

การศึกษาภาวะสูญเสียการได้ยิน ของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับธาตุเหล็ก ในโรงพยาบาลอุดรธานี

พงศ์ชนรรค์ รงค์นพรัตน์

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่พบบ่อยในประเทศไทย ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ต้องได้รับเลือดเป็นประจำ มักเกิดภาวะเหล็กเกินซึ่งต้องรักษาด้วยยาขับเหล็ก มีรายงานการเกิดภาวะสูญเสียการได้ยินจากการรักษาภาวะเหล็กเกินด้วยยาขับเหล็กแต่ยังไม่ทราบความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการสูญเสียการได้ยินมาก่อน

วัตถุประสงค์: เพื่อทราบความชุกและหาปัจจัยเสี่ยงของภาวะสูญเสียการได้ยินของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับเหล็กในโรงพยาบาลอุดรธานี

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลังรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับเหล็กในโรงพยาบาลอุดรธานี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 15 กรกฎาคม 2565 และมาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องเก็บข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลโรคธาลัสซีเมียผลการรักษาและผลตรวจการได้ยินโดยวิธี audiogram auditory steady-state reponse (ASSR) และ distortion product otoacoustic emission (DPOAE) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ STATA (version 15)

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 100 ราย เพศชาย 50 ราย (ร้อยละ 50) อายุเฉลี่ย 9.51 ปี ผลตรวจการได้ยินผิดปกติ 28 ราย (ร้อยละ 28) ผู้ป่วยกลุ่มที่ผลตรวจการได้ยินผิดปกติเป็นธาลัสซีเมียชนิดเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี ร้อยละ 10 มีระดับสาร Ferritin ก่อนการรักษาเฉลี่ย 1757.72 ng/ml มีระยะเวลาที่ระดับ Ferritin ในเลือดสูงเกิน 1000 ng/ml เฉลี่ย 55.25 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่ผลการได้ยินผิดปกติ ได้รับการรักษาด้วยยา deferoxamine (DFO) ขนาดยาเฉลี่ย 25.84 มก/กก/วัน เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 25.14 เดือน deferiprone (DFP) เฉลี่ย 82.68 มก/กก/วัน เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 31.44 เดือน deferasirox (DFX) 23.29 มก/กก/วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 16 เดือน ซึ่งไม่แตกต่างกับกลุ่มที่การได้ยินปกติ ($p\text{-value} > 0.05$) พบจำนวนหูที่สูญเสียการได้ยิน 35 ข้าง สูญเสียการได้ยินที่ความถี่ 8000 Hz ร้อยละ 42.85 ของจำนวนผู้สูญเสียการได้ยินทั้งหมด และพบว่าเพศ อายุ น้ำหนัก ชนิดของธาลัสซีเมีย ระดับ ferritin ก่อนได้รับยาขับเหล็ก ระดับ ferritin ก่อนได้รับการตรวจการได้ยิน ระยะเวลาที่ระดับ ferritin มากกว่า 1000 ng/ml ชนิดยาขับเหล็ก (สูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับ) ต่างก็ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดการสูญเสียการได้ยิน ($p\text{-value} > 0.05$)

สรุป: ความชุกของการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับเหล็กเท่ากับร้อยละ 28 ส่วนใหญ่สูญเสียการได้ยินที่ความถี่ 8000 Hz (สูญเสียการได้ยินในความถี่สูง) ยังไม่พบปัจจัยเสี่ยงชัดเจนที่ส่งผลให้เกิดการสูญเสียการได้ยินจากการศึกษาวิจัยนี้ ($p\text{-value} > 0.05$)

คำสำคัญ: โรคธาลัสซีเมีย, ยาขับเหล็ก, การสูญเสียการได้ยิน

บทนำ

โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย เกิดจากความผิดปกติของยีนที่ทำให้กระบวนการสร้างฮีโมโกลบินผิดปกติ ทำให้เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างลักษณะผิดปกติมีความเปราะบางและแตกง่ายทำให้เกิดภาวะโลหิตจางแต่กำเนิดและเป็นเรื้อรังไปตลอดชีวิต ผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีความรุนแรงของโรคแตกต่างกันไป โดยจะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มพึ่งพาเลือด (transfusion dependent thalassemia) ซึ่งต้องได้รับการรักษาโดยการรับเลือดเป็นประจำเพื่อแก้ไขภาวะซีด โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กเพื่อให้มีการเจริญเติบโตใกล้เคียงเด็กปกติ น้ำตาไม่เปลี่ยนแปลง ตับม้ามไม่โต ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือภาวะเหล็กเกิน ส่วนกลุ่มไม่พึ่งพาเลือด (non-transfusion dependent thalassemia) มีอาการซีดไม่มากจึงไม่ต้องการรับเลือดเป็นประจำ ในภาวะเหล็กเกิน (iron overload) ธาตุเหล็กจะไปสะสมในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย ทำให้ตับเป็นพังผืด (liver fibrosis) หัวใจล้มเหลว เหล็กสะสมในตับอ่อน ก่อให้เกิดเบาหวาน การรักษาภาวะเหล็กเกินต้องอาศัยการให้ยาขับเหล็กในประเทศไทย มี 3 ชนิด ได้แก่ ดีเฟอรัร็อกซามีน (deferoxamine: DFO) ดีเฟอริโพรน (deferiprone: DFP) และดีเฟอราซิร็อก (deferasirox: DFX) Barratt P S และคณะในปี ค.ศ. 1987¹ ทำการศึกษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับเหล็ก DFO 27 รายพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 33 สูญเสียการได้ยิน การศึกษาของ Shamsian BS และคณะ ในปี ค.ศ. 2006² พบผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียที่ได้รับยา DFO 64 ราย สูญเสียการได้ยินประมาณร้อยละ 7.4 และสรุปว่าระดับความรุนแรงของประสาทหูที่เสื่อมนั้นไม่เกี่ยวข้องกับขนาดของยาขับเหล็ก DFO แต่อาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางพันธุกรรม การศึกษาของ Osma และคณะในปี ค.ศ. 2015⁵ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา DFO และ DFP มีการสูญเสียการได้ยินร้อยละ 39 แต่ไม่ได้แยกกลุ่มยาทั้งสอง Khan MA และคณะในปี ค.ศ. 2019³ พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับยา DFX สูญเสียการได้ยินร้อยละ 45 ในประเทศไทย การศึกษาของ Tanphaichitr A⁴ พบอุบัติการณ์ของการ

สูญเสียการได้ยินจากยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยจำนวน 4 รายจาก 100 ราย (ร้อยละ 4) และไม่มีพบปัจจัยเสี่ยงของการสูญเสียการได้ยินที่ชัดเจน การศึกษาของ Tartaglione และคณะ⁶ ทำการทบทวนวรรณกรรมแบบมีระบบพบว่ายังไม่มีการศึกษาใดที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการสูญเสียการได้ยินของยาขับธาตุเหล็กทั้งสามชนิดในการศึกษาเดียวกัน

โรงพยาบาลอุดรธานีเป็นสถานพยาบาลตติยภูมิเป็นแม่ข่ายระบบการรักษาโรคธาลัสซีเมียรับดูแลและรับผู้ป่วยส่งต่อจากสถานพยาบาลในศูนย์สุขภาพเขต 8 เพื่อรับการรักษาด้วยการเข้าเลือดและรับยาขับเหล็ก เดิมยังไม่เคยมีการศึกษารวบรวมข้อมูลพื้นฐานและการสูญเสียการได้ยินของผู้ป่วยเหล่านี้มาก่อน ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาข้อมูลดังกล่าว

วัตถุประสงค์: เพื่อทราบความชุกและหาปัจจัยเสี่ยงของภาวะสูญเสียการได้ยินของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับเหล็กในโรงพยาบาลอุดรธานี

วิธีการศึกษา

การศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนโดยใช้แบบเก็บข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลโรคธาลัสซีเมีย ผลการรักษาและผลตรวจการได้ยิน วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงบรรยาย ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน Odd ratio, Chi square, Fisher exact, Paired T-Test, Logistic Regression โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ STATA (version 15)

กลุ่มประชากรตัวอย่าง

สูตรการคำนวณขนาดประชากรตัวอย่าง

N = 100 (จากการศึกษาของ Archwin T และคณะ⁴)

P = 0.04

Error (d) = 0.01

Alpha = 0.05

n = 94

N = 74 คน

$$n = \frac{Np(1-p)z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}{d^2(N-1) + p(1-p)z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}$$

เกณฑ์การคัดเข้า

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็กทุกรายในโรงพยาบาลอุดรธานี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 15 กรกฎาคม 2565

เกณฑ์การคัดออก

ผู้ป่วยมีปัญหาโรคทางหมาก่อน เช่น หูน้ำหนวก แก้วหูฉีกขาดมาก่อน หูพิการแต่กำเนิด

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็กในโรงพยาบาลอุดรธานี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 15 กรกฎาคม 2565 ด้วย ICD-10 รหัส D56.0-D56.9 และ ICD-9 รหัส 99.16 พบผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็กจำนวน 140 ราย จากตรวจสอบข้อมูลเพื่อคัดเลือกเข้าสู่งานวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ 40 รายถูกคัดออกจากการศึกษา (ไม่ได้รับการตรวจการได้ยิน 36 ราย มีปัญหาโรคทางหูอักเสบมาก่อน 3 ราย หูหนวกแต่กำเนิด 1 ราย) เหลือเป็นผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา 100 ราย เป็นเพศชาย 50 ราย (ร้อยละ 50) ผู้ป่วยมีผลตรวจการการได้ยินผิดปกติ 28 ราย (ร้อยละ 28) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้คือ 9.51 ± 3.78 ปี ผู้ป่วยอายุน้อยที่สุดคือ 3 ปี อายุมากที่สุดคือ 20 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 29.32 ± 10.46 กิโลกรัม จากตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบผู้ป่วยกลุ่มที่ผลการได้ยินผิดปกติเป็นเพศชาย 16 ราย (ร้อยละ 17.58) อายุเฉลี่ย 9.51 ± 3.78 ปี อายุน้อยที่สุด 3 ปี อายุมากที่สุด 16 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 29.32 ± 10.46 กิโลกรัม ไม่แตกต่างกัน (p -value > 0.05)

จากตารางที่ 1 ชนิดของโรคธาลัสซีเมียที่พบมากที่สุดสามลำดับแรก ได้แก่ beta-thalassemia with Hemoglobin E จำนวน 43 ราย (ร้อยละ 43) เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ผลการได้ยินผิดปกติ 10 ราย (ร้อยละ 35.71 ของกลุ่มผลการได้ยินผิดปกติ) รองลงมาได้แก่ hemoglobin AE Bart's จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 21) เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ผลการได้ยินผิดปกติ 9 ราย (ร้อยละ 32.14 ของกลุ่มผลการได้ยินผิดปกติ) และ hemoglobin H-Constant spring จำนวน 13 ราย (ร้อยละ

13) เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ผลการได้ยินผิดปกติ 5 ราย (ร้อยละ 17.86 ของกลุ่มผลการได้ยินผิดปกติ)

พบระดับสาร ferritin ในเลือดก่อนรับการรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็กเฉลี่ย 1724.38 ± 712.47 ng/ml (พิสัย 890 - 4937.16 ng/ml) ผู้ป่วยกลุ่มที่ผลการได้ยินผิดปกติ มีระดับสาร ferritin เฉลี่ย 1757.72 ± 852.59 ng/ml (พิสัย 1013 - 4937.16 ng/ml) ส่วนระยะเวลาที่ระดับ Ferritin ในเลือดสูงเกิน 1000 ng/ml เฉลี่ย 55.86 ± 32.17 เดือน (พิสัย 0 - 132 เดือน) กลุ่มผู้ป่วยที่ผลการได้ยินผิดปกติ มีระยะเวลาเฉลี่ย 55.25 ± 33.17 เดือน (พิสัย 12-99 เดือน) ไม่แตกต่างกัน (p -value > 0.05)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ผลตรวจการได้ยินผิดปกติกับกลุ่มผู้ที่ผลตรวจปกติ

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนทางสถิติ		P-value
	กลุ่มผลการได้ยินปกติ (N=72)	ผลการได้ยินผิดปกติ (N= 28)	
เพศ ชาย	34 (47.22%)	16 (57.14%)	0.373
อายุ(ปี) เฉลี่ย	9.65 ± 3.82	9.14 ± 3.71	0.8876
อายุน้อยสุด	3	3	
อายุมากที่สุด	20	16	
น้ำหนักเฉลี่ย(ก.ก.)	30.11 ± 10.49	27.27 ± 10.28	0.2280
ชนิดของธาลัสซีเมีย			
1. beta-thalassemia with Hb E	33 (45.83%)	10 (35.71%)	
2. hemoglobin AE Bart's	12 (16.67%)	9 (32.14%)	
3. hemoglobin H CS	8 (11.11%)	5 (17.86%)	
4. hemoglobin H disease	10 (13.89%)	2 (7.14%)	
5. beta-thalassemia	7 (9.72%)	2 (7.14%)	
6. hemoglobin AE Bart's with CS	2 (2.78%)	0	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าทางสถิติ		
ferritin level before treatment (ng/ml)			
mean	1711.41 ± 656.33	1757.72 ± 852.59	0.77
range	890 - 4332	1013 - 4937.16	
duration ferritin>1000 mg (month)			
mean	56.10 ± 34.59	55.25 ± 33.17	0.91
range	0 - 132	12 - 99	

จากตารางที่ 2 ผู้ป่วย 73 ราย (ร้อยละ 73) ได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็กอย่างน้อยสองชนิด ได้รับการรักษา DFO ร่วมกับ DFP 66 ราย (ร้อยละ 66) ซึ่งมีผลตรวจการผิดปกติ 18 ราย (ร้อยละ 18) รองลงมาได้ DFP ชนิดเดียว 11 ราย (ร้อยละ 11) ซึ่งผลการได้ยินผิดปกติ 4 ราย (ร้อยละ 4) มีผู้ได้รับ

เฉพาะ DFX เพียงชนิดเดียว 5 ราย (ร้อยละ 5) ซึ่งผลตรวจการได้ยินปกติทั้งหมด จำแนกตามการรับยาในแต่ละชนิด พบมีผู้ได้ยา DFO ร่วมในสูตรการรักษารวมทั้งสิ้น 82 ราย โดยได้รับขนาดยา 25.89±7.36 มก/กก/วัน เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 24.79±17.10 เดือน ผู้ป่วยได้รับยา DFP ร่วม 83 ราย ขนาดยา 82.88±12.47 มก/กก/วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 38.54 ±30.77 เดือน ได้รับยา DFX ร่วม 14 ราย ขนาดยา 25.42±7.21 มก/กก/วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 13.20 ±7.02 เดือน ในผู้ป่วยกลุ่มที่ผลการได้ยินผิดปกติได้รับยา DFO ร่วมในสูตรการรักษารวมทั้งสิ้น 22 ราย โดยได้รับขนาดยา 25.84±6.96 มก/กก/วัน เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 25.14±17.11 เดือน ได้รับยา DFP ร่วม 25 ราย ขนาดยา 82.68±12.93 มก/กก/วัน ได้รับยา DFX ร่วม 3 ราย ขนาดยา 23.29±4. มก/กก/วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 16 ±4.58 เดือน จากการศึกษพบว่า การให้ยาขับธาตุเหล็กในกลุ่มที่ผลตรวจการได้ยินผิดปกติไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ผลตรวจการได้ยินปกติ (p-value > 0.05)

ผู้ป่วยได้รับการตรวจการได้ยินทั้งหมด 100 ราย ด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่ DPOAE จำนวน 20 ราย พบการได้ยินผิดปกติ 7 ราย (ร้อยละ 7) ASSR จำนวน 4 ราย พบการได้ยินผิดปกติ 2 ราย (ร้อยละ 2) และ Audiogram จำนวน 76 ราย ผิดปกติ 19 ราย (ร้อยละ 19) รวมมีผู้ป่วยที่ผลตรวจการได้ยินผิดปกติทั้งหมด 28 ราย และมีจำนวนหูที่การได้ยินผิดปกติ 35 ข้าง (เนื่องจากมีผู้ป่วย 7 ราย ตรวจการได้ยินผิดปกติที่หูทั้งสองข้าง) ผลการตรวจการได้ยินในควมถี่ต่างๆ พบผู้ป่วยสูญเสียการได้ยินที่ระดับความถี่ 8000 Hz 4000Hz และ 2000 Hz มากที่สุด ตามลำดับ โดยสูญเสียการได้ยินช่วงความถี่ 8000 Hz ร้อยละ 42.85 ของจำนวนหูที่สูญเสียการได้ยินทั้งหมด ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ข้อมูลการรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็กเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ผลตรวจการได้ยินปกติกับกลุ่มที่ผลตรวจผิดปกติ

ยาขับธาตุเหล็ก	จำนวนผู้ป่วย (%)		P-value
	กลุ่มผลการได้ยินปกติ (N=72)	ผลการได้ยินผิดปกติ (N= 28)	
สูตรยาขับธาตุเหล็ก			
deferoxamine (DFO)	6 (8.33)	3 (10.71)	50%
deferiprone (DFP)	7 (9.72)	4 (14.28)	57%
deferasirox (DFX)	5 (6.94)	0	0%
combine DFO + DFP	48 (66.67)	18 (64.29)	37.5%
combine DFO + DFX	3 (4.17)	0	0%
combine DFO +DFP + DFX	3 (4.17)	1 (3.57)	33%
combine DFP + DFX	0	2 (7.14)	100%
ชนิดยาขับธาตุเหล็ก	ค่าทางสถิติ		
DFO			
dose (mg/kg/day)	25.91 ±7.56	25.83±6.96	0.97
duration (month)	24.67±17.23	25.13±17.11	0.91
DFP			
dose (mg/kg/day)	82.96±12.38	82.68±12.93	0.92
duration (month)	41.60±32.66	31.44±25.04	0.17
DFX			
dose (mg/kg/day)	26.23± 7.49	23.29 ±4.87	0.54
duration (month)	12.50±7.50	16±4.58	0.46

ตารางที่ 3 การสูญเสียการได้ยินจำแนกตามระดับความถี่

จำนวนหู N=35*	Frequency (Hz)							
	250	500	1000	2000**	3000***	4000	5000***	8000
	3	7	2	10	3	17	7	15
	(8.57%)	(20%)	(10%)	(28.57%)	(8.57%)	(30.35%)	(20%)	(42.85%)

หมายเหตุ:

- * ผู้ป่วยที่ผลตรวจการได้ยินผิดปกติทั้งหมด 28 ราย มีผู้ป่วย 7 ราย ตรวจพบการได้ยินผิดปกติที่หูทั้งสองข้าง จึงมีจำนวนหูที่การได้ยินผิดปกติ 35 ข้าง และในผู้ป่วยรายเดียวกันอาจพบเหตุการณ์สูญเสียการได้ยินมากกว่า > 1 ความถี่
- ** การสูญเสียการได้ยินที่ระดับ 2000-8000 Hz หมายถึงการสูญเสียการได้ยินที่ระดับความถี่สูง
- *** ความถี่ 3000 Hz ตรวจได้เฉพาะจากวิธี DPOAE และความถี่ 5000 Hz ตรวจได้เฉพาะจากวิธี ASSR

จากตารางที่ 4 พบว่า เพศ อายุ น้ำหนัก ชนิดของ ธาลัสซีเมีย ระดับ ferritin ก่อนได้รับยาขับเหล็ก ระดับ ferritin ก่อนได้รับการตรวจการได้ยิน ระยะเวลาที่ระดับ ferritin มากกว่า 1000 ng/ml ชนิดยาขับเหล็ก (สูตรยา ที่ผู้ป่วยได้รับ) ต่างไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิด การสูญเสียการได้ยิน (p-value >0.05)

ตารางที่ 4 การหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อผลตรวจการได้ยินผิดปกติด้วยวิธี Logistic regression

ข้อมูลปัจจัย	ข้อมูลค่าทางสถิติ/ จำนวน (N=100)	p-value	OR	95% CI
น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม)	29.32±10.46	0.27	0.96	0.88-1.04
อายุเฉลี่ย (ปี)	9.51±3.78	0.84	1.028	0.79-1.33
เพศ (จำนวน N)				
ชาย	50	0.42	0.68	0.27-1.73
หญิง	50			
ชนิดธาลัสซีเมีย				
1. beta-thalassemia with Hb E	43	0.52	1.095	0.81-1.44
2. hemoglobin AE Bart's	21			
3. hemoglobin H CS	13			
4. hemoglobin H disease	12			
5. beta-thalassemia	9			
6. hemoglobin AE Bart's with CS	2			
ferritin before Tx (ng/ml)	1724.38±712.47	0.49	1.00	0.99-1.00
ferritin before hearing test (ng/ml)	1817.56±674.53	0.79	0.99	0.98-1.02
duration ferritin>1000 (mo.)	55.86±32.17	0.77	1.00	0.99-1.00
ชนิดยาขับเหล็ก				
1. only desferoxamine (DFO)	9	0.55	1.12	0.77-1.63
2. only deferiprone (DFP)	11			
3. only deferasirox (DFX)	5			
4. combine DFO + DFP	66			
5. combine DFO + DFX	3			
6. combine DFP+ DFX	2			
7. combine DFO+ DFP + DFX	4			

วิจารณ์

ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 15 กรกฎาคม 2565 พบผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็ก ในโรงพยาบาลอุดรธานีจำนวน 140 ราย ผู้ป่วยได้รับการ ตรวจการได้ยิน 100 รายและมีผลตรวจการได้ยินผิดปกติ ถึง 28 ราย (ร้อยละ 28) นับเป็นอุบัติการณ์ที่มีสัดส่วน ก่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในประเทศไทย และต่างประเทศที่ใช้เกณฑ์การตรวจการได้ยินเดียวกัน ซึ่งพบอุบัติการณ์สูญเสียการได้ยินร้อยละ 4-6^{2,4} อาจเป็น

เพราะโรงพยาบาลอุดรธานีเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ รับผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีระดับธาตุเหล็กเกินมารักษา จึงทำให้ผู้ป่วยมีการสูญเสียการได้ยินจำนวนมาก ประกอบกับอัตราการตรวจการได้ยินก่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 74.28) อาจสืบเนื่องจากปริมาณผู้ป่วยที่ต้องตรวจ การได้ยินด้วยเหตุอื่นมีมาก ผู้ป่วยเด็กและผู้ปกครอง ไม่ค่อยให้ความร่วมมือในการมาตรวจและอัตรากำลัง ของเจ้าหน้าที่ตรวจการได้ยินมีไม่พอเพียง นอกจากนี้ การตรวจการได้ยินนั้นทำได้ล่าช้าโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 38.52 ± 26.82 เดือน หลังจากได้รับยาขับธาตุเหล็กครั้งแรก ซึ่ง แตกต่างจากคำแนะนำในการศึกษาของต่างประเทศที่ ให้ตรวจการได้ยิน 6 เดือนหลังได้รับยาและตรวจซ้ำทุก 6 เดือน^{2,3,4} หรืออย่างน้อยทุกปี¹² การศึกษานี้ใช้เกณฑ์ การสูญเสียการได้ยินตามแนวทางการวินิจฉัยการสูญเสีย การได้ยินของประเทศไทย พบจำนวนหูที่ตรวจการได้ยิน ผิดปกติทั้งหมด 35 ข้าง (มีผู้ป่วย 7 รายที่หูผิดปกติทั้ง สองข้าง) โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่สูญเสียการได้ยิน ในความถี่สูงที่ 2000 ถึง 8000 Hz.(high frequency sensory neural hearing loss) โดยเฉพาะที่ 8000 Hz พบผู้ป่วย สูญเสียการได้ยินถึงร้อยละ 42.85 ของผู้ป่วยที่มีการ สูญเสียการได้ยินทั้งหมด สอดคล้องกับการศึกษาของ Khan MA และคณะ⁴ และสอดคล้องกับลักษณะการ สูญเสียการได้ยินจากพิษของยา (ototoxicity) ซึ่งเป็นการ เสี่ยงการได้ยินที่ความถี่ 8000 Hz จะตรวจพบด้วยวิธี audiogram เท่านั้น

ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยร้อยละ 73 ได้รับยา อย่างน้อยสองชนิด ซึ่งส่วนใหญ่ (ร้อยละ 66) ได้รับการ รักษาด้วยการให้ยาร่วมกันระหว่าง desferoxamine (DFO) และ deferiprone (DFP) แต่เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ แล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่องชนิดของยาที่ส่ง ผลต่อการได้ยิน แต่มีข้อสังเกตว่ากลุ่มที่ได้ยาเดี่ยว DFO สูญเสียการได้ยินร้อยละ 50 DFP เสี่ยงการได้ยินร้อยละ 57 และไม่พบผู้ป่วยที่ได้ยาเดี่ยว DFX เสี่ยงการได้ยิน สืบเนื่องจากแนวทางการรักษาภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วย โรคธาลัสซีเมียของสมาคมโรคโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ทำให้ผู้ป่วยที่โรงพยาบาลอุดรธานีได้รับยาหลายชนิด

ร่วมกันและมีการข้ามกลุ่มเปลี่ยนยาขับธาตุเหล็กที่ใช้รักษาแตกต่างซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ^{2,3} ที่การศึกษาผลตรวจการได้ยินจากยาที่ละหนึ่งชนิดและ ไม่มีการข้ามกลุ่ม ด้วยเหตุนี้ทำให้การวิเคราะห์ข้อมูล รายชนิดเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการสูญเสียการได้ยิน ในโรงพยาบาลอุดรธานีทำได้ยาก ประกอบกับการนัด ตรวจการได้ยินที่ค่อนข้างล่าช้ากว่าในต่างประเทศจึง ตรวจประเมินการได้ยินของผู้ป่วยในระหว่างรับยาแต่ละ ชนิดได้ยาก

จากการศึกษาไม่พบปัจจัยเสี่ยงใดมีนัยสำคัญต่อการเกิดการสูญเสียการได้ยิน ไม่ว่าจะเป็นอายุ เพศ ชนิด ของธาตุสซีเมีย ระดับธาตุเหล็กก่อนให้ยาขับเหล็ก ระดับ ธาตุเหล็กในเลือดก่อนตรวจการได้ยิน ระยะเวลาที่ระดับ ธาตุเหล็กในเลือดมากกว่า 1,000 ng/ml และชนิดของ ยาขับเหล็ก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Shamsian และ คณะ² ที่พบว่าระดับความรุนแรงของประสาทหูที่ เสื่อมนั้นไม่เกี่ยวข้องกับขนาดและระยะเวลาการให้ยา ขับเหล็ก

ข้อเสนอแนะ

1. การวางแผนทำการศึกษาเรื่องปัจจัยเสี่ยงต่อ การสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยธาตุสซีเมียที่ได้รับยาขับ เหล็กในภายหลัง ควรวางแผนทำวิจัยแบบไปข้างหน้า (prospective study) และตรวจประเมินการได้ยินตั้งแต่ การเริ่มรักษาด้วยยาที่ละชนิด และหากมีการเปลี่ยนยา ต้องมีการตรวจการได้ยินซ้ำเพื่อประเมินหาปัจจัยเสี่ยง ที่แท้จริงของการเกิดการได้ยินที่ผิดปกติ
2. โรงพยาบาลอุดรธานียังมีข้อจำกัดด้านอุปกรณ์ และบุคลากรทำให้การประเมินทำได้ล่าช้าและไม่ทั่วถึง จึงเป็นจุดพัฒนาในการแก้ปัญหาต่อไป โดยจัดตั้งคลินิก คัดกรองการได้ยินสำหรับผู้ป่วยธาตุสซีเมียที่ได้รับยาขับ ธาตุเหล็กให้สอดคล้องกับวันตรวจคลินิกโรคเลือด เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงการตรวจการได้ยินได้โดยสะดวกตั้งแต่ได้ รับยาขับธาตุเหล็กครั้งแรกและได้รับการตรวจทุก 6 เดือน ต่อเนื่องไป โดยมีการประสานเพื่อสร้างแนวทางปฏิบัติ ร่วมกันกับอายุรแพทย์และกุมารแพทย์โรคเลือดต่อไป

3. ส่งเสริมให้มีการตรวจคัดกรองการตรวจ การได้ยินที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน และหากมีความพร้อม ควรตรวจการได้ยินด้วยวิธี audiogram เพื่อส่งต่อผู้ป่วย ที่มีผลการตรวจการได้ยินผิดปกติมารับรักษาต่อไป

สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยธาตุสซีเมียที่ได้รับยาขับธาตุเหล็กใน โรงพยาบาลอุดรธานีจำนวน 140 ราย ได้ตรวจการได้ยิน 100 ราย (71.42%) พบผลตรวจการได้ยินผิดปกติถึงร้อยละ 28 และระยะเวลาการตรวจการได้ยินนั้นโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 38.52 ± 26.82 เดือน ซึ่งค่อนข้างล่าช้าเมื่อเทียบกับ ต่างประเทศ^{2,3,4} ดังนั้นควรส่งเสริมการเข้าถึงการตรวจ การได้ยินในผู้ป่วยโรคธาตุสซีเมียที่ต้องได้รับยาขับ ธาตุเหล็กให้เร็วขึ้น เพื่อเข้ารับการวินิจฉัยภาวะสูญเสีย การได้ยินและวางแผนการรักษาปรับเปลี่ยนชนิดและ ขนาดยา^{7,8,9,10,11} เพื่อประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยอย่างเป็น องค์กรวม การศึกษานี้ไม่พบปัจจัยเสี่ยงใดมีนัยสำคัญต่อ การเกิดการสูญเสียการได้ยิน ไม่ว่าจะเป็นอายุ เพศ ชนิด ของธาตุสซีเมีย ระดับธาตุเหล็กก่อนให้ยาขับเหล็ก ระดับ ธาตุเหล็กในเลือดก่อนตรวจการได้ยิน ระยะเวลาที่ระดับ ธาตุเหล็กในเลือดมากกว่า 1,000 ng/ml และชนิดของยา ขับเหล็ก

ข้อจำกัดของงานวิจัย

1. การเลือกใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยการสูญเสีย การได้ยินในแต่ละการศึกษาวิจัยแตกต่างกันซึ่งอาจทำให้ พบอุบัติการณ์ของการสูญเสียการได้ยินแตกต่างกัน การ ศึกษาที่ใช้เกณฑ์การสูญเสียการได้ยินตามแนวทางการ วินิจฉัยการสูญเสียการได้ยินของประเทศไทยและของ WHO ค.ศ.1991^{13, 14} ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่นิยมใช้มากกว่า โดย จะวินิจฉัยว่ามีการสูญเสียการได้ยินเมื่อพบประสาทหูเสื่อม มากกว่า 25 DB ณ ความถี่ใดความถี่หนึ่ง
2. โรงพยาบาลอุดรธานียังมีข้อจำกัดด้านอุปกรณ์ และบุคลากรทำให้การตรวจประเมินการได้ยินล่าช้า และไม่ทั่วถึง จึงเป็นจุดพัฒนาในการแก้ปัญหาต่อไป

3. เครื่องมือตรวจการได้ยิน (DPOAE, ASSR, Audiogram) จะถูกเลือกใช้ตามกรณี ขึ้นกับอายุ ความร่วมมือ และพัฒนาการของเด็ก ทำให้ยากต่อการคำนวณระดับการได้ยินและความถี่ร่วมกัน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณทีมกุมารแพทย์โรคเลือด โรงพยาบาลอุดรธานีที่ช่วยสนับสนุนข้อมูลการรักษาโรคเลือดในงานวิจัยนี้ และขอบคุณเจ้าพนักงานเวชสถิติโรงพยาบาลอุดรธานี ที่ให้ความช่วยเหลือในการค้นหารายชื่อผู้ป่วยจากฐานข้อมูลโรงพยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องเวชระเบียนที่ช่วยเหลือค้นเวชระเบียนผู้ป่วย

Reference

1. Barratt PS, Toogood IR. Hearing loss attributed to desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major. *Med J Aust.* 1987; 147:177-9.
2. Shamsian BS, Aminasafi A, Moghadassian H, et al. Sensory neural hearing loss in beta-thalassemia major patients treated with deferoxamine. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25:502-8.
3. Khan MA, Khan MA, Seedat AM, et al. Sensorineural Hearing Loss and Its Relationship with Duration of Chelation Among Major β -Thalassemia Patients. *Cureus.* 2019 ;11:e5465.
4. Tanphaichitr A, Kusuwan T, Limviriyakul S, et al. Incidence of ototoxicity in pediatric patients with transfusion-dependent thalassemia who are less well-chelated by mono- and combined therapy of iron chelating agents. *Hemoglobin.* 2014;38:345-50.
5. Osma U, Kurtoglu E, Eyigor H, Yilmaz MD, Aygener N. Sensorineural hearing loss in β -thalassemia patients treated with iron chelation. *Ear Nose Throat J.* 2015;94:481-5.
6. Tartaglione I, Carfora R, Brotto D, et al. Hearing Loss in Beta-Thalassemia: Systematic Review. *J Clin Med.* 2021;11:102.
7. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JWP. Desferrioxamine Ototoxicity: Evaluation of Risk Factors in Thalassaemic Patients and Guidelines for Safe Dosage. *Br. J. Haematol.* 1989;73:403-409.
8. Kontzoglou G, Koussi A, Tsatra J, et al. Sensorineural Hearing Loss in Children with Thalassaemia Major in Northern Greece. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1996;35: 223-230.
9. Wonke B, Hoffbrand AV, Aldouri M, et al. Reversal of Desferrioxamine Induced Auditory Neurotoxicity during Treatment with Ca-DTPA. *Arch. Dis. Child.* 1989;64: 77-82.
10. Chiodo AA, Alberti PW, Sher GD, Francombe WH, Tyler B. Desferrioxamine Ototoxicity in an Adult Transfusion-Dependent Population. *J. Otolaryngol.* 1997;26:116-122. [PubMed]
11. Gallant TM, Boyden H, Gallant LA, Carley H, Freedman MH. Serial Studies of Auditory Neurotoxicity in Patients Receiving Deferoxamine Therapy. *Am. J. Med.* 1987;83:83,1085-90.
12. Bhardwaj V, Verma R, Chopra H, Sobti P. Chelation-induced ototoxicity in thalassemic patients: Role of distortion-product otoacoustic emissions and various management parameters. *Indian J. Otol.* 2016;22:193-198.
13. Humes LE. The World Health Organization's hearing-impairment grading system: an evaluation for unaided communication in age-related hearing loss. *Int J Audiol.* 2019;58:12-20.
14. World Health Organization. 1991. "Report of the Informal Working Group on Prevention of Deafness and Hearing Impairment: Programme Planning. WHO/PDH/91.1." Geneva, Switzerland: WHO.
15. World Health Organization. 2001. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva, Switzerland: WHO.

Hearing loss in Iron chelated Thalassemic patient in Udonthani Hospital

Phongchanun Rongnoparat

ENT, Udonthani Hospital

Abstract

Background: Thalassemia is a common disease in Thailand. Patients with thalassemia who need regular blood transfusions often develop iron overload which requires treatment with iron chelation. Following iron overload treatment, hearing loss has been reported with iron chelation, but the incidence and definitive risk factors for hearing loss are unknown.

Objectives: To determine the prevalence and the risk factors of hearing loss in thalassemia patients receiving iron chelation drugs in Udon Thani Hospital.

Methods: A retrospective study collecting data from medical records of thalassemia patients receiving iron chelation drugs in Udon Thani Hospital. From January 1, 2017 to July 15, 2022 and continue to follow up on treatment, collect demographics and thalassemia data, treatment results and hearing test results (audiogram auditory steady-state response: ASSR and distortion product otoacoustic emission: DPOAE). Data were analyzed using STATA (version 15).

Results: 100 patients, 50 males (50%), mean age 9.51 years, 28 (28%) patients with thalassemia. Patients in the abnormal hearing test group had beta-thalassemia hemoglobin E 10%, a mean pre-treatment ferritin level of 1757.72 ng/ml and a mean serum ferritin level greater than 1000 ng/ml was 55.25 months. The mean deferoxamine (DFO) dose was 25.84 mg/kg/day, mean DFO duration was 25.14 months. The mean deferiprone (DFP) was 82.68 mg/kg/day, mean DFP duration was 31.44 months. The mean deferasirox (DFX) was 23.29 mg/kg/day period, mean DFX duration was 16 months, this data were not different from the normal hearing group (p -value > 0.05). The number of hearing loss in 35 ears was at 8000 Hz, which was the most at 42.85%. This study found that sex, age, weight, type of thalassemia, ferritin level before receiving iron chelation, ferritin level before the hearing test, duration of ferritin level greater than 1000 ng/ml, type of iron chelation, neither was a risk factor for hearing loss (p -value > 0.05).

Conclusion: The prevalence of hearing loss was 28 percent, with most hearing loss at a frequency of 8000 Hz, and no obvious risk factors for hearing loss were found in this study (p -value > 0.05).

Keywords: thalassemia, iron chelation, hearing loss