

Novel Screening Method for COVID-19 Detection by Scent Dogs

Thamonphan Wimonsrinarachai^{1*} Natapol Pumipuntu¹

¹One Health Research Unit, Faculty of Veterinary Sciences, Maharakham University, Maharakham 44000, Thailand

*Corresponding author, E-mail address: Tmpwmsnrc@gmail.com

Received: 1 April 2021; Revised: 2 May 2021; Accepted: 3 May 2021

Abstract

At present, the outbreak of the novel coronavirus is severe and widespread around the world. Many various types of diagnostic methods for screening severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in patients including molecular detection techniques, immunological tests and imaging diagnostic technique have been developed and adjusted globally. Nevertheless, real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) is used as the "gold standard" for detecting SARS-CoV-2 from patient samples, generally. This method takes long period to screening test and sample collection methods often results in the person being tested feeling pain or uncomfortable. Nowadays, one of the most interesting SARS-CoV-2 screening method that has been recently studied is the detection by scent dogs. It could be a novel reasonable technique for a first line screening method that detecting the unusual or specific odour from infected patients. Thus, this review article is aimed to gather the evidences from previous studies and experiments which revealed that scent dogs can use as the screening method of infected patients from SARS-CoV-2

Keywords: SARS-CoV-2, scent dogs, screening test

วิธีคัดกรองโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 แบบใหม่โดยใช้สุนัขดมกลิ่น

ธมลพรรณ วิมลศรีนราชัย^{1*} ณัฐพล ภูมิพันธุ์¹

¹หน่วยวิจัยสุขภาพหนึ่งเดียว คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม 44000

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: Tmpwmsnrc@gmail.com

Received: 1 April 2021; Revised: 2 May 2021; Accepted: 3 May 2021

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่เกิดขึ้นอย่างรุนแรงและลุกลามไปทั่วโลกวิธีการตรวจคัดกรองผู้ป่วยจึงต้องมีการตรวจหาเชื้อ SARS-CoV-2 วิธีการที่เป็นมาตรฐานในการคัดกรองต้องทำการเก็บตัวอย่างส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจส่วนบน เพื่อทำการตรวจโดยวิธี Real-Time reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction หรือ Real Time RT-PCR) วิธีการนี้เป็นการทดลองที่ใช้เวลานานในการตรวจคัดกรองและวิธีการเก็บตัวอย่างมักส่งผลให้ผู้เข้ารับการตรวจรู้สึกเจ็บปวดหรือไม่สบายกายในปัจจุบันจึงได้มีการศึกษาเพิ่มเติม หนึ่งในงานวิจัยที่น่าสนใจเหล่านั้น คือการทดลองใช้สุนัขดมกลิ่นในการตรวจหาเชื้อ SARS-CoV-2 สุนัขสามารถรับรู้ถึงกลิ่นที่ผิดปกติไปของผู้ที่ติดเชื้อ ดังนั้นบทความนี้จึงมุ่งเน้นที่จะรวบรวมหลักฐานการศึกษาและทดลองเพื่อเป็นหลักฐานที่ชี้ว่าสุนัขสามารถช่วยในการวินิจฉัยและคัดกรองผู้ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้

คำสำคัญ: เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 สุนัขดมกลิ่น การตรวจคัดกรองโรค

บทนำ

การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือ COVID-19 เป็นการระบาดใหญ่ทั่วโลก (Pandemic) ซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัส Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ที่แพร่เชื้อและก่อโรคได้ง่ายและรวดเร็ว (Shereen et al., 2020) ตรวจพบครั้งแรกในเดือนธันวาคม พ.ศ.2562 จากกลุ่มผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุที่เมืองอู่ฮั่น (Wuhan) มณฑลหูเป่ย์ (Hubei) ประเทศจีน (Bulut and Kato 2020; Cascella et al., 2020; Nas et al., 2020; Shereen et al., 2020; Zhou et al., 2020) การระบาดครั้งแรก เกิดขึ้นที่ตลาดอาหารทะเลท้องถิ่นและแพร่กระจายอย่างกว้างขวางในประเทศจีน (Zhou et al., 2020) ต่อมาเกิดการระบาดสู่ภายนอกประเทศและแพร่กระจายไปทั่วโลกโดยส่วนใหญ่เป็นการแพร่เชื้อจากคนสู่คน (human to human transmission) (สุรียา หมานมานะ และคณะ 2563; Bulut and Kato 2020; Shereen et al., 2020) ในปัจจุบันจำนวนประชากรติดเชื้อที่สำรวจโดยองค์การอนามัยโลก พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันแล้วมากกว่า 125 ล้านคนเสียชีวิตกว่า 2,759,432 คน จาก 223 ประเทศทั่วโลก (WHO 2021)

SARS-CoV-2 เป็นเชื้อไวรัสที่สามารถติดต่อได้ง่ายและแพร่ระบาดอย่างรวดเร็วก่อความรุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว (Bulut and Kato 2020) การติดต่อของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ส่วนใหญ่เกิดจากการติดต่อจากคนสู่คน (human to human transmission) ผ่านทางอากาศที่เกิดจากการแพร่กระจายของละอองทางเดินหายใจเช่น จาม ไอ หรือติดต่อผ่านทางสัมผัสวัตถุที่มีเชื้อไวรัสปนเปื้อน (Cascella et al., 2020) ดังที่แสดงในภาพที่ 1 หลังจากที่ผู้ป่วยติดเชื้อ SARS-CoV-2 แล้ว ลักษณะอาการทางคลินิกจะแตกต่างกันออกไปในแต่ละคน ตั้งแต่ไม่แสดงอาการหรือมีอาการเล็กน้อย เช่น มีไข้ ไอ เจ็บคอ ปวดเมื่อยตามกล้ามเนื้อ หรือปวดหัว จนถึงมีอาการรุนแรงในหลายระบบ ส่วนใหญ่มักพบอาการทางระบบทางเดินหายใจ เช่น ปอดอักเสบ (pneumonia) และระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย (diarrhea) อาเจียน (vomiting) ในหลายหลายกรณี

ที่ผู้ติดเชื้อมีอาการทางระบบทางเดินหายใจจะพบอาการทางระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย โดยความรุนแรงของโรคนั้นขึ้นอยู่กับตัวบุคคลด้วย ในการแพร่กระจายของเชื้อพบว่าผู้ติดเชื้อแบบไม่แสดงอาการหรืออยู่ในระยะฟักตัวสามารถแพร่กระจายเชื้อไวรัสไปสู่ผู้อื่นได้ และในผู้ที่มีประวัติสัมผัสเชื้อแต่ไม่แสดงอาการสามารถตรวจพบสารพันธุกรรมของไวรัสได้เช่นกัน (สุรียา หมานมานะ และคณะ 2563)

ปัจจุบันมีการตรวจวินิจฉัยเพื่อคัดกรองผู้ป่วยติดเชื้อ SARS-CoV-2 ออกจากผู้ป่วยโรคอื่นหรือบุคคลปกติเพื่อลดการแพร่ระบาดของโรค โดยการเก็บตัวอย่างส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract) เช่นการกวาดเช็บริเวณคอหอย (nasopharyngeal or oral pharyngeal swab) เสมหะ และ/หรือ น้ำล้างถุงลม (Bronchoalveolarlavage, BAL) รวมถึงสามารถเก็บตัวอย่างเลือด หรืออุจจาระเพื่อส่งตรวจวินิจฉัย (สุรียา หมานมานะ และคณะ 2563) วิธีการตรวจวินิจฉัยมีหลากหลายวิธี โดยวิธีที่นิยมใช้ในการตรวจยืนยันคือ การตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อ SARS-CoV-2 การตรวจโดยใช้ซีรัม (serological test) หรือการตรวจทางภูมิคุ้มกันเพื่อหาแอนติบอดี (antibody) ที่เฉพาะเจาะจงต่อเชื้อไวรัสซึ่งวิธีการตรวจเหล่านี้จำเป็นต้องใช้ระยะเวลาในการวินิจฉัยนาน และค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง รวมถึงวิธีการเก็บตัวอย่างมักส่งผลให้ผู้ที่เข้ารับการตรวจรู้สึกเจ็บปวดหรือไม่สบายกาย ในปัจจุบันจึงได้มีการวิจัยต่างๆ เพื่อหาแนวทางในการพัฒนาและปรับปรุงวิธีการตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เพื่อให้สามารถตรวจคัดกรองได้รวดเร็วขึ้น ลดค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรอง และลดความเจ็บปวดของผู้ที่เข้ารับการตรวจจากการเก็บตัวอย่าง หนึ่งในงานวิจัยที่น่าสนใจเหล่านั้นคือ การทดลองการใช้ความสามารถของสุนัขดมกลิ่นเพื่อนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เพื่อให้สามารถตรวจคัดกรองผู้ป่วยในเบื้องต้นได้อย่างรวดเร็ว ลดค่าใช้จ่าย และลดความเจ็บปวดจากการเก็บตัวอย่างนั่นเอง

การคัดกรองโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แบบใหม่โดย ใช้สุนัขดมกลิ่น

ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เป็นไวรัสโคโรนา จัดอยู่ในวงศ์ Coronaviridae ในอันดับ Nidovirales มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 65-125 นาโนเมตร มีสารพันธุกรรมชนิด RNA สายเดี่ยว ชนิดบวก (Positive-sense single stranded RNA virus) โครงสร้างพื้นฐานทางจีโนมของไวรัส SARS-CoV-2 เหมือนกับไวรัสโคโรนาอื่นๆ ประกอบด้วย encode nonstructural protein ได้แก่ open reading frame (ORF) 1a และ 1b และ ส่วนที่ encode structural protein ได้แก่ โปรตีน membrane (M) envelope (E) nucleocapsid (N) และ spike (S) ที่ยื่นออกมาจากเปลือกนอกของไวรัสซึ่งทำหน้าที่ยึดเกาะกับตัวรับ (Receptor) บนผิวเซลล์ (Shereen et al., 2020) ปัจจุบันเชื้อไวรัสโคโรนาสามารถแบ่งออกเป็น 4 สายพันธุ์ได้แก่ *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* และ *Deltacoronavirus* (Casella et al., 2020) โดยไวรัสชนิดนี้มีทั้งความหลากหลายทางพันธุกรรม สามารถติดต่อไปยังโฮสต์หลายชนิดทั้งในคนและสัตว์ รวมทั้งยังมีอัตราการเกิด recombination ที่สามารถทำให้ไวรัสเกิดการกลายพันธุ์ได้สูง เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้ไวรัสโคโรนาจากสัตว์สามารถปรับตัวมาก่อโรคในคนได้ (zoonotic infection) ซึ่งในปัจจุบันไวรัสโคโรนาที่ก่อโรคในคน (Human coronavirus - HCoV) มีทั้งหมด 7 สายพันธุ์ประกอบด้วย กลุ่มที่ก่อโรคไม่รุนแรงได้แก่ HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 และ HCoV-HKU1 และ กลุ่มที่ก่อโรครุนแรงได้แก่ ไวรัสซาร์ส (Severe acute respiratory syndrome coronavirus: SARS-CoV), ไวรัสเมอร์ส (Middle East respiratory syndrome coronavirus: MERS-CoV) รวมถึงไวรัสโคโรนา 2019 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: SARS-CoV-2) (สุรียา หมานมานะ และคณะ 2563; Dhamad and Rhida 2020; Nas et al., 2020)

ในกรณีที่ได้รับเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เข้าสู่ร่างกาย เชื้อจะเข้าไปจับกับ angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor ซึ่งนอกจากจะพบมากบนผิวเซลล์ถุงลม

ในปอดและเซลล์เยื่อทางเดินหายใจแล้ว ACE2 receptor ยังพบมากในเซลล์เยื่อผิวทางเดินอาหารและเยื่อผิวท่อน้ำดี (รัชนีพร ชื่นสุวรรณ และคณะ 2563) หลังจากที่เชื้อไวรัสจับกับ ACE2 receptor สารพันธุกรรมของไวรัสเข้าสู่เซลล์ถุงลม และทำการจำลองตัวเชื้อไวรัสเพิ่มมากขึ้น จะก่อให้เกิดอาการคล้ายไข้หวัดธรรมดาทั่วไปจนถึงมีอาการรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร ลำไส้ ตับ และระบบประสาท (สุรียา หมานมานะ และคณะ 2563; Nas et al., 2020)

วิธีมาตรฐานในการคัดกรองผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019

การคัดกรองผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 มีหลากหลายวิธี ได้แก่ ลักษณะทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น และการตรวจทางรังสีวิทยา ที่มีผลไม่เฉพาะเจาะจง ดังนั้นวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นสิ่งสำคัญในการยืนยันผลในการวินิจฉัย โดยวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการตรวจหาเชื้อ SARS-CoV-2 มีหลากหลายวิธี โดยวิธีที่องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ประกาศให้เป็นวิธีที่ใช้ตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 จากการตรวจหาสารพันธุกรรม RNA ของเชื้อไวรัสคือ Real-Time reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction หรือ Real Time RT-PCR) ทำการถอดแบบจำลองย้อนกลับของสารพันธุกรรมของไวรัส (RNA) ไปเป็น cDNA (reverse transcription polymerase chain reaction) ใช้ไพรเมอร์ (primer) ที่มีความจำเพาะต่อยีนของไวรัส SARS-CoV-2 โดย primer ที่ใช้ขึ้นกับยีนเป้าหมายที่เลือกในการตรวจสอบ ได้แก่ N gene, E gene, S gene และ RdRp gene จากการทดลองของ Corman และคณะ ในการตรวจ SARS-CoV-2 ได้ใช้ยีนเป้าหมายในการตรวจจับทั้งหมด 3 ยีน ในแต่ละยีนจะมีการใช้ primer ที่แตกต่างกัน ได้แก่ N gene ใช้ N_Sarbeco_X, E gene ใช้ E_Sarbeco_X, S gene หรือยีน RNA-dependent RNA polymerase (RdRp gene) ที่อยู่บน ORF1ab ใช้ RdRP_SARSr-X (กำหนดให้ X คือลำดับเบสที่เลือกใช้) (สุนทรียา วัชรเจริญ และคณะ 2563; Corman et al., 2020) ส่วนใหญ่ N gene และ RdRp gene นิยมใช้เป็นยีนเป้าหมายในการตรวจยืนยัน ในส่วนของ primer นั้นมีความ

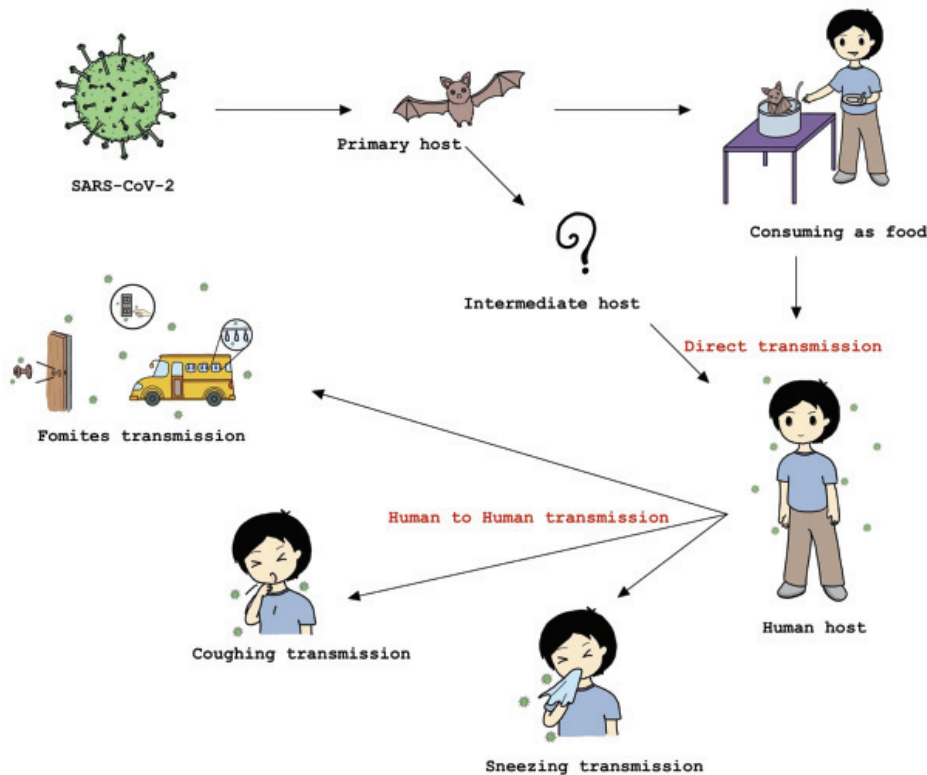
หลากหลาย ขึ้นกับการเลือกใช้ของผู้ทำการทดลอง ว่าสนใจในการตรวจจับลำดับเบสที่เท่าไรหลังจากนั้นนำ cDNA มาเป็นต้นแบบในการเพิ่มจำนวน โดยจะเพิ่มจำนวน cDNA ในทุกๆรอบของกระบวนการขณะที่ปฏิกิริยากำลังดำเนินอยู่ตั้งแต่เริ่มต้นจนกระทั่งสิ้นสุดปฏิกิริยาสามารถตรวจพบเชื้อได้ทั้งในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ (asymptomatic) และผู้ป่วยที่แสดงอาการ (symptomatic) (คนตร์ ช่างสม และคณะ 2563; Dhama et al., 2020; Dhamad and Rhida 2020; Goudouris 202) โดยใช้ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract) เช่น การกวาดเชื้อบริเวณคอหอย (nasopharyngeal or oral pharyngeal swab) เสมหะ และ/หรือน้ำชะล้างถุงลม (Bronchoalveolar lavage, BAL) รวมถึงสามารถเก็บตัวอย่างเลือด หรืออุจจาระในกรณีที่มีอาการท้องร่วง เพื่อใช้ในการตรวจวินิจฉัย (สุรียา หมานมานะ และคณะ 2563)

การตรวจคัดกรองผู้ป่วยโดยใช้สุนัขดมกลิ่น

สุนัขเป็นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดหนึ่งที่มีความสามารถในการดมกลิ่นสูงเนื่องจากมีเซลล์รับกลิ่น (olfactory cells) ค่อนข้างมากตามผิวในโพรงจมูก (olfactory mucous

membrane) สุนัขมีเซลล์รับกลิ่นมากกว่า 220 ล้านเซลล์ พื้นที่เฉลี่ย 125-150 ตารางเซนติเมตร (Jenkins et al., 2018) โดยปริมาณเซลล์รับกลิ่นสัมพันธ์กับความไวในการดมกลิ่น ถ้าสุนัขมีเซลล์รับกลิ่นมากก็จะมีควมไวในการดมกลิ่นขึ้นตาม จึงเป็นข้อสังเกตว่าในสุนัขแต่ละสายพันธุ์มีความไวในการดมกลิ่นที่แตกต่างกันเนื่องจากขนาดพื้นที่เซลล์รับกลิ่นต่างกัน (Padodara 2014) จากข้อมูลของสุนัขเหล่านี้มนุษย์จึงได้นำความสามารถนี้มาพัฒนา โดยทำการฝึกสุนัขในหลักสูตรสุนัขดมกลิ่นตามรูปแบบการใช้งานที่เหมาะสม สุนัขดมกลิ่นสามารถทำหน้าที่ได้หลากหลายอย่างได้แก่ การหาวัตถุระเบิด ยาเสพติด บุคคลสูญหายจากภัยพิบัติ เช่น โคลนถล่มหรือแผ่นดินไหว รวมถึงสามารถเพิ่มประสิทธิภาพความแม่นยำในการตรวจค้นหาวัตถุสิ่งของต้องสงสัยให้กับเจ้าหน้าที่เพื่อป้องกันการลักลอบนำสัตว์และซากสัตว์ที่อาจปนเปื้อนเชื้อโรคระบาดเข้ามาภายในประเทศ และยังสามารถช่วยตรวจหาโรคจากสัตว์หรือตรวจหาโรคในคนอีกด้วย (Moser et al., 2019)

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยค้นคว้า เพื่อนำประโยชน์ของสุนัขดมกลิ่นดังกล่าว มาประยุกต์ใช้ในวงการแพทย์และสาธารณสุข เช่น การใช้สุนัขสำหรับการตรวจจับการ



ภาพที่ 1 แสดงการติดต่อของเชื้อ SARS-CoV-2 (ภาพโดย ทมลพรรณ วิมลศรีนราชัย)

เปลี่ยนแปลงของน้ำตาลในเลือดของคน การตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคต่างๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคความดัน เป็นต้น ซึ่งถือเป็นเครื่องมือรูปแบบใหม่ที่น่าสนใจในงานด้านการแพทย์ในการตรวจจับและวินิจฉัยโรคเบื้องต้น ซึ่งในการจะนำสุนัขมาใช้เพื่อตรวจจับหรือคัดกรองผู้ป่วย สุนัขจะต้องผ่านการฝึกอบรมหลักสูตรการฝึกดมกลิ่น (Elliker et al., 2014) โดยหลักการคืออาศัยพฤติกรรมการเรียนรู้ของสุนัข ในวิธีการลองถูกลองผิด (operant conditioning) เป็นการที่สัตว์เรียนรู้ที่จะเชื่อมโยงพฤติกรรมหนึ่งกับการได้รางวัลหรือการถูกลงโทษ เมื่อได้รางวัลสัตว์จะแสดงพฤติกรรมนั้นซ้ำ แต่เมื่อถูกลงโทษ สัตว์จะหลีกเลี่ยงที่จะแสดงพฤติกรรมนั้นอีก ในการฝึกนี้จะเป็นการฝึกแบบเชิงบวก (ให้รางวัล) ซึ่งเป็นการฝึกแบบ positive reinforcement วิธีการฝึกสุนัขที่นิยมมากที่สุดคือ clicker training เป็นวิธีการฝึกสุนัขที่มีประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับการฝึกสุนัขด้วยคำสั่งต่างๆ (Gadbois and Reeve 2014) โดยวิธีการฝึกนั้น ผู้ทดลองจะให้สุนัขดมกลิ่นสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย ได้แก่ เหงื่อ ปัสสาวะ อุจจาระ ลมหายใจ หรือเลือด เมื่อตรวจพบความผิดปกติ สุนัขจะตอบสนองและแสดงพฤติกรรมหรือทำทางตามลักษณะหลักสูตรการฝึกดมกลิ่นฝึกมา (Willis et al., 2010; Gadbois and Reeve 2014) การดมกลิ่นสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยนั้น สุนัขสามารถแยกสิ่งส่งตรวจที่มีผลเป็นบวกและสิ่งส่งตรวจที่มีผลเป็นลบจากกลิ่นของสารประกอบอินทรีย์ระเหยง่าย (volatile organic compounds, VOCs) ในสิ่งส่งตรวจ ซึ่งโดยปกติแล้วร่างกายมนุษย์จะสร้าง VOCs ที่เกิดจากการเมตาบอลิซึมของเซลล์ภายในร่างกายแล้วปล่อยออกมาภายนอกเป็นประจำ หรือที่เรียกว่า กลิ่นประจำตัวนั่นเอง ในกรณีที่เกิดความผิดปกติขึ้นภายในร่างกาย เช่น การติดเชื้อแบคทีเรีย โรคเบาหวาน โรคเบาหวาน เป็นต้น จะส่งผลให้การผลิต VOCs ผิดปกติและกลิ่นของ VOCs เปลี่ยนแปลงไป (Shirasu and Touhara 2011) ในการศึกษาของ Ehmann และคณะ ในปี 2012 เรื่องการใช้สุนัขดมกลิ่นตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งปอด พบว่าสุนัขที่ใช้ทดสอบสามารถตรวจจับผู้ป่วยมะเร็งปอดจากการได้กลิ่น VOCs ซึ่งเป็นสารแอลเคน (Alkanes) ที่ออกมาจากตัวอย่างลมหายใจของผู้ป่วยได้ โดยพบว่า การตรวจจับนี้มีความไวโดย

รวม 71% และมีความจำเพาะ 93% (Ehmann et al., 2012) และในการศึกษาของ Dehlinger และคณะ ในปี 2013 เรื่องสุนัขดมกลิ่นที่ตอบสนองต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำของผู้ป่วยโรคเบาหวาน ทีมวิจัยได้ทำการเก็บตัวอย่างสิ่งส่งตรวจจาก Skin swab และลมหายใจ ทั้งในกลุ่มตัวอย่างที่ภาวะปกติ (normoglycemia) และกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ซึ่งสุนัขสามารถตรวจจับผลบวกจากการได้กลิ่นคล้ายแอปเปิ้ลเน่า (rotten apple) เป็นกลิ่นที่เกิดจากสารอะซิโตนและคีโตน (acetone and other ketone) ซึ่งเป็นกลิ่นที่ออกมาจากตัวอย่างสิ่งส่งตรวจดังกล่าว โดยพบว่ามีควมไวอยู่ที่ 50.0% - 87.5% และมีความจำเพาะอยู่ในช่วง 50.0% - 89.6% นอกจากนี้ สุนัขดมกลิ่นยังสามารถตรวจจับกลิ่นที่ผิดปกติจากเหงื่อและปัสสาวะได้ ซึ่งจะมีกลิ่นคล้ายแอปเปิ้ลเน่า (rotten apple) เช่นเดียวกัน (Shirasu and Touhara 2011; Hardin et al., 2015) นอกจากโรคที่กล่าวมาข้างต้นยังมีการใช้สุนัขตรวจจับกลิ่น VOCs ที่แตกต่างกันไปตามชนิดของความผิดปกติที่เกิดขึ้น

การตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 วิธีใหม่โดยใช้สุนัขดมกลิ่น

จากข้อดีของวิธีการตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่ใช้ในปัจจุบัน ทั้งการเก็บตัวอย่างที่ทำให้ผู้รับการตรวจเกิดความเจ็บปวด ค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง และ ต้องใช้ระยะเวลาในการตรวจค่อนข้างนาน และที่สำคัญจากความสามารถในการดมกลิ่นของสุนัขที่แม่นยำสูง ทำให้ในปัจจุบันมีทีมวิจัยจากหลายประเทศพยายามทดลองการคัดกรองผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยใช้สุนัขดมกลิ่น เพื่อให้สามารถตรวจคัดกรองได้รวดเร็วขึ้นและไม่สร้างความเจ็บปวดให้แก่ผู้เข้ารับการตรวจ ซึ่งเป็นประเด็นที่น่าสนใจอย่างยิ่ง

1) การทดลองของ Eskandari และคณะ ในปี 2020 (Sniffer dogs as a screening tool for COVID-19, a proof of concept)

งานวิจัยนี้ได้รับการตอบรับและกำลังรอดตีพิมพ์ในวารสาร (preprint) โดยทีมนักวิจัยได้เริ่มทำการศึกษาในช่วงปลายเดือนเมษายน ปี 2020 ทำการฝึกสุนัขจำนวน 6 ตัว เป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์ ซึ่งเป็นสุนัขจาก SK9 Dogs

Training School ผู้วิจัยเลือกฝึกสุนัขตัวผู้และตัวเมียทั้ง 6 ตัว จาก 5 สายพันธุ์ที่แตกต่างกัน ได้แก่ เยอรมัน เชพเพิร์ด (German Shepherd) เยอรมัน แบล็ก (German Black) ลาบราดอร์ รีทรีฟเวอร์ (Labrador Retriever) โกลเด้น รีทรีฟเวอร์ (Golden Retriever) และบอร์เดอร์ยิปซี (Border Gypsy) ทั้ง 6 ตัวมีช่วงอายุ 1-3 ปี เนื่องจากไม่มีหลักฐานการทดลองใดที่กล่าวถึงอัตราความสำเร็จในการตรวจจับโรค COVID-19 ในแต่ละสายพันธุ์ ในการฝึกสุนัขผู้วิจัยทำการศึกษาแบบแบบปกปิดทางเดียว (single-blinded) คือสุนัขจะไม่ทราบว่าเป็นผลบวกหรือลบหรือตัวอย่างคืออะไรแต่ผู้วิจัยจะมีข้อมูลทั้งหมด แบ่งสุนัขออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้แก่ลาบราดอร์ รีทรีฟเวอร์ (Labrador Retriever) โกลเด้นรีทรีฟเวอร์ (Golden Retriever) และบอร์เดอร์ยิปซี (Border Gypsy) ใช้ตัวอย่างสารคัดหลั่งจากคอกอหอย (pharyngeal secretions samples) จำนวน 80 ตัวอย่าง แบ่งเป็นผลบวก (บุคคลที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2) 26 ตัวอย่างและผลลบ (บุคคลที่มีสุขภาพดี) 54 ตัวอย่าง กลุ่มที่สองคือสุนัข 3 ตัวที่เหลือทำการทดสอบโดยใช้ตัวอย่างเสื้อผ้าและหน้ากากอนามัยที่ใช้แล้วภายใน 24 ชั่วโมง จำนวน 120 ตัวอย่าง แบ่งเป็นผลบวก (บุคคลที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2) 50 ตัวอย่าง และผลลบ (บุคคลที่มีสุขภาพดีไม่ได้ติดเชื้อ) 70 ตัวอย่าง โดยกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด ถูกเก็บมาจากศูนย์การแพทย์จากหลายๆแห่ง ระดับความรุนแรงของโรคหรืออาการที่แสดงออกของผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างแตกต่างกัน แต่ได้รับการยืนยันผลตรวจว่าติดเชื้อจากการทำ Real Time RT-PCR สุนัขแต่ละตัวได้รับการฝึกโดยเฉลี่ยประมาณ 1,000 ครั้งและมีตัวอย่างในการทดสอบเกือบ 120 ตัวอย่างในการทดสอบ ในระหว่างการทดสอบผู้ทำการวิจัยทุกคนต้องสวมใส่ชุด PPE สวมหน้ากากอนามัยเสมือนอยู่ในห้องไอซียูและอยู่แต่ภายในสถานที่ทำการทดลองขณะทำการศึกษา

ผลการทดลองโดยรวมพบว่าสุนัขสามารถระบุตัวอย่างที่เป็นผลบวกมีความแม่นยำมากกว่า 80% ในกลุ่มแรกทำการทดลองจากการใช้ตัวอย่างสารคัดหลั่งจากคอกอหอย (pharyngeal secretions samples) ผลจากการทดสอบสุนัขแต่ละตัวในกลุ่มแรกโดยเฉลี่ยตรวจพบ 17 จาก 26 ตัวอย่างที่เป็นผลบวก

(บุคคลที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2) และตรวจพบตัวอย่างที่เป็นผลลบ 48 จาก 54 ตัวอย่าง (บุคคลที่มีสุขภาพดี) แสดงว่าสุนัขกลุ่มแรกมีความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยเฉลี่ย 65% และมีความจำเพาะ (Specificity) ในการวินิจฉัยเฉลี่ย 89% สรุปผลการทดลองในกลุ่มแรกพบว่า ค่าทำนายเชิงบวก (positive predictive value) และค่าทำนายเชิงลบ (negative predictive value) มีค่าเท่ากับ 74% และ 84.2% ตามลำดับในการทดลองของกลุ่มสองใช้ตัวอย่างเสื้อผ้าและหน้ากากอนามัยที่ใช้แล้ว 24 ชั่วโมงผลจากการทดสอบสุนัขแต่ละตัวในกลุ่มสองโดยเฉลี่ยตรวจพบ 43 จาก 50 ตัวอย่างที่เป็นผลบวก (บุคคลที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2) และตรวจพบตัวอย่างที่เป็นผลลบ 65 จาก 70 ตัวอย่าง (บุคคลที่มีสุขภาพดี) แสดงว่าสุนัขกลุ่มแรกมีความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยเฉลี่ย 86% และมีความจำเพาะ (specificity) ในการวินิจฉัยเฉลี่ย 92.9% สรุปการทดลองในกลุ่มสองพบว่า ค่าทำนายเชิงบวก (positive predictive value) และค่าทำนายเชิงลบ (negative predictive value) มีค่าเท่ากับ 89.6% และ 90.3% ตามลำดับ ผลของงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าสุนัขสามารถได้รับการฝึกให้ระบุผู้ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 รวมถึงสามารถนำสุนัขเหล่านั้นมาประยุกต์ใช้ในงานตรวจคัดกรองโรคได้นั่นเอง อีกทั้งหลังจากเสร็จสิ้นการทดลองแล้ว พบว่าไม่มีสุนัขหรือผู้ทำการวิจัยติดเชื้อ SARS-CoV-2 จากการทดลองเลย (Eskandari et al., 2020)

2) การทดลองของ Grandjean และคณะ ในปี 2020 (Detection dogs as a help in the detection of COVID-19. Can the dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples ? Proof-of-concept study)

งานวิจัยนี้ได้จัดทำการศึกษาทดลอง 3 สถานที่ ได้แก่ Paris (France): Alfort School of Veterinary Medicine, Ajaccio (France): South Corsica Fire and Emergency Dept และ Beirut (Lebanon): French-Lebanese University Saint Joseph ซึ่งทั้ง 3 สถานที่นี้ใช้วิธีการทดลองในรูปแบบเดียวกัน โดยใช้สุนัขตรวจจับกลิ่นจำนวน 18 ตัว และตัวอย่างเหงื่อจากรักแร้ทั้งหมด 198 ตัวอย่าง (มีเชื้อ SARS-CoV-2: ผลบวก 101 ตัวอย่างและไม่มีเชื้อ SARS-CoV-2: ผลลบ 97 ตัวอย่าง)

ซึ่งตัวอย่างทั้งหมดได้มาจากโรงพยาบาลต่างๆ หลังจากนั้นทำการฝึกสุนัขให้ดมกลิ่นเป็นระยะเวลา 21 วัน ซึ่งเหตุผลที่ทำการทดลองนี้เลือกใช้ตัวอย่างเป็นเหยื่อจากตำแหน่งรักแร้เนื่องจากโดยปกติเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 นั้น ไม่ได้ถูกขับออกมาทางเหงื่อ อีกทั้งการเก็บตัวอย่างจากตำแหน่งดังกล่าวพบว่ามีการปนเปื้อนจากเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ค่อนข้างยาก ผู้วิจัยได้ทำการเก็บตัวอย่างเหงื่อใส่ผ้าก๊อชปลอดเชื้อ (gauze cylinder filter) และ ท่อโพลิเมอร์ (polymer tube) หลังจากนั้นนำไปใส่โหลแก้วที่ต่อกับกรวยดมกลิ่น (cone of olfaction) เมื่อสุนัขทำการดมกลิ่นตรวจพบผลบวกสุนัขจะนั่งหน้ากรวยดมกลิ่นที่แสดงตัวอย่างเพื่อเป็นสัญญาณบอกว่าตัวอย่างสิ่งส่งตรวจนี้เป็นผลบวกแต่เนื่องจากเชื้อ SARS-CoV-2 ไม่มีกลิ่น นักวิจัยได้ตั้งสมมติฐานว่าการติดเชื้อที่เกิดขึ้นจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการเผาผลาญซึ่งทำให้เกิดการปล่อยกลิ่นเหงื่อ (VOCs) ที่เฉพาะเจาะจงต่อการติดเชื้อนั้น ซึ่งสุนัขสามารถตรวจพบ โดยเฉพาะการทำงานของเซลล์หลังติดเชื้อ SARS-CoV-2 ผู้ทำการวิจัยสันนิษฐานว่า การตอบสนองของเซลล์ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ทำให้เกิดการสร้างสารเคมีที่มีความจำเพาะและเมื่อเกิดการ catabolites ก็จะถูกขับออกโดยต่อมเหงื่อชนิด apocrine glands และสร้าง VOCs ที่มีกลิ่นจำเพาะซึ่งบ่งบอกถึงความผิดปกติได้โดยให้สุนัขตรวจจับ โดยในการทดลองนี้มีสุนัขที่ได้ทำการทดสอบทั้งหมด 8 ตัวทำการทดลองทั้งหมด 368 ครั้ง อัตราความสำเร็จในการตรวจจับตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่เป็นผลบวกอยู่ระหว่าง 83-100% ที่ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% ในการทดลองพบว่ามีการตรวจจับกลิ่นที่เป็นผลบวกลงเนื่องจากเจ้าของตัวอย่างเหงื่ออยู่ในช่วงตกไข่ทำให้มีการปล่อยฟีโรโมนกระตุ้นเพศตรงข้ามทำให้สุนัขตัวผู้ 2 ตัวทำการตอบสนองแบบผลบวกลง และมีผลบวกลงในกรณีในตอนแรกก่อนทำการเก็บตัวอย่างพบว่าเจ้าของตัวอย่างมีผล PCR ที่เป็นลบแต่เมื่อทำการทดลองสุนัขตอบสนองต่อตัวอย่างทำให้เกิดการเป็นผลบวกลง หลังจากนั้น 1 สัปดาห์เจ้าของตัวอย่างรายนี้ได้ทำการตรวจ COVID-19 ด้วยวิธี PCR อีกครั้งพบว่ามีผลเป็นบวกจากผลของงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าสุนัขดมกลิ่นที่ได้รับการฝึกฝนสามารถตรวจหาเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ (Grandjean

et al., 2020; Jendmy et al., 2020; Dickey and Junqueira 2021)

3) การทดลองของ Vasga และคณะ ในปี 2020 (Dog savior: immediate scent-detection of SARS-COV-2 by trained dogs)

นักวิจัยได้ทดสอบสุนัขดมกลิ่นที่ได้รับการฝึกฝนมาเพื่อพัฒนาวิธีการตรวจคัดกรอง เพื่อตรวจหา COVID-19 ในผู้ป่วยติดเชื้อแบบแสดงอาการ และไม่แสดงอาการทำการเก็บตัวอย่างสิ่งคัดหลั่งภายในทางเดินหายใจของผู้ป่วยโรคติดเชื้อ COVID-19 จำนวน 9,200 ตัวอย่าง ทีมวิจัยได้พัฒนาอุปกรณ์เพื่อให้สุนัขที่ได้รับการฝึกดมกลิ่นสัมผัสกับตัวอย่าง VOCs ที่เก็บจากสารคัดหลั่งทางเดินหายใจของผู้ป่วยด้วยโรค COVID-19 อย่างปลอดภัย โดยทำการฝึกสุนัขดมกลิ่นทั้งหมด 6 ตัว 3 สายพันธุ์ ได้แก่ พันธุ์เบลเยียมมาลินอยส์ (Belgian Malinois) พันธุ์อเมริกันพิทบูล เทอร์เรีย (American Pit Bull Terrier) และ พันธุ์อลาสกัน มาลามิวท์ผสมไซบีเรียนฮัสกี (Alaskan Malamute x Siberian Husky) สุนัขได้รับการฝึกฝนโดยให้รางวัลหลังจากปฏิบัติได้หรือ clicker training งานวิจัยนี้มีขั้นตอนการฝึกสุนัขดมกลิ่นทั้งหมด 3 ระยะเวลาที่ 1 คือ “การจดจำ SARS-CoV-2 ในหลอดทดลอง” โดยนักวิจัยจะฝึกสุนัขให้ตรวจจับกลิ่นตัวอย่างสารคัดหลั่งที่มีเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ในระบบทางเดินหายใจของผู้ป่วย COVID-19 ครั้งหนึ่งของตัวอย่างผลบวกประกอบด้วยไวรัสที่มีชีวิต และอีกครั้งหนึ่งประกอบด้วยไวรัสที่เป็นเชื้อตาย นักวิจัยทำการฝึกสุนัขให้ระบุไวรัสตัวอย่างที่เป็นผลบวก โดยมีตัวอย่างควบคุมเชิงลบที่ทำจากน้ำเกลือปราศจากเชื้อ 0.9% ตัวอย่างผลบวกและควบคุมถูกนำเสนอในลักษณะที่เหมือนกันในการฝึกอบรมและผู้ฝึกสอนรู้ตัวแปรทั้งสองสำหรับการทดลองทั้งหมด ระยะเวลาที่ 2 คือ “การตรวจจับ SARS-CoV-2 ในหลอดทดลอง” เป็นการปรับเปลี่ยนการเตรียมตัวอย่างผลบวก ผลลบที่แตกต่างกันกับระยะเวลาที่ 1 และผู้ฝึกสอนสุนัขไม่รู้ตัวแปรทั้งสองสำหรับการทดลองทั้งหมด ตัวอย่างผลบวกใช้น้ำลายจากบุคคลที่มีเชื้อ SARS-CoV-2 และน้ำลายจากบุคคลที่มีสุขภาพดีเป็นตัวควบคุมเชิงลบ ส่วนในระยะเวลาที่ 3 คือ “สุนัขทำการเรียนรู้เพื่อระบุผู้ป่วยติดเชื้อ

SARS-CoV-2” โดยการดมกลิ่นของมนุษย์โดยตรงเพื่อคัดกรองผลการทดลองในแต่ละระยะ ระยะที่ 1 แสดงให้เห็นว่าสุนัขมีความไว 88.8% ความจำเพาะ 97.4% และค่าทำนายเชิงบวก (positive predictive value) และค่าทำนายเชิงลบ (negative predictive value) มีค่าเท่ากับ 73.9% และ 99.1% ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าในการทดลองระยะที่ 1 มีค่าทำนายเชิงบวกที่ค่อนข้างต่ำ ในระยะที่ 2 ทางผู้วิจัยจึงได้เพิ่มตัวอย่างผลบวกเพิ่มขึ้น 20% ร่วมกับให้ของรางวัลบ่อยขึ้นเมื่อสุนัขตรวจจับผลบวกถูก ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าสุนัขมีความไว 95.5% ความจำเพาะ 99.6% และค่าทำนายเชิงบวก (positive predictive value) และค่าทำนายเชิงลบ (negative predictive value) มีค่าเท่ากับ 85.7% และ 99.9% ตามลำดับ ผลการทดสอบนี้แสดงให้เห็นว่าสุนัขดมกลิ่นสามารถตรวจจับตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่มีเชื้อ SARS-CoV-2 จากผู้ป่วยที่ถูกยืนยันว่าติดเชื้อด้วยวิธี Real time RT-PCR ได้ แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของการประเมินความสามารถของสุนัขในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในช่วงก่อนแสดงอาการและไม่แสดงอาการอยู่ (Vesga et al., 2020; Dickey and Junqueira 2021)

4) การทดลองของ Jendry และคณะ ในปี 2020 (Scent dog identification of samples from COVID-19 patients-a pilot study)

ทีมวิจัยได้ทำการศึกษาแบบสุ่มและแบบปกปิดสองทาง (double-blinded) คือระหว่างการวิจัยทั้งสุนัข ผู้ดูแลและผู้ที่เกี่ยวข้องการศึกษานั้นจะไม่ทราบว่าจะตัวอย่างไหนเป็นผลบวกหรือลบ ในการทดลองได้ใช้สุนัขตรวจจับกลิ่นจำนวน 8 ตัวที่ได้รับการฝึกฝนเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์เพื่อตรวจหาไวรัส SARS-CoV-2 ในตัวอย่างน้ำลาย (saliva samples) หรือสารคัดหลั่งจากหลอดลม (tracheobronchial secretion samples) ที่เก็บจากผู้ป่วยติดเชื้อของโรงพยาบาลสองแห่งตัวอย่างทั้งหมดจากผู้ป่วย COVID-19 ใช้สาร beta propiolactone (BPL) ทำลายเชื้อไวรัสเพื่อปกป้องสุนัขและผู้ฝึกสอนจากการติดเชื้อในระหว่างการฝึกตัวอย่างถูกนำเสนอผ่านอุปกรณ์ที่เรียกว่า Detection Dog Training System (DDTS; Kynoscience UG, Germany) ซึ่งสามารถนำเสนอตัวอย่างในลักษณะสุ่ม

อัตโนมัติโดยไม่มีกรอบกวนจากผู้ฝึก เมื่อเริ่มการทดสอบบุคลากรทุกคนจะยืนอยู่ข้างหลังสุนัขในระหว่างการทดสอบเพื่อหลีกเลี่ยงความไม่มั่นใจของสุนัข และมีอุปกรณ์บันทึกจำนวนและระยะเวลาแต่ละตัวอย่างที่สุนัขนำจมูกเข้ามาดมกลิ่นในรัศมีกลิ่นและระยะบุตำแหน่งของตัวอย่างที่เป็นบวกและลบโดยอัตโนมัติ ทำการฝึกระยะเวลา 7 วัน เพื่อหลีกเลี่ยงความอคติต่อกลิ่นเฉพาะของตัวอย่างที่เป็นบวกจากโรงพยาบาลทั้งสองแห่ง

ผลการทดลองที่ได้จากการตรวจตัวอย่างทั้งหมด 1,012 ตัวอย่าง นั้น การทดลองนี้ให้ผลของอัตราการตรวจจับเฉลี่ยรวมที่ 94% ($\pm 3.4\%$) โดยมีค่าผลบวกจริง (true positive) 157 ตัวอย่าง, ผลลบจริง (true negative) 792 ตัวอย่าง, ผลบวกหลวง (false positive) 33 ตัวอย่าง และ ผลลบหลวง (false negative) 30 ตัวอย่าง การวิเคราะห์เพื่อความถูกต้องและแม่นยำพบว่ามีความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยเฉลี่ย 82.63% (ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% CI: 82.02-83.24%) มีความจำเพาะ (specificity) ในการวินิจฉัยเฉลี่ยสูงถึง 96.35% (ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% CI: 96.31-96.39%) และค่าทำนายเชิงบวก (positive predictive value) และค่าทำนายเชิงลบ (negative predictive value) มีค่าเท่ากับ 84% และ 96% ตามลำดับ ทีมวิจัยสรุปผลจากการวิจัยเบื้องต้นว่าการฝึกสุนัขตรวจจับกลิ่นด้วยการฝึกอบรมเฉพาะทางระยะเวลา 1 สัปดาห์สามารถระบุตัวอย่างจากผู้ติดเชื้อ COVID-19 ที่มีอัตราความสำเร็จสูง แต่ยังมีข้อจำกัดอีกหลายประการในการศึกษา เช่น หลักเกณฑ์ในการรวมตัวอย่างที่เก็บรวบรวมมาก่อนข้างไม่เฉพาะเจาะจง และไม่มีกรอบตัวอย่างตามความรุนแรงของอาการสถานะของโรคหรือปริมาณไวรัส รวมถึงความจำเป็นในการสุ่มตัวอย่างเพิ่มเติม และรายงานว่าจำเป็นต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมก่อนที่จะนำไปใช้ เพราะในการทดลองนี้ใช้ตัวอย่างที่ยืนยันผลบวกจากผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการค่อนข้างรุนแรงที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเท่านั้น รวมทั้ง ตัวอย่างเชิงลบจากบุคคลที่มีสุขภาพดีโดยไม่มีข้อบ่งชี้ของภาวะการติดเชื้อทางเดินหายใจอื่นๆ การวิจัยต่อไปในอนาคตจึงควรมุ่งเน้นไปที่ความสามารถของสุนัขในการระบุฟีโนไทป์ของเชื้อก่อโรค COVID-19 นี้ และระยะการแสดงออกของโรคที่แตกต่างกัน

ของผู้ป่วย ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ระบุข้อกำหนดที่สำคัญที่สุด คือ ต้องมีการจัดการตัวอย่างที่ติดเชื้อเพื่อการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อจากการทดลองนั่นเอง (Jendmy et al., 2020; Dickey and Junqueira 2021; Sakr et al., 2021)

จากงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้น ทุกการศึกษาที่มีจุดประสงค์เดียวกัน คือการฝึกสุนัขดมกลิ่นตรวจหาเชื้อ SARS-CoV-2 ถึงแม้ในการทดลองของแต่ละทีมวิจัยจะมีความแตกต่างกันในเรื่องของประเภทของตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ แต่ทุกการทดลองจะใช้สิ่งส่งตรวจที่ได้รับการยืนยันแล้วว่ามาจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 เป็นตัวควบคุมผลบวก ซึ่งผมที่ได้ของแต่ละงานวิจัยนั้น พบว่าค่าความไว (sensitivity) และค่าความจำเพาะ (specificity) ที่ได้จากการทดลองนั้น มีความใกล้เคียงกันมากและค่าที่ค่อนข้างสูง งานวิจัยทั้งหมดได้ให้เหตุผลเดียวกันว่าการที่สุนัขตรวจจับตัวอย่างที่มีเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ นั้น เกิดจากการที่สุนัขได้กลิ่นสารประกอบอินทรีย์ระเหยง่าย (VOCs) ที่เกิดจากการที่เชื้อ SARS-CoV-2 ไปกระทำปฏิกิริยาบางอย่างต่อเซลล์ร่างกาย ทำให้เกิดการสร้าง VOCs ที่ผิดปกติไป จึงแสดงให้เห็นว่าสุนัขดมกลิ่นนั้นมีความสามารถในการตรวจจับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ นั่นเอง

อภิปรายผล

ในปัจจุบันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เกิดการแพร่ระบาดอย่างกว้างขวางไปทั่วโลก ทางองค์การอนามัยโลกได้ชี้แจงถึงการตรวจวินิจฉัยเพื่อคัดกรองผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ด้วยวิธี Real Time RT-PCR ที่แม่นยำและมีความรวดเร็วกว่าวิธีอื่น อย่างไรก็ตาม ถึงแม้วิธีนี้จะรวดเร็วกว่าวิธีอื่นๆ แต่ก็ยังต้องใช้ระยะเวลาในการตรวจวินิจฉัยที่ค่อนข้างนาน นักวิจัยหลายท่านจากหลายๆประเทศได้พยายามทำการศึกษาค้นคว้าและทดลองเทคนิควิธีการใหม่ๆในการตรวจวินิจฉัยโดยการใช้นุ้สุนัขดมกลิ่น ซึ่งผลการทดลองจากงานวิจัยที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นนั้น ทำให้ทราบว่าสุนัขนั้นมีความสามารถในการตรวจจับเชื้อ SARS-CoV-2 ได้จากกลิ่น VOCs ที่เปลี่ยนแปลงไปของผู้ป่วย โดยสุนัขสามารถตรวจจับกลิ่นได้อย่างรวดเร็วและมีความแม่นยำสูง

สามารถทำการคัดกรองผู้ป่วยได้จริงแต่เป็นการคัดกรองเบื้องต้นเท่านั้น หลังจากคัดกรองแล้วต้องทำการยืนยันด้วยการตรวจวินิจฉัยอื่นเพิ่มเติม ในระหว่างการทดลองการตรวจวินิจฉัยโดยการใช้นุ้สุนัขดมกลิ่นผู้วิจัยพบว่ามีข้อจำกัดในการทดลองคือ 1) ระยะเวลาในการฝึกสุนัขก่อนปฏิบัติงานจริง เนื่องจากในการทดลองต้องมีระยะเวลาในการฝึกสุนัขให้เกิดการเรียนรู้และสามารถตรวจจับกลิ่นก่อนทำการปฏิบัติจริง 2) ความไม่แน่นอนของผลการตรวจคัดกรอง เนื่องจากมีปัจจัยด้านผู้จับบังคับหรือควบคุมสัตว์มาทำให้ผลการตรวจเกิดการแปรผันไป 3) ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่ไม่หลากหลาย ส่วนใหญ่ตัวอย่างควบคุมผลบวกจะมาจากผู้ป่วยติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในส่วนตัวอย่างควบคุมผลลบมาจากบุคคลที่สุขภาพดีไม่มีโรคแทรกซ้อนใดๆ 4) การจัดการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในสุนัขที่ทำการฝึกดมกลิ่น ในการศึกษาของ Jendmy และคณะ ในปี 2020 นั้น ได้เลือกใช้ BPL ซึ่งทำให้เชื้อ SARS-CoV-2 ไม่สามารถก่อโรคได้ อีกทั้งพบว่าสารดังกล่าวไม่ส่งผลกระทบต่อ VOCs ที่สุนัขใช้ในการตรวจจับการติดเชื้อ SARS-CoV-2 อีกด้วย แต่เมื่อมีการนำสุนัขดมกลิ่นไปใช้ในสถานการณ์จริงในการตรวจคัดกรองโรค จะไม่มีการใช้สารเคมีดังกล่าวเพื่อใช้ลดความรุนแรงในการก่อโรคของเชื้อไวรัส ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเรื่องนี้ต่อไปในอนาคต ถ้าหากเกิดกรณีที่มีการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ของสุนัขดมกลิ่นที่ใช้ในการคัดกรองโรคดังกล่าวนั่นเอง แต่อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าการทดลองต่างๆของผู้วิจัยที่ได้กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นนั้น มีข้อจำกัดในการใช้การใช้นุ้สุนัขดมกลิ่นในการตรวจคัดกรองผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 อยู่บ้าง แต่จากผลการทดลองทั้งหมด ทำให้สามารถสรุปได้ว่า การฝึกสุนัขดมกลิ่นเพื่อใช้ตรวจคัดกรองผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 นั้น มีแนวโน้มอย่างยิ่งที่จะสามารถนำมาใช้งานได้จริงในการตรวจคัดกรองขั้นต้น เพื่อช่วยลดระยะเวลาในการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ ช่วยลดความเจ็บปวดที่เกิดจากการเก็บตัวอย่างจากผู้เข้ารับการตรวจ ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัย และเพื่อลดอัตราการแพร่ระบาดของโรค COVID-19 ที่เกิดขึ้นนั่นเอง

สรุป

สุนัขดมกลิ่นที่ได้รับการฝึกฝนเพื่อใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีแนวโน้มที่จะสามารถใช้คัดกรองผู้ป่วยเบื้องต้นได้อย่างมีประสิทธิภาพด้วยการมีค่าความไวและความจำเพาะที่สูง โดยสามารถทดลองใช้สุนัขดมกลิ่นเพื่อเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจคัดกรองตามสถานที่ต่างๆที่มีประชากรอยู่รวมกันอย่างหนาแน่นและมีความเสี่ยงต่อการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ก่อนข้างสูง เช่น โรงพยาบาล สถานดูแลผู้สูงอายุ สถานิชนสง สนามบิน สถานีรถไฟ หรือสถานที่ที่มีคนแออัด เช่น สนามกีฬา งานคอนเสิร์ต เพื่อเป็นการตรวจคัดกรองผู้ป่วยในเบื้องต้นได้อย่างรวดเร็ว ช่วยลดการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสก่อโรคและช่วยลดระยะเวลาในการรอผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูงอีกด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ ผศ.น.สพ.ดร. ณัฐพล ภูมิพันธุ์ หัวหน้าหน่วยวิจัยสุขภาพหนึ่งเดียว (One Health Research Unit) คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม สำหรับการจุดประกายประเด็นสำคัญที่น่าสนใจที่ทำให้เกิดบทความปริทัศน์ในครั้งนี้ รวมถึงการช่วยเหลือในการเขียนเรียบเรียงการรวบรวมข้อมูล และเป็นที่ปรึกษาในการจัดทำบทความปริทัศน์ในครั้งนี้ด้วย นอกจากนี้ก็ขอขอบคุณพระคุณสำนักวิทยบริการ และสำนักคอมพิวเตอร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ที่ได้อำนวยความสะดวกต่างๆที่ใช้ในการสืบค้นข้อมูลสำหรับการเรียบเรียงบทความปริทัศน์ในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

รัชนิพร ชื่นสุวรรณ. โรคโคโรนาไวรัส 2019 (COVID-19) ในด้านระบบทางเดินอาหารและตับ. *บูรพาเวชสาร*. 2563;7(1):113-24.
 คนตร์ ช่างสม, สิริพรรณ แสงอรุณ, ธนัสภา ธนเดชากุล, จูติพร ห่านตระกูล, โสภิตา กาทหลง, ชันธิ์ทิวา ชัยราช, และคณะ. ประเมินคุณภาพชุดน้้ายาตรวจเชื้อ SARS-CoV-2 ด้วยวิธี real-time RT-PCR. *วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์*. 2563;62(3):205-19.

สุนทรียา วยเจริญ, พิไลลักษณ์ อัครไพบุลย์ โอภาตะ, สิริพรรณ แสงอรุณ, คำแพว บัวใหญ่, สิริชล กาละ, คนตร์ ช่างสม, และคณะ. ความชำนาญห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัย SARS-CoV-2 ด้วยวิธี real-time PCR. *วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์*. 2563;62(3):243-51.
 สุรัชยา หมานมานะ, โสภณ เอี่ยมศิริถาวร และสุนนมาลย์ อุทยมกุล. โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19). *วารสารสถาบันบำราศนราดูร*. 2563;14(2):124-33.
 Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020; 50(1):563-70.
 Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing. 2021.
 Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro surveill*. 2020;25(3), 2000045.
 Dehlinger K, Tarnowski K, House JL, Los E, Hanavan K, Bustamante B, et al. Can trained dogs detect a hypoglycemic scent in patients with type 1 diabetes?. *Diabetes Care*. 2013;36(7):e98ñ9.
 Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus disease 2019ñCOVID-19. *Clin Micro Rev*. 2020;33(4):e00028-20.
 Dhamad A, Rhida M. COVID-19: molecular and serological detection methods. *PeerJ*. 2020; 8:e10180.
 Dickey T, Junqueira H. Toward the use of medical scent detection dogs for COVID-19 screening. *J Am Osteopath Assoc*. 2021;121(2):141-8.
 Ehmann R, Boedeker E, Friedrich U, Sagert J, Dippon J, Friedel G, et al. Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: revisiting a puzzling phenomenon. *Eur Respir J*. 2012; 39(3):669-76.

- Elliker KR, Sommerville BA, Broom DM, Neal DE, Armstrong S, Williams HC. Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: Lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. *BMC Urol.* 2014;14: 22.
- Eskandari E, Shiri M, Aliyazdi H, Farahani R, Nezami-Asl A, Laripour R, et al. Sniffer Dogs as a screening/diagnostic tool for COVID-19: a proof of concept study. *Research Square* (preprint) 2021.
- Gadbois S, Reeve C. Canine olfaction: scent, sign, and situation. In: Horowitz A. (eds) *Domestic dog cognition and behavior.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2014.
- Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr.* 2021;97(1):7-12.
- Grandjean D, Sarkis R, Lecoq-Julien C, Benard A, Roger V, Levesque E, et al. Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243122.
- Hardin DS, Anderson W, Cattet J. Dogs can be successfully trained to alert to hypoglycemia samples from patients with type 1 diabetes. *Diabetes Ther.* 2015;6(4):509-17.
- Jendry P, Schulz C, Twele F, Meller S, Von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus A, et al. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients- a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):536.
- Jenkins EK, DeChant MT, Perry EB. When the nose doesn't know: canine olfactory function associated with health, management, and potential links to microbiota. *Front Vet Sci.* 2018;5:56.
- Moser AY, Bizo L, Brown WY. Olfactory Generalization in Detector Dogs. *Animals.* 2019; 9(9):702.
- Nas F, Ali M, Mu'azu L, Salihu Abdallah M. Epidemiology, virology, pathogenesis and treatment of novel COVID-19. *J Cur Tre Pharm Sci.* 2020: 103.
- Padodara R. Olfactory sense in different animals. *Indian J Vet Sci.* 2014;2(1):1-14.
- Sakr R, Ghsoub C, Rbeiz C, Lattouf V, Riachy R, Haddad C, et al. COVID-19 detection by dogs: from physiology to field application-a review article. *Postgrad Med J Epub ahead of print*: [cited 2021 April 30]. 2021.
- Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8.
- Shirasu M, Touhara K. The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder. *J Biochem.* 2011;150(3): 257-66.
- Vesga O, Valencia AF, Mira A, Ossa F, Ocampo E, Agudelo M, et al. Dog savior: immediate scent-detection of SARS-COV-2 by trained dogs. *bioRxiv* (preprint) [cited 2021 April 30]. 2021.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [internet]. WHO, 2021 [cited 2021 April 30] Available from: <https://covid19.who.int>.
- Willis CM, Britton LE, Harris R, Wallace J, Guest CM. Volatile organic compounds as biomarkers of bladder cancer: sensitivity and specificity using trained sniffer dogs. *Cancer Biomark.* 2010;8(3): 145-53.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270-3.