 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2563

ระยะเวลา	สตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส	สตรีตั้งครรภ์คลอดบุตร	ร้อยละ
1 เม.ย. 2561 ถึง 31 มี.ค 2562	35	4,897	0.7
1 เม.ย. 2562 ถึง 31 มี.ค 2563	64	4,691	1.3
ทั้งหมด	**99**	**9,588**	**1.0**

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทารกทั้งหมด 99 ราย เป็นเพศชาย 46 ราย และเพศหญิง 53 ราย ส่วนใหญ่คลอดวิธีปกติร้อยละ 58.6 โดยมีอายุครรภ์อยู่ในช่วง 29-41 สัปดาห์ พบว่าทารกมีน้ำหนักอยู่ในช่วง 1,280-3,705 กรัม และมีน้ำหนักเฉลี่ย 2,819.4+503.4 กรัม จำแนกเป็นทารกเกิดมีชีพ 94 ราย ทารกเสียชีวิตในครรภ์ 4 ราย และทารกแรกเกิดเสียชีวิต 1 ราย โดยถูกวินิจฉัยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มแรก ทารกติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดทั้งหมด 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.3 จากมารดาติดโรคซิฟิลิส โดยทารกเกิดมีชีพ 21 ราย และทารกเสียชีวิต 5 ราย กลุ่มที่สอง ทารกสงสัยอาจติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.1 จากมารดาติดโรคซิฟิลิส และกลุ่มที่สาม ไม่สงสัยติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด 61 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.6 จากมารดาติดโรคซิฟิลิส โดยข้อมูลทารกเสียชีวิต 5 ราย ทารกเสียชีวิตในครรภ์ 4 ราย คลอดที่อายุครรภ์ 31 สัปดาห์ 2 ราย อายุครรภ์ 33 สัปดาห์ 1 ราย และอายุครรภ์ 38 สัปดาห์ 1 ราย ส่วนทารกแรกเกิดเสียชีวิต 1 ราย คลอดที่อายุครรภ์ 33 สัปดาห์ แรกเกิดได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและกระตุ้นนวดหัวใจแรกคลอด 30 นาที โดยทั้ง 5 ราย พบลักษณะท้องบวม ตับโต มีน้ำในช่องท้อง เข้าได้กับการวินิจฉัยติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด

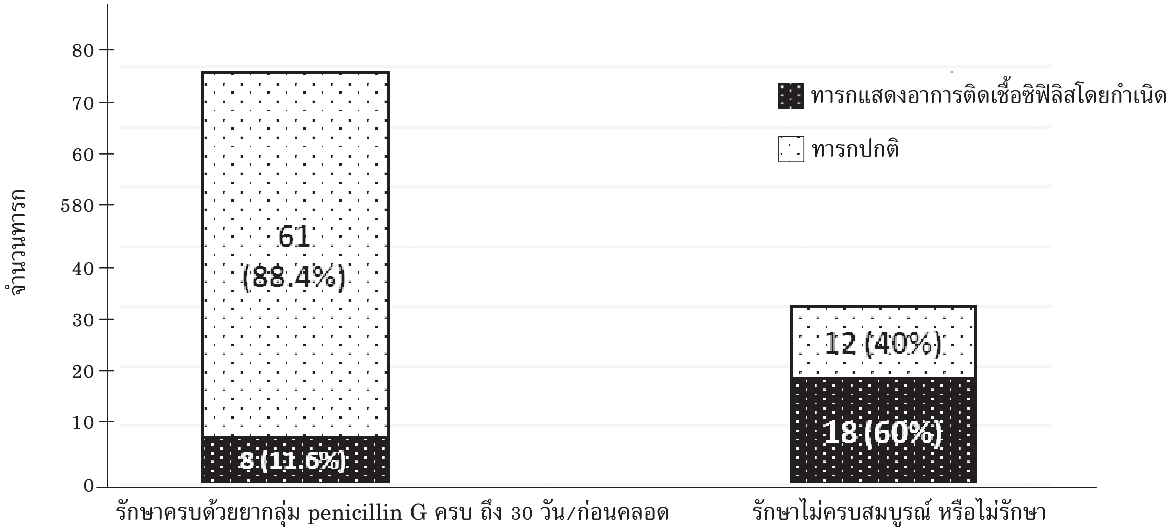
ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบรายละเอียดทารกแสดงอาการติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดและทารกอาการปกติ

ข้อมูล	รายละเอียด	ทารกแสดงอาการติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด ร้อยละ (N=26)	ทารกอาการปกติ (N=73)	χ^2	p-value
ทารก	เกิดมีชีพ	21	73	14.785	0.001
	เสียชีวิตในครรภ์	4	0		
	แรกเกิดเสียชีวิต	1	0		
ครรภ์ครบกำหนด	ก่อนกำหนด	11	10	9.389	0.002
	ครบกำหนด	15	63		
น้ำหนักทารกตามเกณฑ์	ทารกน้ำหนักปกติ	22	72	7.852	0.005
	น้ำหนักตัวน้อย	4	1*		
	น้ำหนักตัวมาก	0	0		
วิธีการคลอด	คลอดปกติ	18	40	2.146	0.543
	ผ่าตัดคลอด	7	30		
	เครื่องสุญญากาศ	1	2		
	คลอดท่าก้น	0	1		
Apgar score ที่ 1, 5 และ 10 นาที	ไม่มีคะแนน	5	0	20.768	<0.001
	คะแนน ≤7	3	1**		
	คะแนน >7	18	73		

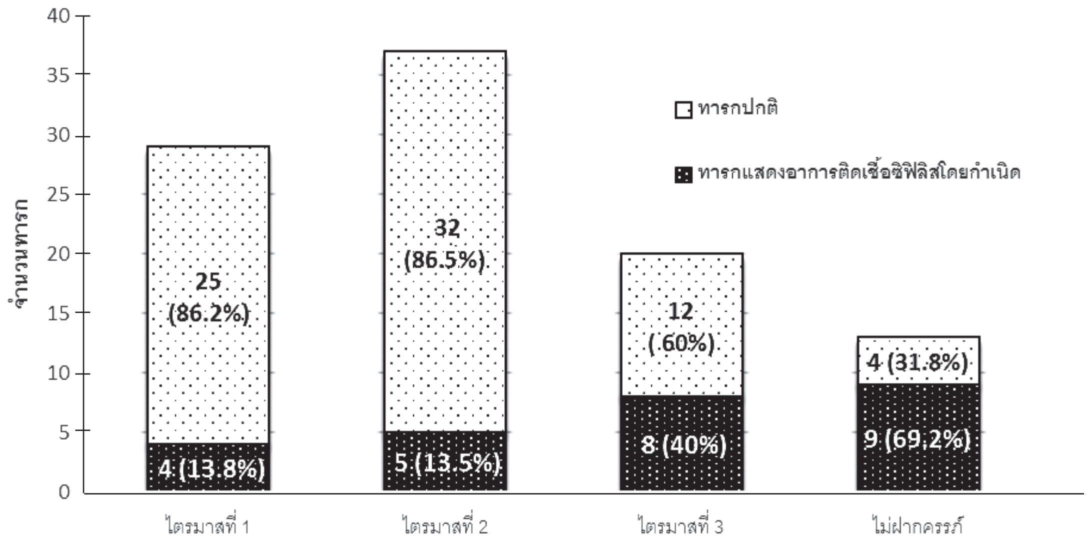
*รายนี้เป็นครรภ์แฝดอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ แฝดพี่คลอดปกติ รพ.ชุมชน แฝดน้องเป็นท่าก้นไม่สามารถคลอดได้จึงถูกส่งตัวมา รพ.ระยอง เพื่อผ่าตัดคลอด น้ำหนัก 2,275 กรัม

**ทารกมีอายุครรภ์ 39 สัปดาห์ มีภาวะหัวใจทารกเต้นช้าและน้ำคร่ำน้อย เป็นข้อบ่งชี้การผ่าตัดคลอดฉุกเฉิน

จากตารางที่ 4 พบว่าผลการศึกษาทารกแสดงอาการติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดทั้งหมด 26 ราย พบคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 42.3 (11 ราย) ทารกโตช้าในครรภ์ร้อยละ 15.4 (4 ราย) และภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิดในกลุ่มทารกแรกเกิดติดโรคซิฟิลิส 3 ราย จากทารกแรกเกิดแสดงอาการติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดที่เกิดมีชีพทั้งหมด 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.3 เมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างทารกแสดงอาการติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดกับทารกอาการปกติ พบว่าทารกกลุ่มที่ได้รับการรักษาครบเกินสามสิบวันติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดร้อยละ 11.6 (8 รายจาก 69 ราย) ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาหรือรักษาไม่ครบสมบูรณ์ ($p < 0.001$) ซึ่งสูงถึงร้อยละ 60 (18 รายจาก 30 ราย) ดังแสดงในภาพที่ 1 และพบอัตราการเกิดทารกติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดในกลุ่มที่ไม่ฝากครรภ์สูงอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 69.2) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ฝากครรภ์ ($p < 0.001$) ดังแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 1 ผลของการรักษาซิฟิลิสด้วยยา penicillin G ครบ ถึง 30 วัน ก่อนคลอด ที่มีผลต่ออุบัติการณ์ของทารกแรกเกิดแสดงอาการติดเชื้อซิฟิลิสโดยกำเนิด



ภาพที่ 2 อุบัติการณ์ของการพบทารกวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแรกเกิดเมื่อเปรียบเทียบกับการรับการรักษาในแต่ละไตรมาสและไม่รักษาเพราะไม่ฝากครรภ์

ผลของงานวิจัยนี้ พบว่าปัจจัยการเสียชีวิตของทารกในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด ทารกน้ำหนักตัวน้อย ภาวะขาดออกซิเจนขณะคลอด (Apgar score ≤ 7) การรักษาไม่ครบสมบูรณ์หรือไม่รักษา การไม่ฝากครรภ์ สัมพันธ์กับอัตราการเกิดทารกแสดงอาการติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)

วิจารณ์

การวิจัยเกี่ยวกับสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสนี้ พบว่าเป็นสตรีตั้งครรภ์วัยรุ่นร้อยละ 44.4 ซึ่งสตรีตั้งครรภ์วัยรุ่นก็เป็นอีกปัญหาที่สำคัญในประเทศไทยและส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ร่วมด้วย[16, 17] อัตราการพบสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสในโรงพยาบาลระยองเท่ากับร้อยละ 0.7 ในปี พ.ศ. 2561 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Korenromp EL และคณะ ในปี พ.ศ. 2559 พบสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสร้อยละ 0.69[7] และอัตราการพบสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสในโรงพยาบาลระยองเพิ่มเป็นร้อยละ 1.3 ในปี พ.ศ. 2562 ซึ่งมีแนวโน้มสูงขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ของ ญดา คุนผลิน และคณะ ซึ่งเพิ่มจากร้อยละ 0.05 ในปี พ.ศ. 2549 เป็นร้อยละ 0.5 ในปี พ.ศ. 2558[11] ข้อมูลนี้สนับสนุนว่าสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสในประเทศไทยมีจำนวนมากขึ้นในปัจจุบัน

การศึกษานี้พบอัตราการเกิดทารกวินิจฉัยโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดสูงถึง 26 ราย จากมารดาทั้งหมด 99 ราย เทียบเท่ากับร้อยละ 26.1 ซึ่งสูงขึ้นกว่าการศึกษาของ วราภรณ์ แสงทวีสิน และคณะ ในปี พ.ศ. 2548 ศึกษาในโรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งพบเพียงร้อยละ 14[10] การเพิ่มขึ้นของทารกวินิจฉัยโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสในปัจจุบัน และส่งผลกระทบต่อทารกทั้งการเกิดมีชีพและเสียชีวิตในครรภ์ เมื่อเปรียบเทียบผลของการศึกษานี้กับการศึกษาของ Zhang X และคณะ จากสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิส 807 ราย ในปี พ.ศ. 2561 การศึกษานี้ พบทารกแรกเกิดมีชีพติดโรคซิฟิลิสร้อยละ 21.2 ซึ่งสูงกว่าผลการศึกษาในอดีต คือร้อยละ 1.3 ทารกแรกเกิดขาดออกซิเจนร้อยละ 4.0 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ Zhang X และคณะ คือร้อยละ 0.9 ส่วนทารกแรกเกิดเสียชีวิตร้อยละ 1.0 สอดคล้องกับข้อมูลในอดีต คือร้อยละ 1.3[8]

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าการรักษาโรคซิฟิลิสตั้งแต่ไตรมาสที่ 1 และ 2 พบอัตราการพบทารกติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาล่าช้าในไตรมาสที่ 3 หรือไม่รักษา ซึ่งอัตราการพบทารกติดโรคสูงร้อยละ 40-69 และการรักษาไม่ครบสมบูรณ์หรือไม่รักษาส่งผลให้ทารกติดโรคร้อยละ 60 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาในอดีตของ Tsai S. และคณะ ซึ่งพบว่าปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดทารกติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด ได้แก่ ไม่ฝากครรภ์ ไม่ได้รับการรักษาซิฟิลิส หรือได้รับการรักษาไม่ครบก่อนคลอด[6, 9] และสอดคล้องกับการศึกษาของ Zhang X และคณะ ที่สรุปว่าปัจจัยป้องกัน คือการรักษาครบสมบูรณ์[8]

การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากเป็นการสืบค้นเวชระเบียนย้อนหลังทำให้ขาดข้อมูลบางอย่าง เช่น การตรวจติดตามหลังคลอด การตรวจและรักษาของคู่สมรส การศึกษานี้พบข้อมูลการตรวจรักษาของคู่สมรสเพียงร้อยละ 15.2 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ Dalle J. และคณะ ในประเทศบราซิล พบการตรวจและรักษาของคู่สมรสร้อยละ 26.1[18] และข้อมูลเพิ่มเติมจากสตรีตั้งครรภ์ติดเชื้อซิฟิลิส 2 ราย ที่ตั้งครรภ์ซ้ำและคลอดบุตรในระหว่างเก็บข้อมูลในครรภ์แรก คู่สมรสไม่ได้รับการตรวจรักษา และเมื่อฝากครรภ์ครั้งที่สอง พบว่าสตรีตั้งครรภ์ยังพบการติดโรคซิฟิลิสซ้ำ งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการรักษาคู่สมรสเพื่อลดการติดเชื้อซิฟิลิสซ้ำในครรภ์ต่อไปและลดการแพร่เชื้อซิฟิลิสในอนาคต หากมีการศึกษาในอนาคต การทำวิจัยควรเพิ่มประวัติการติดเชื้อซิฟิลิสของคู่สมรส และผลการตรวจติดตามผลการติดเชื้อของสตรีตั้งครรภ์และทารกหลังคลอดต่อเนื่องไป 3-12 เดือน รวมถึงติดตามผลลัพธ์การตั้งครรภ์ในครรภ์ต่อไป

สรุป

การศึกษานี้สรุปได้ว่า สตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสในจังหวัดระยองมีแนวโน้มสูงขึ้น ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของจำนวนทารกติดโรคซิฟิลิสโดยกำเนิด จึงควรมีการให้ข้อมูลความรู้แก่สตรีตั้งครรภ์เกี่ยวกับการติดโรคซิฟิลิส ผลกระทบต่อทารก ข้อดีของการฝากครรภ์และการรักษารวมถึงคู่สมรส ปัจจัยที่ควรส่งเสริม คือ การตรวจและรักษาคู่สมรสระหว่างการตั้งครรภ์ การฝากครรภ์ตั้งแต่ไตรมาสแรก การรักษาให้ครบสมบูรณ์อย่างน้อยสามสิบวันก่อนคลอด ซึ่งจะช่วยลดการติดโรคในทารกแรกเกิดและครรภ์ต่อไป การนำข้อมูลจากการศึกษานี้ไปประยุกต์ใช้กับการวางแผนการรักษาสตรีตั้งครรภ์ติดโรคซิฟิลิสอาจส่งผลลัพธ์ที่ดีต่อทารกแรกเกิดในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คุณสุคนธา ผาสุข หัวหน้ากลุ่มงานห้องคลอด ผู้สนับสนุนหลักในการทำงานวิจัยนี้ แพทย์ พยาบาล และเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่ร่วมกันดูแลผู้ป่วยและลงข้อมูลในเวชระเบียนทั้งหมด ทั้งกลุ่มงานสูตินรีเวชกรรมและกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลระยอง สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณแพทย์หญิงสาริน คหะแก้ว อายุรแพทย์โรคติดเชื้อ โรงพยาบาลเวชการุณย์รัศมิ์ และแพทย์หญิงสุษมา โชคสุวัฒนสกุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ สำหรับคำปรึกษาเกี่ยวกับโรคซิฟิลิสและคำแนะนำในการศึกษาครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางการดูแลรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ พ.ศ. 2558. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2558.
2. World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2015. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
3. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ 2019; 97(8): 548- 62.
4. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. PLoS One 2015; 10(12): e0143304. (17 pages).
5. World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. Geneva, Switzerland: WHO; 2018.
6. Tsai S, Sun MY, Kuller JA, Rhee EHJ, Dotters-Katz S. Syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2019; 74(9): 557-64.
7. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiane SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes-Estimates for 2016 and progress since 2012. PLoS One 2019; 14(2): e0211720. (17 pages).
8. Zhang X, Yu Y, Yang H, Xu H, Vermund SH, Liu K. Surveillance of maternal syphilis in China: pregnancy outcomes and determinants of congenital syphilis. Med Sci Monit 2018; 24: 7727-35.

9. Su JR, Brooks LC, Davis DW, Torrone EA, Weinstock HS, Kamb ML. Congenital syphilis: trends in mortality and morbidity in the United States, 1999 through 2013. Am J Obstet Gynecol 2016; 214(3): 381.e1-9.
10. Sangtawesin V, Lertsutthiwong W, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Horpaopan S. Outcome of maternal syphilis at Rajavithi Hospital on offsprings. J Med Assoc Thai 2005; 88(11): 1519-25.
11. Kunpalin Y, Sirisabya A, Chaithongwongwatthana S. The surge of maternal and congenital syphilis in a tertiary care center in Bangkok, Thailand. Thai J Obstet Gynaecol 2019: 27(2): 100-8.
12. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางระดับชาติเรื่องการกำจัดโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดในประเทศไทย พ.ศ. 2558. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2557.
13. นพดล วัชระชัยสุรพล. Syphilis. ใน : สุวพร อนุกูลเรืองกิตติ์, วรรษมน จันทรเบญจกุล, ธันยวีร์ ภูธนกิจ, ชิษณุ พันธุ์เจริญ, บรรณาธิการ. New faces of pediatric infectious diseases: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2563. หน้า 488-500.
14. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64(RR-03): 1-137.
15. Centers for Disease Control and Prevention. STD surveillance case definitions. [online]. 2013; [cited 2020 Nov 15]; [8 screens]. Aviable from: URL: https://www.cdc.gov/std/stats/casedefinitions-2014.pdf.
16. สำนักอนามัยการเจริญพันธุ์ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์อนามัยการเจริญพันธุ์ในวัยรุ่นและเยาวชน ปี 2562. [online]. 2563. [สืบค้น 15 พ.ย. 2563]; [30 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://rhold.anamai.moph.go.th/download/all_file/index/สถานการณ์RH_2562_Website.pdf.
17. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. BJOG 2014; 121(Suppl 1): 40-8.
18. Dallé J, Baumgarten VZ, Ramos MC, Jimenez MF, Acosta L, Bumaguin DB, et al. Maternal syphilis and accomplishing sexual partner treatment: still a huge gap. Int J STD AIDS 2017; 28(9): 876-80.

Pregnancy Outcome and Congenital Syphilis in Maternal Syphilis Infection in Rayong Hospital between 2018 and 2020

Apiradee Uthaipaisanwong
Department of Obstetrics and Gynecology, Rayong Hospital, Amphoe Muang, Rayong 21000, Thailand

ABSTRACT Syphilis in pregnant women can transmit to the fetus via placental blood circulation and amniotic fluid. Maternal syphilis is associated with poor pregnancy and neonatal outcomes, such as fetal death, preterm birth and congenital syphilis. This retrospective descriptive study aimed to evaluate pregnancy and neonatal outcomes of maternal syphilis at Rayong Hospital, including the prevalence of maternal and congenital syphilis and associated risk factors. Medical records of pregnant women diagnosed with maternal syphilis and delivered at Rayong hospital from April 2018 to Mar 2020 were reviewed. A total of 99 pregnant women were studied with the mean age of about 21.5 years. Of 99 pregnant women, 26 newborns were diagnosed with symptomatic congenital syphilis, which 5 cases resulted in fetal death. The prevalence of maternal syphilis was 0.7% in 2018 and increased to 1.3% in 2019. Almost half (42.3%) of the newborns with congenital syphilis were preterm birth and 15.4% were small for gestational age. Absence of antenatal care, no syphilis treatment in the third trimesters, inadequate syphilis treatment, and no treatment in maternal syphilis were significantly associated with congenital syphilis ($p<0.01$). In conclusion, this study revealed that the prevalence of maternal syphilis increased over the years, followed by subsequently increased prevalence of congenital syphilis. Health policy to encourage antenatal care and complete treatment of maternal syphilis at least 30 days prior to the delivery can improve both pregnancy and neonatal outcomes.

Keywords: Maternal syphilis, Congenital syphilis, Pregnancy outcome

ว กรมวิทย พ 2564; 63 (2) : 359-369

การพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของวิธีสำหรับการตรวจหาเชื้อไวรัสซิกา

สุมาลี ชะนะมา[1] ภัทร วงษ์เจริญ[1] ศิริรัตน์ แนมขุนทด[1] ลัดดาวัลย์ มีแผนดี[1] อริสรา โปษณเจริญ[1] พงศ์ศิริ ตาลทอง[1] ฮุสนียะห์ วาเต๊ะ[1] สาริณี ชำนาญรักษา[1] วรารัตน์ แจ่มฟ้า[1] และอารีรัตน์ สง่าแสง[2]

[1]สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

[2]นักวิชาการอิสระ 690/25 ตำบลบางกระสอ อำเภอเมือง นนทบุรี 11000

บทคัดย่อ ไวรัสซิกา (Zika virus; ZIKV) เป็นเชื้อไวรัสในกลุ่มฟลาวิไวรัส (Flaviviridae family) มียุงลายบ้านและยุงลายสวนเป็นพาหะนำโรค และมีช่องทางติดเชื้อทางอื่นที่พบได้น้อย คือ จากแม่สู่ลูก ทางเพศสัมพันธ์ และการให้เลือด ลักษณะอาการทั่วไป คือ มีไข้ ออกผื่น ปวดข้อ และตาแดง การติดเชื้อไวรัสซิการะหว่างตั้งครรภ์อาจทำให้ทารกแรกเกิดศีรษะเล็กผิดปกติ วิธีที่เหมาะสมที่สุดที่ใช้ตรวจหาเชื้อไวรัสซิกา คือ การตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาจากตัวอย่างซีรัมและปัสสาวะโดยวิธี real-time RT-PCR วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของวิธี real-time RT-PCR และผลิตไวรัสซิกาอาร์เอ็นเอเพื่อใช้เป็นสารควบคุม การทดสอบ ZIKV real-time RT-PCR นี้ ได้ดัดแปลงมาจากวิธีการตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา (US-CDC) โดยใช้ไพรเมอร์และโพรบ จำนวน 3 ชุด ที่จำเพาะต่อยีน prM, E และ NS2b การผลิตและสังเคราะห์ไวรัสซิกาอาร์เอ็นเอสารควบคุมขนาดความยาว 350 bp ที่เป็นนิวคลีโอไทด์ของยีน prM และ E ใช้เทคนิค *In vitro* transcription (IVT) จากการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีโดยการตรวจหาอาร์เอ็นเอสารควบคุม และเชื้อไวรัสซิกาที่เจือจางความเข้มข้นต่าง ๆ พบว่ามีความจำเพาะร้อยละ 100 มีค่า Limit of Detection เท่ากับ 0.15 PFU/ml นอกจากนี้การทดสอบความชำนาญพบว่ามีความสอดคล้องกันร้อยละ 100 ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการทดสอบหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาด้วย real-time RT-PCR สามารถตรวจหาไวรัสซิกาสายพันธุ์เอเชียและแอฟริกาได้

คำสำคัญ : ไวรัสซิกา, *In vitro* transcription (IVT), real-time RT-PCR

Corresponding author E-mail: sumalee.c@dmsc.mail.go.th

Received: 6 March 2021 *Revised: 17 May 2021* *Accepted: 27 May 2021*

บทนำ

ไวรัสซิกา (Zika virus; ZIKV) เป็นเชื้อไวรัสในกลุ่มฟลาวิไวรัส (Flaviviridae family) เช่นเดียวกับไวรัสเดงกี (Dengue virus; DENV) ไวรัสเจอี (Japanese encephalitis virus; JEV) และไวรัสเวสต์ไนล์ (West Nile virus; WNV) มีสารพันธุกรรมเป็นอาร์เอ็นเอความยาว 10,794 base pairs (bp) ตัวเชื้อแบ่งเป็น 2 สายพันธุ์ คือ เอเชีย (Asia) และแอฟริกา (Africa) สำหรับประเทศไทย พบว่าเป็นสายพันธุ์เอเชีย(1) มียุงลายเป็นพาหะนำโรค และมีช่องทางติดเชื้อทางอื่นที่พบได้น้อย คือ ทางเพศสัมพันธ์ การให้เลือด และจากแม่สู่ลูก ระยะฟักตัวในคน 4 ถึง 7 วัน เมื่อปี พ.ศ. 2490 มีการเพาะเชื้อไวรัสซิกาครั้งแรกได้จากลิงในป่าซิกา ประเทศยูกันดา และมีรายงานแยกเชื้อไวรัสซิกาได้จากคนที่ประเทศไนจีเรียในปี พ.ศ. 2511(2) ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ ส่วนน้อยมีไข้ ออกผื่น ตาแดง และปวดข้อ ที่สำคัญมีหลักฐานแสดงความสัมพันธ์กับทารกแรกเกิดศีรษะเล็ก (microcephaly) กรณีที่เกิดการระบาดใหญ่ของการติดเชื้อไวรัสซิกาที่ประเทศบราซิลในปี พ.ศ. 2558 ซึ่งพบการเกิดกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด และผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบประสาทเพิ่มขึ้น(3) ทำให้องค์การอนามัยโลกประกาศภาวะฉุกเฉินด้านสาธารณสุขระหว่างประเทศ มีคำเตือนนักท่องเที่ยว รวมทั้งหญิงวัยเจริญพันธุ์ในการเดินทางไปในพื้นที่ระบาด สำหรับประเทศไทยมีรายงานพบผู้ติดเชื้อไวรัสซิกาครั้งแรกในปี พ.ศ. 2556(4) เป็นนักท่องเที่ยวต่างชาติ 2 ราย เดินทางมากรุงเทพฯ และภูเก็ตในช่วงปลายปี พ.ศ. 2555 หลังจากนั้นกรมควบคุมโรคได้ทำการสอบสวนโรคย้อนหลังระหว่างปี พ.ศ. 2555-2558 พบผู้ป่วยยืนยันเฉลี่ยปีละ 5 ราย(5, 6) ต่อมาในเดือนมกราคมและพฤษภาคม พ.ศ. 2559 มีชายไทยจังหวัดอุดรธานีถูกกักตัวที่สนามบินนานาชาติเถาหยวน กรุงไทเป ไต้หวัน เนื่องจากมีไข้และตรวจพบว่าติดเชื้อไวรัสซิกา จำนวน 2 คน(7, 8) ในวันที่ 3 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 กระทรวงสาธารณสุขไทยได้ประกาศเพิ่มชื่อโรคติดเชื้อไวรัสซิกา (ในระยะแรกเรียกว่าโรคไข้ซิกา) เป็นโรคที่ต้องแจ้งความตาม พ.ร.บ.โรคติดต่อ(9) โดยกรมควบคุมโรคกำหนดนิยามการเฝ้าระวังโรคไข้ซิกา ดังนี้ ผู้ป่วยสงสัย หมายถึง ผู้ป่วยมีไข้ และมีอาการอย่างน้อย 2 ใน 3 อาการ ดังต่อไปนี้ 1) ออกผื่น 2) ปวดข้อ 3) ตาแดง และผลการตรวจไวรัสเดงกี ไวรัสหัด และไวรัสชิคุนกุนยาให้ผลลบ ผู้ป่วยยืนยัน หมายถึง ผู้ป่วยสงสัย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันพบเชื้อไวรัสซิกาในเลือด หรือตรวจพบภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อไวรัสซิกา(2) นายแพทย์สาธารณสุขจังหวัดต้องดำเนินการตามขั้นตอนที่ระบุในมาตรการควบคุมโรคกรณีพบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสซิกา ฉบับวันที่ 12 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 การจัดเตรียมห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อไวรัสซิกา จึงมีความจำเป็นเร่งด่วนที่ต้องดำเนินการ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นส่วนสำคัญในการบ่งชี้ผู้ติดเชื้อในพื้นที่เป้าหมายเพื่อนำไปสู่การควบคุมโรคไม่ให้แพร่กระจายจนเกิดเป็นโรคระบาด เพราะหากเกิดการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสซิกาในประเทศจะส่งผลกระทบต่อธุรกิจการท่องเที่ยว และการส่งสินค้าบริโภคออกไปขายต่างประเทศ

การตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อไวรัสซิกาทางห้องปฏิบัติการ ใช้วิธีการตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาเป็นหลัก และวิธีอื่น เช่น การตรวจแอนติบอดีชนิด IgM ที่จำเพาะต่อไวรัสซิกาด้วยวิธี ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) ส่วนใหญ่พบปฏิกิริยาข้าม (Cross reaction) กับไวรัสอื่นๆ ในกลุ่มฟลาวิไวรัส เช่น ไวรัสเดงกี ไวรัสไข้เหลือง ไวรัสเจอี(10) การตรวจนิวทรัลไลซิ่งแอนติบอดีด้วยวิธีพลาครีดัคชั่นนิวทรัลไลเซชั่น (Plaque Reduction Neutralization Test; PRNT) พบว่าให้ผลจำเพาะมากกว่าการตรวจ IgM วิธี ELISA แต่มีขั้นตอนซับซ้อนมากกว่า(11) การตรวจหาสารพันธุกรรมด้วยวิธี PCR สามารถตรวจพบได้ถึงวันที่ 10 หลังเริ่มป่วย โดยใช้หลักการ One-step RT-PCR หรือ real-time RT-PCR (real-time reverse transcription-polymerase chain reaction) จากบทความของ Faye O และคณะ(12) ได้นำเสนอการตรวจไวรัสซิกาด้วยวิธี One-step RT-PCR พบว่ามีความไวและจำเพาะต่อไวรัสซิกา มีค่า Limit of detection เท่ากับ 7.1 PFU/reaction ในปี พ.ศ. 2550 Lanciotti RS และคณะ(13) ได้เผยแพร่บทความเกี่ยวกับคุณสมบัติทางพันธุกรรมและภูมิคุ้มกันวิทยาของเชื้อไวรัสซิกาที่ระบาดในประเทศไมโครนีเซีย (Micronesia) และเป็นนักวิทยาศาสตร์คณะแรกที่นำเสนอวิธีตรวจไวรัสซิกาด้วยวิธี

real-time RT-PCR รวมทั้งแสดงผลวิเคราะห์ลำดับเบสของตัวเชื้อ ต่อมาพบว่าการตรวจวิธี real-time RT-PCR เป็นการตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อไวรัสซิกาที่น่าเชื่อถือและมีความไวสูง[14, 15, 16, 17, 18]

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจโรคติดเชื้อไวรัสซิกาด้วยวิธี real-time RT-PCR รวมทั้งตรวจสอบความถูกต้องของวิธี และผลิตอาร์เอ็นเอสารควบคุม (RNA control) โดยวิธี *In Vitro* Transcription เพื่อใช้เป็นสารควบคุมบวก (positive control)

วัสดุและวิธีการ

การเตรียมไพรเมอร์และโพรบ

ไพรเมอร์และโพรบที่ใช้ในการทดสอบ จำนวน 3 ชุด สังเคราะห์โดย บริษัท ธีระเทรดดิ้ง จำกัด ซึ่งมีลำดับเบสจำเพาะต่อยีนส่วน prM, E และ NS2b ของไวรัสซิกา ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลำดับเบสของไพรเมอร์และโพรบสำหรับการตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาโดยวิธี real-time RT-PCR

ชุดที่	ชื่อไพรเมอร์/โพรบ	ลำดับเบส 5’--3’	ตำแหน่ง*	ยีน
1	ZIKV 835	TTGGTCATGATACTGCTGATTGC	835-857	prM
	ZIKV 911c	CCTTCCACAAAGTCCCTATTGC	911-890	
	ZIKV 860-FAM	CGGCATACAGCATCAGGTGCATAGGAG	860-886	
2	ZIKV 1086	CCGCTGCCCAACACAAG	1086-1102	E
	ZIKV 1162c	CCACTAACGTTCTTTTGCAGACAT	1162-1139	
	ZIKV 1107-FAM	AGCCTACCTTGACAAGCAGTCAGACACTCAA	1107-1137	
3	ZIKV 4481	CTGTGGCATGAACCCAATAG	4434-4453	NS2b
	ZIKV 4552c	ATCCCATAGAGCACCACTCC	4524-4505	
	ZIKV 4507c-FAM	CCACGCTCCAGCTGCAAAGG	4479-4460	

*ตำแหน่งของยีนเป้าหมายของไวรัสซิกาสายพันธุ์ MR766 (GenBank accession number AY632535)

การเตรียมอาร์เอ็นเอสารควบคุม

ดีเอ็นเอสังเคราะห์จาก บริษัท กิบไทย จำกัด มีลำดับเบสของสารพันธุกรรมไวรัสซิกา อ้างอิงลำดับเบสของ GenBank accession number EU545988 ตำแหน่งที่ 821 ถึง 1170 รวมความยาว 350 bp นำมาเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอด้วยวิธี PCR โดยผสมดีเอ็นเอสังเคราะห์ 3 ไมโครลิตร กับ 10× Buffer 2.5 ไมโครลิตร, 10 mM $MgCl_2$ 1 ไมโครลิตร, 10 mM dNTP 0.5 ไมโครลิตร, 10 μM ZIKV 835 IVT Primer (TAATACGACTCACTATAGGGTTG-GTCATGATACTGCTGATTGC) 1.5 ไมโครลิตร, 10 μM ZIKV1162c Primer 1.5 ไมโครลิตร, Immolase DNA polymerase enzyme 0.1 ไมโครลิตร และน้ำกลั่นปราศจาก RNase 14.9 ไมโครลิตร นำหลอดทดลองเข้าเครื่องเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม C1000™ Cycler (BIORAD, USA) ตั้งโปรแกรมดังนี้ 95°C 10 นาที และ 40 รอบ ของ 95°C 30 วินาที, 60°C 30 วินาที, 72°C 30 วินาที และ 1 รอบ ของ 72°C 5 นาที จากนั้นสกัด PCR product ให้บริสุทธิ์ แล้วทำการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอโดยวิธี *In vitro* transcription ด้วยชุดน้ำยา *In vitro* transcription Maxiscript kit (Ambion Inc., USA) และทำให้อาร์เอ็นเอบริสุทธิ์โดยใช้ NucAway column (Ambion Inc., USA) วัดปริมาณอาร์เอ็นเอด้วยเครื่อง NanoDrop (Thermo Fisher Scientific Inc., DE, USA) แบ่งบรรจุและเก็บรักษาอาร์เอ็นเอที่อุณหภูมิ -70°C ใช้เป็นสารควบคุมบวก

ไวรัสซิกามาตรฐาน

ไวรัสซิกามาตรฐาน จำนวน 2 สายพันธุ์ ได้รับความอนุเคราะห์จากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร (AFRIMS) คือ สายพันธุ์ MR766 เป็นสายพันธุ์แอฟริกา มีความแรง 2.5×10^7 PFU/ml และสายพันธุ์ SV0127/14SV เป็นสายพันธุ์เอเชีย ซึ่งเพาะแยกเชื้อได้จากคนไทย มีความแรง 1.5×10^5 PFU/ml หลังจากนั้นทำการเจือจางไวรัสซิกาสายพันธุ์ SV0127/14SV ด้วยซีรัมและปัสสาวะ โดยทำการเจือจาง 10 เท่า ตั้งแต่ 10^{-1} ถึง 10^{-6} เพื่อนำไปทดสอบ

การตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาวิธี real-time RT-PCR

การตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาด้วยวิธี real-time RT-PCR ดัดแปลงมาจากวิธีของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา (US-CDC) ซึ่งอ้างอิงวิธีของ Lanciotti RS และคณะ[13] ในช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2558 ถึงกรกฎาคม พ.ศ. 2559 ตรวจหาโดยใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 1 และ 2 ซึ่งจำเพาะต่อยีน prM และ E ตัวอย่างตรวจคืออาร์เอ็นเอสารควบคุม ในเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2559 เริ่มตรวจหาโดยใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2 และ 3 ซึ่งจำเพาะต่อยีน E และ NS2b ตัวอย่างตรว คือ ไวรัสมาตรฐานสายพันธุ์ MR766 และสายพันธุ์ SV0127/14SV นำตัวอย่างปริมาตร 100 ไมโครลิตร ทำการสกัดอาร์เอ็นเอของเชื้อไวรัสด้วยชุดสกัด QIAamp viral RNA mini kit (QIAGEN, Germany) ได้ตัวอย่างอาร์เอ็นเอปริมาตร 40 ไมโครลิตร หลังจากนั้นนำตัวอย่างอาร์เอ็นเอที่สกัดได้ปริมาตร 10 ไมโครลิตร มาใส่ในหลอดทดลองที่มีน้ำยาของชุด QuantiTect Probe RT-PCR Kit (QIAGEN, Germany) ดังนี้ 2 × Ready Mix 12.5 ไมโครลิตร, Enzyme mix 0.25 ไมโครลิตร, 100 µM ไพรเมอร์ 2 ชนิด ของชุดที่ 1 หรือชุดที่ 2 หรือชุดที่ 3 ชนิดละ 0.25 ไมโครลิตร, 25 µM โพรบของชุดที่ 1 หรือชุดที่ 2 หรือชุดที่ 3 ปริมาตร 0.15 ไมโครลิตร และน้ำกลั่นปราศจาก RNase 1.6 ไมโครลิตร นำหลอดทดลองเข้าเครื่องเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมในสภาพจริง ABI7500 (Applied Biosystems, USA) ตั้งโปรแกรมดังนี้ 50°C 30 นาที, 95°C 15 นาที และ 45 รอบ ของ 95°C 15 วินาที และ 60°C 60 วินาที เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาทำการวิเคราะห์ผลบวกเมื่อพบ amplification curve ลักษณะ S-curve ชัดเจน และเครื่องแสดงค่า Cycle threshold (Ct) น้อยกว่า 40 และผลลบเมื่อไม่พบ amplification curve หรือเครื่องไม่แสดงค่า Ct หรือมี amplification curve ไม่เป็น S-curve หรือได้ค่า Ct มากกว่าหรือเท่ากับ 40

การสรุปผลตรวจของตัวอย่าง

ทำการตรวจตัวอย่างด้วยไพรเมอร์และโพรบ จำนวน 2 ชุด คือ ชุดที่ 1 และชุดที่ 2 หรือชุดที่ 2 และชุดที่ 3 โดยสรุปเป็นผลบวกเมื่อพบผลบวกของไพรเมอร์และโพรบอย่างน้อย จำนวน 1 ชุด

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

ทำการหาความจำเพาะของการตรวจตัวอย่างไวรัสในกลุ่มฟลาวิไวรัส 6 ชนิด จำนวน 10 ตัวอย่าง คือ ไวรัสเดงกี 1, 2, 3 และ 4 ชนิดละ 1 ตัวอย่าง ไวรัสเจอี และไวรัสเวสต์ไนล์ ชนิดละ 3 ตัวอย่าง โดยใช้ตัวอย่างที่ไม่เจือจาง, เจือจาง 10 เท่า และ 100 เท่า ทำการทดลองตัวอย่างละครั้ง

Limit of Detection ของการตรวจไวรัสซิกามาตรฐานสายพันธุ์ SV0127/14SV ปริมาณ 1.5×10^5 PFU/ml นำมาเจือจางด้วยซีรัมและปัสสาวะที่ความเข้มข้น 10 เท่า ตั้งแต่ 10^{-1} ถึง 10^{-6}

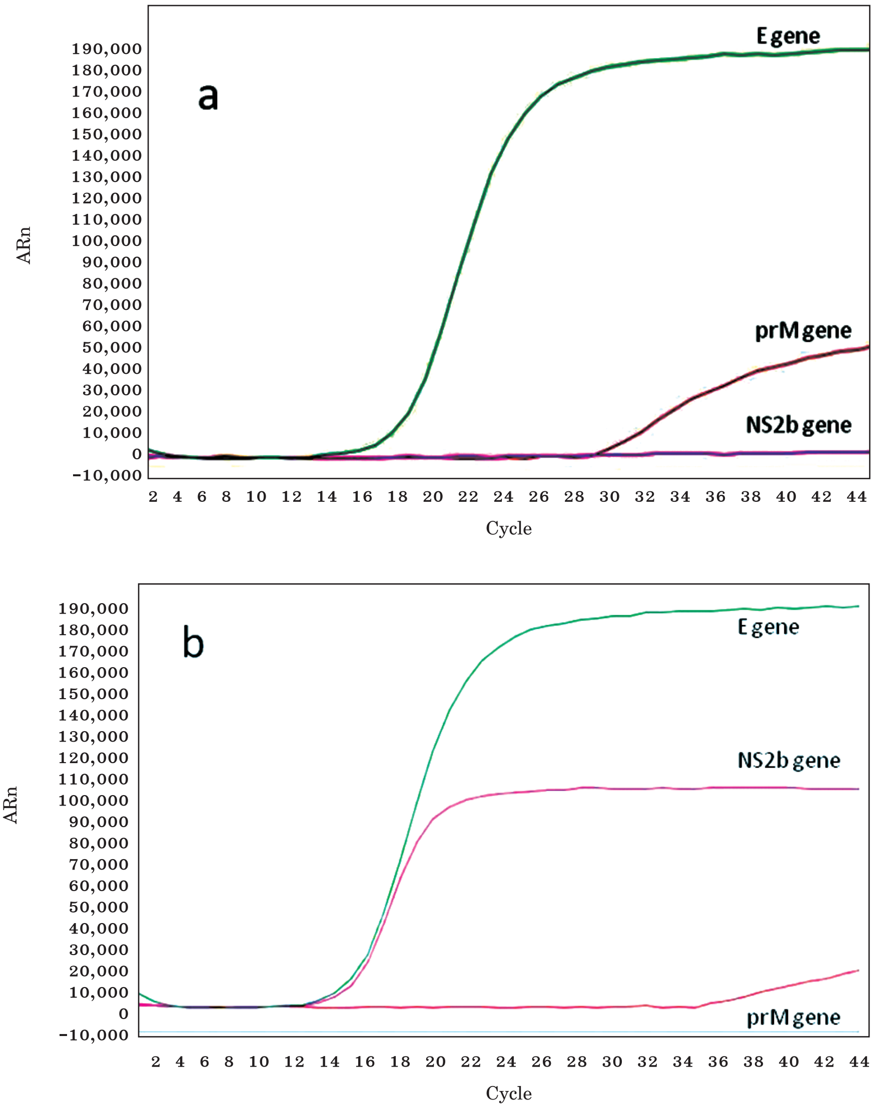
การทดสอบความชำนาญ

หน่วยงานที่เข้าร่วมโปรแกรมทดสอบความชำนาญการตรวจหาไวรัสซิกามี 2 หน่วยงาน คือ ศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา และสถาบัน Quality Control for Molecular Diagnostics (QCMD) ทำการทดสอบความชำนาญโดยดำเนินการตรวจตัวอย่าง จำนวน 10 และ 8 ตัวอย่าง ตามลำดับ ตัวอย่างทดสอบความชำนาญของศูนย์ควบคุม

โรคติดต่อสหรัฐอเมริกา เป็นตัวอย่างซีรัมคนปกติที่ผสมไวรัสซิกาที่ความเจือจาง 10^{-2} ถึง 10^{-6} ตรวจโดยใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 1 และชุดที่ 2 ตัวอย่างทดสอบความชำนาญของสถาบัน QCMD เป็นตัวอย่างซีรัมคนปกติที่ผสมไวรัสซิกา ไวรัสเดงกี ไวรัสเวสต์ไนล์ และไวรัสไข้เหลือง ตรวจโดยใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2 และชุดที่ 3

ผล

การตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาจากตัวอย่างด้วยวิธี real-time RT-PCR ที่ดัดแปลงจากวิธีของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา (US-CDC) โดยใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 1 (prM gene), ชุดที่ 2 (E gene) และชุดที่ 3 (NS2b gene) ผลการตรวจไวรัสซิกาสายพันธุ์ MR766 ดังแสดงในภาพที่ 1a และผลการตรวจไวรัสซิกาสายพันธุ์ SV0127/14SV ในภาพที่ 1b พบว่าไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 1 แสดงกราฟที่มีความชันต่ำและไม่มีลักษณะเป็น S-curve ทั้งสองสายพันธุ์ แตกต่างจากไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2 แสดงกราฟที่มีความชันสูงและเป็น S-curve ทั้งสองสายพันธุ์ สำหรับไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 3 แสดงกราฟลักษณะ S-curve เฉพาะสายพันธุ์ SV0127/14SV และไม่สามารถตรวจสายพันธุ์ MR766 ได้



ภาพที่ 1 ผลตรวจสารพันธุกรรมไวรัสซิกาด้วยวิธี real-time RT-PCR โดยใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 1 (prM gene), ชุดที่ 2 (E gene) และชุดที่ 3 (NS2b gene): (a) ผลตรวจไวรัสซิกาสายพันธุ์ MR766, (b) ผลตรวจไวรัสซิกาสายพันธุ์ SV0127/14SV

การผลิตอาร์เอ็นเอสารควบคุมโดยเทคนิค *In vitro* transcription (IVT) ได้ผลผลิตเป็นอาร์เอ็นเอที่มีสารพันธุกรรมไวรัสซิกาความยาว 350 bp ปริมาณรวม 9,640 นาโนกรัม ความเข้มข้นเริ่มต้น 25.8 ng/μl นำมาเจือจาง 10 เท่า ตั้งแต่ 10^{-1} ถึง 10^{-6} แล้วนำมาตรวจด้วยวิธี real-time RT-PCR พบว่าให้ผลบวกทั้งหมด 6 ความเข้มข้น ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาด้วยวิธี real-time RT-PCR ของอาร์เอ็นเอสารควบคุม โดยแสดงค่า Cycle threshold (Ct) ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

ตัวอย่าง	ความเข้มข้น	ค่า Ct (ไพรเมอร์และโพรบ)	
		ชุดที่ 1	ชุดที่ 2
อาร์เอ็นเอสารควบคุม ความเข้มข้น 25.8 ng/μl	ไม่เจือจาง	17.1	17.3
	10^{-1}	20.8	21.2
	10^{-2}	24.2	24.7
	10^{-3}	27.8	28.3
	10^{-4}	30.7	31.7
	10^{-5}	33.6	34.2
	10^{-6}	36.9	37.8

ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ในการตรวจหาฟลาวิไวรัสชนิดอื่น ๆ รวม 6 ชนิด จำนวน 10 ตัวอย่าง พบว่าได้ผลลบทั้งหมดคิดเป็นความจำเพาะร้อยละ 100 จากผลตรวจไวรัสซิกาสายพันธุ์มาตรฐาน MR766 และสายพันธุ์ที่แยกได้จากคนไทยหมายเลข SV0127/14 ที่นำมาเจือจาง 10 เท่า ตั้งแต่ 10^{-1} ถึง 10^{-6} ให้ผลบวกทั้งหมด 6 ความเข้มข้น คิดเป็นค่า Limit of Detection เท่ากับ 0.15 PFU/ml ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาด้วยวิธี real-time RT-PCR ของไวรัสซิกามาตรฐาน โดยแสดงค่า Cycle threshold (Ct) ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

ตัวอย่าง	ความเข้มข้น	ค่า Ct (ไพรเมอร์และโพรบ)	
		ชุดที่ 2	ชุดที่ 3
ไวรัสซิกาสายพันธุ์ SV0127/14SV 1.5 × 10^5 PFU/ml เจือจางด้วยซีรัม	10^{-1}	20.5	20.2
	10^{-2}	24.6	24.5
	10^{-3}	27.4	27.0
	10^{-4}	30.8	30.4
	10^{-5}	34.2	34.0
	10^{-6}	37.2	36.9
ไวรัสซิกาสายพันธุ์ SV0127/14SV 1.5 × 10^5 PFU/ml เจือจางด้วยปัสสาวะ	10^{-1}	22.1	21.4
	10^{-2}	26.8	26.6
	10^{-3}	31.2	30.9
	10^{-4}	33.1	33.0
	10^{-5}	36.4	35.4
	10^{-6}	39.1	39.1

จากผลการเข้าร่วมโปรแกรมการทดสอบความชำนาญกับศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา โดยตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างทดสอบความชำนาญ จำนวน 10 ตัวอย่าง โดยใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 1 และชุดที่ 2 พบว่าให้ผลถูกต้องสอดคล้องกันทั้ง 10 ตัวอย่าง และผลการตรวจตัวอย่างทดสอบความชำนาญของสถาบัน QCMD โดยใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2 และชุดที่ 3 พบว่าให้ผลถูกต้องสอดคล้องกันทั้ง 8 ตัวอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์ตัวอย่างทดสอบความชำนาญการตรวจไวรัสซิกาของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกาและสถาบัน QCMD

ศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา					
หมายเลข	**ชนิดตัวอย่าง**	**ค่าเป้าหมาย**	**ค่า Ct (ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 1)**	**ค่า Ct (ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2)**	**สรุปผล**
PT01	Zika 10^{-2}	Positive	19.90	22.80	Positive
PT02	Zika 10^{-5}	Positive	30.70	34.00	Positive
PT03	Zika 10^{-4}	Positive	26.90	29.80	Positive
PT04	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
PT05	Zika 10^{-3}	Positive	24.90	26.60	Positive
PT06	Zika 10^{-4}	Positive	27.70	30.20	Positive
PT07	Zika 10^{-3}	Positive	25.10	24.90	Positive
PT08	Zika 10^{-5}	Positive	34.80	34.10	Positive
PT09	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
PT10	Zika 10^{-6}	Positive	36.0	35.00	Positive
สถาบัน QCMD					
หมายเลข	**ชนิดตัวอย่าง**	**ค่าเป้าหมาย**	**ค่า Ct (ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2)**	**ค่า Ct (ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 3)**	**สรุปผล**
ZIKA17S-01	Zika (French Polynesian)	Positive	37.5	Negative	Positive
ZIKA17S-02	D2, WNV, YF	Negative	Negative	Negative	Negative
ZIKA17S-03	Zika (African)	Positive	37.4	Negative	Positive
ZIKA17S-04	Zika (French Polynesian)	Positive	32.9	32.3	Positive
ZIKA17S-05	Zika (French Polynesian)	Positive	30.0	29.5	Positive
ZIKA17S-06	Zika (African)	Positive	35.2	Negative	Positive
ZIKA17S-07	Zika (African)	Positive	33.0	Negative	Positive
ZIKA17S-08	Negative	Negative	N/A	N/A	Negative

วิจารณ์

ผลการตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาด้วยวิธี real-time RT-PCR โดยดัดแปลงจากวิธีของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา มีการใช้ไพรเมอร์และโพรบทั้งหมดจำนวน 3 ชุด ที่จำเพาะต่อยีน prM, E และ NS2b นั้น พบว่าชุดที่ 1 จำเพาะต่อไวรัสซิกาสายพันธุ์แอฟริกา ชุดที่ 2 จำเพาะต่อไวรัสซิกาสายพันธุ์แอฟริกาและเอเชีย ชุดที่ 3 จำเพาะต่อไวรัสซิกาสายพันธุ์เอเชีย การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างจำเป็นต้องใช้ไพรเมอร์และโพรบ 2 ชุด เพื่อตรวจ 2 ยีนที่ต่างกัน พบว่าไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2 และชุดที่ 3 ใช้ตรวจได้ผลดีกว่าชุดที่ 1 และชุดที่ 2 จากผลการแสดงของกราฟสูงชันชัดเจน กราฟที่ได้จากการใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 1 ส่วนใหญ่จะแสดงผลการเกิดความชันของกราฟต่ำตั้งแต่รอบที่ 38-40 ซึ่งเป็น nonspecific result จึงตัดสินเป็นผลลบ และในรายที่พบผลบวกเส้นกราฟมีรอยหยักไม่คมชัดเหมือนชุดที่ 2 และชุดที่ 3 ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับรายงานการศึกษาวิจัยของ Cherrel R และคณะ[10] และ Corman VM และคณะ[18] ในการตรวจหาไวรัสซิกา Pan American Health Organization (PAHO) ได้เสนอแนะให้ใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 3 ซึ่งตรวจจับยีน NS2b[17] และพบว่าสามารถตรวจไวรัสซิกาสายพันธุ์เอเชียได้ดีกว่าชุดที่ 1 ดังนั้นศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา จึงเปลี่ยนวิธีตรวจโดยใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2 และชุดที่ 3 ที่จำเพาะต่อยีน E และ NS2b และเปลี่ยนชื่อไพรเมอร์และโพรบจาก ZIKA1086/1162c/1107-FAM เป็น ZIKA1087/1163c/1108-FAM[19] ซึ่งผู้วิจัยและคณะได้ทดลองใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2 และชุดที่ 3 นี้ แล้วพบว่าตรวจไวรัสซิกาสายพันธุ์ SV0127/14SV ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่แยกได้จากคนไทยได้ผลดี ดังแสดงในตารางที่ 3

ผลการทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์จากการตรวจหาไวรัสซิกาสายพันธุ์ SV0127/14SV เจือจางด้วยซีรัม 10^{-1} ถึง 10^{-6} คำนวณค่า detection limit ได้เท่ากับ 0.15 PFU/ml ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ทำการเจือจางไวรัสมากกว่า 10^{-6} จากตารางที่ 3 ความเข้มข้นของเชื้อไวรัสเจือจางด้วยซีรัมที่ 10^{-6} ได้ค่า Ct 37.2 (ชุดที่ 2) และ 36.9 (ชุดที่ 3) ตามหลักการความเข้มข้นของเชื้อไวรัสต่างกัน 10 เท่า จะได้ค่า Ct ต่างกันประมาณ 3 ถ้าเพิ่มความเจือจางเป็น 10^{-7} และ 10^{-8} น่าจะได้ค่า Ct 40.2 และ 43.2 ตามลำดับ ซึ่งค่า Ct มากกว่า 40 จะตัดสินเป็นผลลบ เป็นที่สังเกตว่าสารเจือจางไวรัสชนิดปัสสาวะมีผลให้ค่า Ct สูงขึ้นประมาณ 2 รอบเมื่อเปรียบเทียบกับสารเจือจางชนิดซีรัม อาจเป็นเพราะสภาวะในปัสสาวะ เช่น ความเป็นกรดด่าง ปริมาณโปรตีนไม่เหมาะสมที่จะใช้รักษาสภาพไวรัส เป็นต้น ผลการวิเคราะห์ความจำเพาะโดยตรวจเชื้อไวรัสชนิดอื่นที่ไม่ใช่ไวรัสซิกา จำนวน 10 ตัวอย่าง พบว่าให้ผลลบทั้งหมด คำนวณความจำเพาะได้ร้อยละ 100 การศึกษานี้ไม่ได้คำนวณร้อยละความไว และความจำเพาะจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจริงเนื่องจากโรคติดเชื้อไวรัสซิกาเป็นโรคใหม่ ยังไม่มีตัวอย่างผู้ป่วยจริงจากหน่วยงานใดนำมาใช้เป็นมาตรฐานเปรียบเทียบได้ รายงานการศึกษาวิจัยของ Corman VM และคณะ [18] ได้ผลิตสารควบคุมชนิด universal control ribonucleic acid (uncRNA) ประกอบด้วย ยีนเป้าหมายของไวรัสซิกาบนสายอาร์เอ็นเอเดียวกัน และใช้ประเมินประสิทธิภาพวิธีตรวจสารพันธุกรรมไวรัสซิกาวิธี real-time RT-PCR รวม 9 วิธี พบค่า detection limit อยู่ระหว่าง 2.1 ถึง 1373.3 uncRNA copies/reaction ซึ่งวิธีที่ใช้ไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2 และชุดที่ 3 ตรงกับการศึกษานี้แสดงค่า 4.1 และ 17.0 uncRNA copies/reaction ตามลำดับ

ผลการทดสอบความชำนาญของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา เป็นการตรวจด้วยไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 1 และชุดที่ 2 ได้ผลตรงค่าเป้าหมาย จำนวน 10 ตัวอย่าง ในการทดสอบครั้งนี้ไม่ทราบรายละเอียดของสายพันธุ์ไวรัสที่ใช้ผลิตตัวอย่าง ในขณะที่ผลทดสอบความชำนาญของสถาบัน QCMD ด้วยไพรเมอร์และโพรบชุดที่ 2 และชุดที่ 3 พบว่าวิธีตรวจสามารถตรวจไวรัสซิกา 2 สายพันธุ์ ได้แตกต่างกัน และไม่มีปฏิกิริยาข้ามกับไวรัสเดงกี ไวรัสเวสต์ไนล์และไวรัสไข้เหลือง

คณะผู้วิจัยได้ถ่ายทอดเทคโนโลยีการตรวจวิเคราะห์หาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาด้วยวิธี real-time RT-PCR ให้กับบุคลากรของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ จำนวน 14 แห่ง ในการอบรมเชิงปฏิบัติการเรื่อง การตรวจวิเคราะห์เชื้อไวรัสวิทยาทางการแพทย์ ระหว่างวันที่ 27-29 มิถุนายน พ.ศ. 2559 ณ ห้องประชุม 628 อาคาร 10 ชั้น 6 และห้องปฏิบัติการ

อาคาร 1 กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ หลังจากนั้นได้จัดส่งชุดไพรเมอร์ โพรบ สารควบคุมบวก และวัตถุทดสอบความชำนาญ ให้บุคลากรนำไปพัฒนาวิธีตรวจที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยห้องปฏิบัติการทั้ง 14 แห่ง ตอบผลตรวจวิเคราะห์วัตถุทดสอบความชำนาญได้ถูกต้องครบทั้ง 5 ตัวอย่าง และเริ่มให้บริการตรวจที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ได้ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2559

สรุป

คณะผู้วิจัยได้พัฒนาวิธีการตรวจหาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาด้วยวิธี real-time RT-PCR โดยดัดแปลงจากวิธีการตรวจของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา ทำการตรวจหา 2 ยีน คือ E และ NS2b พบว่าเป็นวิธีที่มีความจำเพาะร้อยละ 100 มีค่า Limit of Detection เท่ากับ 0.15 PFU/ml ซึ่งทางห้องปฏิบัติการของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข และศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ทั้ง 14 แห่ง ได้ดำเนินการให้บริการตรวจวิเคราะห์หาสารพันธุกรรมไวรัสซิกาด้วยวิธี real-time RT-PCR เป็นงานประจำตั้งแต่ พ.ศ. 2559 และการผลิตอาร์เอ็นเอสารควบคุมโดยวิธี *In Vitro* Transcription ได้ผลผลิตเป็นอาร์เอ็นเอที่มีสารพันธุกรรมไวรัสซิกา สามารถใช้เป็นสารควบคุมบวกสำหรับการพัฒนาวิธีตรวจเชื้อในช่วงเวลาที่ไม่มีเชื้อไวรัสซิกามาตรฐาน

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับเงินงบประมาณกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ประจำปี พ.ศ. 2559-2560 คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร โดย Dr. Louis R Macareo ที่ให้ความอนุเคราะห์ไวรัสซิกา จำนวน 2 สายพันธุ์

เอกสารอ้างอิง

1. Ellison DW, Ladner JT, Buathong R, Alera MT, Wiley MR, Hermann L, et al. Complete genome sequences of Zika virus strains isolated from the blood of patients in Thailand in 2014 and the Philippines in 2012. Genome Announc 2016; 4(3): e00359-16. (2 pages).
2. Hayes EB. Zika virus outside Africa. Emerg Infect Dis 2009; 15(9): 1347-50.
3. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, do Carmo GM, Henriques CM, Coelho GE, et al. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy-Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65(9): 242-7.
4. Buathong R, Hermann L, Thaisomboonsuk B, Rutvisuttinunt W, Klungthong C, Chinnawirotpisan P, et al. Detection of Zika virus infection in Thailand, 2012-2014. Am J Trop Med Hyg 2015; 93(2): 380-3.
5. วิรุฬห์ พรพัฒน์กุล. โรคติดเชื้อไวรัสซิกาและสถานการณ์โรคในจังหวัดนนทบุรี. ว. สมาคมเวชศาสตร์ป้องกันแห่งประเทศไทย 2560; 7(2): 244-50.
6. กรมควบคุมโรคเผยประเทศไทยเฝ้าระวังสถานการณ์โรคติดเชื้อไวรัสซิกาอย่างต่อเนื่อง พร้อมใช้มาตรการป้องกันและควบคุมโรคระดับสูงสุดในพื้นที่ทันทีที่พบผู้ป่วย. รายงานการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาประจำเดือน [ออนไลน์]. 2559; [สืบค้น 12 เม.ย. 2564]; 1(6): [18 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://www.ato.moph.go.th/sites/default/files/monthly_0859.doc.

7. Huang AS, Shu PY, Yang CH. A new reportable disease is born: Taiwan Centers for Disease Control's response to emerging Zika virus infection. J Formos Med Assoc 2016; 115(4): 223-5.
8. Duong V, Dussart P, Buchy P. Zika virus in Asia. Int J Infect Dis 2017; 54: 121-8.
9. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง เพิ่มเติมชื่อโรคติดต่อต้องแจ้งความ. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 133 ตอนพิเศษ 35 ง (วันที่ 5 กุมภาพันธ์ 2559). หน้า 3.
10. Charrel RN, Leparc-Goffart I, Pas S, de Lamballerie X, Koopmans M, Reusken C. Background review for diagnostic test development for Zika virus infection. Bull World Health Organ 2016; 94(8): 574-84.
11. World Health Organization. Laboratory testing for Zika virus infection, interim guidance. [online]. 2016; [cited 2021 Apr 12]; [4 screens]. Available from: URL: https://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/en.
12. Faye O, Faye O, Dupressoir A, Weidmann M, Ndiaye M, Sall AA. One-step RT-PCR for detection of Zika virus. J Clin Virol 2008; 43(1): 96-101.
13. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serological properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. Emerg Infect Dis 2008; 14(8): 1232-9.
14. Faye O, Faye O, Diallo D, Diallo M, Weidmann M, Sall AA. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. Virol J 2013; 10: 311. (8 pages).
15. Pyke AT, Daly MT, Cameron JN, Moore PR, Taylor CT, Hewitson GR, et al. Imported Zika virus infection from the Cook Islands into Australia, 2014. PLos Curr 2014; 6: (7 pages).
16. Tappe D, Nachtigall A, Kapaun A, Schnitzler P, Gunther S, Schmidt-Chanasit J. Acute Zika virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. Emerg Infect Dis 2015; 21(5): 911-3.
17. Waggoner JJ, Pinsky BA. Zika virus: diagnostics for an emerging pandemic threat. J Clin Microbiol 2016; 54(4): 860-7.
18. Corman VM, Rasche A, Baronti C, Aldabbagh S, Cadar D, Reusken CB, et al. Assay optimization for molecular detection of Zika virus. Bull World Health Organ 2016; 94(12): 879-92.
19. Bingham AM, Cone M, Mock V, Heberlein-Larson L, Stanek D, Blackmore C, et al. Comparison of test results for Zika virus RNA in urine, serum, and saliva specimens from persons with travel-associated Zika virus diseases - Florida, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65(18): 475-8.

Development and Validation of Method for Zika Virus Detection

Sumalee Chanama[1] **Pattara Wongjaroen**[1] **Sirirat Naemkhunthot**[1] **Laddawan Meephaendee**[1] **Arisara Posanacharoen**[1] **Pongsiri Tanthong**[1] **Husneeyah Vateh**[1] **Sarinee Chumnanraksa**[1] **Wararat Jamfa**[1] **and Areerat Sa-ngasang**[2]

[1]*National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Tiwanon Road, Nonthaburi 11000*

[2]*Retired Government Official, 690/25 Bang Kraso, Mueang, Nonthaburi 11000, Thailand*

ABSTRACT Zika virus (ZIKV), member of the Flaviviridae family, is spread mostly by the bite of an infected *Aedes aegypti* or *Ae. albopictus* and can be passed from mother to fetus, sexual transmission and blood transfusion. The most common symptoms are fever, rash, joint pain and red eyes. ZIKV infection during pregnancy can cause microcephaly. The most appropriate ZIKV assay is the detection of ZIKV RNA in serum and urine by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (real time RT-PCR). The objectives of this study were the development and validation of ZIKV real-time RT-PCR, and also the production of ZIKV RNA control. ZIKV real-time RT-PCR test was modified from US-CDC's protocol, using 3 sets of primer/probe specific to prM, E and NS2b genes. ZIKV RNA control containing 350 base pairs of ZIKV nucleotide including prM and E gene was produced and synthesized by *In vitro* transcription (IVT). The method validation of ZIKV RNA control and diluted ZIKV various concentrations was defined as 100% of specificity and Limit of Detection (LOD) was 0.15 PFU/ml. Furthermore, the proficiency testing was performed and showed 100% concordance. These results showed that the ZIKV real-time RT-PCR test was successful developed to detect Zika viral RNA both African and Asian lineages.

Keyword: Zika virus, *In vitro* transcription (IVT), real-time RT-PCR

การเตือนภัยการระบาดล่วงหน้าของโรคไข้เลือดออกในประเทศไทยโดยใช้ปัจจัยด้านกีฏวิทยา ระบาดวิทยา และอุตุนิยมวิทยา โดยการวิเคราะห์ด้วยสถิติขั้นสูงและระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์

จิตติ จันทร์แสง[1] ธัณญภักษณ์ มากรื่น[1] จริยา ครุธบุตร์[1] วรรณิศา สืบสอาด[1] เอกรัฐ เด่นชลชัย[1] ปิติ มงคลางกูร[2] และอุรุญากร จันทร์แสง[1]

[1]*สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000*

[2]*กองโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000*

บทคัดย่อ การระบาดของโรคไข้เลือดออกมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง โดยที่โรคนี้ยังเป็นปัญหาสาธารณสุข การเตือนภัยล่วงหน้าเป็นมาตรการหนึ่งสำหรับการควบคุมโรค งานวิจัยนี้ใช้ปัจจัยด้านกีฏวิทยา ระบาดวิทยา และอุตุนิยมวิทยา นำมาวิเคราะห์ด้วยสถิติขั้นสูงและระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์เพื่อเตือนภัยโรคไข้เลือดออก ในการศึกษาเลือกจังหวัดตัวแทนภาคละ 8 จังหวัด รวม 32 จังหวัด และใช้ข้อมูลระหว่างเดือนมกราคม-พฤษภาคมของปี พ.ศ. 2555-2562 โดยนำปัจจัยผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (X_1) ค่าเฉลี่ยอุณหภูมิ (X_2) ค่าเฉลี่ยความชื้นสัมพัทธ์ (X_3) ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำฝน (X_4) และค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลาย (X_5) มาวิเคราะห์หาแบบจำลองตามช่วงที่กำหนดสำหรับแต่ละภาค ผลการคาดการณ์ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y) โดยวิธีวิเคราะห์ถดถอยหลายตัวแปร มีค่า R^2 อยู่ในช่วง 0.616-0.647 และการคาดการณ์โอกาสการระบาดโรคไข้เลือดออก [logist(y)] ด้วยวิธีวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติคพหุกลุ่ม มีค่า Overall Correct อยู่ในช่วง 73.750-79.200 เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยวิธีการซ้อนทับข้อมูลตามเงื่อนไขที่กำหนดของ 77 จังหวัด สร้างเป็นแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ เปรียบเทียบผลการคาดการณ์ที่ได้กับค่าจริง พบร้อยละความแม่นยำของการคาดการณ์โรคไข้เลือดออกในปี พ.ศ. 2559, 2560 และ 2562 มีค่าอยู่ในช่วง 67.408-84.793 ดังนั้นแบบจำลองและวิธีการที่ได้สามารถนำไปใช้คาดการณ์การระบาดของโรคในแต่ละจังหวัดของปีที่ต้องการ เพียงใส่ข้อมูลปัจจัยช่วงต้นปี ก็จะทราบแนวโน้มการระบาดล่วงหน้า 2-3 เดือน มีประโยชน์ในการช่วยเตือนภัย ทำให้มีเวลาเตรียมการและดำเนินการควบคุมยุงลาย รวมทั้งช่วยในการวางแผนการควบคุมโรคไข้เลือดออกล่วงหน้าได้อย่างมีประสิทธิภาพในแต่ละจังหวัดของประเทศไทย

คำสำคัญ: โรคไข้เลือดออก, กีฏวิทยา, ระบาดวิทยา, อุตุนิยมวิทยา, ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์

Corresponding author E-mail: chitti.c@dmsc.mail.go.th

Received: 3 April 2021 *Revised:* 14 May 2021 *Accepted:* 28 May 2021

บทนำ

โรคไข้เลือดออกยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทยและทั่วโลก ถึงแม้จะมีอัตราการเสียชีวิตต่ำ แต่ยังคงมีปัญหาด้านการจัดสรรทรัพยากรด้านสาธารณสุขสำหรับการควบคุมโรค ส่งผลด้านเศรษฐกิจ[1] และจิตใจของผู้ที่ได้รับผลกระทบโดยเฉพาะครอบครัวที่มีบุตรป่วยเป็นไข้เลือดออก มีการพัฒนาวัคซีนสำหรับโรคไข้เลือดออก แต่วัคซีนก็ยังมีข้อกังวลด้านประสิทธิภาพการป้องกันโรคและอาการที่ไม่พึงประสงค์ อาจก่อให้เกิดอาการรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้น[2] การระบาดของโรคไข้เลือดออกมีความสัมพันธ์กับฤดูกาล พบระบาดมากในฤดูฝน และมีรูปแบบการระบาดแตกต่างกันในแต่ละภาค[3] ในปัจจุบันยังคงเน้นการควบคุมยุงลายซึ่งเป็นพาหะ เพื่อป้องกันการระบาดโรคไข้เลือดออก โดยการกำจัดแหล่งเพาะพันธุ์ การปรับสภาพสิ่งแวดล้อม การบังคับใช้กฎหมาย การให้ความรู้และการส่งเสริมการมีส่วนร่วมของประชาชนในการควบคุม และการใช้สารเคมีกำจัดแมลงซึ่งก่อให้เกิดปัญหายุงลายดื้อต่อสารเคมีตามมา วิธีการเหล่านี้ได้นำมาใช้เป็นระยะเวลานาน[4] ได้ผลในการควบคุมยุงลายในระดับหนึ่งซึ่งต้องดำเนินการอย่างเข้มข้นต่อเนื่อง แต่โรคไข้เลือดออกก็ยังคงเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขถึงปัจจุบัน มีการหาแบบจำลองเพื่อการคาดการณ์การระบาดโรคล่วงหน้าเพื่อการเตือนภัยโรคไข้เลือดออก[5] ที่จะช่วยการป้องกันการระบาดของโรคที่จะขยายในวงกว้างออกไป[6] โดยทั่วไปการเตือนภัยโรค ประกอบด้วย ข้อมูลที่จัดเก็บอย่างเป็นระบบสำหรับใช้ในการเฝ้าระวังโรค แบบจำลองการคาดการณ์ของโรคบนพื้นฐานของข้อมูลที่จัดเก็บ และการคาดการณ์เหตุการณ์โดยใช้แบบจำลองการพยากรณ์จากข้อมูลที่จัดเก็บ[7] มีการคาดการณ์การเกิดโรคไข้เลือดออกที่ใช้ปัจจัยเดี่ยว คือ จำนวนผู้ป่วยด้วยวิธีวิเคราะห์อนุกรมเวลา[8, 9] ซึ่งมีความถูกต้องในระดับหนึ่ง แต่การเกิดโรคไข้เลือดออกมีปัจจัย ประกอบด้วย ผู้ป่วย (Host) พาหะนำโรค (Vector) ไวรัส (Agent) และสิ่งแวดล้อม (Environment)[10] มีรายงานการนำปัจจัยกีฏวิทยา[11] และอุตุนิยมวิทยา[12, 13, 14] มาใช้ในการเตือนภัยโรคไข้เลือดออก ปัจจุบันมีความก้าวหน้าทางด้านเทคโนโลยีระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ (Geographic Information System, GIS) เป็นระบบคอมพิวเตอร์ที่สามารถจัดเก็บ รวบรวม วิเคราะห์ และแสดงผลข้อมูลเชิงพื้นที่ และได้มีการนำมาประยุกต์ใช้กับการเตือนภัยโรค ในการทำแผนที่สถานที่ที่เกิดโรค[15] การเตือนภัยโรคจากการหาพื้นที่เสี่ยงของโรคใช้แบบจำลอง[16, 17, 18, 19] งานวิจัยนี้จึงนำองค์ความรู้และข้อมูลปัจจัยต่าง ๆ ที่สำคัญที่ก่อให้เกิดโรคมาใช้ในการเตือนภัยสำหรับการคาดการณ์การระบาดโรคไข้เลือดออกระดับจังหวัดที่มีความเหมาะสมสำหรับในแต่ละภาคของประเทศไทย สามารถนำไปประยุกต์ใช้สำหรับการเตือนภัยและวางแผนการควบคุมโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพ ช่วยลดปัญหาการระบาดของโรคไข้เลือดออก

วัสดุและวิธีการ

การคัดเลือกพื้นที่สำหรับการศึกษา

คัดเลือกจังหวัดตัวแทนภาคละ 8 จังหวัด โดยให้กระจายครอบคลุมพื้นที่ในแต่ละภาค และเป็นจังหวัดที่มีข้อมูลครบตามปัจจัยสำหรับการวิเคราะห์โรคไข้เลือดออก โดยปัจจัยที่ใช้ คือ ข้อมูลผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกจากสำนักระบาดวิทยา[20] ข้อมูลอุตุนิยมวิทยา คือ อุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ และปริมาณน้ำฝน จากกรมอุตุนิยมวิทยา[21] และข้อมูลประชากรของยุงลาย โดยจิตติ และคณะ (2564)[22]

การเก็บข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา

ดำเนินการรวบรวมข้อมูลจากแต่ละจังหวัดซึ่งใช้เป็นตัวแทนทั้ง 4 ภาค รวม 32 จังหวัด ในช่วงเดือนมกราคม-พฤษภาคม ได้แก่ ข้อมูลผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (X_1) ค่าเฉลี่ยอุณหภูมิ (X_2) ค่าเฉลี่ยความชื้นสัมพัทธ์ (X_3) ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำฝน (X_4) และค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลาย (X_5) ของช่วงปี พ.ศ. 2555-2558, 2555-2559 และ 2555-2560 เป็นตัวแปรอิสระสำหรับการหาแบบจำลอง

การวิเคราะห์หาแบบจำลอง

ดำเนินการวิเคราะห์หาแบบจำลองในแต่ละภาค โดยการคาดการณ์ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y) และการคาดการณ์โอกาสการระบาดโรคไข้เลือดออก [logist (y)] เป็นตัวแปรตาม ด้วยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยหลายตัวแปร (Multiple linear Regression) และวิธีการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติคพหุกลุ่ม (Multinomial Logistic Regression)[23, 24] (ใช้ค่า Classification cut off เท่ากับ 0.5) โดยใช้โปรแกรม SPSS[25] (ใช้ Method แบบ Enter) ของจังหวัดตัวแทนของช่วงปี พ.ศ. 2555-2558, 2555-2559 และ 2555-2560 สำหรับหาแบบจำลองการคาดการณ์ของปี พ.ศ. 2559, 2560 และ 2562 ตามลำดับ

การคาดการณ์การระบาดของโรคไข้เลือดออก

การวิเคราะห์หาข้อมูลปัจจัยค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลาย (X_5) ช่วงเดือนมกราคม-พฤษภาคม ของปี พ.ศ. 2559, 2560 และ 2562 ของ 77 จังหวัด จากการประมาณค่าเชิงพื้นที่ประชากรยุงลายของประเทศด้วยระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ เพื่อการประมาณค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลายในทุกจังหวัดของประเทศ[26] โดยใช้โปรแกรม ArcGIS[27] และนำปัจจัยผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (X_1) ค่าเฉลี่ยอุณหภูมิ (X_2) ค่าเฉลี่ยความชื้นสัมพัทธ์ (X_3) และค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำฝน (X_4) ช่วงเดือนมกราคม-พฤษภาคม สำหรับใส่ในแบบจำลองเพื่อการคาดการณ์ของปี พ.ศ. 2559, 2560 และ 2562 ของทุกจังหวัด

การผลิตแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์

ดำเนินการผลิตแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์เพื่อเปรียบเทียบผลการคาดการณ์ที่ได้กับค่าจริง และวิเคราะห์ความแม่นยำของการคาดการณ์ โดยนำข้อมูล 5 ปัจจัยใน 77 จังหวัด ช่วงเดือนมกราคม-พฤษภาคม ใส่ในแบบจำลองทั้งสองของแต่ละจังหวัดในแต่ละภาค ผลที่ได้นำไปวิเคราะห์ด้วยระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ วิธีการซ้อนทับข้อมูล (Overlay analysis) ของทุกจังหวัด โดยให้ค่าน้ำหนักของแต่ละจังหวัดเป็น 1 โดยมีเงื่อนไข เมื่อค่าการคาดการณ์อัตราผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากรมากกว่าค่าเฉลี่ยย้อนหลัง 20 ปี และค่าการคาดการณ์โอกาสการระบาดของโรคไข้เลือดออกมากกว่า 0.5 นอกจากเงื่อนไขนี้ ให้ค่าน้ำหนักของจังหวัดเป็น 0 และทำการเปรียบเทียบผลการคาดการณ์ที่ได้กับค่าจริง โดยหาค่าร้อยละความแม่นยำของการคาดการณ์ของปี พ.ศ. 2559, 2560 และ 2562 ของทุกจังหวัด

ผล

ผลการคัดเลือกจังหวัดตัวแทนที่กระจายตัวครอบคลุมแต่ละภาค ภาคละ 8 จังหวัด รวม 32 จังหวัด โดยเป็นจังหวัดที่มีข้อมูลครบตามปัจจัยสำหรับการวิเคราะห์โรคไข้เลือดออก จังหวัดที่เป็นตัวแทนของภาคกลาง คือ สระแก้ว ตราด ระยอง ฉะเชิงเทรา เพชรบุรี กาญจนบุรี ชัยนาท และลพบุรี จังหวัดที่เป็นตัวแทนของภาคเหนือ คือ กำแพงเพชร ลำปาง เชียงใหม่ เชียงราย พะเยา น่าน พิษณุโลก และเพชรบูรณ์ จังหวัดที่เป็นตัวแทนของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คือ นครราชสีมา ชัยภูมิ ขอนแก่น เลย สกลนคร มหาสารคาม อุบลราชธานี และสุรินทร์ จังหวัดที่เป็นตัวแทนของภาคใต้ คือ ชุมพร ระนอง พังงา กระบี่ ตรัง พัทลุง นครศรีธรรมราช และสุราษฎร์ธานี

ผลการรวบรวมข้อมูลแต่ละจังหวัดตัวแทนทั้ง 4 ภาค รวม 32 จังหวัด ช่วงเดือนมกราคม-พฤษภาคม โดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (X_1) ค่าเฉลี่ยอุณหภูมิ (X_2) ค่าเฉลี่ยความชื้นสัมพัทธ์ (X_3) ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำฝน (X_4) และค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลาย (X_5) ช่วงปี พ.ศ. 2555-2558 มีค่า 37.174, 27.304, 71.229, 74.988 และ 4.468 ตามลำดับ ช่วงปี พ.ศ. 2555-2559 มีค่า 32.867, 27.535, 70.557, 72.171 และ 4.446 ตามลำดับ ช่วงปี พ.ศ. 2555-2560 มีค่า 29.352, 27.547, 70.948, 85.190 และ 4.276 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่าตัวแปรปัจจัยตามช่วงปีของเดือนมกราคม-พฤษภาคม ของตัวแปรผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (X_1) ค่าเฉลี่ยอุณหภูมิ (X_2) ค่าเฉลี่ยความชื้นสัมพัทธ์ (X_3) ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำฝน (X_4) และค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลาย (X_5) ของทั้ง 4 ภาค

ช่วงปี พ.ศ.	ภาค	N	ตัวแปร									
			X_1		X_2		X_3		X_4		X_5	
			$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
2555-2558	เหนือ	32	23.859	35.405	26.479	1.478	68.550	3.617	60.731	36.740	2.189	1.445
	กลาง	32	40.308	28.784	27.992	1.404	71.886	4.931	52.913	33.990	6.074	3.037
	ตะวันออกเฉียงเหนือ	32	24.220	34.889	27.251	0.828	65.756	3.242	56.139	34.495	4.658	1.975
	ใต้	32	60.308	60.372	27.494	0.350	78.725	3.212	130.169	70.803	4.950	3.150
	ค่าเฉลี่ย	**32**	**37.174**	**39.863**	**27.304**	**1.015**	**71.229**	**3.751**	**74.988**	**44.007**	**4.468**	**2.402**
2555-2559	เหนือ	40	21.127	32.102	26.700	1.546	67.335	4.405	58.192	34.273	2.058	1.526
	กลาง	40	36.379	27.139	28.261	1.397	71.483	5.227	51.845	36.540	5.152	3.313
	ตะวันออกเฉียงเหนือ	40	22.443	31.615	27.459	0.938	65.075	3.250	54.364	31.447	4.450	1.915
	ใต้	40	51.519	56.837	27.720	0.572	78.335	3.310	124.282	68.283	6.123	4.273
	ค่าเฉลี่ย	**40**	**32.867**	**36.923**	**27.535**	**1.113**	**70.557**	**4.048**	**72.171**	**42.636**	**4.446**	**2.757**
2555-2560	เหนือ	48	18.709	29.805	26.770	1.512	67.567	4.229	67.736	40.315	1.980	1.438
	กลาง	48	31.603	27.097	28.314	1.311	71.673	5.182	62.011	44.294	4.896	3.124
	ตะวันออกเฉียงเหนือ	48	19.508	29.574	27.451	0.911	65.513	3.249	60.804	33.251	4.066	2.118
	ใต้	48	47.589	53.100	27.651	0.553	79.038	3.508	150.210	98.504	6.163	4.113
	ค่าเฉลี่ย		**29.352**	**34.894**	**27.547**	**1.072**	**70.948**	**4.042**	**85.190**	**54.091**	**4.276**	**2.698**

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองในแต่ละภาคของการคาดการณ์ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y) ด้วยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยหลายตัวแปร และการคาดการณ์โอกาสการระบาดโรคไข้เลือดออก [logist(y)] ด้วยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติคพหุกลุ่ม สำหรับปี พ.ศ. 2559 ได้แบบจำลองการคาดการณ์ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y) มีค่า R^2 ของภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคใต้ และค่าเฉลี่ยของทุกภาคเท่ากับ 0.791, 0.337, 0.718, 0.740 และ 0.647 ตามลำดับ แบบจำลองการคาดการณ์โอกาสการระบาดโรคไข้เลือดออก [logist(y)] มีค่า Overall Correct ของภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคใต้ และค่าเฉลี่ยของทุกภาคเท่ากับ 78.100, 71.900, 71.900, 78.100 และ 75.000 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

สำหรับปี พ.ศ. 2560 ได้แบบจำลองการคาดการณ์ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y) มีค่า R^2 ของภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคใต้ และค่าเฉลี่ยของทุกภาคเท่ากับ 0.776, 0.361, 0.624, 0.702 และ 0.616 ตามลำดับ แบบจำลองการคาดการณ์โอกาสการระบาดโรคไข้เลือดออก [logist(y)] มีค่า Overall Correct ของภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคใต้ และค่าเฉลี่ยของทุกภาคเท่ากับ 80.000, 72.500, 67.500, 75.000 และ 73.750 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3

สำหรับปี พ.ศ. 2562 ได้แบบจำลองการคาดการณ์ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y) มีค่า R^2 ของภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคใต้ และค่าเฉลี่ยของทุกภาค 0.778, 0.431, 0.651, 0.706 และ 0.642ตามลำดับ แบบจำลองการคาดการณ์โอกาสการระบาดโรคไข้เลือดออก [logist(y)] มีค่า Overall Correct ของภาคเหนือภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคใต้ และค่าเฉลี่ยของทุกภาคเท่ากับ 81.300, 79.200, 75.000, 81.300 และ 79.200 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 2 แบบจำลองการคาดการณ์อัตราผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y) และแบบจำลองการคาดการณ์โอกาสการระบาดของโรคไข้เลือดออก [logist(y)] ทั้ง 4 ภาค ปี พ.ศ. 2559

ภาค	แบบจำลองการคาดการณ์อัตราผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร	R^2	Durbin-Watson	แบบจำลองการคาดการณ์โอกาสการระบาดของโรคไข้เลือดออก	Overall Correct	-2 log likelihood
เหนือ	$y = 4.995X_1 - 43.288X_2 - 6.832X_3 - 0.604X_4 - 7.626X_5 + 1715.803$	0.791	2.286	$logist(y) = 0.095X_1 - 0.421X_2 + 0.059X_3 - 0.053X_4 + 0.207X_5 - 9.010$	78.100	24.465
กลาง	$y = 2.961X_1 - 7.287X_2 + 3.145X_3 - 0.531X_4 - 13.573X_5 + 167.399$	0.337	2.197	$logist(y) = 0.068X_1 - 0.148X_2 - 0.185X_3 + 0.004X_4 - 0.029X_5 + 14.970$	71.900	35.150
ตะวันออกเฉียงเหนือ	$y = 1.805X_1 + 39.221X_2 + 2.298X_3 - 1.132X_4 - 8.450X_5 - 1027.178$	0.718	1.993	$logist(y) = 0.052X_1 + 0.269X_2 - 0.059X_3 - 0.032X_4 + 0.086X_5 - 2.147$	71.900	28.634
ใต้	$y = 1.523X_1 + 44.991X_2 + 3.007X_3 - 0.107X_4 + 0.736X_5 - 1382.088$	0.740	1.581	$logist(y) = 0.074X_1 - 1.427X_2 + 0.027X_3 - 0.006X_4 + 0.041X_5 + 34.607$	78.100	25.547
ค่าเฉลี่ย		**0.647**	**2.014**		**75.000**	**28.449**

ตารางที่ 3 แบบจำลองการคาดการณ์อัตราผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y) และแบบจำลองการคาดการณ์โอกาสการระบาดของโรคไข้เลือดออก [logist(y)] ทั้ง 4 ภาค ปี พ.ศ. 2560

ภาค	แบบจำลองการคาดการณ์อัตราผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร	R^2	Durbin-Watson	แบบจำลองการคาดการณ์โอกาสการระบาดของโรคไข้เลือดออก	Overall Correct	-2 log likelihood
เหนือ	$y = 4.948X_1 - 42.192X_2 - 7.684X_3 - 0.375X_4 + 4.202X_5 + 1704.680$	0.776	2.187	$logist(y) = 0.150X_1 - 0.421X_2 + 0.120X_3 - 0.043X_4 + 0.385X_5 + 3.484$	80.000	31.694
กลาง	$y = 3.283X_1 - 17.887X_2 + 2.416X_3 - 0.620X_4 - 7.254X_5 + 456.037$	0.361	2.431	$logist(y) = 0.084X_1 - 0.336X_2 - 0.198X_3 + 0.002X_4 + 0.085X_5 + 19.809$	72.500	39.413
ตะวันออกเฉียงเหนือ	$y = 1.830X_1 + 15.109X_2 + 3.752X_3 - 0.988X_4 - 2.531X_5 - 513.617$	0.624	2.726	$logist(y) = 0.053X_1 - 0.262X_2 + 0.015X_3 - 0.019X_4 + 0.321X_5 + 5.055$	67.500	42.176
ใต้	$y = 1.607X_1 + 43.046X_2 + 4.408X_3 - 0.142X_4 - 1.991X_5 - 1428.470$	0.702	1.549	$logist(y) = 0.072X_1 + 1.025X_2 + 0.075X_3 - 0.004X_4 - 0.021X_5 - 36.620$	75.000	37.011
ค่าเฉลี่ย		**0.616**	**2.223**		**73.750**	**37.574**

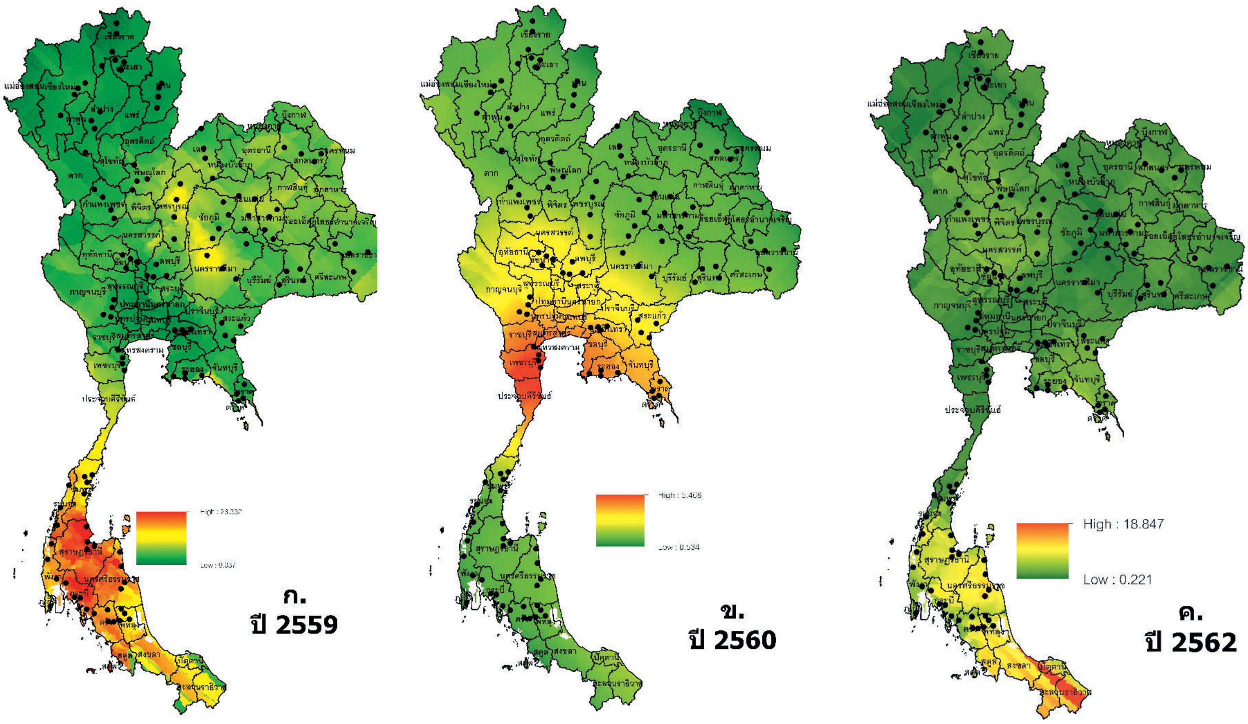
ตารางที่ 4 แบบจำลองการคาดการณ์อัตราผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y), และแบบจำลองการคาดการณ์โอกาสการระบาดของโรคไข้เลือดออก [logist(y)] ทั้ง 4 ภาค ปี พ.ศ. 2562

ภาค	แบบจำลองการคาดการณ์อัตราผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร	R^2	Durbin-Watson	แบบจำลองการคาดการณ์โอกาสการระบาดของโรคไข้เลือดออก	Overall Correct	-2 log likelihood
เหนือ	$y = 5.190X_1 - 35.623X_2 - 8.858X_3 - 0.113X_4 + 1.819X_5 + 1603.182$	0.778	2.265	$logist(y) = 0.143X_1 - 0.556X_2 + 0.078X_3 - 0.025X_4 + 0.394X_5 + 18.855$	81.300	33.756
กลาง	$y = 2.376X_1 - 6.801X_2 + 4.314X_3 - 0.673X_4 - 1.893X_5 + 14.213$	0.431	2.419	$logist(y) = 0.094X_1 - 0.199X_2 - 0.146X_3 - 0.003X_4 + 0.017X_5 + 12.558$	79.200	40.162
ตะวันออกเฉียงเหนือ	$y = 2.533X_1 + 26.225X_2 + 0.991X_3 - 0.636X_4 - 2.328X_5 - 674.451$	0.651	2.472	$logist(y) = 0.080X_1 - 0.175X_2 + 0.005X_3 - 0.018X_4 + 0.130X_5 - 5.787$	75.000	44.469
ใต้	$y = 1.669X_1 + 44.067X_2 + 3.611X_3 - 0.124X_4 - 1.555X_5 - 1406.333$	0.706	1.696	$logist(y) = 0.077X_1 + 1.305X_2 + 0.015X_3 - 0.011X_4 - 0.061X_5 - 38.874$	81.300	40.013
ค่าเฉลี่ย		**0.642**	**2.213**		**79.200**	**39.600**

ผลวิเคราะห์หาข้อมูลปัจจัยค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลาย (X_5) ช่วงเดือนมกราคม-พฤษภาคม ของปี พ.ศ. 2559, 2560 และ 2562 ของทุกจังหวัดจากการประมาณค่าเชิงพื้นที่ประชากรยุงลายของประเทศด้วยระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ จากข้อมูลสำรวจปี พ.ศ. 2559 ได้สมการพร้อมค่าตัวแปร ประกอบด้วย Regression function Y = 0.202* X + 2.628, mean = 0.112, Root-Mean-Square = 6.547, Mean Standardized = 0.017, Root-Mean-Square Standardized = 0.982, Average Standard Error = 6.671 และได้ผลิตแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ ดังแสดงในภาพที่ 1 ก มีค่าสูงสุดที่ภาคใต้ และรองลงมา คือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคกลาง และภาคเหนือ ตามลำดับ

จากข้อมูลสำรวจปี พ.ศ. 2560 ได้สมการพร้อมค่าตัวแปร ประกอบด้วย Regression function Y = 0.586* X + 0.279, mean = 0.017, Root-Mean-Square = 1.895, Mean Standardized = 0.011, Root-Mean-Square Standardized = 1.181, Average Standard Error = 1.588 และได้ผลิตแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ ดังแสดงในภาพที่ 1 ข มีค่าสูงสุดที่ภาคกลาง และรองลงมา คือ ภาคใต้ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคเหนือ ตามลำดับ

จากข้อมูลสำรวจปี พ.ศ. 2562 ได้สมการพร้อมค่าตัวแปร ประกอบด้วย Regression function Y = 0.173* X + 2.097, mean = 0.129, Root-Mean-Square = 4.052, Mean Standardized = 0.031, Root-Mean-Square Standardized = 0.919, Average Standard Error = 4.372 และได้ผลิตแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ ดังแสดงในภาพที่ 1 ค มีค่าสูงสุดที่ภาคใต้ และรองลงมา คือ ภาคกลาง ภาคเหนือ และภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ตามลำดับ

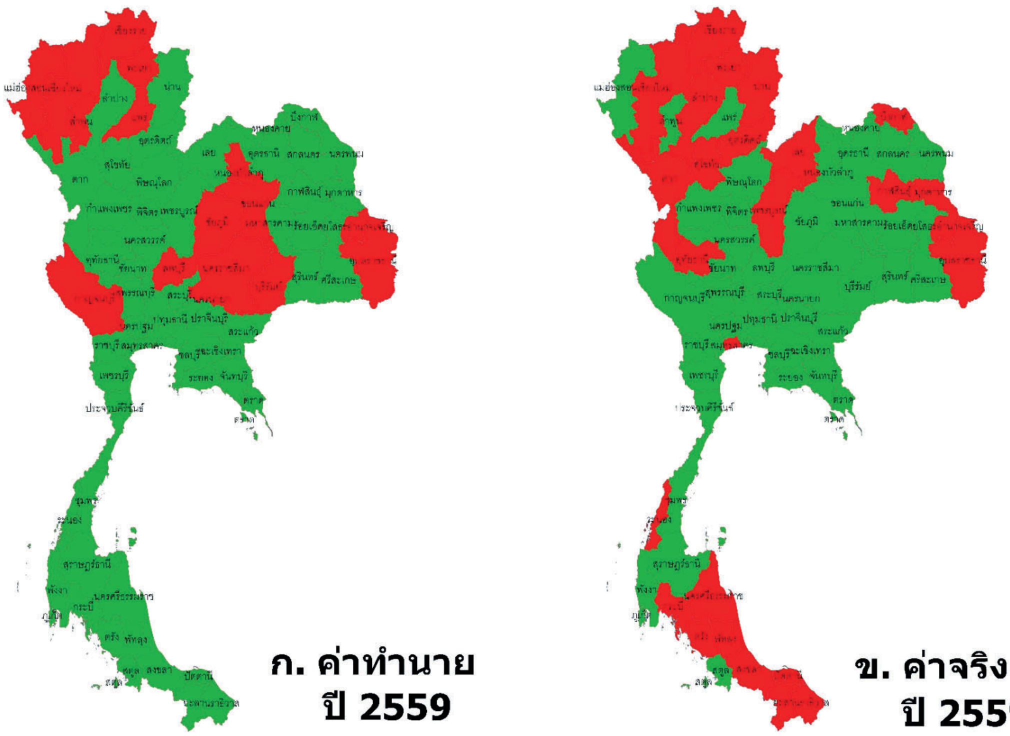


ภาพที่ 1 แผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ การประมาณค่าเชิงพื้นที่ประชากรยุงลายจากค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลาย ใช้ข้อมูล ก. ปี 2559 ข. ปี 2560 และ ค. ปี 2562

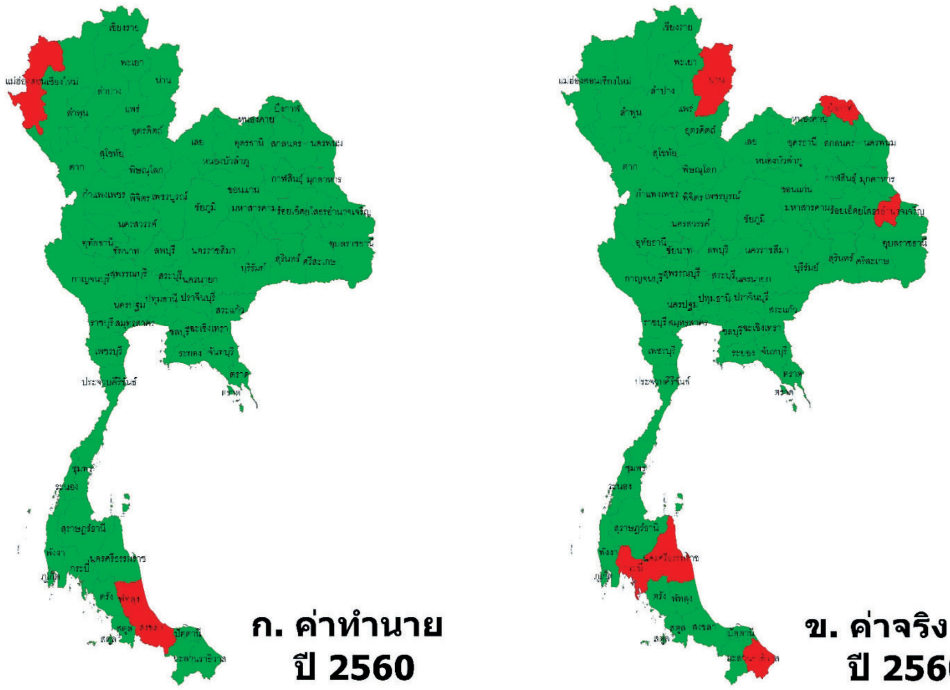
ผลการผลิตแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ในการเปรียบเทียบผลการคาดการณ์ที่ได้กับค่าจริง และวิเคราะห์หาค่าร้อยละความแม่นยำของการคาดการณ์ของทุกจังหวัดของปี พ.ศ. 2559 ได้แผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ ดังแสดงในภาพที่ 2 มีค่าร้อยละความแม่นยำของการคาดการณ์ของภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ โดยมีค่าเฉลี่ย 77.778, 88.962, 55.000, 56.716 และ 69.614 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 5

ผลของปี พ.ศ. 2560 ได้แผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ ดังแสดงในภาพที่ 3 มีค่าร้อยละความแม่นยำของการคาดการณ์ของภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 88.889, 100.00, 85.000, 65.285 และ 84.793 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 5

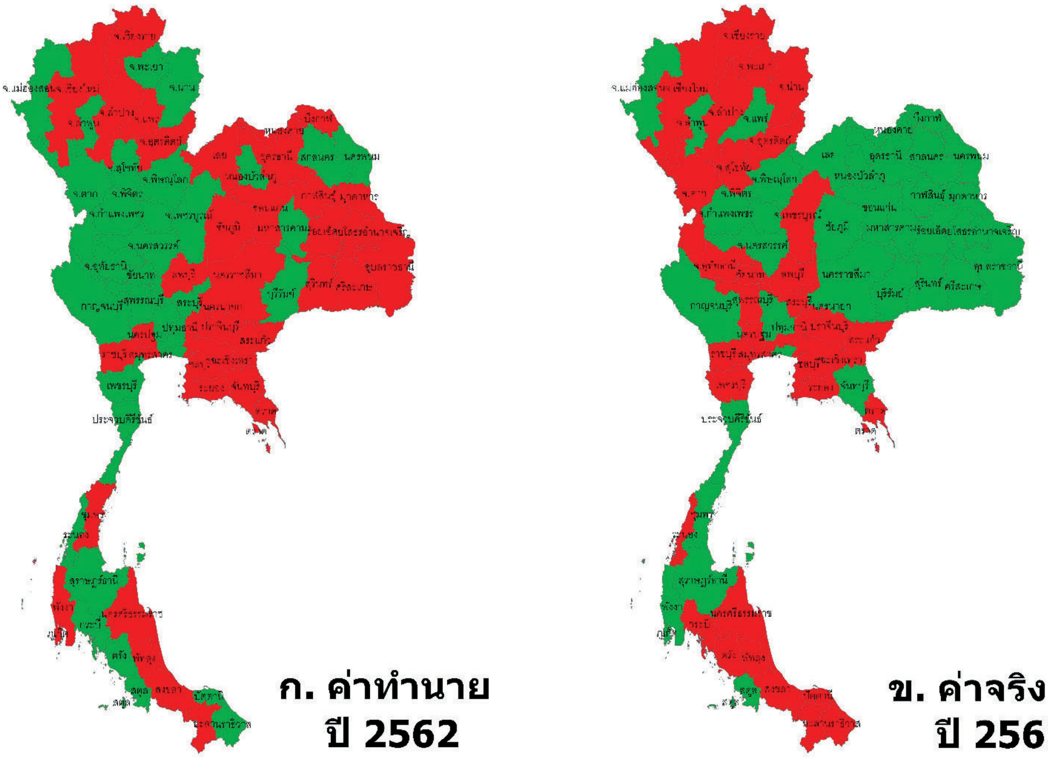
ผลของปี พ.ศ. 2562 ได้แผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ ดังแสดงในภาพที่ 4 โดยมีค่าร้อยละความแม่นยำของการคาดการณ์ของภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 70.000, 75.923, 58.823, 64.886 และ 67.408 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 5 สำหรับปี พ.ศ. 2559, 2560 และ 2562 มีค่าร้อยละความแม่นยำของการคาดการณ์ของภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 78.889, 88.295, 66.274, 62.296 และ 73.939 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 5



ภาพที่ 2 แผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ จังหวัดที่มีการระบาด (สีแดง) และจังหวัดที่ไม่มีการระบาด (สีเขียว) ปี 2559 ก. จากค่าทำนาย และ ข. จากค่าจริง



ภาพที่ 3 แผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ จังหวัดที่มีการระบาด (สีแดง) และจังหวัดที่ไม่มีการระบาด (สีเขียว) ปี 2560 ก. จากค่าทำนาย และ ข. จากค่าจริง



ภาพที่ 4 แผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ จังหวัดที่มีการระบาด (สีแดง) และจังหวัดที่ไม่มีการระบาด (สีเขียว) ปี 2562 ก. จากค่าทำนาย และ ข. จากค่าจริง

ตารางที่ 5 ร้อยละความแม่นยำของการคาดการณ์ ทั้ง 4 ภาค ปี พ.ศ. 2559 2560 และ 2562

ภาค	ร้อยละความแม่นยำการคาดการณ์ของปี (พ.ศ.)			
	2559	**2560**	**2562**	**ค่าเฉลี่ย**
เหนือ	77.778	88.889	70.000	78.889
กลาง	88.962	100.000	75.923	88.295
ตะวันออกเฉียงเหนือ	55.000	85.000	58.823	66.274
ใต้	56.716	65.285	64.886	62.296
ค่าเฉลี่ย	**69.614**	**84.793**	**67.408**	**73.939**

วิจารณ์

โรคไข้เลือดออกพบได้ทั่วประเทศ มีรายงานการระบาดและมียุงลายเป็นพาหะของโรค รูปแบบการระบาดแตกต่างกันตามแต่ละภาค[3] ที่มีสภาพสิ่งแวดล้อมและภูมิอากาศที่ต่างกัน ในการวิจัยนี้จึงได้คัดเลือกจังหวัดที่เป็นตัวแทนของแต่ละภาค สำหรับการวิเคราะห์จากปัจจัยโรคไข้เลือดออก ประกอบด้วย ผู้ป่วย ยุงพาหะนำโรค ไวรัส และสิ่งแวดล้อม[10] งานวิจัยนี้ใช้ 5 ปัจจัยที่เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงโรคไข้เลือดออก ประกอบด้วย ปัจจัยผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (X_1) เป็นปัจจัยระบาดวิทยา ค่าเฉลี่ยอุณหภูมิ (X_2) ค่าเฉลี่ยความชื้นสัมพัทธ์ (X_3) และค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำฝน (X_4) เป็นปัจจัยอุตุนิยมวิทยา และค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลาย (X_5) เป็นปัจจัยกีฏวิทยา ช่วงเดือนมกราคม-พฤษภาคม มาใช้ในการหาแบบจำลอง เนื่องจากรูปแบบการเกิดโรคไข้เลือดออกเริ่มตอนต้นปี

เพิ่มสูงขึ้นตอนกลางปีซึ่งเป็นช่วงฤดูฝน[3] รายงานวิจัยพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคไข้เลือดออกช่วงต้นปีมีความสัมพันธ์กับอัตราผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกตลอดปี[28] จากการเตือนภัยโรค ประกอบด้วย ข้อมูลที่จัดเก็บอย่างเป็นระบบ แบบจำลองการคาดการณ์ และการคาดการณ์เหตุการณ์โดยใช้แบบจำลองจากข้อมูลที่จัดเก็บ[7] งานวิจัยนี้ได้ดำเนินครบองค์ประกอบของการเตือนภัยโรค และเป็นปัจจัยที่เกี่ยวกับการเกิดโรคไข้เลือดออก ปัจจัยเหล่านี้มีการนำไปใช้ในการหาแบบจำลองการพยากรณ์ของงานวิจัย[5, 6] และการเตือนภัยโรคไข้เลือดออกขององค์การอนามัยโลก(WHO)[29] สำหรับปัจจัยอุตุนิยมวิทยาโดยเฉพาะอุณหภูมิที่สูงขึ้น มีผลให้ระยะฟักตัวของเชื้อไวรัสในตัวยุงลายลดลง อัตราการเจริญเติบโตของระยะลูกน้ำของยุงลายเป็นตัวโม่งลดลง อัตราการกัดของยุงลายเพศเมียเพื่อใช้เลือดนำไปสร้างไข่เพิ่มขึ้นระยะเวลาการตั้งท้องเพื่อวางไข่ของยุงลายเพศเมียลดลง ความชื้นสัมพัทธ์มีผลกับอัตราการอยู่รอดของยุงลายตัวเต็มวัยปริมาณน้ำฝนมีผลทั้งทางตรงและอ้อมกับแหล่งเพาะพันธุ์ของยุงลาย[14]

สำหรับเกณฑ์เงื่อนไขการระบาดของโรคไข้เลือดออกของประเทศ เดิมใช้เกณฑ์อัตราผู้ป่วยมากกว่า 50 ต่อแสนประชากร[30] เปลี่ยนมาใช้เกณฑ์อัตราผู้ป่วยมากกว่าค่ามัธยฐานย้อนหลัง 5 ปี[10] สำหรับในงานวิจัยนี้ใช้เกณฑ์อัตราผู้ป่วยมากกว่าค่าเฉลี่ยย้อนหลัง 20 ปี โดยค่าเฉลี่ยเป็นค่าสถิติที่นิยมใช้ทั่วไป ข้อดี คือ เข้าใจง่าย คำนวณไม่ยุ่งยาก เหมาะสำหรับการเปรียบเทียบ และมีวิธีทางสถิติใช้ในการตรวจสอบความแตกต่าง เช่น t test, F test, Duncan′s test[23] สำหรับแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ในงานวิจัยนี้จัดแบ่งจังหวัดที่มีการระบาด (สีแดง) และจังหวัดที่ไม่มีการระบาด (สีเขียว) เป็นการใช้การวิเคราะห์เทียบกับเกณฑ์เงื่อนไขการระบาดของโรคไข้เลือดออก เมื่ออัตราผู้ป่วยมากกว่าค่าเฉลี่ยย้อนหลัง 20 ปีของแต่ละจังหวัด จังหวัดที่ไม่มีการระบาด (สีเขียว) หมายถึง มีผู้ป่วยน้อยกว่าค่าเฉลี่ยย้อนหลัง 20 ปี ไม่ใช่ไม่มีผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ขณะเดียวกันจังหวัดที่มีการระบาด (สีแดง) หมายถึง มีผู้ป่วยมากกว่าเกณฑ์ที่กำหนด การทำแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ในการวิจัยนี้ใช้เกณฑ์ดังกล่าวเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบระหว่างค่าทำนายและค่าจริง ปี พ.ศ. 2563 เป็นปีที่มีการระบาดของไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ทั้งประเทศมีรายงานค่าเฉลี่ยอัตราผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกระดับจังหวัดมีค่า 108.79 อยู่ในช่วง 29.90–570.46 ต่อแสนประชากร[20] ในโอกาสต่อไปสำหรับการทำแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์การระบาดโรคไข้เลือดออก แนะนำควรแบ่งการระบาดเป็น 3 ระดับ คือ ต่ำ (สีเขียว) กลาง (สีเหลือง) และสูง (สีแดง) ใช้เกณฑ์อัตราผู้ป่วยมีค่า < 50, 51–99 และ > 100 ต่อแสนประชากร ตามลำดับ เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบเป็นมาตรฐานเดียวกันทั่วประเทศ

สำหรับงานวิจัยนี้ใช้ 2 รูปแบบจำลอง คือ แบบจำลองการคาดการณ์ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y) และแบบจำลองการคาดการณ์โอกาสการระบาดโรคไข้เลือดออก [logist(y)] ด้วยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยหลายตัวแปร และวิธีการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติคพหุกลุ่ม มีรายงานการใช้วิธีทางสถิตินี้หาแบบจำลองกันอย่างแพร่หลายสำหรับการเตือนภัยโรค[5, 6, 31, 32, 33] และวิธีนี้มีอยู่ในโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป เช่น SPSS, SAS และ R เป็นต้น ผู้ที่สนใจสามารถนำวิธีนี้ไปใช้ได้โดยสะดวก ต่างกับการพัฒนาแบบจำลองที่ต้องใช้สูตรทางด้านคณิตศาสตร์หรือสถิติที่ผู้นั้นพัฒนา[34] ที่ต้องเขียนโปรแกรมสั่งงาน เป็นการยุ่งยากที่จะนำวิธีแบบนี้มาใช้งาน สำหรับบุคคลที่ไม่มีพื้นความรู้และต้องเขียนโปรแกรมการสั่งงาน สำหรับส่วนการวิเคราะห์ในงานวิจัยนี้ด้วยโปรแกรมระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ ผู้ที่สนใจก็สามารถใช้งานโดยไม่ต้องเขียนโปรแกรม เนื่องจากมีชุด Menu คำสั่ง สำหรับวิเคราะห์ใช้งานอยู่ในโปรแกรมสำเร็จรูป เช่น ArcGIS[27] หรือที่เป็น Open sources ที่ไม่มีค่าใช้จ่ายการใช้โปรแกรม เช่น QGIS[35], Mapwindow GIS[36] เป็นต้น ผู้ที่สนใจสามารถศึกษาเรียนรู้การใช้งานจากคู่มือ หรือแหล่งความรู้จำนวนมากใน internet เช่น การประยุกต์ใช้ GIS, GPS, and RS สำหรับการทำแผนที่และงานวิจัยด้านสาธารณสุข[37] ก็จะสามารถใช้งานโปรแกรมระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์สำหรับการวิเคราะห์ตามงานวิจัยนี้ได้

สำหรับความแม่นยำของการคาดการณ์ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่ใช้ข้อมูลจากภาคสนามและจากปัจจัยสิ่งแวดล้อม พบว่าเป็นการยากที่จะนำมาเปรียบเทียบกับผลการทดสอบในห้องปฏิบัติการ เช่น การหาความแม่นยำของวิธีการตรวจโรค การคาดการณ์ความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วย เป็นต้น ที่มีการควบคุมปัจจัยต่าง ๆ จึงได้

ค่าความแม่นยำสูง จากรายงานการคาดการณ์ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ใช้ข้อมูลเพียงปัจจัยผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก วิเคราะห์ด้วยอนุกรมเวลา มีค่าความแม่นยำอยู่ในช่วง 59-71%[38, 39] จากรายงานการคาดการณ์การระบาดของโรคไข้เลือดออก ใช้ข้อมูลปัจจัยอุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ มีค่าความแม่นยำอยู่ในช่วง 65-79%[13] งานวิจัยนี้คาดการณ์การระบาดของโรคไข้เลือดออกระดับจังหวัด ใช้ข้อมูลปัจจัยผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก อุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์ ปริมาณน้ำฝน และค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลาย มีค่าความแม่นยำอยู่ในช่วง 67-85% ก็จัดว่าอยู่ในเกณฑ์สูง สามารถคาดการณ์ได้ระดับหนึ่งจาก 5 ปัจจัยที่มีข้อมูล ส่วนผลของเหตุการณ์ที่เหลือไม่สามารถอธิบายได้ อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกมีทั้งแบบมีอาการและไม่มีอาการ และมีกลไกการเกิดโรคไข้เลือดออกที่ซับซ้อนขึ้นกับผู้ป่วย และไวรัสเดงกี สำหรับปัจจัย Dengue serotype มีรายงานนำมาใช้ในการคาดการณ์โอกาสการระบาดโรคไข้เลือดออก มีค่าความแม่นยำประมาณ 67%[19] แต่เนื่องจากไม่มีการเก็บข้อมูลที่ต่อเนื่องและอยู่ในรูปแบบที่มีการกระจายของจังหวัดจากทั่วประเทศ จึงไม่สามารถนำมาใช้วิเคราะห์สำหรับงานวิจัยตามวิธีนี้ได้ จากโรคไข้เลือดออกมีความแตกต่างกันในแต่ละภาค งานวิจัยนี้จึงวิเคราะห์หาแบบจำลองเฉพาะแต่ละภาค ทำให้ได้ค่าความแม่นยำสูงสำหรับการใช้งาน ไม่ใช้แบบจำลองเดียวนำไปใช้ทั้งประเทศ ทำให้ได้ค่าความแม่นยำลดลง

จากแบบจำลองที่ออกแบบสำหรับนำข้อมูลปัจจัยช่วงต้นปีมาใช้ในการวิเคราะห์ เพื่อการคาดการณ์ผลในระยะที่ไม่นานเกินไป ต่างกับการคาดการณ์ในระยะยาวล่วงหน้าได้ 1 ปี โอกาสการคาดการณ์ถูกต้องเป็นไปได้น้อย ดังนั้นสำหรับงานวิจัยนี้สามารถประยุกต์ใช้งานเมื่อต้องการคาดการณ์โรคไข้เลือดออกในพื้นที่จังหวัดหรือปีที่ต้องการทราบ เพียงใส่ข้อมูลปัจจัยช่วงต้นปี จะทำให้ทราบแนวโน้มล่วงหน้า 2-3 เดือน ก่อนการระบาดของโรค จึงมีเวลาเพียงพอสำหรับเตรียมการและดำเนินการควบคุมยุงลายในจังหวัดนั้น ๆ เช่น จัดการแหล่งเพาะพันธุ์ กำจัดตัวเต็มวัย เป็นต้น สำหรับข้อมูลประชากรยุงลายสามารถใช้ข้อมูลจากการสำรวจของ จิตติ และคณะ (2564)[22] ที่ได้จากการเก็บข้อมูลกว่า 7 ปี มาใช้ในแบบจำลอง หากมีการสำรวจยุงลาในจังหวัดหรือพื้นที่นั้น ก็จะทำให้แบบจำลองถูกต้องมากยิ่งขึ้น จากรูปแบบการวิจัยนี้สามารถใช้เป็นต้นแบบทำการศึกษาในแต่ละจังหวัด ในระดับอำเภอหรือตำบล โดยทำการคัดเลือกอำเภอหรือตำบลเป็นตัวแทน (Sentinel surveillance) เก็บข้อมูลให้กระจายตัวทั่วจังหวัด ไม่ต้องสำรวจทุกอำเภอ หรือตำบล เก็บข้อมูลทั้ง 5 ปัจจัยนำมาวิเคราะห์ตามงานวิจัยนี้ สามารถนำไปใช้คาดการณ์การระบาดของโรคจากแบบจำลอง โดยใส่ข้อมูลจากอำเภอหรือตำบลช่วงต้นปี ก็จะทราบแนวโน้มล่วงหน้า 2-3 เดือน ก่อนการระบาดของโรค ทำให้มีเวลาเพียงพอ เพื่อเตรียมการและดำเนินการควบคุมยุงลายระดับอำเภอหรือตำบลในจังหวัดนั้น อีกทั้งยังได้ข้อมูลสำหรับการควบคุมยุงลายและโรคไข้เลือดออกในจังหวัดนั้น สำหรับผลการคาดการณ์โรคไข้เลือดออกระดับจังหวัด จากผลงานวิจัยนี้ได้มีการนำเสนออยู่ในเว็บไซต์ของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข[40] หน่วยงานที่เกี่ยวข้องและผู้ที่สนใจสามารถสืบค้นข้อมูลไปใช้ในแต่ละจังหวัดได้โดยสะดวก ในอดีตได้รายงานแจ้งผลที่เกี่ยวข้องไปยังกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และแจ้งต่อไปยังสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเพื่อทราบ จากแบบจำลอง ข้อมูลและวิธีการที่ได้สามารถนำไปประยุกต์ใช้สำหรับการเตือนภัยและวางแผนการควบคุมโรคไข้เลือดออกล่วงหน้าได้อย่างมีประสิทธิภาพ

สรุป

การเตือนภัยล่วงหน้าของโรคไข้เลือดออกในประเทศไทย โดยใช้ปัจจัยด้านกีฏวิทยา ระบาดวิทยา และอุตุนิยมวิทยาวิเคราะห์ ด้วยสถิติขั้นสูงและระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ โดยคัดเลือกจังหวัดตัวแทนภาค ภาคละ 8 จังหวัด รวม 32 จังหวัด ดำเนินการวิเคราะห์โดยรวบรวมข้อมูลแต่ละจังหวัดที่เป็นตัวแทนทั้ง 4 ภาค ในช่วงเดือนมกราคม-พฤษภาคม ประกอบด้วย ข้อมูลปัจจัยของผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (X_1) ค่าเฉลี่ยอุณหภูมิ (X_2) ค่าเฉลี่ยความชื้นสัมพัทธ์ (X_3) ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำฝน (X_4) และค่าเฉลี่ยจำนวนไข่ต่อกับดักไข่ยุงลาย (X_5) เป็นปัจจัยนำเข้า

สำหรับหาแบบจำลองในแต่ละภาคของช่วงปี พ.ศ. 2555-2558, 2555-2559 และ 2555-2560 ผลการวิเคราะห์ได้แบบจำลองตามช่วงปีดังกล่าว สำหรับคาดการณ์ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกต่อแสนประชากร (y) โดยใช้วิธีวิเคราะห์ถดถอยหลายตัวแปร (Multiple linear regression) พบว่ามีค่า R^2 อยู่ในช่วง 0.616-0.647 และการคาดการณ์โอกาสการระบาดโรคของไข้เลือดออก [logist(y)] ด้วยวิธีวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติคพหุกลุ่ม (Multinomial logistic regression) มีค่า Overall Correct อยู่ในช่วง 73.750-79.200 จากผลที่ได้นำมาวิเคราะห์ด้วยการซ้อนทับข้อมูลตามเงื่อนไขที่กำหนดของ 77 จังหวัด ผลิตแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ แสดงผลเปรียบเทียบการคาดการณ์ที่ได้กับค่าจริง โดยมีค่าร้อยละความแม่นยำของการคาดการณ์ทุกจังหวัดในปี พ.ศ. 2559, 2560 และ 2562 อยู่ในช่วง 67.408-84.793 ซึ่งแบบจำลองนี้ เมื่อต้องการคาดการณ์โรคไข้เลือดออก ในพื้นที่จังหวัดหรือปีที่ต้องการทราบ เพียงใส่ข้อมูลปัจจัยช่วงต้นปีก็จะทราบแนวโน้มล่วงหน้า 2-3 เดือน ก่อนการระบาดของโรค ทำให้มีเวลาเตรียมการและดำเนินการควบคุมยุงลายในจังหวัดนั้น จากแบบจำลอง ข้อมูลและวิธีการที่ได้สามารถนำไปประยุกต์ใช้สำหรับการเตือนภัยและวางแผนการควบคุมโรคไข้เลือดออกล่วงหน้าได้อย่างมีประสิทธิภาพ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ สำหรับการสนับสนุนงบประมาณและบุคลากร สำนักระบาดวิทยาสำหรับข้อมูลผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก กรมอุตุนิยมวิทยาสำหรับข้อมูลอุตุนิยมวิทยา และขอขอบคุณผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้ทุกท่าน ที่ได้สนับสนุนและช่วยงานวิจัยนี้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Hermann LL, Gupta SB, Manoff SB, Kalayanarooj S, Gibbons RV, Coller BAG. Advances in the understanding, management, and prevention of dengue. J Clin Virol 2015; 64: 153-9.
2. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. Lancet 2019; 393(10169): 350-63.
3. Limkittikul K, Brett J, L'Azou M. Epidemiological trends of dengue disease in Thailand (2000-2011): a systematic literature review. PLoS Negl Trop Dis 2014; 8(11): e3241. (10 pages).
4. Gratz NG. Lessons of *Aedes aegypti* control in Thailand. Med Vet Entomol 1993; 7(1): 1-10.
5. Racloz V, Ramsey R, Tong S, Hu W. Surveillance of dengue fever virus: a review of epidemiological models and early warning systems. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6(5): e1648. (9 pages).
6. Sivaprasad A, Beevi NS, Manojkumar TK. Dengue and Early Warning Systems: a review based on Social Network Analysis. Procedia Comput Sci 2020; 171: 253-62.
7. Myers MF, Rogers DJ, Cox J, Flahault A, Hay SI. Forecasting disease risk for increased epidemic preparedness in public health. Adv Parasitol 2000; 47: 309-30.
8. Promprou S, Jaroensutasinee M, Jaroensutasinee K. Forecasting dengue haemorrhagic fever cases in Southern Thailand using ARIMA Models. Dengue Bull 2006; 30: 99-106.
9. Wongkoon S, Jaroensutasinee M, Jaroensutasinee K. Development of temporal modeling for prediction of dengue infection in Northeastern Thailand. Asia Pac J Trop Med 2012; 5(3): 249-52.

10. สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค. คู่มือวิชาการโรคติดเชื้อเดงกีและโรคไข้เลือดออกเดงกีด้านการแพทย์และสาธารณสุข. [ออนไลน์]. 2558; [สืบค้น 6 มี.ค. 2564]; [152หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://www.pidst.or.th/A434.html?action=download&file=481_คู่มือวิชาการโรคไข้เลือดออกปี2558_-%20%20FINAL.pdf.
11. Morrison AC, Zielinski-Gutierrez E, Scott TW, Rosenberg R. Defining challenges and proposing solutions for control of the virus vector *Aedes aegypt*i. PloS Med 2008; 5(3): e68. (5 pages).
12. Chien LC, Yu HL. Impact of meteorological factors on the spatiotemporal patterns of dengue fever incidence. Environ Int 2014; 73: 46-56.
13. Descloux E, Mangeas M, Menkes CE, Lengaigne M, Leroy A, Tehei T, et al. Climate-based models for understanding and forecasting dengue epidemics. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6(2): e1470. (19 pages).
14. Campbell KM, Lin CD, Iamsirithaworn S, Scott TW. The Complex relationship between weather and dengue virus transmission in Thailand. Am J Trop Med Hyg 2013; 89(6): 1066-80.
15. World Health Organization. Public health mapping and GIS for global health security: a WHO strategic and operational framework. [online]. 2006; [cited 2021 Mar 19]; [22 screens] Available from: URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69715/WHO_CDS_GIS_2006.1_eng.pdf
16. Louis VR, Phalkey R, Horstick O, Ratanawong P, Wilder-Smith A, Tozan Y, et al. Modeling tools for dengue risk mapping a systematic review. Int J Health Geogr 2014; 13: 50. 1(15 pages).
17. จิตติ จันทร์แสง, จิรัติวัล เครือศิลป์, สุรภี อนันตปรีชา, อุรุญากร จันทร์แสง, อุษาวดี ถาวระ, รุ่งเรือง กิจผาติ และคณะ. ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์-โรคไข้เลือดออกสำหรับการหาพื้นที่เสี่ยงการเกิดโรคระดับอำเภอโดยใช้ข้อมูลระบาดวิทยาและข้อมูลภาพดาวเทียม. ใน: การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ครั้งที่ 15. วันที่ 27-29 สิงหาคม 2550. นนทบุรี: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2550. หน้า 39.
18. จิตติ จันทร์แสง, บุษยา ธูปพุดซา, สุรภี อนันตปรีชา, อุรุญากร จันทร์แสง, รุ่งเรือง กิจผาติ, ปฐม สวรรค์ปัญญาเลิศ. การพยากรณ์โรคไข้เลือดออกเชิงพื้นที่ด้วยระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ (GIS) และข้อมูลระบาดวิทยาเชิงคุณภาพ. ใน: การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ครั้งที่ 16. วันที่ 12-13 มิถุนายน 2551. นนทบุรี: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2551. หน้า 23.
19. จิตติ จันทร์แสง, อุรุญากร จันทร์แสง, สมชาย แสงกิจพร, นิพนธ์ โพธิ์พัฒนชัย. ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์-โรคไข้เลือดออกเพื่อการพยากรณ์โอกาสการเกิดการระบาดและอัตราผู้ป่วยระดับจังหวัด. ใน: การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ครั้งที่ 21. วันที่ 16-18 มิถุนายน 2556. นนทบุรี: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2556. หน้า 58.
20. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. จำนวนผู้ป่วย-เสียชีวิตรายเดือน แยกรายจังหวัด, จำนวนและอัตราป่วย-ตายต่อแสนประชากร แยกรายจังหวัด. [ออนไลน์]. 2563; [สืบค้น 25 มีนาคม 2564]; [14 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/disease.php?dcontent=old&ds=262766.
21. กรมอุตุนิยมวิทยา. การสรุปลักษณะอากาศรายปี. [ออนไลน์]. 2558; [สืบค้น 25 มีนาคม 2564]. เข้าถึงได้ที่: URL: http://climate.tmd.go.th/content/category/17.

22. จิตติ จันทร์แสง, จริยา ครุธบุตร์, ธัญญภักษณ์ มากรื่น, วรรณิศา สืบสอาด, เอกรัฐ เด่นชลชัย, สุวรรณภา นิลพนมชัย, และคณะ. พื้นที่เสี่ยงโรคไข้เลือดออก: วิเคราะห์ผลการสำรวจกับดักไข่ยุงลายและข้อมูลผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกของประเทศไทยด้วยระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์. ว กรมวิทย พ 2564; 63(1): 78-91.
23. Katz MH. Multivariable analysis: a practical guide for clinicians. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
24. สุชาติ ประสิทธิ์รัฐสินธุ์. การใช้สถิติในงานวิจัยอย่างถูกต้องและได้มาตรฐานสากล. พิมพ์ครั้งที่ 6. กรุงเทพฯ: สามลดา; 2556.
25. Norusis, MJ. SPSS/PC+. Chicago: SPSS Inc.; 1988.
26. จิตติ จันทร์แสง, เบญญาภา ธูปพุดซา, อารีรัตน์ สง่าแสง, อุรุญากร จันทร์แสง, สมชาย แสงกิจพร. แผนที่ GIS เพื่อการประมาณค่าเชิงพื้นที่ของประเทศ จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์: กรณีศึกษาการตรวจไวรัสเดงกีและประชากรยุงลายพาหะนำโรคไข้เลือดออก. ใน: การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ครั้งที่ 22. วันที่ 30 มิถุนายน – 2 กรกฎาคม 2557. นนทบุรี: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2557. หน้า 68-69.
27. ESRI. ArcGIS 9: using ArcGIS desktop. New York: Esri Press; 2006.
28. จิตติ จันทร์แสง, ประคอง พันธ์อุไร, อุษาวดี ถาวระ, อุรุญากร จันทร์แสง, อภิวัฏ ธวัชสิน, สุพล เป้าศรีวงษ์. รูปแบบสำหรับการพยากรณ์จำนวนผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือ. วารสารโรคติดต่อ 2540; 23(1): 72-8.
29. World Health Organization. Early warning and response system (EWARS) for dengue outbreaks: operational guide using the web-based dashboard. [online]. 2018; [cited 2021 Mar 22]; [52 screens] Available from: URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274318/9789241514354-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
30. คณะกรรมการวางแผนพัฒนาการสาธารณสุข. แผนพัฒนาการสาธารณสุขตามแผนพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ ฉบับที่ 7 (พ.ศ. 2535-2539). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2535.
31. จิตติ จันทร์แสง. การประยุกต์ใช้ระบบสารสนเทศทางภูมิศาสตร์และการสำรวจข้อมูลระยะไกลเพื่อการประเมินความเสี่ยงต่อไข้เลือดออกในประเทศไทย. [วิทยานิพนธ์]. ภาควิชาชีววิทยา, บัณฑิตวิทยาลัย. นครปฐม: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2548.
32. จิรัติวัล เครือศิลป์. ระบบสารสนเทศทางภูมิศาสตร์เพื่อกำหนดพื้นที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคไข้เลือดออกในจังหวัดนครราชสีมา. [วิทยานิพนธ์]. ภาควิชาภูมิศาสตร์, คณะอักษรศาสตร์. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2549.
33. สมหวัง คุรุศาสตรา. การประเมินความเสี่ยงการระบาดของโรคไข้เลือดออกโดยใช้การวิเคราะห์เชิงพื้นที่ในจังหวัดฉะเชิงเทรา. [วิทยานิพนธ์]. ภาควิชานิเวศวิทยาอุตสาหกรรมและสิ่งแวดล้อม, บัณฑิตวิทยาลัย. นครปฐม: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2553.
34. Ninphanomchai S, Chansang C, Hii YL, Rocklöv J, Kittayapong P. Predictiveness of disease risk in a global outreach tourist setting in Thailand using meteorological data and vector-borne disease incidences. Int J Environ Res Public Health 2014; 11(10): 10694-709.
35. QGIS Develop Team. QGIS: a free and open source geographic information system. [online]. 2021; [cited 2021 Mar 29]; [3 screens]. Available from: URL: https://qgis.org/en/site.

36. MapWindow Open Source Team. MapWindow GIS. [online]. 2021; [cited 2021 Mar 29]; [8 screens] Available from: URL: https://www.mapwindow.org.
37. จิตติ จันท์แสง. การประยุกต์ใช้ GIS, GPS, และ RS สำหรับการทำแผนที่และงานวิจัยด้านสาธารณสุข [วิดีโอออนไลน์]. 2563; [สืบค้น 31 มี.ค. 2564]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://www.youtube.com/watch?v=xxGxU0bovL8.
38. สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค. รายงานพยากรณ์โรคไข้เลือดออก ปี 2560. [ออนไลน์]. 2560; [สืบค้น 13 มี.ค. 2564]; [43 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://ddc.moph.go.th/uploads/publish/1026520200625043647.pdf.
39. สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค. รายงานพยากรณ์โรคไข้เลือดออก ปี 2562. [ออนไลน์]. 2562; [สืบค้น 13 มี.ค. 2564]; [53 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://ddc.moph.go.th/uploads/ckeditor/6f4922f45568161a8cdf4ad2299f6d23/files/Dangue/Prophecy/2562.pdf.
40. จิตติ จันท์แสง และคณะ. สถานการณ์ยุงลายและพื้นที่เสี่ยงโรคไข้เลือดออก. [ออนไลน์]. 2559; [สืบค้น 30 มี.ค. 2564]; [2 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: http://nih.dmsc.moph.go.th/login/showimgdetil.php?id=1110.

Early Warning for Dengue Outbreak in Thailand Using Entomology, Epidemiology and Meteorology Analysis with Advanced Statistics and Geographic Information System

Chitti Chansang[1] **Thanyapak Makruen**[1] **Jariya Krutbut**[1] **Wannisa Suebsaard**[1]
Ekarat Denchonchai[1] **Piti Mongkalangoon**[2] **and Uruyakorn Chansang**[1]

[1]*National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000*

[2]*Division of Vector-Borne Diseases, Department of Diseases Control, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000, Thailand*

ABSTRACT Dengue fever is one of public health problems of Thailand and the disease control is usually focused on *Aedes* mosquito suppression. However, there are various factors concerned with the dengue outbreak. The models of dengue early warning were created in this study using the factors of Entomology, Epidemiology and Meteorology in accordance with the analysis by the advanced statistics and Geographic Information System (GIS). The data of dengue cases per 100,000 population (X_1), mean temperature (X_2), mean relative humidity (X_3), mean rainfall (X_4), and average eggs per ovitrap (X_5) from January to May during 2012-2019 of 32 provinces in 4 regions of Thailand were combined and analyzed for the selected years in each region. The results showed that the models for prediction of dengue cases per 100,000 population (y) calculated by the multiple linear regression provided R_2 between 0.616 and 0.647. In the meantime, the models for probability of dengue outbreak [logist (y)] calculated by the multinomial logistic regression produced the Overall Correct from 73.750 to 79.200. Then, the GIS was used to analyze the results from the models by overlay analysis for 77 provinces and the GIS maps were created to compare the predicted results to the real data. The accuracy of the prediction of all provinces in the years 2016, 2017 and 2019 were between 67.408 and 84.793. These models can be used to early warning the dengue outbreaks in advance for 2-3 months in each province for each year by in put all of the mentioned data into the models. In conclusion, this can be applied for dengue early warning in order to control dengue vectors in the target provinces for the disease control in Thailand.

Keyword: Dengue, Entomology, Epidemiology, Meteorology, Geographic Information System

การสำรวจการแพร่กระจายเชิงพื้นที่และแหล่งเกาะพักของยุงลายสวน (*Aedes albopictus*) ในจังหวัดชลบุรี เพื่อการควบคุมยุงลายสวนอย่างมีประสิทธิภาพ

เอกรัฐ เด่นชลชัย[1] วรรณิศา สืบสอาด[1] ปิติ มงคลางกูร[2] จิตติ จันทร์แสง[1] อุรุญากร จันทร์แสง[1] และอาชวินทร์ โรจนวิวัฒน์[1]

[1]สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

[2]กองโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

บทคัดย่อ ยุงลายสวน (*Aedes albopictus*) เป็นหนึ่งในพาหะหลักนำโรคปวดข้อยุงลายและโรคไข้เลือดออก ในปี พ.ศ. 2563 มีรายงานผู้ป่วยด้วยโรคทั้งสอง จำนวน 5,728 ราย และ 71,292 ราย ตามลำดับ โดยที่ยังขาดองค์ความรู้ในด้านการแพร่กระจายเชิงพื้นที่ และไม่มีรายงานถึงแหล่งเกาะพัก จึงดำเนินการคัดเลือกพื้นที่สวนยางพาราตำบลหนองเสือช้าง อำเภอบ้านบึง และตำบลพลวงทอง อำเภอบ่อทอง จังหวัดชลบุรี ดำเนินการเก็บตัวอย่างยุงตัวเต็มวัย ด้วยเทคนิค questing and hovering โดยใช้อุปกรณ์จับยุงที่พัฒนาขึ้นใหม่ ผลการศึกษาพบยุง 4 สกุล (genus) 8 สายพันธุ์ (species) เป็นยุงลายสวนร้อยละ 80 และร้อยละ 90 ของยุงที่จับได้ทั้งหมดใน 2 พื้นที่ดังกล่าว มีอัตราการจับยุงเฉลี่ยที่ 20 และ 25 ตัว/ชั่วโมง ตามลำดับ สำหรับการศึกษาด้านแหล่งเกาะพักเพื่อการควบคุม ได้คัดเลือกพื้นที่ที่พบยุงลายสวนชุกชุมในจังหวัดชลบุรี โดยได้พัฒนากล่องสำรวจการเกาะพัก รวมทั้งเครื่องมือสำหรับเก็บตัวอย่างยุง พบว่ายุงลายสวนเกาะพักอยู่อย่างหนาแน่นในบริเวณที่มีพุ่มไม้อยู่ร่วมกับสวนยางมากกว่าบริเวณที่เป็นสวนยางอย่างเดียว ข้อมูลกายภาพและภูมิศาสตร์ในพื้นที่ศึกษาได้นำมาวิเคราะห์ร่วมกับข้อมูลประชากรยุงลายสวน นำมาจัดทำเป็นแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ (GIS) แสดงความชุกชุมของประชากรยุงลายสวนในช่วงเวลาตั้งแต่ 6.00-21.00 น. เปรียบเทียบระหว่างพื้นที่เชิงเขา พื้นที่อยู่อาศัย และพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี ซึ่งสามารถนำมาใช้ในการวางแผนเพื่อช่วยควบคุมยุงลายสวนได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ : ยุงลายสวน, การแพร่กระจายเชิงพื้นที่, แหล่งเกาะพัก, การควบคุมยุง, โรคปวดข้อยุงลาย

Corresponding author E-mail: ekarat.d@dmsc.mail.go.th

Received: 19 May 2021 *Revised: 2 June 2021* *Accepted: 7 June 2021*

บทนำ

จากรายงานการสำรวจยุงลายบ้าน *(Ae. aegypti)* และยุงลายสวน *(Ae. albopictus)* พื้นที่เกาะสมุย ซึ่งอยู่ทางภาคใต้ของประเทศไทย[1] พบรายงานการสำรวจยุงลายสวนของฝ่ายพิพิธภัณฑ์แมลงและอนุกรมวิธาน สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในช่วงปี พ.ศ. 2530-2540[2] พบยุงชนิดนี้ในบางพื้นที่ของประเทศไทย อย่างไรก็ตามการสำรวจนี้เป็นการสำรวจกว่า 10 ปีมาแล้ว รวมทั้ง Huang YM ได้รายงานการพบยุงลายสวนเช่นเดียวกันในประเทศไทยในปี 1972[3] ซึ่งจะเห็นว่าเป็นข้อมูลที่สำรวจเป็นเวลานานแล้วเช่นกัน ปัจจุบันยุงลายสวนมีบทบาทสำคัญในการนำโรคปวดข้อยุงลาย (โรคชิคุนกุนยา) ซึ่งโรคนี้เป็นโรคติดต่อนำโดยแมลง ที่มีรายงานการระบาดครั้งแรกทางตอนใต้ของประเทศแทนซาเนียในทวีปแอฟริกา ในปี พ.ศ. 2495 เกิดจากเชื้อไวรัส alphavirus ในสกุล Togaviridae ชื่อ Chikungunya มาจากภาษาท้องถิ่นของแอฟริกา อธิบายถึงลักษณะบูดเบี้ยวหรือบิดงอตัวจากอาการปวดข้ออย่างรุนแรง ประเทศไทยพบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2501 ที่กรุงเทพมหานคร และไม่พบอีกเลยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2513 ต่อมามีรายงานการระบาดของโรคปวดข้อยุงลายอีกครั้ง โดยพบการระบาดในพื้นที่จังหวัดปราจีนบุรี (พ.ศ. 2519) สุรินทร์ (พ.ศ. 2531) ขอนแก่น (พ.ศ. 2534) พะเยาและจังหวัดเลย (พ.ศ. 2536) รวมทั้งหนองคายและนครศรีธรรมราช (พ.ศ. 2538) โดยในสองจังหวัดหลังมีรายงานผู้ป่วยยืนยัน จำนวน 94 และ 576 ราย ตามลำดับ[4] สำหรับการระบาดครั้งใหญ่เริ่มตั้งแต่เดือนกันยายนปี พ.ศ. 2551 และต่อเนื่องมาจนถึงปี พ.ศ. 2553 นั้น จากรายงานสถานการณ์โรคของสำนักระบาดวิทยา พบว่า ในปี พ.ศ. 2551 มีผู้ป่วยโรคปวดข้อยุงลาย จำนวนทั้งสิ้น 2,494 ราย จาก 8 จังหวัด คิดเป็นอัตราป่วย 3.950 ต่อประชากรแสนคนไม่มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิต และได้มีการระบาดของโรคนี้อย่างต่อเนื่องจนถึงปี พ.ศ. 2552 โดยระยะแรกพบผู้ป่วยส่วนใหญ่ในจังหวัดชายแดนภาคใต้ หลังจากนั้นโรคได้มีการแพร่ระบาดไปยังพื้นที่อื่น ๆ ทางตอนบนของประเทศอย่างต่อเนื่อง ซึ่งในปี พ.ศ. 2552 สำนักระบาดวิทยาได้รายงานผู้ป่วยโรคปวดข้อยุงลาย จาก 58 จังหวัด จำนวน 52,057 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 82.030 ต่อประชากรแสนคน ไม่พบรายงานผู้ป่วยเสียชีวิต และในปี พ.ศ. 2553 มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,565 ราย อัตราป่วย 2.460 ต่อประชากรแสนคน ไม่พบรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตเช่นกัน[5] โดยพบทั้งยุงลายสวนและยุงลายบ้านเป็นพาหะหลักในการแพร่กระจายของโรค การสำรวจและเก็บตัวอย่างยุงพาหะในพื้นที่เพื่อตรวจเชื้อไวรัสชิคุนกุนยา ผลพบเชื้อไวรัสชิคุนกุนยาในยุงลายบ้านและยุงลายสวน แต่พบว่ายุงลายสวนมีอัตราการติดเชื้อสูงกว่ายุงลายบ้าน[6] หลังจากการระบาดในปี พ.ศ. 2552-2553 พบว่าจำนวนผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2554-2560 มีแนวโน้มลดลง พบมีรายงานจำนวนผู้ป่วยโรคปวดข้อยุงลาย 169, 86, 125, 190, 25, 17 และ 11 ราย[7] ตามลำดับ และในปี 2561-2563 พบแนวโน้มการระบาดที่สูงขึ้นอีกครั้ง โดยพบผู้ป่วย 3,570, 8,184 และ 5,728 ราย ตามลำดับ[8, 9, 10] ดังนั้นปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการระบาดของโรค คือ การแพร่กระจายและความหนาแน่นของยุงพาหะชนิดนี้ ดังนั้นจึงควรมีการสำรวจเพิ่มเติมเกี่ยวกับข้อมูลดังกล่าวนี้ รวมทั้งแหล่งเกาะพักของยุงลายสวนในประเทศไทยซึ่งยังไม่มีรายงานการสำรวจ

ยุงลายสวน *Aedes* (Stegomyia) *albopictus* เป็นยุงที่มีถิ่นกำเนิดในทวีปเอเชีย ปัจจุบันพบแพร่กระจายอยู่ทั่วไป มีลักษณะคล้ายคลึงกับยุงลายบ้านมาก แต่สังเกตได้จากเกล็ดสีขาวบนด้านหลังของอกมีลักษณะเป็นเส้นเดียวพาดตรงตามความยาวตรงกลาง อุปนิสัยความเป็นอยู่คล้ายยุงลายบ้าน แต่มักจะพบอยู่ในชนบท ในสวนผลไม้ สวนยาง อุทยานต่าง ๆ แหล่งน้ำที่ใช้เพาะพันธุ์จะเป็นแหล่งน้ำธรรมชาติ เช่น โพรงไม้ กระบอกไม้ไผ่ ลูกมะพร้าว กะลา กระป๋อง ขวดพลาสติกที่นักท่องเที่ยวทิ้งไว้ เป็นต้น ยุงชนิดนี้ถึงแม้จะเป็นพาหะรองในการนำโรคไข้เลือดออกของประเทศไทย แต่ปัจจุบันมีการศึกษาพบอัตราการติดเชื้อไวรัสเดงกีของยุงลายบ้านและยุงลายสวนในธรรมชาติของพื้นที่ 25 จังหวัด พบเชื้อไวรัสเดงกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ ในยุงทั้ง 2 ชนิด[11] และยุงลายสวนได้แสดงบทบาทการเป็นพาหะหลักในการนำเชื้อไวรัสชิคุนกุนยา ดังที่มีผู้ป่วยจำนวนมากในหลาย ๆ พื้นที่ของประเทศ ซึ่งพบว่ายุงลายสวนบินได้ไกลถึง 600 เมตร ภายในเวลา 10 วัน ซึ่งไกลกว่ายุงลายบ้านที่บินได้ 30-400 เมตร[12] จึงสามารถแพร่กระจายโรคได้มาก นอกจากนั้น จากการที่ยุงชนิดนี้พบมากตามสวนหรือตามป่าที่มีแหล่งเพาะพันธุ์เป็นแหล่งน้ำธรรมชาติ จึงมีรายงานว่ายุงชนิดนี้

เป็นแหล่งรังโรคที่ทำให้เชื้อไวรัสเดงกีและไวรัสชิคุนกุนยา ยังคงอยู่และหมุนเวียนอยู่ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่อยู่ในป่า[13] ซึ่งทำให้เชื้อไวรัสทั้งสองชนิดนี้มีโอกาสที่จะระบาดหรือติดต่อมาสู่คนได้เป็นครั้งคราว อีกทั้งในบางประเทศยุงลายสวนเป็นพาหะหลักในการนำโรคไข้เหลือง ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาทางสาธารณสุขเป็นอย่างมากในประเทศนั้น ๆ[14] ในประเทศไทยปัจจุบันยังไม่มีรายงานของโรคนี้ จากการที่ประชาชนมีการเดินทางติดต่อกันจึงมีโอกาสที่จะเกิดโรคได้ในลักษณะของโรคอุบัติใหม่ได้ ในปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับยุงลายสวนยังมีน้อยเมื่อเทียบกับยุงลายบ้าน โดยยังขาดองค์ความรู้ในด้านการแพร่กระจายในเชิงพื้นที่ รวมทั้งยังไม่มีรายงานถึงแหล่งเกาะพักที่แน่นอน ทำให้การควบคุมไม่สามารถดำเนินการได้โดยตรงจุดที่ยุงเกาะพักอยู่ ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้จึงเป็นการศึกษาเพื่อหาองค์ความรู้ดังกล่าวใช้เป็นข้อมูลในการป้องกันและกำจัดยุงพาหะชนิดนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อเกิดมีการระบาดของแมลง รวมทั้งเมื่อมีการระบาดของโรคที่นำโดยแมลงชนิดนี้ ซึ่งจะเป็นการพัฒนาคุณภาพชีวิตที่ดีสู่ประชาชน ช่วยป้องกันโรคและเสริมสร้างสุขภาพคนไทยให้แข็งแรง ช่วยให้มีสภาวะแวดล้อมที่น่าอยู่ ปลอดจากการรบกวนของแมลง รวมทั้งเป็นการพัฒนาการให้บริการทางด้านสาธารณสุขกับประชาชน

วัสดุและวิธีการ

คัดเลือกพื้นที่สำรวจการแพร่กระจายของยุงลายสวนในสวนยางพารา

คัดเลือกพื้นที่ที่ยังไม่มีรายงานการสำรวจพบยุงลายสวน แหล่งเศรษฐกิจท่องเที่ยว และพื้นที่ที่มีการปลูกสวนยางพารา สามารถกรีดยางได้ สภาพแวดล้อมเหมาะสม เป็นแหล่งเพาะพันธุ์ยุงลายสวน จำนวน 2 อำเภอ อำเภอละ 1 สวน ดังต่อไปนี้

- พื้นที่สวนยางพารา ตั้งอยู่ที่ ตำบลหนองเสือช้าง อำเภอบ้านบึง จังหวัดชลบุรี ที่พิกัด 13.171504, 101.277625 ดังแสดงในภาพที่ 1
- พื้นที่สวนยางพารา ตั้งอยู่ที่ ตำบลพลวงทอง อำเภอบ่อทอง จังหวัดชลบุรี ที่พิกัด 13.207044, 101.608157 ดังแสดงในภาพที่ 1

จังหวัดชลบุรี

ตำบลพลวงทอง อำเภอบ่อทอง

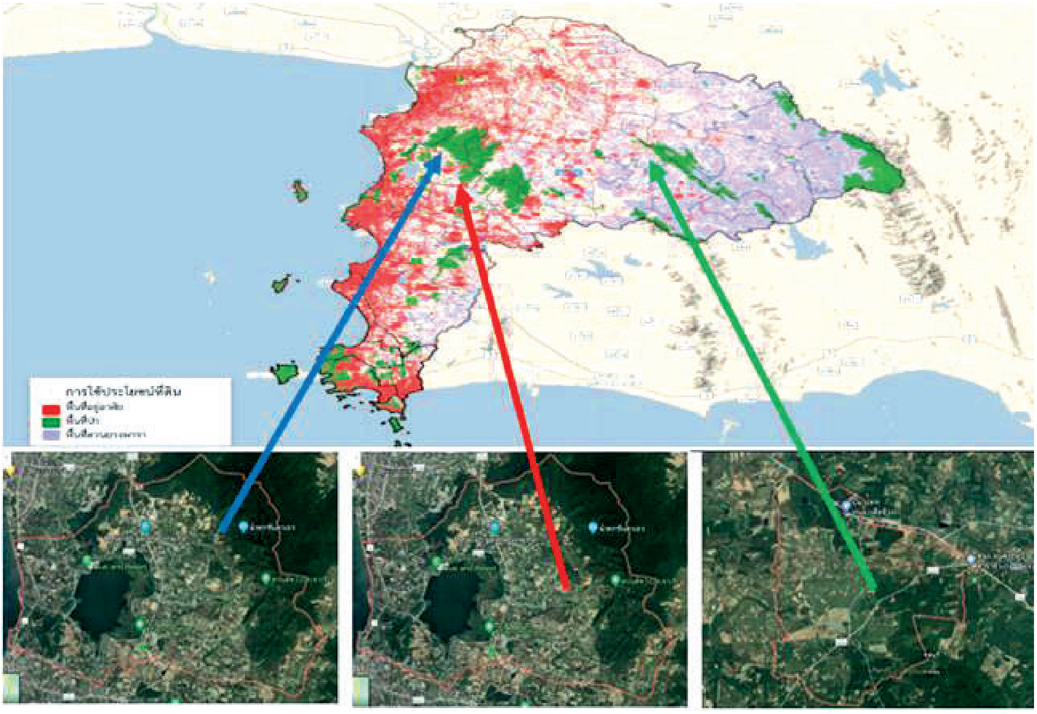
ตำบลหนองเสือช้าง อำเภอบ้านบึง

ภาพที่ 1 แผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ อำเภอบ้านบึงและอำเภอบ่อทองในจังหวัดชลบุรี

คัดเลือกพื้นที่ศึกษาความชุกชุมและการเกาะพักของยุงลายสวน

คัดเลือกพื้นที่ที่เป็นตัวแทนของจังหวัดชลบุรีในการศึกษาความชุกชุมและการเกาะพักของยุงลายสวน จากการใช้ประโยชน์ที่ดินที่มีความแตกต่างกัน 3 ลักษณะ ได้แก่ พื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา โดยคัดเลือกพื้นที่เชิงเขา เป็นป่าที่มีความสมบูรณ์ สภาพรกทึบ จำนวน 1 แห่ง พื้นที่พักอาศัย คัดเลือกบ้านที่ทำการจับยุง เป็นบ้านที่ปลูกสร้างใกล้สวนยางพาราที่มีประชาชนอาศัยอยู่เป็นประจำ จำนวน 1 แห่ง และพื้นที่สวนยางพาราคัดเลือกพื้นที่ที่มีการปลูกยางพารา สามารถกรีดยางได้ มีสภาพแวดล้อมเหมาะสม เป็นแหล่งเพาะพันธุ์ยุงลายสวน จำนวน 1 แห่ง ดังต่อไปนี้

- พื้นที่เชิงเขา บริเวณเขตสวนป่าเขาลานวา อุทยานเขาเขียว-เขาชมพู่ ตั้งอยู่ที่ ตำบลบางพระ อำเภอศรีราชา จังหวัดชลบุรี ที่พิกัด 13.240677, 101.041958 ดังแสดงในภาพที่ 2
- พื้นที่พักอาศัย ตั้งอยู่ที่ ตำบลบางพระ อำเภอศรีราชา จังหวัดชลบุรี ที่พิกัด 13.237068, 101.041368 ดังแสดงในภาพที่ 2
- พื้นที่สวนยางพารา ตั้งอยู่ที่ ตำบลหนองเสือช้าง อำเภอบ้านบึง จังหวัดชลบุรี ที่พิกัด 13.171504, 101.277625 ดังแสดงในภาพที่ 2



พื้นที่เชิงเขา ตำบลบางพระ อำเภอศรีราชา | พื้นที่พักอาศัย ตำบลบางพระ อำเภอศรีราชา | พื้นที่สวนยางพารา ตำบลหนองเสือช้าง อำเภอบ้านบึง

ภาพที่ 2 แผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ พื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี

การดำเนินการในภาคสนาม

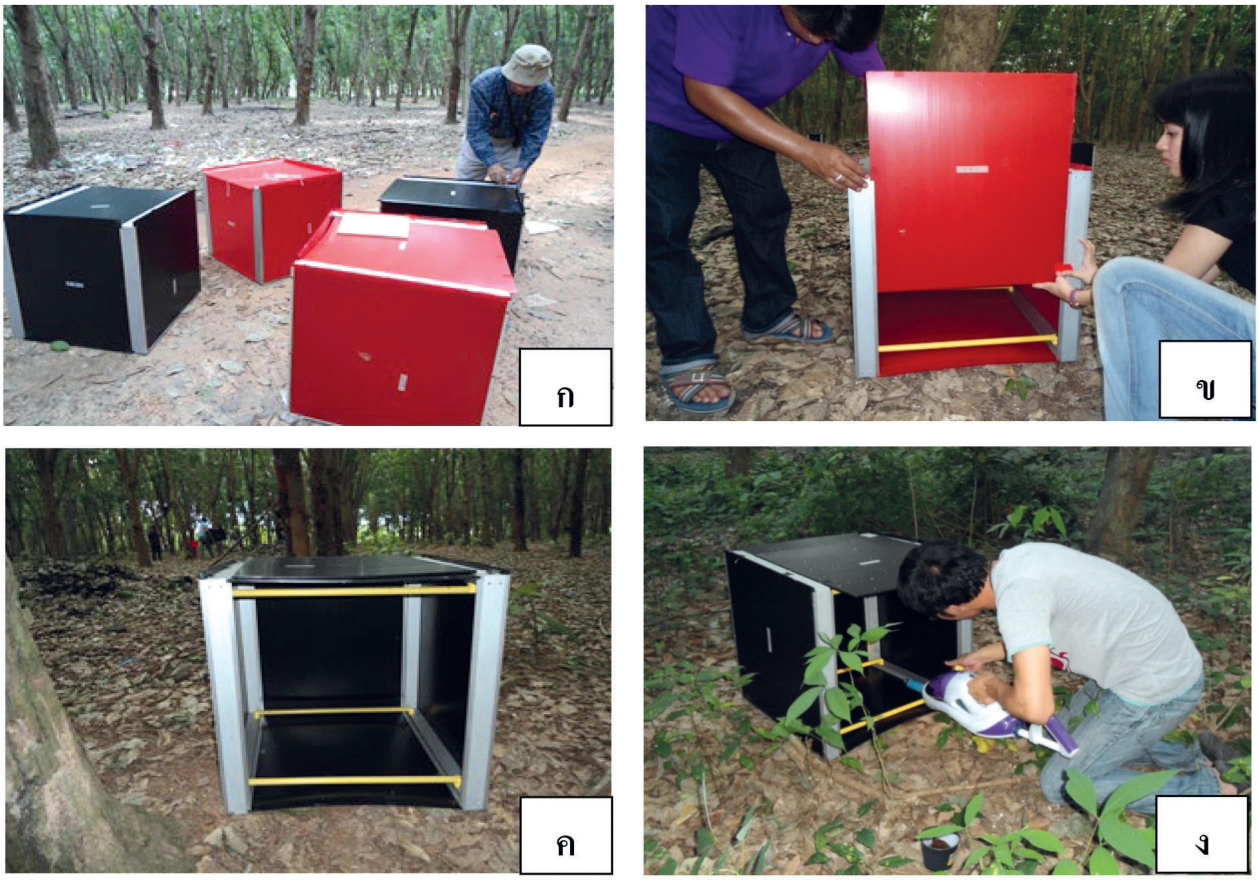
การแพร่กระจายของยุงลายสวนในพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี

เก็บตัวอย่างยุงในพื้นที่สวนยางพารา ตำบลหนองเสือช้าง อำเภอบ้านบึง และตำบลบ่อทอง อำเภอบ่อทอง จังหวัดชลบุรี ดำเนินการในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2558 จำนวน 1 วัน/พื้นที่ การเก็บตัวอย่างยุงตัวเต็มวัยด้วยเทคนิค questing and hovering ประกอบด้วย วิธีสวิงโฉบและวิธีดูดยุงด้วยเครื่องดูดยุง โดยกำหนดจุดที่เป็นศูนย์กลางของพื้นที่ จากนั้นผู้จับยุง จำนวน 4 คน เดินจากจุดศูนย์กลางไปที่มุมทั้ง 4 ของพื้นที่ และหยุดทำการจับยุงทุก ๆ ระยะ 5 เมตร

ตั้งแต่เวลา 05.00–19.00 น. ทำซ้ำทุก ๆ 2 ชั่วโมง ดำเนินการเช่นเดียวกันทั้ง 2 วิธี บรรจุตัวอย่างยุงที่จับได้ในขวดพลาสติก ติดฉลากแสดงวิธี สถานที่เก็บ วันและเวลาที่เก็บตัวอย่าง นำกลับมาศึกษาในห้องปฏิบัติการด้านอนุกรมวิธานชนิดของยุงตัวเต็มวัยตามลักษณะทางสัณฐานวิทยาภายนอกด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ การจำแนกชนิดยุงพาหะในประเทศไทย[15] นับจำนวนยุง คำนวณค่าเฉลี่ย

ประสิทธิภาพกล่องดักยุง resting boxes

พัฒนากล่องดักยุงขึ้นใหม่ ที่มีสีแตกต่างกัน 2 สี คือ สีดำ และสีแดง ขนาดกล่อง 1 ลูกบาศก์เมตร ด้วยวัสดุฟิวเจอร์บอร์ด ดังแสดงในภาพที่ 3 ก ดำเนินการในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2558 จำนวน 2 วัน ตั้งแต่เวลา 09.00–15.00 น. ทำซ้ำในทุก ๆ 3 ชั่วโมง ในพื้นที่สวนยางพารา ตำบลหนองเสือช้าง อำเภอบ้านบึง จังหวัดชลบุรี วางกล่องดักยุงบนพื้น จำนวน 10 กล่อง แต่ละกล่องวางห่างกัน 5 เมตร โดยมีรูปแบบการเปิดช่องทางเข้าแบบครึ่งแผ่น ดังแสดงในดังภาพที่ 3 ข และรูปแบบการเปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น ดังแสดงในดังภาพที่ 3 ค ดำเนินการแบบเดียวกันทั้งกล่องสีดำและกล่องสีแดง ดำเนินการดูดจับยุงที่เข้ามาเกาะพักในกล่องดักยุงด้วยเครื่องดูดยุง ดังแสดงในภาพที่ 3 ง ตัวอย่างยุงบรรจุในขวดพลาสติกติดฉลากแสดงวิธีและสถานที่เก็บ รวมทั้งวันที่เก็บตัวอย่าง นำกลับมาศึกษาในห้องปฏิบัติการ นับจำนวนยุง คำนวณค่าเฉลี่ย วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยจำนวนยุงเข้าเกาะพักในกล่องดักยุง (resting boxes) สีดำและสีแดง การวิเคราะห์ข้อมูลสถิติที่ใช้ คือ Paired Sample t-test



ภาพที่ 3 กล่องดักยุง การวาง และการดูดจับยุงในกล่องดักยุง ก. กล่องดักยุง สีดำและสีแดง ข. การวางกล่องดักยุงแบบเปิดครึ่งแผ่น ค. วางกล่องดักยุงแบบเปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น และ ง. การดูดจับยุงที่มาเกาะพักในกล่องดักยุงด้วยเครื่องดูดยุง

การแพร่กระจาย ความชุกชุม และช่วงเวลาการออกหากินของยุงลายสวนเชิงพื้นที่

ดำเนินการสำรวจการแพร่กระจายเชิงพื้นที่ ในจังหวัดชลบุรี เพื่อหาความสัมพันธ์ของการพบยุงลายสวนรวมทั้งความชุกชุมและช่วงเวลาการออกหากินที่จะผันแปรไปตามลักษณะของพื้นที่ โดยแบ่งพื้นที่ที่มีลักษณะต่าง ๆ กัน 3 ลักษณะ ได้แก่ พื้นที่เชิงเขา ตำบลบางพระ อำเภอศรีราชา จังหวัดชลบุรี ดังแสดงในภาพที่ 4ก พื้นที่แหล่งที่พักอาศัย ดังแสดงในดังภาพที่ 4ข และพื้นที่สวนยางพารา ดังแสดงในดังภาพที่ 4ค โดยใช้เทคนิค questing and hovering ประกอบด้วย วิธีสวิงโฉบและวิธีดูดยุงด้วยเครื่องดูดยุงทำวิธีเดียวกับที่กล่าวไว้ในวิธีสำรวจการแพร่กระจายข้างต้น ดำเนินการในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2558 จำนวน 1 วัน/พื้นที่ ตั้งแต่เวลา 06.00-21.00 น. ทำซ้ำทุก ๆ 3 ชั่วโมง ตัวอย่างยุงที่จับได้บรรจุในขวดพลาสติกติดฉลากแสดงวิธีและสถานที่เก็บ วันที่เก็บตัวอย่าง นำกลับมาศึกษาในห้องปฏิบัติการ ทำการศึกษาทางด้านอนุกรมวิธานจำแนกชนิดของยุงตัวเต็มวัยตามลักษณะทางสัณฐานวิทยาภายนอก นับจำนวนยุง คำนวณค่าเฉลี่ย วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยจำนวนยุงลายสวนในพื้นที่ลักษณะพื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี การวิเคราะห์ข้อมูลสถิติที่ใช้ คือ การวิเคราะห์ความแปรปรวน (Anylsis of Variance, ANOVA)

ภาพที่ 4 ลักษณะพื้นที่ 3 ลักษณะ และเครื่องดูดยุง ก. พื้นที่เชิงเขา ตำบลบางพระ อำเภอศรีราชา จังหวัดชลบุรี ข. พื้นที่พักอาศัย ตำบลบางพระ อำเภอศรีราชา จังหวัดชลบุรี ค. พื้นที่สวนยางพารา ตำบลหนองเสือช้าง อำเภอบ้านบึง จังหวัดชลบุรี

ช่วงเวลาการเกาะพักและแหล่งเกาะพักของยุงลายสวนเชิงพื้นที่

ดำเนินการโดยนำกล่องดักยุง จำนวน 10 กล่อง วางบนพื้นในพื้นที่ทั้ง 3 ลักษณะ คือ พื้นที่เชิงเขา พื้นที่สวนยางพารา และพื้นที่พักอาศัย ดังแสดงในภาพที่ 4 ก-ค วางกล่องดักยุงในจุดที่กำหนดก่อนดำเนินการเป็นเวลา 1 คืน ในเวลา 17.00 น. จากนั้นเก็บยุงในวันรุ่งขึ้นก่อนที่ยุงจะออกไปกินเลือดเหยื่อ โดยดูจากพฤติกรรมยุงลายสวนที่ออกหากินในเวลากลางวันและเกาะพักในเวลากลางคืน ดำเนินการในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2558 จำนวน 2 วัน/พื้นที่ เริ่มดำเนินการดูดจับยุงที่เข้ามาเกาะพักในกล่องดักยุงด้วยเครื่องดูดยุง ตั้งแต่เวลา 06.00-21.00 น. ทำซ้ำทุก ๆ 3 ชั่วโมง ซึ่งเป็นช่วงเวลาเดียวกับการศึกษาการออกหากินของยุงลายสวน เพื่อเป็นข้อมูลเปรียบเทียบพฤติกรรมการออกหากินและการเกาะเชิงพื้นที่ ตัวอย่างยุงที่เก็บบรรจุใส่ในขวดพลาสติกและนำตัวอย่างยุงตัวเต็มวัยกลับมาศึกษาในห้องปฏิบัติการ นับจำนวนยุง ทำการศึกษาทางด้านอนุกรมวิธานชนิดของยุงตัวเต็มวัยโดยใช้ลักษณะภายนอก เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการวิเคราะห์ถึงช่วงเวลาการเกาะพักของยุงลายสวน ดำเนินการสำรวจแหล่งเกาะพักในพื้นที่ จดบันทึกสภาพพื้นที่ ถ่ายรูปลักษณะพื้นที่ แหล่งเกาะพักของยุง วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยจำนวนยุงลายสวนที่พบในกล่องดักยุง ในพื้นที่ลักษณะพื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี การวิเคราะห์ข้อมูลสถิติที่ใช้คือ การวิเคราะห์ความแปรปรวน (Anylsis of Variance, ANOVA)

จัดทำแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ (GIS) แสดงการแพร่กระจายและความชุกชุมเชิงพื้นที่ของยุงลายสวนระหว่างช่วงเวลาหากิน

นำค่าพิกัดพื้นที่ที่วัดได้โดยใช้เครื่อง GPS (Global Positionning System) ที่รับสัญญาณเป็นคลื่นวิทยุจากดาวเทียมมายังเครื่องรับ ในการหาตำแหน่ง (แบบสามมิติ) เก็บค่าพิกัดรวม 72 พิกัด วิเคราะห์ร่วมกับข้อมูลการแพร่กระจายและข้อมูลความชุกชุมของประชากรยุงลายสวนในช่วงเวลา 6.00-21.00 น. ในพื้นที่อยู่อาศัย พื้นที่สวนยางพารา และพื้นที่เชิงเขาในจังหวัดชลบุรี โดยใช้โปรแกรม ArcGIS และแสดงผลข้อมูลขั้นสูง (ArcGIS ลิขสิทธิ์กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์) เพื่อดูสภาพแวดล้อมและนำมาซ้อนทับกับแผนที่ดิจิทัลจากกรมแผนที่ทหาร (ลิขสิทธิ์กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์)

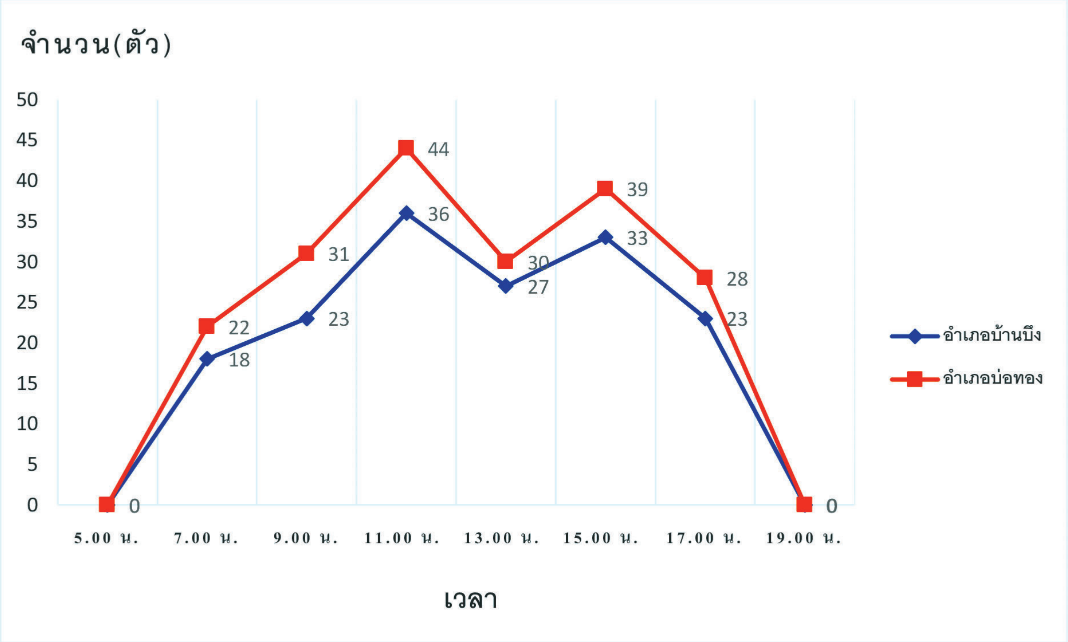
ผล

การแพร่กระจายของยุงลายสวนในพื้นที่ลักษณะสวนยางพารา จังหวัดชลบุรี

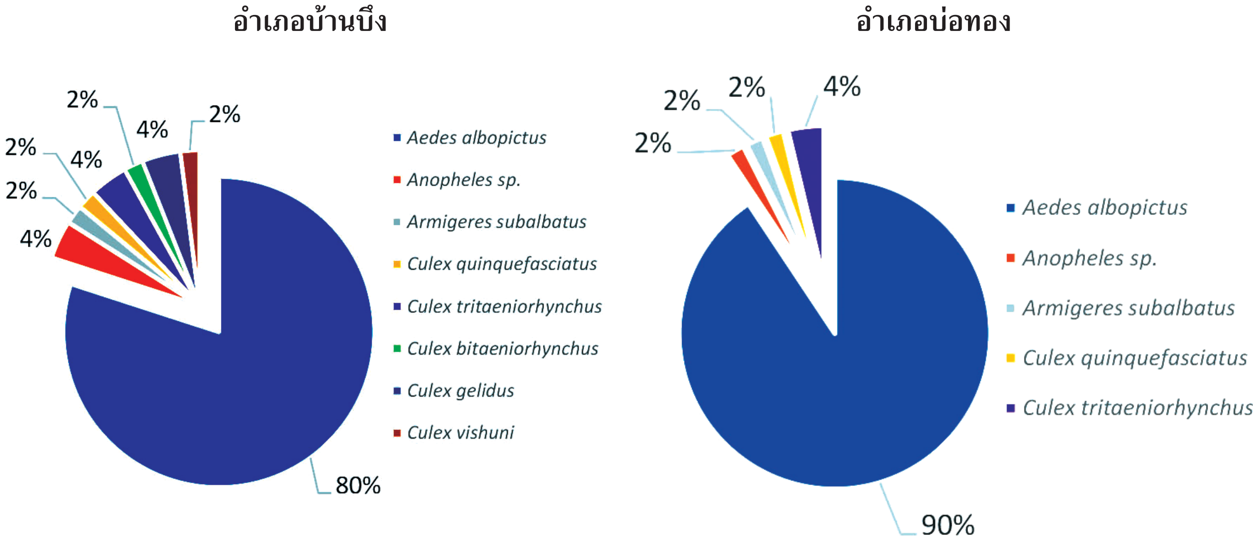
ผลการสำรวจการแพร่กระจายของยุงลายสวนในพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี โดยการเก็บตัวอย่างยุงด้วยเทคนิค questing and hovering ประกอบด้วย วิธีสวิงโฉบและวิธีดูดยุงด้วยเครื่องดูดยุง พบว่ามีการแพร่กระจายของยุงลายสวนในทุกพื้นที่ของสวนยาพารา ในพื้นที่อำเภอบ้านบึง มีค่าเฉลี่ยอัตราการจับยุงที่ 20 ตัว/ชั่วโมง และอำเภอบ่อทอง มีค่าเฉลี่ยอัตราการจับยุงที่ 25 ตัว/ชั่วโมง ดังแสดงในภาพที่ 5

จากการเก็บตัวอย่างยุงตัวเต็มวัยในพื้นที่สวนยางพารา ประกอบด้วย วิธีสวิงโฉบ และวิธีดูดยุงด้วยเครื่องดูดยุงที่อำเภอบ้านบึง จำนวน 200 ตัว และอำเภอบ่อทอง จำนวน 214 ตัว นำมาศึกษาทางด้านอนุกรมวิธานเพื่อจำแนกชนิดยุงที่พบในพื้นที่อำเภอบ้านบึง พบยุงทั้งหมด 4 สกุล 8 สายพันธุ์ ได้แก่ ยุง *Aedes albopictus* จำนวน 180 ตัว (ร้อยละ 80), ยุง *Anopheles sp.* จำนวน 8 ตัว (ร้อยละ 4), ยุง *Armigeres subalbatus* จำนวน 4 ตัว (ร้อยละ 2), ยุง *Culex quinquefasciatus* จำนวน 4 ตัว (ร้อยละ 2), ยุง *Cx. tritaeniorhynchus* จำนวน 8 ตัว (ร้อยละ 4), ยุง *Cx. bitaeniorhynchus* จำนวน 4 ตัว (ร้อยละ 2), ยุง *Cx. gelidus* จำนวน 8 ตัว (ร้อยละ 4) และยุง *Cx. vishuni* จำนวน 4 ตัว (ร้อยละ 2) ในพื้นที่อำเภอบ่อทอง พบยุงทั้งหมด 4 สกุล 5 สายพันธุ์ ได้แก่ ยุง *Aedes albopictus* จำนวน 194 ตัว (ร้อยละ 90), ยุง *Anopheles sp.* จำนวน 4 ตัว (ร้อยละ 2), ยุง *Armigeres subalbatus* จำนวน 4 ตัว (ร้อยละ 2),

ยุง *Culex quinquefasciatus* จำนวน 4 ตัว (ร้อยละ 2) และ ยุง *Cx. tritaeniorhynchus* จำนวน 8 ตัว (ร้อยละ 4), ดังแสดงในภาพที่ 6



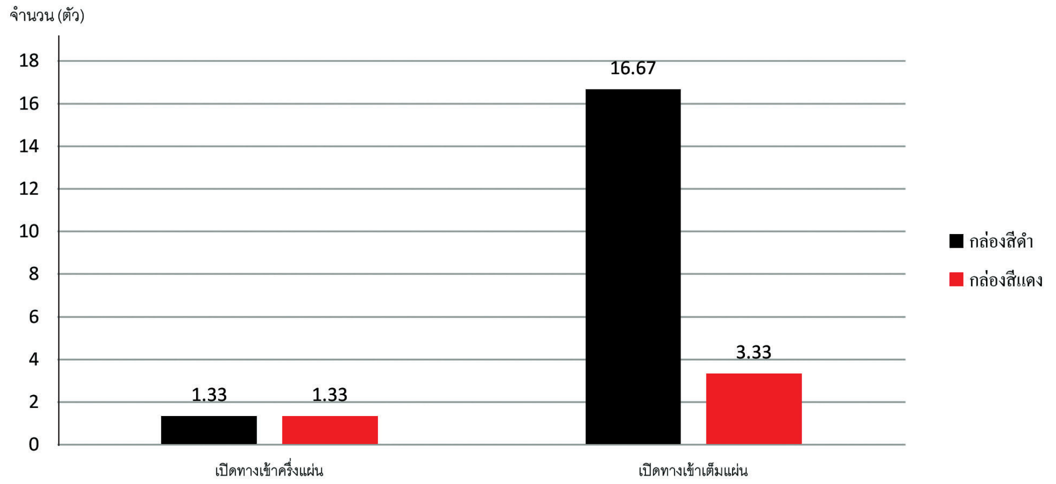
ภาพที่ 5 ค่าเฉลี่ยความชุกชุมของยุงลายสวน (*Ae. albopictus*) ตั้งแต่เวลา 05.00-19.00น. ที่พบกระจายตัวในสวนยางพารา จังหวัดชลบุรี



ภาพที่ 6 ร้อยละความหลากชนิดของยุงที่พบในพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี

ประสิทธิภาพกล่องดักยุง (resting boxes)

จากการศึกษาประสิทธิภาพ พบว่ากล่องดักยุงดังกล่าวมีประสิทธิภาพสามารถดักยุงให้เข้ามาเกาะพักได้ และพบว่ากล่องดักยุงสีดำมียุงเข้ามาเกาะพักในจำนวนที่สูงกว่ากล่องสีแดง และกล่องสีดำที่มีการเปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น มีจำนวนยุงเข้ามาเกาะพักสูงกว่ากล่องดักยุงสีดำที่มีการเปิดช่องทางเข้าแบบครึ่งแผ่น ดังแสดงในภาพที่ 7 ดังนั้นการศึกษาแหล่งเกาะพักเชิงพื้นที่ 3 ลักษณะ จึงเลือกกล่องดักยุงสีดำที่มีการเปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่นมาใช้ในการศึกษาแหล่งเกาะพักและช่วงเวลาที่การเกาะพัก



ภาพที่ 7 ค่าเฉลี่ยความชุกชุมของยุงที่เกาะพักในกล่องดักยุง (resting boxes) สีดำและสีแดง ขนาดกล่อง 1 ลูกบาศก์เมตร ในพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยจำนวนยุงเข้าเกาะพักในกล่องดักยุงสีดำและสีแดง ขนาดกล่อง 1 ลูกบาศก์เมตร เปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น ในพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี พบค่าเฉลี่ย ± S.D. กล่องสีดำและสีแดงมีค่าเท่ากับ 16.66 ± 4.72 ตัว/กล่อง และ 3.33 ± 2.88 ตัว/กล่อง ตามลำดับ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (t = 4.886, t-test และ $p < 0.05$), ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยจำนวนยุงเข้าเกาะพักในกล่องดักยุง (resting boxes) สีดำและสีแดง ขนาดกล่อง 1 ลูกบาศก์เมตร เปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น ในพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี ด้วยวิธี Paired Sample t - test

	จำนวน	$\bar{X}$	S.D.	T	p
กล่องสีดำ	3	16.66	4.72	4.886	0.019
กล่องสีแดง	3	3.33	2.88		

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < 0.05$

ความชุกชุมและช่วงเวลาการออกหากินของยุงลายสวนเชิงพื้นที่

พื้นที่ลักษณะเชิงเขา

จากการศึกษาความชุกชุมของยุงลายสวน (*Ae. albopictus*) ระหว่างเวลา 06.00-21.00 น. บริเวณพื้นที่ลักษณะเชิงเขา ตำบลบางพระ อำเภอศรีราชา จังหวัดชลบุรี พบความชุกชุมของยุงลายสวนสูงสุดที่ช่วงเวลา 09.00 น. เท่ากับ 59 ตัว ที่ค่าเฉลี่ยจำนวนยุง 27 ตัว/ชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 2

พื้นที่ลักษณะที่พักอาศัย

จากการศึกษาความชุกชุมของยุงลายสวน (*Ae. albopictus*) ระหว่างเวลา 06.00- 21.00 น. บริเวณพื้นที่พักอาศัย ตำบลบางพระ อำเภอศรีราชา จังหวัดชลบุรี พบความชุกชุมของยุงลายสวนสูงสุดที่ช่วงเวลา 12.00 น. เท่ากับ 17 ตัว ที่ค่าเฉลี่ยจำนวนยุง 8.83 ตัว/ชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 2

พื้นที่ลักษณะสวนยางพารา

จากการศึกษาความชุกชุมของยุงลายสวน (*Ae. albopictus*) ระหว่างเวลา 06.00–21.00 น. บริเวณพื้นที่สวนยางพารา ตำบลหนองเสือช้าง อำเภอบ้านบึง จังหวัดชลบุรี พบความชุกชุมของยุงลายสวนสูงสุดที่ช่วงเวลา 15.00 น. เท่ากับ 60 ตัว ที่ค่าเฉลี่ยจำนวนยุง 38.33 ตัว/ชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 2

การเปรียบเทียบความชุกชุมของยุงลายสวนในพื้นที่ 3 ลักษณะ คือ พื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (F = 4.210, F-test และ $p < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ความชุกชุมของยุงลายสวน (*Ae. albopictus*) การจับโดยวิธีสวิงโฉบและวิธีดูดยุง ในพื้นที่ลักษณะพื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี ระหว่างเวลา 06.00–21.00 น.

ช่วงเวลาจับยุง	พื้นที่ลักษณะเชิงเขา		พื้นที่ลักษณะที่พักอาศัย		พื้นที่ลักษณะสวนยางพารา	
	การใช้สวิงโฉบ (sweeping net)	การดูดยุง (suction)	การใช้สวิงโฉบ (sweeping net)	การดูดยุง (suction)	การใช้สวิงโฉบ (sweeping net)	การดูดยุง (suction)
06.00	3	3	0	4	18	24
09.00	39	20	3	5	16	18
12.00	20	9	8	9	25	9
15.00	15	41	11	4	38	22
18.00	9	6	3	4	21	30
21.00	0	1	1	1	5	4
จำนวนรวม	162		53		230	
ค่าเฉลี่ยจำนวนยุง/ชั่วโมง	27.00		8.83		38.33	

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยจำนวนยุงลายสวน ในพื้นที่ลักษณะพื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี ด้วยวิธีการวิเคราะห์ความแปรปรวน (Analysis of Variance, ANOVA)

แหล่งความแปรปรวน	df	SS	MS	F	p
ระหว่างกลุ่ม	2	2657.44	1328.72	4.210	0.035
ภายในกลุ่ม	15	4734.17	315.61		
รวม	**17**	**7391.61**			

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < 0.05$

ช่วงเวลาการเกาะพักและแหล่งเกาะพักของยุงลายสวนเชิงพื้นที่

พื้นที่ลักษณะเชิงเขา

การศึกษาช่วงเวลาการเกาะพักของยุงลายสวนในกล่องดักยุงสีดำ เปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น ระหว่างเวลา 06.00–21.00 น. พบการเกาะพักของยุงลายสวนสูงสุดที่ช่วงเวลา 18.00 น. จำนวน 13 ตัว และพบความหลากหลายชนิดของยุง 3 สกุล 5 สายพันธุ์ คือ *Ae. albopictus, Ae. desmotes, Ar. subalbatus, Cx. quinquefasciatus* และ *Cx. mimulus* ดังแสดงในตารางที่ 4

พื้นที่ลักษณะที่พักอาศัย

จากการศึกษาช่วงเวลาการเกาะพักของยุงลายสวนในกล่องดักยุงสีดำ เปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น ระหว่างเวลา 06.00-21.00 น. พบการเกาะพักของยุงลายสวนสูงสุดที่ช่วงเวลา 18.00 น. จำนวน 8 ตัว และพบความหลากหลายชนิดของยุง 2 สกุล 2 สายพันธุ์ คือ *Ae. albopictus* และ *Ar. subalbatus* ดังแสดงในตารางที่ 4

พื้นที่ลักษณะสวนยางพารา

จากการศึกษาช่วงเวลาการเกาะพักของยุงลายสวนในกล่องดักยุงสีดำ เปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น ระหว่างเวลา 06.00-21.00 น. พบการเกาะพักของยุงลายสวนสูงสุดที่ช่วงเวลา 18.00 น. จำนวน 10 ตัว และพบความหลากชนิดของยุง 4 สกุล 5 สายพันธุ์ คือ *Ae. albopictus, Ar. subalbatus, Cx. quinquefasciatus, Cx. mimulus* และ *Mn.* sp ดังแสดงในตารางที่ 4

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยจำนวนยุงลายสวนที่พบในกล่องดักยุงสีดำ เปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น ในพื้นที่ 3 ลักษณะ คือ พื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน (F = 0.296, F-test และ $p > 0.05$), ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 4 จำนวนยุงลายสวน *(Ae. albopictus)* และยุงชนิดอื่นๆ ที่พบในกล่องดักยุง (resting boxes) สีดำ เปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น ในพื้นที่ลักษณะพื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี ระหว่างเวลา 06.00-21.00 น.

ช่วงเวลาจับยุง	พื้นที่ลักษณะเชิงเขา					พื้นที่ลักษณะที่พักอาศัย		พื้นที่ลักษณะสวนยางพารา				
	Ae. albopictus	***Cx. mimulus***	***Cx. quinquefasciatus***	***Ar. subalbatus***	***Ae. desmotes***	***Ae. albopictus***	***Ar. subalbatus***	***Ae. albopictus***	***Ar. subalbatus***	***Cx. quinquefasciatus***	***Cx. mimulus***	***Mn. sp.***
06.00	1	0	2	1	1	0	0	2	3	3	1	1
09.00	6	0	0	6	1	3	0	0	0	0	0	0
12.00	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
15.00	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
18.00	13	0	0	1	0	8	2	10	5	0	1	0
21.00	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
จำนวนรวม	22	1	3	12	2	13	3	12	8	3	2	1
ร้อยละ	(55.00)	(2.50)	(7.50)	(30.00)	(5.00)	(81.25)	(18.75)	(46.15)	(30.77)	(11.54)	(7.69)	(3.85)

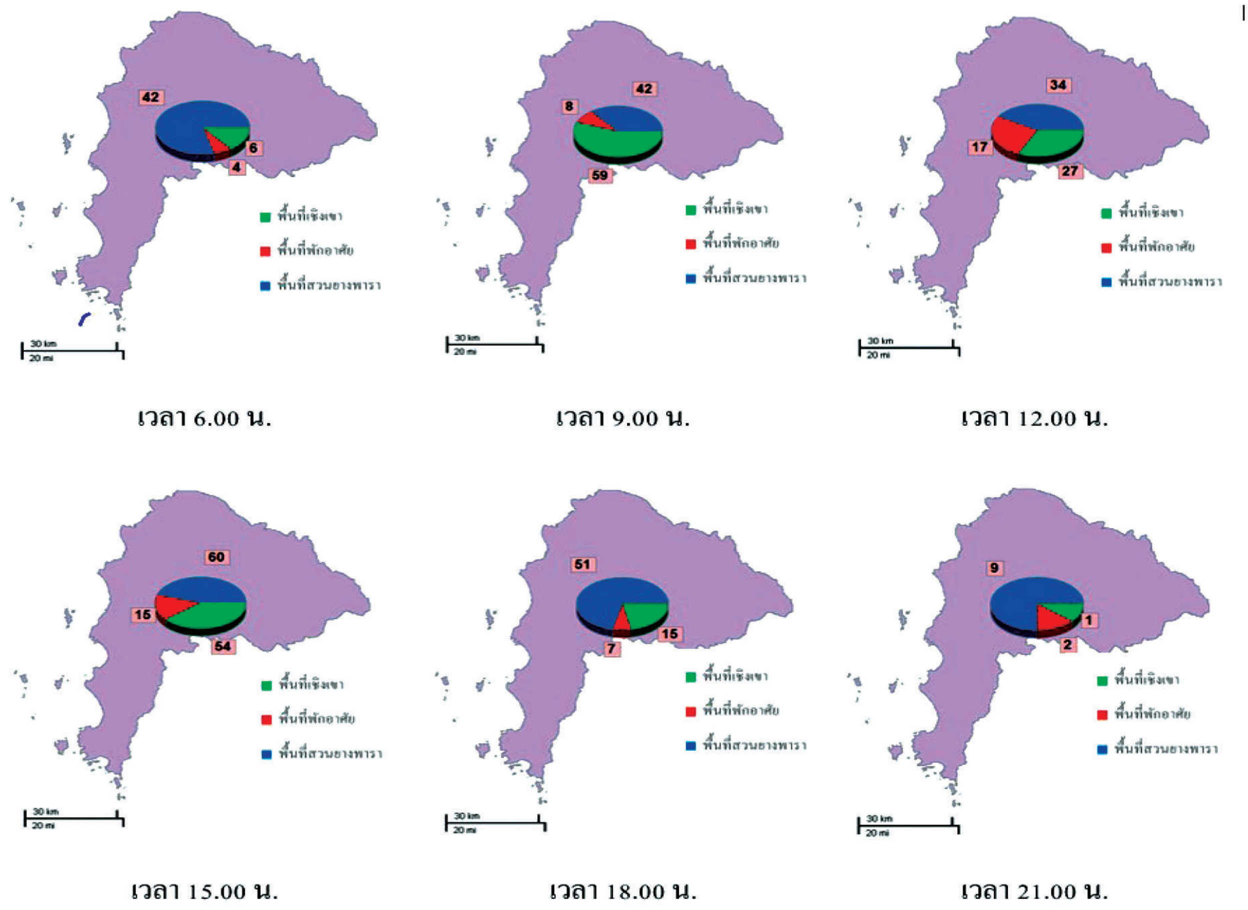
ตารางที่ 5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยจำนวนยุงลายสวนที่พบในกล่องดักยุง (resting boxes) สีดำ เปิดช่องทางเข้าแบบเต็มแผ่น ในพื้นที่ลักษณะพื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี ด้วยวิธีการวิเคราะห์ความแปรปรวน (Anylsis of Variance, ANOVA)

แหล่งความแปรปรวน	df	SS	MS	F	p
ระหว่างกลุ่ม	2	10.11	5.06	0.296	0.748
ภายในกลุ่ม	15	256.17	17.08		
รวม	**17**	**266.28**			

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p > 0.05$

จัดทำแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ (GIS)

การจัดทำแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ (GIS) แสดงความชุกชุมของประชากรยุงลายสวนในช่วงเวลาตั้งแต่ 6.00–21.00 น. เปรียบเทียบระหว่างพื้นที่เชิงเขา พื้นที่อยู่อาศัย และพื้นที่สวนยางพารา ในจังหวัดชลบุรี ดังแสดงในภาพที่ 8



ภาพที่ 8 แผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ (GIS) แสดงความชุกชุมของประชากรยุงลายสวนในช่วงเวลาตั้งแต่ 6.00–21.00 น. เปรียบเทียบระหว่างพื้นที่เชิงเขา พื้นที่อยู่อาศัย และพื้นที่สวนยางพารา ในจังหวัดชลบุรี

วิจารณ์

การสำรวจการแพร่กระจายของยุงลายสวน โดยคัดเลือกพื้นที่สวนยางพาราในจังหวัดชลบุรี เนื่องจากจังหวัดชลบุรี มีนโยบายที่สนับสนุนการขยายตัวพื้นที่เพาะปลูกยางพารา กระจายตัวไปในทุกอำเภอของจังหวัด ที่มีสัดส่วนการใช้พื้นที่ในการปลูกยางพาราเพิ่มขึ้นมาก ในปี พ.ศ. 2536, 2546 และ 2556 ร้อยละ 6.6, 8.9 และ 19.7 ตามลำดับ[16] และยังไม่มีรายงานการเกี่ยวกับการสำรวจแพร่กระจายของยุงลายสวนในพื้นที่ของจังหวัดชลบุรี จากการศึกษาของ คณพศ ทองขาว และคณะ[17] ศึกษาอัตราการเข้ากัดของยุงลายสวนในจังหวัดสุราษฎร์ธานี ซึ่งพบว่าพื้นที่สวนยางพารามีอัตราการพบยุงลายสวนสูงกว่าพื้นที่ศึกษาอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ และช่วงเวลาการศึกษาระหว่างเดือนเมษายนและมิถุนายนนั้น เป็นช่วงเวลาที่พบยุงลายสวนสูงที่สุด ดังนั้นการสำรวจการแพร่กระจายของยุงลายสวนใน จังหวัดชลบุรี จึงคัดเลือกพื้นที่สวนยางพาราเป็นพื้นที่ศึกษาในเดือนพฤษภาคม 2558 พบการแพร่กระจายของยุงลายสวนในพื้นที่สวนยางพารา อำเภอบ้านบึง และอำเภอบ่อทอง มีค่าเฉลี่ยอัตราการจับยุงลายสวนที่ 20 และ 25 ตัว/ชั่วโมง ตามลำดับ ซึ่งค่าเฉลี่ยดังกล่าวแสดงถึงการแพร่กระจายและความชุกชุมของยุงลายสวนในจังหวัดชลบุรีที่สูง

อุปกรณ์ที่พัฒนาขึ้นมาใหม่ คือ กล่องดักยุง ในรูปแบบใหม่ที่มีประสิทธิภาพ น้ำหนักเบา เคลื่อนย้ายง่าย และใช้งานได้จริง สามารถนำมาใช้เป็นอุปกรณ์ในการศึกษายุงลายสวนได้เป็นอย่างดี การศึกษาประสิทธิภาพกล่องดักยุงพบว่ากล่องสีดำสามารถดึงดูดยุงได้สูงกว่ากล่องสีแดง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ YAP HH, et.al.[18] ที่ศึกษาพบว่าสีดำเป็นสีที่ยุงลายสวนชอบมากที่สุดและดึงดูดยุงลายสวนเข้ามาเกาะพักเพื่อวางไข่ได้สูงกว่าสีแดง สีฟ้า สีเขียว สีเหลือง และสีขาว ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่ายุงพาหะนำโรคอื่นๆ เช่น โรคไข้สมองอักเสบ โรคเท้าช้าง และไข้มาลาเรียได้ถูกจับด้วยวิธีกลเหล่านี้ จึงสามารถนำไปศึกษาเกี่ยวกับยุงพาหะนำโรคอื่นๆ ได้เช่นกัน ซึ่งผู้วิจัยที่สนใจสามารถนำแบบไปประดิษฐ์ได้เอง หรือนำไปต่อยอดดัดแปลงให้เหมาะสมกับการเก็บยุงพาหะหรือแมลงชนิดอื่นๆ ได้โดยใช้หลักการเดียวกัน

การศึกษายุงพาหะนำโรคโดยเฉพาะการศึกษาในภาคสนาม การสำรวจและการเก็บตัวอย่างยุงเป็นวิธีการที่ต้องดำเนินการอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ การใช้คนเป็นเหยื่อล่อถึงแม้จะเก็บยุงได้ดี แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและไม่มีคุณภาพชีวิตที่ดี ดังนั้นวิธีการจับยุงโดยใช้เทคนิค questing and hovering ประกอบด้วย วิธีการใช้สวิงโฉบและการดูดยุงด้วยเครื่องดูดยุง พบว่าทั้ง 2 วิธี เป็นวิธีที่สามารถใช้เพื่อสำรวจการแพร่กระจายยุงลายสวน ในพื้นที่สวนยางพารา จังหวัดชลบุรี และความชุกชุมของยุงภาคสนามในพื้นที่ที่มีลักษณะแตกต่างกันได้โดยไม่จำเป็นต้องใช้คนเป็นเหยื่อล่อยุง พบว่าในพื้นที่ที่ดำเนินการศึกษาเชิงพื้นที่ทั้ง 3 ลักษณะ คือ พื้นที่อยู่อาศัย พื้นที่สวนยางพารา และพื้นที่เชิงเขา ให้ผลการดูดจับยุงในช่วงเวลาเดียวกันมีประสิทธิภาพในการดูดจับยุงใกล้เคียงกัน และพบความหลากชนิดของยุงในพื้นที่ศึกษา ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาทางนิเวศวิทยาของยุงลายที่มีความสัมพันธ์กับยุงก้นปล่อง ยุงรำคาญ และยุงอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ[19]

การสำรวจการแพร่กระจายและความชุกชุมของยุงลายสวนเชิงพื้นที่ที่มีความแตกต่างกัน 3 ลักษณะ พบว่าพื้นที่สวนยางพารา พื้นที่เชิงเขา และพื้นที่พักอาศัย ในจังหวัดชลบุรี มีความชุกชุมเฉลี่ยเท่ากับ 38.33, 27.00 และ 8.83 ตัว/ชั่วโมง ตามลำดับ ซึ่งพบว่าในแต่ละพื้นที่พบจำนวนยุงที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะพื้นที่สวนยางพาราพบยุงลายสวนสูงกว่าพื้นที่เชิงเขาและพื้นที่พักอาศัย อย่างมีนัยสำคัญ จากการสังเกตปัจจัยทางด้านนิเวศวิทยา พบว่าสวนยางพารามีสภาพสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมมากกว่า เช่น มีแหล่งเกาะพักที่มีร่มเงา แหล่งเพาะพันธุ์ (ถ้วยรองน้ำยาง) และมีกิจกรรมของประชาชนซึ่งเป็นแหล่งอาหารของยุงลายสวน เป็นต้น ทั้งนี้จากการศึกษาของ ปฐมพร พริกชู[20] พบว่าผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยาส่วนใหญ่มีอาชีพเกษตรกรรม (สวนยางพารา) โดยเฉพาะเพศหญิง พบมากในช่วงอายุ 35-44 ปี และมีพฤติกรรมการป้องกันตัวเองในขณะไปกรีดยางเพียงร้อยละ 68.95 จากการศึกษาของ Thammapalo S, et.al.[21] ที่พบว่าเกษตรกรทำสวนยางส่วนใหญ่มีการแบ่งหน้าที่ให้ผู้ชายทำหน้าที่กรีดยางในช่วงเวลา 24.00-07.00 น. ผู้หญิงและเด็กจะเริ่มเก็บน้ำยางตั้งแต่เวลา 07.00 น. ดังนั้นผู้หญิงและเด็กจึงเป็นกลุ่มเสี่ยงสำคัญต่อการแพร่ระบาดของโรคชิคุนกุนยาเพราะช่วงที่ทำงานเป็นเวลาใกล้เคียงกับผลการศึกษาการออกหากินของยุงลายสวนในพื้นที่สวนยางพารา ช่วงเวลา 06.00 น. อัตราการพบยุงลายสวนเท่ากับ 42 ตัว/ชั่วโมง ซึ่งเป็นช่วงที่มีความชุกชุมสูงมาก แต่พบน้อยกว่าช่วงเวลา 15.00 และ 18.00 น. (60, 51 ตัว/ชั่วโมง) เนื่องจากพฤติกรรมการออกหากินของยุงลายสวนนั้นจะออกหากินในเวลากลางวัน พบมากในตอนเช้ากับตอนบ่ายถึงเย็น จากการศึกษาของ สุวิช และคณะ[22] ที่ได้ทำการสำรวจบริเวณบ้านและสวนยาง โดยทำการสำรวจบริเวณรอบบ้านในรัศมี 5-10 เมตร และในสวนยางพารา ขนาด 4-5 ไร่ จำนวน 12 สวน สำรวจพื้นที่รอบต้นยางพารา สวนละ 100 ต้น พบในบริเวณบ้านมีค่า CI (Container Index) ร้อยละ 32.69 พบลูกน้ำเฉลี่ย 17.12 ตัวต่อภาชนะ สำหรับสวนยางพารามีค่า CI ร้อยละ 30.43 พบลูกน้ำเฉลี่ย 11.43 ตัวต่อภาชนะ จากนั้นนำมาจำแนกชนิด พบว่าเป็นลูกน้ำยุงลายสวนมากถึงร้อยละ 75.30 ซึ่งเป็นความหนาแน่นที่สูง และประกอบกับพฤติกรรมการป้องกันตนเองจากการถูกยุงกัดยังไม่ดี ทำให้มีโอกาสถูกยุงกัดสูงด้วย จะเห็นได้ว่าการศึกษานี้ พบค่า CI บริเวณบ้านสูงกว่าสวนยางพารา ดังนั้นการป้องกันตนเองจากยุงกัดควรทำเมื่อออกนอกบ้านทุกครั้งไม่ว่าจะอยู่ในพื้นที่ลักษณะใด

บริเวณพื้นที่ลักษณะเชิงเขาและพื้นที่สวนยางที่มีพุ่มไม้ขึ้นอยู่ เป็นแหล่งยุงลายสวนใช้เกาะพักเมื่อไม่ได้ออกกินเลือด การสำรวจแหล่งเกาะพักด้วยเครื่องดูดยุง พบการเกาะพักของยุงลายสวนและยุงแม่ไก่ทางด้านใต้ของใบไม้พุ่มเล็ก ๆ และดอกไม้ ในพื้นที่ที่มีลักษณะต้นไม้ขึ้นเป็นจำนวนมาก มีไม้พุ่มเล็ก ๆ พบความชุกชุมของยุงลายสวนสูง เนื่องจากมีแหล่งเกาะพักที่เหมาะสม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศมาเลเซียที่พบแหล่งเกาะพักของยุงลายสวนตามพุ่มไม้เตี้ย ต้นหญ้า ที่ซึ่งไม่มีแสงแดดและมีความชื้น[23] การนำเทคโนโลยีระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์มาใช้กับงานหลาย ๆ ด้าน รวมทั้งด้านสาธารณสุข เช่น การเตือนภัยไข้เลือดออกในประเทศไทย[24] และการหาพื้นที่เสี่ยงต่อการเกิดมาลาเรียในพื้นที่ไทย-ลาว และไทย-กัมพูชา[25] เช่นเดียวกับการศึกษานี้ ที่แสดงผลความชุกชุมของประชากรยุงลายสวนในช่วงเวลาตั้งแต่ 6.00-21.00 น. เปรียบเทียบระหว่างพื้นที่อยู่อาศัย พื้นที่สวนยางพารา และพื้นที่เชิงเขาในจังหวัดชลบุรี ลักษณะของแผนที่ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ การวิเคราะห์ข้อมูลมีความซับซ้อน เนื่องจากมีปริมาณข้อมูลที่มาก และจัดข้อมูลจากภาคสนามต้องจัดเก็บและเตรียมข้อมูลให้อยู่ในรูปแบบของโปรแกรมเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ รวมทั้งการจัดรูปแบบแผนที่สารสนเทศภูมิศาสตร์ (GIS) ให้แสดงข้อมูลที่ถูกต้องตามมาตรฐาน

ข้อมูลจากการศึกษานี้จะทำให้ทราบถึงการแพร่กระจาย ความชุกชุม ช่วงเวลาการออกหากิน และช่วงเวลาการเกาะพักของยุงลายสวน ในแต่ละพื้นที่ที่มีลักษณะแตกต่างกันเชิงพื้นที่ในจังหวัดชลบุรี จะสามารถดำเนินการควบคุมยุงลายสวนได้อย่างตรงจุด ทำให้การควบคุมมีประสิทธิภาพและลดโอกาสการเกิดการระบาดของโรคไข้ชิคุนกุนยาและโรคไข้เลือดออก

สรุป

การวิจัยนี้มีการพัฒนาเทคนิควิธีรวมทั้งพัฒนาอุปกรณ์ขึ้นมาใหม่ เพื่อใช้ในการสำรวจการแพร่กระจายเชิงพื้นที่ ความชุกชุมของยุงลายสวน ซึ่งจะสามารถจับยุงได้ก่อนที่จะเข้ามากัดกินเลือด โดยอุปกรณ์ที่พัฒนาขึ้นประกอบด้วยเครื่องดูดยุงที่ทำงานโดยใช้แบตเตอรี่ทดแทนการใช้คนเป็นเหยื่อล่อ และกล่องดักยุงมีน้ำหนักเบาเคลื่อนย้ายง่ายเพื่อศึกษาแหล่งเกาะพักของยุงลายสวน จากการสำรวจการแพร่กระจายของยุงลายสวน *(Ae. albopictus)* ในพื้นที่อำเภอบ้านบึง และอำเภอบ่อทอง จังหวัดชลบุรี พบความความหนาแน่นของยุงลายสวนที่ 20 และ 25 ตัว/ชั่วโมง พบยุงลายสวนร้อยละ 80 และ 90 ของยุงที่จับได้ทั้งหมด ตามลำดับ นำยุงที่จับได้มาจำแนกชนิดของยุงโดยใช้ลักษณะภายนอกเป็นหลัก พบยุงทั้งหมด 4 สกุล 8 สายพันธุ์ ยุงที่พบในสวนยางพาราเข้ามาเกาะพักในกล่องดักยุงสีดำมากกว่ากล่องสีแดง และรูปแบบการเปิดช่องทางเข้าเต็มแผ่น สามารถล่อยุงให้เข้ามาเกาะพักได้ดีที่สุด และสามารถนำมาใช้ในการศึกษาช่วงเวลาการเกาะพักได้มีประสิทธิภาพที่สุด การแพร่กระจายเชิงพื้นที่พบความหนาแน่นของยุงลายสวนในพื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา พบความชุกชุมของยุงลายสวนทั้ง 3 พื้นที่ ตั้งแต่เวลา 06.00-21.00 น. ในพื้นที่เชิงเขาพบความชุกชุมของยุงลายสวนสูงสุดเวลา 09.00 น. อัตราการจับยุงเท่ากับ 59 ตัว/ชั่วโมง พื้นที่พักอาศัย พบความชุกชุมสูงสุดเวลา 12.00 น. อัตราการจับยุงเท่ากับ 17 ตัว/ชั่วโมง และพื้นที่สวนยางพารา พบความชุกชุมสูงสุดเวลา 15.00 น. มีอัตราการจับยุงเท่ากับ 60 ตัว/ชั่วโมง พบช่วงเวลาการเกาะพักของยุงลายสวนในพื้นที่เชิงเขา พื้นที่พักอาศัย และพื้นที่สวนยางพารา สูงสุดเวลา 18.00 น. อัตราการเกาะพักเท่ากับ 13, 8 และ 10 ตัว/ชั่วโมง ตามลำดับ การสำรวจแหล่งเกาะพัก พบว่าในพื้นที่มีลักษณะต้นไม้ขึ้นเป็นจำนวนมาก มีไม้พุ่มเล็ก ๆ เป็นแหล่งที่ยุงมีการเกาะพักตามพุ่มไม้ หลังดอกไม้ และบริเวณพื้นที่เชิงเขาและสวนยางพารามีชนิดของยุงหลากหลายมากกว่าที่บริเวณที่พักอาศัย ข้อมูลทั้งหมดสามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็นข้อมูลในการป้องกันและกำจัดยุงพาหะชนิดนี้ในพื้นที่ได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อเกิดมีการระบาดของโรคที่นำโดยแมลงชนิดนี้ ซึ่งจะเป็นการพัฒนาคุณภาพชีวิตที่ดีสู่ประชาชน ประหยัดงบประมาณ ช่วยป้องกันโรค รวมทั้งเป็นการพัฒนาการให้บริการทางด้านสาธารณสุขกับประชาชนได้อีกทางหนึ่ง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ สำหรับการสนับสนุนงบประมาณการวิจัย ขอขอบคุณ Prof. Mir S. Mulla Department of Medical Entomology, University of California Riverside ที่ให้คำแนะนำการพัฒนาวิธีและการพัฒนาอุปกรณ์ที่ใช้ในการศึกษา และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการฝ่ายพิพิธภัณฑ์แมลงและอนุกรมวิธานและสนับสนุนกีฏวิทยา กลุ่มกีฏวิทยาทางการแพทย์ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่มีส่วนช่วยให้การศึกษาวิจัยครั้งนี้ประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Thavara U, Tawatsin A, Phan-Urai P, Ngamsuk W, Chansang C, Mingtuan L, et al. Dengue vector mosquitoes at a tourist attraction, Ko Samui, in 1995. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1996; 27(1):160-3.
2. นิภา เบญจพงศ์, อุรุญากร จันทร์แสง. ยุงลาย *Aedes* (Stegomyia) *albopictus* (Skuse) พาหะของโรคไข้เลือดออกในประเทศไทย. ว โรคติดต่อ 2541; 24(1): 154-8.
3. Huang YM. Contribution to the mosquito fauna of Southeast Asia XIV. The subgenus Stegomyia of *Aedes* in Southeast Asia. I-The scutellaris group of species. Contrib Am Entomol Inst 1972; 9(1): 1-109.
4. สำนักโรคติดต่ออุบัติใหม่ กรมควบคุมโรค. โรคชิคุนกุนยา. [ออนไลน์]. 2552; [สืบค้น 30 ก.ย. 2557]. [1 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: http://old.ddc.moph.go.th/km/showimgkm.php?id=46.
5. สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย. โรคไข้ปวดข้อยุงลาย (Chikungunya virus disease). [ออนไลน์]. 2557; [สืบค้น 30 ก.ย. 2557]. [2 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://www.pidst.or.th/A234.html.
6. Thavara U, Tawatsin A, Pengsakul T, Bhakdeenuan P, Chanama S, Anantapreecha S, et al. Outbreak of chikungunya fever in Thailand and virus detection in field population of vector mosquitoes, *Aedes aegypti* (L.) and *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae). Southeast Asian J Trop Med Public Health 2009; 40(5): 951-62.
7. สริตา มิ่งมาลีโชคชัย. การแพร่ระบาดของโรคชิคุนกุนยาช่วง พ.ศ.2552 -2560 ในประเทศไทย. [วิทยานิพนธ์]. สาขาวิชาภูมิศาสตร์, คณะเกษตรศาสตร์ ทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม. พิษณุโลก: มหาวิทยาลัยนเรศวร; 2561.
8. สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค. สถานการณ์โรคไข้ปวดข้อยุงลายประเทศไทย ประจำสัปดาห์ที่ 52/2561 ณ วันที่ 10 มกราคม พ.ศ. 2562. [ออนไลน์]. 2562; [สืบค้น 20 ม.ค. 2562]; [3 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://ddc.moph.go.th/uploads/ckeditor/6f4922f45568161a8cdf4ad2299f6d23/files/Chikun/2561/chikun_wk52.pdf.
9. กองโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค. รายงานประจำปี 2562 กองโรคติดต่อนำโดยแมลง. [ออนไลน์]. 2563; [สืบค้น 20 ก.พ. 2563]; [129 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://drive.google.com/filed/1vtmSOp60uLinIBm3XUFmUv-h5vpJznOB/view.
10. สำนักสื่อสารความเสี่ยงและพัฒนาพฤติกรรมสุขภาพ กรมควบคุมโรค. พยากรณ์โรคและภัยสุขภาพรายสัปดาห์ ฉบับที่ 274 ประจำสัปดาห์ที่ 32 (วันที่ 9-15 ส.ค. 63). [ออนไลน์]. 2563; [สืบค้น 30 ต.ค. 2563]; [1 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://ddc.moph.go.th/brc/news.php?news=14160&deptcode =brc&news_views=3332.

11. อุษาวดี ถาวระ, พายุ ภักดีนวน, อภิวัฏ ธวัชสิน, จักรวาล ชมภูศรี, ชญาดา ขำสวัสดิ์, ยุทธนา ภู่ทรัพย์, และคณะ. ชีววิทยาของยุงพาหะโรคไข้เลือดออกและซีโรทัยป์ของเชื้อไวรัสเดงกีในวงจรการเกิดโรคในประเทศไทย. ว กรมวิทย พ 2558; 57(2): 186-96.

12. อุษาวดี ถาวระ. ยุงลายพาหะโรคไข้เลือดออก และไข้ชิคุนกุนยา (Dengue haemorrhagic fever and chikungunya fever vectors). ใน: อุษาวดี ถาวระ, บรรณาธิการ. ชีววิทยา นิเวศวิทยา และการควบคุมยุงในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: หนังสือดีวัน; 2553. หน้า 17.

13. Ratsitorahina M, Harisoa J, Ratovonjato J, Biacabe S, Reynes JM, Zeller H, et al. Outbreak of dengue and chikungunya fevers, Toamasina, Madagascar, 2006. Emerg Infect Dis 2008; 14(7): 1135-7.

14. Miller BR, Mitchell CJ, Ballinger ME. Replication, tissue tropisms and transmission of yellow fever virus in *Aedes albopictus*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989; 83(2): 252-5.

15. อุรุญากร จันทร์แสง, จิตติ จันทร์แสง, นิภา เบญจพงศ์. การจำแนกชนิดยุงพาหะในประเทศไทยด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์. ว วิชาการสาธารณสุข 2540; 6(3): 545-51.

16. สำนักงานสถิติจังหวัดชลบุรี. รายงานวิเคราะห์สถานการณ์การจัดทำข้อมูลเชิงพื้นที่จังหวัดชลบุรี. [ออนไลน์]. 2563; [สืบค้น 20 ก.พ. 2563]; [22 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: http://osthailand.nic.go.th/masterplan_area/userfiles/file%20Download/Report%20Analysis%20Province/รายงานวิเคราะห์สถานการณ์จังหวัดชลบุรี.pdf.

17. คณพศ ทองขาว, วิโรจน์ ฤทธาธร, สุพิทย์ ยศเมฆ. การสำรวจทางกีฏวิทยา ยุงพาหะนำโรคไข้ปวดข้อยุงลายในพื้นที่รอยโรค จังหวัดสุราษฎร์ธานี. ว ควบคุมโรค 2558; 41(1): 57-67.

18. Yap HH, Lee CY, Chong NL, Foo AE, Lim MP. Oviposition site preference of *Aedes albopictus* in the laboratory. J Am Mosq Control Assoc 1995; 11(1): 128-32.

19. ศุภวรรณ พรหมเพรา, หยดฟ้า ราชมณี, จุรีย์ ไก่แก้ว. นิเวศวิทยาของยุงลายในตำบลเคร็ง อำเภอชะอวด จังหวัดนครศรีธรรมราช. ว มหาวิทยาลัยทักษิณ 2561; 21(1): 9-20.

20. ปฐมพร พริกชู, สุวิช ธรรมปาโล, วิรัช วงศ์หิรัญรัชต์, เรวดี แก้วขาว, ปัจฉิมา บัวยอม, แจ่มจันทร์ กิมาคม. ระบาดวิทยาของโรคชิคุนกุนยาในภาคใต้ตอนล่าง ปี 2553. ว ควบคุมโรค 2554; 37(3): 205-14.

21. Thammapalo S, Wonghiranrat W, Moonmek S, Sriplong W. Biting time of *Aedes albopictus* in the rubber plantation and the orchard, The Southernmost of Thailand. J Vector Borne Dis 2009; 6(2): 1-6.

22. สุวิช ธรรมปาโล, วิรัช วงศ์หิรัญรัชต์, โสภาวดี มูลเมฆ, วาสินี ศรีปล้อง. แหล่งเพาะพันธุ์ของยุงลายสวนในพื้นที่ระบาดของโรคไข้ปวดข้อยุงลาย (ชิคุนกุนยา). ว โรคติดต่อนำโดยแมลง 2553; 7(2): 7-15.

23. Surtees G. *Aedes* (Stegomyia) *albopictus*: a summary of present knowledge with particular reference competition with *Aedes aegypti*. Int J Pest Manag A 1967; 13(2): 172.

24. Xu Z, Bambrick H, Yakob L, Devine G, Lu J, Frentiu FD, et al. Spatiotemporal patterns and climatic drivers of severe dengue in Thailand. Sci Total Environ 2019; 656: 889-901.

25. วัชพงษ์ แสงนิล, จารุวรรณ์ วงบุตดี. การประยุกต์ใช้ระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ เพื่อจำแนกพื้นที่เสี่ยงต่ออุบัติการณ์โรคมาลาเรียในเขตพื้นที่ชายแดนไทย-ลาว-กัมพูชา จังหวัดศรีสะเกษ และจังหวัดอุบลราชธานี. ว สาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. 2557; 44(3): 260-72.

The Survey of Geographical Distribution and Resting Sites of *Aedes albopictus* in Chonburi Province for the Effective Control

Ekarat Denchonchai[1] Wannisa Suebsaard[1] Piti Mongkalangoon[2] Chitti Chansang[1] Uruyakorn Chansang[1] and Archawin Rojanawiwat[1]

[1]National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000

[2]Division of Vector Borne-Diseases, Department of Diseases Control, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000, Thailand

ABSTRACT *Aedes albopictus*, the Asian tiger mosquito is an important vector of Chikungunya and Dengue fever in Thailand. Recently, there were 5,728 and 71,292 cases of both diseases reported in 2020, respectively. According to the lack of information about geographical distribution and resting sites of *Ae. albopictus* in Thailand, this study was performed to obtain the data for the efficiently focal mosquito control. Two study areas comprised of rubber plantations and other different cohorts in Nong Sua Chang of Ban Bueng and Phuong Thong of Bo Thong in Chonburi province were selected in this study based on the geographical information. The adult mosquitoes were surveyed and sampled by the questing and hovering techniques with the appropriate developed tools. Four genus and eight species of mosquitoes were found. Among these, 80% and 90% of mosquitoes were *Ae. albopictus* which the captured rates were 20 and 25 mosquitoes/hour, respectively. The developed resting boxes and new mosquito suction were used to investigate the resting sites of *Ae. albopictus* in the high density areas of mosquitoes in Chonburi province. The mosquitoes were more abundance in the rubber plantations with bushes than those with rubber trees only. The environmental conditions were noted and then were analyzed together with the data of mosquitoes. All the information was presented as GIS map showed the density of the *Ae. albopictus* during 6.00 am-9.00 pm compared among the 3 areaes of residences, rubber plantations and forerst in Chonburi province. These results could be used for the focal control of *Ae. albopictus* in Thailand.

Keywords: *Aedes albopictus*, Geographical distribution, Resting site, Mosquito control, Chikungunya

การปนเปื้อนของโลหะหนักในผลิตภัณฑ์อาหารนำเข้าจากต่างประเทศของจังหวัดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบนของประเทศไทย

จิราพร ชูเสน วราภรณ์ นิคม และภัทรกานต์ พลทัสสะ

ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานี กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ อำเภอเมือง อุดรธานี 41330

บทคัดย่อ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปริมาณโลหะหนัก 4 ชนิด (ตะกั่ว แคดเมียม ปรอท สารหนู) ในอาหารนำเข้าจากต่างประเทศซึ่งเก็บตัวอย่างจากพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบนของประเทศไทย ได้แก่ ลูกชิดในน้ำเชื่อม จำนวน 17 ตัวอย่าง ใบชาแห้ง จำนวน 24 ตัวอย่าง (เก็บในปี พ.ศ. 2556) และสาหร่ายแห้ง จำนวน 21 ตัวอย่าง (เก็บในปี พ.ศ. 2559) โดยเปรียบเทียบกับมาตรฐานตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 98 พ.ศ. 2529 วิเคราะห์ปริมาณตะกั่วและแคดเมียมโดยวิธี Graphite Furnace Atomic Absorption Spectroscopy วิเคราะห์ปริมาณปรอทด้วยเครื่อง Mercury Analyzer และวิเคราะห์ปริมาณสารหนูโดยวิธี Hydride Generation Atomic Absorption Spectroscopy พบปริมาณตะกั่วและแคดเมียมในลูกชิดในน้ำเชื่อมอยู่ในช่วง 0.01 - 0.76 และ 0.02 - 0.03 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ส่วนในใบชาแห้งพบตะกั่วและแคดเมียมอยู่ในช่วง 0.01 - 4.27 และ 0.02 - 0.23 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม สำหรับสาหร่ายแห้งพบตะกั่ว แคดเมียม ปรอท และสารหนูในช่วง 0.01 - 1.0, 0.41 - 4.50, 0.012 - 0.03 และ 6.12 - 29.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ พบการปนเปื้อนตะกั่วในใบชาแห้งสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน ร้อยละ 37.5 และพบการปนเปื้อนสารหนูในสาหร่ายแห้งสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐานร้อยละ 100 ในประเทศไทยยังไม่มีมาตรฐานกำหนดไว้สำหรับปริมาณการปนเปื้อนของแคดเมียมในอาหาร ดังนั้นหน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรใช้มาตรการทางกฎหมายรวมถึงมาตรการกีดกันทางการค้าอย่างจริงจังสำหรับผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์อาหาร และผู้บริโภคควรหลีกเลี่ยงการบริโภคสาหร่ายแห้งและใบชาแห้งในปริมาณมากหรือบริโภคซ้ำเป็นเวลานานเพื่อป้องกันผลกระทบที่เป็นพิษต่อร่างกาย

คำสำคัญ: โลหะหนัก, อาหารนำเข้า, ลูกชิด, สาหร่าย, ใบชา

Corresponding author E-mail: jiraporn.c@dmsc.mail.go.th

Received: 16 August 2020 *Revised: 30 December 2020* *Accepted: 20 April 2021*

บทนำ

ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานี มีพื้นที่รับผิดชอบ 7 จังหวัด ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบนของประเทศไทย ได้แก่ อุดรธานี หนองคาย หนองบัวลำภู เลย บึงกาฬ สกลนคร และนครพนม มีด่านอาหารและยา จำนวน 5 แห่ง ได้แก่ ท่าลี่ หนองคาย บึงกาฬ นครพนม และท่าอากาศยานนานาชาติอุดรธานี อาหารนำเข้าทางด่านอาหารและยาที่สำคัญ ได้แก่ ลูกชิดในน้ำเชื่อมจากด่านหนองคาย และใบชาแห้งจากด่านบึงกาฬ[1] ลูกชิดในน้ำเชื่อมสามารถหาซื้อได้ตามท้องตลาดทั่วไปเนื่องจากประชาชนนิยมบริโภคกับของหวาน ส่วนใบชาแห้งกำลังได้รับความนิยมในกลุ่มคนรักสุขภาพ ภายหลังการนำเข้าจะถูกส่งตรงเข้าโรงงานแปรรูปก่อนจำหน่ายในท้องตลาด นอกจากนั้นยังมีอาหารนำเข้าจากช่องทางอื่นที่วางจำหน่ายทั่วไปตามท้องตลาดและห้างสรรพสินค้า ที่ประชาชนนิยมบริโภค ได้แก่ สาหร่ายแห้งสำหรับปรุงแกงจืด สาหร่ายเป็นอาหารที่มีความเสี่ยงสูงต่อการปนเปื้อนโลหะหนักจากการทิ้งของเสียจากโรงงานอุตสาหกรรม ดังรายงานการตรวจพบตะกั่ว แคดเมียม ปรอท ในสาหร่ายจีน ซึ่งได้รับผลกระทบจากอุตสาหกรรมปิโตรเคมี อุตสาหกรรมอิเล็กทรอนิกส์และขยะชุมชนที่ปล่อยลงสู่ทะเล ซึ่งรายงานการตรวจพบสารหนูและแคดเมียมในสาหร่ายทะเลปรุงแกงจืดและสาหร่ายทะเลปรุงรส[2, 3] การปนเปื้อนโลหะหนักในดิน น้ำ และอากาศ ส่งผลให้ผลิตภัณฑ์เกษตรเกิดการปนเปื้อน ดังรายงานการตรวจพบตะกั่วปนเปื้อนในชาอู่หลง[4] และการปนเปื้อนตะกั่ว สารหนูในใบชาจีน[5, 6] เมื่อได้รับเข้าไปทำให้เกิดความเป็นพิษกับร่างกาย โดยพบว่าตะกั่วมีโทษกับทุกระบบของร่างกายทำให้อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ การพัฒนาทางสติปัญญาลดลง เกิดพิษเรื้อรังทำให้ปวดตามข้อและกระดูก หากได้รับในปริมาณสูงมากจะทำให้มีอาการซึม ชัก สารหนูมีผลให้เป็นมะเร็งผิวหนัง มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งปอด หากได้รับปริมาณมากอาจทำให้เกิดพิษต่อร่างกายเฉียบพลันและถึงแก่ชีวิต สำหรับแคดเมียมมนุษย์จะได้รับจากการหายใจ กิน ดื่ม หรือได้รับสัมผัสทางผิวหนัง เมื่อถูกดูดซึมเข้าร่างกายมากท่อไตจะถูกทำลายและหากได้รับเป็นเวลานานกระดูกจะมีความผิดปกติอย่างรุนแรง องค์การอนามัยโลก (WHO) และองค์การระหว่างประเทศเพื่อการวิจัยมะเร็ง (IARC) จัดให้แคดเมียมเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์หากได้รับผ่านการหายใจ พิษของปรอททำให้มีอันตรายต่อสมอง ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ถ้าสะสมไว้ในปริมาณมากจะทำให้เสียชีวิตได้[7, 8, 9] มาตรฐานประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 98 พ.ศ. 2529[10] กำหนดเรื่องมาตรฐานอาหารที่มีสารปนเปื้อนตะกั่วไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ปรอทไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และสารหนูไม่เกิน 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แต่ยังไม่ครอบคลุมปริมาณการปนเปื้อนแคดเมียม

จากข้อมูลรายงานการปนเปื้อนโลหะหนักในใบชาและสาหร่ายที่ผ่านมา เพื่อเป็นการเฝ้าระวังและคุ้มครองผู้บริโภคด้านการปนเปื้อนโลหะหนักในผลิตภัณฑ์อาหารนำเข้า ลูกชิดในน้ำเชื่อมและใบชาแห้งที่สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดหนองคายและบึงกาฬ เก็บจากด่านอาหารและยาเพื่อเฝ้าระวังคุณภาพด้านจุลินทรีย์และวัตถุเจือปนอาหารในปี พ.ศ. 2556 ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานี จึงได้ศึกษาการปนเปื้อนของตะกั่ว และแคดเมียมเพิ่มเติม นอกจากนั้นคณะผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างสาหร่ายแห้งที่นำเข้ามาจำหน่ายในตลาดสดและห้างสรรพสินค้าในปี พ.ศ. 2559 เพื่อศึกษาสถานการณ์การปนเปื้อนตะกั่ว แคดเมียม ปรอท และสารหนู นำไปสู่การแจ้งเตือนภัยต่อผู้บริโภค และจัดทำฐานข้อมูลการปนเปื้อนโลหะหนักในผลิตภัณฑ์อาหารนำเข้าสำหรับเขตสุขภาพที่ 8

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพัฒนา โดยเริ่มศึกษาวิจัยในปี พ.ศ. 2556 ทดสอบการปนเปื้อนปริมาณตะกั่วและแคดเมียมในตัวอย่างลูกชิดในน้ำเชื่อม จำนวน 17 ตัวอย่าง และใบชาแห้ง จำนวน 24 ตัวอย่าง ที่สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดหนองคายและบึงกาฬ เก็บจากด่านอาหารและยาส่งตรวจเพื่อเฝ้าระวังคุณภาพประจำปี ด้านจุลินทรีย์และวัตถุเจือปนอาหาร และในปี พ.ศ. 2559 ทดสอบการปนเปื้อนของตะกั่ว แคดเมียม ปรอท และสารหนู ในตัวอย่างสาหร่ายแห้งแบบแผ่นที่นำเข้าและวางจำหน่ายในตลาดสดและห้างสรรพสินค้า จำนวน 21 ตัวอย่าง

การเตรียมตัวอย่าง

บดตัวอย่างลูกชิด ใบชาแห้ง และสาหร่ายแห้ง ให้ละเอียดด้วย blender ใส่ในกล่องพลาสติก polypropylene ที่มีฝาปิด แล้วเก็บที่อุณหภูมิ -18 ± 2 องศาเซลเซียส

การทดสอบหาปริมาณตะกั่วและแคดเมียมมีขั้นตอนดังนี้ ชั่งตัวอย่างที่บดละเอียด 0.5 กรัม เติมกรดไนตริกเข้มข้น 5 มิลลิลิตร นำไปย่อยด้วยเครื่อง Microwave Digestion ด้วยโปรแกรมการย่อย ramp 180 องศาเซลเซียส 15 นาที hold 180 องศาเซลเซียส 15 นาที ปรับปริมาตรเป็น 25 มิลลิลิตร ด้วยน้ำปราศจากไอออน และตรวจวัดด้วยเครื่อง Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrophotometer

การทดสอบหาปริมาณปรอทมีขั้นตอนดังนี้ นำ nickel boat ที่มี liquid sample substrate ประมาณ 0.2 กรัม เผาใน Mercury Analyzer ปล่อยให้เย็นประมาณ 1 ชั่วโมง ชั่งตัวอย่างที่บดละเอียด 0.05 กรัม ลงใน nickel boat ที่เตรียมตรวจวิเคราะห์โดย Mercury Analyzer โดยสภาวะของเครื่องดังนี้ drying temperature 300 องศาเซลเซียส drying time 70 วินาที decomposition temperature 800 องศาเซลเซียส decomposition Time 200 วินาที catalyst temperature 500 องศาเซลเซียส wait time 75 วินาที amalgamator temperature 500 องศาเซลเซียส และ amalgamator time 40 วินาที

การทดสอบหาปริมาณสารหนูมีขั้นตอนดังนี้ ชั่งตัวอย่างที่บดละเอียด 0.2 กรัม ลงใน vessel เติมกรดไนตริกเข้มข้น 5 ml วางในตู้ดูดควันประมาณ 15 นาที นำไปประกอบเข้ากับชุดอุปกรณ์สำหรับย่อยด้วยเครื่อง microwave digestion ตั้งโปรแกรมการย่อย ramp 180 องศาเซลเซียส 5 นาที hold 180 องศาเซลเซียส 15 นาที ปล่อยให้เย็น เทสารละลายตัวอย่างใส่ในขวดปริมาตรขนาด 10 มิลลิลิตร ล้าง vessel และปรับปริมาตรด้วยน้ำปราศจากไอออน ปิเปตสารละลายตัวอย่างลงใน porcelain crucibles 2 มิลลิลิตร เติมสารละลายแมกนีเซียมไนเตรท 1 มิลลิลิตร ให้ความร้อนต่ำ ๆ บน hotplate ค่อย ๆ ปรับอุณหภูมิขึ้นโดยไม่ให้เกิน 375 องศาเซลเซียส จนสารละลายแห้ง นำเข้าเตาเผาอุณหภูมิ 450 องศาเซลเซียส ประมาณ 30 นาที ปล่อยให้เย็น ละลายด้วยกรดไฮโดรคลอริก 8 โมลาร์ 2 มิลลิลิตร เติม 5% โพแทสเซียมไอโอไดด์ต่อกรดแอสคอร์บิค 1 มิลลิลิตร รอประมาณ 45 นาที ปรับปริมาตรเป็น 10 มิลลิลิตร ด้วยน้ำปราศจากไอออนวัดปริมาณด้วย hydride generation atomic absorption spectrophotometer ตั้งสภาวะการทำงานของระบบไฮไดรด์โดยปรับอัตราการไหลของ 10% กรดไฮโดรคลอริก 9 – 11 มิลลิลิตรต่อนาที และปรับอัตราการไหลของ 0.2% โซเดียมโบโรไฮไดร์ใน 0.05% โซเดียมไฮดรอกไซด์ 5 – 7 มิลลิลิตรต่อนาที

เครื่องมือและอุปกรณ์

เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยครั้งนี้ประกอบด้วย เครื่อง Atomic Absorption Spectrophotometer รุ่น ZEEnit 700 ของบริษัท Analytik Jena เครื่อง Atomic Absorption Spectrophotometer รุ่น PinAAcle 900F และเครื่อง Hydride Generation รุ่น FIAS 400 ของบริษัท Perkin Elmer เครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง รุ่น LA230S ของบริษัท Sartorious เครื่อง Mercury Analyzer รุ่น Hydra II C ของบริษัท Teledyne Leeman Labs เครื่อง Muffle Furnace รุ่น AAF ของบริษัท Carbolite เครื่อง Microwave Digestion รุ่น Ethos One ของบริษัท Milestone เครื่อง Hotplate รุ่น HT 33 ของบริษัท LHT-Harry Gestigkeit และครื่องแก้วประกอบด้วย certified volumetric flask, volumetric flask, autopipette, porcelain crucible และ nikel boat โดยที่เครื่องแก้วทุกชนิดที่ใช้ในการวิเคราะห์แช่ด้วย 20% กรดไนตริก และล้างด้วยน้ำปราศจากไอออนก่อนใช้งานเพื่อกำจัดการปนเปื้อนของโลหะต่าง ๆ

สารเคมีและสารมาตรฐาน

สารเคมีที่ใช้ทั้งหมดเป็นชนิด AR grade ประกอบด้วย nitric acid, hydrochloric acid, potassium iodide และ sodium hydroxide เป็นผลิตภัณฑ์ของ Merck สารเคมี sodium borohydride, magnesium nitrate, ammonium dihydrogen phosphate ผลิตภัณฑ์ของ Perkins Elmer สารเคมี ascorbic acid ผลิตภัณฑ์ของ Fluka และสารเคมี liquid sample substrate ผลิตภัณฑ์ของ Teledyne Leeman Labs

สารมาตรฐานที่ใช้ประกอบด้วย สารละลายมาตรฐานตะกั่วเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Merck สารละลายมาตรฐานแคดเมียมเข้มข้น 1,000 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Fisher สารละลายมาตรฐานปรอทเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Teledyne Leeman Labs และสารละลายมาตรฐานสารหนูความเข้มข้น 1,000 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Perkins Elmer

วิธีวิเคราะห์

ตะกั่วและแคดเมียมตรวจวิเคราะห์ตามวิธี AOAC ปี 2012 chapter 9. No. 999.10[11] ผ่านการทวนสอบประสิทธิภาพของวิธี โดยมีขีดจำกัดของการตรวจพบตะกั่ว 0.001 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และแคดเมียม 0.006 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ขีดจำกัดของการวัดเชิงปริมาณตะกั่ว 0.01 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และแคดเมียม 0.02 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ปรอทตรวจวิเคราะห์โดยเทคนิคการเผาตามวิธี U.S. EPA. 7473 (2007)[12] ผ่านการทวนสอบประสิทธิภาพของวิธี โดยมีขีดจำกัดของการตรวจพบ 0.004 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และขีดจำกัดของการวัดเชิงปริมาณ 0.012 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

สารหนูตรวจวิเคราะห์ตามวิธี base on AOAC ปี 2012 chapter 9 No. 986.15[13] ผ่านการทวนสอบประสิทธิภาพของวิธี โดยมีขีดจำกัดของการตรวจพบ 0.006 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และขีดจำกัดของการวัดเชิงปริมาณ 0.01 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

วิธีคำนวณหาปริมาณโลหะหนักแต่ละชนิด ดังสมการต่อไปนี้

ความเข้มข้นของตะกั่วและแคดเมียม (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)

$$= \frac{\text{ความเข้มข้นที่อ่านได้จากเครื่อง (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)} \times \text{ปริมาตรสุดท้าย (มิลลิลิตร)}}{\text{น้ำหนักตัวอย่าง (กรัม)}}$$

ความเข้มข้นของสารหนู (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)

$$= \frac{\text{ความเข้มข้นที่อ่านได้จากเครื่อง (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)} \times \text{ปริมาตรสุดท้าย (มิลลิลิตร)}}{\text{น้ำหนักตัวอย่าง (กรัม)} \times 1,000}$$

ความเข้มข้นของปรอท (นาโนกรัมต่อกรัม) = ค่าที่อ่านได้จากเครื่อง Mercury Analyzer (บันทึกน้ำหนักที่แน่นอนของตัวอย่างลงในโปรแกรม)

การควบคุมคุณภาพ

ทดสอบประสิทธิภาพวิธีวิเคราะห์ หาค่าความแม่น (accuracy) โดยการเติมสารละลายมาตรฐานตะกั่วและแคดเมียมในตัวอย่าง จมูกข้าวฮางผง ที่ความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ 0.4,1.2 และ 2.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ สารละลายปรอทในใบชาแห้ง ที่ความเข้มข้น 0.025, 0.050 และ 0.075 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และสารละลายสารหนูในตัวอย่างเนื้อปลาบด ที่ความเข้มข้น 0.1, 1.0 และ 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ค่าร้อยละการกลับคืน (%recovery) ที่ได้อยู่ในช่วง 79.4 - 110% การทดสอบค่าความเที่ยง (precision) มีร้อยละค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (%RSD) ไม่เกิน 15% นอกจากนั้นได้เข้าร่วมทดสอบความชำนาญห้องปฏิบัติการ (proficiency testing) กับสำนักคุณภาพและความปลอดภัยอาหาร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์อย่างต่อเนื่องตั้งแต่ปีงบประมาณ พ.ศ. 2558 ถึง 2562 ในหัวข้อโลหะหนักในอาหาร ซึ่งผลการทดสอบทุกรายการอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (|Z|) ≤ 2

ผล

จากการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์อาหารนำเข้าจากด่านอาหารและยา ปี พ.ศ. 2556 ผลวิเคราะห์ลูกชิดในน้ำเชื่อม จำนวน 17 ตัวอย่าง พบการปนเปื้อนตะกั่ว 13 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 76.5 ปริมาณที่พบอยู่ในช่วง 0.01 - 0.76 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และแคดเมียมปนเปื้อน 6 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 35.3 ปริมาณที่พบอยู่ในช่วง 0.02 - 0.03 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผลวิเคราะห์ใบชาแห้ง จำนวน 24 ตัวอย่าง พบการปนเปื้อนตะกั่ว 9 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 37.5 ปริมาณที่พบอยู่ในช่วง 0.01 - 4.33 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และแคดเมียมปนเปื้อน 21 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 87.5 ปริมาณที่พบอยู่ในช่วง 0.02 - 0.23 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ปี พ.ศ. 2559 ตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์อาหารนำเข้าสาหร่ายแห้งสำหรับปรุงแกงจืด จำนวน 21 ตัวอย่าง พบการปนเปื้อนตะกั่ว 11 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 52.4 ปริมาณที่พบอยู่ในช่วง 0.01 - 1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แคดเมียมปนเปื้อนทุกตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 100 ปริมาณที่พบอยู่ในช่วง 0.41 - 4.50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ปรอทปนเปื้อน 3 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 14.3 ปริมาณที่พบอยู่ในช่วง 0.012 - 0.03 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และพบสารหนูปนเปื้อนทุกตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 100 ปริมาณที่พบอยู่ในช่วง 6.12–29.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปริมาณตะกั่ว แคดเมียม ปรอท และสารหนู ที่ตรวจพบในผลิตภัณฑ์อาหารนำเข้าจากต่างประเทศของจังหวัดในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน

ชนิดตัวอย่าง	จำนวนตัวอย่าง	ปริมาณโลหะหนักปนเปื้อน (มก./กก.)							
		ตะกั่ว		แคดเมียม		ปรอท		สารหนู	
		ต่ำสุด-สูงสุด (ร้อยละที่พบ)	ค่าเฉลี่ย ± SD	ต่ำสุด-สูงสุด (ร้อยละที่พบ)	ค่าเฉลี่ย ± SD	ต่ำสุด-สูงสุด (ร้อยละที่พบ)	ค่าเฉลี่ย ± SD	ต่ำสุด-สูงสุด (ร้อยละที่พบ)	ค่าเฉลี่ย ± SD
ลูกชิด	17	0.01–0.76 (76.5)	0.15±0.21	0.02–0.03 (35.3)	0.01±0.01	-	-	-	-
ใบชาแห้ง	24	0.01–4.27 (37.5)	1.02±1.34	0.02–0.23 (87.5)	0.07±0.07	-	-	-	-
สาหร่ายแห้ง	21	0.01–1.0 (52.4)	0.19±0.28	0.41–4.50 (100)	1.58±1.30	0.012–0.03 (14.3)	0.008±0.007	6.12–29.6 (100)	13.49±7.9

วิจารณ์

การศึกษาเรื่องการปนเปื้อนของปริมาณโลหะหนักในผลิตภัณฑ์อาหารนำเข้าในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน ผลการศึกษาครั้งนี้พบค่าการปนเปื้อนของตะกั่ว ในลูกชิดในน้ำเชื่อมและสาหร่ายแห้งอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 98 พ.ศ. 2529 ทุกตัวอย่าง ส่วนใบชาแห้งมีปริมาณตะกั่วปนเปื้อนเกินเกณฑ์กำหนด คิดเป็นร้อยละ 37.5 ทั้งนี้สาเหตุอาจเนื่องจากการใช้สารเคมีในการเพาะปลูกรวมถึงการปนเปื้อนโลหะหนักในดิน น้ำ และอากาศ พบการปนเปื้อนปรอทในสาหร่ายต่ำกว่าค่ามาตรฐานทุกตัวอย่าง แต่พบการปนเปื้อน

สารหนูเกินมาตรฐานทุกตัวอย่าง โดยมีค่าเฉลี่ย 13.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งสอดคล้องกับรายงานผลการตรวจวิเคราะห์สาหร่ายแผ่นกลมนำเข้าจากจีนที่นิยมนำมาทำเป็นแกงจืดหรือซุป พบปริมาณสารหนูสูงเกินค่ามาตรฐาน สำหรับมาตรฐานการปนเปื้อนแคดเมียมยังไม่มีกำหนดในประเทศไทย อย่างไรก็ตามมีรายงานการประเมินความเสี่ยงการบริโภคประจำวันของไทย พ.ศ. 2554 - 2556 พบว่าคนไทยได้รับสัมผัสแคดเมียมจากการบริโภคประจำวันในระดับที่ปลอดภัย[14] สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงปรับปรุงข้อกำหนดค่าปริมาณสูงสุดของสารปนเปื้อน (Maximum Levels; ML) ให้สอดคล้องตามมาตรฐานทั่วไปตามหลักการขององค์การมาตรฐานอาหารระหว่างประเทศ (Codex Alimentarius) เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยผู้บริโภคได้ดียิ่งขึ้นและลดอุปสรรคทางการค้า จึงยกเลิกประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 98 พ.ศ. 2529 และประกาศใช้ ฉบับที่ 414 พ.ศ. 2563[15] ซึ่งเมื่อนำผลการศึกษาครั้งนี้มาเปรียบเทียบ พบว่าการปนเปื้อนตะกั่วในลูกชิดในน้ำเชื่อมอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ตะกั่วในใบชาแห้งพบปริมาณตะกั่วปนเปื้อนร้อยละ 37.5 การปนเปื้อนแคดเมียมในใบชาแห้งต่ำกว่าเกณฑ์ทุกตัวอย่าง สำหรับแคดเมียมในสาหร่ายแห้งเกินเกณฑ์มาตรฐาน 6 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 28.6 ปรอทเกินเกณฑ์มาตรฐาน 1 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 4.8 สำหรับสารหนูพบการปนเปื้อนเกินเกณฑ์มาตรฐานทุกตัวอย่างโดยตรวจวิเคราะห์เป็นสารหนูทั้งหมด มีค่าเฉลี่ยสูงกว่ามาตรฐานเกือบ 7 เท่า ทั้งนี้เกณฑ์กำหนดของแคดเมียมยังไม่ครอบคลุมในลูกชิด แต่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานสหภาพยุโรป EC No 1881/2006[16]

การศึกษาครั้งนี้ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานี มีข้อจำกัดด้านศักยภาพทางห้องปฏิบัติการ มีผลให้เก็บข้อมูลไม่ครอบคลุมชนิดของโลหะหนักในการตรวจวิเคราะห์ลูกชิดในน้ำเชื่อมและใบชาแห้ง อีกทั้งผู้วิจัยเก็บข้อมูลต่างช่วงเวลาและตัวอย่างต่างชนิดกัน รวมถึงจำนวนตัวอย่างมีน้อยทำให้ข้อมูลที่ได้ไม่สามารถนำไปประเมินความเสี่ยงได้ สำหรับระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยผลิตภัณฑ์สุขภาพในเขตสุขภาพที่ 8 หากบูรณาการในการทำงานร่วมกันอย่างจริงจังในการหาตัวแทนที่ดีของตัวอย่างภายใต้งบประมาณอันจำกัด ก็จะสามารถคุ้มครองผู้บริโภคได้อย่างมีประสิทธิภาพทั้งผลิตภัณฑ์ที่ผลิต นำเข้า และจำหน่าย ทั้งนี้ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานี ต้องพัฒนาศักยภาพการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการให้ครอบคลุมปัญหาในพื้นที่และในเขตอาเซียน เพื่อแก้ปัญหาด้านสาธารณสุขและส่งเสริมการพัฒนาเศรษฐกิจให้กับพื้นที่และประเทศต่อไป ขณะเดียวกันหน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรสื่อสารให้ประชาชนได้รับความรู้และสร้างความตระหนักในการเลือกบริโภคผลิตภัณฑ์อาหารได้อย่างปลอดภัย จากผลการศึกษาครั้งนี้ผู้บริโภคควรหลีกเลี่ยงการบริโภคสาหร่ายซ้ำเป็นเวลานาน การแช่สาหร่ายและใบชาแห้งในน้ำร้อนจะช่วยลดการปนเปื้อนโลหะหนักโดยน้ำร้อนจะละลายโลหะบางส่วนออกมาได้

สรุป

การปนเปื้อนของโลหะหนัก ตะกั่ว แคดเมียม ปรอท และสารหนู ในผลิตภัณฑ์อาหารนำเข้าในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน พบการปนเปื้อนตะกั่วและแคดเมียมในลูกชิดในน้ำเชื่อมผ่านเกณฑ์มาตรฐาน ส่วนใบชาแห้งพบการปนเปื้อนตะกั่วเกินมาตรฐานกำหนดร้อยละ 37.5 สิ่งที่น่ากังวล คือ พบการปนเปื้อนสารหนูเกินค่ามาตรฐานในสาหร่ายแห้งสำหรับปรุงแกงจืดทุกตัวอย่าง หน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรดำเนินมาตรการทางกฎหมายอย่างจริงจัง รวมถึงมาตรการกีดกันทางการค้าสำหรับผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์ที่พบสารปนเปื้อนเกินมาตรฐาน ส่วนผู้บริโภคควรหลีกเลี่ยงการบริโภคสาหร่ายแห้งและใบชาแห้งติดต่อกันเป็นเวลานาน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้อำนวยการศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานี ที่ให้การสนับสนุนการศึกษาในครั้งนี้ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. ด่านศุลกากรบึงกาฬ. สินค้านำเข้ามูลค่าสูงสุด 10 อันดับ ด่านศุลกากรบึงกาฬ ตั้งแต่เดือนตุลาคม – กันยายน 2558. [ออนไลน์]. 2558; [สืบค้น 4 ธ.ค. 2563]; [1 หน้า]. เข้าถึงได้จาก: URL: http://buengkan.customs.go.th/data_files/7ff7f54c82a1905eb0fe6081e62bcbcb.
2. ภัสรา ทัศนบรรจง, ประเสริฐ หิรัญณรงค์ชัย. โลหะหนักในผลิตภัณฑ์สาหร่ายทะเล. [ออนไลน์]. 2559; [สืบค้น 20 มิ.ย. 2563]; [1 หน้า]. เข้าถึงได้จาก: URL: http://e-library.dmsc.moph.go.th/ebooks/files/P3-50%20ประเสริฐ.pdf.
3. สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์. “สาหร่าย” อาหารที่ปลอดภัยจริงหรือ? [ออนไลน์]. 2553; [สืบค้น 20 มิ.ย. 2563]; [3 หน้า]. เข้าถึงได้จาก: URL: http://www2.cri.or.th/announcement/articles/2010_articles/2010_05_03_seaweed.
4. ไทยรัฐออนไลน์. โลหะหนักในใบชา. [ออนไลน์]. 2557; [สืบค้น 1 ธ.ค. 2563]; [3 หน้า]. เข้าถึงได้จาก: URL: https://www.thairath.co.th/content/417066.
5. Zhang J, Yang R, Chen R, Peng Y, Wen X, Gao L. Accumulation of heavy metals in tea leaves and potential health risk assessment: a case study from Puan County, Guizhou Province, China. Int J Environ Res Public Health 2018; 15(1): 133. (22 pages).
6. Chen Q, Pan XD, Huang BF, Han JL. Distribution of metals and metalloids in dried seaweeds and health risk to population in southeastern China. Sci Rep 2018; 8(1): 3578. (7 pages).
7. International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs volumes 1-129a. [online]. [cited 2020 Jun 1]; [10 screens]. Available from: URL: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf.
8. สถาบันอาหาร กระทรวงอุตสาหกรรม. สารหนู. [ออนไลน์]. [สืบค้น 20 เม.ย. 2563]; [2 หน้า]. เข้าถึงได้จาก: URL: http://www.nfi.or.th/foodsafety/upload/damage/pdf/arsenic_2.pdf.
9. Cadmium, Mercury, Arsenic, Lead. In: Evaluation of the joint FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA). [online]. 2013; [cited 2020 Jun 1]; [2 screens]. Available from: URL: https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx?fcc=2.
10. พระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522 ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 98 (พ.ศ. 2529) เรื่องมาตรฐานอาหารที่มีสารปนเปื้อน. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 103 ตอนที่ 23 (วันที่ 16 กุมภาพันธ์ 2529). หน้า 16.
11. AOAC Official Method 999.10. Lead, cadmium, zinc, copper, and iron in foods. atomic absorption spectrophotometry after microwave digestion. In: Latimer GW, editor. Official methods of analysis of AOAC international. 19th ed. Gaithersburg, MD: AOAC International; 2012. p. 16-19.
12. United States Environmental Protection Agency (EPA). Method 7473 mercury in solid and solutions by thermal decomposition, amalgamation, and atomic absorption spectrophotometry. [online]. 2007; [cited 2020 Jun 12]; [17 screens]. Available from: URL: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-12/documents/7473.pdf.
13. AOAC Official Method 986.15. Arsenic, cadmium, lead, selenium, and zinc in human and pet foods. In: Latimer GW, editor. Official methods of analysis of AOAC international. 19th ed. Gaithersburg, MD: AOAC International; 2012. p. 1-3.

14. พระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522 ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 414 (พ.ศ. 2563) เรื่องมาตรฐานอาหารที่มีสารปนเปื้อน. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 137 ตอนพิเศษ 118 ง (วันที่ 20 มีนาคม 2563). หน้า 17.
15. พนาวัลย์ กลึงกลางดอน, ลัดดาวัลย์ โรจนพรรณทิพย์, กรรณิกา จิตติยศรา, นนทรัตน์ พรทรัพย์มณี ปิ่นนรี ชินวรรธนวงศ์, เขมิกา เหมโลหะ. การประเมินความเสี่ยงแคดเมียมจากการบริโภคประจำวันของคนไทย. ว กรมวิทย พ 2560; 59(3): 181-98.
16. European Commission Regulation (EC). Commission regulation No. 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Union 2006; L 364: 5-24.

Contamination of Heavy Metals in the Imported Food Products in the Upper Northeastern Region of Thailand

Jiraporn Chusen Waraporn Nikom and Pattarakan Pontassa

Regional Medical Sciences Center 8 Udonthani, Department of Medical Sciences, Amphoe Muang, Udonthani 41330, Thailand

ABSTRACT The present study aimed to determine four toxic heavy metals (lead, cadmium, mercury, arsenic) contaminated in the imported food products that were collected from the upper northeastern region of Thailand. The imported foods included 17 samples of palm seeds in syrup and 24 samples of dry tea leaves (collected in 2013) and 21 samples of dry seaweeds (collected in 2016) were analyzed for heavy metals and compared with the Notification of the Ministry of Public Health No. 98 B.E. 2529 (1986). Lead and cadmium contents were analyzed using Graphite Furnace Atomic Absorption Spectroscopy. Mercury was analyzed the Mercury Analyzer, while arsenic was analyzed by the Hydride Generation Atomic Absorption Spectroscopy. The amount of lead and cadmium found in palm seeds in syrup were between 0.01 – 0.76 mg/kg and 0.02 – 0.03 mg/kg, respectively. While those of lead and cadmium found in dry tea leaves ranged from 0.01 – 4.27 mg/kg to 0.02 – 0.23 mg/kg, respectively. As for dry seaweeds, the amount of lead, cadmium, mercury and arsenic were 0.01 – 1.0, 0.41 – 4.50, 0.012 – 0.03 and 6.12 – 29.6 mg/kg, respectively. The levels of lead contaminated in some dry tea leaves (37.5%) were higher than the regulatory limit and all dry seaweeds (100%) contaminated with arsenic was also higher than the regulatory limit. The contamination level of cadmium in food has not been regulated in Thailand. Therefore, the relevant government agencies should consider the restriction measures and International trade barriers for the import of contaminated food products. Dry tea leaves and dry seaweeds should not be consumed in a large amount with a long period of time in order to avoid adverse effects on consumer health.

Keywords: Heavy metal, Imported food product, Palm seed in syrup, Dried seaweed, Dried tea leave

การศึกษาปริมาณโลหะหนักในผักสวนครัว ของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2559-2560

โลมไสล วงศ์จันตา วิสิฐศักดิ์ วุฒิอดิเรก จรรยา บัวบาน อวรวรรณ พัฒนกิจจารักษ์ และพยอม หน่อศิริ

ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ อำเภอเมือง นครสวรรค์ 60000

บทคัดย่อ โลหะหนักเป็นกลุ่มธาตุที่มีความเป็นพิษ สามารถปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมและห่วงโซ่อาหาร ซึ่งจะส่งผลต่อสุขภาพของมนุษย์ การศึกษานี้เพื่อเฝ้าระวังปริมาณสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ในผักสวนครัว 6 ชนิด คือ ผักกินหัว ได้แก่ ข่า และมันเทศ ผักกินใบและลำต้น ได้แก่ ชะอมและผักบุ้งนา ผักกินผล ได้แก่ พริกขี้หนูและมะเขือเปราะ ที่ปลูกในพื้นที่ที่ไม่มีกิจการทำเหมืองแร่ทองคำ ในภาคเหนือ กลาง ใต้ และตะวันออกเฉียงเหนือ โดยการสุ่มตัวอย่างแบบเจาะจงในช่วงน้ำหลากกับช่วงแล้ง วิเคราะห์หาปริมาณโลหะหนักโดยใช้วิธีอ้างอิงตาม AOAC official method of analysis (2012) ด้วยเครื่อง Atomic Absorption Spectrophotometer (AAS) เปรียบเทียบความแตกต่างค่าเฉลี่ยด้วยสถิติ t-test และแปลผลตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 414 (พ.ศ. 2563) ผลการศึกษาผักสวนครัว 192 ตัวอย่าง แยกเป็นช่วงน้ำหลาก 96 ตัวอย่าง และช่วงแล้ง 96 ตัวอย่าง มีปริมาณเฉลี่ยสารหนูและแคดเมียมของผักทุกชนิดไม่เกินที่กฎหมายกำหนด ปริมาณแมงกานีสในข่าพบในช่วง 1.700-222.490 มันเทศ พบน้อยกว่า 1.000-47.670 ชะอม ไม่พบ-24.700 ผักบุ้งนา ไม่พบ-24.550 พริกขี้หนู 1.130-5.480 มะเขือเปราะ พบน้อยกว่า 1.000-5.910 มก./กก. นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณเฉลี่ยแคดเมียมในชะอมและผักบุ้งนาที่เก็บในช่วงน้ำหลากสูงกว่าในช่วงแล้งอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.025$ และ $p = 0.004$) และปริมาณเฉลี่ยแมงกานีสในชะอม ผักบุ้งนา และพริกขี้หนู ที่เก็บในช่วงน้ำหลากสูงกว่าในช่วงแล้งอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.014$, $p = 0.013$ และ $p = 0.008$ ตามลำดับ) ทั้งนี้ควรมีการเฝ้าระวังปริมาณโลหะหนักในผักสวนครัวอย่างต่อเนื่อง เพื่อเฝ้าระวังปัญหาการปนเปื้อนโลหะหนักในสิ่งแวดล้อม

คำสำคัญ : โลหะหนัก, สารหนู, แคดเมียม, แมงกานีส, ผักสวนครัว

Corresponding author E-mail: lomsalai.w@dmsc.mail.go.th

Received: 13 August 2020 *Revised: 22 April 2021* *Accepted: 27 April 2021*

บทนำ

โลหะหนัก หมายถึง ธาตุที่มีความถ่วงจำเพาะมากกว่าน้ำ 5 เท่าขึ้นไป เช่น แมงกานีส ปรอท ตะกั่ว แคดเมียม สำหรับสารหนูเป็นธาตุกึ่งโลหะ แต่สารหนูมีความเป็นพิษต่อร่างกาย จึงมักถูกรวมอยู่ในกลุ่มโลหะหนักที่มีความเป็นพิษด้วย โลหะหนักเหล่านี้สามารถเกิดขึ้นได้เองในธรรมชาติ โดยอาจมาจากการทำเหมืองแร่ การทำแบตเตอรี่ การใช้ปุ๋ยและสารกำจัดศัตรูพืชในการเกษตรกรรม กองขยะมูลฝอย และจะถูกปลดปล่อยออกสู่สิ่งแวดล้อมและบรรยากาศ หากไม่มีการบริหารจัดการกากของเสียที่ดี จะทำให้เกิดการปนเปื้อนโลหะหนักในสิ่งแวดล้อมและเข้าสู่ห่วงโซ่อาหาร และทำให้เกิดผลกระทบต่อไปได้

สารหนู เป็นธาตุกึ่งโลหะ (Metalloid) ที่พบอยู่ได้ทั่วไปในชั้นหินและดินของเปลือกโลกในรูปธาตุบริสุทธิ์และสารประกอบอนินทรีย์ มีความเป็นพิษมากกว่าในรูปสารประกอบอินทรีย์ พิษของสารหนูในมนุษย์มีทั้งแบบอาการเฉียบพลันและอาการเรื้อรัง ซึ่งมีความรุนแรงและอาจทำให้เสียชีวิตได้ นอกจากนี้สารหนูยังเป็นสารก่อมะเร็งปอด มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งผิวหนังอีกด้วย ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 414 พ.ศ. 2563 กำหนดให้มีสารหนูปนเปื้อนในอาหารได้ไม่เกิน 2 มก./กก.[1]

แคดเมียม เป็นโลหะหนักที่ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมทั่วไปทั้งอากาศ น้ำ ดิน และอาหาร พิษของสารแคดเมียม หากได้รับปริมาณมากแบบเฉียบพลัน อาจทำให้เกิดโรคอิไต-อิไต (“Itai-Itai” disease) มีผลให้กระดูกเปราะและปวดอย่างรุนแรง หรือได้รับสารในปริมาณน้อยเป็นเวลานานจะก่อให้เกิดโรคความดันโลหิตสูง ไตทำงานผิดปกติ กระวนกระวาย ขาดสมาธิ ความจำเสื่อม บางครั้งซึมเศร้า บางครั้งร่าเริง (Manic Depressive Behavior) ถ้ามีอาการอ่อนเพลีย อาจหมดสติและเสียชีวิต และเมื่อสะสมมาก ๆ อาจให้กำเนิดลูกพิการได้ ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 414 พ.ศ. 2563 กำหนดให้อาหารมีสารปนเปื้อนแคดเมียมไม่เกินที่กำหนด ได้แก่ ผักใบ ไม่เกิน 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผักบริโภคลำต้นหรือก้าน ไม่เกิน 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผักบริโภคผล ไม่เกิน 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผักบริโภครากหรือหัว ไม่เกิน 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม[1] ซึ่งสอดคล้องกับค่า Maximum Levels for Contaminations and Toxins in Food; Codex 2017[2]

แมงกานีส เป็นธาตุโลหะที่พบได้มากมายตามธรรมชาติ อยู่ในหิน ทราย ตะกอนดิน แหล่งน้ำ และสิ่งมีชีวิตทั่วไปตามธรรมชาติ โดยปกติคนจะได้รับแมงกานีสจากอาหารที่บริโภคเป็นประจำ เช่น ธัญพืชที่ไม่ขัดสี ผักใบเขียว ถั่ว น้ำบริโภค และน้ำชา แมงกานีสจัดเป็นแร่ธาตุที่จำเป็นต่อร่างกาย (essential trace element) การเกิดพิษจะเกิดที่ระบบประสาทมากที่สุด ทำให้มีอาการสั่นคล้ายคนเป็นโรคพาร์กินสัน ซึ่งเรียกอาการนี้ว่า manganism ปัจจุบันกฎหมายยังไม่ได้กำหนดปริมาณแมงกานีสในมาตรฐานอาหารที่มีสารปนเปื้อน

ในปี พ.ศ. 2558 มีการศึกษาการปนเปื้อนของโลหะหนักในผักพื้นบ้านในพื้นที่ซึ่งไม่ใช่พื้นที่ศักยภาพของแร่ เช่น การศึกษาปริมาณโลหะหนักแคดเมียม ตะกั่ว และทองแดง ในผักเขตพื้นที่จังหวัดมหาสารคาม พบมีการปนเปื้อนโลหะทั้ง 3 ชนิด แต่พบในปริมาณน้อยกว่าค่ามาตรฐานขององค์การอนามัยโลก[3] และในปีเดียวกันการศึกษาปริมาณโลหะหนักสารหนู ตะกั่ว ปรอท และนิเกิล ที่สะสมในผักบุ้งที่ปลูกในแม่น้ำท่าจีน สำรวจตัวอย่างผักบุ้งในแม่น้ำท่าจีน อ.สองพี่น้อง จ.สุพรรณบุรี ถึง อ.สามพราน จ.นครปฐม พบมีการปนเปื้อนไม่เกินมาตรฐานกำหนด โดยพบการปนเปื้อนมากที่สุดในราก ลำต้น แขนงใบ และยอด ตามลำดับ และปริมาณการปนเปื้อนมีความสัมพันธ์กับความเป็นกรด-ด่าง และความเค็มของน้ำ[4] นอกจากนี้มีรายงานการปนเปื้อนของโลหะหนักตะกั่วในสมุนไพรไทยที่วางจำหน่ายในกรุงเทพมหานครและปริมณฑล ในปี พ.ศ. 2551 พบการปนเปื้อนคิดเป็นร้อยละ 48.8[5] ผลการสำรวจการปนเปื้อนของโลหะหนักในสารสกัดสมุนไพรและยาแผนโบราณ ของคณะเภสัชศาสตร์และศูนย์วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในปี 2549 พบสารหนูและแคดเมียมในยาแผนโบราณ 5 ตำรับ (ร้อยละ 100) แต่ไม่เกินปริมาณสูงสุดที่ยอมให้ปนเปื้อนได้ในอาหารหรือผลิตภัณฑ์เพื่อการบริโภคขององค์การอนามัยโลก[6]

ในปี พ.ศ. 2558 มีการร้องเรียนของผู้ได้รับผลกระทบจากเหมืองแร่ทองคำ อ.ทับคล้อ จ.พิจิตร และมีการรายงานของหน่วยงานที่เข้าไปทำการตรวจการปนเปื้อนสารหนูและแมงกานีส พบการปนเปื้อนโลหะหนักในผักสวนครัวและผักพื้นบ้านที่ชาวบ้านรอบเหมืองแร่ทองคำปลูกไว้รับประทาน เป็นเหตุให้ชาวบ้านเกิดความวิตกกังวลในการนำผักเหล่านั้นมาประกอบอาหาร ท่ามกลางความขัดแย้งระหว่างประชาชนกับผู้ประกอบการเหมือง กระบวนการทางวิทยาศาสตร์และการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการมีความสำคัญเชิงวิชาการ สามารถอ้างอิงและใช้ประกอบการพิจารณาในการแก้ไขปัญหาได้ แต่จากการทำงานของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ ซึ่งอยู่ในพื้นที่พบปัญหาการแปลผลวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้ 1) แปลผลโดยเทียบกับค่าอ้างอิงของต่างประเทศ มีข้อโต้แย้งเรื่อง ชนิดของผักสวนครัวที่ไม่สามารถแปลผลตรง ๆ ได้ 2) แปลผลโดยเทียบกับกฎหมายทำได้ แต่ไม่ครอบคลุมปัญหาเนื่องจากแมงกานีสไม่มีมาตรฐานกำหนดไว้ในอาหาร 3) แปลผลโดยเทียบกับปริมาณโลหะที่ปนเปื้อนในผักประเภทเดียวกันที่ปลูกในพื้นที่ทั่วไป พบว่ายังไม่มีการจัดทำรายงานการศึกษาเพื่อเฝ้าระวังการปนเปื้อนโลหะหนักในพืชผักอย่างเป็นระบบ จึงได้ทำการสุ่มตัวอย่างผักสวนครัวชนิดเดียวกันในพื้นที่ควบคุม คือ พื้นที่ที่ไม่มีศักยภาพแร่ทองคำ ตรวจวิเคราะห์หาปริมาณโลหะหนักเพื่อให้ได้ข้อมูลที่จะนำมาใช้แปลผลความปลอดภัยของผักและผลไม้พื้นที่ปลูกในพื้นที่เหมือง

การถอดบทเรียนนี้ทำให้เห็นความจำเป็นที่ต้องศึกษาค่าปริมาณโลหะหนักที่มักพบร่วมกับแร่ทองคำในผักสวนครัวซึ่งมีความหลากหลาย โดยเบื้องต้นให้ครอบคลุมปัญหามากที่สุดก่อน คือ ผักสวนครัวที่คาดว่าประชาชนจะปลูกทั่วไป ได้แก่ 1) ประเภทกินหัวและเหง้าใต้ดิน ได้แก่ ข่า และมันเทศ 2) ผักประเภทกินลำต้นและใบ ได้แก่ ชะอม และผักบุ้งนา และ 3) ผักประเภทกินผล ได้แก่ พริกขี้หนู และมะเขือเปาะ ซึ่งในอนาคตอาจขยายชนิดของผักพื้นบ้านต่อไปการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเฝ้าระวังปริมาณโลหะหนักสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ในผักสวนครัว 6 ชนิดที่ปลูกในพื้นที่ทั่วไปของประเทศไทยในช่วงน้ำหลากกับช่วงแล้ง ด้วยเทคนิค Atomic Absorption Spectrophotometer (AAS) โดยวัดต่อน้ำหนักตัวอย่างแบบเปียก ทั้งนี้เพื่อให้ได้ข้อมูลในการเฝ้าระวังการปนเปื้อนของโลหะหนักในผักสวนครัวต่อไป

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ตัวอย่างผักสวนครัว 6 ชนิด แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ ผักกินหัวและเหง้าใต้ดิน ได้แก่ ข่าและมันเทศ ผักกินลำต้นและใบ ได้แก่ ชะอมและผักบุ้งนา และผักกินผล ได้แก่ พริกขี้หนูและมะเขือเปราะ เก็บตัวอย่างแยกเป็น 2 ช่วงเวลา คือ ช่วงน้ำหลากในเดือนพฤศจิกายน-ธันวาคม พ.ศ. 2559 และช่วงน้ำแล้งในเดือนเมษายน-พฤษภาคม พ.ศ. 2560 มีรายละเอียด ดังนี้ กำหนดขนาดตัวอย่างโดยพิจารณาร่วมกับงบประมาณโครงการ จำนวน 192 ตัวอย่าง คำนวณด้วยสูตรทางสถิติที่เสนอโดย Khazanie (1996)[7] ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% มีความคลาดเคลื่อน ± 7.06% เก็บตัวอย่างผักน้ำหนัก 300-500 กรัม/ตัวอย่าง ดำเนินการสุ่มเก็บตัวอย่างด้วยวิธีแบบเจาะจง (purposive sampling) โดยคัดเลือกจังหวัดที่ตัวแทนของแต่ละภาคคือ ภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ ไม่เป็นพื้นที่มีกิจการการทำเหมืองแร่ทองคำ และเป็นจังหวัดที่มีศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ตั้งอยู่ เพื่อสะดวกในการเก็บตัวอย่าง ได้แก่ จังหวัดเชียงราย ชัยนาท นครราชสีมา และสุราษฎร์ธานี โดยเก็บตัวอย่างผักชนิดละ 8 ตัวอย่าง แบ่งเป็นช่วงน้ำหลาก 4 ตัวอย่าง และช่วงแล้ง 4 ตัวอย่าง เก็บจากสถานที่ปลูกในพื้นที่ หรือเก็บจากตลาดสด โดยสอบถามผู้ขายว่ารับผักมาจากไหน และจะเลือกเก็บเฉพาะผักที่ปลูกในพื้นที่รอบเหมืองแร่ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนตัวอย่างผักสวนครัวและผักพื้นบ้านที่เก็บในแต่ละรอบ

ผัก	พื้นที่เก็บตัวอย่าง (จำนวนตัวอย่าง)								รวม (ตัวอย่าง)	
	เชียงราย		ชัยนาท		นครราชสีมา		สุราษฎร์ธานี			
	ก*	ข*	ก*	ข*	ก*	ข*	ก*	ข*	ก*	ข*
ข่า	4	4	4	4	4	4	4	4	16	16
มันเทศ	4	4	4	4	4	4	4	4	16	16
ชะอม	4	4	4	4	4	4	4	4	16	16
ผักบุ้งนา	4	4	4	4	4	4	4	4	16	16
พริกขี้หนู	4	4	4	4	4	4	4	4	16	16
มะเขือเปราะ	4	4	4	4	4	4	4	4	16	16
รวม	24	24	24	24	24	24	24	24	96	96
	48		48		48		48		192	

ก* หมายถึง จำนวนตัวอย่างที่เก็บในช่วงน้ำหลาก เดือน พ.ย.-ธ.ค. 2559

ข* หมายถึง จำนวนตัวอย่างที่เก็บในช่วงแล้ง เดือน เม.ย.-พ.ค. 2560

เครื่องมือและอุปกรณ์

เครื่อง Graphite furnace atomic absorption spectrophotometer (GFAAS) รุ่น PinAAcle 900Z ผลิตภัณฑ์ของ Perkin Elmer, เครื่อง Flame atomic absorption spectrophotometer (FAAS) รุ่น PinAAcle 900F ผลิตภัณฑ์ของ Perkin Elmer, เครื่อง Flow Injection Analysis System (FIAS) รุ่น FIAS 400 ผลิตภัณฑ์ของ Perkin Elmer, หลอดกำเนิดแสงสำหรับวิเคราะห์ธาตุสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ผลิตภัณฑ์ของ Perkin Elmer, เครื่องชั่งความละเอียด 0.0001 กรัม รุ่น AC211S ผลิตภัณฑ์ของ Sartorius, เครื่อง Microwave digestion รุ่น MARS X ผลิตภัณฑ์ของ CEM พร้อมชุดอุปกรณ์สำหรับย่อยตัวอย่างด้วยไมโครเวฟ, เครื่องแก้ว class A, ขวดพลาสติกสำหรับบรรจุสารละลายตัวอย่างชนิด PE, กระดาษกรอง Whatman No.1

สารเคมี

กรดไนตริกเข้มข้น 65% (Suprapur grade) ผลิตภัณฑ์ของ Merck, สารละลาย Palladium nitrate ความเข้มข้น 10,000 มิลลิกรัม/ลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Perkin Elmer, สารละลาย Magnesium nitrate ความเข้มข้น 10,000 มิลลิกรัม/ลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Perkin Elmer, สารละลาย Ammonium phosphate ความเข้มข้น 10% ผลิตภัณฑ์ของ Perkin Elmer, Potassium iodide, AR Grade ผลิตภัณฑ์ของ Carlo Erba, Ascorbic acid, AR Grade ผลิตภัณฑ์ของ Ajax, Sodium borohydride, AR Grade ผลิตภัณฑ์ของ Sigma Aldrich, Hydrochloric acid, AR Grade ผลิตภัณฑ์ของ Merck, Sodium hydroxide, AR Grade ผลิตภัณฑ์ของ Carlo Erba, น้ำบริสุทธิ์คุณภาพสูง (Ultrapure water) จากเครื่อง Pure Lab ผลิตภัณฑ์ของ ELGA

สารมาตรฐาน

สารละลายมาตรฐานสารหนู ความเข้มข้น 1,000 มิลลิกรัม/ลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Perkin Elmer, สารละลายมาตรฐานแคดเมียม ความเข้มข้น 1,000 มิลลิกรัม/ลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Perkin Elmer, สารละลายมาตรฐานแมงกานีส ความเข้มข้น 1,000 มิลลิกรัม/ลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Perkin Elmer

การเตรียมสารละลายมาตรฐานสำหรับกราฟมาตรฐาน

เตรียมสารละลาย stock standard solution โดยเจือจางสารละลายมาตรฐาน สารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ให้มีความเข้มข้นของสารหนู 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร แคดเมียม 0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และแมงกานีส 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในกรดไนตริก 0.1%

เจือจางสารละลาย stock standard solution ด้วยน้ำบริสุทธิ์คุณภาพสูง ได้สารละลายมาตรฐาน สำหรับกราฟมาตรฐาน มีความเข้มข้นของสารหนูเท่ากับ 0, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5 และ 10.0 ไมโครกรัม/ลิตร, แคดเมียมเท่ากับ 0, 0.8, 1.0, 1.5 และ 2.0 ไมโครกรัม/ลิตร, แมงกานีสเท่ากับ 0.03, 0.05,0.1,0.2, 0.3 และ0.6 ไมโครกรัม/ลิตร

วิธีวิเคราะห์

ใช้วิธีมาตรฐาน AOAC official method of analysis (2012)[8]

การเตรียมตัวอย่าง

ชั่งตัวอย่างผักที่บดเป็นเนื้อเดียวกันประมาณ 2 กรัม บันทึกน้ำหนักที่แน่นอน ใส่ใน tetrafluoromethane (TFM) vessel เติมกรดไนตริกเข้มข้นปริมาตร 4 มิลลิลิตร ปิดฝา vessel ประกอบเข้าชุดสำหรับการย่อยสลายด้วยคลื่นไมโครเวฟแบบทนความดันสูง นำเข้าเครื่องย่อยสลายไมโครเวฟ ทำการย่อยสลายด้วยเครื่อง Microwave digestion สภาวะการย่อย ดังแสดงในตารางที่ 2 หลังจากย่อยสลายเสร็จ ปล่อยทิ้งไว้ให้เย็นใกล้เคียงอุณหภูมิห้อง ถ่ายสารละลายลงใน volumetric flask ขนาด 25 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์คุณภาพสูง กรณีสารละลายขุ่น นำตัวอย่างมากรองผ่านกระดาษกรอง Whatman No.1 ได้สารละลายใส จากนั้นนำสารละลายตัวอย่างไปวิเคราะห์ปริมาณสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ด้วยเทคนิค FIAS-AAS, GFAAS และ FAAS ตามลำดับ โดยมีสภาวะของการทดสอบของสารแต่ละชนิด ดังแสดงในตารางที่ 3

การเตรียมสารละลาย Method blank

วิธีเตรียมเช่นเดียวกับการเตรียมตัวอย่าง แต่ไม่มีตัวอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3

การควบคุมคุณภาพ

1) ก่อนทำการวิเคราะห์จะต้องปรับเครื่องมือโดยการทำ Sensitivity check ให้ได้สัญญาณพีคที่สมมาตร มีพื้นที่ใต้พีคสูงสุด และได้ค่า absorbance อยู่ในช่วง ±20% ของค่าที่ผู้ผลิตเครื่องมือกำหนดไว้ เครื่องจึงเหมาะสมที่จะใช้การตรวจวิเคราะห์ต่อไป

2) คุณภาพการตรวจวิเคราะห์

- ทดสอบตัวอย่างโดยทำ blank samples ร้อยละ 10 ของตัวอย่างที่วิเคราะห์ ค่า absorbance ที่วัดได้ต้องไม่เกินค่า IDL (Instrument Detection Limit)
- Duplicate samples ร้อยละ 10 ของตัวอย่างที่วิเคราะห์ ค่า %RPD ต้องไม่เกิน 5%
- Spike samples ร้อยละ 10 ของตัวอย่างที่วิเคราะห์ ค่า %Recovery ต้องอยู่ในช่วง 80-110
- ระหว่างการตรวจวิเคราะห์มีการทำ QC check ค่า %Recovery ต้องอยู่ในช่วง 90-110

3) ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (r) ของกราฟมาตรฐานต้องไม่น้อยกว่า 0.9950

ตารางที่ 2 การกำหนดสภาวะการย่อยสลายตัวอย่างด้วยเครื่องไมโครเวฟแบบทนความดันสูง

Stage	Power (watt)	Time (minute)	Pressure (Psi)	Temp (°C)	Holding time (minute)
1	600	3.00	400	150	3.00
2	600	20.00	400	180	15.00

ตารางที่ 3 สภาวะการทดสอบเพื่อวิเคราะห์ปริมาณสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ด้วยเทคนิค FIAS-AAS, GFAAS และ FAAS

สภาวะ	สารหนู (FIAS-AAS)	แคดเมียม (GFAAS)	แมงกานีส (FAAS)
Wavelength (nm)	193.7	228.8	279.48
Slit (nm)	0.7	0.7	0.2
Mode	AA-BG	AA-BG	AA-BG
Lamp	EDL	EDL	HCL
Current (mA)	380	230	20
Sample Volume	500 ul.	20 ul.	5 ml.
Conc. of standard solution	0.0, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0 ug/L	0.000, 0.800, 1.000, 1.500, 2.000 ug/L	0.030, 0.050, 0.100, 0.200, 0.300, 0.600 mg/L
Pyrolysis temp. (°C)	-	300	-
Atomization temp. (°C)	-	1,500	

ขีดจำกัดของการตรวจวิเคราะห์

ขีดจำกัดของการตรวจเชิงคุณภาพ (Limit of detection, LOD) สำหรับสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส เท่ากับ 0.035, 0.005 และ 0.400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ

ขีดจำกัดของการตรวจพบเชิงปริมาณ (Limit of Quantitation, LOQ) สำหรับสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส เท่ากับ 0.100, 0.010 และ 1.000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ

การวิเคราะห์ข้อมูล

สรุปผลวิเคราะห์ปริมาณสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ในผักแต่ละชนิดที่ปลูกในพื้นที่ 4 จังหวัด รายงานเป็นค่าเฉลี่ย ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของปริมาณสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ในผักแต่ละชนิดที่เก็บในช่วงน้ำหลากเปรียบเทียบกับช่วงแล้ง ด้วยการทดสอบความแตกต่างของการแปรปรวนข้อมูลด้วยสถิติ F-test จากนั้นทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยปริมาณสารหนูด้วยสถิติ t-test

ผล

ผลการศึกษาปริมาณสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ในผักแต่ละชนิด รวม 32 ตัวอย่าง ที่ปลูกในพื้นที่ 4 จังหวัด จังหวัดละ 8 ตัวอย่าง เป็นตัวอย่างที่เก็บในช่วงน้ำหลาก 4 ตัวอย่าง และช่วงแล้ง 4 ตัวอย่าง พบว่าปริมาณเฉลี่ยของสารหนูเท่ากับตรวจไม่พบ ± 0.053 โดยตรวจไม่พบในข่าและพริกขี้หนูทุกตัวอย่าง ปริมาณเฉลี่ยของแคดเมียมเท่ากับ 0.013 ± 0.074 พบสูงสุดในพริกขี้หนูเท่ากับ 0.047 ±0.178 มก./กก. ปริมาณเฉลี่ยของแมงกานีสเท่ากับ 12.155 ± 28.168 พบสูงสุดในข่าเท่ากับ 46.548±57.072 มก./กก. ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปริมาณสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ในผักสวนครัวแต่ละชนิด (ชนิดละ 32 ตัวอย่าง)

ชนิดผัก	สารหนู (มก./กก.) Mean ± SD (min - max)	แคดเมียม (มก./กก.) Mean ± SD (min - max)	แมงกานีส (มก./กก.) Mean ± SD (min - max)
ข่า	ไม่พบ ± 0.000	พบน้อยกว่า 0.010 ± 0.006	46.548 ± 57.072
	(ไม่พบ)	(ไม่พบ - 0.031)	(1.700 - 222.490)
มันเทศ	พบน้อยกว่า 0.100 ± 0.130	พบน้อยกว่า 0.010 ± 0.007	6.920 ± 8.058
	(ไม่พบ - 0.756)	(ไม่พบ - 0.029)	(พบน้อยกว่า 1.000– 47.670)
ชะอม	ไม่พบ ± 0.006	พบน้อยกว่า 0.010 ± 0.008	8.351 ± 5.624
	(ไม่พบ - พบน้อยกว่า 0.100)	(ไม่พบ - 0.033)	(ไม่พบ– 24.700)
ผักบุ้งนา	ไม่พบ ±0.008	ไม่พบ ± 0.001	6.269 ± 6.030
	(ไม่พบ - พบน้อยกว่า 0.100)	(ไม่พบ – พบน้อยกว่า 0.010)	(ไม่พบ – 24.550)
พริกขี้หนู	ไม่พบ ± 0.000	0.047 ± 0.178	2.925 ± 1.189
	(ไม่พบ)	(ไม่พบ - 1.018)	(1.130 – 5.480)
มะเขือเปราะ	ไม่พบ ± 0.008	0.010 ± 0.015	1.917±1.012
	(ไม่พบ - พบน้อยกว่า 0.100)	(ไม่พบ - 0.069)	(พบน้อยกว่า 1.000 – 5.910)
รวม	ไม่พบ ± 0.053	0.013 ± 0.074	12.155 ± 28.168
	(ไม่พบ -0.756)	(ไม่พบ - 1.018)	(ไม่พบ - 222.490)

ผลการเปรียบเทียบปริมาณสารหนูเฉลี่ยระหว่างตัวอย่างที่เก็บในช่วงน้ำหลากกับช่วงแล้งพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ($p > 0.05$) สำหรับปริมาณแคดเมียมเฉลี่ยในชะอมและผักบุ้งนาที่เก็บในช่วงน้ำหลากสูงกว่าในช่วงแล้งอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.025$ และ $p = 0.004$) ส่วนปริมาณแมงกานีสเฉลี่ยในชะอม ผักบุ้งนา และพริกขี้หนูที่เก็บในช่วงน้ำหลากสูงกว่าในช่วงแล้งอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.014$, $p = 0.013$ และ $p = 0.008$ ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลการเปรียบเทียบปริมาณสารหนู แคดเมียม และแมงกานีส ในตัวอย่างที่เก็บในช่วงน้ำหลากกับช่วงแล้ง

โลหะหนัก	ชนิดตัวอย่าง	ช่วงเวลา	Mean ± S.D.	p-value (F-test)	p-value (t-test)
สารหนู	ข่า	ช่วงน้ำหลาก	ไม่พบ ± 0.000	–	–
		ช่วงแล้ง	ไม่พบ ± 0.000		
	มันเทศ	ช่วงน้ำหลาก	ไม่พบ ± 0.000	0.000	0.166
		ช่วงแล้ง	พบน้อยกว่า 0.100 ± 0.179		
	ชะอม	ช่วงน้ำหลาก	ไม่พบ ± 0.000	0.000	0.167
		ช่วงแล้ง	ไม่พบ ± 0.008		
	ผักบุ้งนา	ช่วงน้ำหลาก	ไม่พบ ± 0.008	0.500	0.500
		ช่วงแล้ง	ไม่พบ ± 0.008		
	พริกขี้หนู	ช่วงน้ำหลาก	ไม่พบ ± 0.000	–	–
		ช่วงแล้ง	ไม่พบ ± 0.000		
	มะเขือเปราะ	ช่วงน้ำหลาก	ไม่พบ ± 0.008	0.500	0.500
		ช่วงแล้ง	ไม่พบ ± 0.008		
แคดเมียม	ข่า	ช่วงน้ำหลาก	พบน้อยกว่า 0.010 ± 0.004	0.020	0.391
		ช่วงแล้ง	พบน้อยกว่า 0.010 ± 0.007		
	มันเทศ	ช่วงน้ำหลาก	พบน้อยกว่า 0.010 ± 0.008	0.007	0.095
		ช่วงแล้ง	พบน้อยกว่า 0.010 ± 0.004		
	ชะอม	ช่วงน้ำหลาก	พบน้อยกว่า 0.010 ± 0.010	0.000	0.025
		ช่วงแล้ง	ไม่พบ ± 0.000		
	ผักบุ้งนา	ช่วงน้ำหลาก	ไม่พบ ± 0.001	0.000	0.004
		ช่วงแล้ง	ไม่พบ ± 0.000		
	พริกขี้หนู	ช่วงน้ำหลาก	0.082 ± 0.250	0.000	0.138
		ช่วงแล้ง	0.011 ± 0.007		
	มะเขือเปราะ	ช่วงน้ำหลาก	0.014 ± 0.019	0.000	0.057
		ช่วงแล้ง	พบน้อยกว่า 0.010 ± 0.005		
แมงกานีส	ข่า	ช่วงน้ำหลาก	44.734 ± 54.489	0.327	0.430
		ช่วงแล้ง	48.362 ± 61.282		
	มันเทศ	ช่วงน้ำหลาก	8.512 ± 11.113	0.000	0.139
		ช่วงแล้ง	5.329 ± 2.300		
	ชะอม	ช่วงน้ำหลาก	10.546 ± 6.740	0.002	0.014
		ช่วงแล้ง	6.156 ± 3.106		
	ผักบุ้งนา	ช่วงน้ำหลาก	8.660 ± 7.586	0.000	0.013
		ช่วงแล้ง	3.878 ± 2.326		
	พริกขี้หนู	ช่วงน้ำหลาก	3.438 ± 1.438	0.000	0.008
		ช่วงแล้ง	2.413 ± 0.540		
	มะเขือเปราะ	ช่วงน้ำหลาก	2.002 ± 1.320	0.002	0.323
		ช่วงแล้ง	1.833 ± 0.599		

วิจารณ์

การเก็บตัวอย่างแต่ละชนิด ชนิดละ 2 รอบ คือ เก็บครั้งที่ 1 ช่วงน้ำหลาก เดือนพฤศจิกายน-ธันวาคม พ.ศ. 2559 และครั้งที่ 2 ช่วงแล้ง เดือนเมษายน-พฤษภาคม พ.ศ. 2560 อาจไม่สอดคล้องกับข้อเท็จจริงของฤดูกาลปลูกพืชแต่ละชนิด ส่งผลต่อคุณภาพของตัวอย่างที่เก็บ โดยมีข้อสังเกตว่าตัวอย่างมันเทศที่เก็บในช่วงน้ำหลากจะมีขนาดใหญ่ สมบูรณ์ ในขณะที่ตัวอย่างที่มันเทศที่เก็บในช่วงแล้งมีขนาดเล็ก ซึ่งยังไม่พร้อมเก็บเกี่ยว เช่นเดียวกับชะอม จะไม่แตกยอดอ่อนในช่วงน้ำหลาก แต่จะแตกยอดในช่วงแล้ง ทำให้การเก็บตัวอย่างในรอบแรกได้ตัวอย่างชะอมใบแก่ ซึ่งปกติไม่ใช้บริโภค การเก็บตัวอย่างในช่วงน้ำหลาก เป็นไปตามข้อสันนิษฐานที่ว่าในช่วงฤดูฝนจะเกิดการชะล้างโลหะหนักและสารพิษอันตรายไหลสู่แหล่งน้ำสาธารณะและปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม ซึ่งผลการศึกษาที่ได้มีความสอดคล้องเมื่อเปรียบเทียบกับประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 414 (พ.ศ. 2563) และค่า Maximum Levels for Contaminations and Toxins in Food; Codex 2017[1, 2] ที่กำหนดให้มีการปนเปื้อนของแคดเมียมในผักใบไม่เกิน 0.2 มก./กก. และผักกินผลไม่เกิน 0.05 มก./กก. พบว่าการปนเปื้อนแคดเมียมในตัวอย่างที่เก็บในช่วงน้ำหลากเกินค่าที่กำหนดไว้ 4 ตัวอย่าง คือ ตัวอย่างพริกขี้หนูจากจังหวัดชัยนาทและจังหวัดสุราษฎร์ธานี และตัวอย่างมะเขือเปราะจากจังหวัดนครราชสีมาและสุราษฎร์ธานี

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดย กนกพร อธิสุข และคณะ ได้ทำการสำรวจปริมาณโลหะหนักในอาหาร ปี พ.ศ. 2552-2554 พบสารหนูในผักกินหัวปริมาณน้อยกว่า 0.027-0.148 มก./กก. และแคดเมียมในพืชสมุนไพรและผักท้องถิ่น น้อยกว่า 0.001-0.226 มก./กก.[9] เมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาปริมาณสารหนูในมันเทศและข่ากับอยู่ในช่วงตรวจไม่พบ -0.756 มก./กก. ปริมาณแคดเมียมในผักสวนครัวกินใบ ลำต้นและผลที่ได้อยู่ในช่วงตรวจไม่พบ -1.018 มก./กก. มีค่าสูงสุดสูงกว่าที่ได้เคยมีการศึกษาในปี พ.ศ. 2552-2554 เล็กน้อย

การปนเปื้อนของสารหนูแคดเมียมและแมงกานีสในพืชผักขึ้นกับการปนเปื้อนของโลหะหนักในสิ่งแวดล้อม คือ ในน้ำและในดินที่พืชใช้ในการเจริญเติบโต ยังมีปัจจัยอื่น ๆ รวมถึงความสามารถในการดูดซับโลหะหนักของพืชแต่ละชนิดด้วย รายงานผลการศึกษานี้เพื่อเฝ้าระวังการปนเปื้อนโลหะหนักในสิ่งแวดล้อม แต่ผลการศึกษานี้ไม่สามารถเชื่อมโยงไปถึงความเสี่ยงภัยต่อสุขภาพของผู้บริโภค เมื่อนำไปแปลผลโดยเทียบกับค่าอ้างอิงของต่างประเทศจะทำให้ทราบสถานการณ์การปนเปื้อนของโลหะหนักในห่วงโซ่อาหารของประเทศไทยได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

สรุป

การศึกษาปริมาณโลหะหนักสารหนูและแคดเมียมในผักพื้นบ้านและผักสวนครัวที่ปลูกในพื้นที่ทั่วไปของประเทศไทย พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณการปนเปื้อนสารหนูและแคดเมียมที่ตรวจพบในตัวอย่างผักทั้ง 6 ชนิดไม่เกินที่กฎหมายกำหนด อย่างไรก็ตามการปนเปื้อนของโลหะหนักในผักและอาหารเป็นสิ่งสะท้อนเรื่องมลพิษการปนเปื้อนโลหะหนักในดินและน้ำ ได้รับความสนใจอย่างแพร่หลายทั่วโลก โดยหลายประเทศได้ตั้งเกณฑ์กำหนดระดับปริมาณโลหะหนักและสารพิษตกค้างต่าง ๆ ในผลิตผลเกษตรเพื่อควบคุมการนำเข้าสินค้าเข้าประเทศ ดังนั้นประเทศไทยจึงควรมีฐานข้อมูลปริมาณโลหะหนักในพืชภูมิภาคต่าง ๆ ของประเทศ เพื่อประโยชน์ในการเฝ้าระวังการปนเปื้อนโลหะหนักในอาหาร การคัดเลือกพืชให้เหมาะกับพื้นที่ การป้องกันภัยสุขภาพจากการบริโภคอาหารที่มีโลหะปนเปื้อน และประโยชน์ในการลดผลกระทบต่อการส่งออกสินค้าทางการเกษตรไปจำหน่ายในต่างประเทศ

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี คณะผู้วิจัยได้รับความกรุณาช่วยเหลือจากบุคคลหลายฝ่าย ได้แก่ ผู้บริหารและบุคลากรของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 9 นครราชสีมา และศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 12 สุราษฎร์ธานี ขอขอบพระคุณทุกท่านในความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกต่าง ๆ แก่งานวิจัยนี้เป็นอย่างสูง

เอกสารอ้างอิง

1. พระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522 ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 414 (พ.ศ. 2563) เรื่อง มาตรฐานอาหารที่มีสารปนเปื้อน. ราชกิจกิจจานุเบกษา เล่ม 137 ตอนพิเศษ 118 ง (วันที่ 20 พฤษภาคม 2563). หน้า 17.
2. List of maximum levels for contaminants and toxins in foods, part 1. In: JOINT FAO/WHO food standards programme CODEX committee on contaminants in foods eleventh session (CF/11 INF/1); 2017 Apri 3-7; Rio de Janeiro, Brazil. Rome, Italy: FAO/WHO; 2017. p. 8-13.
3. สมสุข ไตรศุภกิตติ, มนชวัน วังกุลางกูร, วัชรา เสนาจักร์. การวิเคราะห์หาปริมาณโลหะหนักบางชนิดในผักโดยวิธีอะตอมมิกแอบซอฟชันสเปคโตรโฟโตรเมตรี ในเขตพื้นที่จังหวัดมหาสารคาม. วารสารวิจัยเพื่อพัฒนาสังคมและชุมชน มหาวิทยาลัยราชภัฏมหาสารคาม 2558; 2(4): 127-33.
4. วีรยาภรณ์ รัตนไพบูลย์, นฤชิต ดำปิน, เกษม จันทร์แก้ว. ปริมาณโลหะหนักที่สะสมในผักบุ้ง (Ipomoca aquatic Forsk) ที่ปลูกในแม่น้ำท่าจีน. วารสารมหาวิทยาลัยนเรศวร: วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี 2558; 23(1): 82-93.
5. พัชราภรณ์ ภู่ไพบูลย์, ศิริวัลย์ สร้อยกล่อม, พินิจ ไพรสนธิ์. การปนเปื้อนโลหะหนักในยาสมุนไพรไทย. ใน: เรื่องเต็มการประชุมทางวิชาการของมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ครั้งที่ 48: สาขาพืช. กรุงเทพฯ: สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย; 2553. หน้า 355-363.
6. อรุณศรี ปรีเปรม, บังอร ศรีพานิชกุลชัย, จินตนา จุลทรรศน์, ผดุงขวัญ จิตโรภาส. โลหะหนักในสารสกัดสมุนไพรและยาแผนโบราณ. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2549; 2(1): 43-52.
7. ละเอียด ศิลาน้อย. การใช้สูตรทางสถิติ (ที่ถูกต้อง) ในการกำหนดขนาดของกลุ่มตัวอย่างเพื่อการวิจัยเชิงปริมาณในทางมนุษยศาสตร์และสังคมศาสตร์. วารสารวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏบุรีรัมย์ 2560; 12(2): 50-61.
8. Chapter 9; Metals and other elements at trace levels in foods. In: Latimer GW, Editor. Official methods of analysis of AOAC International. 19th ed. Gaithersburg, Maryland: AOAC Internation; 2012. p. 16-37.
9. การศึกษาปริมาณสารเคมีป้องกันกำจัดศัตรูพืช ยาสัตว์ สารปนเปื้อน และโลหะหนักในอาหารที่คนไทยบริโภค พ.ศ. 2553-2554. ใน: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. รายงานประจำปี 2554 กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. กรุงเทพฯ: อรุณการพิมพ์; 2554. หน้า 72-73.

Study of Heavy Metals in Home-Grown Vegetables in Thailand between 2016 and 2017

Lomsalai Wongchanta Wisitsak Wuthiadirek Junya Buabaan Orawan Pattanakijjarak and Payom Norsiri

Regional Medical Sciences Center 3 Nakhonsawan, Department of Medical Sciences. Amphoe Muang Nakhonsawan 60000, Thailand

ABSTRACT Heavy metals are toxic elements that can contaminate in environment and food chain which potentially effect on human health. This research aimed to study the contamination of heavy metals: arsenic, cadmium and manganese in 6 types of vegetables. Galangal and sweet potato represented the head-rhizomes vegetables, climbing wattle and morning glory represented the stem-leaves vegetables, and chili and eggplant represented the fruit vegetables. The samples were planted in the areas without gold mining in North, Central, South and Northeast regions of Thailand and they were purposive sampled. The samples were collected during flood and dry seasons between 2016 and 2017. The AOAC official method of analysis (2012) used Absorption Spectrophotometer (AAS) was used and the results were compared with the data of the Notification of the Ministry of Public Health No. 414 (B.E. 2563). A total of 192 samples were collected (96 samples in flood and 96 samples in dry season) and the average quantity of arsenic and cadmium in all samples did not exceed the legal limit. The ranges of manganese were 1.700-222.49 mg/kg in galangal, less than 1.000-47.670 mg/kg in potato, not found - 24.700 mg/kg in climbing wattle, not found -24.550 mg/kg in morning glory, 1.13-5.480 mg/kg in chili and less than 1.0-5.910 mg/kg in egg plant. The mean cadmium content in climbing wattle and morning glory collected in the flood season was significantly higher than those of the dry season ($p = 0.025$ and $p = 0.004$) and mean content of manganese in climbing wattle, morning glory and chili collected in the flood season were significantly higher than those of the dry season ($p = 0.014$, $p = 0.013$ and $p = 0.008$, respectively). Therefore, it should have continuously monitoring of the heavy metals in home-grown vegetables for surveillance of heavy metal contamination in the environment.

Keywords: Heavy metals, Arsenic, Cadmium, Manganese, Vegetables

ค่าปริมาณรังสีที่ใช้ในการถ่ายภาพรังสีวินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์ฟันชนิดถ่ายภาพในช่องปากในพื้นที่จังหวัดตรัง พัทลุง และสตูล

ศิริวรรณ บุญชรัตน์ สุชาวลี เชื้อมหาวัน จีราภรณ์ สงขาว และศิริขวัญ ยิ้วเหี้ยง
ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 12/1 ตรัง กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ อำเภอเมือง ตรัง 92000

บทคัดย่อ การได้รับรังสีมากเกินไปจากเครื่องเอกซเรย์อาจก่อเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ ดังนั้นผู้ปฏิบัติงานด้านการถ่ายภาพรังสีวินิจฉัยจึงต้องระมัดระวังโดยใช้เท่าที่จำเป็นและเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ได้รับสัมผัส ในปี พ.ศ. 2560 ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 12/1 ตรัง (ศวก. 12/1 ตรัง) ได้ศึกษาค่าปริมาณรังสีจากการถ่ายภาพรังสีด้วยเครื่องเอกซเรย์ฟันชนิดถ่ายภาพในช่องปาก ในจังหวัดตรัง พัทลุง และสตูล จำนวน 59 เครื่อง เป็นระบบฟิล์ม 48 เครื่อง (ร้อยละ 81.4) และระบบดิจิทัล 11 เครื่อง (ร้อยละ 18.6) โดยวัดปริมาณรังสีจากการตั้งค่าเทคนิคในการถ่ายภาพรังสีสำหรับฟันผู้ใหญ่ของ 6 กลุ่มซี่ฟัน คือ ฟันหน้าบน ฟันหน้าล่าง ฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน ฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง ฟันกรามบน ฟันกรามล่าง พบค่าปริมาณรังสีของแต่ละกลุ่มเท่ากับ 2.5, 2.1, 3.5, 2.5, 4.3 และ 3.1 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ ซึ่งเกินค่าอ้างอิงของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่มีค่าเท่ากับ 2.3, 1.9, 3.1, 2.4, 4.0 และ 3.1 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ จึงได้แจ้งโรงพยาบาลและคลินิกในพื้นที่เพื่อดำเนินการแก้ไข ในปี พ.ศ. 2562 ได้ดำเนินการวัดค่าปริมาณรังสีในเขตพื้นที่ดังกล่าวอีกครั้งจากเครื่องเอกซเรย์ฟัน จำนวน 77 เครื่อง เป็นระบบฟิล์ม 62 เครื่อง (ร้อยละ 80.5) และระบบดิจิทัล 15 เครื่อง (ร้อยละ 19.5) พบค่าปริมาณรังสีของแต่ละกลุ่มเท่ากับ 2.0, 1.7, 2.7, 2.2, 3.6 และ 2.6 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ ซึ่งผลที่ได้ต่ำกว่าปี พ.ศ. 2560 และไม่เกินค่าอ้างอิงของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งคาดว่าเกิดจากเจ้าหน้าที่รังสีได้มีปรับค่าทางเทคนิคในการถ่ายภาพรังสี และการใช้ระบบดิจิทัลมากขึ้นทำให้ปริมาณรังสีลดลง

คำสำคัญ: ค่าปริมาณรังสีอ้างอิง, การถ่ายภาพรังสีวินิจฉัย, การถ่ายภาพรังสีฟัน

Corresponding E-mail: *siriwan.j@dmsc.mail.go.th*

Received: *27 May 2020* *Revised:* *2 March 2021* *Accepted:* *12 May 2021*

บทนำ

การถ่ายภาพรังสีวินิจฉัยเป็นขั้นตอนหนึ่งของการวินิจฉัยโรคที่ใช้มากในปัจจุบัน รวมทั้งทางด้านทันตกรรม จากสถิติในประเทศของยุโรป พบปริมาณการใช้รังสีทางทันตกรรมเท่ากับ 1 ใน 3 ของการถ่ายภาพรังสีทั้งหมด(1) โดยในการถ่ายภาพรังสี เจ้าหน้าที่รังสีจะกำหนดค่าทางเทคนิคที่เครื่องเอกซเรย์แตกต่างกันตามบริเวณที่ถ่ายภาพ หรือตามขนาดซี่ฟันและองค์ประกอบอื่น ๆ ได้แก่ ระบบตัวรับภาพ รวมทั้งความรู้และทักษะของผู้ปฏิบัติงาน ซึ่งการถ่ายภาพรังสีแต่ละครั้ง เจ้าหน้าที่รังสีไม่ได้วัดว่าใช้ปริมาณรังสีสำหรับผู้ป่วยมากน้อยเพียงใด เพียงแต่ดูคุณภาพของภาพรังสีที่ได้เท่านั้น บางครั้งอาจใช้ปริมาณรังสีมากเกินไปทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยและผู้ใช้งาน สำหรับอันตรายจากการใช้รังสีทางด้านทันตกรรม ผลการศึกษาที่อ้างถึงใน European Guidelines on Radiation Protection in Dental radiology(1) พบว่ารังสีมีโอกาสทำให้ DNA ถูกทำลาย มีผลกระทบกับสัดส่วนของโครโมโซมที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) รวมทั้งมีโอกาสเกิดเนื้องอก หรือเซลล์มะเร็ง ผลของรังสีชนิดนี้ไม่มีระดับ threshold dose คือ แม้ได้รับรังสีปริมาณน้อยก็มีโอกาสทำให้เกิดผลได้ เรียกว่า stochastic or late effects อวัยวะที่อาจได้รับผลกระทบ ได้แก่ สมอง ต่อมน้ำลาย ต่อมไทรอยด์ การใช้รังสีจึงต้องระมัดระวังไม่ให้มีการใช้ปริมาณรังสีมากเกินไป หน่วยงานที่ดูแลด้านความปลอดภัยในการใช้รังสีสากล ได้แก่ คณะกรรมาธิการป้องกันอันตรายจากรังสีระหว่างประเทศ หรือ ICRP (International Commission on Radiological Protection) และทบวงการพลังงานปรมาณูระหว่างประเทศ หรือ IAEA (International Atomic Energy Agency) ได้กำหนด Basic Safety Standard (BSS)(2) มีสาระสำคัญโดยเน้นให้การใช้รังสีมีหลัก 3 ประการ คือ 1) justification (Benefit > risk), 2) optimization (As Low as Reasonably Achievable: ALARA) และ 3) limitation (Numerical Dose Limits) โดยคำนึงถึงทั้งรังสีที่ได้รับจากการปฏิบัติงานด้านรังสี (occupational exposure) รังสีที่เกิดจากการวินิจฉัย และ/หรือการรักษาทางการแพทย์ (medical exposure) และรังสีที่ประชาชนทั่วไปได้รับ (public exposure) โดยค่าปริมาณรังสีที่ผู้ปฏิบัติงานและประชาชนได้รับต้องไม่เกิน 20 และ 1 มิลลิซีเวิร์ทต่อปี ตามลำดับ สำหรับทางการแพทย์ไม่ได้มีการกำหนดค่าปริมาณรังสี คณะกรรมาธิการป้องกันอันตรายจากรังสีระหว่างประเทศจึงแนะนำให้มีการจัดทำค่าปริมาณรังสีอ้างอิงในการถ่ายภาพรังสีโดยใช้คำย่อว่า DRLs(3) (Diagnostic Reference Levels) โดยใช้ค่าที่ร้อยละ 75 (หรือค่าควอไทล์ที่ 3) ของกลุ่มเป็นค่าอ้างอิง ซึ่งอาจจัดทำเฉพาะของพื้นที่ จังหวัด หรือระดับประเทศ เพื่อใช้เป็นค่าอ้างอิงในการถ่ายภาพรังสีโดยคำนึงถึงคุณภาพของภาพรังสีควบคู่กัน ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงสำหรับการถ่ายเอกซเรย์ฟันส่วนใหญ่ใช้ค่าปริมาณรังสีที่วัดบริเวณปลายกระบอกลำรังสี (open ended cone) ขณะไม่มีผู้ป่วย จึงไม่รวมค่าปริมาณรังสีสะท้อนกลับ (back scatter radiation dose) ใช้คำว่า Patient EntranceDose (PED) โดยตั้งค่าเทคนิคในการถ่ายภาพรังสีตามกลุ่มซี่ฟัน(1) ได้แก่ กลุ่มฟันหน้าบน กลุ่มฟันหน้าล่าง ฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน ฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง ฟันกรามบน และฟันกรามล่าง ในต่างประเทศมีหลายประเทศที่มีการจัดทำค่าปริมาณรังสีอ้างอิง เช่น สหราชอาณาจักร(4) เกาหลี(5) ญี่ปุ่น(6) สำหรับประเทศไทยมีเพียงรายงานการวิจัย 2 ฉบับ คือ รายงานของ ศิริวรรณ และคณะ(7) ซึ่งทำการศึกษาในเขตสุขภาพที่ 7 ในปี พ.ศ. 2556 และรายงานของของ นัฐิกา(8) ซึ่งทำการศึกษาในเขตสุขภาพที่ 2 ในปี พ.ศ. 2559 ดังนั้นในปีงบประมาณ พ.ศ. 2560 กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จึงได้ดำเนินโครงการจัดทำค่าปริมาณรังสีอ้างอิงสำหรับการถ่ายภาพรังสีวินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์ฟันชนิดถ่ายภาพในช่องปาก โดยการวัดและเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลและคลินิกทั่วประเทศ ซึ่งมีการประกาศใช้เมื่อวันที่ 22 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561(9) จากจำนวน 547 เครื่อง ใช้ตัวรับภาพแบบฟิล์ม 494 เครื่อง (ร้อยละ 90.3) แบบดิจิทัล (CR: Computer Radiography, DR: Digital Radiography) 53 เครื่อง (ร้อยละ 9.7) ได้ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงในการถ่ายภาพรังสีกลุ่มฟันหน้าบน กลุ่มฟันหน้าล่าง ฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน ฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง ฟันกรามบน และฟันกรามล่าง เท่ากับ 2.3, 1.9, 3.1, 2.4, 4.0, 3.1 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ ซึ่งในปี พ.ศ. 2560 ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 12/1 ตรัง โดยห้องปฏิบัติการรังสีและเครื่องมือแพทย์ กลุ่มคุ้มครองผู้บริโภคด้านสาธารณสุข ได้ดำเนินการเก็บข้อมูลค่าปริมาณรังสีจากโรงพยาบาล

และคลินิกในพื้นที่จังหวัดตรัง พัทลุง และสตูล จำนวน 59 เครื่องใช้ตัวรับภาพแบบฟิล์ม 48 เครื่อง (ร้อยละ 81.4) แบบ CR/DR11 เครื่อง (ร้อยละ 18.6) ได้ค่าปริมาณรังสีสำหรับการถ่ายภาพรังสีกลุ่มฟันหน้าบน กลุ่มฟันหน้าล่าง ฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน ฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง ฟันกรามบน และฟันกรามล่าง เท่ากับ 2.5, 2.1, 3.5, 2.5, 4.3, 3.1 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ ซึ่งเกินค่าอ้างอิงของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ทุกกลุ่มซี่ฟัน ยกเว้นฟันกรามล่าง หลังจากนั้นศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 12/1 ตรัง ได้แจ้งให้โรงพยาบาลและคลินิกปรับปรุงแก้ไข และมีการวัดค่าปริมาณรังสีที่ใช้ถ่ายภาพรังสีพร้อมกับการทดสอบคุณภาพเครื่องเอกซเรย์ฟัน ซึ่งให้ช่างปรับค่าต่าง ๆ เพื่อให้การใช้ค่าปริมาณรังสีไม่เกินค่าอ้างอิง เป็นการลดปริมาณรังสีที่ไม่จำเป็นให้กับผู้ป่วย สำหรับการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาค่าปริมาณรังสีที่ใช้ในการถ่ายภาพเอกซเรย์ฟันของโรงพยาบาลและคลินิกในเขตพื้นที่จังหวัดตรัง พัทลุงและสตูล หลังจากมีการประกาศใช้ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2561 โดยดำเนินการวัดค่าปริมาณรังสีจากโรงพยาบาลและคลินิกอีกครั้งในปีงบประมาณ พ.ศ. 2562 เปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงและค่าปริมาณรังสีที่วัดได้ในปี พ.ศ. 2560 หากพบว่ายังเกินค่าอ้างอิงจะได้ดำเนินการแก้ไขต่อไป เพื่อเฝ้าระวังไม่ให้มีการใช้ปริมาณรังสีกับผู้ป่วยสูงเกินความจำเป็น

วัสดุและวิธีการ

อุปกรณ์

เครื่องวัดค่ากิโลโวลต์พีค เวลา และปริมาณรังสีเอกซ์ ที่ได้รับการสอบเทียบแล้ว

กลุ่มตัวอย่าง

เครื่องเอกซเรย์ฟันชนิดถ่ายภาพในช่องปากของโรงพยาบาลและคลินิกในจังหวัดตรัง พัทลุง และสตูล จำนวน 77 เครื่อง โดยดำเนินการเก็บข้อมูลในช่วงตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึงกันยายน พ.ศ. 2562

วิธีการศึกษา

ค่าปริมาณรังสีที่ศึกษาครั้งนี้เป็นค่าปริมาณรังสีที่วัดบริเวณปลายกระบอกลำรังสี (open ended cone) ที่เกิดจากการตั้งค่าทางเทคนิคในการถ่ายภาพรังสี เทคนิครอบปลายราก (Periapical, PA) สำหรับผู้ใหญ่โดยใช้เครื่องเอกซเรย์ฟันชนิดถ่ายภาพในช่องปาก (Intra oral dental X-ray units) โดยไม่ต้องมีผู้ป่วย ค่าปริมาณรังสีที่ได้จะไม่รวมค่าปริมาณรังสีสะท้อนกลับ (back scatter radiation dose)[1] ใช้หน่วยเป็น มิลลิเกรย์ (milli-Gray, mGy)

ค่าทางเทคนิคในการถ่ายภาพรังสี ได้แก่ ค่าความต่างศักย์ของหลอดเอกซเรย์ (tube potential) หรือเรียกตามหน่วยว่า ค่า kV มีผลต่อความต่างของความขาว-ดำของภาพรังสี (image contrast) ค่ากระแสหลอดเอกซเรย์ (tube current) หรือนิยมเรียกตามหน่วยว่า ค่า mA และค่าเวลาในการฉายรังสี (exposure time) หน่วยวินาที มีผลกับปริมาณรังสีโดยตรง

ใช้เครื่องวัดค่ากิโลโวลต์พีค เวลา และปริมาณรังสีเอกซ์ วัดค่าปริมาณรังสีบริเวณปลายกระบอกลำรังสี โดยตั้งค่าทางเทคนิคในการถ่ายภาพรังสีเทคนิครอบปลายรากสำหรับผู้ใหญ่โดยไม่ต้องมีผู้ป่วย แยกตามกลุ่มซี่ฟัน ได้แก่ ฟันหน้าบน ฟันหน้าล่าง ฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน ฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง ฟันกรามบน และฟันกรามล่าง บันทึกค่าปริมาณรังสี ค่า kV และเวลาในการฉายรังสีที่ได้ทำซ้ำจุดละ 3 ครั้ง แล้วหาค่าเฉลี่ย รวมทั้งจดบันทึกยี่ห้อ รุ่น และชนิดตัวรับภาพรังสี นำค่าปริมาณรังสีที่วัดได้ของเครื่องเอกซเรย์ฟันทั้งหมดมาหาค่าต่ำสุด (minimum, min), ค่าสูงสุด (maximum, max), ค่าเฉลี่ย (mean), ค่ามัธยฐาน (median), ค่าควอไทล์ที่ 3 (the third quartile, Q3) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, S.D.) ในภาพรวมของกลุ่ม และทำการเปรียบเทียบกับค่าของปี พ.ศ. 2560 และค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ผล

การศึกษาครั้งนี้ได้ดำเนินการเก็บข้อมูลค่าปริมาณรังสีและค่าทางเทคนิคที่ตั้งในการถ่ายภาพรังสีตามกลุ่มฟันซี่ต่าง ๆ ของโรงพยาบาลและคลินิกในเขตพื้นที่จังหวัดตรัง พัทลุง และสตูล ในปี พ.ศ. 2562 จำนวน 77 เครื่อง ซึ่งเป็นเครื่องที่ใช้ตัวรับภาพแบบฟิล์ม 62 เครื่อง (ร้อยละ 80.5) และเครื่องแบบ CR/DR15 เครื่อง (ร้อยละ 19.5) ผลพบว่าการถ่ายภาพรังสีฟันหน้าบน ปริมาณรังสีเฉลี่ย/ค่าควอไทล์ที่ 3 เท่ากับ 1.6/2.0 มิลลิเกรย์ ใช้ค่าทางเทคนิคที่ใช้ถ่ายภาพรังสีเฉลี่ย 65.0kV, 3.16 mAs สำหรับการถ่ายฟันหน้าล่างปริมาณรังสีเฉลี่ย/ค่าควอไทล์ที่ 3 เท่ากับ 1.3/1.7 มิลลิเกรย์ ใช้ค่าทางเทคนิคที่ใช้ถ่ายภาพรังสีเฉลี่ย 65.3 kV, 2.53 mAs การถ่ายฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน ปริมาณรังสีเฉลี่ย/ค่าควอไทล์ที่ 3 เท่ากับ 3.1/2.7 มิลลิเกรย์ ใช้ค่าทางเทคนิคที่ใช้ถ่ายภาพรังสีเฉลี่ย 64.9 kV, 3.95 mAs การถ่ายฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง ปริมาณรังสีเฉลี่ย/ค่าควอไทล์ที่ 3 เท่ากับ 1.7/2.2 มิลลิเกรย์ ใช้ค่าทางเทคนิคที่ใช้ถ่ายภาพรังสีเฉลี่ย 65.2 kV, 3.24 mAs การถ่ายฟันกรามบน ปริมาณรังสีเฉลี่ย/ค่าควอไทล์ที่ 3 เท่ากับ 2.8/3.6 มิลลิเกรย์ ใช้ค่าทางเทคนิคที่ใช้ถ่ายภาพรังสีเฉลี่ย 65.1 kV, 5.21 mAs การถ่ายฟันกรามล่าง ปริมาณรังสีเฉลี่ย/ค่าควอไทล์ที่ 3 เท่ากับ 2.1/2.6 มิลลิเกรย์ ใช้ค่าทางเทคนิคที่ใช้ถ่ายภาพรังสีเฉลี่ย 65.2 kV, 4.11 mAs ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่าทางเทคนิคที่ใช้ถ่ายภาพรังสีและค่าปริมาณรังสีเทคนิครอบปลายรากฟันของโรงพยาบาลและคลินิกในพื้นที่จังหวัดตรัง พัทลุง และสตูล ปี พ.ศ. 2562

ซี่ฟัน	kV	mAs	ปริมาณรังสี (mGy)					
	mean (range)	mean (range)	min	max	mean	median	Q3	S.D.
ฟันหน้าบน	65.0 (50.1-75.7)	3.16 (0.12-12.20)	0.3	4.6	1.6	1.5	2.0	0.873
ฟันหน้าล่าง	65.3 (50.3-77.8)	2.53 (0.08-9.80)	0.2	3.7	1.3	1.2	1.7	0.707
ฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน	64.9 (49.8-73.6)	3.95 (0.16-14.80)	0.3	5.7	2.1	1.9	2.7	1.143
ฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง	65.2 (50.0-75.7)	3.24 (0.12-12.60)	0.3	4.6	1.7	1.6	2.2	0.852
ฟันกรามบน	65.1 (53.4-73.4)	5.21 (0.18-19.60)	0.4	7.2	2.8	2.4	3.6	1.449
ฟันกรามล่าง	65.2 (53.4-74.6)	4.11(0.16-15.20)	0.3	5.4	2.1	2.0	2.6	1.050

การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีและค่าทางเทคนิคที่ใช้ถ่ายภาพรังสีแยกตามชนิดตัวรับภาพ พบว่าแบบดิจิทัล (CR/DR) ใช้ค่าปริมาณรังสี ค่า kV และค่า mAs ต่ำกว่าแบบฟิล์มของทุกกลุ่มซี่ฟัน ดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อเปรียบเทียบผลที่ได้ในปี พ.ศ. 2562 กับปี พ.ศ. 2560 พบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณรังสี ค่า kV และค่า mAs ในปี พ.ศ. 2562 ต่ำกว่าของปี พ.ศ. 2560 ของทุกกลุ่มซี่ฟัน ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ค่าทางเทคนิคที่ใช้ถ่ายภาพรังสีและค่าปริมาณรังสีเทคนิครอบปลายรากฟันแบ่งตามชนิดตัวรับภาพ ปี พ.ศ. 2562

ซี่ฟัน	ชนิดตัวรับภาพ	kV	mAs	ปริมาณรังสี (mGy)					
		mean (range)	mean (range)	min	max	mean	median	Q_3	S.D.
ฟันหน้าบน	ฟิล์ม	65.6(50.1-75.7)	3.25(0.33-12.22)	0.4	4.6	1.7	1.5	2.0	0.897
	CR/DR	62.8(58.4-70.0)	2.92(0.41-9.25)	0.3	3.4	1.5	1.4	1.9	0.783
ฟันหน้าล่าง	ฟิล์ม	65.9(50.3-77.8)	2.58(0.25-9.82)	0.2	3.7	1.3	1.2	1.7	0.732
	CR/DR	63.2(58.4-70.4)	2.42(0.34-7.23)	0.2	2.5	1.2	1.2	1.6	0.608
ฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน	ฟิล์ม	65.3(49.8-73.6)	4.31(0.49-14.83)	0.4	5.7	2.2	1.9	2.7	1.162
	CR/DR	63.2(58.1-70.0)	3.65(0.53-12.43)	0.3	4.6	2.0	1.8	2.8	1.075
ฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง	ฟิล์ม	65.7(50.0-75.7)	3.35(0.33-12.64)	0.4	4.6	1.7	1.7	2.3	0.877
	CR/DR	63.1(58.4-70.0)	2.93(0.41-9.25)	0.3	3.4	1.5	1.5	1.8	0.754
ฟันกรามบน	ฟิล์ม	65.5(53.4-73.4)	5.43(0.65-19.64)	0.7	7.2	2.8	2.4	3.6	1.481
	CR/DR	63.1(57.8-69.6)	4.38(0.66-14.43)	0.4	5.4	2.4	2.2	3.4	1.301
ฟันกรามล่าง	ฟิล์ม	65.7(53.4-74.6)	4.26(0.41-15.22)	0.6	5.4	2.2	2.1	2.7	1.059
	CR/DR	63.1(58.2-70.0)	3.56(0.53-12.43)	0.3	4.6	1.9	1.8	2.2	1.019

หมายเหตุ แบบฟิล์ม 62 เครื่อง, แบบ CR/DR 15 เครื่อง

ตารางที่ 3 ค่าทางเทคนิคที่ใช้ถ่ายภาพรังสีและปริมาณรังสีเทคนิครอบปลายรากฟันแบ่งตามกลุ่มซี่ฟัน ของโรงพยาบาลและคลินิกในพื้นที่จังหวัดตรัง พัทลุง และสตูล ปี พ.ศ. 2562 เทียบกับปี พ.ศ. 2560

ซี่ฟัน	ปี	kV	mAs	ปริมาณรังสี (mGy)					
		mean (range)	mean (range)	min	max	mean	median	Q_3	S.D.
ฟันหน้าบน	2560	66.5(53.0-76.9)	3.29(0.63-8.64)	0.3	3.7	1.8	1.8	2.5	0.824
	2562	65.0(50.1-75.7)	3.16(0.12-12.20)	0.3	4.6	1.6	1.5	2.0	0.873
ฟันหน้าล่าง	2560	66.7(53.0-76.9)	2.74(0.63-7.03)	0.3	3.0	1.5	1.3	2.1	0.684
	2562	65.3(50.3-77.8)	2.53(0.08-9.80)	0.2	3.7	1.3	1.2	1.7	0.707
ฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน	2560	66.5(53.0-76.9)	4.34(0.77-10.65)	0.5	5.9	2.5	2.1	3.5	1.337
	2562	64.9(49.8-73.6)	3.95(0.16-14.80)	0.3	5.7	2.1	1.9	2.7	1.143
ฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง	2560	66.5(53.0-76.9)	3.36(0.77-8.64)	0.5	4.2	1.9	1.8	2.5	0.864
	2562	65.2(50.0-75.7)	3.24(0.12-12.60)	0.3	4.6	1.7	1.6	2.2	0.852
ฟันกรามบน	2560	66.5(53.0-76.9)	5.54(1.21-12.26)	0.9	7.4	3.2	2.9	4.3	1.602
	2562	65.1(53.4-73.4)	5.21(0.18-19.60)	0.4	7.2	2.8	2.4	3.6	1.449
ฟันกรามล่าง	2560	66.6(53.0-76.9)	4.21(1.02-10.64)	0.9	4.6	2.3	2.2	3.1	1.005
	2562	65.2(53.4-74.6)	4.11(0.16-15.20)	0.3	5.4	2.1	2.0	2.6	1.050

หมายเหตุ ปี พ.ศ. 2560 จำนวน 59 เครื่อง, ปี พ.ศ. 2562 จำนวน 77 เครื่อง

หากเปรียบเทียบค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกลุ่มโดยใช้ค่าควอไทล์ที่ 3 พบว่าค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกลุ่มมีค่าต่ำกว่าของปี พ.ศ. 2560 และไม่เกินค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยพบว่าการถ่ายภาพรังสีฟันเขี้ยว–กรามน้อยบน ค่าปริมาณรังสีลดลงมากที่สุด คือ 0.8 มิลลิเกรย์ รองลงมาคือ ฟันกรามบน ลดลง 0.7 มิลลิเกรย์ และฟันหน้าบน ฟันกรามล่าง ลดลง 0.5 มิลลิเกรย์ ฟันเขี้ยว–กรามน้อยล่าง ลดลง 0.3 มิลลิเกรย์ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกลุ่มปี พ.ศ. 2562 เทียบกับปี พ.ศ. 2560 และค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ซี่ฟัน	ปริมาณรังสี (mGy)			
	ปี 2560	ปี 2562	ความแตกต่าง	ค่าอ้างอิงของกรมวิทย์ฯ ปี 2560[9]
ฟันหน้าบน	2.5	2.0	– 0.5	2.3
ฟันหน้าล่าง	2.1	1.7	– 0.4	1.9
ฟันเขี้ยว–กรามน้อยบน	3.5	2.7	– 0.8	3.1
ฟันเขี้ยว–กรามน้อยล่าง	2.5	2.2	– 0.3	2.4
ฟันกรามบน	4.3	3.6	– 0.7	4.0
ฟันกรามล่าง	3.1	2.6	– 0.5	3.1

เมื่อเปรียบเทียบค่าปริมาณรังสีของกลุ่มปี พ.ศ. 2560 กับปี พ.ศ. 2562 โดยแยกตามชนิดตัวรับภาพ พบว่าในระบบฟิล์มค่าปริมาณรังสีของทั้ง 2 ปี แตกต่างกันเล็กน้อยเฉพาะของฟันเขี้ยวบนและฟันกรามบน แต่ระบบ CR/DR มีความแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัดเจนทุกกลุ่มซี่ฟัน โดยปี พ.ศ. 2562 ค่าปริมาณรังสีลดลงทุกกลุ่มซี่ฟัน ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกลุ่มปี พ.ศ. 2562 เทียบกับปี พ.ศ. 2560 แยกตามชนิดตัวรับภาพ

ซี่ฟัน	ปริมาณรังสี (mGy)						
	ฟิล์ม			CR/DR			
	2560 (48 แห่ง)	2562 (62 แห่ง)	ความแตกต่าง	2560 (11 แห่ง)	2562 (15 แห่ง)	ความแตกต่าง	ค่าอ้างอิงของกรวิทย์ฯ (ปี2560)
ฟันหน้าบน	2.6	2.6	0.0	2.0	1.8	–0.2	2.3
ฟันหน้าล่าง	2.1	2.1	0.0	1.6	1.5	–0.1	1.9
ฟันเขี้ยว–กรามน้อยบน	3.5	3.6	0.1	2.4	2.0	–0.4	3.1
ฟันเขี้ยว–กรามน้อยล่าง	2.6	2.6	0.0	2.0	1.8	–0.2	2.4
ฟันกรามบน	4.5	4.3	–0.2	3.0	2.2	–0.8	4.0
ฟันกรามล่าง	3.3	3.3	0.0	2.3	2.0	–0.4	3.1

วิจารณ์

จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่าค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของการถ่ายภาพเอกซเรย์ฟันโดยใช้เครื่องเอกซเรย์ฟันชนิดถ่ายภาพในช่องปาก ของโรงพยาบาลและคลินิกในเขตพื้นที่จังหวัดตรัง พัทลุง และสตูล ในปี พ.ศ. 2562 มีค่าลดลงเมื่อเทียบกับของปี พ.ศ. 2560 ปกติปัจจัยที่มีผลโดยตรงต่อค่าปริมาณรังสี คือ กระแสหลอดคูณค่าเวลาในการถ่ายภาพรังสี (mAs) เครื่องเอกซเรย์ฟันชนิดถ่ายภาพในช่องปากส่วนใหญ่จะมีค่า mA ค่าเดียว อยู่ในช่วง 8-10 mA ส่วนค่าเวลาในการฉายรังสีจะตั้งตามซี่ฟัน อยู่ในช่วงตั้งแต่ 0.02-1.5 วินาที แต่ปัจจุบันเครื่องเอกซเรย์ฟันบางยี่ห้อจะถูกกำหนดค่าจากโรงงานแล้วตั้งตามสัญลักษณ์ซี่ฟัน หากต้องการทราบปริมาณรังสีของแต่ละสัญลักษณ์ซี่ฟัน ต้องวัดด้วยหัววัดรังสี โดยหลังจากมีการประกาศใช้ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ปี พ.ศ. 2560 ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 12/1 ตรัง ได้มีการวัดค่าปริมาณรังสีเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงพร้อมกับการทดสอบคุณภาพเครื่องเอกซเรย์ทุกครั้ง พร้อมให้คำแนะนำให้กับช่างปรับค่าทางเทคนิคในการถ่ายภาพรังสีใหม่หากเกินค่าอ้างอิง กรณีเป็นสัญลักษณ์ซี่ฟัน จะทำให้ทราบค่าเวลาจากเครื่องวัดของศูนย์ฯ เมื่อพบปริมาณรังสีเกินก็จะให้ช่างปรับค่าที่ตั้งตามสัญลักษณ์ซี่ฟันใหม่ มีบางแห่งเปลี่ยนเครื่องเอกซเรย์ใหม่ เพราะเครื่องเอกซเรย์เก่าไม่สามารถปรับค่าได้ สำหรับค่า kV นั้นบ่งบอกค่าพลังงานหรือแรงทะลุทะลวงของรังสี มีผลต่อความต่างของความขาวและความดำของภาพรังสี จากการสังเกตผลการศึกษา พบว่าในปี พ.ศ. 2562 มีการใช้ mAs และค่า kV ต่ำกว่าในปี พ.ศ. 2560 โดยปี พ.ศ. 2562 ใช้ค่า mAs เฉลี่ยเท่ากับ 3.70, ค่า kV เฉลี่ยเท่ากับ 65.1 แต่ในปี พ.ศ. 2560 ใช้ค่า mAs เฉลี่ยเท่ากับ 3.91, ค่า kV เฉลี่ยเท่ากับ 66.6 kV และกลุ่มที่ใช้ระบบรับภาพแบบ CR/DR พบว่าใช้ปริมาณรังสีต่ำกว่าระบบฟิล์มเนื่องจากใช้ mAs ต่ำกว่าและค่า kV ต่ำกว่า โดยระบบ CR/DR ใช้ค่า mAs เฉลี่ยเท่ากับ 3.31, ค่า kV เฉลี่ยเท่ากับ 63.1kV ระบบฟิล์มใช้ค่า mAs เฉลี่ยเท่ากับ 3.86 mAs, ค่า kV เฉลี่ยเท่ากับ 65.6 kV พบว่ามีค่าควอไทล์ที่ 3 หรือค่าอ้างอิงของกลุ่มไม่เกินค่าอ้างอิงของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ปี พ.ศ. 2560[9] ทุกกลุ่มซี่ฟัน โดยได้ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงกลุ่มฟันหน้าบน กลุ่มซี่ฟันหน้าล่าง ฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน ฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง ฟันกรามบน และฟันกรามล่างเท่ากับ 2.0, 1.7, 2.7, 2.2, 3.6 และ 2.6 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ ขณะที่ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ มีค่าเท่ากับ 2.3, 1.9, 3.1, 2.4, 4.0 และ 3.1 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ และพบว่าต่ำกว่าค่าปริมาณรังสีจากงานวิจัยของ ศิริวรรณ จูเลียง และคณะ ในเขตสาธารณสุขที่ 7 เมื่อปี พ.ศ. 2555[7] ที่ได้ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกลุ่มสำหรับฟันกรามบนเท่ากับ 3.7 มิลลิเกรย์ และต่ำกว่าของ นัฐิกา[8] ที่ศึกษาในเขตสุขภาพที่ 2 เมื่อปี พ.ศ. 2558 ได้ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกลุ่มสำหรับกลุ่มฟันหน้าบน กลุ่มซี่ฟันหน้าล่าง ฟันกรามบน และฟันกรามล่าง เท่ากับ 2.8, 2.5, 5.0, 3.8 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ และหากเปรียบเทียบกับของหน่วยงานต่างประเทศพบว่าต่ำกว่าของประเทศเกาหลี[5] ที่ได้ค่าอ้างอิงสำหรับฟันกรามล่างเท่ากับ 3.07 มิลลิเกรย์ แต่สูงกว่าของสหราชอาณาจักร[4] โดยฟันกรามล่างมีค่าอ้างอิงเท่ากับ 1.7 มิลลิเกรย์ และสูงกว่าของประเทศญี่ปุ่น[6] ที่มีค่าปริมาณรังสีอ้างอิงเท่ากับ 1.3, 1.1, 1.6, 1.1, 2.3 และ 1.8 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ จากผลที่กล่าวมาจะเป็นค่าปริมาณรังสีในภาพรวม ซึ่งจะมีทั้งระบบฟิล์มและระบบ CR/DR แต่ถ้าพิจารณาเฉพาะระบบ CR/DR (ซึ่งมีร้อยละ 19.5 ของกลุ่ม) ก็จะได้ค่าอ้างอิงต่ำลง คือ เท่ากับ 1.9, 1.6, 2.8, 1.8, 3.4 และ 2.2 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ ส่วนของประเทศเกาหลี ระบบ DR (ซึ่งมีร้อยละ 55 ของกลุ่ม) ค่าปริมาณรังสีสำหรับถ่ายฟันกรามล่างเท่ากับ 1.35 มิลลิเกรย์ ระบบ CR (ซึ่งมีร้อยละ 3 ของกลุ่ม) เท่ากับ 2.8 มิลลิเกรย์ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าหากมีการใช้ระบบ CR/DR มากขึ้น ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกลุ่มก็จะต่ำลง โดยเฉพาะระบบ DR จะใช้ค่าปริมาณรังสีน้อยที่สุด แต่สำหรับในพื้นที่ที่ศึกษาจะเห็นว่าแนวโน้มการใช้ระบบ CR/DR ยังมีไม่มากนัก โดยในปี พ.ศ. 2560 มีร้อยละ 18.6 ปี พ.ศ. 2562 มีร้อยละ 19.5 โรงพยาบาลและคลินิกส่วนใหญ่ยังใช้ระบบฟิล์ม จึงทำให้ค่าปริมาณรังสีสูงกว่าของประเทศที่มีเทคโนโลยีใหม่ มีแนวโน้มใช้ระบบรับภาพแบบดิจิทัลเป็นส่วนใหญ่ จากการที่ค่าปริมาณรังสีอ้างอิงขึ้นอยู่กับพื้นที่หรือแต่ละประเทศ เมื่อจะใช้เปรียบเทียบจึงต้องเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงของประเทศไทย หากประเทศไทยมีการเปลี่ยนแปลงเทคโนโลยีไปสู่ระบบรังสีภาพแบบดิจิทัลมากขึ้น ก็ต้องมีการ

จัดทำค่าปริมาณรังสีอ้างอิงใหม่ โดยคาดว่าค่าปริมาณรังสีอ้างอิงก็จะต่ำลง อย่างไรก็ตามการปรับลดค่าปริมาณรังสีในการถ่ายภาพรังสีให้กับผู้ป่วยนั้นต้องคำนึงถึงคุณภาพของภาพรังสีด้วย บางครั้งการลดปริมาณรังสีอาจทำให้ภาพรังสีไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้ ดังนั้นการพิจารณาปรับลดปริมาณรังสี ให้พิจารณาจากค่า median (the 50th percentile value; P50) ของกลุ่มเทียบกับค่า median ของค่าอ้างอิงระดับประเทศ หากพบว่าค่า median ของกลุ่มต่ำกว่าค่า median ของค่าอ้างอิงระดับประเทศ ก็ให้พิจารณาคุณภาพของภาพรังสีมากกว่าที่จะปรับลดปริมาณรังสี[10] และค่าที่ใช้เปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงต้องได้จากตัวแทนกลุ่มที่เพียงพอและกระจายให้ครอบคลุม ไม่สามารถเปรียบเทียบกับค่าปริมาณรังสีที่ใช้กับผู้รายต่อรายได้

สรุป

ค่าปริมาณรังสีในการถ่ายภาพรังสีฟันของโรงพยาบาลและคลินิกในพื้นที่จังหวัดตรัง พัทลุง และสตูล ในปี พ.ศ. 2562 แบ่งตามกลุ่มซี่ฟัน ได้แก่ ฟันหน้าบน ฟันหน้าล่าง ฟันเขี้ยว-กรามน้อยบน ฟันเขี้ยว-กรามน้อยล่าง ฟันกรามบน และฟันกรามล่าง ได้ค่าเท่ากับ 2.5, 2.1, 3.5, 2.5, 4.3 และ 3.1 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ โดยค่าที่ได้ต่ำกว่าค่าที่สำรวจในปี พ.ศ. 2560 และไม่เกินค่าปริมาณรังสีอ้างอิงของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ปี พ.ศ. 2560

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทันตแพทย์และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องของโรงพยาบาลและคลินิก ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล และขอขอบคุณผู้อำนวยการศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 12/1 ตรัง ที่ให้การสนับสนุนการดำเนินโครงการ

เอกสารอ้างอิง

1. Equipment factors in reduction of radiation doses to patients. In: European Commission. European guidelines on radiation protection in dental radiology: the safe use of radiographs in dental practice. Issue No. 136. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2004. p. 41-50.
2. IAEA. International basic safety standards for protection against ionizing radiation and the safety of radiation sources, safety series No. 115. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1996.
3. International Commission on Radiological Protection. Diagnostic reference levels in medical imaging: review and additional advice. [online]. 2001; [cited 2020 May 10]; [14 screens]. Available from: URL: https://www.icrp.org/docs/DRL_for_web.pdf.
4. Hart D, Hillier MC, Shrimpton PC. Dose to patients from radiographic and fluoroscopic x-ray imaging procedures in UK-2010 review, HPA-CECA-234. [online]. 2012; [cited 2020 May 10] [87 screens]. Available from: URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/342780/HPA-CRCE-034_Doses_to_patients_from_radiographic_and_fluoroscopic_x_ray_imaging_procedures_2010.pdf.
5. Kim EK, Han WJ, Choi JW, Jung YH, Yoon SJ, Lee JS. Diagnostic reference levels in intraoral dental radiography in Korea. Imaging Sci Dent 2012; 42(4): 237-42.

6. Japan Network for Research and Information on Medical Exposures. Diagnostic reference levels based on latest surveys in Japan. [online]. 2015; [cited 2020 May12]; [17 screens]. Available from: URL: http://www.radher.jp/J-RIME/report/DRLhoukokusyoEng.pdf.
7. ศิริวรรณ จูเลียง, สายัณห์ เมืองสว่าง. ความปลอดภัยจากการใช้เครื่องเอกซเรย์ฟันในเขตสาธารณสุขที่ 7. ว กรมวิทย พ 2556; 55(4): 236-45.
8. นัฐิกา จิตรพินิจ. ปริมาณรังสีผู้ป่วยจากการถ่ายภาพรังสีฟันในช่องปากในเขตสุขภาพที่ 2. ว วิชาการป้องกันควบคุมโรค สคร. 2 พิษณุโลก 2559; 4(2): 9-21.
9. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. ประกาศกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เรื่อง ปริมาณรังสีอ้างอิงการถ่ายภาพรังสีวินิจฉัย. [online]. 2562; [สืบค้น 12 พ.ค. 2563]; [3 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: http://webdb.dmsc.moph.go.th/radiation/news/ปริมาณรังสีอ้างอิงการถ่ายภาพรังสีวินิจฉัย.pdf.
10. Vañó E, Miller DL, Martin CJ, Rehani MM, Kang K, Rosenstein M, et al. ICRP publication 135: diagnostic reference levels in medical imaging. Ann ICRP 2017; 46(1): 1-144.

Patient Entrance Dose for Intraoral Dental Radiography in Trang, Phatthalung and Satun Provinces

Siriwan Buncharat Suchawalee Chuamahawan Jeeraporn Songkow Sirikwan Yewhiang

Regional Medical Sciences Center 12/1 Trang, Department of Medical Sciences, Amphoe Muang, Trang 92000, Thailand

ABSTRACT High radiation dose can induce radiation hazard to patient, so the radiology technician should consider for the minimum dose to get the best result of radiography. In 2017, the Regional Medical Sciences Center 12/1 Trang (RMSC 12/1 Trang) studied radiation dose used for dental radiography in Trang, Phatthalung and Satun provinces and compared to the Diagnostic Reference Levels (DRLs) of the Department of Medical Sciences (DMSc). The doses were measured at open-end cone, called Patient Entrance Dose (PED). The exposure techniques were set for 6 dental areas, those included maxillary incisor, mandible incisor, maxillary canine-premolar, mandible canine-premolar, maxillary molar and mandible molar teeth. The data were collected from 59 intra-oral X-ray units, while 48 units were film system (81.4%) and 11 units were digital image system (18.6%). It was found that the doses obtained from the 6 dental areas were 2.5, 2.1, 3.5, 2.5, 4.3 and 3.1 mGy, respectively. These results were higher than those of the Diagnostic Reference Levels (DRLs) issued by DMSc which were 2.3, 1.9, 3.1, 2.4, 4.0 and 3.1 mGy, respectively. Hence, the RMSC 12/1 Trang informed the relevant hospitals and clinics to adjust the proper exposure techniques to reduce radiation doses. The study was carried out again in 2019 and the data were recorded from 77 intra-oral X-ray units: 62 units were film system (80.5%) and 15 units were digital image system (19.5%). The doses obtained from the 6 dental areas were 2.0, 1.7, 2.7, 2.2, 3.6 and 2.6 mGy, respectively. Obviously, these data were lower than the doses obtained in 2017 and the DRLs issued by DMSc. In conclusion, the PED could be reduced by using the corrected exposure techniques and the digital image system might also use less dose.

Keyword: Diagnostic reference levels, Diagnostic radiography, Dental radiography

การศึกษาสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด ISO/IEC 17025 และ ISO 15189 ของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563

ปาริชาติ กัญญาบุญ และโลมไสล วงค์จันตา

ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ อำเภอเมือง นครสวรรค์ 60000

บทคัดย่อ การตรวจติดตามคุณภาพภายใน และการตรวจประเมินความสามารถห้องปฏิบัติการ โดยผู้ตรวจประเมินภายนอก เป็นกระบวนการสำคัญที่ใช้ในการเฝ้าระวัง ติดตาม และประเมินกิจกรรมคุณภาพของห้องปฏิบัติการ การศึกษานี้เพื่อวิเคราะห์จุดอ่อนและแนวโน้มของปัญหา จากสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ ที่ได้รับจากการตรวจประเมินระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 โดยรวบรวมข้อมูลสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด จำแนกกลุ่มข้อมูลตามข้อกำหนดมาตรฐาน ISO/IEC 17025 และ ISO 15189 จากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลเป็นความถี่ ร้อยละ และแนวโน้มสาเหตุของปัญหา ผลการศึกษาข้อมูลจาก 5 ห้องปฏิบัติการ รวม 777 รายการทดสอบ สิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่ได้รับ 318 ข้อ แยกเป็นภายใต้มาตรฐาน ISO/IEC 17025 จำนวน 233 ข้อ และมาตรฐาน ISO 15189 จำนวน 85 ข้อ สัดส่วนของสิ่งที่ตรวจพบมากกว่าร้อยละ 80 และเป็นปัญหาร่วมกันของทั้งสองมาตรฐาน 5 อันดับแรก มีสาเหตุจากวิธีทดสอบ เครื่องมือ การสร้างความมั่นใจในคุณภาพผลการทดสอบ การควบคุมเอกสาร และการรายงานผล ตามลำดับ การวิเคราะห์แนวโน้มปัญหาจากสาเหตุ 5M1E ของข้อกำหนด 5 อันดับแรก ส่วนใหญ่พบเป็นเรื่องวิธีการทดสอบ หน่วยงานควรให้ความรู้และสร้างความตระหนักแก่บุคลากรในเรื่องดังกล่าว อย่างไรก็ตามห้องปฏิบัติการควรวิเคราะห์ข้อมูลอย่างต่อเนื่อง โดยอาจออกแบบการเก็บข้อมูลที่ละเอียดมากขึ้นเพื่อสามารถวิเคราะห์สาเหตุในมิติอื่นอันเป็นการเฝ้าระวังปัญหา ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการจัดการความเสี่ยงและการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง

คำสำคัญ: ISO/IEC 17025, ISO 15189, สิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด

Corresponding author E-mail: parichat.k@dmsc.mail.go.th

Received: 9 November 2020 *Revised: 29 April 2021* *Accepted: 18 May 2021*

บทนำ

ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เป็นห้องปฏิบัติการด้านการแพทย์และสาธารณสุข มีหน้าที่พัฒนาระบบการตรวจวิเคราะห์และให้บริการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ โดยมีวัตถุประสงค์ในการเฝ้าระวังและควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์สุขภาพให้มีมาตรฐานเป็นไปตามกฎหมาย เพื่อเป็นหลักฐานทางคดี รวมทั้งสนับสนุนการป้องกัน รักษา และควบคุมโรค[1] โดยแบ่งเป็นห้องปฏิบัติการทดสอบ 4 ห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ห้องปฏิบัติการอาหาร ยา รังสีและเครื่องมือแพทย์ และพิษวิทยา พัฒนาระบบคุณภาพภายใต้ข้อกำหนด ISO/IEC 17025 และห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ ได้แก่ ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาคลินิก พัฒนาระบบคุณภาพภายใต้ข้อกำหนด ISO 15189 ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ ผ่านการรับรองระบบคุณภาพมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 และ ISO 15189 ตั้งแต่ปี 2549 จนถึงปัจจุบัน โดยมีแผนการตรวจประเมินความสามารถห้องปฏิบัติการเป็นประจำทุกปี ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความมุ่งมั่นในการธำรงรักษา และพัฒนาระบบคุณภาพห้องปฏิบัติการอย่างต่อเนื่อง เพื่อสร้างความมั่นใจในผลการตรวจวิเคราะห์ว่ามีความถูกต้อง แม่นยำ และเป็นที่ยอมรับในระดับสากล ซึ่งนอกจากเป็นการคุ้มครองสุขภาพประชาชนแล้ว ยังเป็นประโยชน์ต่อผู้ประกอบการที่จะใช้ประโยชน์จากรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ เพื่อการพัฒนาคุณภาพผลิตภัณฑ์สู่การแข่งขันกับนานาประเทศ

การตรวจประเมินความสามารถทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory assessment) เป็นกระบวนการที่จัดทำขึ้นอย่างเป็นระบบ เป็นอิสระ และเป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อแสดงให้เห็นว่ากิจกรรมในระบบคุณภาพมีผลลัพธ์สอดคล้องกับเกณฑ์คุณภาพที่กำหนดไว้ ดำเนินการโดยคณะผู้ตรวจประเมินที่มีความรู้ ความสามารถ และเป็นผู้ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียกับห้องปฏิบัติการที่ตรวจ แบ่งเป็น การตรวจติดตามคุณภาพภายใน (Internal audit หรือ First party audit) มีแผนดำเนินการทุกปี และการตรวจประเมินความสามารถจากภายนอก โดยบุคคลที่สามหรือหน่วยงานที่ให้การรับรอง (External audit หรือ Third party audit) มีแผนดำเนินการตามรอบระยะเวลาการให้การรับรองของสำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ[2, 3] ซึ่งเป็นหน่วยให้การรับรอง

รายงานผลการตรวจติดตามคุณภาพภายใน และการตรวจประเมินจากภายนอก หากพบว่าห้องปฏิบัติการไม่ได้จัดทำระบบ หรือไม่สอดคล้องกับข้อกำหนด หรือไม่ปฏิบัติตามระบบที่วางไว้ และอาจส่งผลกระทบต่อระบบบริหารคุณภาพ และ/หรือส่งผลต่อความถูกต้องของรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ ห้องปฏิบัติการจะได้รับเป็นข้อบกพร่องหรือสิ่งที่ไม่สอดคล้องตามข้อกำหนด (Nonconformities, NCs) ต้องนำปัญหานั้นไปวิเคราะห์หาสาเหตุ ดำเนินการแก้ไข และเสนอแนวทางป้องกันภายในระยะเวลาที่กำหนด และมีการติดตาม ประเมินผลการแก้ไขอย่างเป็นระบบ[2] รายการทดสอบที่อยู่ในขอบข่ายการรับรองต้องได้รับการตรวจร้อยละ 100 ดังนั้นรายการทดสอบที่ผ่านการรับรองแล้วจะเป็นรายการทดสอบที่ซ้ำกันในการตรวจแต่ละปี และเพิ่มเติมสำหรับรายการทดสอบที่ขอขยายขอบข่ายการรับรอง

เนื่องจากระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 รับการตรวจประเมินตามมาตรฐานสากล ISO 1589: 2012[4, 5] แต่ ISO/IEC 17025 มีการปรับใหม่จาก ISO/IEC 17025: 2005 เป็น ISO/IEC 17025: 2017 ในปี พ.ศ. 2560 ซึ่งมีข้อกำหนดใหม่เพิ่มเติม และมีการจัดเรียงลำดับข้อกำหนดต่างไปจากเดิม ทำให้หมายเลขกำกับหัวข้อ (clause) ในแต่ละเรื่องต่างกัน การศึกษาครั้งนี้จึงได้ทำการปรับข้อมูลในช่วงปี พ.ศ. 2559-2560 ซึ่งตรวจประเมินด้วย ISO/IEC 17025: 2005 ให้เป็นไปตามข้อกำหนด (requirement) ของ ISO/IEC 17025: 2017[6, 7, 8, 9, 10] ดังแสดงในตารางที่ 1 และใช้การวิเคราะห์ข้อมูลจากข้อกำหนดเป็นสำคัญ

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาข้อมูลสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (NCs) หรือข้อบกพร่อง รหัส C (Corrective action request, CAR) และรวมข้อสังเกต รหัส O (Observation) ที่พบจากการตรวจติดตามคุณภาพภายใน และการตรวจประเมินเพื่อรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการ ทั้งห้องปฏิบัติการทดสอบตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 และห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ มาตรฐานสากล ISO 15189 ของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ รวม 5 ห้องปฏิบัติการ ในช่วงปี พ.ศ. 2559-2563 เพื่อวิเคราะห์จุดอ่อนและแนวโน้มของปัญหาจากสิ่งที่ไม่เป็นไปตาม

ข้อกำหนดที่ได้จากการตรวจประเมินความสามารถทางห้องปฏิบัติการ ผลการศึกษาจะเป็นประโยชน์ในการพัฒนา และปรับปรุงระบบคุณภาพห้องปฏิบัติการของหน่วยงานต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงคุณภาพ รูปแบบการศึกษาเฉพาะกรณี โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลจากใบร้องขอให้ปฏิบัติการแก้ไข/ป้องกันปัญหา และตารางสรุปผลการแก้ไขสิ่งที่ตรวจพบ/ข้อบกพร่อง/ข้อสังเกต (Nonconformities Corrective Action table) ที่ได้รับจากการตรวจติดตามคุณภาพภายใน และการตรวจประเมินความสามารถห้องปฏิบัติการ ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 จำนวน 5 ห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ห้องปฏิบัติการอาหาร ยา รังสีและเครื่องมือแพทย์ พิษวิทยา และพยาธิวิทยาคลินิก โดยใช้การบันทึกข้อมูลผ่านระบบสารสนเทศสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (Laboratory Nonconforming Information System; NCIS) ข้อมูลสำคัญ ประกอบด้วย ชื่อกิจกรรมการตรวจประเมิน ชื่อห้องปฏิบัติการที่ถูกตรวจประเมิน ข้อกำหนด มาตรฐานที่ใช้ในการตรวจประเมิน วัน/เดือน/ปี ที่ตรวจประเมิน รหัส (Code) และรายละเอียดของสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด เฉพาะข้อกำหนดที่ได้จากการตรวจประเมินตาม ISO/IEC 17025: 2005 ในปี พ.ศ. 2559-2560 จะถูกปรับให้เป็นไปตามข้อกำหนดของ ISO/IEC 17025:2017 ดังแสดงในตารางที่ 1[6, 7, 8, 9, 10] จากนั้นจำแนกกลุ่มข้อมูลตามข้อกำหนดมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 และ ISO 15189 ตามปีที่ตรวจประเมิน และวิเคราะห์ข้อมูลเป็นชนิด ร้อยละ ความถี่ แนวโน้ม และสาเหตุของการเกิดปัญหา[11, 12, 13, 14]

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อกำหนดระหว่าง ISO/IEC 17025: 2005 และ ISO/IEC 17025: 2017

<table>
<tr><th colspan="2">ISO/IEC 17025: 2005</th><th colspan="2">ISO/IEC 17025: 2017</th></tr>
<tr><td colspan="2">1. ขอบข่าย</td><td colspan="2">1. ขอบข่าย</td></tr>
<tr><td colspan="2">2. เอกสารอ้างอิง</td><td colspan="2">2. เอกสารอ้างอิง</td></tr>
<tr><td colspan="2">3. คำศัพท์และคำจำกัดความ</td><td colspan="2">3. คำศัพท์และคำจำกัดความ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4. ข้อกำหนดด้านบริหารจัดการคุณภาพ</td><td rowspan="2">4.1 องค์กร</td><td>4.1 ความเป็นกลาง
4.2 การรักษาความลับ</td><td rowspan="2">4. ข้อกำหนดทั่วไป</td></tr>
<tr><td>5. ข้อกำหนดด้านโครงสร้าง</td></tr>
<tr><td rowspan="5">5. ข้อกำหนดด้านวิชาการ</td><td>5.1 ทั่วไป</td><td>6.1 ทั่วไป</td><td rowspan="7">6. ข้อกำหนดด้านทรัพยากร</td></tr>
<tr><td>5.2 บุคลากร</td><td>6.2 บุคลากร</td></tr>
<tr><td>5.3 สถานที่และสภาวะแวดล้อม</td><td>6.3 สิ่งอำนวยความสะดวกและสภาวะแวดล้อม</td></tr>
<tr><td>5.5 เครื่องมือ</td><td>6.4 เครื่องมือ</td></tr>
<tr><td>5.6 การสอบกลับได้ของการวัด</td><td>6.5 การสอบกลับได้ของการวัด</td></tr>
<tr><td rowspan="3">4. ข้อกำหนดด้านบริหารจัดการคุณภาพ</td><td>4.5 การจ้างเหมาช่วงการทดสอบ</td><td rowspan="2">6.6 ผลิตภัณฑ์ และบริการจากภายนอก</td></tr>
<tr><td>4.6 การจัดซื้อบริการและวัสดุครุภัณฑ์</td></tr>
<tr><td>4.4 การทบทวนคำขอ ข้อเสนอ การประมูลและข้อสัญญา</td><td>7.1 การทบทวนคำขอข้อเสนอ การประมูลและข้อสัญญา</td><td></td></tr>
</table>

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อกำหนดระหว่าง ISO/IEC 17025: 2005 และ ISO/IEC 17025: 2017 (ต่อ)

ISO/IEC 17025:2005		ISO/IEC 17025:2017	
5. ข้อกำหนดด้านวิชาการ	5.4 วิธีการทดสอบ และการตรวจสอบความใช้ได้ของวิธี	7.2 การคัดเลือก การทวนสอบและการตรวจสอบความใช้ได้ของวิธี	7 ข้อกำหนดด้านกระบวนการ
	5.7 การชักตัวอย่าง	7.3 การชักตัวอย่าง	
	5.8 การจัดการตัวอย่าง	7.4 การจัดการตัวอย่าง	
4. ข้อกำหนดด้านบริหารจัดการคุณภาพ	4.13.2 บันทึกทางด้านวิชาการ	7.5 บันทึกทางด้านวิชาการ	
5. ข้อกำหนดด้านวิชาการ	5.4.6 การประมาณค่าความไม่แน่นอนของการวัด	7.6 การประเมินค่าความไม่แน่นอนของการวัด	
	5.9 การประกันคุณภาพผลการทดสอบ	7.7 การสร้างความมั่นใจในความใช้ได้ของผลการทดสอบ	
	5.10 การรายงานผล	7.8 การรายงานผล	
4. ข้อกำหนดด้านบริหารจัดการคุณภาพ	4.8 ข้อร้องเรียน	7.9 ข้อร้องเรียน	
	4.9 การควบคุมการทดสอบที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด	7.10 งานที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด	
5. ข้อกำหนดด้านวิชาการ	5.4.7 การควบคุมข้อมูล		
4. ข้อกำหนดด้านบริหารจัดการคุณภาพ	4.13 การควบคุมการบันทึก (4.13.1 ทั่วไป)	7.11 การควบคุมข้อมูลและการจัดการสารสนเทศ	
		8.1 การเลือก	8. ข้อกำหนดด้านระบบการบริหารงาน
	4.2 ระบบคุณภาพ	8.2 เอกสารระบบการบริหารงาน	
	4.3 การควบคุมเอกสาร	8.3 การควบคุมเอกสารระบบบริหารงาน	
	4.13 การควบคุมการบันทึก	8.4 การควบคุมบันทึก	
		8.5 การจัดการความเสี่ยงและโอกาส	
	4.10 การปรับปรุง	8.6 การปรับปรุง	
	4.11 การปฏิบัติการแก้ไข	8.7 การปฏิบัติการแก้ไข	
	4.14 การตรวจติดตามภายใน	8.8 การตรวจติดตามภายใน	
	4.15 การทบทวนการบริหาร	8.9 การทบทวนการบริหาร	

ผล

จากการวิเคราะห์ข้อมูลสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 จากห้องปฏิบัติการทดสอบ 4 ห้องปฏิบัติการ รับการตรวจประเมินตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 และห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ 1 ห้องปฏิบัติการ รับการตรวจประเมินตามมาตรฐานสากล ISO 15189 รวมทั้งหมด 777 รายการทดสอบ ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยแยกเป็นการตรวจติดตามคุณภาพภายใน 5 ครั้ง และการตรวจประเมินความสามารถห้องปฏิบัติการ โดยผู้ตรวจประเมินจากภายนอก 3 ครั้ง พบสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด จำนวน 318 ข้อ เป็นการตรวจตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 จำนวน 233 ข้อ คิดเป็นร้อยละ 73.27 และเป็นการตรวจประเมินตามมาตรฐานสากล ISO 15189 จำนวน 85 ข้อ คิดเป็นร้อยละ 26.73 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 จำนวนรายการทดสอบที่ขอรับการตรวจประเมินตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 และ ISO 15189 ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 แยกรายห้องปฏิบัติการ

ห้องปฏิบัติการ	จำนวนรายการทดสอบ (รายการ)* 2559		2560		2561		2562		2563		รวม (รายการ)	ร้อยละ
	ต่ออายุ	ขยายขอบข่าย	ต่ออายุ	ขยายขอบข่าย	ต่ออายุ	ขยายขอบข่าย	ต่ออายุ	ขยายขอบข่าย	ต่ออายุ	ขยายขอบข่าย		
อาหาร	30	-	30	2	32	3	31	33	56	13	230	29.60
รังสีและเครื่องมือแพทย์	47	11	58	2	60	-	60	4	64	-	306	39.38
ยา	15	3	18	-	18	-	12	7	19	11	103	13.25
พิษวิทยา	8	6	14	3	17	1	8	2	10	8	77	9.90
พยาธิวิทยาคลินิก	11	-	11	1	12	1	13	1	8	3	61	7.85
รวม	**111**	**20**	**131**	**8**	**139**	**5**	**124**	**47**	**157**	**35**	**777**	**100.00**
ร้อยละ	**14.28**	**2.57**	**16.85**	**1.03**	**17.88**	**0.64**	**15.95**	**6.04**	**20.20**	**4.50**	**100.00**	

หมายเหตุ * รายการทดสอบแต่ละปีอาจเป็นรายการที่ซ้ำกัน

ตารางที่ 3 จำนวนสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (NCs) ที่ได้รับจากการตรวจประเมินระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 แยกตามกิจกรรมการตรวจประเมิน

มาตรฐานสากล	จำนวนสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (ข้อ) 2559		2560		2561		2562		2563		รวม (ข้อ)	ร้อยละ
	IA*	**EA***	**IA***	**EA***	**IA***	**EA***	**IA***	**EA***	**IA***	**EA***		
ISO/IEC 17025	17	46	27	-	26	42	10	-	19	46	233	73.27
ISO 15189	10	14	7	-	7	32	1	-	5	9	85	26.72
รวม (ข้อ)	**27**	**60**	**34**	**-**	**33**	**74**	**11**	**-**	**24**	**55**	**318**	**100.00**
รวมทั้งหมด (ข้อ)	**87**		**34**		**107**		**11**		**79**			
ร้อยละรวม	**27.35**		**10.69**		**33.64**		**3.45**		**24.84**		**100.00**	

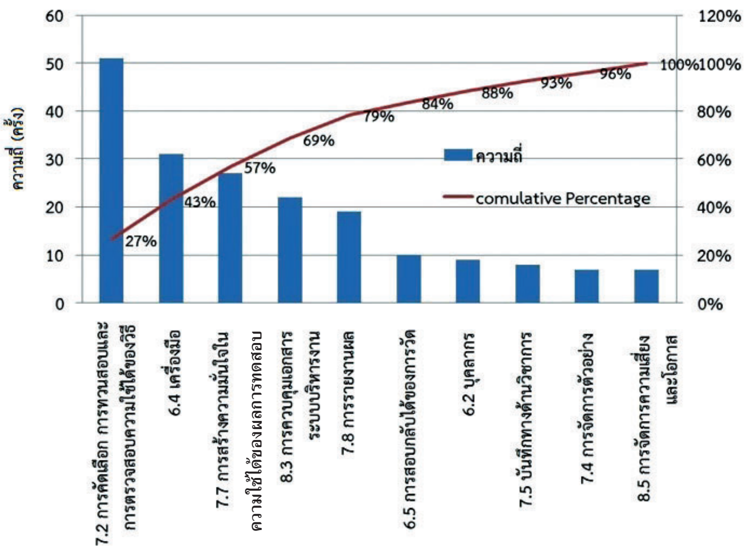
หมายเหตุ *IA หมายถึง Internal Audit, EA หมายถึง External Audit

จากการตรวจประเมินความสามารถห้องปฏิบัติการทดสอบ ตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 จำนวน 4 ห้องปฏิบัติการ พบข้อกำหนดที่มีแนวโน้มสูงสุด 10 อันดับแรก เป็นข้อกำหนดด้านกระบวนการ (ข้อกำหนดที่ 7) จำนวน 5 ข้อ เป็นข้อกำหนดด้านทรัพยากร (ข้อกำหนดที่ 6) จำนวน 3 ข้อ และเป็นข้อกำหนดด้านระบบการบริหารงาน (ข้อกำหนดที่ 8) จำนวน 2 ข้อ ดังแสดงในตารางที่ 4 และภาพที่ 1 และพบว่าทั้ง 10 ข้อ มีแนวโน้มออกข้าง ดังแสดงในภาพที่ 2

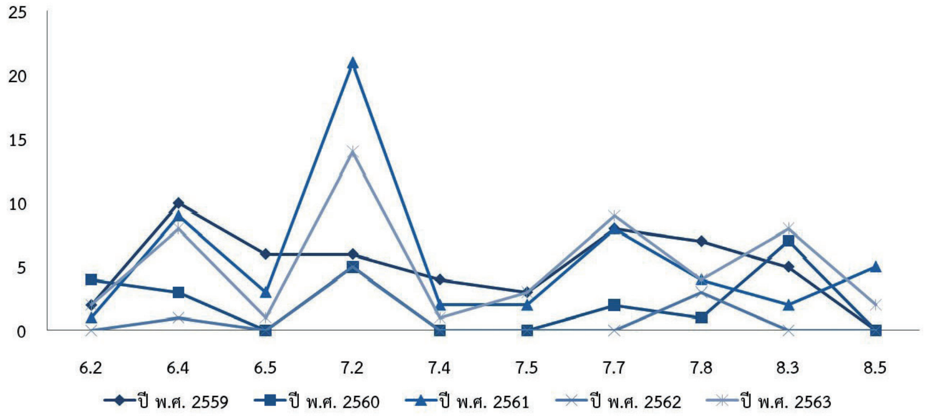
ตารางที่ 4 จำนวนสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (NCs) จากการตรวจประเมินห้องปฏิบัติการทดสอบ จำนวน 4 ห้องปฏิบัติการตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025

ข้อกำหนดมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025: 2017		จำนวนสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด					รวม	ร้อยละ	อันดับ
		2559	2560	2561	2562	2563			
4.1	ความเป็นกลาง	-	-	1	-	-	1	0.42	
4.2	การรักษาความลับ	-	-	3	-	1	4	1.71	
5.2	การบริหารและความรับผิดชอบ	2	-	-	-	-	2	0.85	
5.4	ความสอดคล้องกับข้อกำหนดของลูกค้า	-	-	-	-	1	1	0.42	
6.2	บุคลากร	2	4	1	-	2	9	3.86	7
6.3	สิ่งอำนวยความสะดวกและสภาวะแวดล้อม	2	1	1	-	-	4	1.71	
6.4	เครื่องมือ	10	3	9	1	8	31	13.30	2
6.5	การสอบกลับได้ของการวัด	6	-	3	-	1	10	4.29	6
6.6	ผลิตภัณฑ์ และบริการจากภายนอก	1	-	-	-	1	2	085	
7.1	การทบทวนคำขอ ข้อเสนอการประมูลและข้อสัญญา	-	-	-	-	3	3	1.28	
7.2	การคัดเลือก การทวนสอบ และการตรวจสอบความใช้ได้ของวิธี	6	5	21	5	14	51	21.88	1
7.3	การชักตัวอย่าง	1	1	-	-	-	2	085	
7.4	การจัดการตัวอย่าง	4	-	2	-	1	7	3.00	9
7.5	บันทึกทางด้านวิชาการ	3	-	2	-	3	8	3.43	8
7.6	การประเมินค่าความไม่แน่นอนของการวัด	-	-	2	-	1	3	1.28	
7.7	การสร้างความมั่นใจในความใช้ได้ของผลการทดสอบ	8	2	8	-	9	27	11.58	3
7.8	การรายงานผล	7	1	4	3	4	19	8.15	5
7.10	งานที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด	-	-	-	-	1	1	0.42	
7.11	การควบคุมข้อมูลและการจัดการสารสนเทศ	-	1	-	-	-	1	0.42	
8.2	เอกสารระบบบริหาร	2	1	-	1	2	6	2.57	
8.3	การควบคุมเอกสารระบบบริหารงาน	5	7	2	-	8	22	9.44	4
8.4	การควบคุมบันทึก	4	1	-	-	1	6	2.57	
8.5	การจัดการความเสี่ยงและโอกาส	-	-	5	-	2	7	3.00	9
8.6	การปรับปรุง	-	-	1	-	-	1	0.42	
8.7	การปฏิบัติการแก้ไข	-	-	-	-	1	1	0.42	
8.8	การตรวจติดตามคุณภาพภายใน	-	-	2	-	1	3	1.20	
8.9	การทบทวนการบริหาร	-	-	1	-	-	1	0.42	
รวม		**63**	**27**	**68**	**10**	**65**	**233**	**100.00**	

หมายเหตุ "-" หมายถึง ไม่ไดรับ NCs ในรอบการตรวจประเมินปีนั้น



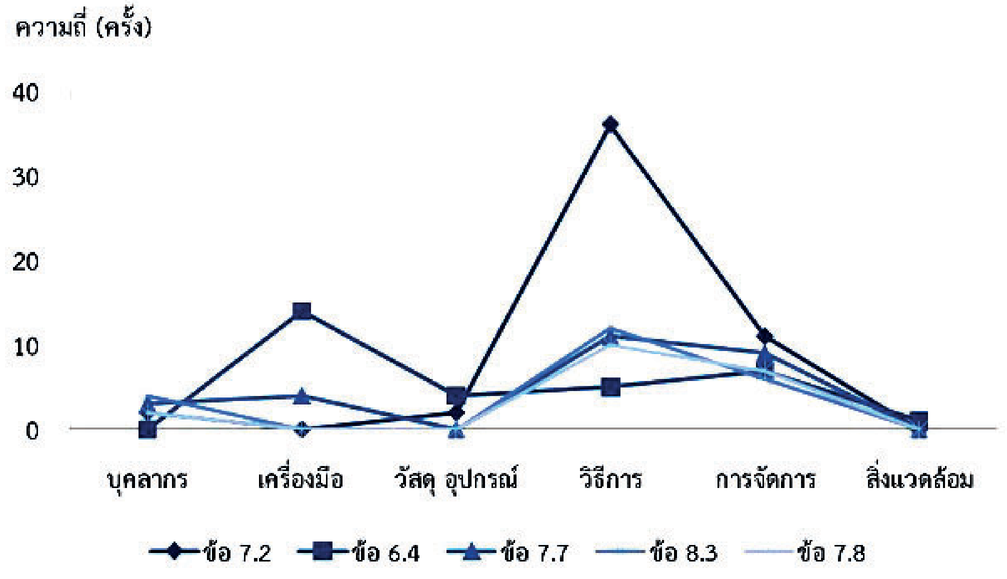
ภาพที่ 1 จำนวนข้อกำหนดที่พบสูงสุด 10 อันดับแรก จากการตรวจประเมินห้องปฏิบัติการทดสอบ จำนวน 4 ห้องปฏิบัติการ ตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 (แผนภูมิพาเรโต (Pareto charl)



ภาพที่ 2 แนวโน้มสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (NCs) ที่พบสูงสุด 10 อันดับแรก จากการตรวจประเมินห้องปฏิบัติการทดสอบจำนวน 4 ห้องปฏิบัติการ ตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025

ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุของการเกิดปัญหาในข้อกำหนดที่มีสัดส่วนการเกิดสะสมรวมมากกว่าร้อยละ 80 ตามหลัก 5M1E (บุคลากร, เครื่องมือ, วัสดุอุปกรณ์, วิธีการ, การจัดการ และสิ่งแวดล้อม) ของห้องปฏิบัติการทดสอบจำนวน 4 ห้องปฏิบัติการ จากการตรวจประเมินตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 มีแนวโน้มสูงสุด เกิดจากเรื่องวิธีการ ดังแสดงในภาพที่ 3 ปัญหาที่พบมากที่สุดลำดับแรก คือ ข้อ 7.2 การคัดเลือก การทวนสอบ และการตรวจสอบความใช้ได้ของวิธี รายละเอียดสาเหตุหลักของปัญหาที่พบ ได้แก่ วิธีการปฏิบัติงานไม่ได้รับการทบทวนให้ถูกต้องและไม่เป็นปัจจุบัน รายละเอียดของวิธีการปฏิบัติงานไม่ครบถ้วน วิธีการที่ใช้ไม่ทันกับแนวโน้มของเทคโนโลยีในปัจจุบัน และวิธีการทำงานระบุไม่ชัดเจนและไม่สอดคล้องกับการปฏิบัติงานจริง ลำดับที่ 2 ข้อ 6.4 เครื่องมือ สาเหตุหลักที่พบ คือ เรื่อง เครื่องมือ รายละเอียดสาเหตุหลักของปัญหาที่พบ ได้แก่ เครื่องมือไม่ได้สอบเทียบตามแผน ไม่พบการประเมินรายงานผลการสอบเทียบ ไม่พบป้ายชี้บ่งสถานะ ไม่พบประวัติการบำรุงรักษา และไม่พบหลักฐานการทำ Intermediate check ลำดับที่ 3 ข้อ 7.7 การสร้างความมั่นใจในความใช้ได้ของผลการทดสอบ รายละเอียดสาเหตุหลักของปัญหาที่พบ ได้แก่ ไม่พบเอกสารที่กำหนดวิธีการควบคุมคุณภาพภายใน (Internal quality control) ของการทดสอบ ไม่พบ

มาตรฐานการปฏิบัติงานเรื่องการแปลผลการทดสอบความชำนาญ (Proficiency Test) หรือการเปรียบเทียบผลระหว่างห้องปฏิบัติการ (Interlaboratory check) ไม่วิเคราะห์ผลการควบคุมคุณภาพการตรวจวิเคราะห์ด้วย Control chart และไม่พบหลักฐานการทำ Quality control sample ลำดับที่ 4 ข้อ 8.3 การควบคุมเอกสารระบบบริหารงาน รายละเอียดสาเหตุหลักของปัญหาที่พบ ได้แก่ พบเอกสารมาตรฐานการปฏิบัติงานมีรายละเอียดไม่ครบถ้วน ถูกต้อง และไม่สอดคล้องกับการปฏิบัติงาน ไม่พบเอกสารแสดงขั้นตอนการใช้งานเครื่องมือ และพบมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงานใช้เอกสารอ้างอิงที่ไม่เป็นปันจุบัน ลำดับที่ 5 ข้อ 7.8 การรายงานผล รายละเอียดสาเหตุหลักของปัญหาที่พบ ได้แก่ พบใบรายงานผลแสดงวิธีวิเคราะห์ของรายการทดสอบไม่เป็นปัจจุบัน พบใบรายงานผลมีการแปลผลเทียบกับค่ามาตรฐาน แต่ไม่ระบุมาตรฐานอ้างอิงที่ใช้ให้ชัดเจน ไม่ระบุวิธีการรายงานผลการทดสอบในมาตรฐานการปฏิบัติงาน และพบใบรายงานผลการทดสอบไม่ระบุสถานะของเครื่องมือที่ได้รับการทดสอบ และไม่ระบุหมายเหตุให้ความเห็นในกรณีผลการสอบทดสอบไม่เข้าเกณฑ์มาตรฐาน



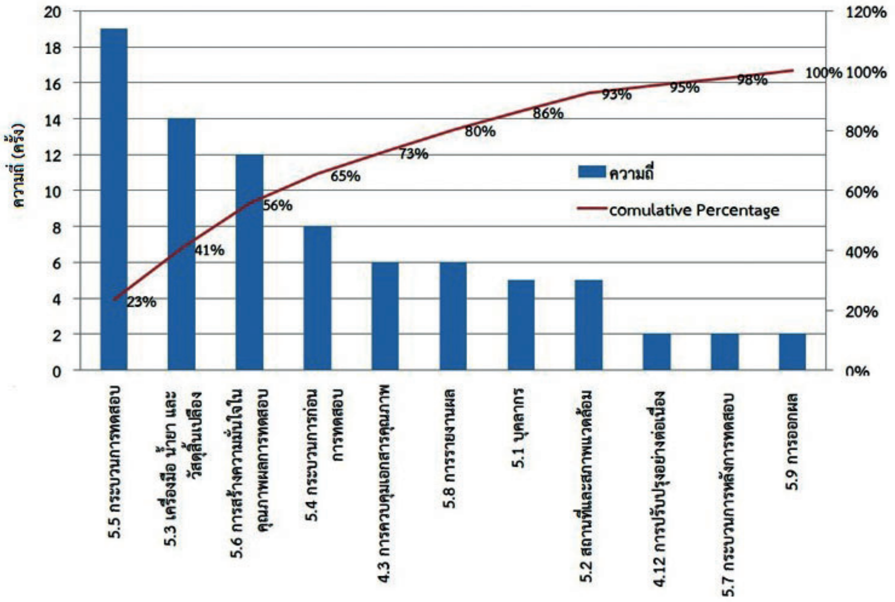
ภาพที่ 3 สาเหตุของการเกิดสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด 5 อันดับแรก จากการตรวจประเมินห้องปฏิบัติการทดสอบ จำนวน 4 ห้องปฏิบัติการ ตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025

จากการตรวจประเมินความสามารถห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ ตามมาตรฐานสากล ISO 15189 ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 พบสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่มีแนวโน้มสูงสุด 9 อันดับ จำนวน 11 ข้อ เป็นข้อกำหนดด้านวิชาการ (ข้อกำหนดที่ 5) จำนวน 9 ข้อ และเป็นข้อกำหนดด้านบริหารจัดการ (ข้อกำหนดที่ 4) จำนวน 2 ข้อ ดังแสดงในตารางที่ 5 และภาพที่ 4 และพบว่าทั้ง 11 ข้อ มีแนวโน้มออกข้าง ดังแสดงในภาพที่ 5

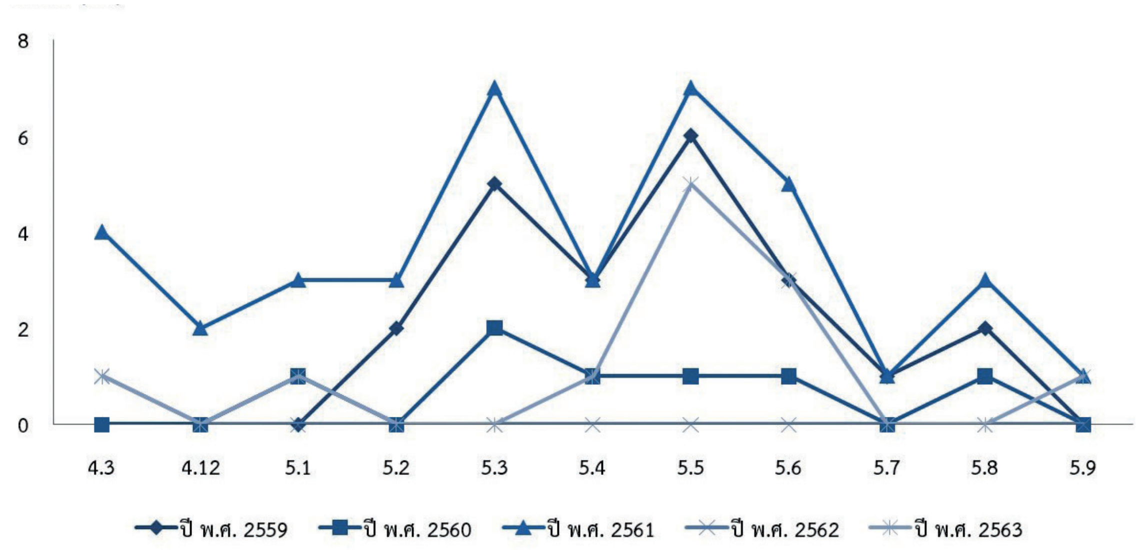
ตารางที่ 5 จำนวนสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (NCs) จากการตรวจประเมินห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ตามมาตรฐานสากล ISO 15189

ข้อกำหนดมาตรฐานสากล ISO15189: 2012		จำนวนสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด					รวม	ร้อยละ	อันดับ
		2559	2560	2561	2562	2563			
4.1	การจัดองค์กรและความรับผิดชอบในองค์กร	1	-	-	-	-	1	1.17	
4.3	การควบคุมเอกสารคุณภาพ	-	-	4	1	1	6	7.05	5
4.4	สัญญาบริการ	-	-	-	-	1	1	1.17	
4.12	การปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง	-	-	2	-	-	2	2.35	9
4.13	การควบคุมบันทึก	1	-	-	-	-	1	1.17	
5.1	บุคลากร	-	1	3	-	1	5	5.88	7
5.2	สถานที่และสภาพแวดล้อม	2	-	3	-	-	5	5.88	7
5.3	เครื่องมือ น้ำยา และวัสดุสิ้นเปลือง	5	2	7	-	-	14	16.47	2
5.4	กระบวนการก่อนการทดสอบ	3	1	3	-	1	8	9.41	4
5.5	กระบวนการทดสอบ	6	1	7	-	5	19	22.35	1
5.6	การสร้างความมั่นใจในคุณภาพผลการทดสอบ	3	1	5	-	3	12	14.11	3
5.7	กระบวนการหลังการทดสอบ	1	-	1	-	-	2	2.35	9
5.8	การรายงานผล	2	1	3	-	-	6	7.05	5
5.9	การออกผล	-	-	1	-	1	2	2.35	9
5.10	การจัดการข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ	-	-	-	-	1	1	1.17	
รวม		**24**	**7**	**39**	**1**	**14**	**85**	**100.00**	

หมายเหตุ "-" หมายถึง ไม่ได้รับ NCs ในรอบการตรวจประเมินปีนั้น

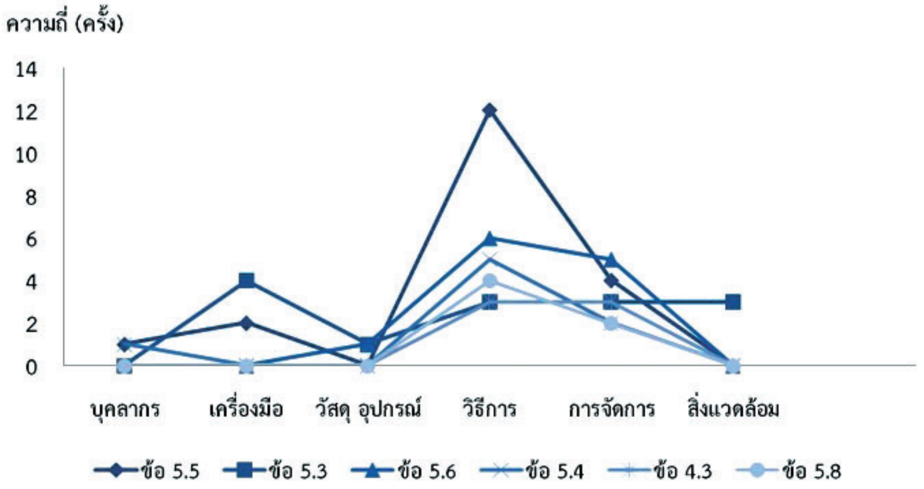


ภาพที่ 4 จำนวนข้อกำหนดที่พบสูงสุด 9 อันดับแรก จากการตรวจประเมินห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ ตามมาตรฐานสากล ISO 15189 (แผนภูมิพาเรโต (Pareto chart)



ภาพที่ 5 แนวโน้มสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (NCs) ที่พบสูงสุด 9 อันดับแรก ที่ได้รับจากการตรวจประเมินห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ ตามมาตรฐานสากล ISO 15189

ผลการวิเคราะห์หาสาเหตุของการเกิดปัญหาในข้อกำหนดที่มีสัดส่วนการเกิดสะสมรวมมากกว่าร้อยละ 80 ตามหลัก 5M1E ของห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ จากการตรวจประเมินตามมาตรฐานสากล ISO 15189 พบแนวโน้มสูงสุด คือ เรื่องวิธีการ ดังแสดงในภาพที่ 6 ปัญหาที่พบมากที่สุดลำดับแรก คือ ข้อ 5.5 กระบวนการทดสอบ มีรายละเอียดสาเหตุหลักของปัญหาที่พบ ได้แก่ มาตรฐานการปฏิบัติงานระบุเครื่องมือที่ยกเลิกการใช้งานแล้ว ไม่แสดงวันหมดอายุของน้ำยาทดสอบ ไม่ระบุชนิดตัวอย่าง ข้อมูลการทดสอบความใช้ได้ของวิธีไม่ครบถ้วนตามเกณฑ์มาตรฐาน และระบุเกณฑ์อุณหภูมิตู้เย็นที่ยอมรับได้เป็นช่วงที่กว้างเกินไป ลำดับที่ 2 คือ ข้อ 5.3 เครื่องมือ น้ำยา และวัสดุสิ้นเปลือง รายละเอียดสาเหตุหลักของปัญหาที่พบ ได้แก่ ไม่ได้สอบเทียบยูวีของตู้ Nested PCR ไม่ใช้น้ำยาทำลายสารพันธุกรรมที่มีประสิทธิภาพ ไม่ได้ประเมินผลการทวนสอบเทอร์โมมิเตอร์และแก้ไขให้ถูกต้อง ไม่ได้ระบุยี่ห้อของชุดทดสอบที่ใช้ในการตรวจสอบประสิทธิภาพของเครื่องนึ่งทำลายเชื้อ มีรอยแตกร้าวที่กระจกหน้าตู้ชีวนิรภัย (BSC) ลำดับ 3 คือ ข้อ 5.6 การสร้างความมั่นใจในคุณภาพผลการทดสอบ รายละเอียดสาเหตุหลักของปัญหาที่พบ ได้แก่ ไม่พบหลักฐานการเปรียบเทียบคุณภาพระหว่างชุดน้ำยาในรายการทดสอบที่ดำเนินการด้วยชุดน้ำยามากกว่าหนึ่งชุด ไม่มีการควบคุมคุณภาพการย้อมสีแกรม การควบคุมคุณภาพอาหารเลี้ยงเชื้อยังไม่ครบถ้วน และไม่พบการนำข้อมูลทางห้องปฏิบัติการมาทำเป็น control chart เพื่อให้เป็นแนวโน้มของระบบ ลำดับที่ 4 คือ ข้อ 5.4 กระบวนการก่อนการทดสอบ รายละเอียดสาเหตุของปัญหาที่พบ ได้แก่ ไม่พบขั้นตอนการปฏิเสธตัวอย่างที่ชัดเจน และไม่มีการลงนามของผู้ทวนสอบ คู่มือการให้บริการประชาชนไม่ระบุเกณฑ์การปฏิเสธตัวอย่างที่เป็นซีรัม ไม่พบคำแนะนำการบรรจุหลอดสิ่งส่งตรวจที่มีเชื้อก่อโรคให้นำส่งในแนวตั้ง และพบมาตรฐานการปฏิบัติงานไม่ระบุขั้นตอนการเก็บตัวอย่างกระดาษซับเลือดที่เหมาะสมกับการนำมาสกัดตัวอย่างเพื่อใช้ในการทดสอบ ลำดับที่ 5 พบ 2 ข้อ คือ ข้อ 4.3 การควบคุมเอกสารคุณภาพ รายละเอียดสาเหตุของปัญหาที่พบ ได้แก่ พบมาตรฐานการปฏิบัติงานไม่ได้รับการทวนสอบและแก้ไขให้เป็นปัจจุบัน พบมาตรฐานการปฏิบัติงานที่ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องและผู้รับรองเป็นคนเดียวกัน และไม่พบมาตรฐานการปฏิบัติงานการใช้งานเครื่องมือ ข้อ 5.8 การรายงานผลการทดสอบ รายละเอียดสาเหตุของปัญหาที่พบ ได้แก่ ระบุวิธีการทดสอบจาก real-time PCR เป็น Relative quantitative PCR วิธีการรายงานผลในมาตรฐานการปฏิบัติงานกับใบรายงานผลการทดสอบใช้ข้อความต่างกัน และพบระเบียบปฏิบัติ เรื่อง การรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ และใบรายงานผลมีเนื้อหาไม่ครอบคลุมรายละเอียดตามข้อกำหนด



ภาพที่ 6 สาเหตุของการเกิดสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด 5 อันดับแรก จากการตรวจประเมินห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ ตามมาตรฐานสากล ISO 15189

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเฉพาะกรณีของห้องปฏิบัติการทดสอบ และห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 ตามข้อกำหนดมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 และ ISO 15189 โดยสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดในการศึกษานี้ เป็นจำนวนรวมของข้อบกพร่อง รหัส C (Corrective action request, CAR) และข้อสังเกต รหัส O (Observation) ข้อมูลที่ได้รับจากการตรวจประเมินตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025: 2005 ในช่วงปี พ.ศ. 2559-2560 ถูกนำมาปรับให้เป็นไปตาม ISO/IEC 17025: 2017 ก่อนนำมาวิเคราะห์ในภาพรวม โดยพบว่าข้อกำหนดที่ถูกเพิ่มเติมเข้ามาใหม่ คือ เรื่องความเป็นกลาง การรักษาความลับ และการปฏิบัติการเพื่อการจัดการความเสี่ยงมีแนวโน้มลดลง และไม่มีผลกระทบต่อการเกิดสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของหน่วยงานในช่วงเวลาดังกล่าว ดังแสดงในตารางที่ 4 อาจเพราะยังเป็นการตรวจประเมินในช่วงแรกหลังการเปลี่ยนผ่านระบบ จึงยังไม่เห็นแนวโน้มปัญหาที่ชัดเจน ประกอบกับข้อกำหนดดังกล่าวห้องปฏิบัติการได้มีการดำเนินการควบคุมและกำกับอยู่ก่อนแล้วภายใต้ข้อกำหนดเรื่องการป้องกัน (Preventive action) ตามข้อกำหนดเดิม

สิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่พบสูงสุด (แผนภูมิพาเรโต) 10 อันดับแรก ของทั้งห้องปฏิบัติการที่อยู่ภายใต้มาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 และมาตรฐานสากล ISO 15189 สัดส่วนการเกิดสะสมรวมมากกว่าร้อยละ 80 มีสาเหตุสอดคล้องกัน 5 เรื่อง เรียงตามลำดับความถี่จากมากไปน้อย คือ กระบวนการทดสอบ เครื่องมือ การสร้างความมั่นใจในคุณภาพผลการทดสอบ การควบคุมเอกสาร และการรายงานผล แนวทางการป้องกันการเกิดซ้ำอาจดำเนินการในภาพรวมของหน่วยงาน ด้วยการจัดทบทวนให้ความรู้ และสร้างความตระหนักแก่บุคลากรในเรื่องที่เป็นปัญหาร่วมกันดังกล่าวก่อน อย่างไรก็ตามปัญหาที่พบอีกร้อยละ 20 ยังคงมีความสำคัญที่อาจส่งผลกระทบต่อความถูกต้องของรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ ซึ่งต้องพิจารณาเป็นรายกรณีไป

สิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของทั้งสองมาตรฐาน 5 อันดับแรก คือ กระบวนการทดสอบ เครื่องมือ การสร้างความมั่นใจในคุณภาพผลการทดสอบ การควบคุมเอกสาร และการรายงานผล มีความสอดคล้องกับผลการศึกษาเรื่องข้อกำหนดด้านกระบวนการของห้องปฏิบัติการทดสอบ และสอบเทียบ 500 แห่ง ในประเทศบราซิล[11] นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับผลการศึกษาของห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ของ The Mater Misericordiae University Hospital

(MMUH) เมืองดับลิน ประเทศไอร์แลนด์[12] และห้องปฏิบัติกาทางการแพทย์และสาธารณสุข ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 6 ชลบุรี ประเทศไทย[13] นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับผลการศึกษาเรื่อง แนวโน้มข้อบกพร่องจากการตรวจประเมินรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการทดสอบด้านสาธารณสุขของหน่วยงานภาครัฐและเอกชนที่ให้บริการทดสอบสาธารณะตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025: 2005 ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2554[14] พบว่าข้อกำหนดด้านวิชาการข้อ 5.4 เกี่ยวกับวิธีการทดสอบ เป็นข้อบกพร่องที่พบมากที่สุดเป็นอันดับแรก โดยมีแนวโน้มเป็นแบบออกข้าง

จากข้างต้นเห็นได้ชัดว่า ข้อกำหนดเรื่องวิธีการทดสอบ (Test method) มีความสำคัญมากทั้งกับห้องปฏิบัติการทดสอบ และห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ ซึ่งส่งผลต่อความถูกต้องของรายงานผลการตรวจวิเคราะห์โดยตรง หน่วยงานที่ต้องการขอรับรองความสามารถตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025 และ/หรือ ISO 15189 ควรสร้างความตระหนักและให้ความรู้เรื่องข้อกำหนดที่เกี่ยวกับวิธีการทดสอบแก่บุคลากร โดยอาจกำหนดเป็นหลักสูตรไว้ในมาตรฐานการพัฒนาบุคลากรใหม่ นอกจากนี้หากมีการออกแบบการจัดเก็บข้อมูลสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดให้ละเอียดมากขึ้น จะช่วยให้สามารถวิเคราะห์ปัญหาในมิติอื่นได้ อาทิ ปัญหานั้นพบในรายการทดสอบเดิม หรือพบในรายการทดสอบใหม่ มีความสัมพันธ์กับผู้ตรวจประเมินหรือห้องปฏิบัติการใดหรือไม่ หรือมีเทคนิคการแก้ไขปัญหาอย่างไร เป็นต้น และจากการวิเคราะห์แนวโน้มของปัญหาที่พบมีลักษณะกราฟเป็นแบบออกข้าง หมายถึง สิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่พบ ไม่ได้เกิดจากปัญหาเชิงระบบ (Systematic cause) ไม่อาจคาดการณ์ได้ อย่างไรก็ตาม ห้องปฏิบัติการควรวิเคราะห์ข้อมูลอย่างต่อเนื่องเพื่อเฝ้าระวังปัญหาที่มีแนวโน้มสูงขึ้น นำไปสู่การวางแผนพัฒนาอย่างต่อเนื่อง (Continuous improvement) ป้องกันการเกิดซ้ำได้อย่างเป็นระบบ มีประสิทธิภาพ

สรุป

การศึกษาสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ ได้รับจากการตรวจติดตามคุณภาพภายใน และการตรวจประเมินความสามารถห้องปฏิบัติการ ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 แยกเป็นสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดตามมาตรฐานสากล ISO/IEC 17025 รวม 233 ข้อ และตามมาตรฐานสากล ISO 15189 รวม 85 ข้อ การวิเคราะห์ด้วยแผนภูมิพาเรโต พบสัดส่วนของสิ่งที่ตรวจพบมากกว่าร้อยละ 80 และเป็นปัญหาร่วมกันของทั้งสองมาตรฐาน 5 อันดับแรก มีสาเหตุจากการปฏิบัติไม่สอดคล้องกับข้อกำหนดที่เกี่ยวกับวิธีทดสอบ เครื่องมือ การสร้างความมั่นใจในคุณภาพผลการทดสอบ การควบคุมเอกสาร และการรายงานผล ตามลำดับ การวิเคราะห์แนวโน้มของปัญหา พบว่ามีลักษณะกราฟเป็นแบบออกข้าง ไม่มีแนวโน้มอย่างใดอย่างหนึ่ง และการวิเคราะห์หาสาเหตุของการเกิดปัญหาจากหลัก 5M1E ในข้อกำหนด 5 อันดับแรก สาเหตุหลักส่วนใหญ่พบเป็นเรื่องวิธีการทดสอบ การวิเคราะห์ข้อมูลสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของห้องปฏิบัติการนี้เป็นการเฝ้าระวังปัญหา และเป็นส่วนหนึ่งของการจัดการความเสี่ยงและการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณบุคลากรของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือ ร่วมแรงร่วมใจในการดำเนินงานด้านระบบคุณภาพห้องปฏิบัติการของหน่วยงานเป็นประจำทุกปี

เอกสารอ้างอิง

1. กฎกระทรวงแบ่งส่วนราชการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2552. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 126 ตอนที่ 98 ก (วันที่ 28 ธันวาคม 2552). หน้า 70.

2. สำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ. นโยบายการรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการทดสอบด้านการแพทย์และสาธารณสุข รหัส R 07 15 001. แก้ไขครั้งที่ 21. นนทบุรี: สำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์; 2564.
3. ISO 19011:2018. Guidelines for auditing management systems. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2018.
4. สุธน วงษ์ชีรี, บรรณาธิการ. สธ 15189:2556 แนวทางการพัฒนาคุณภาพและความสามารถสู่ระดับสากล. นนทบุรี: สำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์; 2561.
5. ISO 15189:2012. Medical laboratory-requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2012.
6. ISO/IEC 17025:2005. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2005.
7. ISO/IEC 17025:2017. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2017.
8. PECB. ISO/IEC 17025:2017 - general requirements for the competence of testing and calibration laboratories. [online]. 2018; [cited 2020 Sep 21]; [17 screens]. Available from: URL: https://pecb.com/whitepaper/isoiec-170252017---general-requirements-for-the-competence-of-testing-and-calibration-laboratories.
9. Banerjee R. Comparitive review of 17025 2017 2005. [online]. 2019; [cited 2020 Sep 21]; [35 screens]. Available from: URL: https://www.researchgate.net/publication/333843905.
10. สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม. ข้อแนะนำประกอบการตรวจประเมินตาม มอก. 17025-2561. กรุงเทพฯ: สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม กระทรวงอุตสาหกรรม; 2562.
11. Pizzolato M, de Brito Nagel F, Albano FM. An analysis of ISO/IEC 17025 nonconformities reported for audits in Brazil. NCSLI Measure J Meas Sci 2015; 10(2): 66-74.
12. Green AD, Kavanagh-Wright L, Lee GR. Investigation of the long-term yield of auditing for conformity with the ISO 15189:2012 quality standard in a hospital pathology laboratory. Pract Lab Med 2020; 20: e00159. (6 pages).
13. นิตยา เพียรทรัพย์, วรนัตร พิรุณรักษ์, บุษบง สุจเร, ศรัณยพร กิจไชยา, วันนพ สุนันท์รุ่งอังคณา, วัชรชัย รุจิโรจน์กุล. การศึกษาข้อบกพร่องที่ได้รับจากการตรวจประเมินเพื่อรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการ. ว เทคนิคการแพทย์ 2553; 38(3): 3464-74.
14. เสาวนีย์ อารมย์สุข, ชมไฉไล สินธุสาร, อรัญ ทนันขัติ, สุวรรณา จารุนุช. แนวโน้มข้อบกพร่องจากการตรวจประเมินรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการทดสอบด้านสาธารณสุข ของหน่วยงานภาครัฐและเอกชนที่ให้บริการทดสอบสาธารณะตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025:2005 ระหว่างปี พ.ศ. 2551-พ.ศ. 2554. ว วิจัยราชภัฏเชียงใหม่ 2556; 14(2): 1-14.

Study of Nonconformities According to ISO/IEC 17205 and ISO 15189 from Auditing in Regional Medical Science Center 3 Nakhonsawan, 2016-2020

Parichat Kanyaboon and Lomsalai Wongchanta
Regional Medical Sciences Center 3, Nakhonsawan, Department of Medical Sciences, Amphoe Muang, Nakhonsawan 60000, Thailand

ABSTRACT Internal audit and evaluation on laboratory capacity by external auditors are important parts of surveillance, monitoring and evaluation process of laboratory quality. The objective of this study was to explore the weaknesses and challenges of the nonconformities (NCs) of the Regional Medical Science Center 3 Nakhonsawan. The evaluation was conducted by gathering information on the NCs of 5 laboratories between 2016 and 2020. Data were classified according to ISO/IEC 17025 and ISO 15189 requirements, and then were analyzed and reported as percentage, frequency and the causes of challenges. There were 318 NCs obtained from 5 laboratories performing 777 tests. Among these, 233 NCs did not comply with the ISO/IEC 17025 standard and 85 NCs also did not comply with the ISO 15189 standard. We found that over 80% of the top five common challenges in ISO/IEC 17025 and the ISO 15189 were about testing methods, equipment, ensuring the validity of result, document control and reporting of results, respectively. Analysis of the causes regarding the 5M1E among the top five challenges showed that the testing method was the most common problem. The government authority should provide the knowledge and raise awareness among staff members in laboratories. In addition, the laboratories should further analyze the NCs data continuously. This can be performed by using more comprehensive data collection that cover other dimensions related to surveillance programs, which are essential parts of risk management of laboratories and continuous improvement planning.

Keywords: ISO/IEC 17025, ISO 15189, Nonconformities (NCs)

การพัฒนาระบบการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

เอกลักษณ์ สงแทน กนิษฐา ภูวนาถนรานุบาล และพันธวิทย์ นทกุล
สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

บทคัดย่อ สถาบันชีววัตถุ ได้พัฒนาแนวทางปฏิบัติในการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่กำหนดแนวทางไว้อย่างเป็นระบบ โดยนำเข้าสู่ระบบคุณภาพที่มีการกำหนดรหัส รูปแบบ ขั้นตอนของการจัดทำแผน และรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี ทำให้มีการดำเนินงานไปในรูปแบบเดียวกัน สามารถควบคุมขั้นตอนก่อนและหลังการตรวจสอบความถูกต้องวิธีวิเคราะห์และเป็นมาตรฐานที่สามารถสอบกลับได้ ด้วยผลจากการพัฒนาระบบการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์จนได้วิธีปฏิบัติที่ดี และนำมาใช้พัฒนาวิธีวิเคราะห์ได้ เป็นระยะ 14 ปีที่ผ่านมา ทำให้สถาบันชีววัตถุมีหลักฐานทางวิชาการที่ป้องกันความผิดพลาดจากการวิเคราะห์ด้วยวิธีที่ไม่เหมาะสมที่ใช้ตัดสินคุณภาพ มั่นใจในการไม่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ที่รับผิดชอบที่มีคุณภาพไม่เหมาะสม ช่วยในการสื่อสารให้เข้าใจตรงกันระหว่างสถาบันชีววัตถุที่เป็นหน่วยงานกลางของประเทศในการควบคุมคุณภาพชีววัตถุที่ใช้ในประเทศกับผู้ผลิต ผู้นำเข้าชีววัตถุ และยังรวมไปถึงการสื่อสารระหว่างผู้ประเมินและผู้รับการตรวจประเมินความสามารถทางวิชาการของห้องปฏิบัติการ

คำสำคัญ: การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์, การทวนสอบความใช้ได้ของวิธีวิเคราะห์, วิธีวิเคราะห์

Corresponding author E-mail: ekalak.s@dmsc.mail.go.th

Received: 9 October 2020 *Revised:* 3 April 2021 *Accepted:* 23 April 2021

บทนำ

ความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์เป็นปัจจัยสำคัญที่ห้องปฏิบัติการจะพิจารณานำวิธีมาใช้ตรวจรับรองคุณภาพผลิตภัณฑ์สุขภาพต่าง ๆ เช่น ยา วัคซีน เป็นต้น ด้วยผลการวิเคราะห์จะนำไปตัดสินคุณภาพเพื่อปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สุขภาพเหล่านั้น การตรวจความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์เป็นหัวข้อสำคัญที่กำหนดไว้ในตำรายาและระบบคุณภาพ เช่น ตำรายาของสหรัฐอเมริกา (USP) ISO/IEC 17025:2017 และ ISO 17034:2016[1, 2, 3] เป็นต้น รวมทั้งกำหนดไว้ในการควบคุมกำกับจากภาครัฐ ที่กำหนดให้ผู้ผลิตแสดงข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีในการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ เพื่อให้มั่นใจว่าวิธีที่ใช้เหมาะสมกับการตรวจผลิตภัณฑ์สุขภาพนั้น ๆ ไม่ว่าวิธีเหล่านั้นจะเป็นวิธีมาตรฐานที่บันทึกไว้และเป็นที่ยอมรับในระดับสากล (compendial) เช่น ตำรายา เอกสารทางวิชาการขององค์การอนามัยโลก เป็นต้น ต้องผ่านการทวนสอบความถูกต้อง (method verification) หรืออาจเป็นวิธีที่ไม่ใช่วิธีมาตรฐาน (non-compendial) ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง (method validation) ตามแนวทางสากล[4, 5, 6] ดังนั้นก่อนนำวิธีวิเคราะห์ใด ๆ ไปใช้ ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี หัวใจสำคัญ คือ การวิเคราะห์ปัจจัย (parameters) ที่แสดงถึงความสามารถของวิธี (method performance)[6] ที่จะให้ผลวิเคราะห์ที่ถูกต้องเชื่อถือได้ ซึ่งเป็นการดำเนินการอย่างเป็นขั้นตอนและแปลผลทางสถิติอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการและการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์นี้ถูกนำมาประเมินความสามารถทางวิชาการของห้องปฏิบัติการในระบบคุณภาพด้วย[7]

ด้วยความสำคัญของการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ จึงมีตำราและคู่มือที่ให้ความรู้ คำแนะนำในการเลือกปัจจัยเพื่อศึกษาตามชนิดของวิธีวิเคราะห์[6] ในขณะที่การให้ได้มาซึ่งวิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสมเป็นกิจกรรมที่กำหนดไว้ในระบบคุณภาพของห้องปฏิบัติการ ซึ่งต้องบันทึกเป็นเอกสารเพื่อการขอรับรองในระบบคุณภาพต่าง ๆ ของหน่วยงาน จากการเข้าร่วมในคณะตรวจประเมินของสำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ พบว่ามีการพัฒนาวิธีในห้องปฏิบัติการในกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งมีการปฏิบัติที่แตกต่างกัน บุคลากรไม่ทราบจะเริ่มต้นอย่างไร ไม่ทราบแนวทางปฏิบัติที่เหมาะสม และยังไม่เป็นระบบ เช่น ไม่จัดทำเป็นเอกสารในระบบคุณภาพ เป็นต้น อย่างไรก็ตามไม่พบแนวทางที่แนะนำขั้นตอนการปฏิบัติเพื่อการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์อย่างเป็นระบบในเอกสารตำราใด ๆ

จากประสบการณ์ของบุคลากรของสถาบันชีววัตถุที่ได้รับการอบรมจากต่างประเทศ และมีโอกาสร่วมในทีมตรวจประเมินระบบคุณภาพขององค์การอนามัยโลก และ Good Manufacturing Practice (GMP) จึงได้นำประสบการณ์เหล่านั้นมาประยุกต์ใช้และพัฒนาระบบการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการสถาบันชีววัตถุให้บุคลากรปฏิบัติให้อย่างสอดคล้องกัน โดยได้ดำเนินการอย่างเป็นระบบตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 จนถึงปัจจุบัน และพบว่าเป็นการปฏิบัติที่ดี สามารถสร้างความเชื่อมั่นและยอมรับในการตรวจประเมินทั้งจากทีมตรวจประเมินในระดับประเทศ ภูมิภาค และสากล ดังนั้นคณะผู้เขียนจึงได้จัดทำบทความนี้เพื่อนำเสนอระบบการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่เป็นแนวทางปฏิบัติที่ดี (best practice) เพื่อเป็นแนวทางให้ห้องปฏิบัติการอื่นนำมาปรับใช้และเป็นไปตามระบบคุณภาพ ซึ่งเนื้อหาในบทความนี้จะไม่ครอบคลุมถึงการเลือกปัจจัยที่นำมาใช้ตรวจสอบความถูกต้องและค่าสถิติสำหรับการแปลผล

วิธีการ

การดำเนินงานนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลเชิงคุณภาพแบบรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) จากผลการดำเนินงานของห้องปฏิบัติการในการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์วัคซีน ผลิตภัณฑ์จากพลาสมาและน้ำยาวินิจฉัยโรคติดต่อทางเลือด ผลิตภัณฑ์เทคโนโลยีชีวภาพเพื่อการรักษา และชีววัตถุอื่น ๆ ในสถาบันชีววัตถุ ช่วงเวลาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 ถึงปัจจุบัน รวม 14 ปีที่ผ่านมานั้น ส่วนใหญ่นำวิธีวิเคราะห์เชิงคุณภาพและปริมาณ จากตำรายาสากล/

องค์การอนามัยโลก มาทวนสอบตามหลักเกณฑ์ของ International Conference on Harmonization (ICH) และข้อกำหนด ISO/IEC 17025 โดยแนวทางดำเนินงานที่ได้มาซึ่งความสำเร็จจากการดำเนินการอย่างเป็นระบบสากล ดังแสดงในภาพที่ 1 รายละเอียด ดังนี้

1. การพิจารณาความจำเป็นที่ต้องมีวิธีวิเคราะห์ใหม่ ซึ่งต้องกำหนดผู้รับผิดชอบเพื่อดำเนินการ

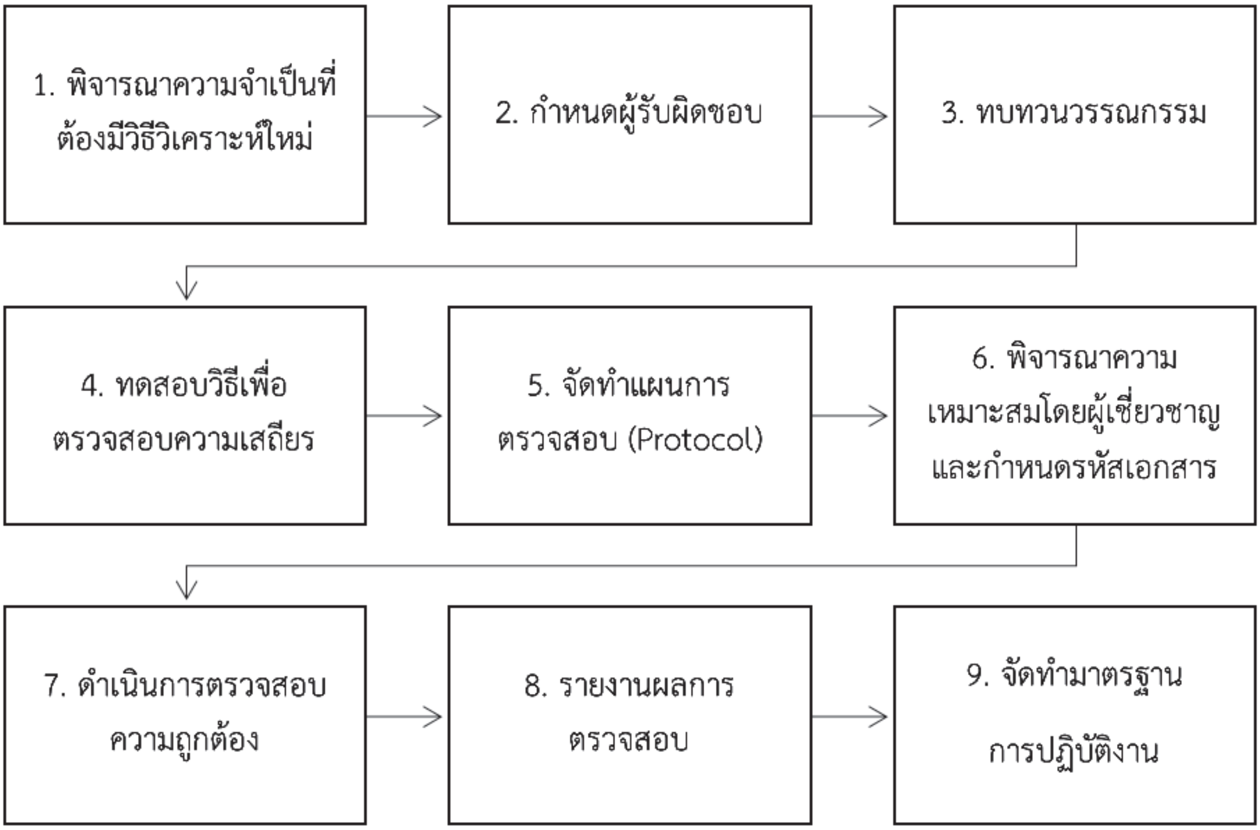
2. ทบทวนวรรณกรรมมีข้อมูลเกี่ยวข้องกับวิธีวิเคราะห์เพื่อเลือกวิธีเบื้องต้นที่เหมาะกับการนำมาใช้ในตัวอย่างที่จะตรวจวิเคราะห์

3. ทดลองวิเคราะห์ด้วยวิธีนั้นเพื่อตรวจสอบความเสถียรของวิธี และความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ เพื่อให้ได้สภาวะเบื้องต้นของวิธีนั้น ๆ และเป็นการเตรียมความพร้อมของสถานที่ วัสดุอุปกรณ์ เครื่องมือที่มีอยู่

4. เมื่อวิธีมีความเหมาะสม ผู้รับผิดชอบต้องจัดทำแผนการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (validation protocol) ตามหัวข้อดังแสดงในตารางที่ 1 โดยต้องผ่านการพิจารณาความเหมาะสมและถูกต้องตามหลักวิชาการโดยผู้เชี่ยวชาญของหน่วยงานที่แต่งตั้งเป็นผู้มีความชำนาญ และเกี่ยวข้องของวิธี ได้แก่ ด้านเคมีและชีวเคมี ด้านชีววิทยา และอื่น ๆ ตามความจำเป็น จากนั้นเสนอผู้อำนวยการเพื่ออนุมัติให้ดำเนินการ ซึ่งเอกสารดังกล่าวมีความสอดคล้องตามระบบคุณภาพ

5. ดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีในพารามิเตอร์ที่ระบุไว้ในแผนการตรวจสอบความถูกต้อง

6. จัดทำรายงานเพื่อแสดงผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี (validation report) ดังแสดงในตารางที่ 2 พิจารณาวิธีการวิเคราะห์ดังกล่าวมีความเหมาะสมต่อการนำไปใช้เป็นวิธีมาตรฐานของสถาบันเพื่อจัดทำเป็นมาตรฐานการปฏิบัติงาน (SOP) และต้องชี้แจงกรณีมีการเบี่ยงเบนไปจากแผนการตรวจสอบความถูกต้อง



ภาพที่ 1 ขั้นตอนการดำเนินงานเพื่อการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ตารางที่ 1 เนื้อหาในแผนการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

เนื้อหาที่สำคัญ	คำอธิบาย
1. จุดประสงค์ (Purpose)	ระบุจุดประสงค์และอธิบายเหตุผลความจำเป็นของการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีที่เลือกมานี้ เช่น เพื่อต้องการวิธีที่รวดเร็วสะดวกมากขึ้น หรือเนื่องจากการเปลี่ยนกฎระเบียบ เป็นต้น
2. หลักการของวิธีวิเคราะห์ (Principle of test method)	อธิบายหลักการของวิธีวิเคราะห์ อาจมีภาพหรือแผนภูมิประกอบคำอธิบาย
3. เครื่องมือและวัสดุอุปกรณ์หลัก (Main materials and equipment)	ระบุเฉพาะรายการเครื่องมือ วัสดุอุปกรณ์หลักที่ใช้ รวมทั้งชนิด ยี่ห้อของสารเคมี น้ำยาทดสอบที่จำเพาะหรือจำเป็นต้องระบุ เช่น ยี่ห้อชุดทดสอบ
4. ตัวอย่างและสารมาตรฐาน (Sample and reference material)	ให้รายละเอียดเกี่ยวกับตัวอย่างที่จะนำมาศึกษา เช่น จำนวนหรือชนิดและสารมาตรฐาน
5. วิธีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี (Validation procedures)	ระบุปัจจัยที่ศึกษา และอธิบายโดยละเอียดถึงวิธีดำเนินการของแต่ละปัจจัย เกณฑ์การยอมรับผล และสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล
6. เอกสารอ้างอิง (References and applicable documents)	ระบุหมายเลขและชื่อ SOP ที่เกี่ยวข้อง ชื่อเอกสารอ้างอิง และเอกสารใด ๆ ที่เกี่ยวข้องในการจัดทำ protocol
7. รายละเอียดอื่น (Attachments	- ให้แนบวิธีวิเคราะห์ที่ได้ศึกษาสภาวะที่เหมาะสม และพร้อมสำหรับการนำมาตรวจสอบความถูกต้องโดยละเอียด - เนื้อหาอื่นที่จำเป็น นอกเหนือจากที่กำหนดไว้ใน protocol

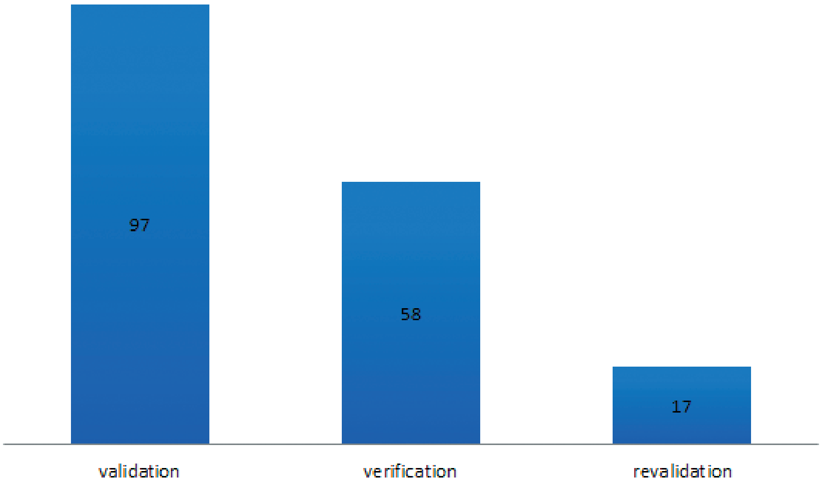
ตารางที่ 2 เนื้อหาในรายงานผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

เนื้อหาที่สำคัญ	คำอธิบาย
1. ผลการตรวจสอบความถูกต้องและวิเคราะห์ (Validation results and analysis)	สรุปผลการศึกษาความถูกต้องและวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติตามเกณฑ์ยอมรับที่กำหนดไว้ใน protocol
2. สรุปผลการศึกษา (Conclusion)	บอกถึงผลของการศึกษาว่าเป็นไปตามเกณฑ์การยอมรับและสถิติอย่างไร บอกถึงผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ว่าวิธีมีความเหมาะสมสามารถนำไปใช้ตามความต้องการได้หรือไม่ ระบุสิ่งที่ควรศึกษาต่อไป (ถ้ามี)

การอนุมัติในการศึกษาแผนและผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี จะต้องผ่านการอนุมัติตามลำดับขั้นตั้งแต่หัวหน้ากลุ่ม ผู้เชี่ยวชาญที่สถาบันแต่งตั้งขึ้น โดยเป็นผู้มีความสามารถในด้านเคมีและชีวเคมี หรือชีววิทยา ผู้จัดการคุณภาพ และผู้อำนวยการ

ผล

จากการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ของสถาบันชีววัตถุในรอบ 14 ปีที่ผ่านมา (ปี 2550-2563) มีการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี จำนวน 97 วิธี โดยมีวัตถุประสงค์การดำเนินงาน ประกอบด้วย วิธีการตรวจวิเคราะห์ความแรง การตรวจวิเคราะห์ความเป็นเอกลักษณ์และความบริสุทธิ์ การตรวจสอบคุณลักษณะและปริมาณสาร การตรวจสอบความปลอดภัยจากการปนเปื้อนเชื้อโรคและสารปนเปื้อน และการตรวจสอบเพื่อประเมินชุดน้ำยาวินิจฉัยโรคที่ติดต่อทางเลือด (In vitro diagnostic test kit) นอกจากนี้แนวทางดังกล่าวได้ขยายผลไปสู่แนวทางปฏิบัติในการทวนสอบความถูกต้องของวิธีโดยใช้ระบบเดียวกัน ส่งผลให้ดำเนินการในการทวนสอบวิธี จำนวน 58 วิธี และการตรวจสอบซ้ำ (revalidation) กรณีมีการเปลี่ยนแปลงเครื่องมือ สารเคมี หรือนักวิเคราะห์ เป็นต้น จำนวน 17 วิธี ดังแสดงในภาพที่ 2 และตารางที่ 3



ภาพที่ 2 ประเภทของวิธีวิเคราะห์ของสถาบันชีววัตถุที่ดำเนินการในระหว่างปี 2550-2563

ตารางที่ 3 ชนิดของวิธีวิเคราะห์ของสถาบันชีววัตถุที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องในระหว่างปี 2550-2563

วัตถุประสงค์การดำเนินงาน	จำนวนวิธี
1. ความแรงของชีววัตถุ	43
2. เอกลักษณ์และคุณลักษณะ	26
3. องค์ประกอบและปริมาณสาร	32
4. ความปลอดภัยและสารปนเปื้อน	17
5. เปลี่ยนเครื่องมือรุ่นใหม่	9
6. วิธีสำหรับการประเมินชุดน้ำยาวินิจฉัยโรคที่ติดต่อทางเลือด	9
รวม	**172**

หากเกิดเบี่ยงเบนไปจากแผนการตรวจสอบความถูกต้องที่กำหนดไว้ จะต้องมีการชี้แจงกรณีมีการเบี่ยงเบนไปจากแผนฯ ตัวอย่างดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ตัวอย่างการเบี่ยงเบนจากแผนการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

ประเด็นที่ขอเบี่ยงเบน	สาเหตุ
ตัวอย่างหรือสารมาตรฐาน	- ตัวอย่างหรือสารมาตรฐานปริมาณไม่เพียงพอขอลดการทำซ้ำ - เพิ่มจำนวนตัวอย่างที่นำมาทดสอบอีก 1 รุ่น เนื่องจากมีการนำเข้าเพิ่ม
การทดสอบความคงทน	ผู้ผลิตไม่สามารถทำการทดสอบร่วม คงไว้เฉพาะนักวิเคราะห์ 2 คน
การทดสอบความจำเพาะ	ในหัวข้อการทดสอบความจำเพาะ ขอเบี่ยงเบนใช้ชนิดตัวอย่างอีกชนิดหนึ่งที่มีความใกล้เคียงกับตัวอย่างจริงมากกว่าชนิดที่กำหนดไว้ในแผน
การตรวจสอบความถูกต้อง	- ใช้วิธีการทดสอบ trueness แทน spiking เนื่องจากสารมาตรฐานที่ทราบค่าแน่นอนมีปริมาณน้อย ไม่เพียงพอต่อการทดสอบแบบ spiking - ขอแก้ไข %recovery จาก 90-110% เป็น 80-120% เพื่อให้ตรงตามเอกสารอ้างอิงซึ่งให้เป็นไปตามความเข้มข้นของปริมาณสารที่จะทดสอบ

วิจารณ์

แนวทางปฏิบัติอย่างเป็นขั้นตอนในการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่ได้กำหนดแนวทางไว้อย่างเป็นระบบ โดยนำเข้าสู่ระบบคุณภาพที่มีการกำหนดรหัส รูปแบบ ขั้นตอนของการจัดทำแผน และรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีนั้น ทำให้มีการดำเนินงานไปในรูปแบบเดียวกัน สามารถควบคุมขั้นตอนก่อนและหลังการตรวจสอบความถูกต้องวิธีวิเคราะห์ และเป็นมาตรฐานที่สามารถสอบกลับได้

สำหรับขั้นตอนการศึกษาสภาวะการทดสอบที่เหมาะสมนั้น เนื่องจากก่อนการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี จำเป็นต้องมั่นใจว่าห้องปฏิบัติการมีความพร้อมทั้งเครื่องมือสำคัญและวัสดุอุปกรณ์ที่จำเป็น และเป็นการทดลองใช้วิธีที่เลือกมานั้นว่าสภาวะการทดสอบ เช่น อุณหภูมิ ความเข้มข้นของน้ำยา ช่วงเวลาการบ่ม มีความเหมาะสมเพียงใด ที่สำคัญ คือ วิธีมีความเสถียรเพียงพอที่จะนำมาตรวจสอบความถูกต้องของวิธีเพื่อใช้เป็นวิธีมาตรฐานต่อไป หากพบว่าไม่เหมาะสมและนำไปใช้ จะทำให้ต้องเสียทรัพยากรและเวลาในการทดสอบ ซึ่งหลายครั้งพบว่าการไม่ทดสอบสภาวะของวิธีก่อน แม้นำไปตรวจสอบความถูกต้องแล้วและมีค่าสถิติที่ดี แต่เมื่อนำไปใช้ทดสอบตัวอย่างผลิตภัณฑ์สุขภาพจริงกลับได้ค่าไม่ถูกต้อง ดังนั้นในแนวทางปฏิบัติขั้นตอนนี้จึงมีความสำคัญ

เมื่อสามารถคัดเลือกได้วิธีที่มั่นใจว่าเหมาะสมต่อการนำไปใช้แล้ว การจัดทำแผนการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีจะเป็นกรอบแนวทางการตรวจสอบความถูกต้องซึ่งระบุถึงพารามิเตอร์ที่ต้องศึกษา ค่าสถิติ และเกณฑ์การตัดสินผลที่เหมาะสม และการกำหนดบุคลากรในหน่วยงานที่มีประสบการณ์และเชี่ยวชาญในเทคนิคเหล่านั้น จะช่วยให้ได้แผนการตรวจสอบถูกต้องตามหลักวิชาการ และยังเป็นเอกสารที่บันทึกไว้เป็นหลักฐานในระบบคุณภาพ เนื่องจากมีการกำหนดรหัสของเอกสาร การรับรองโดยผู้จัดการคุณภาพ และผู้บริหาร เพื่ออนุมัติให้ดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี รวมทั้งรายงานที่จัดทำขึ้นหลังเสร็จสิ้นตามแผนจะมีรหัสเอกสารกำกับเช่นกัน อย่างไรก็ตามในการดำเนินงานมีโอกาสที่จะไม่เป็นไปตามแผนที่วางไว้ด้วยสาเหตุบางประการ หากเป็นเรื่องที่ยอมรับได้รายงานผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์นั้นก็จะได้รับการรับรองในระบบคุณภาพ โดยวิธีที่ผ่านการตรวจสอบนี้จะถูกกำหนดให้เป็นวิธีมาตรฐานเพื่อใช้ตรวจและปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ จะเห็นได้ว่ามีการจัดการที่ครอบคลุมผู้เกี่ยวข้องทั้งหน่วยงานอย่างเป็นระบบ นอกจากการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์สำหรับวิธีใหม่แล้ว

ระบบการจัดการนี้ยังครอบคลุมการทวนสอบของวิธีวิเคราะห์ (method verification) เมื่อเลือกวิธีจากตำรายาต่าง ๆ และการทดสอบซ้ำ (re-validate/re-verify)

ผลจากการพัฒนาระบบการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์นี้อย่างต่อเนื่องจนได้วิธีปฏิบัติที่ดี และนำมาใช้พัฒนาวิธีวิเคราะห์ได้ 172 วิธี ในช่วงเวลา 14 ปีที่ผ่านมา ทำให้สถาบันชีววัตถุมีหลักฐานทางวิชาการที่ป้องกันความผิดพลาดจากการวิเคราะห์ด้วยวิธีที่ไม่เหมาะสมที่ใช้ตัดสินคุณภาพ มั่นใจในการไม่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ที่รับผิดชอบที่ผลิตจากโรงงานระดับโลก แต่อาจมีคุณภาพของรุ่นนั้นไม่เหมาะสม ช่วยในการสื่อสารให้เข้าใจตรงกันระหว่างสถาบันชีววัตถุที่เป็นหน่วยงานกลางของประเทศในการควบคุมคุณภาพชีววัตถุที่ใช้ในประเทศ[8] กับผู้ผลิต ผู้นำเข้าชีววัตถุ และยังรวมไปถึงการสื่อสารระหว่างผู้ประเมินและผู้รับการตรวจประเมินความสามารถทางวิชาการของห้องปฏิบัติการในระบบคุณภาพจาก WHO ISO/IEC 17025: 2017 และ ISO 17034: 2016 หรือระบบมาตรฐานสากลอื่น ๆ จากความน่าเชื่อถือนี้ ทำให้องค์การอนามัยโลกและหน่วยงานควบคุมกำกับภาครัฐอื่น ๆ เช่น บังกลาเทศ อินเดีย ขอส่งตรวจตัวอย่างเพื่อตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ เพื่อนำผลที่ได้ไปประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของชีววัตถุ

สรุป

การพัฒนาระบบการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่ห้องปฏิบัติการสถาบันชีววัตถุได้พัฒนาขึ้นนี้ เป็นระบบที่ก่อให้เกิดแนวทางปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานที่ทุกห้องปฏิบัติการ ในสถาบันชีววัตถุได้ยึดถือปฏิบัติไปในแนวทางเดียวกัน ซึ่งห้องปฏิบัติการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์สุขภาพ และห้องปฏิบัติการงานวิจัยต่าง ๆ สามารถนำระบบนี้ไปใช้ได้เพื่อให้ได้วิธีวิเคราะห์ที่เชื่อถือได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ใช้การสนับสนุนการดำเนินงานและทรัพยากรเพื่อการศึกษาครั้งนี้ และช่วยให้การดำเนินงานสำเร็จได้ด้วยดี และขอขอบคุณนางธีรนารถ จิวะไพศาลพงศ์ อดีตผู้อำนวยการสถาบันชีววัตถุ ที่ให้คำปรึกษาด้านวิชาการ

เอกสารอ้างอิง

1. United States Pharmacopeial Convention. U.S. pharmacopeia national formulary: USP42-NF37. Rockville, Md.: United States Pharmacopeial Convention; 2019.
2. ISO/IEC 17025:2017. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. 3rd ed. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2017.
3. ISO 17034:2016. General requirements for the competence of reference material producers. 2nd ed. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2016.
4. Ho K, Afssaps F. Control of biological. [online]. 2011; [cited 2021 Feb 8]; [29 screens]. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107827.pdf.

5. Food and Drug Administration. Analytical procedures and methods validation for drugs and biologics: guidance for industry. [online]. 2015; [cited 2020 May 5]; [18 screens]. Available from: URL: https://www.fda.gov/media/87801/download.
6. International Conference on Harmonization (ICH). ICH Q2(R1) Validation of analytical procedures: text and methodology. [online]. 2005; [cited 2020 May 5]; [17 screens]. Available from: URL: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Q2(R1).pdf.
7. World Health Organization. Guidelines on validation – appendix 4: analytical method validation. [online]. 2016; [cited 2020 May 5]; [11 screens]. Available from: URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Guideline_Validation_AnalyticalMethod-ValidationQAS16-671.pdf?ua=1.
8. กฎกระทรวงแบ่งส่วนราชการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2552. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 126 ตอนที่ 98 ก (วันที่ 28 ธันวาคม 2552). หน้า 70.

Development of the System for Validation of Testing Methods

Ekalak Songtan Kanitta Phuwanartnaranubarn and Puntawit Natakul

Institute of Biological Products, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000, Thailand

ABSTRACT The Institute of Biological Products (IBP) has developed a guideline for method validation of testing methods which is imposed systemic direction into quality system creating codes, format, protocol of planning and report of method validation of testing. Therefore, there is the same operation that can control pre-and post-steps of method validation of testing, and it can also be the standard for traceability. As a result, the IBP has good standard operating procedures implemented for method validation of testing. The system has been developed for 14 years, thus the IBP has academic evidences that can prevent errors of testing with inappropriate methods for decision making of product quality that the disqualified products will not be released. The system will support the communication of the IBP which is the National Control Laboratory for controlling biological products and stakeholders, such as manufacturer and importer to understand correctly for all topics. Also, it can be useful for communication between auditors and auditees in laboratory competency assessment.

Keywords: Method validation, Method verification, Testing method

ใบสมัครเป็นสมาชิก
วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ชื่อ...

ที่อยู่...

อาชีพ..

โทรศัพท์...

ต้องการรับ วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เวลา 1 ปี (4 ฉบับ) เป็นเงิน 200.- บาท

ตั้งแต่ปี...

พร้อมนี้ได้ส่ง ☐ ธนาณัติ ☐ ตั๋วแลกเงินไปรษณีย์ ☐ เงินสด

สั่งจ่าย **นางสาวน้ำฝน น้อยประเสริฐ**
ห้องสมุดกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ซอยโรงพยาบาลบำราศนราดูร ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000
โทร. 0-2589-9850-8 ต่อ 99339
E-mail...

สั่งจ่าย ปณฝ. กระทรวงสาธารณสุข รหัสไปรษณีย์ 11000

THE BULLETIN OF THE DEPARTMENT OF MEDICAL SCIENCES

The Bulletin of the Department of Medical Sciences is an official publication of the Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. It is devoted to the dissemination of knowledge concerning medical sciences and the facilitation of co-operation among scientists.

Owner	Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health	
Administrative Advisor	Supakit Sirilak	Phichet Banyati
	Ballang Uppapong	Piya Sirilak
Technical Advisor	Pimjai Naigowit	Sumol Pavitranon
	Panadda Silva	Duanthanorm Promkhatkaew
	Busarawan Sriwanthana	
Editor	Apiwat Tawatsin	
Assistant Editor	Prapai Wongsinkongman	Benjawan Phetsuksiri
	Siripakorn Sangkitporn	
Editorial Board	Pilaipan Puthavathana	Siriraj Hospital, Mahidol University
	Prasert Auewarakul	Siriraj Hospital, Mahidol University
	Danai Tiwawech	Naresuan University
	Suwanna Charunut	Huachiew Chalermprakiet University
	Salakchit Chutipongvivate	The Association of Medical Technologists of Thailand
	Padet Siriyasatien	Chulalongkorn University
	Pornpimol Kongtip	Mahidol University
	Srisurang Tantimavanich	Mahidol University
	Sunee Sirivichayakul	Chulalongkorn University
	Nuanchawee Wetprasit	Ramkhamhaeng University
	Chanitra Thuwajit	Mahidol University
	Pintip Pongpech	Retired Government official
	Usavadee Thavara	Retired Government official
	Suthon Vongsheree	Retired Government official
	Wichuda Jariyapan	Retired Government official
	Supanee Duangteraprecha	Retired Government official
	Piyada Wangroongsarb	Department of Medical Sciences
	Wantana Paveenkittiporn	Department of Medical Sciences
Administration	Numfon Noiprasert	Department of Medical Sciences
	Prasan Julwong	Department of Medical Sciences
	Aphimon Jiraphongsathorn	Department of Medical Sciences
	Navy Srivarom	Department of Medical Sciences

Subscription Rate The Bulletin of the Department of Medical Sciences is published quarterly. Annual subscription rate is ฿ 200.00 for domestic and US.$ 50.00 for all other countries.

Office Department of Medical Sciences
88/7 Soi Tiwanond 14, Tiwanond Rd., Nonthaburi 11000, Thailand.
Tel. 0-2951-0000 Fax: 0-2951-1297

Printed by Thanaaroonkarnpim Co., Ltd.
457/6-7 Phra Sumen Road, Bangkok 10200
Tel. 0-2282-6033-4

กระทรวงสาธารณสุข

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

Department of Medical Sciences

เปิดใจ ใฝ่รู้ คู่คุณธรรม
นำหลักวิชาการ มาตรฐานสากล

https://bit.ly/BullDmsc