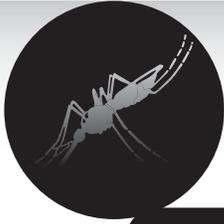


นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)



การทบทวนความรู้เรื่องวิธีการทดสอบ ความไวต่อยามีลาเรียในหลอดทดลอง

(A review of methods in antimalarial sensitivity testing)

รุจิรา

เลิศพร ออม

Rujira

Lerdprom

วรรณภา

ศรีสัจจารักษ์

Wanna

Srisajarak

รัชนิกร

มณีศิริ

Ratchaneekorn

Maneesiri

สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง กรมควบคุมโรค
กระทรวงสาธารณสุข

Bureau of Vector Borne Diseases, Department of Disease
Control, Ministry of Public Health

Abstract

In vitro assay is important tools to assess baseline sensitivity and monitor the drug response of *Plasmodium spp.*. Therefore the assays can provide background information for the development and evaluation of drug policies. The goal of this project was to conduct a systematic literature review using an online database to assess the current methods of antimalarial sensitivity testing.

Study selection: These studies reported the outcomes of methods in antimalarial sensitivity testing. Fives standardized protocols with predefined criteria were used to extract details on methods; parasitemia, incubation time, advantage and limitation.

Quality assessment: upon the review, participants were not blinded 100%. Blinding of assessor was totally unclear because of incomplete outcome data were addressed only 60%. In addition, the outcome data were 40% unclear. Four protocols were used to do meta analyze. The Forest plot showed that the malaria Sybr green I-based fluorescence (MSF) assay is more effective than the HRP2 assay.

บทคัดย่อ

การทดสอบยาในหลอดทดลอง (in vitro) เป็นเครื่องมือสำคัญในการประเมินบรรทัดฐานความไวและเฝ้าระวังการตอบสนองต่อยาของเชื้อมาลาเรีย นอกจากนี้สามารถใช้เป็นข้อมูลสำหรับการพัฒนาและการประเมินผลนโยบายยา วัตถุประสงค์งานวิจัยนี้เพื่อประเมินวิธีการทดสอบความไวต่อยามาลาเรียในหลอดทดลอง โดยใช้วิธีการอย่างเป็นระบบในการสืบค้น โดยสืบค้นจากฐานข้อมูล MEDLINE (PubMed) และ Thai index medicus ในหัวข้อที่มีคำค้นภาษาอังกฤษ งานศึกษาวิจัยที่ได้รับการคัดเลือกตามเกณฑ์มี 5 เรื่อง นำมาสกัดข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการทดสอบยาในหลอดทดลอง เช่น ความหนาแน่นของเชื้อ เวลาบ่มเชื้อ ข้อดีและข้อจำกัด

การประเมินคุณภาพงานศึกษาวิจัย พบว่า งานวิจัยทั้งหมดระบุรายละเอียดตัวอย่างที่ได้คัดเลือก (blinding of participants) ร้อยละ 100, การปิดบังผู้ทดสอบ (blinding of assessor) ร้อยละ 100 ไม่สามารถสรุปได้ว่าการปิดบังผู้ทดสอบหรือไม่, งานวิจัยที่มีการนำเสนอข้อมูลไม่ครบถ้วน และไม่สามารถสรุปได้ว่านำเสนอครบถ้วนหรือไม่ (incomplete outcome data addressed) ร้อยละ 60 และ ร้อยละ 40 ตามลำดับ และ ผลการทดสอบของ meta-analysis แสดงผลในรูปแบบกราฟ forest plot ซึ่งประเมินประสิทธิภาพวิธีการทดสอบความไวต่อยามาลาเรียในหลอดทดลอง มี งานวิจัย จำนวน 4 เรื่องพบว่าวิธี Syber green I-based fluorescence (MSF) assay มีประสิทธิภาพ

บทนำ

การดื้อต่อยามาลาเรียของเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียม ได้ขยายวงกว้างมากขึ้นทำให้ยากต่อการควบคุม ทั้งนี้จึงต้องการยุทธวิธีใหม่ๆ ในการเฝ้าติดตามการดื้อยา⁽¹⁾ ในมาตรการของการรักษาและการควบคุมโรคนั้น ได้อำอิงผลจากการทดสอบการตอบสนองต่อยาของเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียม ในปัจจุบันวิธีการทดสอบความไวของเชื้อมาลาเรียต่อยาในหลอดทดลอง (in vitro) ด้วยวิธี WHO micro test เป็นวิธีการที่สามารถติดตามผลได้อย่างต่อเนื่อง⁽²⁾ แต่ต้องใช้ผู้ที่ผ่านการอบรมที่มีทักษะในการเพาะเลี้ยงเชื้อ ที่มีความชำนาญในการตรวจนับเชื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์ ในปัจจุบันได้มีการทดสอบความไวของเชื้อมาลาเรีย

ต่อยาในหลอดทดลองด้วยวิธีอื่นๆ หรือวิธีใหม่ๆ ที่ถูกพัฒนาขึ้นอีกหลากหลายวิธี เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาที่ต้องใช้ผู้ที่มีทักษะและมีความชำนาญการตรวจนับเชื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์ เช่น วิธี Radioisotopic assay, Sybr green I-based fluorescence assay, double-site enzyme-linked lactate dehydrogenase immunodetection assay (DELI), HRP2 assay และวิธีอื่นๆ

ดังนั้นจึงควรมีการประเมินคุณภาพวิธีการดังกล่าว ซึ่งในการศึกษานี้ได้มีการทบทวนผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบความไวต่อยามาลาเรียในหลอดทดลองอย่างเป็นระบบหรือที่เรียกว่า systematic reviews และ meta-analyses เป็นกระบวนการในการคัดกรองผลงานวิจัยที่มีคุณภาพเพื่อประกอบการตัดสินใจว่าข้อมูลที่ได้มาเป็นอย่างไร เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีคุณภาพและเชื่อถือได้

เพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจเชิงนโยบายสำหรับผู้บริหาร รวมทั้งเป็นข้อเสนอแนะชี้แนะแนวทางการวิจัยวิธีการระวังเชื้อมาลาเรียดื้อยาใหม่ๆ ต่อไปในอนาคต

Systematic review เป็นรูปแบบการวิจัยชนิดหนึ่งโดยใช้วิธีการอย่างเป็นระบบในการสืบค้นคัดเลือกรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลจากรายงานที่ถูกคัดเลือก เพื่อนำมาสรุปเป็นผลการศึกษา ซึ่งในปัจจุบันงานวิจัยที่เป็น systematic review ได้รับการยอมรับว่าเป็นงานวิจัยที่ให้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือที่สุด เป็นอันดับต้นๆ เมื่อเทียบกับงานวิจัยชนิดอื่นๆ⁽³⁾ เนื่องจากมีการใช้วิธีการเทียบกับงานวิจัยชนิดอื่นๆ อย่างเป็นระบบ และชัดเจนในการสืบค้นรวบรวมงานวิจัยทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง อาทิเช่น การคัดเลือกประเมินคุณภาพ สังเคราะห์และวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธีการทางสถิติเพื่อนำมาสรุปเป็นผลการศึกษาที่เชื่อถือได้และนำไปใช้ได้จริง ซึ่งเป็นประโยชน์ในทางการแพทย์และสาธารณสุข ทั้งกับผู้บริหารที่มีหน้าที่กำหนดนโยบาย ตลอดจนนักวิจัยปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเพื่อรวบรวมงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของวิธีการเฝ้าระวังเชื้อมาลาเรียดื้อยา (การทดสอบความไวต่อยามาลาเรียในหลอดทดลอง) โดยเฉพาะวิธี The HRPII assay มาตรวจสอบคุณภาพว่ามีคุณภาพเชื่อถือได้หรือไม่ จึงยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่า วิธี The HRPII assay หรือวิธีใดมีประสิทธิภาพสูงที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรก

การทำ systematic review และ meta-analysis เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่เชื่อถือได้เกี่ยวกับ

ประสิทธิภาพของวิธีการเฝ้าระวังเชื้อมาลาเรียดื้อยาด้วยวิธี The HRPII assay เปรียบเทียบกับวิธีอื่นในการตรวจหาค่า IC₅₀ ของยารักษามาลาเรีย ทั้งนี้ ผลการศึกษาในขณะเดียวกันก็แสดงถึงความด้อยประสิทธิภาพของวิธีการ ซึ่งจะ เป็นข้อมูล ประกอบการตัดสินใจเชิงนโยบายเพื่อนำไปสู่การกำหนดเป็นแนวทางสำหรับผู้บริหาร และสามารถเลือกวิธีการที่มีประสิทธิภาพได้อย่างถูกต้อง รวมทั้งเป็นข้อเสนอแนะชี้แนะแนวทางการวิจัยวิธีการเฝ้าระวังเชื้อมาลาเรียดื้อยาใหม่ๆ ต่อไปในอนาคต วิธี systematic review จะช่วยลดความซ้ำซ้อนของการทำวิจัยในกรณีที่มีการสรุปผลไว้ชัดเจนแล้ว ในทางตรงกันข้ามหาก systematic review ยังไม่สามารถสรุปได้ก็จะนำไปสู่การทำวิจัยเพื่อหาคำตอบดังกล่าวนั้น การอ่านรายงานวิจัยที่เป็น systematic review นอกจากจะทำให้ได้คำตอบที่น่าเชื่อถือแล้วยังเป็นการประหยัดเวลาในการสืบค้นข้อมูลได้อีกด้วย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

จุดประสงค์หลัก

เพื่อใช้วิธีทบทวนวรรณกรรมแบบ systematic review ศึกษาประสิทธิภาพของวิธี The HRPII assay เปรียบเทียบกับวิธีอื่นในการตรวจหาค่า IC₅₀ ของยารักษามาลาเรียชนิดฟัลชิปาร์มในหลอดทดลอง

จุดประสงค์รอง

เพื่อศึกษาประเภทของวิธีการทดสอบความไวต่อยามาลาเรียในหลอดทดลอง

สถานที่ศึกษาวิจัย และระยะเวลาศึกษาวิจัย

สถานที่ศึกษาวิจัย

สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง กรมควบคุมโรค

ระยะเวลาศึกษาวิจัย

12 เดือน (ตุลาคม 2555 – กันยายน 2556)

แผนการศึกษาวิจัย

รูปแบบการศึกษา : เป็นการทบทวนวรรณกรรม โดยการค้นหา ศึกษาทฤษฎีและรายงานการวิจัยทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยด้านการทดสอบความไวต่อยาลาเรียในหลอดทดลอง โดยสืบค้นเอกสารด้วยคอมพิวเตอร์ออนไลน์จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ต่างๆ และกำหนดเงื่อนไขสำหรับการคัดเลือกเอกสารงานวิจัยที่จะนำมาทบทวนและวิเคราะห์ข้อมูล

วิธีดำเนินงาน

1. การสืบค้นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Searching for relevant studies) การสืบค้นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องด้านการทดสอบความไวต่อยาลาเรียในหลอดทดลอง ทั้งที่เป็นบทความวิชาการและรายงานวิจัยฉบับโดยสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งภาษาไทยและภาษาต่างประเทศ โดยใช้กรอบ PICO Framework เป็นแนวทางในการสืบค้น ดังนี้

P (population) หมายถึง patients with *Plasmodium falciparum*

I (intervention) หมายถึง HRPII drug sensitivity testing and others methods

C (comparison intervention) หมายถึง มีการเปรียบเทียบ

O (outcome) หมายถึง IC50

Search engine และฐานข้อมูลที่ใช้ในการค้นหาบทความ คือ MEDLINE (PubMed) ทาง <http://www.pubmed.gov> และ Thai index medicus

คำหลักที่ใช้ในการค้นข้อมูล

- hrp2 or hrp 2 or hrp-2 or hrpii or hrp ii or histidine rich protein2 or histidine rich protein 2 or histidine rich protein-2 or histidine rich proteinii or histidine rich protein ii

- sybr green I or haemozoin-based or micro-test Mark III or WHO in vitro test or WHO micro test or schizont maturation or morphological test or radioisotopic test or isotopic test or hypoxanthine or double-site enzyme-linked pLDH immunodetection or DELI or pLDH or Parasite lactate dehydrogenase or ELISA-based or colorimetric or PicoGreen or non-radioactive or microfluorimetric

- sensitivity or susceptibility or sensitivity assay or susceptibility assay or sensitivity testing or susceptibility testing or sensitivity test or susceptibility test

- pf or *plasmodium falciparum* or p.f or p. f or falciparum malaria or falciparum

- IC or inhibitory concentration or EC or effective concentration or ICs or ECs or IC50 or EC50 or IC90 or EC90

- trial or experiment or testing

2. การคัดเลือกงานวิจัย (Study inclusion criteria) จากงานวิจัยทั้งหมดที่สืบค้นได้จะนำมาคัดเลือกโดยผ่านขั้นตอนต่างๆ ดังนี้

- คัดกรองข้อมูลงานวิจัยแต่ละฉบับที่ได้จากการสืบค้นโดยดึงข้อมูลบางส่วนออกมา ได้แก่ ชื่อเรื่อง ผู้แต่ง ปี พ.ศ. ชื่อวารสาร และบทคัดย่อ (ภาคผนวก 1) เพื่อคัดกรองเฉพาะงานวิจัยปฐมภูมิที่เกี่ยวข้องและป้องกันการเก็บข้อมูลงานวิจัยซ้ำซ้อน หากข้อมูลที่ได้จากบทคัดย่อยังไม่สามารถตัดสินใจว่าเป็นงานวิจัยที่ต้องการหรือไม่ต้องการ ให้สืบค้นงานวิจัยฉบับเต็มต่อไป

- ผู้วิจัยทำการคัดกรองงานวิจัยจากข้างต้นเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับหัวข้อวิจัย หากงานวิจัยฉบับใดที่ไม่ชัดเจนจะขอความเห็นจากผู้วิจัยท่านที่ 2 เมื่อได้ข้อสรุปแล้วให้บันทึกจำนวนงานวิจัย ที่ผ่านการคัดกรอง

- สืบค้นงานวิจัยฉบับเต็มของงานวิจัยที่ผ่านการคัดกรอง

3. กำหนดเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย

ผู้วิจัยอ่านงานวิจัยฉบับเต็มบันทึกข้อมูล ที่จำเป็นในแบบบันทึกข้อมูล และ คัดเลือกงานวิจัย โดยพิจารณาตามเกณฑ์คัดเลือกเข้า Inclusion criteria ดังนี้

เกณฑ์คัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

- เอกสารงานวิจัยเกี่ยวกับการทดสอบความไวต่อยามาลาเรียในหลอดทดลอง ที่ตีพิมพ์ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ต้องศึกษาในเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม เป็นการศึกษาการทดสอบความไวต่อยามาลาเรียในหลอดทดลองด้วยวิธี HRPII drug sensitivity testing และ วิธีอื่นๆ

- มีผลการศึกษา ค่า IC 50 ซึ่ง เป็นการศึกษารูปแบบ ทดลอง

เกณฑ์คัดเลือกออก (Exclusion criteria)

- ไม่มีการวิเคราะห์ข้อมูล

4. การสกัดข้อมูล (Data Extraction)

จัดทำแบบบันทึกข้อมูล [Data extraction forms] ซึ่งประกอบไปด้วยหัวข้อหลักๆ ดังนี้

ข้อมูลทั่วไป: ชื่อผู้แต่ง ปีค.ศ.ที่ตีพิมพ์ ชื่อเรื่องการศึกษา ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัย (ประชากรและสถานที่ที่ทำการวิจัย, วิธีการวิจัย, ผลลัพธ์ที่ต้องการวัดและวิธีการวัด, ข้อดี และข้อเสีย, การวิเคราะห์ผล, ผลการศึกษา) ผู้วิจัยกรอกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลและตรวจสอบข้อมูล หากมีความไม่ชัดเจนของข้อมูลให้ปรึกษาผู้วิจัยท่านที่ 2 ก่อนที่จะบันทึกข้อมูลลงในฐานข้อมูลโดยผู้วิจัยท่านเดียวกันตรวจสอบข้อมูล

5. การวิเคราะห์ข้อมูล (4 และ 5)

- วิเคราะห์ข้อมูลเชิงเนื้อหา (Content analysis) และระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology) เพื่อวิเคราะห์ ลักษณะของวิธีการทดสอบองค์ประกอบของวิธีการทดสอบ ข้อบ่งชี้และข้อจำกัดของวิธีการทดสอบแต่ละวิธีการแสดงผลของ Meta-analysis เป็นการแสดงผลจากการวิเคราะห์จาก Pooled estimate ในรูปกราฟ "Forest plot" ซึ่งแสดงค่าของ RR จะแสดงเป็นค่ากลางและช่วงความเชื่อมั่น (CI) = 95 %

6. การเก็บรวบรวมข้อมูล จัดเก็บรวบรวมข้อมูลจากเอกสารแบบบันทึกต่างๆ ในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์โดยวิธีการสแกนหรือบันทึกลงในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ เพื่อป้องกันเสียหายหรือสูญหายของข้อมูล

7. การควบคุมการวิจัย ควบคุมการศึกษาวิจัยครั้งนี้โดยปรึกษาและวิพากษ์จากผู้เชี่ยวชาญหรือผู้ทรงคุณวุฒิเพื่อตรวจสอบคุณภาพของการทบทวนและทราบความเห็นเพิ่มเติม

ผลการศึกษา

1. ผลการสืบค้นงานวิจัย

จากการสืบค้นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้อง
(Searching for relevant studies)

จากฐานข้อมูล MEDLINE (PubMed)

- MEDLINE (PubMed) ทาง <http://www.pubmed.gov>

ใช้คำหลักดังนี้

Term 1- hrp2 or hrp 2 or hrp-2 or hrpii or hrp ii or histidine rich protein2 or histidine rich protein 2 or histidine rich protein-2 or histidine rich proteinii or histidine rich protein ii

Term 2 - sybr green I or haemozoin-based or micro-test Mark III or WHO in vitro test or WHO micro test or schizont maturation or morphological test or radioisotopic test or isotopic test or

hypoxanthine or double-site enzyme-linked pLDH immunodetection or DELI or pLDH or Parasite lactate dehydrogenase or ELISA-based or colorimetric or PicoGreen or non-radioactive or microfluorimetric

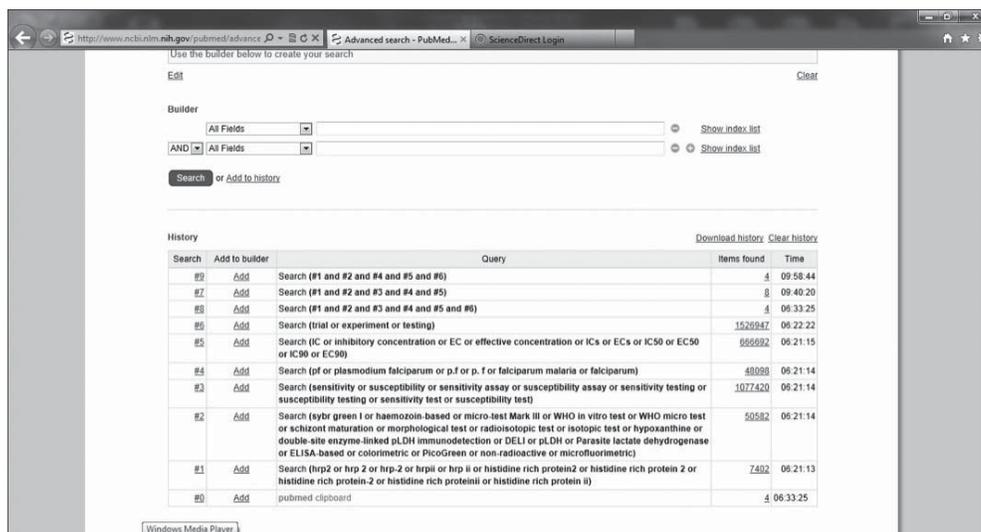
Term 3 - sensitivity or susceptibility or sensitivity assay or susceptibility assay or sensitivity testing or susceptibility testing or sensitivity test or susceptibility test

Term 4 - pf or *plasmodium falciparum* or p.f or p. f or falciparum malaria or falciparum

Term 5 - IC or inhibitory concentration or EC or effective concentration or ICs or ECs or IC50 or EC50 or IC90 or EC90

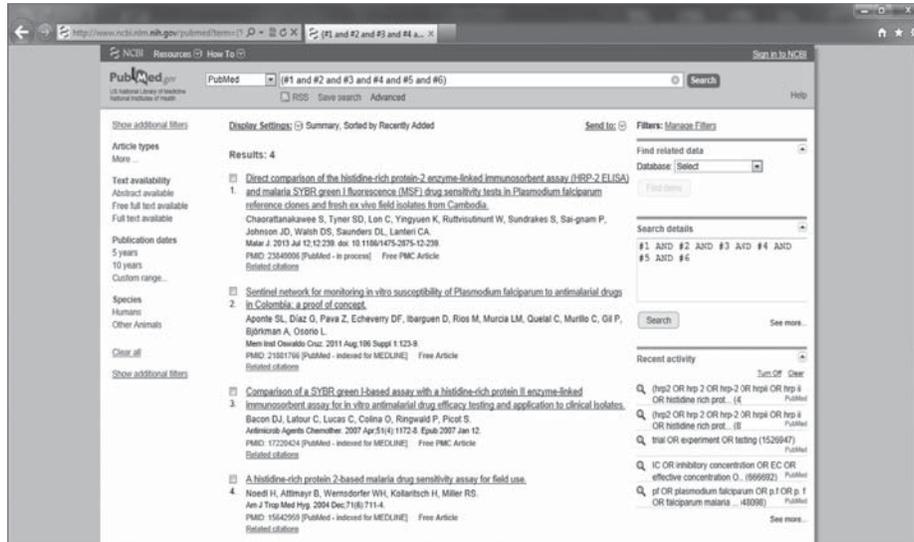
Term 6 - trial or experiment or testing
- ค้นหาตาม keywords แต่ละ terms

(รูปที่ 1)



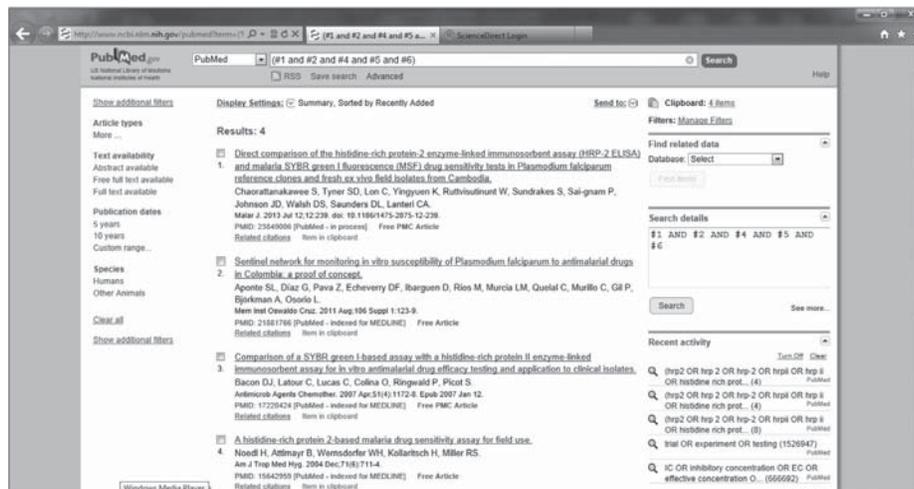
รูปที่ 1 แสดงผลการค้นหาจากฐานข้อมูล MEDLINE (PubMed) ตามการผสม keywords แต่ละ terms

- ค้นหาโดยเชื่อม keywords ทั้ง 6 terms (#1 and #2 and #3 and #4 and #5 and #6) พบ 4 วารสาร (รูปที่ 2)



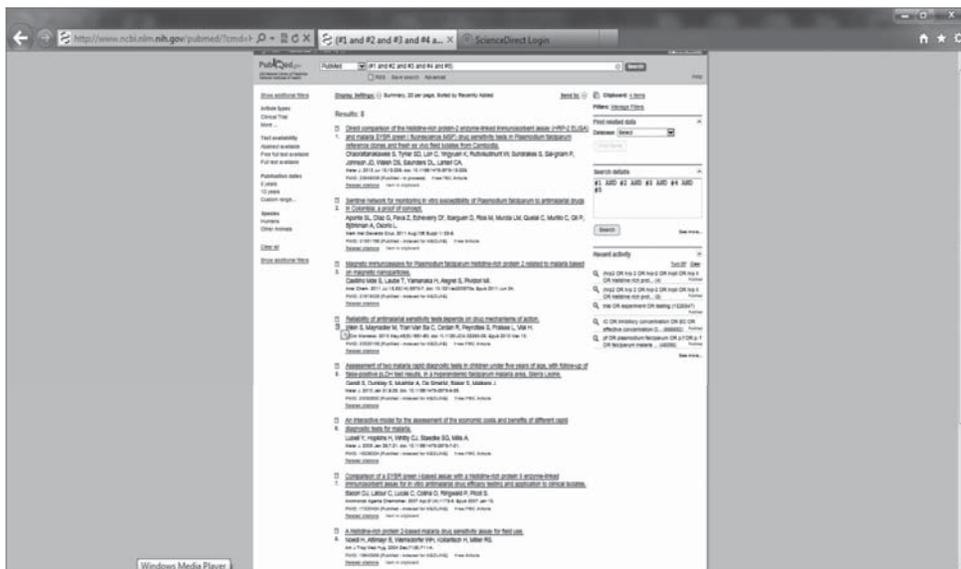
รูปที่ 2 แสดงการค้นหาโดยเชื่อม keywords ทั้ง 6 terms (#1 and #2 and #3 and #4 and #5 and #6)

- ค้นหาโดยเชื่อม keywords ทั้ง 5 terms (#1 and #2 and #4 and #5 and #6) พบ 4 วารสาร (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงการค้นหา โดยเชื่อม keywords ทั้ง 5 terms (#1 and #2 and #4 and #5 and #6)

- ค้นหาโดยเชื่อม keywords ทั้ง 5 terms (#1 and #2 and #3 and #4 and #5) พบ 8 วารสาร (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงการค้นหาโดยเชื่อม keywords ทั้ง 8 terms (#1 and #2 and #3 and #4 and #5)

ในขณะที่ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูล Thai index medicus พบว่า ไม่มีวารสารที่เกี่ยวข้องตามเกณฑ์ที่กำหนด และจากฐานข้อมูล MEDLINE (PubMed) ตามการผสม keywords แต่ละ terms พบว่ามีจำนวนวารสารที่ไม่ซ้ำกันจำนวน 5 ฉบับ

2. ผลการคัดเลือกงานวิจัย

จากการคัดเลือกงานวิจัย (Study inclusion) และสกัดข้อมูล (Data Extraction) ได้คัดกรองข้อมูลงานวิจัยจากวารสารแต่ละฉบับ พบว่าจำนวนทั้งหมด 5 ฉบับ เป็นไปตามเกณฑ์การคัดเลือก และทำการสกัดข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงผลการคัดเลือกงานวิจัยตามเกณฑ์คัดเลือก

แบบบันทึกข้อมูลเบื้องต้นของงานวิจัยที่สืบค้นได้					
ID	Author	Journal	Title	Include (✓)	Exclude (reason)
1	Suwanna haorattanakawee , Stuart D Tyner, Chanthap Lon , Kritsanai Yingyuen, Wiriya Ruttvisutinunt, Siratchana Sundrakes and Charlotte A Lanteri, Piyaporn Sai-gnam, Jacob D Johnson, Douglas S Walsh, David L Saunders	Malaria Journal 2013, 12:239	Direct comparison of the histidine-rich protein-2 enzyme-linked immunosorbent assay (HRP-2 ELISA) and malaria SYBR green I fluorescence (MSF) drug sensitivity tests in <i>Plasmodium falciparum</i> reference clones and fresh ex vivo field isolates from Cambodia	✓	
2	Samanda L Aponte, Gustavo Diaz, Zuleima Pava, Diego F Echeverry, Dario Ibarguen, Melissa Rios, Luz M Murcia, Claudia Quelal, Claribel Murillo, Pedro Gil, Anders Bjorkman, Lyda Osorio	Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 106 (Suppl. I): 123-129, 2011	Sentinel network for monitoring in vitro susceptibility of <i>Plasmodium falciparum</i> to antimalarial drugs in Colombia: a proof of concept	✓	
3	David J. Bacon, Christine Latour, Carmen Lucas, Olga Colina, Pascal Ringwald, and Stephane Picot	Antimicrobial agents and chemotherapy, Apr. 2007, Vol. 51, No. 4, p. 1172-1178	Comparison of a SYBR Green I-Based Assay with a Histidine-Rich Protein II Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for In Vitro Antimalarial Drug Efficacy Testing and Application to Clinical Isolates	✓	
4	Noedl H, Bernhard A, Walther HW, Herwig K and Robert SM	Am J Trop Med Hyg. 2004; 71(6): 711-714.	A Histidine-rich rich protein 2-based malaria drug sensitivity drug sensitivity assay for field use	✓	
5	Sharon Wein, Marjorie Maynadier, Christophe Tran Van Ba, Rachel Cerdan, Suzanne Peyrottes, Laurent Fraisse and Henri Vial	Journal of Clinical Microscopy, May 2010, p. 1651-1660	Reliability of antimalarial antimalarial sensitivity tests depends on drug mechanisms of action	✓	

3. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment)

นำงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์ตาม inclusion criteria มาประเมินคุณภาพงานวิจัยตามแนวทาง The Cochrane Collaboration โดยมีการประเมิน 3 หัวข้อ ดังนี้

1. Blinding of participants
 2. Blinding of assessor
 3. Incomplete outcome data addressed
- การประเมินแต่ละข้อจะใช้เครื่องหมาย +, 0, - โดย มีความหมายดังนี้
 + = yes หรือ low risk of bias
 0 = unclear หรือ unknown risk of bias
 - = no หรือ high risk of bias

ตารางที่ 2 แสดงผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ได้รับคัดเลือกตามเกณฑ์

ตารางแสดงผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย			
ID	Blinding of participants	Blinding of assessor	Incomplete outcome data addressed
1	-	0	0
2	-	0	+
3	-	0	+
4	-	0	0
5	-	0	+

จากตารางที่ 2 พบว่า งานวิจัยทั้งหมดระบุรายละเอียดตัวอย่างที่ได้คัดเลือก (Blinding of participants) ร้อยละ 100 (100%), การปิดบังผู้ทดสอบ (Blinding of assessor) ร้อยละ 100 (100%) ไม่สามารถสรุปได้ว่าการปิดบังผู้ทดสอบหรือไม่, งานวิจัยที่มีการนำเสนอข้อมูลไม่ครบถ้วน และไม่สามารถสรุปได้ว่านำเสนอครบถ้วนหรือไม่ (Incomplete outcome data addressed) ร้อยละ 60 (60%) และ ร้อยละ 40 (40%) ตามลำดับ

4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงเนื้อหา (Content analysis)

จากการวิเคราะห์ข้อมูลงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์จำนวน 5 ฉบับ พบว่า วิธีการทดสอบความไวของเชื้อมาลาเรียต่อยาในหลอดทดลอง มี 5 วิธีการ รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 3

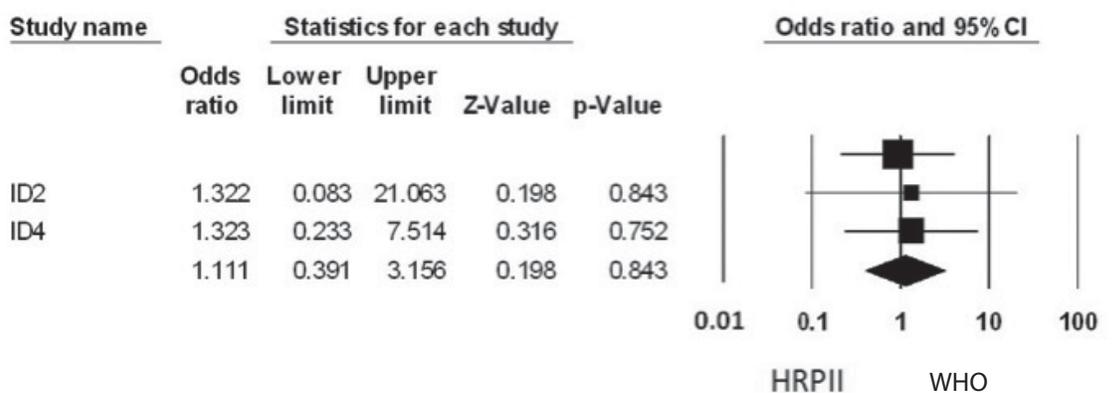
ตารางที่ 3 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลเนื้อหางานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือก

Methods	Parastermia	Incubation time	ข้อดี	ข้อจำกัด
Schizont maturation method	≥ 15,000 trophozoites/uL	16 - 48 ชม.	- ราคาถูก	- ใช้เวลามาก - ใช้ผู้มีทักษะการตรวจเชื้อ - ผลการตรวจเชื้อมีความคลาดเคลื่อนได้
Histidine rich protein 2 assay (HRP2)	0.1% (500/uL)	72 ชม.	- มีชุดทดสอบทางการค้าใช้ง่าย	- Ab มีสถานที่จำหน่ายจำกัด - ชุดทดสอบทางการค้าราคาแพง - ใช้เวลามาก - ความไวลดลงในพื้นที่ที่มี genetic diversity สูง
SYBR green assay	0.1 - 0.5 %	72 ชม.	- ง่าย - จัดหาซื้อสารเคมีได้ง่าย - กากของเสียไม่มีอันตรายเหมือนวิธี HX assay	- ความไวลดลงเมื่อ SYBR จับ DNA ของ เม็ดเลือดขาว - ไม่ควรวัดในเชื้อที่มีความหนาแน่นต่ำ
The incorporation of [3H] hypoxanthine (HX assay)	ความหนาแน่นสูง	48 หรือ 72 ชม.	- Gold standard	- ใช้เวลามาก - เครื่องมือราคาแพง - ต้องกำจัดสารพิษ
pLDH assay	0.1 - 0.5 %	18 - 24 ชม.	ไม่พบข้อมูล	ไม่พบข้อมูล

5. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

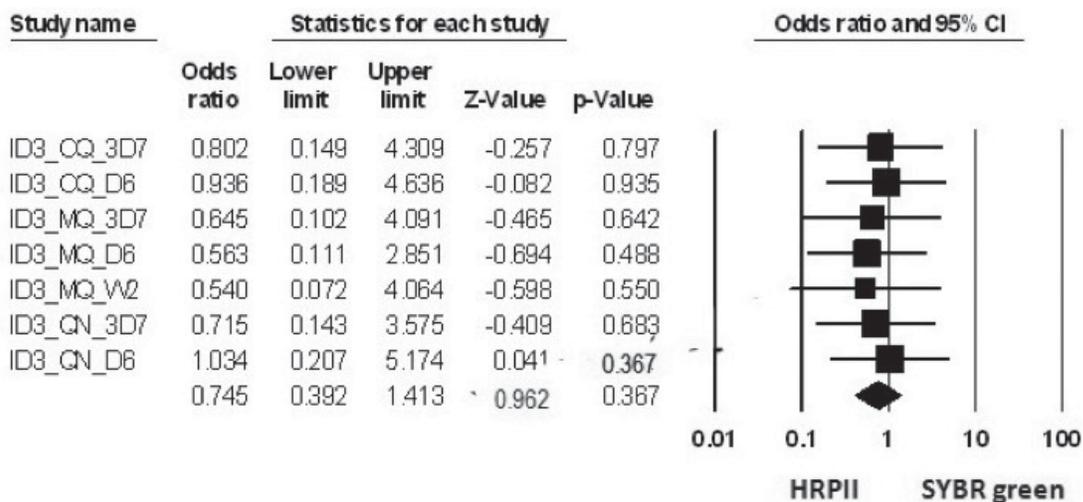
ผลการทดสอบของ Meta-analysis แสดงผลในรูปแบบกราฟ Forest plot ซึ่งประเมินประสิทธิภาพวิธีการทดสอบความไวต่อยาลามาลาเรียในหลอดทดลอง จาก 2 งานวิจัย ได้แก่ ID2 และ ID4 ศึกษาเปรียบเทียบวิธีการทดสอบความไวต่อยาลามาลาเรียในหลอดทดลอง 2 วิธี คือ The HRP2 assay และ WHO assay จากการวิเคราะห์เมตาพบว่า งานวิจัยส่วนใหญ่ไปในทางเดียวกันโดยครอบคลุมค่าผลรวมของค่าสถิติที่ได้ แสดงว่าการทดสอบความไวต่อยาลามาลาเรียในหลอดทดลองด้วยวิธี The HRP2 assay มีประสิทธิภาพ แสดงดังรูปที่ 5

Meta Analysis



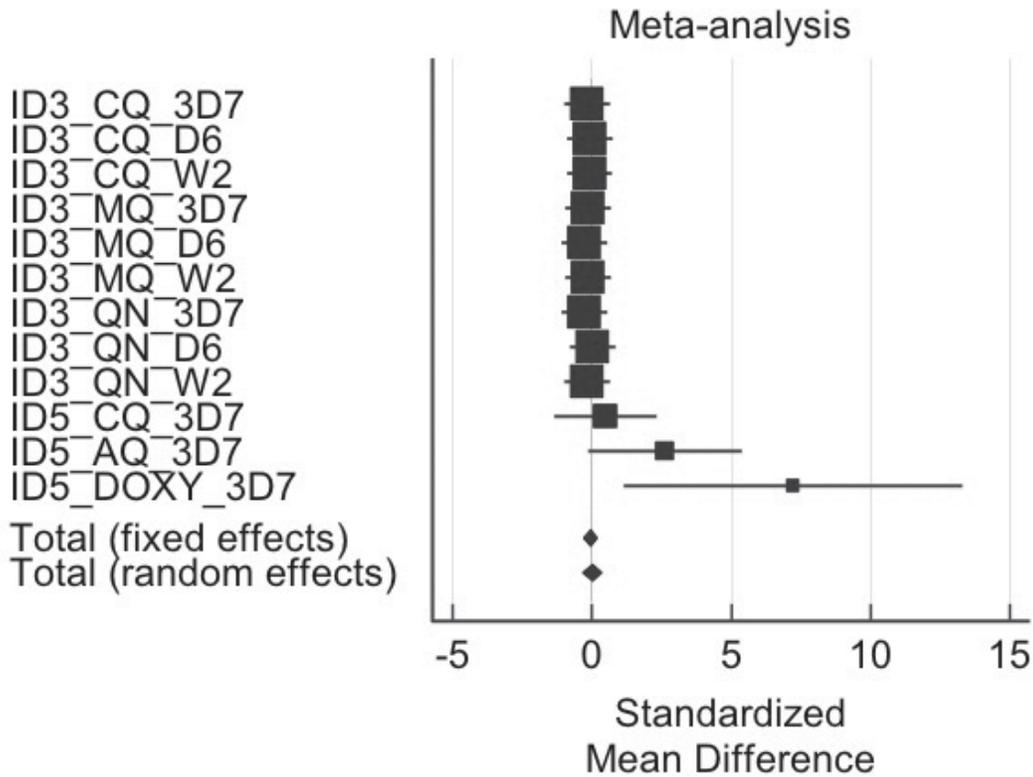
รูปที่ 5 ผลการวิเคราะห์เมตาจากการศึกษา ID2 และ ID5 เปรียบเทียบวิธีการทดสอบความไวต่อยาลามาลาเรียในหลอดทดลอง 2 วิธี คือ The HRPII assay และ WHO assay

Meta Analysis



Meta Analysis

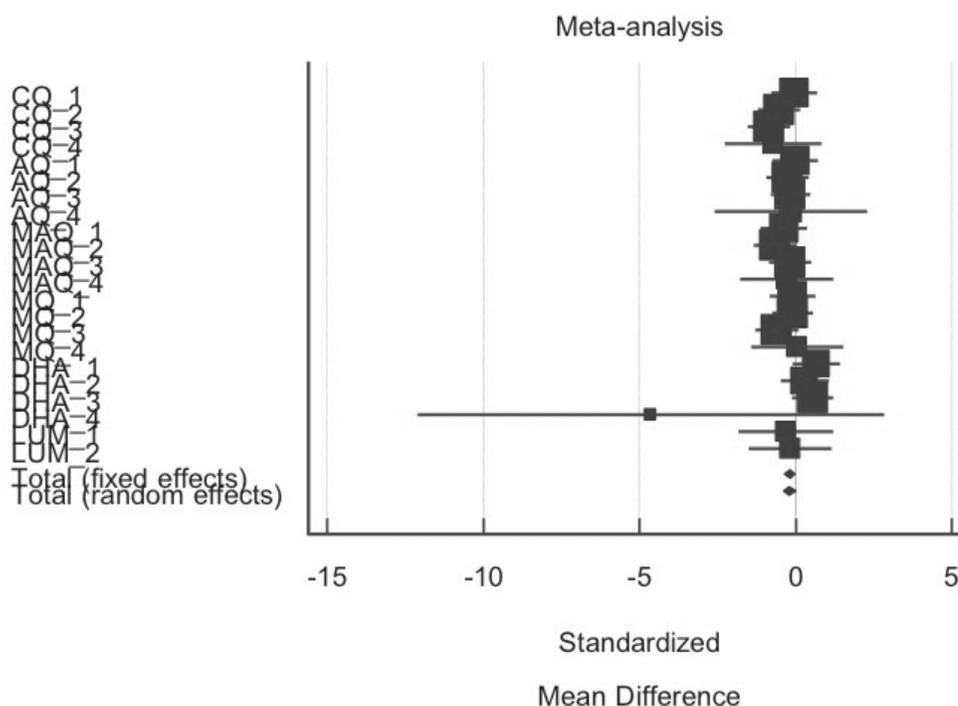
รูปที่ 6 ผลการวิเคราะห์เมตาจากการศึกษา ID3 เปรียบเทียบวิธีการทดสอบความไวต่อยาลามาลาเรียในหลอดทดลอง 2 วิธี คือ The HRPII assay และ The SYBR green assay



รูปที่ 7 ผลการวิเคราะห์เมตาจากการศึกษา ID3 และ ID5 เปรียบเทียบวิธีการทดสอบความไวต่อยาลามาลเรียในหลอดทดลอง 2 วิธี คือ The HRPII assay และ The SYBR green assay

จากรูปที่ 6 และ 7 ผลการทดสอบของ Meta-analysis แสดงผลในรูปกราฟ Forest plot ซึ่งประเมินประสิทธิภาพวิธีการทดสอบความไวต่อยาลามาลเรียในหลอดทดลอง ในงานวิจัย ID3 และ ID5 ศึกษาเปรียบเทียบวิธีการทดสอบความไวต่อยาลามาลเรียในหลอดทดลอง 2 วิธี คือ The HRPII assay และ The malaria Sybr green I-based

fluorescence (MSF) assay จากการวิเคราะห์เมตาพบว่า The HRP-2 in vitro malaria drug susceptibility assay มีประสิทธิภาพ แต่ งานศึกษาวิจัย ID5 ให้ช่วงไม่ครอบคลุมค่าผลรวมของค่าสถิติที่ได้จากการวิเคราะห์เมตา เนื่องจากอาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัย



รูปที่ 8 ผลการวิเคราะห์เมตาจากการศึกษา ID5 เปรียบเทียบวิธีการทดสอบความไวต่อยามาลาเรียในหลอดทดลอง 2 วิธี คือ The HRPII assay และ The SYBR green assay

จากรูปที่ 8 ผลการทดสอบของ Meta-analysis แสดงผลในรูปแบบกราฟ Forest plot ซึ่งประเมินประสิทธิภาพวิธีการทดสอบความไวต่อยามาลาเรียในหลอดทดลอง ในงานวิจัย ID5 ศึกษาเปรียบเทียบวิธีการทดสอบความไวต่อยามาลาเรียในหลอดทดลอง 2 วิธี คือ The HRPII assay และ The malaria Sybr green I-based fluorescence (MSF) assay จากการวิเคราะห์เมตา พบว่า The HRP-2 in vitro malaria drug susceptibility assay มีประสิทธิภาพ แต่ในตัวอย่างบางส่วนของงานศึกษาวิจัย ID5 ให้ช่วงไม่ครอบคลุมค่าผลรวมของค่าสถิติที่ได้จากการวิเคราะห์เมตา เนื่องจากผลอาจมีความแตกต่าง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นางอังคณา แซ่เจ็ง นักวิชาการสาธารณสุขชำนาญการ ซึ่งมีส่วนสำคัญในการสืบค้นข้อมูล เพื่อการศึกษาวิจัยครั้งนี้ และกราบขอขอบพระคุณ ศ.ดร.มาลินี เหล่าไพบุลย์ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่กรุณาเป็นวิทยากรในการให้ความรู้และให้การแนะนำเรื่องการวิจัยเชิงสังเคราะห์ทางด้านสุขภาพ สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณผู้เกี่ยวข้องทุกท่าน ที่มีได้เอื้อยยามไว้ ณ ที่นี้ ที่มีส่วนร่วมในการสนับสนุนการดำเนินงานวิจัย จนประสบความสำเร็จ

บรรณานุกรม

1. Labbe AC., Patel S., Crandall I. and Kain KC. 2003. Molecular Surveillance System for Global Patterns of Drug Resistance in Imported Malaria. *Emerging Infectious Disease*. Vol.9, No.1, p. 33-36
2. Lopes D., Rungsihirunrat K., Nogueira F., Seugorn A., Gil J.P., Rosario V.E. and Cravop. 2002. Molecular Characterisation of Drug Resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand. *Malaria Journal*. 4:28, 7 pages (<http://www.malariajournal.com/content/1/1/12>)
3. รศ.พญ.วิมลรัตน์ กฤษณะประกกรกิจ. Critical appraisal of systematic review. ภาควิชา วิชาสูญญิตวิทยาคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 1-7 (http://www.pha.nu.ac.th/dis/uploads/amoxil500/2007-07-25_185923_Critical1.pdf)
4. สิริินยา พวงจำปา, พิภูณันท์ชัยพันธ์, ฉวีวรรณ ธงชัย. การทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบ เกี่ยวกับการใช้เทคนิคฟอนคลายเพื่อบรรเทาอาการปวดเฉียบพลัน, วารสารสหภาพพยาบาล ปีที่23 ฉบับ ที่3 กรกฎาคม-กันยายน 2551
5. วราภรณ์ อากัสระวิโรจน์. การทบทวนอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์ทอภิมานในการรักษา โรค ซิชอบเรอิดเดอมาไตติสด้วยยาทาภายนอก. ปริญญาานิพนธ์วท.ม. (ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, 2552, 171 หน้า
6. รอฮานี เจอะอาแซ, วันดี สุทธิรังษิ,กิตติกร นิลมานันต์, รัศมี ลังษ์ทอง. การทบทวนความรู้เรื่อง เครื่องมือประเมินภาวะจิตวิญญาณ. มกราคม 2553, 88 หน้า