



TB Diagnosis

วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ พ.บ.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การวินิจฉัยวัณโรคให้ถูกต้องและรวดเร็วเป็นสิ่งจำเป็นในการควบคุมวัณโรคให้ได้ผล การทดสอบวัณโรคที่ดีควรจะตรวจพบวัณโรคได้ทุกรูปแบบ แยกการติดเชื้อจากการเกิดโรคได้ บอกได้ถึงการดื้อยาของเชื้อวัณโรคต่อยาทุกขนาน มีราคาถูกและใช้ได้ง่ายเพื่อจะได้นำไปใช้ได้ทุกที่ที่มีการตรวจรักษาผู้ป่วย

น่าเสียดายที่ปัจจุบันยังไม่มี การทดสอบวัณโรคใดที่มีคุณสมบัติทุกอย่างที่เราต้องการ แม้ในระยะหลังจะมีความสนใจและมีการลงทุนพัฒนาการทดสอบวัณโรคเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก

วิธีการทดสอบวัณโรคที่เคยใช้กันมานานนับร้อยปีได้แก่การย้อมเสมหะ การเพาะเชื้อวัณโรคจากเสมหะและการทดสอบทางผิวหนังด้วย tuberculin ยังใช้ได้ดี และมีประโยชน์มากจนน่าประหลาดใจ มีหลักฐานมากมายยืนยันถึงประโยชน์ของการทดสอบเหล่านี้ในสถานการณ์จริง แม้จะมีข้อจำกัดอยู่บ้าง แต่หากนำมาใช้อย่างเหมาะสม การทดสอบทั้ง 3 วิธีนี้ จะช่วยในการควบคุมวัณโรคได้อย่างดีและคุ้มค่า

ภาพรังสีทรวงอกมีประโยชน์มากในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอด แต่มีข้อจำกัดเมื่อนำมาใช้วินิจฉัยวัณโรคเนื่องจากมีความไวและความจำเพาะต่ำ นอกจากนี้ยังมีความเห็นที่แตกต่างกันระหว่างผู้อ่านฟิล์มแต่ละคนหรือคนเดียวกันแต่คนละเวลาได้บ่อย ๆ จึงไม่ไหววินิจฉัยวัณโรคจากภาพรังสีทรวงอกเพียงอย่างเดียว

ขณะนี้การทดสอบวัณโรคใหม่ ๆ มาให้ใช้มากมาย การทดสอบบางอย่าง เช่น Interferon Gamma Release Assays ได้รับการพิสูจน์ว่ามีข้อดีเหนือกว่าการทดสอบผิวหนังโดย tuberculin เนื่องจากมีความจำเพาะสูงกว่าและความจำเพาะไม่ลดลงแม้ในผู้ที่เคยได้รับวัคซีน BCG จึงน่าจะมีความประโยชน์มากกว่า TST ในบางสถานการณ์ แต่สำหรับการทดสอบอื่น ๆ เช่น Nucleic Acid Amplification Tests, mycobacterial virulence factor assays หรือ skin patch test ยังไม่มีหลักฐานว่ามีประโยชน์จริง

องค์การอนามัยโลกได้แนะนำว่าในการพัฒนาการวินิจฉัยวัณโรคในระยะสั้นควรมุ่งไปที่การเพิ่มประสิทธิภาพของการตรวจเสมหะ โดยการกรองหรือฟอกเสมหะก่อนนำมาย้อม, การใช้ fluorescence microscopy ให้มากขึ้น ขยายการเพาะเชื้อวัณโรค โดยใช้ liquid media และการใช้ line probe assay เพื่อวินิจฉัยวัณโรคดื้อ rifampicin ให้ได้เร็วขึ้นในพื้นที่ที่มีเชื้อวัณโรคดื้อยาสูง

การควบคุมวัณโรคให้ได้ผล จะต้องเริ่มจากการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง แม่นยำและรวดเร็วทันการ โดยเฉพาะในผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีเชื้อออกมาในเสมหะ เพื่อลดการแพร่เชื้อสู่ผู้อื่น¹⁻²

สาเหตุสำคัญที่ทำให้การวินิจฉัยวัณโรคให้ได้รวดเร็ว และถูกต้องเป็นสิ่งที่ทำได้ยากเนื่องจาก

1. ปัจจัยด้านผู้ป่วย

วัณโรคเป็นโรคที่เมื่อกำเริบมักค่อยเป็นค่อยไป อาการในระยะแรกไม่มากและไม่รุนแรง ผู้ป่วยจึงมักจะรอนจนเป็นมากขึ้นจริง ๆ กว่าจะไปรับการตรวจรักษา ผู้ป่วยวัณโรคที่ผลการตรวจเสมหะเป็นบวก ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเฉลี่ยแล้วจะมีอาการมานานกว่า 2 เดือนก่อนพบแพทย์ครั้งแรก

2. ปัจจัยด้านแพทย์

วัณโรคเป็นโรคที่ไม่มีอาการจำเพาะ แม้ผู้ป่วยส่วนมากจะมีอาการไอ แต่ผู้ป่วยที่มีอาการไอเรื้อรังส่วนมากจะไม่ได้เป็นวัณโรค แพทย์จึงมักไม่นึกถึงวัณโรคในการตรวจรักษาผู้ป่วยครั้งแรก ต่อเมื่อลองรักษาโรคที่ทำให้ไอเรื้อรังอื่น ๆ เช่น หลอดลมอักเสบ โรคภูมิแพ้ โรคกรดไหลย้อน และอื่น ๆ แล้วผู้ป่วยยังไม่ดีขึ้น จึงจะนึกถึงและตรวจหาวัณโรคที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ผู้ป่วยวัณโรคที่เสมหะพบเชื้อจะมาพบแพทย์โดยเฉลี่ย 4 ครั้ง และใช้เวลา 2 เดือนก่อนจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค

3. ปัจจัยด้านการวินิจฉัย

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการตรวจหาวัณโรคใด ๆ ที่มีความแม่นยำ มีความไวและความจำเพาะสูง ทำได้ง่าย ได้ผลเร็วและราคาไม่แพง ไม่เหมือนการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อวินิจฉัยโรคเบาหวาน หรือการตรวจ HIV antibody เพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวี แพทย์จึงมักใช้เวลาในการตรวจวินิจฉัยอีกระยะหนึ่ง ทำให้เริ่มการรักษาล่าช้าไปอีก

4. ปัจจัยด้านการบริหารจัดการ

เมื่อการตรวจวินิจฉัย ไม่ว่าจะเป็นการย้อมหรือเพาะเชื้อจากเสมหะ หรือการตรวจชิ้นเนื้อให้ผลบวก กว่าที่ข้อมูลนี้จะไปถึงแพทย์ และผู้ป่วยได้รับการรักษาก็จะต้องใช้เวลาอีกระยะหนึ่ง ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยนอกจะได้รับยารักษาวัณโรคหลังจากห้องปฏิบัติการรายงานผลเสมหะเป็นบวก 11 วัน

การแก้ไขปัญหาการวินิจฉัยวัณโรคล่าช้า

1. ด้านผู้ป่วย

ให้ข้อมูลกับประชาชนทั่วไปโดยผ่านทางสื่อมวลชน ทั้งหนังสือพิมพ์ วิทยุ โทรทัศน์ โรงเรียน สถานพยาบาล การจัดนิทรรศการ ฯลฯ ให้รู้ว่หากมีอาการไอนานเกิน 2-3 สัปดาห์อาจเป็นวัณโรค ควรไปปรึกษาแพทย์

2. ด้านแพทย์

สอนให้เรียนรู้ตั้งแต่เป็นนักศึกษาแพทย์ แพทย์ฝึกหัด จนเมื่อจบการศึกษาแล้วว่าในการตรวจรักษาผู้ป่วยควรซักถามถึงอาการไอ และหากผู้ป่วยมีอาการไอนานกว่า 2 สัปดาห์ ควรต้องนึกถึงและตรวจหาวัณโรค และให้มีความรู้ในการเลือกการตรวจหาวัณโรคได้อย่างถูกต้องเหมาะสมและคุ้มค่า และแปลผลการทดสอบได้อย่างถูกต้อง

3. ด้านการตรวจวินิจฉัย

พัฒนาห้องปฏิบัติการในการตรวจหาวัณโรค ผูกอบรมเจ้าหน้าที่ ปรับปรุงมาตรฐาน มีการบริหารจัดการที่ดีเพื่อการส่งสิ่งส่งตรวจไปตรวจเพิ่มเติมโดยเครื่องมือที่ซับซ้อนและโดยเจ้าหน้าที่ผู้เชี่ยวชาญเมื่อมีความจำเป็น

วิธีวินิจฉัยวัณโรคที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้³

- ตรวจพบวัณโรคได้ทุกรูปแบบ อย่างถูกต้องและรวดเร็ว
- บอกได้ถึงการติดต่อยารักษาวัณโรคทั้งต่อยาหลักและยารอง
- ใช้ง่าย เพื่อที่จะนำไปใช้ที่จุดรักษาผู้ป่วยวัณโรคโดยตรง

ในปัจจุบันแม้จะยังไม่มีวิธีวินิจฉัยวัณโรคใดที่มีคุณสมบัติครบทั้ง 3 ข้อ แต่ได้มีความสนใจในการเร่งพัฒนาวิธีวินิจฉัยวัณโรคโดยอาศัยความก้าวหน้าด้านเครื่องมือ การออกแบบและความรู้ด้าน molecular biology เพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก⁴⁻⁵ มีการทดสอบวิธีวินิจฉัยใหม่ ๆ มากมาย ซึ่งอาจจะนำมาใช้จริงได้ในเร็ว ๆ นี้ และจะช่วยให้สถานการณ์วัณโรคดีขึ้น

การพัฒนาวิธีการวินิจฉัยวัณโรคได้รับการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลกซึ่งได้ประกาศนโยบายและคำแนะนำเพื่อชี้แนะการพัฒนา และยังมี Stop TB Partnership ซึ่งเป็นองค์การระดับโลกที่มุ่งจะกำจัดวัณโรค โดยประสานงานกับ

Foundation for Innovative New Diagnostic (FIND) ซึ่งเป็นองค์การการกุศลอิสระที่ประสานสถาบันวิจัย บริษัทเอกชน และองค์การของรัฐเพื่อพัฒนาวิธีวินิจฉัยโรคที่เกิดจากความยากจนในประเทศกำลังพัฒนา โดยเฉพาะวัณโรค ที่รวดเร็ว แม่นยำ และราคาไม่แพงที่นำมาใช้ได้จริงโดยทั่วไป⁶⁻⁷

ความสนใจในการพัฒนา new TB diagnostics นี้ได้รับความสนใจและสนับสนุนจากหลายฝ่าย เช่น มูลนิธิ Bill Gates ได้บริจาคเงิน 30 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ เพื่อการนี้ บริษัทเอกชนต่าง ๆ เริ่มเห็นว่าวิธีการวินิจฉัยวัณโรคเป็นตลาดใหญ่น่าลงทุน เพราะองค์การอนามัยโลกมีข้อมูลว่าทั่วโลกมีการใช้เงินเพื่อการตรวจวินิจฉัยวัณโรคมากกว่าปีละหนึ่งพันล้านเหรียญสหรัฐฯ ในขณะที่ค่าใช้จ่ายในการรักษาวัณโรคเพียง 300 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ ต่อปีเท่านั้น ค่าใช้จ่ายในการพัฒนาการทดสอบใหม่ ๆ หรือปรับปรุงการทดสอบที่มีอยู่เดิมให้ดีขึ้นก็ต่ำกว่าการพัฒนาใหม่ ๆ โดยตกประมาณ 1-10 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ เทียบกับมากกว่า 100 ล้านดอลลาร์⁸ ในการพัฒนาใหม่

บทความนี้จะกล่าวถึงวิธีการวินิจฉัยวัณโรคที่ใช้อยู่ปัจจุบันและวิธีที่อาจจะมีการใช้ในเร็ว ๆ นี้ โดยจะพูดถึงประโยชน์ ข้อจำกัด และความคุ้มค่า เพื่อผู้ที่ทำงานเกี่ยวข้องกับควบคุมวัณโรคจะได้เลือกใช้วิธีวินิจฉัยแต่ละวิธีได้อย่างถูกต้อง และเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยวัณโรคและสังคมโดยรวม

อาการแสดงและสิ่งตรวจพบของผู้ป่วยวัณโรค

อาการของวัณโรคในระยะแรกจะค่อยเป็นค่อยไป และไม่มีอาการเฉพาะ อาการที่พบบ่อยคือ ไข้ ซึ่งมักจะเป็นตอนบ่าย เหงื่อออกตอนกลางคืนหลังไขลด น้ำหนักลด เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย ไม่กระปรี้กระเปร่า

ต่อมาผู้ป่วยมักมีอาการไอ โดยระยะแรกจะไอแห้ง ๆ แล้วจะไอมีเสมหะขึ้น ไอเสมหะมีเลือดปน หรือไอเลือดออกมากได้ ผู้ป่วยบางคนจะมีอาการเจ็บหน้าอก ซึ่งอาจเกิดจากการไอจนเจ็บยกอกกล้ามเนื้อหน้าอก หรือจากการอักเสบของเยื่อหุ้มปอดก็ได้ ในระยะหลังอาจมีอาการหอบเหนื่อยหากลมหายใจลำบากหรือเหนื่อยในปอดมากและอาจเกิดภาวะหายใจล้มเหลวได้

การตรวจร่างกายของผู้ป่วยวัณโรคในระยะแรก อาจไม่พบสิ่งผิดปกติเลย หรืออาจฟังปอดได้ยินเสียง rales ขณะหายใจเข้าเมื่อฟังปอดบริเวณที่มีรอยโรค โดยมักจะได้ยิน

rales ชัดขึ้น หลังให้ผู้ป่วยไอแรง ๆ (post tussive rales) ในรายที่มีโพรงขนาดใหญ่ในเนื้อปอด ก็อาจได้ยินเสียง amphoric หรือ cavitory breath sounds เหนือบริเวณที่มีโพรง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการมักพบความผิดปกติเล็กน้อย อาจมีเลือดจางเล็กน้อยและมีเม็ดโลหิตขาวเพิ่มขึ้น

จะเห็นได้ว่าการวินิจฉัยวัณโรคให้ได้รวดเร็วและถูกต้องนั้น เราไม่อาจทำได้จากการดูอาการแสดง และสิ่งตรวจพบเพียงอย่างเดียวจะต้องมีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

วิธีการวินิจฉัยวัณโรคที่ใช้เป็นหลักอยู่ทั่วโลกในปัจจุบันยังคงใช้วิธีที่คิดขึ้นโดย Robert Koch แพทย์ชาวเยอรมัน ผู้ค้นพบ *Mycobacterium tuberculosis* ซึ่งเป็นสาเหตุของวัณโรค เมื่อกว่าหนึ่งศตวรรษมาแล้ว และมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก

1. Smear microscopy
2. Culture
3. Tuberculin Skin Test (TST)
4. Chest radiography

องค์การอนามัยโลกให้ข้อมูลว่า แม้จะนับเฉพาะประเทศที่มีรายได้ประชาชาติต่ำและปานกลางในแต่ละปีจะมีการตรวจเสมหะเพื่อหาเชื้อวัณโรค 66 ล้านครั้ง ถ่ายภาพรังสีทรวงอก 39 ล้านแผ่น เพาะเชื้อวัณโรค 8.5 ล้านครั้ง และมีความแตกต่างในการใช้วิธีวินิจฉัยวัณโรคในแต่ละประเทศมาก เช่น รัสเซีย อินเดีย และแอฟริกาใต้ ใช้การเพาะเชื้อวัณโรครวมแล้วเป็นร้อยละ 91 ของประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูงทั้งหมด ในขณะที่ประเทศในเอเชีย มีการถ่ายภาพรังสีทรวงอกเป็นร้อยละ 68 ของทั้งโลก

จะได้พูดถึงข้อบ่งชี้ ประโยชน์ ข้อจำกัดและความคุ้มค่าของแต่ละวิธีในการวินิจฉัยวัณโรคต่อไป โดยเริ่มจากการใช้ Chest Radiograph

ประโยชน์ของภาพรังสีทรวงอกในการวินิจฉัยวัณโรคปอด

ตั้งแต่ Wilhelm Conrad Roentgen ค้นพบเอกซเรย์ในปี พ.ศ. 2438 การนำเอกซเรย์มาใช้ในทางการแพทย์ก็ได้ปฏิวัติการวินิจฉัยวัณโรคปอดอย่างสิ้นเชิง ถือได้ว่าเป็นวิวัฒนาการทางการแพทย์ก้าวสำคัญที่สุดของมนุษยชาติ แต่

การตรวจภาพรังสีทรวงอก แม้จะมีประโยชน์อย่างมากในการวินิจฉัยวัณโรคปอด แต่ก็มีข้อจำกัด เนื่องจาก

- ไม่มีลักษณะของภาพรังสีทรวงอกใด ๆ เลยที่จำเพาะกับวัณโรค
- มีโรคปอดอื่นหลากหลายที่อาจให้ลักษณะของภาพรังสีทรวงอกเหมือนหรือคล้ายกับที่เกิดจากวัณโรค
- รอยโรคของวัณโรคปอดอาจมีลักษณะอย่างไรก็ได้ในภาพรังสีทรวงอก⁹⁻¹⁰

แพทย์ส่วนมากเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยจะเป็นวัณโรคปอดจะส่งตรวจภาพรังสีทรวงอกเป็นการตรวจอย่างแรกและมักจะเชื่อความเห็นของรังสีแพทย์ผู้อ่านฟิล์มแล้วตัดสินใจให้การรักษาวัณโรคไปเลย โดยไม่ตระหนักถึงข้อจำกัดต่าง ๆ ที่มี เช่น

Over and under-reading of chest radiography¹¹⁻¹²

มีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 50 คน เป็นรังสีแพทย์ 25 คน และออร์แพทย์ 25 คน อ่านภาพรังสีทรวงอกของนักศึกษา 15,000 คน โดยผู้เชี่ยวชาญแต่ละคนจะอ่านฟิล์ม 3,000 แผ่น ดังนั้น ฟิล์มทุก ๆ แผ่นจะได้รับการอ่านโดยผู้เชี่ยวชาญ 10 คน

หากมีผู้เชี่ยวชาญแม้เพียง 1 คน อ่านว่าฟิล์มนั้นผิดปกติ นักศึกษาผู้นั้นจะได้รับการตรวจเสมหะหา

- acid fast bacilli
- tuberculin skin test
- tomogram of the chest
- ติดตามดูอาการเป็นเวลา 4 ปี

พบว่าผู้ป่วยเป็นวัณโรคแน่นอน 249 คน เมื่อพิจารณาภาพรังสีทรวงอกของนักศึกษาทั้งหมดพบว่าผู้เชี่ยวชาญ

Under-reading (อ่านภาพรังสีทรวงอกที่ผิดปกติแน่นอนว่า ปกติ) ร้อยละ 39

Over-reading (อ่านภาพรังสีทรวงอกที่ปกติแน่นอนว่าผิดปกติ) ร้อยละ 1.2

เมื่อนำผลการอ่านฟิล์มของผู้เชี่ยวชาญที่อ่านผิดน้อยที่สุด 5 คนแรกจากทั้ง 2 กลุ่มมาวิเคราะห์ พบว่า

รังสีแพทย์ 5 คน under-read ร้อยละ 21 over-read ร้อยละ 0.5

ออร์แพทย์ 5 คน under-read ร้อยละ 26 over-read ร้อยละ 0.3

จะเห็นได้ว่า การวินิจฉัยวัณโรคปอด โดยอาศัยผลจากการตรวจภาพรังสีทรวงอกเพียงอย่างเดียวมีโอกาสที่จะผิดพลาดได้มาก โดยอาจจะละเลยผู้ป่วยวัณโรคได้ถึง ร้อยละ 21-39

สมาคมปราบวัณโรคของญี่ปุ่น ได้ทำการทดสอบให้แพทย์ 192 คน อ่านฟิล์ม 50 แผ่น¹³ โดย

ฟิล์ม 25 แผ่น เป็น confirmed tuberculosis
5 แผ่น เป็น healed tuberculosis lesions
20 แผ่น เป็น normal

ปรากฏว่า มี under-reading ร้อยละ 21.8 over-reading ร้อยละ 19.5 และไม่มีแพทย์แม้แต่คนเดียวที่อ่านฟิล์มพลาดน้อยกว่า 2 ฟิล์ม

นอกจากการอ่านฟิล์มจะมีข้อผิดพลาดทั้ง under-reading และ over-reading ได้บ่อยแล้ว ยังมีปัญหาจากการที่ผู้เชี่ยวชาญที่อ่านฟิล์มเดียวกันมีความเห็นไม่ตรงกันได้บ่อยอีกด้วย

ได้มีการศึกษาผู้ป่วย 900 คนที่เป็นวัณโรคปอด ถ่ายภาพรังสีทรวงอกครั้งละ 2 ฟิล์ม คนละ 5 ครั้ง เมื่อเริ่มรักษาและที่ 1, 2, 6 และ 12 เดือน ตามลำดับ รวม 9,000 ฟิล์ม แล้วให้ผู้เชี่ยวชาญ 2 กลุ่ม กลุ่มแรกมีรังสีแพทย์ 3 คน กลุ่มที่ 2 มีออร์แพทย์ 3 คน ให้อ่านฟิล์ม โดยให้ตอบคำถามว่าเมื่อเปรียบเทียบกับฟิล์ม 2 แผ่น รอยวัณโรคที่เห็นบนฟิล์มนั้นดีขึ้น เลวลง หรือไม่เปลี่ยนแปลง

ผู้เชี่ยวชาญกลุ่มแรกมีความเห็นไม่ตรงกัน ร้อยละ 29 ผู้เชี่ยวชาญกลุ่มที่ 2 มีความเห็นไม่ตรงกัน ร้อยละ 27 จึงเห็นว่าภาพรังสีทรวงอกนอกจากจะใช้วินิจฉัยวัณโรคได้ไม่แม่นยำนัก ยังใช้ติดตามผลการรักษาได้ไม่ดีกว่าอีกด้วย

เมื่อวิเคราะห์ดูว่าแพทย์ที่มีประสบการณ์มากกว่าจะอ่านฟิล์มได้ถูกต้องมากขึ้นหรือไม่ พบข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 1¹³

ตารางที่ 1

ประสบการณ์	จำนวนแพทย์	under-reading(%)	over-reading(%)
A 1-4 ปี	37	28.0	18.0
5-9 ปี	37	19.2	19.0
>10 ปี	88	17.6	17.0
B 1-5,000 फिल्म/ปี	43	22.4	17.8
5,000-20,000 फिल्म/ปี	48	24.0	18.0
> 20,000 फिल्म/ปี	41	15.2	15.5
เฉลี่ยแพทย์ทั้งหมด	192	21.8	19.5

จะเห็นว่าแพทย์ที่ทำงานมานาน หรืออ่านฟิล์มมากกว่าก็จะอ่านฟิล์มได้ถูกต้องมากกว่าบ้าง แต่ก็ดีกว่าไม่มาก และยังมีอ่าน under และ over-reading รวมแล้วมากกว่าร้อยละ 30

มีการศึกษาในสหรัฐอเมริกา ดูว่าขนาดของฟิล์มจะมีผลต่อการอ่านผิดพลาดหรือไม่ พบว่า ฟิล์มใหญ่ หรือ ฟิล์มเล็ก แพทย์จะอ่าน under หรือ over-reading ต่างกันไม่มาก¹⁴ แต่ที่น่าสนใจคือ เมื่อเอาฟิล์มเดิมมาให้อ่านใหม่แพทย์ผู้อ่านจะอ่านไม่เหมือนเดิมร้อยละ 20

International Union Against Tuberculosis (IUAT) ได้ทำการศึกษาประโยชน์และข้อจำกัดของภาพรังสีทรวงอกในการวินิจฉัยวัณโรค¹⁵ ในปี พ.ศ. 2511 โดยได้เลือกฟิล์ม 1,000 แผ่น แบ่งเป็น

Active TB	200 แผ่น
Old TB	400 แผ่น
Minimal infiltrate	100 แผ่น
Normal	300 แผ่น

ให้ผู้เชี่ยวชาญด้านวัณโรค 90 คน จาก 9 ประเทศ อ่านฟิล์มแล้วตอบคำถามว่า

ฟิล์มผิดปกติหรือไม่ มีความเห็นไม่ตรงกัน ร้อยละ 34
 มี cavity หรือไม่ มีความเห็นไม่ตรงกัน ร้อยละ 28
 ใช้วัณโรคหรือไม่ มีความเห็นไม่ตรงกัน ร้อยละ 45
 ในการศึกษาเดียวกันนี้ ได้นำฟิล์มของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เสมหะพบเชื้อ AFB ไปให้ผู้เชี่ยวชาญอ่านผลพบว่า

อ่านว่าปกติ	ร้อยละ 5
อ่านว่าผิดปกติแต่ไม่ใช่วัณโรค	ร้อยละ 17
อ่านว่า no active disease	ร้อยละ 24

ผู้ที่มีภาพรังสีทรวงอกผิดปกติ เข้าได้กับวัณโรคโดยไม่มีอาการ เมื่อติดตามดูอาการไป 1-2 ปี พบว่า เป็นวัณโรคจริง (smear positive หรือ culture positive) น้อยมาก¹⁶ เพียงร้อยละ 0.4-4.8 และเมื่อติดตามดูต่อไปนานกว่านี้ ความเสี่ยงที่จะเกิดวัณโรคก็ยิ่งต่ำลง การวินิจฉัยวัณโรคจากความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกอย่างเดียวจะเป็นการวินิจฉัยโรคเกินจริงเป็นอย่างมาก

สรุป

การส่งตรวจภาพรังสีทรวงอกมีประโยชน์มากในการวินิจฉัยวัณโรคปอดแต่ก็มีข้อจำกัดทั้งจากการที่รอยโรคของวัณโรคในภาพรังสีทรวงอกไม่มีความจำเพาะและความผิดพลาดของการอ่านและแปลผลฟิล์มจึงไม่ควรวินิจฉัยวัณโรคปอดโดยอาศัยภาพรังสีทรวงอกเป็นหลัก จะต้องมีหลักฐานอื่นจากประวัติ การตรวจร่างกายและการตรวจเสมหะมาสนับสนุนด้วยเสมอ

การตรวจหาวัณโรคโดย mass radiography

จากความเชื่อที่ว่าวัณโรคปอดในระยะแรกอาจยังไม่มีอาการหรือมีอาการที่ไม่จำเพาะ ผู้ป่วยจึงไม่มาพบแพทย์หรือหากมาพบแพทย์ก็ไม่นึกถึงวัณโรคจึงไม่ได้ทำการสืบค้น กว่าจะวินิจฉัยได้ก็ใช้เวลานานเป็นเหตุให้โรคลุกลามไปถึงระยะแพร่เชื้อ (คือ พบ AFB ในเสมหะ) จึงมีความคิดว่าหากทำการตรวจประชากรทั้งหมดโดยการฉายภาพรังสีทรวงอก (mass radiography) เป็นระยะๆ โดยต่อเนื่อง เช่น ทุก 1 หรือ 2 ปีต่อเนื่องไป 20 ปี ก็จะตรวจพบวัณโรคปอดระยะแรก (ก่อนจะแพร่เชื้อ) มากขึ้น และในระยะยาววัณโรคในชุมชนก็น่าจะลดลง¹⁷

มีการศึกษาประโยชน์ของ mass radiography ในหลายประเทศ โดยเป็นการร่วมมือระหว่างสมาคมปราบวัณโรคของประเทศนั้น ๆ กับองค์การอนามัยโลก ผลที่ได้กลับไม่เป็นอย่างที่คิด

การศึกษาในประเทศเชคโกสโลวาเกีย ในเมือง Kolin ซึ่งมีประชากรประมาณ 100,000 คน¹⁸ ได้ทำ mass radiography ในประชาชนอายุเกิน 14 ปี ทุกคน ปีละ 1 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 8 ปี ตั้งแต่ พ.ศ. 2508-2515 พบว่า จำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เสมหะพบเชื้อ AFB ในแต่ละปีไม่ได้ลด

ลงเลย โดยผู้ป่วยส่วนมากที่เป็นวัณโรคในระยะแพร่เชื้อได้มีภาพรังสีทรวงอกปกติใน 1 ปีก่อน แสดงว่าในผู้ป่วยวัณโรคส่วนมากโรคได้ลุกลามไปถึงระยะแพร่เชื้อในเวลาอันสั้นน้อยกว่าหนึ่งปีและในบางรายอาจเกิดขึ้นภายในเวลาไม่กี่สัปดาห์ก็ได้¹⁹

Mass radiography ในประเทศญี่ปุ่น ในปี พ.ศ. 2517²⁰ ในเมือง Niigata ซึ่งมีประชากร 2,350,000 คน พบว่า จะพบผู้ป่วยวัณโรคใหม่เพียงร้อยละ 28 ที่เหลือร้อยละ 72 ตรวจพบเพราะมีอาการ นอกจากนี้ยังพบว่ามากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยวัณโรคที่เสมหะพบ AFB ได้รับการวินิจฉัยภายใน 12 เดือนหลังการมี normal screening mass chest radiography

การศึกษาผู้ป่วยวัณโรค 1,000 คน ในสหรัฐอเมริกา สรุปว่า²¹

1. วัณโรคมีอาการแบบ sudden on set พบได้บ่อยพอ ๆ กับที่มีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป
2. ขนาดของรอยโรคที่พบในปอดไม่มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เป็นโรค โดยผู้ป่วยที่มี advanced TB พบทุกคนมีอาการมานานกว่า 6 เดือน
3. การเกิดโพรงฝี ไม่ได้หมายความว่า เป็นวัณโรคปอดมานาน เพราะพบได้ทุกช่วงเวลาของโรค

สรุปว่า Advanced TB ไม่เท่ากับ Chronic TB

มีการทดลองการคัดกรองโดย mass radiography ให้บ่อยขึ้นเป็นทุก 6-12 เดือน พบว่า ไม่ได้ลดสัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็น advanced TB ลง แม้จะตรวจคัดกรองประชากรทุก 4 เดือน ก็ยังพบ advanced TB ถึงร้อยละ 21 แสดงว่าการคัดกรองผู้ที่ไม่มีอาการจะพบผู้ป่วยวัณโรคไม่มาก ไม่ลดจำนวนผู้ป่วยที่เป็น advanced TB ไม่คุ้มค่า ควรตรวจหาวัณโรคในผู้ที่มีอาการจะมีประโยชน์กว่า

จากการศึกษาในหลายประเทศดังกล่าว องค์การอนามัยโลกได้มีความเห็นว่า การตรวจหาวัณโรคปอดในระยะแรกโดยการทำให้ mass radiography เป็นระยะสั้นได้ประโยชน์น้อย เพราะไม่ว่าจะทำการคัดกรองบ่อยเพียงใด ก็ จะพบผู้ป่วยวัณโรคปอดในระยะแพร่เชื้อในช่วงระหว่างการคัดกรองเสมอ จึงไม่แนะนำให้ตรวจหาผู้ป่วยวัณโรคปอดโดย

วิธีนี้ และเมื่อนำผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ตรวจเสมหะพบ AFB มาวิเคราะห์ ก็พบว่า มากกว่าร้อยละ 90 มีอาการไข้ ไอ น้ำหนักลด ไอมีเสมหะ และไอออกเลือดตั้งแต่แรก ๆ²² ผู้ป่วยวัณโรคปอดส่วนมากจะตรวจพบได้จากผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลมากกว่าจากการตรวจคนทั่วไปที่ไม่มีอาการ

ในรายงานขององค์การอนามัยโลกฉบับที่เก่า²³ ได้ให้ความเห็นไว้ว่า

Mass miniature radiography เป็นวิธีการคัดกรองวัณโรคที่มีราคาแพงมาก แม้ในที่ที่มีความชุกของวัณโรคสูง ก็จะตรวจพบผู้ป่วยใหม่เพิ่มขึ้นไม่มาก ไม่ช่วยลดจำนวนของผู้ป่วยวัณโรคในระยะแพร่เชื้อ จึงเห็นควรให้เลิกการตรวจหาผู้ป่วยวัณโรควิธีนี้

เนื่องจากร้อยละ 95 ของผู้ป่วยวัณโรคที่เสมหะพบเชื้อจะมีอาการบ่งว่าน่าจะเป็นวัณโรคปอด โดยมากกว่าร้อยละ 20 มีอาการไอ มีเสมหะมานานกว่า 3 สัปดาห์ และเมื่อถามประวัติผู้ป่วยวัณโรคที่พบโดยการทำให้ mass radiography 1,600 คน ในเซเชลส์โลวาเกีย²⁴ พบว่า คนเหล่านี้ที่จริงก็มีอาการอยู่แล้ว โดยร้อยละ 73 มีอาการไอ และร้อยละ 20 มีไข้ มีเพียงร้อยละ 7 ที่ไม่มีอาการใด ๆ จริง ๆ ดังนั้น แทนที่จะนำประชาชนทั้งหมดมาคัดกรองหาวัณโรค ควรจะเน้นไปที่การตรวจผู้มีอาการมากกว่า และควรให้ความรู้แก่ประชาชนและบุคลากรการแพทย์ว่า หากมีอาการไอมานานเกิน 2-3 สัปดาห์ ควรได้รับการตรวจหาวัณโรคโดยการตรวจย้อมเสมหะ

Sputum microscopy

การตรวจเสมหะด้วยการย้อมและดูด้วยกล้องจุลทรรศน์เป็นวิธีตรวจหาผู้ป่วยวัณโรคที่มีประสิทธิภาพที่สุด²⁵ สามารถใช้วินิจฉัย ติดตามผลการรักษาและยืนยันการหายจากวัณโรคเมื่อสิ้นสุดการรักษา

ข้อดีของ sputum microscopy ได้แก่

1. ได้ผลเร็ว
 2. จำนวนเชื้อที่พบในเสมหะมีความสัมพันธ์กับความสามารถในการแพร่เชื้อของผู้ป่วย
 3. ช่วยกำหนดแผนการรักษาวัณโรค โดยการตรวจเสมหะหลังได้รับยารักษาวัณโรค 2, 5 และ 6 เดือน²⁶
- หากเสมหะยังพบเชื้อหลัง 2 เดือน ให้ยาสูตร HRZE ต่ออีก 1 เดือน เป็น 3 เดือน ถ้าเสมหะยังพบเชื้อในเดือนที่ 5

แสดงว่า การรักษาวัณโรคล้มเหลว (failure) หากตรวจเสมหะไม่พบเชื้อเมื่อสิ้นสุดการรักษา (ได้ยาครบ 6 เดือน) แสดงว่าหายจากวัณโรค (cure)

ผู้ป่วยวัณโรคปอดมักมีอาการไอเรื้อรังและมีไข้ แต่ผู้ป่วยที่มีอาการไอเรื้อรังส่วนใหญ่จะเป็นโรคอื่น เช่น หอบหืด โรคภูมิแพ้ของจมูก โรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังและอื่น ๆ อีกมาก สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการไอเรื้อรังที่เป็นวัณโรคปอดจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับความชุกของวัณโรคปอดในชุมชนนั้น ๆ

มีการศึกษาในประเทศเปรู พบว่าเมื่อตรวจหาวัณโรคปอดโดยการย้อมเสมหะในผู้มีอาการไอนานเกิน 3 สัปดาห์ พบสัดส่วนของผู้มี smear positive ดังนี้²⁷ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลการตรวจเสมหะเป็นบวกในผู้ป่วยที่ไอนานกว่า 3 สัปดาห์

ปีที่ศึกษา	Sputum Smear Positive (%)
พ.ศ. 2533	18.7
พ.ศ. 2534	14.3
พ.ศ. 2536	8.5
พ.ศ. 2542	2.7

จะเห็นได้ว่าเมื่อความชุกของวัณโรคในชุมชนลดลง สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการไอเรื้อรังที่เป็นวัณโรคก็จะลดลงด้วย เมื่อถึงจุดหนึ่งการตรวจหาวัณโรคในผู้มีอาการไอเรื้อรังทุกคนก็จะได้ผลน้อยไม่คุ้มค่า

ประเทศไทยจัดเป็นประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูง องค์การอนามัยโลกประมาณว่าในปี พ.ศ. 2548 ประเทศไทยมีอุบัติการณ์วัณโรค 142 ต่อประชากร 100,000 คน หรือมีผู้ป่วยใหม่ 90,000 คนต่อปี²⁸ การตรวจหาวัณโรคในผู้มีอาการไอเรื้อรังจึงน่าจะมีประโยชน์คุ้มค่า

ประโยชน์และข้อจำกัดของการตรวจเสมหะโดย light microscopy

การนำเสมหะผู้มีอาการไอเรื้อรังมาย้อมโดยวิธี Ziehl-Neelsen หรือ Kinyoun เพื่อตรวจหา acid fast bacilli โอกาสที่จะตรวจพบเชื้อจะขึ้นอยู่กับจำนวนเชื้อที่มีอยู่ในเสมหะ²⁹⁻³⁰

- ในการนำเสมหะที่จะตรวจมา spread ไปบนแผ่นสไลด์ 1 แผ่น จะใช้เสมหะประมาณ 0.01 มิลลิลิตร
- โดยปกติจะ spread เป็นเนื้อที่ประมาณ 10 x 20 มิลลิเมตร เท่ากับ 200 ตารางมิลลิเมตร
- การดูสไลด์โดยใช้หัว oil เมื่อดูหนึ่ง oil-field จะดูได้บริเวณ 0.02 ตารางมิลลิเมตร
- ดังนั้นสไลด์หนึ่งแผ่นจะมีเนื้อที่ 10,000 oil-fields
- ถ้าในเสมหะมีเชื้อวัณโรค 5,000 ตัวต่อมิลลิลิตร
- ในสไลด์ 1 แผ่น จะมีเชื้อวัณโรค 50 ตัว
- ถ้าเชื้อกระจายทั่วสไลด์อย่างสม่ำเสมอจะมีเชื้อ 1 ตัวต่อ 200 oil-fields

- ดังนั้น - ถ้าพบเชื้อ AFB หนึ่งตัวทุก 10 oil-fields จะมีเชื้อในสไลด์ ประมาณ 1,000 ตัว
- หรือเท่ากับ 100,000 ตัวต่อมิลลิลิตร
- ถ้าพบเชื้อ 1 ตัวทุก 1 oil-field แสดงว่ามีเชื้อในเสมหะ 1,000,000 ตัวต่อมิลลิลิตร

ในการตรวจตามปกติ จะต้องมีเชื้อวัณโรค 10,000 ตัวต่อมิลลิลิตร จึงจะตรวจพบได้ แต่ในการวิจัยที่เตรียมและอ่านสไลด์โดยผู้เชี่ยวชาญจะตรวจพบได้แม้มีเชื้อวัณโรคเพียง 1,000 ตัวต่อมิลลิลิตร³¹

มีการศึกษาเปรียบเทียบการตรวจเสมหะโดย light microscopy กับการทำ quantitative TB culture³² ได้ผลสรุปดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการตรวจเสมหะวิธี light microscopy และ quantitative culture

จำนวนเชื้อที่พบในสไลด์ต่อ oil-field	จำนวนเชื้อที่เพาะได้ต่อมิลลิลิตร	โอกาสที่จะพบ AFB (%)
0/100	< 1,000	<10
1-2/300	5,000-10,000	50
1-9/100	30,000	80
1-9/10	> 50,000	90
1-9/1	> 100,000	96.2
≥10/1	500,000	99.95

อีกการศึกษาหนึ่งโดย David HL เมื่อ พ.ศ. 2519³³ ได้ตรวจเสมหะที่นับเชื้อได้จากการเพาะเชื้อ ตั้งแต่ 1,500 ถึง 300,000 ตัวต่อมิลลิลิตร พบว่าเมื่อจำนวนเชื้อวัณโรคใน

เสมหะมีมากขึ้น โอกาสที่จะตรวจพบ AFB ในเสมหะก็จะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนเมื่อจำนวนเชื้อในเสมหะสูงกว่า 100,000 ตัวต่อมิลลิลิตร ก็จะตรวจพบ AFB 100% (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 จำนวนเชื้อวัณโรคและโอกาสตรวจพบ AFB

จำนวนเชื้อ/มล.	โอกาสที่จะตรวจพบ AFB (%)
1,500	12.5
3,000	18.7
15,000	80.4
30,000	82.7
150,000	98.4
300,000	100

Reproducibility ของ Sputum Microscopy

ได้กล่าวไว้ในตอนแรกแล้วว่าข้อจำกัดของการวินิจฉัยวัณโรคปอดโดยใช้ภาพรังสีทรวงอกนอกจากการที่วัณโรคปอดไม่มีลักษณะที่จำเพาะแล้ว การอ่านและแปลผลฟิล์มของผู้อ่านแต่ละคนจะมีความเห็นต่างกันได้บ่อยมาก คือ มี reproducibility ต่ำ ทำให้มีข้อสงสัยว่าการตรวจ sputum microscopy ก็อาจมีปัญหาอย่างเดียวกัน

องค์การอนามัยโลกได้ทดลองให้เจ้าหน้าที่ 4 คน อ่าน AFB smears 54 specimens³⁴ โดยแต่ละ specimen จะนำมา smear เพื่อเตรียมสไลด์ 4 แผ่นให้เจ้าหน้าที่แต่ละคนอ่านแยกกันและให้อ่านผลเป็น

- negative ไม่พบ AFB
- scanty 1-9 AFB/ 100 AFB/100 oil-fields

- 1+
- 2+
- 3+

ผลการศึกษาพบว่า ถ้าเจ้าหน้าที่คนหนึ่งอ่านผลเป็น negative โอกาสที่เจ้าหน้าที่คนอื่นจะอ่านเป็น positive จะมีเพียงร้อยละ 7 แต่ถ้ามีหนึ่งคนอ่านผลว่า scanty โอกาสที่เจ้าหน้าที่คนอื่นจะอ่านผลเป็น negative สูงถึงร้อยละ 88 ถ้าอ่าน positive หนึ่งคน โอกาสที่จะอ่านตรงกันมีถึงร้อยละ 93 แต่การอ่านว่า positive เป็น 1+, 2+, 3+ ไม่เท่ากัน ได้บ่อยโดย

- ถ้าอ่าน 3+ จะตรงกัน ร้อยละ 68
- 2+ จะตรงกัน ร้อยละ 34
- 1+ จะตรงกัน ร้อยละ 25

ถ้าดูผลเฉพาะที่อ่านว่า negative หรือ positive จะตรงกันถึงร้อยละ 93 แสดงว่ามี reproducibility ดีกว่าการอ่านฟิล์มมาก

ยังมีข้อสงสัยว่าผู้เชี่ยวชาญกับผู้ผ่านการอบรมมาไม่นานจะอ่านสไลด์ได้ถูกต้องต่างกันหรือไม่ ได้มีการศึกษาในประเทศอินเดีย³⁵ โดยใช้เจ้าหน้าที่ใหม่มาเข้ารับการอบรม 2-4 สัปดาห์ ให้อ่านสไลด์ในสถานการณ์จริงเปรียบเทียบกับผลการเพาะเชื้อและนำสไลด์ที่อ่านแล้วมาทบทวนโดยผู้เชี่ยวชาญในศูนย์วัฒนธรรมโรคอีกครั้งหนึ่ง ได้ผลว่า

ถ้าผลการเพาะเชื้อ negative เจ้าหน้าที่ใหม่จะอ่านสไลด์ว่า negative ร้อยละ 97.4 เมื่อนำสไลด์มาตรวจซ้ำโดยผู้เชี่ยวชาญ พบว่า มีการอ่าน negative เป็น positive เพียง ร้อยละ 1.3

ถ้าผลเพาะเชื้อ positive เจ้าหน้าที่ใหม่อ่านผลเสมหะว่า negative ร้อยละ 38

ผู้เชี่ยวชาญในศูนย์วัฒนธรรมโรคอ่านว่า negative ร้อยละ 29.4

สรุปว่า เจ้าหน้าที่ที่เพิ่งผ่านการอบรมกับผู้เชี่ยวชาญอ่านสไลด์ตรงกันถึงร้อยละ 95

แสดงว่า การตรวจเสมหะโดย light microscopy มีความแม่นยำและ reproducibility สูง ใช้เวลาในการฝึกอบรมเพียงไม่นานเจ้าหน้าที่ก็จะทำงานได้ดี

การวินิจฉัยวัณโรคโดยใช้ Fluorescence microscopy

การใช้ fluorescence microscopy ตรวจหา acid fast bacilli ในเสมหะ มีใช้มานานกว่า 70 ปี³⁶ ในระยะแรกมีปัญหาทางเทคนิคมากและใช้ไม่สะดวกจึงไม่ได้รับความนิยม แต่ในปัจจุบันกล้องจุลทรรศน์ชนิดนี้ได้รับการปรับปรุงจนดีขึ้นมาก จนองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้หันกลับมาใช้อีก

ประโยชน์หลักของการตรวจเสมหะด้วยวิธีนี้คือ ใช้ดูด้วยกำลังขยายต่ำ (25x) ภาพที่เห็นในหนึ่ง field ของ fluorescence microscopy จะมีเนื้อที่ 0.34 ตารางมิลลิเมตร เทียบกับ 0.02 ตารางมิลลิเมตรของหนึ่ง oil-field ทำให้ผู้อ่านสามารถตรวจดูสไลด์ได้เร็วขึ้นมาก โดยที่ความไวและความจำเพาะไม่ลดลง³⁶⁻³⁷

เนื่องจากการดูสไลด์โดย fluorescence microscopy จะได้เนื้อที่มากกว่าการดูด้วย light microscopy 15 เท่า โอกาส

ที่จะตรวจพบเชื้อจึงสูงขึ้น โดยเฉพาะหากจำนวนเชื้อมีไม่มาก ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบพบว่า การตรวจเสมหะด้วย fluorescence microscopy 1 นาทีจะให้ผล true-positive มากกว่าการตรวจด้วย light microscopy 4 นาที โดยไม่มี false positive มากขึ้น

ปัญหาที่ยังมีอยู่คือ เรื่องค่าเครื่องมือและค่าซ่อมบำรุงที่ยังสูงอยู่ แต่ในสถานพยาบาลที่มีการตรวจเสมหะมาก (100-150 สไลด์ต่อวัน) การใช้ fluorescence microscopy ก็จะไม่คุ้มค่า

อย่างไรก็ดี แม้ในที่ที่ใช้ fluorescence microscopy ก็ยังต้องมี light microscopy ด้วย เพื่อการเปรียบเทียบและเพื่อการฝึกอบรมเจ้าหน้าที่

False positive and false-negative sputum smears

การตรวจเสมหะก็เหมือนกับการตรวจทุกอย่างที่อาจผิดพลาดได้³⁸ การแปลผลจึงต้องใช้ปัจจัยอื่นมาช่วยด้วย เช่น จากประวัติ จากภาพรังสีทรวงอก เป็นต้น

สาเหตุที่เกิด false-positive sputum smear ได้แก่

- non TB acid fast bacilli
- food particles
- ตะกอนสี
- Mycobacterium other than TB (MOTT)
- Nocardia
- Yeasts
- Fibers and pollens
- รอยขีดขีดบนสไลด์
- การปนเปื้อนของ acid fast bacilli จาก
 - loop
 - oil dispenser
 - oil lenses
 - blotting paper

สาเหตุที่เกิด false-negative sputum smear ได้แก่

- poor quality sputum
- poor preparation
- improper staining

- improper examination
- reading error
- administrative error

การตรวจ sputum โดย smear microscopy ควรทำกี่ครั้ง

ผู้ป่วยวัณโรคปอด อาจมีเชื้อวัณโรคคอกมาในเสมหะ แต่ละวันไม่เท่ากัน

มีการศึกษาในอินเดีย³⁹⁻⁴⁰ โดยเก็บเสมหะผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นวัณโรคปอด ติดต่อกัน 8 ครั้ง นำมาย้อมโดยวิธี Ziehl-Neelsen และเพาะเชื้อหาวัณโรคได้ผลว่า

ในผู้ป่วยที่ย้อมเสมหะพบเชื้อ จะพบเชื้อในการเก็บเสมหะครั้งที่ 1 เท่ากับร้อยละ 74 ครั้งที่ 2 เท่ากับร้อยละ 15

สรุปว่า การส่งตรวจเสมหะ 2 ครั้ง จะค้นพบร้อยละ 89 ของผู้ป่วยที่เสมหะ smear positive

ในผู้ป่วยที่ culture ได้เชื้อ จะเพาะเชื้อได้จากเสมหะครั้งแรก เท่ากับร้อยละ 63 ครั้งที่สองเท่ากับร้อยละ 21

ถ้าส่งเสมหะเพาะเชื้อ 2 ครั้ง จะค้นพบร้อยละ 84 ของผู้ป่วยที่เสมหะ culture positive

สรุปว่า การส่งเสมหะตรวจ 2 ครั้ง จะค้นพบผู้ป่วยวัณโรคที่มีเชื้อในเสมหะได้ประมาณร้อยละ 90 และยิ่งสรุปได้อีกว่า การตรวจเสมหะโดย light microscopy 2 ครั้ง จะตรวจพบผู้ป่วยได้พอ ๆ กับการตรวจเสมหะโดยการเพาะเชื้อ 1 ครั้ง ซึ่งก็คล้ายกับการศึกษาในสิงคโปร์⁴¹ ผู้ป่วยวัณโรค 1,162 คน

การตรวจเสมหะครั้งแรก พบ AFB 500 คน

การ culture เสมหะครั้งแรกพบเชื้อวัณโรค 535 คน

การศึกษาในประเทศอินเดีย ยังมีข้อมูลเพิ่มเติมว่า ในผู้ป่วยที่เสมหะ smear positive การตรวจเสมหะทั้ง 8 ครั้ง จะพบ AFB ทุกครั้ง แสดงว่า มีเชื้อจำนวนมากออกมากับเสมหะทุกวัน⁴⁰

แต่ในผู้ป่วยที่เสมหะ smear negative แต่ culture positive พบว่า การเพาะเชื้อ 8 ครั้งจะเพาะเชื้อได้จากเพียงหนึ่งใน 3 ของเสมหะที่ส่งตรวจ แสดงว่า ผู้ป่วยที่เสมหะ smear negative แต่ culture positive ไม่มีเชื้อออกมากับเสมหะทุกวัน จึงแพร่เชื้อสู่ผู้อื่นได้น้อยกว่า

มีอีกการศึกษาหนึ่งในแอฟริกา⁴² ตรวจเสมหะโดย light microscopy ในผู้มีอาการไอเรื้อรัง 61,580 คน พบว่า ในผู้ที่ smear positive

จะพบเชื้อ AFB ในการตรวจเสมหะครั้งแรก ร้อยละ 83.4

ตรวจเสมหะครั้งที่ 2 พบ AFB เพิ่ม ร้อยละ 12.2

ตรวจเสมหะครั้งที่ 3 พบ AFB เพิ่ม ร้อยละ 4.4

องค์การอนามัยโลกได้รวบรวมผลการศึกษามาจากหลายประเทศ ทั้งจาก Clinical trials, field evaluations และ demonstration projects จากหลายประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูง สรุปว่า การตรวจเสมหะโดย light microscopy 2 ครั้ง จะตรวจพบผู้ป่วยวัณโรคที่ smear positive ได้ร้อยละ 95-97

การส่งเสมหะครั้งที่ 3 จะเพิ่ม yield เพียงร้อยละ 3.5 จึงให้คำแนะนำว่าการตรวจเสมหะ 2 ครั้ง จะคุ้มค่าที่สุดเพื่อลดงานของเจ้าหน้าที่ในห้องปฏิบัติการและลดการที่ผู้ป่วยไม่กลับมาตรวจหลังการส่งเสมหะครั้งที่ 3⁴³⁻⁴⁴

องค์การ UNICEF, UNDP, World Bank และ WHO ได้เสนอว่า เพื่อพัฒนาการตรวจเสมหะให้ได้ผลดีและได้ประโยชน์มากขึ้น ควรดำเนินการเป็น 3 แนวทางคือ

1. พัฒนา fluorescence microscopy ให้ใช้ง่าย และมีราคาถูกลง⁴⁵
2. การเตรียมเสมหะก่อนย้อมโดยการปั่นหรือล้าง (bleach)⁴⁶
3. การตรวจเสมหะ 2 ครั้ง แทน 3 ครั้ง ที่เคยแนะนำไว้เดิม⁴⁷

ขณะนี้กำลังมีงานวิจัยขนาดใหญ่ดำเนินการอยู่ในกว่า 10 ประเทศ เพื่อตอบคำถามว่าคำแนะนำนี้เมื่อนำมาใช้จริงจะมีประโยชน์จริงหรือไม่ เพียงใด

Tuberculin Skin Test (TST)

Tuberculin ถูกจัดทำขึ้นเป็นครั้งแรกโดย Robert Koch ในปี พ.ศ. 2433 โดยตั้งใจจะใช้รักษาวัณโรค แต่กลับพบว่า มันใช้ทดสอบการติดเชื้อวัณโรคได้ในสัตว์ทดลอง ต่อมาในปี พ.ศ. 2477 Seibert และ Glenn⁵⁵ ได้ purified tuberculin และตั้งชื่อว่า purified protein derivative (PPD) ซึ่งต่อมาได้ถือเป็นมาตรฐานสากล คือ PPD-S และได้ใช้ต่อเนื่องมาจนปัจจุบันในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรค⁵⁶

ข้อดีของ TST

- ทำได้ง่าย ไม่ต้องใช้เครื่องมือราคาแพงหรือเจ้าหน้าที่ที่มีความชำนาญพิเศษ

- ราคาถูก
- มีประสิทธิภาพในการใช้งานจริงมายาวนาน มีข้อมูลสนับสนุนมากมาย

ข้อจำกัดของ TST

- ไม่สามารถแยกการติดเชื้อจากการเป็นโรคได้

- มี false negative และ false positive ได้บ่อย

- การแปลผลจะแตกต่างกันขึ้นกับความชุกของวัณโรคในแต่ละชุมชน

ผู้ป่วยวัณโรค ที่สัมผัสพบเชื้อจากการย้อมหรือการเพาะเชื้อ จะมี TST เป็นลบ ร้อยละ 10-47 แต่หลังการรักษาวัณโรคได้ 1 เดือนเมื่อทำ TST ซ้ำ พบว่า มากกว่าร้อยละ 95 จะมี TST เป็นบวก แสดงว่า anergy ที่พบในตอนแรกเป็นลักษณะชั่วคราว

คนที่ได้รับวัคซีนบีซีจี อาจทำให้ผล TST เป็นบวกได้ แม้ไม่ได้ติดเชื้อวัณโรค แต่ทารกที่ได้รับบีซีจี ตั้งแต่แรกเกิด หากไม่ติดเชื้อวัณโรคมักไม่พบ Tuberculin test มากกว่า 10 มิลลิเมตร หลังอายุ 5 ปี

หากได้รับบีซีจี ในชั้นประถม ร้อยละ 10-25 จะมี TST เป็นบวก (>10 มม.) ได้นาน 20-25 ปี⁵⁷

การแปลผล Tuberculin Skin Test

ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคของผู้ถูกทดสอบ การได้รับวัคซีนบีซีจี และความชุกของวัณโรคในชุมชน ดังนี้

1. เท่ากับหรือมากกว่า 5 มิลลิเมตร ถือว่าเป็นบวกใน

- ผู้มีประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรค เสมหะ smear positive
- ผู้มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ติดเชื้อ HIV ได้ รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

เนื่องจากคนกลุ่มนี้หากติดเชื้อวัณโรคจะมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรค จึงใช้จุดตัดต่ำ

2. เท่ากับหรือมากกว่า 10 มิลลิเมตร ถือว่าเป็นบวกใน

- คนปกติทั่วไป
 - คนที่อยู่ในถิ่นที่มีความชุกของวัณโรคสูง
- คนกลุ่มนี้ใช้จุดตัดที่ 10 มิลลิเมตร เพื่อให้การทดสอบมีความไว และความจำเพาะเหมาะสม

3. เท่ากับหรือมากกว่า 15 มิลลิเมตร ถือว่าเป็นบวกใน

- คนที่ได้รับวัคซีนบีซีจี หลังวัยทารก
- ใช้จุดตัดที่สูงเพื่อลด false-positive

ข้อจำกัดที่สำคัญของ TST คือ น้ำยาที่ใช้มีแอนติเจนอยู่หลายชนิด แอนติเจนบางชนิดพบได้ในเชื้อ Mycobacteria ชนิดอื่น เช่น *M. bovis* และใน MOTT อื่น ๆ จึงมีความจำเพาะต่ำ โดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับวัคซีนบีซีจี หรือสัมผัสเชื้อ Mycobacteria อื่นในสิ่งแวดล้อม และหากผู้รับการทดสอบมีภูมิคุ้มกันบกพร่องจากเหตุใดก็ตาม ความไวของการทดสอบจะลดลง จึงมีการพัฒนาการทดสอบวิธีใหม่ ๆ เพื่อใช้วินิจฉัยการติดเชื้อและการป่วยเป็นวัณโรคที่มีความไวและความจำเพาะมากขึ้น

Interferon Gamma Release Assays (IGRAs)

เป็นการตรวจในห้องปฏิบัติการโดยใช้แอนติเจนที่มีความจำเพาะกับ *M. tuberculosis* 2 ชนิด คือ early secreted antigen 6 (ESAT 6) และ culture filtrate protein 10 (CFP-10) มา incubate กับเลือดของผู้ถูกทดสอบ ทิ้งไว้ข้ามคืนแล้ววัดปริมาณของ interferon- γ ที่ถูกปล่อยออกมาจากเม็ดเลือดขาว วิธีนี้มีความไวและความจำเพาะสูงกว่า TST มาก โดยมีความไว ร้อยละ 90 และความจำเพาะ ร้อยละ 98 และการได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อนก็ไม่มีผลต่อการทดสอบ⁵⁸ แต่ IGRAs ก็ยังไม่สามารถแยกการติดเชื้อจากการป่วยเป็นวัณโรคได้อยู่ดี

ข้อจำกัดของการทดสอบวิธีนี้ ก็คือ มีความซับซ้อน ต้องใช้เครื่องมือที่มีราคาแพง เจ้าหน้าที่ที่ได้รับการฝึกอบรมมาอย่างดีและน้ำยาที่ใช้ก็แพงมาก ในประเทศที่ร่ำรวยและมีความชุกของวัณโรคต่ำได้ใช้การทดสอบวิธีนี้สืบค้นผู้สัมผัสผู้ป่วยวัณโรคที่ smear positive เพื่อที่จะได้ให้ยาป้องกันวัณโรค

Adenosine Deaminase Activity (ADA)

Adenosine Deaminase เป็น enzyme ที่พบใน lymphocytes และจะมี activity เพิ่มขึ้น เมื่อมีการอักเสบ

ได้มีความพยายามใช้ ADA ในการวินิจฉัยวัณโรค และพบว่าอาจมีประโยชน์ในการวินิจฉัยวัณโรคของเยื่อหุ้มปอด โดยการตรวจวัด ADA ใน pleural fluid พบว่า ถ้าระดับ ADA สูงกว่า 17 หน่วย/ลิตร จะใช้วินิจฉัยวัณโรคของเยื่อหุ้มปอดได้โดยมีความไวสูงกว่า ร้อยละ 97 แต่จะมีความจำเพาะเพียง ร้อยละ 46-71⁵⁹⁻⁶⁰ เนื่องจาก ADA อาจสูงได้ในโรคปอดบวม โรคตับ มะเร็งเม็ดเลือดขาว และโรคของไต

องค์การอนามัยโลกได้ยอมรับการตรวจ ADA ในการวินิจฉัยวัณโรคของเยื่อหุ้มปอด⁶¹⁻⁶² แต่ในทางปฏิบัติมีการใช้น้อยมาก เนื่องจากผู้ป่วยที่มี pleural effusion ที่เจาะมาตรวจพบว่าเป็น lymphocytic exudates และไม่พบสาเหตุอื่น เช่น มะเร็ง มักจะได้รับการรักษาแบบวัณโรคเสมอ โดยเฉพาะในประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูง

มีการใช้ ADA ในเลือด, ใน Bronchoalveolar lavage fluid (BAL) เพื่อการวินิจฉัยวัณโรคปอด พบว่า แม้ผู้ป่วยวัณโรคที่มีระดับ ADA สูงกว่าผู้ป่วยด้วยโรคปอดอื่น แต่ก็ไม่มีมีความไวหรือความจำเพาะพอที่จะนำมาใช้ในทางคลินิกได้⁶³

Nucleic Acid Amplification Tests (NAATs)

จากความก้าวหน้าด้านอณูชีววิทยา ได้พัฒนาไปสู่การตรวจหา DNA ในสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ โดยใช้เทคนิคการเพิ่มจำนวนแบบทวีคูณ ซึ่งโดยทฤษฎีแล้วจะสามารถตรวจพบได้แม้จะมี DNA ในสิ่งส่งตรวจเริ่มแรกเพียง copy เดียว

เทคนิคการเพิ่มจำนวน DNA ในสิ่งส่งตรวจมีอยู่หลายวิธี เช่น

- Polymerase Chain Reaction (PCR)
- Transcription Mediated Amplification
- Strand Displacement Amplification
- Ligase Chain Reaction
- Q Beta Replicase Amplification
- Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)

การมีวิธีหลากหลาย ก็เหมือนเป็นการยอมรับว่า ยังไม่มีวิธีที่ดีที่สุด วิธีเท่าที่มีข้อจำกัดและข้อเด่นแตกต่างกัน

ประโยชน์และข้อเด่นของ NAATs คือ มีความจำเพาะสูงมาก เกือบจะถึงร้อยละ 100 แต่มีข้อจำกัด คือ มีความไวต่ำ⁶⁴⁻⁶⁶ ในการทดสอบหลายแห่งในหลายเงื่อนไขทั่วโลก พบว่า การใช้ NAATs ในการตรวจหาเชื้อวัณโรคในเสมหะจะมีความไวมากกว่าการตรวจ smear microscopy แต่น้อยกว่าการเพาะเชื้อ นอกจากนี้ ยังไม่สามารถแยกได้ว่าเชื้อวัณโรคที่ตรวจพบยัง viable อยู่หรือเป็นเชื้อที่ตายแล้ว มีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาครบจนหายจากโรคแล้ว การตรวจเสมหะหาเชื้อวัณโรคโดยวิธี NAATs ยังอาจให้ผลบวกต่อมาได้อีกถึง 3 ปี

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ใช้ NAATs ในการตรวจหาเชื้อวัณโรค 2 วิธี คือ

- Amplified *Mycobacterium Tuberculosis* Direct Test (AMTD) ซึ่งใช้วิธี isothermal (42 องศาเซลเซียส) transcriptase mediated amplification และ

- Amplicor MTB ซึ่งใช้วิธี PCR

โดยมีข้อบ่งชี้ให้ใช้เมื่อย้อมเสมหะพบ AFB แต่มีเหตุให้สงสัยว่าอาจจะไม่ใช่ *M. tuberculosis* และมีความจำเป็นไม่อาจรอผลการเพาะเชื้อได้

ในการทดลองนำ NAATs ต่าง ๆ มาใช้จริง สรุปได้ว่ามีความจำเพาะสูงมาก หากการทดสอบให้ผลบวกจะมีประโยชน์แต่มีความไวต่ำและแต่ละการทดสอบ ในแต่ละสถานการณ์จะมีความไวแตกต่างกันในการใช้ NAATs ในผู้ป่วย smear negative และวัณโรคนอกปอดมีประโยชน์น้อย⁶⁶

ปัจจุบันมีการส่งตรวจ NAATs กันมากขึ้นมากโดยมักไม่มีข้อบ่งชี้ที่ถูกต้อง ผู้ส่งมักมีความเชื่อว่าการตรวจวิธีนี้เป็นสิ่งที่ดีที่สุด ที่จริงการทดสอบเหล่านี้มีประโยชน์แต่ก็มีข้อจำกัดเหมือนการตรวจอื่น ๆ ทุกอย่าง องค์การอนามัยโลกได้ย้ำว่า การตรวจเสมหะหรือสิ่งส่งตรวจ โดยวิธี NATTs แล้วให้ผลลบ ไม่ได้ rule out วัณโรค การใช้ NAATs ในการวินิจฉัยวัณโรคนอกปอด เช่น วัณโรคเยื่อหุ้มปอด วัณโรคเยื่อหุ้มสมอง พบว่ามีความไวต่ำ มีประโยชน์น้อย และหากผู้ส่งแปลผลไม่ถูกต้องคิดว่า rule out วัณโรคได้ก็อาจเกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยได้

มีความพยายามที่จะวินิจฉัยวัณโรค โดยการตรวจ serology มาโดยตลอด โดยวัดหา antibody ต่อ mycobacterial virulence factors หรือตรวจหา immune complex⁶⁷

Lipoarabinomannan (LAM) เป็น mycobacterial cell wall polysaccharides ประกอบด้วย arabinogalactan และ arabinomannan

มีการตรวจหา antibody ต่อ LAM ในผู้ป่วยวัณโรค⁶⁸ และได้มีชุดทดสอบออกจำหน่ายชื่อ MycoDot test, Ratanasuwan W และคณะ⁶⁹ ได้ศึกษาผู้ป่วย 594 คน โดยใช้การทดสอบนี้ พบว่า ในผู้ป่วยวัณโรคที่ HIV negative มี sensitivity ร้อยละ 63.2 และในผู้ป่วยที่ HIV positive มี sensitivity ร้อยละ 40.1 โดยมี specificity สูงถึงร้อยละ 97.4 รายงานอื่นพบการทดสอบนี้มี sensitivity ร้อยละ 70-91 และ specificity สูงเกือบร้อยละ 100

อย่างไรก็ดี Steingart และคณะได้ทำ meta-analysis การใช้ serological tests ในการวินิจฉัยวัณโรคแล้วให้ความเห็นว่าการทดสอบที่มีจำหน่ายทั้งหมดมีความแม่นยำต่ำและมีประโยชน์ในทางคลินิกน้อย⁶⁷ ทั้ง ๆ ที่มีข้อมูลเช่นนี้ แต่กลับมีชุดตรวจวัณโรคโดยวิธี serology มากกว่า 10 ชนิดจำหน่าย โดยเฉพาะในประเทศที่กฎหมายควบคุมไม่เคร่งครัดพอ⁷⁰

มีการพัฒนาการเพาะเชื้อวัณโรคให้ได้ผลเร็วขึ้น โดยวิธี Radiometric and Colorimetric Detection System โดยใช้ ¹⁴C labeled palmitic acid ใน liquid culture เมื่อขึ้นเชื้อ Mycobacteria จะมี ¹⁴CO₂ ซึ่งวัดได้ จะรู้ผลการเพาะเชื้อภายใน 10-14 วัน⁷¹ เมื่อรู้ว่ามีเชื้อเจริญเติบโตก็ตรวจยืนยันว่าเป็นเชื้อวัณโรคโดยใช้ DNA probe ซึ่งอาจตรวจทราบความไวต่อยารักษาวัณโรคได้ด้วย⁷²⁻⁷³ การทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาเดิมจะต้องเพาะเชื้อวัณโรคให้ได้ก่อน ซึ่งมักจะใช้เวลา 4-6 สัปดาห์ แล้วจึงนำเชื้อที่ได้มาเพาะซ้ำใน media ที่มียารักษาวัณโรคชนิดต่าง ๆ เพื่อดูว่าเชื้อจะยังเจริญได้หรือไม่ โดยต้องรออีก 3-4 สัปดาห์ จึงจะได้คำตอบ

ได้มีการพัฒนาวิธีวินิจฉัยการดื้อยาของเชื้อวัณโรคให้ได้ผลเร็วขึ้น โดยอาศัยข้อมูลที่ว่า การดื้อยาริแฟมพิซินของเชื้อวัณโรคเกิดจากการ mutation ใน subunit ของ RNA polymerase ทำให้ยาจับกับ receptor บนเซลล์วัณโรคไม่ได้ มีผู้คิดทำ molecular beacons⁷⁴ เป็น short nucleotide probes ที่ใช้ตรวจหา mutation นี้ว่ามีอยู่หรือไม่ โดยต้อง

แยก DNA ของ M.tb จากเสมหะมาเพิ่มจำนวนโดย PCR ก่อน ทำกับเสมหะโดยตรงไม่ได้ การทดสอบนี้จะได้ผลภายในเวลาไม่ถึงหนึ่งสัปดาห์ เนื่องจากเชื้อวัณโรคที่ดื้อต่อริแฟมพิซิน ร้อยละ 95 จะดื้อต่อไอโซไนอาซิด ด้วย หากการตรวจด้วย molecular beacon พบ mutation นี้ โอกาสที่เชื้อจะเป็น MDR ก็สูงมาก

มีการพัฒนาแถบกระดาษเคลือบด้วย DNA probes สำหรับตรวจ mutations ต่อการดื้อยาต่าง ๆ⁷⁵ เมื่อนำเสมหะที่มีเชื้อวัณโรคมาแยก DNA ขยายโดย PCR แล้วนำมาแตะบนแผ่นกระดาษ ก็จะบอกได้ว่าเชื้อวัณโรคดื้อต่อยาใดบ้าง โดยจะทราบผลภายใน 2 วันหลังเก็บเสมหะ ข้อดีของการทดสอบวิธีนี้ คือ เมื่อมีข้อมูลทางกรรมพันธุ์ของการดื้อยาต่างๆ เพิ่มขึ้น ก็สามารถเพิ่มแถบของ probes ขึ้นได้ ผู้วิจัยเชื่อว่า จะมีแถบกระดาษสำหรับทดสอบการดื้อยาต่อ fluoroquinolone ออกมาให้ใช้ในปี พ.ศ. 2551 และกำลังมีการพัฒนาแถบตรวจการดื้อยา kanamycin, amikacin และ capreomycin

มีการปรับปรุงการใช้กล้องจุลทรรศน์มาช่วยการเพาะเชื้อเพื่อวินิจฉัยเชื้อวัณโรคดื้อยาให้เร็วขึ้นเรียกว่า Microscopic Observation for Detection and Susceptibility (MODS) โดยการเพาะเชื้อวัณโรคใน liquid media ซึ่งเชื้อจะโตเร็วกว่าการเพาะเชื้อในวัฒนธรรมตามปกติ แล้วใช้กล้องจุลทรรศน์ดูการเติบโตของเชื้อวัณโรคใน media เมื่อใช้ media ที่ผสมยารักษาวัณโรคหากเชื้อยังเจริญได้ก็แสดงว่าเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยานั้น ๆ การดูด้วยกล้องจุลทรรศน์จะช่วยให้เห็นการเจริญเติบโตของเชื้อเร็วกว่าการดูด้วยตาเปล่า โดยจะเห็นได้ภายใน 5-7 วัน และหากตรวจดูด้วยกล้อง fluorescence microscope ก็จะยิ่งเห็นได้เร็วขึ้นอีก คาดว่าจะมีกล้อง fluorescence microscope รุ่นใหม่ที่ราคาไม่แพงนักออกใช้ใน ปี พ.ศ. 2552⁷⁶

มีการพัฒนาการทดสอบการติดเชื้อวัณโรค โดยใช้แผ่นแปะผิวหนัง (skin patch test) ที่มีแอนติเจน MPB 64 โดยเชื่อว่าอาจจะใช้แยกผู้ป่วยวัณโรคจากผู้ติดเชื้อได้⁷⁷ และได้ทดสอบในประเทศญี่ปุ่นและฟิลิปปินส์ ผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่า มีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 100 แต่มีความไวระหว่างร้อยละ 88-98 ขณะนี้กำลังมี clinical trials ใน TB-HIV และในคนผิวดำว่าจะมีความแม่นยำและความไวดีอยู่หรือไม่

ข้อเสนอแนะในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคให้ถูกต้องและรวดเร็ว

ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นวัณโรคปอด หลังการซักประวัติและตรวจร่างกาย ให้ส่งเสมหะเพื่อตรวจ sputum microscopy หา AFB 2 ครั้ง พร้อมกับการถ่ายภาพรังสีทรวงอก หากผลการตรวจเสมหะเป็นลบให้เลือกว่า

1. ส่งเสมหะเพาะเชื้อหาวัณโรค ซึ่งจะใช้เวลา 4-8 สัปดาห์

2. ให้การรักษาแบบวัณโรคไปเลย โดยดูการตอบสนองต่อการรักษา (อาการ เช่น ไข้ ไอ เบื่ออาหาร ภาพรังสีทรวงอกว่าดีขึ้น เหมือนเดิม หรือเลวลง) ภายใน 4-8 สัปดาห์ แล้วประเมินผู้ป่วยอีกครั้งว่าจะให้การรักษาแบบวัณโรคต่อจนครบหรือหยุดการรักษา เนื่องจากเชื่อว่าจะไม่ใช่วัณโรคแล้ว

3. ยังไม่ต้องให้การรักษา เผื่อสังเกตอาการและการดำเนินโรคว่าดีขึ้น เลวลง หรือคงเดิมภายใน 1-3 เดือน โดยระหว่างนี้ให้การรักษาอาการ เช่น ไข้ยาลดไข้ ยาแก้ไอ เมื่อได้ข้อมูลเพิ่มเติม จึงประเมินใหม่ว่าเป็นวัณโรคหรือไม่

การตรวจนอกเหนือจากนี้ เช่น การทำหัตถการและ การส่องกล้อง bronchoscopy หรือ แม้กระทั่ง surgical lung biopsy ควรทำในเฉพาะกรณีพิเศษจริง ๆ เช่น ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันอ่อนแอ รุนแรง หรือต้องการตัดโรคมะเร็งออก

การตรวจทางรังสีเพิ่มเติม เช่น CT scan หรือ MRI มักไม่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค การตัดชิ้นเนื้อเลือกวิธีใด จะขึ้นอยู่กับผู้ป่วยว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรค เสี่ยงต่อการแพร่เชื้อสู่ผู้อื่น และต่ออาการข้างเคียงของการรักษาวัณโรคมากน้อยเพียงใด ตัวอย่างเช่น

1. ผู้ป่วยชายอายุ 30 ปี มีไข้ ไอ อ่อนเพลีย น้ำหนักลดมา 2 เดือน ตรวจพบว่ามี oral candidiasis, chest radiograph มี patchy infiltration RLL

ตรวจเลือดพบ HIV antibody positive ตรวจเสมหะ 2 ครั้ง ไม่พบ AFB ให้การรักษาโดยยาปฏิชีวนะ amoxicillin clavulanic acid 1 สัปดาห์ อาการไม่ดีขึ้น

เช่นนี้ก็อาจให้การรักษาแบบวัณโรคไปเลย แต่ต้องเผื่อดูอาการตอบสนองต่อการรักษาอย่างใกล้ชิด และพร้อมจะทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมหากอาการไม่ดีขึ้นหรือเลวลง

2. ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 20 ปี อาชีพครูโรงเรียนอนุบาล มีไข้ อ่อนเพลีย ไอเล็กน้อยมา 1 เดือน ตรวจร่างกายไม่พบสิ่งผิดปกติ ภาพรังสีทรวงอกมี RUL infiltrate ตรวจเสมหะ 2 ครั้งไม่พบ AFB ให้การรักษาโดยยาปฏิชีวนะ azithromycin 5 วัน ไม่ดีขึ้น เช่นนี้ก็อาจให้การรักษาแบบวัณโรคไปเลย เนื่องจากหากรอนตรวจพบ AFB ผู้ป่วยอาจแพร่เชื้อให้แก่เด็กนักเรียนและผู้ป่วยอายุน้อย ไม่มีโรคเรื้อรัง โอกาสจะเกิดอันตรายจากยารักษาวัณโรคมีไม่มาก

3. ผู้ป่วยชายอายุ 67 ปี ข้าราชการบำนาญ ไม่สูบบุหรี่ มีอาการไอเป็น ๆ หาย ๆ มาหลายเดือน ได้รับการรักษามาจากคลินิกหลายแห่งไม่ดีขึ้น จึงมาโรงพยาบาล การตรวจร่างกายสงสัยว่าจะมีโรคภูมิแพ้ของจมูก และ post nasal drip แต่ภาพรังสีทรวงอกพบ patchy fibro-calcific infiltrate LUL ผู้ป่วยไม่เคยเป็นโรคปอดมาก่อนและไม่มีภาพรังสีทรวงอกของเดิมมาเปรียบเทียบ การตรวจเสมหะ 2 ครั้งไม่พบ AFB

ผู้ป่วยคนนี้น่าจะลองให้การรักษาโดย anti-histamine และยาแก้ไอแล้วติดตามดูอาการไปก่อน ยังไม่ควรให้ยารักษาวัณโรค

สำหรับวัณโรคนอกปอด การตรวจวินิจฉัยจะเน้นไปที่การตรวจชิ้นเนื้อ เพื่อดูพยาธิสภาพที่อาจช่วยในการวินิจฉัย เช่น การทำ pleural biopsy หรือ lymph node biopsy เป็นต้น การจะตัดสินใจให้การรักษาหรือจะตรวจสืบค้นเพิ่มเติม ไม่อาจกำหนดได้แน่นอน ต้องพิจารณาผลดี ผลเสีย และความคุ้มค่าเป็นราย ๆ ไป

การวินิจฉัยวัณโรคยังคงเป็นศิลปะและเป็น clinical decision ของแพทย์ผู้รักษา โดยใช้ข้อมูลจากประวัติ การตรวจร่างกายมาประกอบกับการตรวจเสมหะ และการถ่ายภาพรังสีทรวงอก ซึ่งแน่นอนว่าจะต้องมีทั้ง over-diagnosis และ under-diagnosis แต่หากแพทย์มีความรู้และความเอาใจใส่เพียงพอ ยึดหลักเกณฑ์การวินิจฉัยที่มีมาตรฐาน ก็จะมีการวินิจฉัยที่ไม่ถูกต้องลดลง และแม้วินิจฉัยผิดพลาดไป การติดตามดูแลผู้ป่วยที่ดีก็จะช่วยให้พบและแก้ไขความผิดพลาดได้เร็วทันการก่อนที่จะเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยและต่อชุมชน

อนาคตของการวินิจฉัยวัณโรค

ในระยะสั้น องค์การอนามัยโลกได้แนะนำ ดังนี้

1. การเพิ่มประสิทธิภาพของ smear microscopy โดยการเตรียมเสมหะโดยวิธีทางกายภาพ หรือทางเคมี เช่น การปั่น กรอง ล้าง หรือฟอก (bleach) เสมหะก่อนการย้อม⁷⁵

2. การขยายการใช้ fluorescence microscopy ที่ราคาไม่แพง ต้องการการซ่อมบำรุงไม่มากในการตรวจเสมหะ⁴⁵

3. การตรวจเสมหะโดย smear microscopy เพียง 2 ครั้ง แทนที่จะเป็น 3 ครั้ง โดยลด yield ลงไม่มาก แต่สามารถลดงานของเจ้าหน้าที่ได้และลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะไม่มาตรวจตามนัดลง

4. การขยายการเพาะเชื้อวัณโรคใน liquid media⁷⁹ ให้แพร่หลาย เพื่อให้ได้ผลเร็วขึ้น

5. ใช้ line probe assays ในการวินิจฉัยเชื้อวัณโรคติดต่อ⁸⁰ ริแฟมบิซินในสถานการณ์ที่มีวัณโรคดื้อยาสูง

6. ใช้ interferon gamma release assays (IGRAs)⁵⁸ ในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรคในประชากรบางกลุ่มที่การทดสอบ tuberculin skin test (TST) อาจมีความแม่นยำต่ำ เช่น คนที่ได้รับวัคซีนบีซีจีหลังวัยทารก

ในระยะยาว มีความพยายามที่จะพัฒนาการตรวจโดยวิธี nucleic acid amplification tests (NAATs) ให้ทำได้ง่าย รวดเร็ว ไม่ต้องใช้เจ้าหน้าที่ที่ชำนาญมาก⁸¹ และไม่ต้องใช้เครื่องมือที่ซับซ้อนหรือราคาแพง เพื่อให้สามารถทำการตรวจในจุดที่ให้การรักษาผู้ป่วย (point of care) ได้เลย

การตรวจการดื้อยา อาจตรวจหา mutation ของ gene ที่ทำให้เชื้อดื้อยาได้โดยตรงจากเสมหะโดยไม่ต้องรอให้เพาะเชื้อขึ้นเสียก่อน

อาจมีการทดสอบทาง serology ที่จะช่วยบอกได้ว่าผู้ติดเชื้อวัณโรคแต่ละคนมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคนาน้อยเพียงใด

สรุป

การวินิจฉัยวัณโรคในปัจจุบัน ยังคงอาศัยการทดสอบที่ใช้กันมายาวนาน 4 อย่าง คือ

- การตรวจเสมหะโดย light microscopy
- การเพาะเชื้อวัณโรคจากเสมหะ
- การถ่ายภาพรังสีทรวงอก

- การทดสอบการติดเชื้อวัณโรคโดย tuberculin skin test (TST)

ประโยชน์ของวิธีเหล่านี้ได้ผ่านการทดสอบครั้งแล้ว ครั้งแล้วว่ายังใช้ได้ผลดี โดยเฉพาะในการวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรคที่การตรวจเสมหะให้ผลบวก ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่สำคัญที่สุดต่อการควบคุมวัณโรค

แม้จะมีความพยายามพัฒนาการทดสอบวิธีใหม่ ๆ อย่างต่อเนื่อง ก็ยังไม่มื่ออะไรที่จะมาทดแทนการทดสอบดั้งเดิมเหล่านี้ได้ ที่ทำได้มากที่สุดก็เพียงช่วยเสริมหรือเติมให้ได้ผลดีขึ้นบ้างเท่านั้น

องค์การอนามัยโลกคาดว่า จะมีการใช้ทรัพยากรในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคทั่วโลกสูงกว่าปีละ 1,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ และได้แสดงความหวังว่า ชุดการทดสอบวัณโรคโดยวิธีใหม่ ๆ เช่น NAATs และ serologic tests ที่มีจำหน่ายในปัจจุบันจะถูกใช้มากขึ้นไป ทั้ง ๆ ที่มีความแม่นยำต่ำ มีความไวและความจำเพาะไม่แน่นอน แต่ที่ออกวางจำหน่ายได้เนื่องจากกฎระเบียบในการควบคุมในประเทศกำลังพัฒนาส่วนใหญ่ยังขาดความรัดกุม

การใช้การทดสอบเหล่านี้โดยไม่สมเหตุผล นอกจากจะสิ้นเปลืองแล้ว ยังอาจทำให้รักษาผิดพลาดเป็นผลเสียต่อการควบคุมวัณโรคโดยรวม

การทบทวนวิธีการวินิจฉัยโรค โดย Stop TB Partnership พบว่า การทดสอบวิธีวินิจฉัยโดยมากมักทำแบบลวกๆ ไม่ค่อยมีมาตรฐาน⁸² และมักมีชุดทดสอบออกมามีจำหน่ายก่อนที่จะมีข้อมูลสนับสนุนว่ามีประโยชน์จริง

องค์การอนามัยโลกได้เสนอคำแนะนำในการประเมิน new diagnostics ว่าไม่อาจดูเพียงว่าการทดสอบนั้น ๆ แม่นยำหรือไม่ แต่จะต้องดูไปถึงว่า ช่วยในการตัดสินใจในการรักษามากน้อยเพียงใด มีประโยชน์ต่อการเปลี่ยนแปลงผลการรักษาให้ดีขึ้นหรือไม่ มีความคุ้มค่าในการใช้ในกรณีใดบ้าง โดยอย่าลืมนิวว่าผลของการทดสอบไม่อาจใช้เป็นตัวแทนของผลการรักษาที่ยึดเอาผู้ป่วยเป็นศูนย์กลางได้⁸³

Stop TB partnership ได้ตั้งคณะกรรมการ Evidence Synthesis for TB Diagnostics ขึ้นเพื่อสนับสนุน systematic reviews ช่วยเผยแพร่ข้อมูลเกี่ยวกับ new diagnostics และให้ความเห็นว่าควรใช้ในสภาวะใด⁸⁴

ผู้ที่ทำหน้าที่ด้านควบคุมวัณโรคทุกคนจึงควรมอง ปัญหาการวินิจฉัยวัณโรคในภาพรวม ทำความเข้าใจเรื่องวิธี วินิจฉัยวัณโรควิธีต่าง ๆ รู้ถึงประโยชน์ ข้อบ่งชี้และข้อจำกัด เพื่อจะได้เลือกวิธีที่เหมาะสมมาใช้ตรวจวินิจฉัยวัณโรคให้ได้ผลดี คุ่มค่าและเป็นประโยชน์ต่อการควบคุมวัณโรคอย่างแท้จริง

เอกสารอ้างอิง

1. Stop TB Partnership, World Health Organization. (2006). The global plan to stop TB 2006-2015. <http://www.stoptb.org/globalplan/>
2. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006; 367:952-5.
3. Pai M, Ramsay A, O'Brein R. Evidence based tuberculosis diagnosis. *PLoS Med* 5(7):e156 doi:10.1371/journal.pmed.0050156
4. Stop TB Partnership Working Group on New TB Diagnostics. (2007). Revised strategic plan. http://www.stoptb.org/wg/new_diagnostics.
5. Drahl C. TB Diagnosis. *Chemical and Engineering News* 2007; 85, 39:39-43.
6. Foundation for Innovative New Diagnostics. TB Diagnostics. <http://www.finddiagnostics.org/>
7. World Health Organization (2007). New technologies for tuberculosis control. http://whglbdoc.who.int/publications/2007/9789241595520_eng.pdf
8. World Health Organization. (2006). Diagnostics for Tuberculosis. Global demand and market potential. <http://stoptb.org.researchmonement/assets/documents/tbdi.pdf>.
9. Newell RR, Chamberlain WE, Rigler L. A revelation of unreliability of roentgenographic diagnosis of tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1954; 69:566-74.
10. Garland LH. Conditions to be differentiated in the roentgen diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Ann Int ern Med* 1948; 29:878-88.
11. Yerushalmy J, Harkaess JT, Cope JH, Kennedy BR. The role of dual reading in mass radiography. *Am Rev Tuberc* 1950; 61:443-64.
12. Garland LH. Studies on the accuracy of diagnostic procedures. *Am J Roent Rad Ther Nucl Med* 1959; 82:25-38.
13. Nakamura K, Ohmi A, Kurihara T, Suzukis, Tadera M. Studies on the diagnostic value of 70 mm radiophotograms by mirror camera and the reading ability of physicians. *Kekkaku* 1970; 45:121-8.
14. Cochrane AL, Garland LH. Observer error in the interpretation of chest films: an international investigation. *Lancet* 1952; 2:505-9.
15. Nyboe J. Results of an international study on x-ray classifications. *Bull IUAT* 1968; 41:115-24.
16. Steinbruck P, Dankova D, Edwards LB, Doster B, Livesay VT. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiologically diagnose. *Bull IUAT* 1972; 47:144-71.
17. Toman K. Mass radiography in tuberculosis control. *WHO Chronicle* 1976; 30:51-7.
18. Styblo K, Dankova D, Drapela J, *et al.* Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of study (1961-64). *Bull WHO* 1967; 37:819-74.
19. Krivinka R, Drapela J, Kubik A, *et al.* Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Second report (1965-1972). *Bull WHO* 1974; 51:59-69.
20. Shimao T, *et al.* A study of the mode of detection of newly registered pulmonary tuberculosis patients with special references to their symptoms. Report on medical research problems of The Japan Anti-Tuberculosis Association 1974; 22:17-41.

21. Douglas BH, Nalpent JP, Pinner M. Acute sub-apical versus insidious apical tuberculosis. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1935; 31:162-73.
22. Baberji D, Andersen S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bull WHO* 1963; 29:665-83.
23. WHO Expert committee on tuberculosis. Ninth report. World Health Organization 1974 (WHO Technical Report Series, No 552).
24. Meijer J, Barnett GD, Kubik A, Styblo K. Identification of source of infection. *Bull IUAT* 1971; 45:5-54.
25. Baily GVJ, Savic D, Gothi GD, Naidv VB, Nair SS. Potential yield of pulmonary tuberculosis cases by direct microscopy of sputum. *Bull WHO* 1967; 37:875-92.
26. World Health Organization (2003). Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd edition. Geneva, (WHO/CDS/TB/2003.313).
27. Tuberculosis en el Peru 1999. (Peru National Tuberculosis Control Programme 1999). Lima. Ministry of Health, 2000.
28. WHO report 2007. Global tuberculosis control 2007. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/tha.pdf.
29. de Carvalho E. How useful are microscopy, culture methods and animal experiments in determining the smallest amounts of tubercle bacilli in samples? *Zeitschrift fur Tuberculose* 1932; 65:305-17.
30. Hobby GL, Holman AP, Iseman MD, Jones JM. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1973; 4:94-104.
31. Wolinsky E. Conventional diagnostic methods for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994; 19:396-401.
32. Cruickshank DB. Bacteriology of tuberculosis. In: Sellors TH, Livingston JL, eds. *Modern Practice of Tuberculosis*. Vol. 1. London, Butterworths, 1952:53-77.
33. David HL. Bacteriology of the mycobacterioses. Atlanta GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Communicable Disease Center 1976; 147.
34. David HL, *et al*. Sensitivity and specificity of acid-fast microscopy. Unpublished document prepared for the WHO Expert Committee on Tuberculosis, Geneva 1973.
35. Nagpaul DR, Savic DM, Rao KP, Baily GV. Case-finding by microscopy. *Bull IUAT* 1968; 61:148-58.
36. Bennedsen J and Larsen SO. Examination for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Scand J Respir Dis* 1966; 47:114-20.
37. Holst E, Mitchison DA, Radhakrishna S. Examination of smears for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Indian J Med Res* 1959; 47:495-9.
38. Van Deun A, Roorda FA, Chambugonj N, Hye MA, Hossain MA. Reproducibility of sputum smear examination for acid-fast bacilli. *Int Tuberc Lung Dis* 1999; 3:823-9.
39. Nair SS, Gothi GD, Naganathan N, Rao KP, Banevjee GC, Rajalakshmi R. Precision of estimates of prevalence of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis in general population. *Indian J Tuberc* 1976; 23:152-9.
40. Nagpaul DR, Naganathan N, Prakash M. Diagnostic photofluorography and sputum microscopy in tuberculosis case-findings. *Proc 29th National Conference on Tuberculosis and Chest Diseases, Delhi, Nov 1974; Tuberculosis Association of India, 1975.*
41. Chan W, Chia M, Lee LK, Macfadyen DM. Bacteriological measures for the detection of cases

- of pulmonary tuberculosis. Bull WHO 1971; 45:551-8.
42. Ipunge YA, Rieder HL, Enarson DA. The yield of acid fast bacilli from serial smears in routine microscopy laboratories in rural Tanzania. Trans Royal Soc Trop Med Hy 1996; 90:258-61.
 43. Mese SR, Ramsay A, Ng V, *et al.* Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: A systematic review. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11:485-95.
 44. World Health Organization. Reduction of number of smears for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index2.html>.
 45. Steingart KR, Henry M, Ng V, *et al.* Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2006; 6:570-81.
 46. Steingart KR, Ng V, Henry M, *et al.* Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2006; 6:664-74.
 47. World Health Organization. Definition of a new sputum smear-positive TB cases. <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index1.html>.
 48. Levy H, *et al.* A re-evaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Chest 1989; 95:1193-118-97.
 49. Rao KP, *et al.* Some operational factors influencing the utility of culture examination in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Bull WHO 1966; 34:589-604.
 50. Burman WJ, *et al.* The incidence of false positive cultures for Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:321-6.
 51. Aber VR, *et al.* Quality control in tuberculosis bacteriology. Tubercle 1980; 61:123-33.
 52. Kim TC, *et al.* Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1984; 129:264-8.
 53. Urbanczik R. Present position of microscopy and of culture in diagnostic mycobacteriology. Zentralblatt fur Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene. Series A 1985; 260:81-7.
 54. Al-Moamary MS, *et al.* The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. Chest 1999; 116:726-31.
 55. Seibert FB, Glenn JT. Tuberculin purified derivative: Preparation and analysis of a large quantity for standard. Am Rev Tuberc 1941; 44:9-25.
 56. อังกูร เกิดพานิช. Is it a time to replace tuberculin skin test? ในเอกสารประกอบการบรรยาย “Battle Against Tuberculosis” โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพฯ 17-18 สิงหาคม 2549 หน้า 25-39.
 57. Farhat M, Greenway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: What is the absolute effect of BCG and non tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10:1192-204.
 58. Menzies D, Pai M, Comstock G. Metanalysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007; 146:340-54.
 59. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Chest 2001; 120:334-6.

60. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, *et al.* Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV co-infection and a Bayesian analysis. *Chest* 1999; 116:97-103.
61. Trajman A, Pai M, Dheda K, *et al.* Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not. *Eur Respir J* 2008; 31:1098-106.
62. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, *et al.* Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: A meta-analysis. *Ann Clin BioChem* 2003; 40:374-81.
63. Kiatprathomchai T, Dejsomritrutai W. Diagnostic value of adenosine deaminase activity in bronchoalveolar lavage fluid. *Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care* 2006; 27:133-40.
64. Greco S, Giradi E, Navara S, Saltini C. The current evidence on diagnostic accuracy of commercial based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2006; 61:783-90.
65. Ling DI, Flores LL, Riby LW, Pai M. Commercial nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: Meta-analysis and meta-regression. *PLoS ONE* 2008; 3:e1536.doi:10.1371/journal.pone.0001536.
66. Samiento OL, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Miller WC. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3233-40.
67. Steigart KR, Henry M, Laal S, *et al.* A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *PLoS Med* 2007; 4:e202 doi:10.1371/journal.pmed.0040202.
68. Tsubura E, Yamanaka M, Sakatani M, Takashima T, Maekura R, Nakatani K. A cooperative clinical study on the evaluation of an antibody detection test kit (MycoDot test) for mycobacterial infections. Cooperative Study Group for MycoDot test. *Kekkaku* 1997; 72:611-15.
69. Ratanasuwan W, Kreiss JK, Nolan CM, *et al.* Evaluation of the MycoDot test for the diagnosis of tuberculosis in HIV sero-positive and sero-negative patients. *Int J Tuberc lung Dis* 1997; 1:259-64.
70. World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (2008). Diagnostics for tuberculosis. Global demand and market potential. <http://www.who.int/tdr/publications/tbdi.html>.
71. World Health Organization (2007). The use of liquid medium for culture and DST.<http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index3.html>.
72. Morgan M, Kalentri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2005; 5:62.
73. Pai M, Kalantri S, Pascopella L, Riley LW, Reingold AL. Bacteriophage-base assays for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2005; 51:175-87.
74. Drahl C. TB Diagnosis: Murky. *Chem Eng News* 2007; 85:39:39-43.
75. Smart T. Transformation of TB diagnostics on the horizon: special report. *Aidsmap news* 2007; march 23.
76. Usdin M. What can we expect from the diagnostics R&D pipeline? 37th Union World Conference on Lung Health, Paris 2006.

77. อังคณา ฉายประเสริฐ. Advance in diagnostic techniques and clinical application. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2551; 29:7-9.
78. Steingart KR, Ng V, Henry M, *et al.* Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:644-74.
79. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, *et al.* A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess* 2007; 11:1-196.
80. Cirillo DM, Piana F, Frisciale L, *et al.* Direct rapid diagnosis of rifampicin resistant M.tuberculosis in clinical samples by line probe assay (INNO LiPA Rif-TB). *New Microbiol* 2004; 27:221-7.
81. Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: Improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis* 2007; 196:S15-S27.
82. Pai M, O'Brien R. Tuberculosis diagnostic trials: Do they lack methodological rigor? *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6:509-14.
83. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, *et al.* Grading the quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336:1106-10.
84. Stop TB Partnership. Working Group on New TB Diagnostics. Revised strategic plan. http://www.stoptb.org/wg/new_diagnostics/assets/documents/draft.pdf.

Abstract: Udompanich V. TB Diagnosis. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2009; 30: 3-23.

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Prompt and correct diagnosis of tuberculosis especially sputum smear positive patients is essential for good TB control. A good TB diagnostic should be able to detect all forms of TB, differentiate infection from disease, identify all forms of drug resistance, cheap and easy to use so it may be available at the point of care.

Unfortunately none of the currently available tests fulfill this entire objective despite the recent great interest and investment in TB diagnostics.

The three traditional tests, sputum smear, sputum culture and tuberculin skin test have been in used for almost 100 years remain surprisingly useful. Supported by enormous amount of evidence, they do have limitations but used properly they are extremely cost effective.

Chest radiography is very useful in the management of pulmonary TB, it's used in TB diagnosis is limit by both low sensitivity and specificity and subject to inter and intra readers disagreement. Over and under-reading of chest radiographs are very common so much so that TB should never be diagnosed based on chest radiographs alone.

There are many new tests available for clinical use, few such as Interferon Gamma Release Assays was found to be superior to tuberculin skin test in diagnosing tuberculosis infection with higher specificity and no interference from previous BCG vaccination and can be useful and cost effective in certain clinical situation. Most other tests such as Nucleic Acid Amplification Tests, mycobacterial virulence factors such as lipoarabinomannan assays or skin patch test have yet to show their benefit in real clinical setting.

The World Health Organization recommends that to improve TB diagnostics in the short term the focus should be on increasing the efficacy of smear microscopy by physical or chemical treatment of sputum prior to staining, more use of fluorescence microscopy, expanding liquid media culture and the use of line probe assays for rapid detection of rifampicin resistance TB where there is high prevalence of multi drug resistant TB.