การดำเนินการวิจัย

การศึกษารูปแบบการแพร่เชื้อของโรคเลปโตสไปโรซิส จำเป็นต้องอาศัยข้อมูลประกอบหลายด้าน อาทิ ด้านวิทยาการระบาดของโรค ปัจจัยพื้นฐานรวมทั้งตัวแบบที่เหมาะสมกับการระบาดของโรค ผู้วิจัยจึงศึกษาปัจจัยของการเกิดโรคเลปโตสไปโรซิสจากวารสารทั้งในและต่างประเทศ ตลอดจนความสัมพันธ์โรคเลปโตสไปโรซิสกับโรคติดเชื้ออื่น โดยแบ่งการดำเนินงานวิจัยเป็น 2 กิจกรรม ดังนี้

กิจกรรมที่ 1 ศึกษาภววิทยาการแพร่เชื้อของโรคเลปโตสไปโรซิส

กิจกรรมที่ 2 การสร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่เชื้อโรคเลปโตสไปโรซิส

กิจกรรมที่ 1 ศึกษาภววิทยาการแพร่เชื้อของโรคเลปโตสไปโรซิส โดยดำเนินการ ดังนี้

สถานที่ดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยเลือกจังหวัดสกลนครเป็นสถานที่ดำเนินการวิจัย โดยเลือกแบบเจาะจงเพราะโรคเลปโตสไปโรซิสเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญของจังหวัด จังหวัดสกลนครตั้งอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ประมาณเส้นรุ้งที่ 16 องศา 45 ลิปดา ถึง 18 องศา 15 ลิปดา เหนือ และเส้นแวงที่ 103 องศา 15 ลิปดา ถึง 104 องศา 30 ลิปดา ตะวันออก แบ่งเขตการปกครองออกเป็น 18 อำเภอ 125 ตำบล 1,485 หมู่บ้าน 295,774 ครัวเรือน จำนวนประชากรทั้งสิ้น (2550) 1,113,064 คน อำเภอที่มีประชากรสูงสุด 3 อันดับแรก ได้แก่ อำเภอเมืองสกลนคร อำเภอสว่างแดนดินและอำเภอวานรนิวาส ลักษณะภูมิอากาศเป็นแบบฝนเมืองร้อนหรือแบบทุ่งหญ้าเมืองร้อน ฝนตกชุกในฤดูฝนและอากาศแห้งแล้งในฤดูหนาว อุณหภูมิเฉลี่ยระหว่าง 2 ถึง 39 องศาเซลเซียส (สำนักงานจังหวัดสกลนคร, 2548)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสรายเดือน เป็นระยะเวลา 108 เดือน ตั้งแต่เดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2542 ถึงเดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2550 โดยได้รับความอนุเคราะห์ข้อมูลจากสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสกลนคร

วิธีดำเนินการศึกษา

1. ศึกษาอัตราป่วยของโรคเลปโตสไปโรซิส (Incidence rate) ต่อ 100 000 ประชากรในแต่ละอำเภอของจังหวัดสกลนคร ระหว่างปี พ.ศ. 2542 และ พ.ศ. 2550 และสร้างแผนภาพความสัมพันธ์ โดยใช้โปรแกรมระบบสารสนเทศภูมิศาสตร์ (ArcGIS เวอร์ชัน 9)

2. หาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสและปัจจัยภูมิอากาศในจังหวัดสกลนคร ได้แก่ ความชื้น (Humidity) ปริมาณน้ำฝน (Rain) อุณหภูมิสูงสุด (TMax) และอุณหภูมิต่ำสุด (TMin) ซึ่งได้รับความอนุเคราะห์จากสถานีอุตุนิยมวิทยาจังหวัดสกลนคร ระหว่างปี

พ.ศ. 2542 และ พ.ศ. 2550 โดยใช้สถิติสหสัมพันธ์แบบสเปียร์แมน (Spearman rank correlation) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS

3. พยากรณ์อัตราป่วยด้วยเทคนิคการวิเคราะห์อนุกรมเวลาโดยวิธีของบ็อกซ์และเจนกินส์ (Box-Jenkins) ด้วยตัวแบบกระบวนการถดถอยในตัวเองบูรณาการกับค่าเฉลี่ยเคลื่อนที่แบบมีฤดูกาล (Seasonal autoregressive integrated moving average models; SARIMA) ด้วยข้อมูลอนุกรมเวลาอัตราป่วย จำนวน108 ลำดับ เป็นชุดเรียนรู้ สำหรับการสร้างตัวแบบที่จะนำไปใช้จริง และทดสอบตัวแบบด้วยข้อมูลอัตราป่วย ตั้งแต่เดือนมกราคมถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2551 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS 15.0 ตามขั้นตอน ดังนี้

3.1 การกำหนดตัวแบบและอันดับ (Identification) SARIMA (p,d,q)(P,D,Q) ที่เหมาะสม โดยนำข้อมูลชุดเรียนรู้ 108 ลำดับมาสร้างแผนภาพเพื่อพิจารณาค่าสัมประสิทธิ์ฟังก์ชันสหสัมพันธ์ในตัวเอง(Autocorrelation function; ACF) และค่าสัมประสิทธิ์ฟังก์ชันสหสัมพันธ์ในตัวเองบางส่วน (Partial autocorrelation function; PACF) ของข้อมูลและตรวจสอบความเป็นสเตชันนารี (Stationary) ของข้อมูล หากพบว่าข้อมูลไม่เป็นสเตชันนารีจะปรับข้อมูลโดยการใช้วิธีแปลงรูปกำลัง (Power transformation) และการหาผลต่าง (differencing) ทั้งแบบมีฤดูกาล (Seasonal differencing; D) หรือแบบไม่มีฤดูกาล (Non-seasonal differencing; d) การกำหนดตัวแบบและอันดับของตัวแบบ (p, d, q และ P, D, Q) จะทำโดยการเปรียบเทียบลักษณะของฟังก์ชัน ACF และ PACF ของค่าสังเกต กับลักษณะของ ACF และ PACF ตามทฤษฎีของตัวแบบ ARIMA อันดับต่าง ๆ ซึ่งเสนอโดย Box-Jenkins (1976)

3.2 การประมาณค่าพารามิเตอร์ของตัวแบบ (Estimation) หาค่าประมาณอย่างง่ายจากการวิเคราะห์ตัวเลขด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป

3.3 การตรวจสอบตัวแบบ (Diagnostic checking) พิจารณาตัวแบบโดยใช้เงื่อนไขที่ให้ค่าสถิติ AIC (Akaike Information Criteria) หรือ SBC (Schwartz-Bayesian Information Criteria) มีค่าน้อยสุด และพิจารณาความคลาดเคลื่อนจากการพยากรณ์

3.4 การพยากรณ์ (Forecast) นำตัวแบบที่เหมาะสมมาพยากรณ์อัตราป่วยตั้งแต่เดือนมกราคมถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2551

กิจกรรมที่ 2 การสร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่เชื้อโรคเลปโตสไปโรซิส ผู้วิจัยดำเนินการดังนี้

1. ศึกษาตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับโรคเลปโตสไปโรซิสและ/หรือโรคที่เกิดจากสัตว์สู่คน รวมทั้งปัจจัยเอื้อต่อการระบาด ตลอดจนวิธีการเชิงตัวเลขและการจำลองสถานการณ์ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

Ward MP (2545) ศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ของปัจจัยฤดูกาลต่อการแพร่โรคเลปโตสไปโรซิสในสุนัขในประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนาดาโดยวิธีการศึกษาย้อนหลัง วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้

เทคนิควิเคราะห์อนุกรมเวลา พบว่า ช่วงของฤดูกาลและปริมาณน้ำฝนสามารถทำนายการเกิดโรคเลปโตสไปโรซิสในสุนัข เพื่อหาทางป้องกันโดยฉีดวัคซีน

Pappachan MJ et al. (2546) ศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณน้ำฝนต่อการระบาดโรคเลปโตสไปโรซิสในประเทศอินเดีย พบว่า การระบาดของโรคมักเกิดภายหลังช่วงเวลาที่ฝนตกหนักและต่อด้วยฝนตกประปราย โดยผู้ป่วยสัมผัสเชื้อโรคจากการเดินในน้ำขังหรือดินที่เปียกชื้นแสดงว่าเชื้อเลปโตสไปร่า อาจจะขยายพันธุ์ในบริเวณที่น้ำท่วมขังเป็นเวลา 2-3 วันหลังฝนตกนั่นเอง

Sauvage F et al. (2546) นำเสนอการสร้างตัวแบบการระบาดของโรคไวรัสฮันตาในกลุ่มประชากรหนูเพื่อศึกษาบทบาทของการแพร่เชื้อทางอ้อม พบว่า ตัวแบบที่สร้างขึ้นสามารถทำนายแนวโน้มของวงจรการระบาดของโรคแม้ในระยะที่ประชากรมีความหนาแน่นน้อย

Holt J et al. (2549) ศึกษาตัวแบบของการติดเชื้อโรคเลปโตสไปโรซิสในประชากรหนูแอฟริกัน เพื่อหาความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในคน กรณีความผันผวนของฤดูกาลและการควบคุมประชากร พบว่า ฤดูกาลมีผลต่อการกระจายของเชื้อโรคในหนูในสิ่งแวดล้อมทางการเกษตรระหว่างเดือนมกราคมและเมษายน สำหรับในชุมชนเมืองอยู่ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ถึงกรกฎาคม นอกจากนั้นผลงานวิจัยยังระบุว่าการกำจัดหนูเป็นการควบคุมโรคค่อนข้างดีกว่าการจัดการสิ่งแวดล้อมแหล่งรังโรค

Triampo W et al. (2550) สร้างตัวแบบอย่างง่ายของการกระจายโรคเลปโตสไปโรซิสในประเทศไทย โดยอาศัยแนวคิดตัวแบบพื้นฐาน SIR ศึกษาพลวัตของคนและพาหะ วิเคราะห์ข้อมูลเชิงตัวเลข จำลองสถานการณ์กับข้อมูลผู้ป่วยและข้อมูลปริมาณน้ำฝน พบว่าการกระจายของโรคสัมพันธ์กับปริมาณน้ำฝน

ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์สำหรับโรคเลปโตสไปโรซิสยังมีไม่มากนัก ส่วนใหญ่จะปรับปรุงจากตัวแบบของโรคไวรัสฮันตา ซึ่งมีหนูเป็นสัตว์นำโรคเช่นเดียวกับโรคเลปโตสไปโรซิส การติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อทางอ้อม ซึ่งกลุ่มที่ไวต่อการติดเชื้อมีทั้งกลุ่มคนที่มีพฤติกรรมเสี่ยง และกลุ่มสัตว์ที่อยู่ในแหล่งรังโรคโดยสัตว์นำโรคปล่อยเชื้อผ่านสิ่งแวดล้อม

2. สร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์

ผู้วิจัยสร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของโรคเลปโตสไปโรซิสจากรากฐานของตัวแบบโรคไวรัสฮันตาของ Sauvage F et al. (2546) ตัวแบบโรคเลปโตสไปโรซิสเฉพาะในกลุ่มหนูและกลุ่มแบคทีเรียของ Holt J et al. (2549) ประกอบกับตัวแบบของกลุ่มคนและหนูของ Triampo W et al. (2550) ผู้วิจัยนำตัวแบบต้นแบบมาปรับเปลี่ยนโดยกำหนดให้มีการแพร่เชื้อโรคทั้งทางตรงและทางอ้อมระหว่างคน สัตว์นำโรคและสิ่งแวดล้อมจำนวน 3 กลุ่ม โดยแต่ละกลุ่มแบ่งเป็นกลุ่มย่อย (Compartment model) ที่มีความสัมพันธ์กัน

กลุ่มประชากรของคน แบ่งเป็น 3 กลุ่มย่อย ได้แก่ คนที่ไวต่อการรับเชื้อ ($\overline{S}_h$) คนที่ติดเชื้อ ($\overline{I}_h$) และคนที่ได้รับการรักษาและหายจากโรค ($\overline{R}_h$) จากจำนวนคนทั้งหมด (N_h) ในกลุ่ม

ประชากรของสัตว์แบ่งได้ 2 กลุ่มย่อย คือ สัตว์ที่ไวต่อการรับเชื้อและกลุ่มที่ติดเชื้อโรค ($\bar{S}_m, \bar{I}_m$) ส่วนในกลุ่มสิ่งแวดล้อมเป็นสัดส่วนของจำนวนสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนเชื้อ (E)

จำนวนประชากรของทั้งสองกลุ่มคงที่ด้วยอัตราเกิดและอัตราตาย (μ_h, μ_m) คนมีโอกาสได้รับเชื้อทั้งจากสัตว์และสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนเชื้อเท่ากับ $\beta_h (\beta_{eh})$ คนที่ติดเชื้ออยู่ในช่วงของการแพร่เชื้อเท่ากับ $1/\lambda_1$ (ประมาณ 15 วัน) และสามารถกลับมาติดเชื้อซ้ำได้ภายใน 1 ปี สำหรับการแพร่เชื้อในสัตว์นำโรคและในสิ่งแวดล้อม มีโอกาสติดเชื้อและแพร่เชื้อจากสัตว์สู่สัตว์และสู่สิ่งแวดล้อมเท่ากับ (β_m, β_{em}) สัตว์นำโรคสามารถแพร่เชื้อได้ตลอดชีวิตโดยที่สิ่งแวดล้อมมีโอกาสจะได้รับเชื้อโรคจากการปล่อยของเสียของสัตว์เท่ากับ α และปลอดเชื้อด้วยอัตรา $1/\delta$ (1-6 สัปดาห์)

จากความสัมพันธ์ดังกล่าว สามารถสร้างตัวแบบที่ประกอบด้วยสมการเชิงอนุพันธ์สามัญแบบไม่เชิงเส้น 6 สมการ ดังนี้

กลุ่มประชากรคน

$$\frac{d\bar{S}_h}{dt} = \mu_h(1-\bar{S}_h) - \beta_h \bar{S}_h \bar{I}_m - \beta_{eh} \bar{S}_h \bar{E} + \lambda_2 \bar{R}_h, \quad (4)$$

$$\frac{d\bar{I}_h}{dt} = \beta_h \bar{S}_h \bar{I}_m + \beta_{eh} \bar{S}_h \bar{E} - \mu_h \bar{I}_h - \lambda_1 \bar{I}_h, \quad (5)$$

$$\frac{d\bar{R}_h}{dt} = \lambda_1 \bar{I}_h - \mu_h \bar{R}_h - \lambda_2 \bar{R}_h, \quad (6)$$

กลุ่มประชากรสัตว์นำโรค

$$\frac{d\bar{S}_m}{dt} = \mu_m N_m - \beta_m \bar{S}_m \bar{I}_m - \beta_{em} \bar{S}_m \bar{E} - \mu_m \bar{S}_m, \quad (7)$$

$$\frac{d\bar{I}_m}{dt} = \beta_m \bar{S}_m \bar{I}_m + \beta_{em} \bar{S}_m \bar{E} - \mu_m \bar{I}_m, \quad (8)$$

กลุ่มสิ่งแวดล้อม

$$\frac{d\bar{E}}{dt} = \alpha \bar{I}_m(1-\bar{E}) - \delta \bar{E}. \quad (9)$$

โดยมีเงื่อนไข คือ $\bar{S}_h + \bar{I}_h + \bar{R}_h = N_h, \bar{S}_m + \bar{I}_m = N_m$,

และเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดจะเกิดภายใต้กฎเกณฑ์ที่แน่นอน ผู้วิจัยจึงกำหนดข้อตกลงเบื้องต้น ดังนี้

2.1 อัตราการเกิดและอัตราการตายเท่ากัน จำนวนประชากรที่ศึกษาคงที่

2.2 อัตราการแพร่เชื้อโรคในสมการ คำนวณตามแนวคิดของ Anderson และ May

2.3 เชื้อโรคที่ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมมาจากการแพร่ของสัตว์นำโรคเท่านั้น

2.4 คนสามารถได้รับเชื้อทั้งจากสัตว์และสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนเชื้อ

3. หาผลเฉลยของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์

3.1 ประมาณค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในตัวแบบ โดยอ้างอิงมาจากเอกสารที่เกี่ยวข้อง (Sauvage F, Holt J, และ Triampo W)

3.2 วิเคราะห์ตัวแบบด้วยทฤษฎีทางคณิตศาสตร์ เพื่อหาเงื่อนไขของภาวะการระบาดของโรคและความสถียรของจุดสมดุล รวมทั้งเงื่อนไขที่ผลเฉลยจะเกิดขึ้นในลักษณะต่าง ๆ

3.3 หาผลเฉลยของตัวแบบด้วยวิธีวิเคราะห์เชิงตัวเลข เพื่อตรวจสอบความเหมาะสมของผลลัพธ์ตามทฤษฎี

4. แปลความหมายของผลเฉลย และอธิบายพลวัตของตัวแบบในเชิงวิทยาการระบาด

ตารางที่ 1 ความหมายของสัญลักษณ์และค่าพารามิเตอร์ของตัวแบบ หน่วยที่ใช้ (day^{-1})

สัญลักษณ์	ความหมายพารามิเตอร์	ค่า	อ้างอิง
$\bar{S}_h$	จำนวนคนที่ไวต่อการติดเชื้อ (Susceptible human)	ตัวแปร	-
$\bar{I}_h$	จำนวนคนที่ติดเชื้อ (Infected human)	ตัวแปร	-
$\bar{R}_h$	จำนวนคนที่หายจากโรค (Removed human)	ตัวแปร	-
$\bar{S}_m$	จำนวนสัตว์ที่ไวต่อการรับเชื้อ	ตัวแปร	-
$\bar{I}_m$	จำนวนสัตว์ที่ติดเชื้อและแพร่เชื้อได้	ตัวแปร	-
E	สัดส่วนสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนเชื้อ	ตัวแปร	-
N_h	จำนวนคน	[1,10000]	-
N_m	จำนวนสัตว์นำโรค	[1,10000]	-
μ_h^{-1}	อัตราการตายของคน	70 ปี	17
μ_m^{-1}	อัตราการตายของสัตว์	1 ปี	6,10
$\beta_h(\beta_{eh})$	โอกาสการติดเชื้อโรคของคนจากสัตว์และสิ่งแวดล้อม	[0,1]	4, 12, 15
$\beta_m(\beta_{em})$	โอกาสการติดเชื้อโรคของสัตว์จากสัตว์และสิ่งแวดล้อม	[0,1]	12, 15
λ_1^{-1}	ระยะเวลาการติดเชื้อของคน	15 วัน	17
λ_2^{-1}	ระยะเวลาของการมีภูมิคุ้มกันโรค	1 ปี	17
α	อัตราการปนเปื้อนเชื้อของสิ่งแวดล้อมจากสัตว์นำโรค	[0,1]	15
δ^{-1}	ระยะเวลาที่เชื้ออยู่ในสิ่งแวดล้อม	2-6 สัปดาห์	5