

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกุล

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ชาวบ้านชาย-หญิงจำนวน 5 คน จากหมู่บ้านแห่งหนึ่งมาโรงพยาบาลชุมชน ด้วยอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียนก่อนมาโรงพยาบาล 2-3 ชั่วโมง ตรวจร่างกายทุกคนอยู่ในเกณฑ์ปกติ

เหตุการณ์เช่นนี้ทำให้คิดถึงอะไรบ้าง

การที่มีผู้ป่วยมีอาการคล้ายกันในคราวเดียวกันจำนวนมากๆ ทำให้ต้องคิดถึงว่า อาจจะมีอุบัติการณ์ของโรคติดต่อ หรือโรคจากสารพิษบางชนิดเกิดขึ้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร สาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่

1. ภาวะติดเชื้อไวรัส เช่น Rotavirus หรือ เชื้อแบคทีเรีย เช่น *Staphylococcus aureus* หรือ *Vibrio parahaemolyticus*
2. ภาวะเป็นพิษ เช่น พิษจากสารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสฟอรัส หรือคาร์บาเมท พิษจากเห็ดพิษ เช่น *Amanita pantherina*, *Amanita phalloides*

จากการซักประวัติเพิ่มเติมพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ทุกคนได้ไปร่วมงานบุญของหมู่บ้านเมื่อ 1 วันก่อน มีอาหารหลายชนิดที่จัดเลี้ยงแก่ผู้ไปร่วมงาน ระหว่างนี้ให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้แบบประคับประคองด้วยการให้ยาบรรเทาปวด ยาระงับอาเจียน และสารน้ำ (intravenous fluid) และสืบสวนหาสาเหตุของโรคนั้น มีผู้ป่วยรายหนึ่งเริ่มมีอาการตาพร่ามัว เวียนศีรษะ จุกแน่นคอ กลืนลำบาก และหายใจไม่สะดวก แขนอ่อนแรง ต้องใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจ ตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยรู้ตัวดี (conscious) มีหนังตาตก (ptosis) หายใจเร็วแต่ตื้น (shallow breathing)

โรคที่จะต้องคิดถึงคืออะไร และต้องใช้ข้อมูลอะไรเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรค

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยทำให้สามารถตัดภาวะป่วยจากอาหารเป็นพิษทั่วไปที่พบได้และต้องคิดถึงภาวะเจ็บป่วยที่มีอาการเริ่มแรกที่ระบบทางเดินอาหารตามด้วยระบบประสาทหรือกล้ามเนื้อ ได้แก่

1. พิษจากสารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสฟอรัส หรือคาร์บาเมท
2. พิษจากสารพิษเตโตรโดทอกซิน (Tetrodotoxin) หรือเสลลิตอกซิน (Saxitoxin)
3. พิษจากโบทูลินัมท็อกซิน (Botulinum toxin)

ผู้ป่วยไม่มีอาการชาที่ใดๆ ไม่พบว่ามึนเมา เหงื่อออก แต่ปากแห้งและปัสสาวะไม่ออก ตรวจร่างกายเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยมีการอ่อนแรงกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า กล้ามเนื้อการหายใจ และต้นแขน แต่มือยังสามารถขยับได้

ผู้ป่วยเหล่านี้แจ้งว่าในงานบุญ มีหน่อไม้ปิ้งหั่นเป็นท่อนๆ เป็นอาหารจิ้มน้ำพริกพร้อมด้วย แทบทุกคนได้กินหน่อไม้ในวันนั้น

การวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้คืออะไร?

ถ้าเป็นพิษจากสารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสฟอรัส หรือคาร์บาเมทซึ่งพบได้บ่อยกว่าสองภาวะหลังนั้น ผู้ป่วยควรมีภาวะที่มีเมมเบรและสิ่งคัดหลั่งมาก จากการที่มีสารสื่อประสาท acetylcholine มากผิดปกติ (cholinergic syndrome) ร่วมกับระดับความรู้สึกตัวที่เปลี่ยนแปลง (alteration of consciousness) ร่วมกับภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง เมื่อตรวจไม่พบภาวะที่กล่าวมานี้ทำให้โอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นพิษจากสารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสฟอรัส หรือคาร์บาเมทเป็นไปได้ต่ำ และทำให้ความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยจะเป็นพิษจากสารพิษเตโตรโดท็อกซิน หรือสารพิษโบทูลินัมสูงชัน ความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกระหว่างโรคทั้งสองมีดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงความแตกต่างระหว่างพิษจากสารพิษโบทูลินัมและสารพิษเตโตรโดท็อกซิน (หรือเสลลิต็อกซิน)

	พิษจากโบทูลินัมที่ออกซิน	พิษจากเตโตรโดท็อกซิน (หรือเสลลิต็อกซิน)
ระยะเวลาฟักตัว	1-8 วัน	1/2-12 ชั่วโมง
ลักษณะกล้ามเนื้ออ่อนแรง	เริ่มจากส่วนกลางไปสู่ส่วนปลาย : ใบหน้า ไปสู่กล้ามเนื้อหายใจ และ แขนขา (Descending paralysis)	เริ่มจากส่วนปลายไปสู่ส่วนกลาง : แขนขา ไปสู่ กล้ามเนื้อหายใจและ ใบหน้า (Ascending paralysis)
ประสาทความรู้สึก	ไม่มีความผิดปกติ	มีชาที่ลิ้นรอบปาก และ ปลายมือ-เท้า
ระยะเวลาของโรค	6-8 สัปดาห์	2-3 วัน
อาหารที่เป็นสาเหตุ	อาหารกระป๋อง, หน่อไม้ปิ้ง	ปลาปักเป้า, ไข่แมงดาทะเล
ความทนต่อความร้อนของสารพิษ	ถูกทำลายด้วยความร้อน	ทนความร้อนได้ดี

จากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยคือ มีการอ่อนแรงแบบ balbar palsy กล้ามเนื้อการหายใจและ กล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงมากกว่าส่วนปลาย ร่วมกับอาการและอาการแสดงแบบ anticholinergic และไม่มี ความผิดปกติของประสาทรับความรู้สึก ทำให้เข้าได้กับวินิจฉัยว่าเป็นโรคโบทูลิซึม (Botulism) ซึ่งเกิดพิษจาก โบทูลินัมท็อกซิน และมีประวัติที่สนับสนุน คือการกินหน่อไม้ปิ้ง ซึ่งเคยมีอุบัติการณ์ของโรคโบทูลิซึมจากการ กินหน่อไม้ปิ้งมาก่อนแล้ว

โรคโบทูลิซึมและโบทูลินัมท็อกซินคืออะไร?

เชื้อ *Clostridium botulinum* เป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดแท่งติดสีแกรมบวก (gram positive bacilli) ที่เติบโตได้ในสภาวะไร้ออกซิเจนเท่านั้น (obligated anaerobic) เชื้อแบคทีเรียชนิดนี้เมื่ออยู่ในสภาวะที่ไม่เหมาะกับการเจริญเติบโต กล่าวคือ บรรยากาศปกติที่มีออกซิเจน จะอยู่ในรูปสปอร์ซึ่งทนกับความร้อนได้ดี การทำลายเชื้อในรูปสปอร์ต้องใช้อุณหภูมิมากกว่า 120 องศาเซลเซียส เป็นเวลานานกว่า 30 นาที แต่เมื่อ อยู่ในภาวะที่เหมาะสมคือ สิ่งแวดล้อมที่อาศัยอยู่ไม่มีออกซิเจน เชื้อจะเจริญเติบโตและสร้างสารพิษชื่อ “โบทูลินัมท็อกซิน (botulinum toxin)” ขึ้นมา เชื้อ *Clostridium botulinum* มี 7 ชนิดตามชนิดท็อกซิน คือ A, B, C, D, E, F และ G สายพันธุ์ A, B และ E เป็นชนิดที่ทำให้เกิดโรคในคนบ่อยที่สุด ชนิด F พบได้ประปราย ชนิด C และ D ก่อให้เกิดโรคในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและนกเท่านั้น ส่วนชนิด G ยังไม่มีรายงานการเกิดโรคเลย

โบทูลินัมท็อกซิน เป็นสาย polypeptide ประกอบด้วย 2 ส่วน เรียกว่า “light chain” และ “heavy chain” เมื่อเข้าไปถึงปลายประสาทแล้ว heavy chain จะทำหน้าที่จับกับผนังเซลล์ ส่วน light chain เป็น เอนไซม์ zinc dependent endoprotease ซึ่งจะทำลาย polypeptide ที่เป็นส่วน SNARE proteins (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) ที่ใช้ในขบวนการ exocytosis เพื่อ ปลดปล่อย acetylcholine ออกจากปลายประสาท ทำให้ไม่สามารถปลดปล่อยสารสื่อประสาท acetylcholine ออกมาได้ และขบวนการยับยั้งนี้เป็นแบบถาวรไม่ผันกลับ (irreversible inhibition) จึงมีผลทำให้กล้ามเนื้อไม่ หดตัว และไม่มีการส่งต่อสัญญาณไฟฟ้าในระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเทติก แต่ไม่มีผลต่อระบบ ประสาทส่วนกลาง เนื่องจากโบทูลินัมท็อกซินไม่เข้าสมอง

โรคโบทูลิซึม (botulism) เป็นโรคที่เกิดจากโบทูลินัมท็อกซิน (botulinum toxin) สามารถแบ่งตาม มูลเหตุของการได้รับพิษเป็น 5 ชนิดคือ

1.1 Foodborne botulism : โรคโบทูลิซึมที่เกิดจากการกินอาหารที่มีโบทูลินัมท็อกซินปนเปื้อนอยู่ จัดเป็นชนิดที่พบได้มากที่สุด อาหารที่เป็นสาเหตุของโรคโบทูลิซึมมักเป็นอาหารที่ผ่านขบวนการถนอมอาหาร และการบรรจุที่ไม่ได้มาตรฐาน ทำให้อาหารเก็บอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่ขาดออกซิเจนและเหมาะสมกับการเจริญ เติบโตและสร้างท็อกซินที่พบบ่อยได้แก่ อาหารกระป๋องต่างๆ สำหรับประเทศไทยผู้ป่วยโบทูลิซึม ส่วนใหญ่ เกือบทั้งหมดเกิดจากการกินหน่อไม้ปิ้งโดยไม่ได้ผ่านความร้อนอีกครั้งก่อนกิน

1.2 Intestinal botulism : โรคโบทูลิซึมที่เกิดจากผู้ป่วยกินสปอร์ของเชื้อ *Clostridium botulinum* เข้าไปในลำไส้ หลังจากนั้นเชื้อในลำไส้เจริญเติบโตและสร้างสารพิษโบทูลินัมในลำไส้ ชนิดนี้มีทั้งในทารก (infantile botulism) และชนิดผู้ใหญ่ (adult intestinal toxemia botulism)

1.3 Wound botulism : โรคโบทูลิซึมที่เกิดจากแผลที่มีการติดเชื้อ *Clostridium botulinum* และเกิด มีโบทูลินัมท็อกซินขึ้น ปัจจุบันได้มีการเกิดโรคนี้ในผู้ที่ใช้สารเสพติดโดยการฉีด

1.4 Biological weapon : มีการผลิตโบทูลินัมที่ออกซินเพื่อเป็นอาวุธสงครามชีวภาพ ตั้งแต่สมัยสงครามโลกครั้งที่ 2 และมีการใช้ที่ออกซินนี้ในสงครามและการก่อการร้าย โดยที่ออกซินจะแพร่กระจายในอากาศและอาหาร

1.5 Iatrogenic botulism : ปัจจุบันมีการใช้โบทูลินัมที่ออกซินชนิด A เพื่อรักษาโรคบางชนิด หากผู้ป่วยได้รับยามากเกินไป ก็สามารถทำให้เกิดโรคได้

ลักษณะทางคลินิก

โรคโบทูลินัมมักมีระยะเวลาฟักตัวนานประมาณ 1-8 วัน (ค่ามัธยฐานประมาณ 2 วัน) หลังจากผู้ป่วยได้รับโบทูลินัมที่ออกซิน อาการแบ่งเป็นระยะๆ ได้ดังนี้

ระยะที่ 1 อาการของระบบทางเดินอาหาร : ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน บางรายอาจจะมีอาการท้องเสียร่วมด้วย

ระยะที่ 2 อาการระบบประสาทและกล้ามเนื้อ : ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบจากส่วนกลางไปสู่ส่วนปลาย (descending paralysis) ร่วมกับกลุ่มอาการของ anticholinergic syndrome กล่าวคือ อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของผู้ป่วยเริ่มจากมีอาการตามัว เห็นภาพซ้อน หนังตาตก กลืนลำบาก พูดเสียงขึ้นจมูก จุกแน่นหน้าอก ต่อมามีอาการหายใจลำบากและแขนขาอ่อนแรงร่วมด้วย ส่วนกลุ่มอาการของ anticholinergic syndrome ได้แก่ ปากแห้ง คอแห้ง ท้องอืด ท้องผูก และเบ่งปัสสาวะไม่ออก

ในรายที่รุนแรงมากผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงทั่วร่างกาย รวมทั้งที่รุกรานตาด้วย ทำให้ดูเหมือนผู้ป่วยสมองตาย (brain death) ได้ เพราะผู้ป่วยไม่สามารถขยับกล้ามเนื้อได้เลย แม้กระทั่งรุกรานตาก็ขยายใหญ่และไม่สามารถหดตัวตอบสนองได้ ที่จริงแล้วผู้ป่วยเหล่านี้จะรู้สึกตัวดีตลอดเวลา

อาการของโรคจะเป็นอยู่นานหลายวันถึงหลายสัปดาห์ ผู้ป่วยมีภาวะหายใจล้มเหลวต้องอยู่ในเครื่องช่วยหายใจเป็นเวลาหลายสัปดาห์จึงจะหาย ในรายที่มีกล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรงต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยจะมีอัตราการเสียชีวิตสูง ทั้งนี้ขึ้นกับความสามารถและมาตรฐานในการดูแลระบบทางเดินหายใจเป็นหลัก

จะมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันได้อย่างไรบ้าง?

การตรวจพิสูจน์ว่าเป็นโรคโบทูลินัม สามารถตรวจได้หลายวิธีในปัจจุบันได้แก่

1. การตรวจหาเชื้อหรือโบทูลินัมที่ออกซิน

- Mouse bioassay
- Immunoassay for toxin
- Polymerase chain reaction (PCR) for toxin
- Culture for *Clostridium botulinum*

2. การตรวจเพื่อประเมินการผิดปกติ

- การตรวจการทำงานของปอด (Pulmonary function tests) รวมถึง negative inspiration force (NIF)
- การตรวจคลื่นไฟฟ้าของกล้ามเนื้อ (Electromyography)

การดูแลรักษาที่สำคัญคืออะไรบ้าง?

เมื่อพิจารณาจากพยาธิสภาพที่สำคัญของโรคโบทูลิซึม สรุปได้คือ

- มีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อการกลืน
- กล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรง
- เสมหะและสิ่งคัดหลั่งแห้ง
- การเคลื่อนไหวของลำไส้และกระเพาะปัสสาวะผิดปกติ

การดูแลที่สำคัญ พอสรุปได้ดังนี้

1. ระวังป้องกันการสำลัก โดยอาจจะให้งดการดื่มน้ำ หรือกินอาหารทางปากไว้ก่อน หรือพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube) เพื่อปกป้องทางเดินหายใจส่วนต้น ถ้าผู้ป่วยมีความเสี่ยงของการสำลักสูง การให้ผู้ป่วยทำ negative inspiration force (NIF) เป็นตัวบ่งชี้ที่ดีว่าผู้ป่วยควรได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจหรือไม่

2. พิจารณาใช้เครื่องช่วยหายใจ ถ้าผู้ป่วยหายใจไม่พอ ในกรณีนี้เราจะตรวจไม่พบอาการแสดงของ paradoxical movement เนื่องจากกล้ามเนื้อกระบังลม (diaphragm) อ่อนแรงด้วยเช่นกัน

3. สวมอุจจาระเป็นระยะ ถ้าผู้ป่วยท้องผูก

4. ใส่สายสวนปัสสาวะ เพราะผู้ป่วยไม่สามารถเบ่งปัสสาวะออกมาได้

5. อาจพิจารณาให้ผงถ่านกัมมันต์ 1 ครั้ง

6. ให้โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน ผู้ป่วยควรได้รับยาอย่างรวดเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ ซึ่งจะช่วยให้การดำเนินโรคไม่รุนแรงมากขึ้น หากจากภาวะหายใจไม่เพียงพอเร็วขึ้น ทำให้ความจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจสั้นลง และสามารถจำหน่ายจากโรงพยาบาลเร็วขึ้น

เนื่องจากการดำเนินของโรคใช้เวลาประมาณ 5-8 สัปดาห์กว่าอาการอ่อนแรงจะดีขึ้น การดูแลเรื่องการหายใจ และการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจและทางเดินปัสสาวะจึงเป็นสิ่งสำคัญที่แพทย์ควรสนใจเป็นพิเศษ

พยากรณ์โรค

โรคโบทูลิซึมเป็นโรคร้ายแรงที่ก่อให้เกิดอัตราการเสียชีวิตที่สูง ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักมีการหายใจล้มเหลวเป็นเวลาประมาณ 2 เดือน ระหว่างนั้นผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการติดเชื้อ และมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้มากทำให้มีโอกาสเสียชีวิตสูง ในอดีตอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 26 ในปี พ.ศ. 2493-2502 (ค.ศ. 1950-1959) เนื่องจากการแพทย์มีพัฒนาการที่ดีขึ้นอย่างมาก โดยเฉพาะการดูแลผู้ป่วยวิกฤต และการดูแลรักษาด้านการหายใจ ตลอดจนการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ ทำให้ผู้ป่วยหายจากภาวะวิกฤติเร็วขึ้น และมีอัตราการเสียชีวิตลดลงตามลำดับ กล่าวคืออัตราการเสียชีวิตลดเหลือร้อยละ 6 ในปี พ.ศ. 2533-2539 (ค.ศ. 1990-1996) และเมื่ออุบัติการณ์ของโรคโบทูลิซึมในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2549 ซึ่งมีผู้ป่วยมากถึง 190 คนในคราวเดียว ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 42 คนที่มีภาวะหายใจล้มเหลวต้องพึ่งเครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงทุกคนได้รับโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินแม้จะค่อนข้างช้า คือในวันที่ 6-9 ของโรค แต่ด้วยความร่วมมือร่วมใจของบุคลากรทางการแพทย์ในทุกๆ ฝ่าย สามารถทำให้ผู้ป่วยทุกคนหายจากภาวะวิกฤตโดยไม่มีการเสียชีวิต และมีระยะเวลาที่ต้องรักษาในโรงพยาบาลสั้นกว่าที่เคยรายงาน

เอกสารประกอบการเรียน

1. Geyer HL. Botulism. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011: p 682-94.
3. Gomez HF. Botulism. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SC, Donovan JW, eds. Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005: p 1351-8.
4. Swaddiwudhipong W, Wongwatcharapaiboon P. Foodborne botulism outbreaks following consumption of home-canned bamboo shoots in Northern Thailand. J Med Assoc Thai 2000;83 (9):1021-5.
5. Botulism from home-canned bamboo shoots--Nan Province, Thailand, March 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Apr 14;55(14):389-92.
6. Kongsangdao S, Samintarapanya K, Rasmeechan S, Wongs A, Pothirat C, Permpikul C, et al. An outbreak of botulism in Thailand: clinical manifestations and management of severe respiratory failure. Clin Infect Dis. 2006 Nov 15;43(10):1247-56.
7. Wongtanate M, Sucharitchan N, Tantisiriwit K, Oranrigsupak P, Chuesuwan A, Toykeaw S, et al. Signs and symptoms predictive of respiratory failure in patients with foodborne botulism in Thailand. Am J Trop Med Hyg. 2007 Aug;77(2):386-9.
8. Witoonpanich R, Vichayanrat E, Tantisiriwit K, Wongtanate M, Sucharitchan N, Oranrigsupak P, Chuesuwan A, Nakarawat W, Tima A, Suwatcharangkoon S, Ingsathit A, Rattanasiri S, Wanankul W. Survival analysis for respiratory failure in patients with food-borne botulism. Clin Toxicol (Phila). 2010;48:177-83.
11. Gottlieb SL, Kretsinger K, Tarkhashvili N, Chakvetadze N, Chokheli M, Chubinidze M, et al. Long-term outcomes of 217 botulism cases in the Republic of Georgia. Clin Infect Dis. 2007;45 (2):174-80.
12. วินัย วนานุกูล. ลักษณะทางคลินิกของภาวะพิษเฉียบพลันจากสารออร์กาโนฟอสฟอรัสและคาร์บาเมต ใน: วินัย วนานุกูล, บรรณาธิการ. ภาวะเป็นพิษจากสารออร์กาโนฟอสฟอรัสและคาร์บาเมต. กรุงเทพฯ: โครงการตำรารามธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2552. หน้า 51-9.
13. วินัย วนานุกูล. โรคโบทูลิซึม (Botulism). ใน: นครินทร์ ศันสนยุทธ์, สมิง เก่าเจริญ. บรรณาธิการ. Common problems in Internal Medicine. กรุงเทพฯ:สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร 2551: หน้า 79-94.
14. ฝ่ายแบคทีเรียไร้อากาศ. คู่มือการตรวจวินิจฉัย Botulinum toxin ในตัวอย่างผู้ป่วย. สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. นนทบุรี 2549.