



sanofi



วารสารกุมารเวชศาสตร์



ที่ปรึกษา	ศ.นพ.สมศักดิ์	โล่ห์เลขา
บรรณาธิการ	ศ.นพ.ยง	ภูววรรณ
ผู้ช่วยบรรณาธิการ	นพ.ไพศาล	เลิศฤดีพร
กองบรรณาธิการ	รศ.นพ.ไพโรจน์	โชติวิทย์ธารากร
	พ.อ.รศ.วีระชัย	วัฒนวิเศษ
	ศ.พล.ต.ฤดีวิไล	สามโกเศศ
	ศ.พญ.ประยงค์	เวชวิชชสง
	ศ.นพ.พัฒน์	มหาโชคเลิศวัฒนา
	ศ.พญ.เพณีนัท	โอเบอร์ดอร์เฟอร์
	ศ.พญ.เพ็ญศรี	โค้วสุวรรณ
	อ.ดร.พญ.ณศมน	วรรณภากร

สำนักงานวารสาร ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ
โทรศัพท์ 0-2256-4909 โทรสาร 0-2256-4929
E-mail : Yong.P@chula.ac.th
: pigpig1975@yahoo.com

พิมพ์ที่ บริษัท ภาพพิมพ์ จำกัด
โทร. 0-2879-9154-6
www.parbpim.com

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย / สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

วิสัยทัศน์ : เป็นสถาบันหลักของสังคมในการพัฒนาสุขภาพเด็ก ทั้งทางกาย ใจ สังคม จิตวิญญาณ และจริยธรรม

- พันธกิจ :**
1. ประกันและพัฒนาคุณภาพ การฝึกอบรมให้ได้กุมารแพทย์ที่มีจริยธรรม และมาตรฐานวิชาชีพ
 2. พัฒนาศักยภาพกุมารแพทย์ และบุคลากรผู้ดูแลสุขภาพเด็กอย่างต่อเนื่อง
 3. สร้างมาตรฐานการดูแลสุขภาพเด็กที่มีคุณภาพเหมาะสมกับสังคมไทย
 4. เป็นศูนย์ข้อมูลและเผยแพร่ความรู้ เกี่ยวกับสุขภาพเด็ก สำหรับกุมารแพทย์ บุคลากรด้านสุขภาพและชุมชน
 5. เป็นเครือข่ายประสานงาน แลกเปลี่ยนทางวิชาการ และสร้างความสัมพันธ์กับองค์กรอื่นทั้งในและต่างประเทศ
 6. ส่งเสริมสนับสนุนการสร้างองค์ความรู้และมีบทบาทในการชี้นำสังคมเพื่อพัฒนาเด็กให้มีสุขภาพสมบูรณ์ เต็มตามศักยภาพทั้งทางร่างกาย จิตใจ สังคม และจิตวิญญาณ
 7. พิทักษ์ ปกป้องสิทธิประโยชน์ และเสริมสร้างความสามัคคีในหมู่กุมารแพทย์
 8. เป็นศูนย์ประสานแลกเปลี่ยนทางวิชาการกับสถาบันวิชาการอื่น ๆ ทั้งในและนอกประเทศ
 9. ส่งเสริมสนับสนุนการสร้างองค์ความรู้เพื่อพัฒนาเด็กให้มีสุขภาพสมบูรณ์เต็มตามศักยภาพ



**รายนามคณะกรรมการบริหารสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย
และ คณะกรรมการบริหารราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย
พุทธศักราช ๒๕๖๕-๒๕๖๘**



ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ประพุทธ ที่ปรึกษา	ศิริบุญชัย	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ประธานฝ่ายฝึกอบรมและสอบ	สุนทร โลหะนะกุล
ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิงชนิกา ที่ปรึกษา	ตุ๋จินดา	ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงหญิงสุพร ฝ่ายวิเทศสัมพันธ์/วิชาการ	ตรีพงษ์กร ณา
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงประสพศรี ที่ปรึกษา	อึ้งถาวร	ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอรุณวรรณ ฝ่ายกุมารเวชปฏิบัติ	พฤทธิพันธุ์
ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอุษา ที่ปรึกษา	ทิสยากร	ศาสตราจารย์คลินิก ดร. แพทย์หญิงนลินี ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย	จงวิริยะพันธุ์
ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์พิภพ ที่ปรึกษา	จิรภิญโญ	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพิมล ฝ่ายปฎิคมและสมาชิกสัมพันธ์	วงศ์ศิริเดช
แพทย์หญิงวันดี ที่ปรึกษา/ผู้อำนวยการสำนักงาน	นิงสานนท์	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์อดิศักดิ์ ฝ่ายกิจกรรมสังคม	ผลิตผลการพิมพ์
ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์สมศักดิ์ ประธานราชวิทยาลัยฯ	โล่ห์เลขา	พลตรี ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ดุสิต ฝ่ายจริยธรรม	สดาวรร
ศาสตราจารย์ นายแพทย์ยง รองประธานคนที่ 1/บรรณาธิการวารสาร	ภู่วรรณ	นายแพทย์ไพศาล ฝ่ายประชาสัมพันธ์/มัลติมีเดีย	เลิศฤดีพร
ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงลัดดา รองประธานคนที่ 2/ฝ่ายวิจัย/ศูนย์ข้อมูล	เหมาะสมสุวรรณ	พันเอก ศาสตราจารย์ นายแพทย์วีระชัย ฝ่ายการศึกษาต่อเนื่อง	วัฒนวิรัช
ศาสตราจารย์ นายแพทย์วีรธรรม เลขาธิการ	บุญสิทธิ	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุรชัย ฝ่ายวิชาการ	ลิขิตวิวัฒน์กุล
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงชลิรัตน์ เหรัญญิก	ดิเรกวัฒนชัย	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิงสมใจ นายทะเบียน	กาญจนา พงศ์กุล
รองศาสตราจารย์ พลตรีหญิง แพทย์หญิงอุลวิไล ประธานฝ่ายวิชาการ	สามโกเศศ	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอดิศักดิ์ ผู้ช่วยเลขาธิการและผู้ช่วยประชาสัมพันธ์	เพ็ญพู่

สารบัญ

	หน้า
บทบรรณาธิการ	
เด็กกับการเรียนรู้เอไอ	89
ยง ภู่วรรณ	
นิพนธ์ต้นฉบับ	
อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ	93
นภสร พรหมวงศ์	
ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็ก โดยใช้สูตรมาตรฐาน	106
ของประเทศไทย ThaiPOG 2006 และ ThaiPOG 2014 ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา	
อังคณา วินัยชาติศักดิ์	
การศึกษาภาวะสูญเสียการได้ยินของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับธาตุเหล็ก	116
ในโรงพยาบาลอุดรธานี	
พงศ์ชนรรค์ รุ่งคันพรัตน์	
ความชุกของโรคความผิดปกติทางพัฒนาการทางสมองและพฤติกรรม ในผู้ป่วยเด็ก	124
โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงในโรงพยาบาลศรีนครินทร์	
ปราณული ศรีบุตตะ, ปวีตรา คุ่มปิยะผล, ชาญยุทธ สุขคุณภิญโญ, กุณฑล วิชาจารย์	
การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาสเตียรอยด์ ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนด	133
ระยะท้ายต่อการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว	
ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์	
ชลลดา วิริยะกุล, พรพิมล โรจนครินทร์	
ประสิทธิผลของการใช้แบบประเมินภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรง	143
(NRD-2R-FAGS Score NKP Model) ในทารกแรกเกิด ที่น้ำหนักที่ 11 ถึง 72 ชั่วโมงหลังเกิด	
ที่คลอดในโรงพยาบาลนครพนม	
ชรินทร์ พนาอรุณวงศ์, พิศมัย นันทิเกียรติกุล	
ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ STR บนโครโมโซมคู่ที่ 21 ในประชากรไทย	151
ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ สำหรับใช้วินิจฉัยกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี QF-PCR	
ณิชา คงพูลศิลป์, กัณหา มยุสุข, กุณฑล วิชาจารย์	
รายงานผู้ป่วย	
case study รายงานผู้ป่วยเด็ก 1 รายที่มีฝีในตับ	160
ณัฐกฤตา ไชยศิลป์, เสาวนีย์ เกิดดอนแฝก	
รายงานผู้ป่วยเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ Group B Streptococcus 1 ราย ในวัยรุ่นแข็งแรงดี	167
สุวดี จิระศักดิ์พิศาล	

Table of contents

	Page
Editorial article	
* Children and learning AI. <i>Yong Poovorawan</i>	89
Original article	
* Incidence and Factors Related to Respiratory Distress of Newborn in Secondary Care Hospital <i>Nopphasorn Promwong</i>	93
* Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia treated using the Thai National Protocols : ThaiPOG 2006 and ThaiPOG 2014 at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital <i>Angkana Winaichatsak</i>	106
* Hearing loss in Iron chelated Thalassemic patient in Udonthani Hospital <i>Phongchanun Rongnoparat</i>	116
* Prevalence of Neurodevelopmental Disorders in Children with Duchenne Muscular Dystrophy in Srinagarind Hospital <i>Pranchalee Sribootta, Pawittra Khumpiyaphon, Chanyut Suphakunpinyo, Khunton Wichajarn</i>	124
* Treatment Outcome and Risk Factors Associated mortality of Persistent Pulmonary Hypertension of Newborn in Sunpasitthiprasong Hospital <i>Chollada Viriyakul, Pornpimon Rojanakarin</i>	133
* Quantitative Outcomes of Using the NRD-2R-FAGS Score NKP Model to detect moderate to severe respiratory distress in newborn 11 minutes up to 72 hours post delivery at Nakhonphanom hospital <i>Charinporn Panaarunwong, Pisamai Nanthikiattikul</i>	143
* Genetic polymorphism of STR loci on chromosome 21 in Northeastern Thai people for diagnosis of Down syndrome by QF-PCR <i>Nicha Kongpulsilp, Kanha Muisuk, Khunton Wichajarn</i>	151
Case Report	
* Case report: Liver abscess <i>Nattakritta Chaisinlapa, Saowanee Kerddonfak</i>	160
* A case report of GBS meningitis in healthy adolescent <i>Suwadee Jirasakpisarn</i>	167

เด็กกับการเรียนรู้เอไอ

ยง ภู่วรรณ

เอไอ (AI) ย่อมาจาก “Artificial Intelligence” ซึ่งหมายถึง คอมพิวเตอร์หรือระบบคอมพิวเตอร์ที่ออกแบบมาเพื่อจำลองความสามารถในการคิดและกระทำที่คล้ายคลึงกับความสามารถของมนุษย์ กระบวนการทำงานของเอไอใช้ข้อมูลที่ได้รับเข้ามาเรียนรู้และวิเคราะห์ โดยใช้หลักการทางคณิตศาสตร์และสถิติ เพื่อประมวลผลและตัดสินใจ ซึ่งสามารถทำงานในรูปแบบการเรียนรู้เองได้

หลังจากมีการประกาศตัวแชทบอท (Chat Bot) ทุกคนมุ่งประโยชน์จากการใช้มากกว่าที่จะเรียนรู้ระบบการทำงานหรือกล่าวได้ว่าเป็นผู้ใช้มากกว่าผู้พัฒนาการเรียนรู้ เอไอจำเป็นต้องเรียนรู้และพัฒนาโดยเฉพาะตั้งแต่ในวัยเด็ก เอไอ มีส่วนช่วยการดำเนินชีวิต ปัจจุบันเรายู่กับสิ่งแวดล้อมดิจิทัล สมาร์ทโฟนมากขึ้น ใช้เอไอช่วยในการดำเนินชีวิตมากขึ้น เอไอสามารถช่วยหาเส้นทางที่ดีสำหรับการเดินทาง การสื่อสารด้วยภาษามนุษย์กับเอไอ แปลภาษา ในด้านการเงิน และการทำธุรกรรม การยืนยันตัวตนในการใช้จ่ายด้วยการสแกนใบหน้าเอไอยังแทรกอยู่ในการทำงานอัตโนมัติของอุปกรณ์อำนวยความสะดวกต่าง ๆ เอไออยู่ในอุปกรณ์ เครื่องใช้ ต่างๆ การใช้งานรถยนต์มีระบบอัตโนมัติช่วยการขับขีไปจนถึงระบบอัจฉริยะในบ้าน เอไอ ยังเป็นที่ปรึกษาส่วนบุคคลที่พูดคุยให้คำตอบ โดยใช้ภาษาโต้ตอบได้เหมือนมนุษย์ เช่น Chat GPT, Google Bard เอไอช่วยเพิ่มความความสะดวกสบายให้กับชีวิตประจำวันมากมาย และมีแนวโน้มที่มีบทบาทความสำคัญในอนาคตยิ่ง ๆ ขึ้น สำหรับในเด็ก เอไออยู่ในเกม เด็กๆเห็นการโต้ตอบ การเล่นกับคอมพิวเตอร์ เห็นเอไอที่สามารถคิด และโต้ตอบ อย่างมีความสามารถ การเรียนการสอนในโรงเรียน เด็กๆ ได้ใช้

เอไอช่วยในการค้นหาข้อมูล ได้ตอบคำถามที่อยากรู้ได้ เอไอจึงเกี่ยวข้องกับวิถีชีวิตของทุกคนทั้งเด็กและผู้ใหญ่

เอไอช่วยปรับปรุงคุณภาพชีวิตได้ในหลายด้าน เช่น ในด้านการดูแลสุขภาพ เอไอสามารถใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางการแพทย์เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและรักษาโรคอย่างรวดเร็วและแม่นยำกว่าเดิม ช่วยในงานวิจัยและการพัฒนาในสายงานต่าง ๆ เช่น เกษตรกรรม เพื่อช่วยในการวิเคราะห์รูปแบบของยาและสร้างสารเคมีใหม่

เอไอจะเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการพัฒนาเทคโนโลยีและนวัตกรรมใหม่ โดยเอไอช่วยในการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีมากมายและซับซ้อน เพื่อค้นหาแนวโน้มและแนวทางในการพัฒนาผลิตภัณฑ์และบริการใหม่

เอไอสามารถใช้ในการแก้ไขปัญหาทางสังคมและสิ่งแวดล้อม เช่น ในด้านการจัดการการจราจร เอไอสามารถใช้ข้อมูลและวิเคราะห์เพื่อปรับแผนการจราจรให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น และช่วยลดการปล่อยก๊าซเรือนกระจกที่ส่งผลต่อสิ่งแวดล้อม ช่วยจัดการแก้ไขปัญหาเรื่องโลกร้อน

เอไอใช้กับงานด้านต่างๆ มากมาย ในอนาคตเอไอจะมีผลกระทบกับการเปลี่ยนแปลงสถานะการทำงาน เพราะเอไอทำงานได้รวดเร็วและแม่นยำกว่ามนุษย์ ในบางงาน ซึ่งอาจส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงและปรับตัวในตลาดแรงงาน ความต้องการของตลาดแรงงานจะเปลี่ยนไปจากปัจจุบันอย่างแน่นอน ความก้าวหน้าของเอไอจะเป็นก้าวใหม่ที่ทำให้เกิดนวัตกรรม เป็นเทคโนโลยีใหม่ แบบอัจฉริยะ เช่น หุ่นยนต์และระบบอัตโนมัติที่มีศักยภาพในการแก้ไขปัญหาต่างๆ รวมถึงวิธีการผลิตในอุตสาหกรรมต่าง ๆ ก็เปลี่ยนไป

ราชบัณฑิต สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา

ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิกคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทำไมเด็ก ๆ ควรเรียนเอไอ

เด็ก ๆ ในวันนี้ กว่าจะเติบโตเป็นผู้ใหญ่ ในวัยแรงงานคงอีกหลายปี ซึ่งแน่นอนว่า พัฒนาการของเอไอจะก้าวหน้ายิ่งขึ้นกว่าที่เห็นในขณะนี้ เด็ก ๆ จึงควรได้เรียนรู้ ควรมีความรู้พื้นฐานทางเอไอ เพื่อปลูกเร้าให้สนใจและพร้อมกับการทำงานในอนาคต มีเหตุผลที่สนับสนุนให้เด็ก ๆ ต้องเรียนรู้ด้านเอไอหลายประการ

เอไอเป็นเทคโนโลยีที่กำลังเติบโตอย่างรวดเร็ว และมีผลกระทบต่อหลายอุตสาหกรรม การเรียนรู้ด้านเอไอในช่วงเด็ก ๆ จะช่วยเตรียมพร้อมให้เด็กมีทักษะที่จำเป็นสำหรับตลาดแรงงานในอนาคต

การเรียนรู้เอไอเป็นการสอนทักษะที่จำเป็นให้เด็ก โดยเฉพาะทางด้านคณิตศาสตร์ การคิดวิเคราะห์ คิดสร้างสรรค์ การตัดสินใจ การเรียนรู้ของเครื่องจักร และการแก้ปัญหา ซึ่งเป็นทักษะที่สามารถนำไปใช้ในชีวิตประจำวันและในอนาคต

การเรียนรู้เอไอสามารถทำให้เด็กได้สัมผัสประสบการณ์ และนวัตกรรมใหม่ การเข้าใจ ปลูกฝังให้สนใจ ให้เห็นเครื่องมือสมัยใหม่ที่ท้าทาย เห็นตัวอย่างการแก้ปัญหา ทำให้รู้สึกสนุกและชอบ อยากรู้ อยากเห็น มีแรงบันดาลใจในการพัฒนาความคิดสร้างสรรค์ของตนเอง และใฝ่ที่จะเรียนรู้ต่อไป

เอไอเป็นส่วนสำคัญของสังคมดิจิทัลในยุคปัจจุบัน การเรียนรู้เอไอช่วยส่งเสริมทักษะสมัยใหม่ เช่น การคิดอย่างเป็นระบบ คิดแก้ปัญหาแบบมีขั้นตอน (Algorithm) การวางแผน การให้เหตุผล การแก้ไขปัญหาที่ซับซ้อน ช่วยทำให้เห็นปัญหาที่ยากดูง่ายขึ้น

ปัจจุบัน เอไอเริ่มเข้ามามีบทบาทในหลายกิจกรรม ด้านบริการ การค้า และอุตสาหกรรม เช่น เทคโนโลยีการแพทย์ การจัดการโรงงาน การขนส่ง และอื่น ๆ การเรียนรู้เอไอในช่วงเด็ก ๆ จะช่วยให้พวกเขามีความเข้าใจ และทักษะที่จำเป็นสำหรับการทำงานในอนาคต ไม่ว่าเขาจะเติบโตขึ้นและประกอบอาชีพอะไรก็ตาม

อย่างไรก็ตาม ควรต้องให้เด็กเรียนรู้ด้วยความเหมาะสมและความสนใจ มีกิจกรรมที่สนุก การเรียนรู้เอไอมีส่วนที่สนับสนุนการพัฒนาทักษะและความคิดสร้างสรรค์ของเด็กได้

ควรส่งเสริมให้เด็กเรียนรู้เอไอ

จากบทบาทความสำคัญของเอไอที่มีมากขึ้น จึงควรส่งเสริมให้เด็กได้เรียนรู้พื้นฐานเอไอตามความเหมาะสมกับยุคสมัย เนื่องจากพื้นฐานความรู้ด้านอื่น เช่น คณิตศาสตร์ สถิติ วิทยาศาสตร์ ในเด็ก ๆ ยังน้อย ควรเริ่มต้นการสอนเด็กเกี่ยวกับพื้นฐานและความเข้าใจเกี่ยวกับเอไอ ให้เข้าใจว่าเอไอคืออะไร และทำงานอย่างไร เช่น การใช้งานการตัดสินใจง่าย ๆ การเปิดปิดไฟในบ้าน ในตอนค่ำ ในระบบการทำงานแบบอัจฉริยะ กลไกของเกมคอมพิวเตอร์ ที่มีเอไอ ที่คิด และเล่นเกมกับเด็ก ๆ ได้ หรือการจัดการข้อมูลเพื่อนำข้อมูลมาใช้ประโยชน์ การคิดแก้ปัญหา การวิเคราะห์แยกแยะ และเรียนรู้จากข้อมูลเพื่อนำมาใช้ประโยชน์

การเรียนรู้เอไอในเด็ก มีส่วนช่วยเสริมทักษะเชิงคำนวณและคณิตศาสตร์ให้เด็กเรียนรู้เกี่ยวกับคำนวณเบื้องต้น เช่น การบวก ลบ คูณ หาร และการแก้ปัญหาด้วยวิธีต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับเอไอ เช่น การเก็บรวบรวมข้อมูล การจัดลำดับ การจัดกลุ่ม และ การหาแนวโน้ม การทำนายผล ตัวอย่างเช่น ที่บ้านมีแมวสองตัว เด็ก ๆ สามารถเก็บภาพถ่ายแมวสองตัว แล้วลองคิดว่า ข้อมูลจากภาพถ่ายของแมวสองตัวนี้มีอะไรบ้าง ที่ควรให้เอไอเรียนรู้ และ เมื่อเอไอเรียนรู้แล้ว หากถ่ายภาพแมวตัวหนึ่งในสองตัวนั้น เอไอจะทำนายผลได้อย่างไร

ให้เด็ก ๆ ได้เรียนรู้เอไอ ในแนวทางเพื่อพัฒนาทักษะการแก้ปัญหา ส่งเสริมให้เด็กพัฒนาทักษะในการคิดวิเคราะห์ปัญหา การเก็บรวบรวมข้อมูล การสร้างแผน การแก้ไขปัญหา และการทดลอง เพื่อดูผล และปรับปรุงผล

ให้เรียนรู้พื้นฐานเอไอ เพื่อสนับสนุนให้เด็กมีพื้นฐานในการคิดสร้างสรรค์ ให้พวกเขาได้ลองสร้างและปรับปรุงแนวคิดใหม่ ๆ ด้วย เอไอ เช่น การสร้างโมเดลเรียนรู้ของเอไอแบบง่าย ๆ การสร้างจำลองหุ่นยนต์เบื้องต้น หรือการสร้างแอปพลิเคชัน การโค้ดดิ้งเบื้องต้นที่ใช้งานกับเอไอ หรืออาจนำตัวอย่างแอปพลิเคชันเอไอที่มีอยู่บนสมาร์ตโฟนมาให้เด็กได้ลองใช้

ปัจจุบันมีแอปพลิเคชันเอไอให้ทดลอง และเล่นจำนวนมาก การเรียนการสอนสามารถนำมาใช้ โดยเน้นให้เด็กเห็นความเสี่ยง เรื่องเกี่ยวกับข้อมูลส่วนบุคคล ปัญหาการใช้ในทางที่ไม่ถูก ความปลอดภัย และความสำคัญของการใช้เอไออย่างรับผิดชอบ โดยให้คำแนะนำในการใช้งานเอไออย่างถูกต้อง และรับผิดชอบ รวมถึงการแบ่งปันข้อมูล

ทั้งนี้การเรียนรู้เอไอสำหรับเด็กควรต้องออกแบบให้เหมาะสมกับกลุ่มเป้าหมายและระดับอายุของเด็ก โดยใช้แนวคิดที่สอดคล้องกับการเรียนรู้และพัฒนาทักษะในรูปแบบที่สนุก ทำทาย อยากรู้ อยากเห็น และน่าสนใจ

เนื้อหาพื้นฐานที่เด็กๆ ควรได้เรียน

เนื้อหาเอไอสำหรับเด็กในระดับเริ่มต้น ควรสร้างพื้นฐานและความเข้าใจเกี่ยวกับเอไอ อย่างเป็นขั้นตอน ควรให้มีความสุข ทำทาย อยากเรียนรู้ โดยเนื้อหาและกิจกรรมที่จัดให้กับเด็ก ควรประกอบด้วย

การให้เด็กรู้จักกับเอไอ เริ่มต้นด้วยการอธิบาย และแนะนำเกี่ยวกับ เอไอ ว่าเป็นอะไร และมีประโยชน์อย่างไร ใช้ตัวอย่างง่าย ๆ เช่น การใช้งานโปรแกรมพูดคุยบนสมาร์ตโฟน ตัวอย่างเช่นโปรแกรม Siri การพูดคุยแบบแชทบอต (Chat bot) หรือการตอบคำถามในแชทบอต

การเสริมกิจกรรม เกี่ยวกับการสร้างและใช้งานโมเดลเรียนรู้ได้ง่าย ๆ โดยใช้วิธีคิดของเด็ก เช่น การบันทึก จัดเก็บข้อมูลเพื่อให้เอไอเรียนรู้ การจัดกลุ่มวัตถุ การจำแนกภาพเบื้องต้น หรือการรู้จำตัวเลข เป็นต้น

การสอนเด็กเกี่ยวกับการใช้เอไอ ในการแก้ไขปัญหา การทำนายเหตุการณ์หรือผลลัพธ์ ตัวอย่างเช่น การสร้างโมเดลทำนายอุณหภูมิ การสร้างโมเดลทำนายน้ำหนัก หรือการจัดการข้อมูลเชิงตัวเลข

การจัดกิจกรรมการเล่นและสร้างโปรแกรมเกมที่ใช้ เอไอ เช่น การสร้างหุ่นยนต์ให้เดินตามเส้น หรือเล่นเกมต่าง ๆ โดยใช้แนวคิดเอไอ

การจัดการเรียนการสอนการใช้งานเอไอที่ปลอดภัยและจริยธรรม อธิบายเกี่ยวกับความเป็นไปได้ของการนำเอไอมาใช้ ทั้งประโยชน์ และโทษ หลักการใช้ข้อมูล สิทธิและหน้าที่ ความเป็นส่วนตัว และความเท่าเทียมในการเข้าถึงเทคโนโลยี

ตัวอย่างเนื้อหาที่กล่าวมานี้ควรจัดเตรียมให้เหมาะสม และน่าสนใจสำหรับเด็ก และควรให้มีโอกาสฝึกฝนและปฏิบัติ ลงมือทำ ให้คิดวิพากษ์ โดยเฉพาะเรื่องจริยธรรมในการใช้เอไอ เช่น ความเท่าเทียม ไม่มีอคติ การเข้าถึงและการใช้งานที่รับผิดชอบ และการเลือกใช้อเอไอ ให้เป็นประโยชน์ต่อสังคม และมุมมองของไทยหากใช้อเอไอในทางที่ไม่เหมาะสม

แนวทางคำแนะนำในการพัฒนาเด็ก

ในการส่งเสริมการจัดการเรียนรู้เอไอขั้นพื้นฐาน มีข้อเสนอแนะในการใช้แนวทางดังต่อไปนี้

1. สร้างสิ่งแวดล้อม ในสภาวะการเรียนรู้ที่เปิดกว้าง สนับสนุนให้เด็กเรียนรู้เอไอได้อย่างเต็มประสิทธิภาพตามความเหมาะสม สนับสนุนการทดลอง และการสร้างสรรค์ในการใช้เทคโนโลยีเอไอ

2. ให้เด็กมีโอกาสทดลองและสร้างสรรค์ ผ่านโครงการหรือกิจกรรมที่เกี่ยวข้อง เช่น การสร้างโปรแกรมเกมอย่างง่าย ๆ การสร้างแบบจำลองที่ใช้เอไอ หรือการสร้างโครงงานหรือโมเดลที่ใช้เอไอควบคุมการทำงานในเด็กเล็กสามารถสร้างกิจกรรมเอไอแบบอันปลั๊กได้ (กิจกรรมอันปลั๊กคือกิจกรรมที่ไม่ใช้คอมพิวเตอร์)

3. การจัดกิจกรรมให้เด็กควรส่งเสริมการทำงานร่วมกันและการเรียนรู้ร่วมกันทำงานทีม เช่น กิจกรรมการเขียนโค้ดร่วมกัน การแก้ปัญหาเอไอ หรือโครงการพัฒนาโครงงานเอไอร่วมกัน ฝึกทักษะการคิดและทำงานร่วมกัน

4. สร้างกิจกรรมให้ท้าทายเกิดความสนใจ มีความตั้งใจ และ ช่วยให้เด็กเรียนรู้เอไออย่างต่อเนื่อง ให้ความสำคัญกับการพัฒนาทักษะในการแก้ปัญหา การวิเคราะห์ และคิดวิเคราะห์ข้อมูล และการใช้ความคิดสร้างสรรค์ในการแก้ไขปัญหา

5. ปลุกฝังให้เกิดการเรียนรู้ตลอดชีวิต เพื่อให้มีความรู้ความสามารถใช้เอไอในชีวิตประจำวัน สนับสนุนการเรียนรู้ด้วยตนเอง การแสวงหาข้อมูล การหาคำตอบจากข้อสงสัยโดยใช้เอไอช่วย แยกแยะความน่าเชื่อถือหรือตรวจสอบความถูกต้อง และ ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้เอไอ

ทั้งนี้ต้องให้การเรียนรู้เอไอสำหรับเด็กเป็นประสบการณ์ที่สนุกและน่าตื่นเต้น ให้พวกเขาได้สัมผัสและทดลองใช้เทคโนโลยีเอไอ อย่างเข้าใจง่ายและพัฒนาทักษะในการแก้ปัญหา คิดวิเคราะห์ และการสร้างสรรค์ในบทเรียนและกิจกรรมต่าง ๆ

ปัญหาอุปสรรค ในเรื่อง เอไอกับเด็ก

ในปัจจุบันมีบางปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้เอไอในเด็ก ซึ่งอาจเป็นอุปสรรคการเรียนรู้เอไอเป็นไปได้อย่างไม่เต็มประสิทธิภาพ ได้แก่

1. การขาดแคลนครูและบุคลากรทางการศึกษาที่มีความรู้หรือทักษะทางด้านเอไอที่จะจัดกิจกรรม ให้แนะนำเกี่ยวกับเอไอในเด็ก หรือยังปรับตัวกับรูปแบบการเรียนรู้ใหม่ทางด้านเอไอได้ทัน

2. การจัดกิจกรรมเรียนรู้เอไอในเด็ก ต้องการอุปกรณ์เสริมและสถานที่ที่เหมาะสม เช่น คอมพิวเตอร์ที่มีความสามารถเพียงพอ เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง หรือการเชื่อมต่ออินเทอร์เน็ตที่เสถียร

3. ในบางเรื่อง เอไออาจมีความซับซ้อนที่สูงสำหรับบางเด็กอาจขาดพื้นฐาน เช่นคณิตศาสตร์ วิทยาศาสตร์ ทำให้เข้าใจและปรับใช้ได้ยาก นอกจากนี้ การเรียนรู้เอไออาจต้องการครูที่มีความเชี่ยวชาญในการสอนและแนะนำ

4. ขาดการส่งเสริมหรือจัดทำหลักสูตรเกี่ยวกับเอไอในโรงเรียน โรงเรียนไม่มีแผนการเรียนรู้ที่เพียงพอ หรือหลักสูตรที่เหมาะสมสำหรับการเรียนรู้เอไอ นอกจากนี้ยังไม่สามารถตอบสนองต่อความเปลี่ยนแปลงของเทคโนโลยีเอไอที่มีพัฒนาการค่อนข้างเร็ว

5. การเรียนรู้เอไอ เชื่อมโยงกับการใช้ข้อมูล เรื่องของความเป็นส่วนตัวและความปลอดภัยของข้อมูลอาจเป็นปัญหา เนื่องจากการเรียนรู้เอไออาจเกี่ยวข้องกับการเก็บรวบรวมข้อมูลบางอย่างของเด็ก

โดยภาพรวมแล้ว ในประเทศไทย การศึกษายังให้ความสำคัญในเรื่องเอไอกับเด็กน้อยมาก หากจะตอบสนองต่อโลกในอนาคต เด็กกับเอไอ จะต้องได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นอีกมาก การช่วยกันส่งเสริมกิจกรรมเอไอสำหรับเด็ก โดยเฉพาะการสร้างพื้นฐานการเรียนรู้เรื่องเอไอ การเข้าใจและใช้เอไออย่างรู้เท่าทัน เห็นประโยชน์ และความปลอดภัย ความเสี่ยงในการใช้ซึ่งเอไอจะแทรกเข้ามาโดยไม่รู้ตัว เช่น การส่งข่าวส่งข้อมูลมาให้อ่านจากสื่อสังคม ซึ่งอาจมีการลำเอียง โน้มน้าว อคติ โดยผู้บริโภคมข้อมูลไม่รู้ตัว ผู้เกี่ยวข้อง กับเด็กทุกภาคส่วนควรให้ความสำคัญร่วมกัน เพื่อประโยชน์ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้ให้การสนับสนุน

อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ

นภสร พรหมวงศ์

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิด เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยทั้งในทารกที่คลอดครบกำหนดและคลอดก่อนกำหนด โดยมีปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่เพิ่มโอกาสในการเกิดโรค การค้นหาความเสี่ยงในการเกิดโรค การวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและการรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสมจึงเป็นสิ่งที่มีความสำคัญมาก

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ

รูปแบบการวิจัย: เป็นการวิจัยแบบ Case-Control study

วิธีการศึกษา: ศึกษาในเด็กทารกแรกเกิดที่คลอดในโรงพยาบาลโพ้นทองตั้งแต่ มกราคม พ.ศ.2560 - ธันวาคม พ.ศ.2564 โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีภาวะหายใจลำบากแรกคลอด (case) และกลุ่มที่ไม่มีอาการ (control) รวมทั้งหมด 483 คน วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วย Chi-square, logistic regression analysis, odds ratio และ 95% CI

ผลการศึกษา: ภายในระยะเวลา 5 ปี, มีทารกเกิดมีชีวิตทั้งหมด 5,850 คน และมีทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบากทั้งหมด 161 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ 2.75% โดยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นทารกคลอดครบกำหนดระยะต้น 80 คน (49.7%) และเป็นทารกคลอดก่อนกำหนด 29 คน (18%), สาเหตุของภาวะหายใจลำบากส่วนใหญ่เกิดจากภาวะหายใจเร็วชั่วคราวของทารกแรกเกิด 141 คน (87.6%) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดอย่างมีนัยสำคัญ คือ ทารกเพศชาย (Adjusted OR 1.87; 95%CI 1.17,2.97), ทารกที่มารดามีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานรวมทั้งเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Adjusted OR 2.24; 95%CI 1.01,4.97), ทารกที่คลอดด้วยวิธีผ่าตัดคลอด (Adjusted OR 1.87; 95%CI 1.13,3.11), ทารกที่คลอดด้วยการใช้เครื่องดูดสุญญากาศและช่วยคลอดท่าก้น (Adjusted OR 12.99; 95%CI 4.55,37.07), ทารกที่คลอดก่อนกำหนด (Adjusted OR 8.32; 95%CI 3.08,22.47), ทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดมากกว่าปกติ (Adjusted OR 7.48; 95%CI 2.23,25.17), ทารกที่มีคะแนน Apgar score ต่ำ (p-value <0.001) และระยะเวลานอนโรงพยาบาลมากกว่า 3 วัน (Adjusted OR 5.98; 95%CI 3.15,11.34)

สรุป: มีหลายปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิด ดังนั้นทารกที่มีความเสี่ยงจึงควรได้รับการดูแลและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด การดูแลมารดาตั้งแต่ระยะฝากครรภ์และระหว่างการคลอดอย่างเหมาะสมถือเป็นกุญแจสำคัญในการลดความเสี่ยงและอัตราการเกิดโรค

คำสำคัญ : ภาวะหายใจลำบาก, ภาวะหายใจเร็วชั่วคราว, ทารกแรกเกิด, ปัจจัยเสี่ยง

บทนำ

ภาวะหายใจลำบาก (Respiratory Distress) เป็นหนึ่งในสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของการเจ็บป่วยในทารกแรกเกิดและที่ต้องได้รับการรักษาในหน่วยอภิบาลทารกแรกเกิดภาวะวิกฤต (Neonatal intensive Care Unit: NICU) โดยมีปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่เพิ่มโอกาสในการเกิดโรค ถ้าปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ไม่ได้ถูกตระหนักถึงรวมทั้งจัดการแก้ไขและรักษาอย่างรวดเร็ว อาการของทารกอาจจะรุนแรงมากขึ้นจนทำให้เกิดภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลวและหัวใจหยุดเต้นได้¹

สำหรับทารกแรกเกิด ช่วงเวลาในช่วงโม่งแรกของชีวิตคือช่วงเวลาที่มีความสำคัญมากที่สุดในการปรับตัวให้ดำรงชีวิตอยู่ได้เมื่ออยู่นอกครรภ์ของมารดา เป็นช่วงเวลาที่มีความเสี่ยงในการเกิดอาการของระบบทางเดินหายใจ เพราะเป็นช่วงของการปรับตัวพัฒนาจากปอดที่เต็มไปด้วยของเหลวขณะอยู่ในครรภ์มารดามาทำหน้าที่ในการแลกเปลี่ยนก๊าซเมื่อคลอด² ความสามารถของทารกในการปรับตัวกับสิ่งแวดล้อมภายนอกครรภ์มารดาเป็นช่วงเวลาวิกฤตของชีวิตในการมีชีวิตรอด ระบบอวัยวะต่างๆภายในร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเกิดขึ้น^{2,3} ซึ่งต้องอาศัยปัจจัยและกระบวนการที่เกี่ยวข้องหลายอย่าง เช่น การกำจัดของเหลวที่อยู่ในปอด, การหลั่งสารลดแรงตึงผิว, การเปลี่ยนแปลงของระบบการไหลเวียนเลือดของทารกจากทารกในครรภ์สู่ระบบการไหลเวียนของทารกแรกเกิด, การลดลงของแรงดันเลือดในปอดและการไหลเวียนเลือดไปที่ปอดเพิ่มขึ้น รวมทั้งมีการหลั่งฮอร์โมนบางอย่างเพิ่มขึ้น เช่น cortisol และ catecholamines³ ทั้งนี้ที่ทารกเริ่มหายใจครั้งแรกหลังคลอด อากาศจะผ่านทางเดินหายใจเข้าไปสู่ถุงลมปอดและเริ่มต้นกระบวนการทำงานในการแลกเปลี่ยนก๊าซ^{2,4} ขณะเดียวกันแรงดันภายในหลอดเลือดปอดจะลดลงทันทีเพื่อเพิ่มการไหลเวียนของเลือดไปสู่ปอดของทารก^{2,5} พร้อมกับการดูดซึมกลับของของเหลวออกจากถุงลมปอด

การศึกษาในประเทศอิตาลีพบทารกที่มีความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ 2.2% ของทารกแรกเกิด

ทั้งหมด โดยพบการเสียชีวิต 14.6% ของทารกในกลุ่มนี้⁶, การศึกษาในประเทศอินเดียพบ 6.7% โดยพบในทารกที่คลอดก่อนกำหนดมากที่สุด⁷ และพบอุบัติการณ์ของภาวะหายใจลำบากเพิ่มขึ้นจาก 1.9% เป็น 3.8% จากการศึกษาในประเทศสวีเดนและแลนด์ภายในระยะเวลา 30 ปี⁸ ปัจจัยเสี่ยงที่พบว่าเพิ่มโอกาสต่อการเกิดโรคของระบบทางเดินหายใจในทารกแรกเกิด ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด, การพบเชื้อในน้ำคร่ำ, การผ่าตัดคลอด (Cesarean section), มารดาเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์, มารดามีภาวะถุงน้ำคร่ำอักเสบติดเชื้อ (Chorioamnionitis), น้ำคร่ำน้อย (Oligohydramnios) หรือมีความผิดปกติของโครงสร้างของปอด⁹ โรคที่พบได้บ่อยที่สุดของความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ คือ ภาวะหายใจเร็วชั่วคราวของทารกแรกเกิด (Transient Tachypnea of the Newborns: TTN) ในทารกครบกำหนด และภาวะหายใจลำบากของทารกตั้งแต่กำเนิดจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory Distress Syndrome: RDS) ในทารกที่คลอดก่อนกำหนด¹⁰ เนื่องจากอุบัติการณ์ของภาวะหายใจลำบากที่พบได้บ่อยและมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลายประการดังที่กล่าวมาแล้ว ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่างๆในโรงพยาบาลโพนทอง เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ผู้ดูแลทารกได้ตระหนักถึงความสำคัญและลดปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคเฝ้าระวังทารกที่มีความเสี่ยงและสามารถให้การรักษาได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ

รูปแบบและวิธีวิจัย

เป็นการวิจัยแบบ Unmatched Case-Control study ประชากรที่ศึกษา คือ ทารกเกิดมีชีพที่คลอดในโรงพยาบาลโพนทองตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 - 31 ธันวาคม พ.ศ.2564 พบว่ามีจำนวนประชากรทั้งหมด

5,850 คน แบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม โดยทารกทุกรายต้องเป็นทารกเกิดมีชีพที่คลอดในโรงพยาบาล โปนทองและมีการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนครบถ้วนดังนี้

1. กลุ่มศึกษา (Cases) คือ กลุ่มทารกที่มีภาวะหายใจลำบากทุกราย มีจำนวนทั้งหมด 161 คน

2. กลุ่มควบคุม (Controls) คือ กลุ่มที่ไม่มีภาวะหายใจลำบาก โดยคัดเลือกด้วยการสุ่มอย่างเป็นระบบ (Systematic Random Sampling) จนได้จำนวนครบ 2 เท่าของกลุ่มศึกษา คือ 322 คน

วิเคราะห์ข้อมูล ด้วยการใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistic) ได้แก่ จำนวนความถี่ อัตราส่วน ร้อยละ การหาค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติอ้างอิง (Inference statistics) ได้แก่ Pearson Chi-square Test, logistic regression analysis, odd ratio (OR), 95% CI และคัดเลือกตัวแปรอิสระที่ละตัวที่พบมีความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เข้าไปวิเคราะห์ใน regression analysis โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ ด้วยการใช้โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ SPSS version 28

การวิจัยผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดร้อยเอ็ดแล้ว หมายเลขใบรับรอง COE 0572565

คำจำกัดความ

Respiratory distress (ภาวะหายใจลำบาก) หมายถึง ทารกมีความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจอย่างน้อย 2 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. Tachypnea (หายใจเร็ว) หมายถึง อัตราการหายใจ > 60 ครั้ง/นาที
2. Nasal flaring (หายใจปีกจมูกบาน)
3. Chest wall retraction (หน้าอกบุ๋ม)
4. Grunting (ร้องครางขณะหายใจออก)
5. Desaturation หมายถึง ความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด $< 95\%$ เมื่อวัดด้วยเครื่องวัดออกซิเจนที่ปลายนิ้ว

ผลการศึกษา

ภายในระยะเวลา 5 ปีที่ศึกษา พบว่า มีจำนวนทารกเกิดมีชีพที่คลอดในโรงพยาบาลโปนทองทั้งหมด 5,850 คน และมีทารกที่มีภาวะหายใจลำบากทั้งหมด 161 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ 2.75%

ข้อมูลทั่วไปของมารดาทารกทั้ง 2 กลุ่มแสดงในตารางที่ 1 โดยในกลุ่มทารกที่มีภาวะหายใจลำบาก มารดามีอายุระหว่าง 21-35 ปีเป็นส่วนใหญ่ (72.7%) น้ำหนักตัวเฉลี่ยของมารดาขณะคลอด $72.64 (\pm 13.94)$ กิโลกรัม มารดามีโรคประจำตัวคือโรคเบาหวานและเบาหวานขณะตั้งครรภ์มากที่สุด (11.2%) โดยมีสัดส่วนของการเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มากกว่า (8.7%) ส่วนใหญ่มารดายังไม่เคยคลอดบุตรมาก่อน (46%) คลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอดมากกว่าคลอดปกติ โดยมีอัตราการผ่าตัดคลอด 65.8% ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดคลอดเนื่องด้วยเยื่อตัวคลอดในครรภ์ก่อนมากที่สุด (33%), ทารกส่วนใหญ่เป็นทารกกลุ่มคลอดครบกำหนดระยะต้น (อายุครรภ์ 37-38⁺ สัปดาห์) 49.7% และเป็นทารกคลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์ < 37 สัปดาห์) 18% ในจำนวนนี้เป็นทารกคลอดก่อนกำหนดระยะท้าย (อายุครรภ์ 34-36⁺ สัปดาห์) 14.3% ปัจจัยด้านมารดาที่มีความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ มารดามีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานรวมทั้งเบาหวานขณะตั้งครรภ์, วิธีการคลอด และอายุครรภ์ (ตารางที่ 1)

ข้อมูลพื้นฐานของทารกทั้ง 2 กลุ่มแสดงในตารางที่ 2 พบว่า ทารกที่มีภาวะหายใจลำบากส่วนใหญ่เป็นทารกเพศชาย (66.5%) มีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย $3,095.59 (\pm 690.84)$ กรัม โดยมีน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม (low birth weight) 16.8% และน้ำหนักมากกว่าปกติ 10.5% มีคะแนน Apgar score ต่ำ (≤ 7) ทั้งหมด 21.1% และคะแนน ≤ 3 จำนวน 5.6% ระยะเวลาอนโรงพยาบาลเฉลี่ยอยู่ที่ $3.04 (\pm 1.65)$ วัน ปัจจัยด้านทารกที่มีความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ เพศชาย, น้ำหนักแรกเกิด, คะแนน Apgar score ต่ำ และระยะเวลาอนโรงพยาบาล (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 จำนวน ร้อยละ ข้อมูลทั่วไปของมารดาและ ความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิด

ข้อมูลทั่วไปของมารดา	ทารกหายใจลำบาก (n = 161) จำนวนคน (%)	ทารกไม่มีอาการ (n = 322) จำนวนคน (%)	Chi Sq.	p
อายุมารดา (ปี)			0.74	0.69
≤ 20	25 (15.5)	41 (12.7)		
21-35	117 (72.7)	240 (74.6)		
> 35	19 (11.8)	41 (12.7)		
อายุเฉลี่ย (±SD)	27.42 (±6.54)	27.42 (±6.48)		
น้ำหนักตัวมารดาขณะคลอด (กิโลกรัม)			4.00	0.26
< 50	2 (1.3)	6 (1.8)		
51-75	105 (65.2)	210 (65.2)		
76-89	34 (21.1)	82 (25.5)		
≥ 90	20 (12.4)	24 (7.5)		
น้ำหนักเฉลี่ย (±SD)	72.64 (±13.94)	70.22 (±12.32)		
โรคประจำตัวและภาวะแทรกซ้อน ของมารดา				
GDM/Diabetes Mellitus (DM)	18 (11.2)	19 (5.9)	4.23	0.04
PIH/Chronic Hypertension	7 (4.3)	8 (2.5)	1.24	0.27
จำนวนบุตรที่เคยคลอด (Parity)			2.41	0.30
0	74 (46.0)	128 (39.8)		
1	57 (35.4)	137 (42.5)		
≥2	30 (18.6)	57 (17.7)		
วิธีการคลอด			27.46	<0.001
Normal vaginal delivery	37 (23.0)	130 (40.4)		
Cesarean section	106 (65.8)	185 (57.4)		
อื่นๆ	18 (11.2)	7 (2.2)		
ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดคลอด			5.76	0.45
Previous cesarean section	35 (33.0)	54 (29.2)		
CPD	30 (28.3)	52 (28.1)		
Fetal distress/non-reassuring NST	23 (21.7)	32 (17.3)		
Breech presentation	1 (1.0)	8 (4.3)		
Severe PIH	5 (4.7)	6 (3.2)		
Oligohydramnios	3 (2.8)	9 (4.9)		
อื่นๆ	9 (8.5)	24 (13.0)		
อายุครรภ์มารดา (สัปดาห์)			34.29	<0.001
<37	29 (18.0)	9 (2.8)		
37 – 38 ⁶	80 (49.7)	189 (58.7)		
≥39	52 (32.3)	124 (38.5)		
อายุครรภ์เฉลี่ย (±SD)	37.62 (±1.94)	38.31 (±1.07)		

SD=Standard deviation, PIH=Pregnancy induce hypertension,
GDM=Gestational Diabetes Mellitus, Cephalopelvic disproportion=CPD,
NST=Non Stress Test,

ตารางที่ 2 จำนวน ร้อยละ ข้อมูลทั่วไปของทารกและ ความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิด

ข้อมูลทั่วไปของทารก	ทารกหายใจลำบาก (n = 161) จำนวนคน (%)	ทารกไม่มีอาการ (n = 322) จำนวนคน (%)	Chi Sq.	p
เพศ			10.10	0.001
ชาย	107 (66.5)	165 (51.2)		
หญิง	54 (33.5)	157 (48.8)		
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)			38.66	<0.001
< 2,500	27 (16.8)	20 (6.2)		
2,500 - 3,999	117 (72.7)	298 (92.6)		
≥ 4,000	17 (10.5)	4 (1.2)		
น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย (±SD)	3095.59 (±690.84)	3120.81 (±400.62)		
Apgar score (ที่ 1 นาที)			73.15	<0.001
> 7	127 (78.9)	322 (100)		
≤ 7	34 (21.1)	0 (0.0)		
ระยะเวลาอนโรคพยาบาล (วัน)			51.37	<0.001
≤3	113 (70.2)	303 (94.1)		
>3	48 (29.8)	19 (5.9)		
ระยะเวลาอนเฉลี่ย (±SD)	3.04 (±1.65)	2.80 (±0.7)		

สาเหตุของภาวะหายใจลำบากในทารกส่วนใหญ่เกิดจาก ภาวะหายใจเร็วชั่วคราวของทารกแรกเกิด (Transient tachypnea of newborn: TTN) จำนวน 141 คน (87.6%) รองลงมาคือ Respiratory distress syndrome (RDS) 10 คน (6.2%), Meconium aspiration syndrome (MAS) 8 คน (5.0%) และ pneumothorax 2 คน (1.2%) ตามลำดับ ทารกทั้งหมดต้องได้รับการดูแลรักษาอย่างใกล้ชิดในหออภิบาลทารกแรกเกิดป่วย แต่ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรงได้รับการรักษาตามอาการรวมทั้งการให้ออกซิเจนแล้วมีอาการดีขึ้นตามลำดับ ทารกส่วนหนึ่งมีอาการรุนแรงต้องรักษาด้วยการให้ออกซิเจนชนิดอัตราไหลสูง (Heated Humidified High Flow Nasal Cannula: HHHFN) และบางคนต้องรักษาด้วยการใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดแรงดันบวกต่อเนื่องทางจมูก (Nasal CPAP) ทั้งหมด 14 คน (8.8%) แต่มีทารกอีกส่วนหนึ่งที่มีอาการรุนแรงมากต้องใส่ท่อช่วยหายใจ 17 คน (10.6%) และส่งตัวไปรักษาต่อในโรงพยาบาลจังหวัด โดยพบมีสถิติการส่งต่อของทารกกลุ่มนี้ 14.9% ซึ่งรวมทั้งทารกที่ใส่ท่อช่วยหายใจและทารกที่มีอาการรุนแรงแต่ยังไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจด้วย ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการวินิจฉัย การรักษาและผลลัพธ์ใน กลุ่มทารกที่มีภาวะหายใจลำบาก

การวินิจฉัย การรักษาและผลลัพธ์	ทารกหายใจลำบาก (n = 161) จำนวนคน (%)
การวินิจฉัยหลัก	
Transient tachypnea of newborn (TTN)	141 (87.6)
Respiratory distress syndrome (RDS)	10 (6.2)
Meconium aspiration syndrome (MAS)	8 (5.0)
Pneumothorax	2 (1.2)
การรักษา	
Oxygen therapy	129 (80.6)
HHFNC/Nasal CPAP	14 (8.8)
ETT	17 (10.6)
Outcome	
Discharge	137 (85.1)
Refer	24 (14.9)

HHFNC= Heated Humidified High Flow Nasal Cannula

CPAP= Continuous Positive Airway Pressure, ETT= Endotracheal tube

วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด ด้วยวิธี Multivariate logistic regression analysis พบว่าเพศชายมีโอกาสเกิดโรคเป็น 1.87 เท่า (Adjusted OR 1.87; 95%CI 1.17,2.97)

เมื่อเทียบกับเพศหญิง, มารดาที่มีโรคเบาหวานและเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีโอกาสเกิดโรคมากกว่ามารดาที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน 2.24 เท่า (Adjusted OR 2.24; 95%CI 1.01,4.97), การคลอดด้วยวิธีผ่าตัดคลอดมีความเสี่ยงมากกว่าการคลอดปกติ 1.87 เท่า (Adjusted OR 1.87; 95%CI 1.13,3.11) ส่วนการคลอดด้วยการใช้เครื่องดูดสุญญากาศและช่วยคลอดทำกันมีโอกาเสี่ยง 12.99 เท่า (Adjusted OR 12.99; 95%CI 4.55,37.07), ทารกคลอดก่อนกำหนดมีโอกาสเกิดโรคมากกว่าทารกที่คลอดที่อายุครรภ์ 39 สัปดาห์ขึ้นไป 8.32 เท่า (Adjusted OR 8.32; 95%CI 3.08,22.47), ทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดมากกว่าปกติ (Large for gestational age) มีโอกาสเกิดโรคมากกว่าทารกที่มีน้ำหนักปกติ 7.48 เท่า (Adjusted OR 7.48; 95%CI 2.23,25.17) และทารกที่มีระยะเวลาอนโรงพยาบาลนานกว่า 3 วันมีภาวะหายใจลำบากมากกว่ากลุ่มที่นอนน้อยกว่า 3 วัน 5.98 เท่า (Adjusted OR 5.98; 95%CI 3.15,11.34) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิดด้วยวิธี Logistic regression analysis

ปัจจัย	Crude OR	95%CI	p	Adjusted OR	95%CI	p
เพศ						
ชาย	1.89	1.27,2.79	0.002	1.87	1.17,2.97	0.008
หญิง	reference			reference		
มารดา GDM/DM	2.01	1.02,3.94	0.043	2.24	1.01,4.97	0.048
ไม่มี	reference			reference		
วิธีการคลอด						
Normal vaginal delivery	Reference			Reference		
Cesarean section	2.01	1.30,3.11	0.002	1.87	1.13,3.11	0.015
อื่นๆ	9.04	3.51,23.28	<0.001	12.99	4.55,37.07	<0.001
อายุครรภ์มารดา (สัปดาห์)						
<37	7.68	3.40,17.36	<0.001	8.32	3.08,22.47	<0.001
37 – 38+6	1.01	0.67,1.53	0.97	1.16	0.71,1.90	0.560
≥ 39	Reference			reference		
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)						
< 2,500	3.44	1.86,6.37	<0.001	1.57	0.70,3.54	0.277
2,500 – 3,999	Reference			Reference		
≥ 4,000	10.83	3.57,32.85	<0.001	7.48	2.23,25.17	0.001

ปัจจัย	Crude OR	95%CI	p	Adjusted OR	95%CI	p
ระยะเวลาอนโรพยาบาล(วัน)						
≤ 3	reference			Reference		
>3	6.77	3.82,12.02	<0.001	5.98	3.15,11.34	<0.001

วิจารณ์

จากการศึกษาวิจัยครั้งนี้ พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด (respiratory distress: RD) 2.75% ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่มีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกัน เช่น การศึกษาในประเทศอิตาลีพบอุบัติการณ์ 2.2%⁶, ในสวีเดนแลนด์ 3.8%⁸, ในประเทศญี่ปุ่น 2.5%¹¹, การศึกษาของ Swarnkar และคณะ (2015)¹² ในประเทศอินเดียพบอุบัติการณ์ 2.83%, ในประเทศอิตาลี 2.76%¹³, ในประเทศจอร์แดน 3.7%¹⁴, ขณะที่ในการศึกษาพบอุบัติการณ์ที่ต่ำกว่าเช่น การศึกษาในประเทศสวีเดนของ Mitha และคณะ (2021)¹⁵ พบอุบัติการณ์ 1.18% ในทารกที่คลอดครบกำหนดระยะต้น, และหลายการศึกษาที่พบมีอุบัติการณ์ที่สูงกว่า เช่น การศึกษาของ Kumar และคณะ (1996)⁷ ในประเทศอินเดียพบอุบัติการณ์ 6.7%, ในประเทศเนปาล พบอุบัติการณ์ 4.6-6.55%¹⁶⁻¹⁷, ในซาอุดีอาระเบีย 4.24%¹⁸, ในประเทศไทยการศึกษาของ ธนัญญา โลกาณวัตรเสถียร และคณะ (2020)¹⁹ ที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติพบอุบัติการณ์ 9.4%, การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบอุบัติการณ์ 9% ในทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย²⁰, จะเห็นได้ว่าอุบัติการณ์ของทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบากมีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคและสถาบันและช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา โดยพบว่าการศึกษาที่ทำในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ระดับตติยภูมิ มักจะมีอุบัติการณ์ที่ค่อนข้างสูง ส่วนการศึกษาของผู้วิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ซึ่งยังมีข้อจำกัดหลายประการในการดูแลทารกคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 35 สัปดาห์หรือน้ำหนักน้อยกว่า 2,000 กรัม ทั้งในเรื่องของทรัพยากรบุคคลและเครื่องมือทางการแพทย์จึงอาจจะพบอุบัติการณ์ทารกที่มีภาวะหายใจลำบากแรกคลอดที่ต่ำกว่าสถาบันอื่นได้ เนื่องจาก

ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงในการคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ < 35 สัปดาห์จะถูกส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลจังหวัดตั้งแต่ระยะก่อนคลอด ยกเว้นบางรายที่จำเป็นต้องคลอดที่โรงพยาบาลโพธิ์ทองเนื่องจากเข้าสู่ระยะใกล้คลอดแล้วจึงไม่สามารถส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลจังหวัดได้ทันเวลา

สาเหตุของภาวะหายใจลำบากที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้ คือ ภาวะหายใจเร็วชั่วคราวในทารกแรกเกิด (TTN) ซึ่งสอดคล้องกับในหลายการศึกษา^{7,12-14,18-19,21-23} ที่มีลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาใกล้เคียงกันกับการวิจัยในครั้งนี้ คือส่วนใหญ่เป็นทารกกลุ่มคลอดครบกำหนดระยะต้นและคลอดก่อนกำหนดระยะท้าย โดย TTN เกิดขึ้นเนื่องจากกระบวนการกำจัดของเหลวในปอดได้ล่าช้า โดยปกติแล้วปอดของทารกขณะอยู่ในครรภ์มารดาจะเต็มไปด้วยของเหลวซึ่งช่วยในการเจริญเติบโตของปอด เยื่อปอดเซลล์ในปอดจะมีการหลั่งของเหลวเข้าไปในปอดอยู่ตลอดเวลาและในช่วงระยะเวลาไม่กี่วันก่อนครบกำหนดคลอดจะมีการหลั่งของเหลวนี้ด้วยอัตราที่ลดลง และระหว่างการคลอดปอดของทารกจะมีกระบวนการกำจัดของเหลวเหล่านี้ออกไปอย่างรวดเร็วเพื่อเปลี่ยนผ่านจากกระบวนการแลกเปลี่ยนก๊าซที่รกเป็นที่ปอด, ประกอบกับการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนหลายอย่างที่เกิดขึ้นในช่วงของการเจ็บครรภ์และระหว่างการคลอด จะกระตุ้นการทำงานของ sodium channels ที่เยื่อปอดเซลล์ของปอด (ENaC) เพื่อกำจัดของเหลวภายในถุงลมโดยการดูดซึมของเหลวเหล่านั้นกลับเข้าไปในระบบไหลเวียนเลือดและท่อน้ำเหลือง ดังนั้นอาการของระบบทางเดินหายใจที่เกิดขึ้นจึงเป็นผลจากการที่กระบวนการตามธรรมชาติดังกล่าวยังเกิดขึ้นไม่เต็มที่ ยังมีของเหลวค้างอยู่ในถุงลมปอด และของเหลวที่มีอยู่มากเกินไปในช่องว่างระหว่างเซลล์จึง

กดท่อทางเดินหายใจทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนก๊าซในถุงลมปอดที่ไม่สมดุล (ventilation-perfusion mismatch)²⁴ จึงพบได้บ่อยในทารกที่คลอดก่อนที่มารดาจะมีการเจ็บครรภ์ และทารกที่คลอดด้วยวิธีผ่าตัดแบบ elective cesarean section ซึ่งพบเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด TTN

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดอย่างมีนัยสำคัญ คือ ทารกเพศชายโดยพบมีโอกาสเกิดโรคเกือบ 2 เท่าเมื่อเทียบกับเพศหญิง (Adjusted OR 1.87; 95%CI 1.17,2.97) สอดคล้องกับในหลายการศึกษา^{12-13,16,19,21,23,25-26} ซึ่งพบความเสี่ยง 1.7-2.6 เท่า²⁷⁻²⁹ โดยพบว่ากระบวนการของ lung maturation รวมทั้งการสร้างสารลดแรงตึงผิวเกิดขึ้นล่าช้ากว่าในทารกเพศชายเมื่อเทียบกับเพศหญิงเนื่องจากระดับของ androgen ที่สูงกว่าจะไปยับยั้งการสร้างสารลดแรงตึงผิว ในขณะที่ฮอร์โมน estrogen จะเป็นตัวกระตุ้น lung maturation และกระตุ้นการสร้างสารลดแรงตึงผิวที่ดีกว่ารวมทั้งบทบาทของ estrogen receptor (ER α และ ER β) ในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของถุงลมปอดและการสร้างสารลดแรงตึงผิวด้วย และทารกเพศหญิงยังมีการกำจัดของเหลวออกจากถุงลมปอดได้ดีกว่าโดยพบระดับของ mRNAs ที่สร้าง sodium channels ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของถุงลมปอด (ENaC) สูงกว่าในทารกเพศหญิงเมื่อเทียบกับเพศชาย³⁰⁻³¹

มารดาที่มีโรคประจำตัวคือเบาหวานและเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีโอกาสเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกมากกว่ามารดาที่ไม่เป็นเบาหวาน 2.24 เท่า (Adjusted OR 2.24; 95%CI 1.01,4.97) และส่วนใหญ่คลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอด สอดคล้องกับในหลายการศึกษา^{27,29} แต่การศึกษาของ Bricej และคณะ (2017)³² พบว่าความเสี่ยงของการเกิด RDS และ TTN ในมารดาที่เป็น GDM หรือไม่เป็นไม่มีความแตกต่างกัน แต่การคลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอด และการคลอดก่อนกำหนดต่างหากที่เพิ่มความเสี่ยงกับการเกิดโรค, การศึกษาของ Riskin และคณะ (2020)³³ พบอัตราของทารกที่มีภาวะหายใจลำบากสูงกว่าในมารดา GDM แต่เมื่อวิเคราะห์ร่วมกับวิธีการคลอดพบ

ว่าการผ่าตัดคลอดเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคอย่างมีนัยสำคัญมากกว่า ในขณะที่มารดาที่เป็นโรคเบาหวานตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ (Pre-GDM) มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคในทารกอย่างมีนัยสำคัญโดยพบการคลอดก่อนกำหนดมากกว่าและทารกได้รับการวินิจฉัยเป็น RDS เนื่องจากการเจริญเติบโตของปอดที่ยังไม่สมบูรณ์และมีการขาดสารลดแรงตึงผิว โดยภาวะ hyperinsulinemia ในทารกขณะที่อยู่ในครรภ์มารดาจะไปยับยั้งกระบวนการสร้างสารลดแรงตึงผิวเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดโรค

ทารกที่คลอดด้วยวิธีผ่าตัดคลอดมีโอกาสเกิดโรคมากกว่าทารกที่คลอดปกติเกือบ 2 เท่า (Adjusted OR 1.87; 95%CI 1.13,3.11) สอดคล้องกับการศึกษาของ Dehdashtian และคณะ (2008)²² พบความเสี่ยง 3.38 เท่า, การศึกษาของ Hansen และคณะ (2008)³⁴ แสดงให้เห็นว่าทารกที่คลอดด้วยวิธี elective cesarean section ที่อายุครรภ์ 37 สัปดาห์มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารก 3.7 เท่าเมื่อเทียบกับการคลอดปกติ (Odd ratio 3.7; 95%CI 2.2,6.1), การศึกษาของ Badran และคณะ (2012)¹⁴ พบอุบัติการณ์ของทารกที่มีภาวะหายใจลำบากสูงกว่าในทารกที่คลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอด โดยการคลอดแบบ elective มีความเสี่ยงสูงกว่าแบบ emergency โอกาสเกิด TTN และ RDS เป็น 9 เท่า และ 3 เท่า ตามลำดับเมื่อเทียบกับการคลอดปกติ แต่พบว่าถ้ามารดามีอาการเจ็บครรภ์คลอดร่วมด้วยจะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคได้, การศึกษาของ De Luca และคณะ (2009)³⁵ พบว่าทารกที่คลอดด้วยวิธี elective cesarean delivery มีภาวะหายใจลำบากมากกว่า 2 เท่าเมื่อเทียบกับทารกที่คลอดปกติ และ 2.7 เท่าในการศึกษาของ Karlstrom และคณะ (2013)³⁶ และอีกหลายการศึกษาที่พบลักษณะคล้ายกัน^{21,27,29,37} โดยพบว่ากลไกของการเกิดโรคในทารกที่คลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอดเกิดขึ้นเนื่องจาก iatrogenic prematurity ทำให้มีการขาดสารลดแรงตึงผิวและผลของ catecholamine surge ของทารกในครรภ์ซึ่งจะเกิดขึ้นในช่วงที่มารดามีการเจ็บครรภ์คลอด (labor) และระหว่างการคลอดแต่ยังไม่เต็มที่ในทารกที่คลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอด ทำให้การเปลี่ยนผ่านไปสู่การ

หายใจด้วยตนเองหลังคลอดล้มเหลว มีหลายการศึกษาที่พบว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกกลุ่มนี้ลดลงถ้าผ่าตัดคลอดหลังจากที่มารดามีอาการเจ็บครรภ์คลอดแล้ว ด้วยเหตุผลนี้จึงแนะนำให้เลื่อนการผ่าตัดคลอดออกไปก่อนจนกระทั่งเมื่อมารดาเริ่มมีอาการของการเจ็บครรภ์คลอด³⁸ หรือจนกระทั่งอายุครรภ์ 39 สัปดาห์ซึ่งพบว่าช่วยลดการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกด้วยเช่นกัน โดยสมาคมสูตินรีแพทย์ของประเทศสหรัฐอเมริกาออกคำแนะนำว่าควรหลีกเลี่ยงการคลอดทารกทั้งคลอดปกติและคลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอดที่อายุครรภ์ < 39 สัปดาห์ถ้าไม่มีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์^{23,39} การศึกษาในโรงพยาบาลโพทองครั้งนี้พบว่าทารกคลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอดยังเป็นปัญหาที่มีความสำคัญมากเนื่องจากในแต่ละปียังพบอัตราการผ่าตัดคลอดค่อนข้างสูงคือมากกว่าครึ่งหนึ่งของการคลอดทั้งหมด ด้วยข้อบ่งชี้ของ previous cesarean section มากที่สุด อีกทั้งส่วนใหญ่เป็นการผ่าตัดคลอดแบบ elective โดยที่มารดายังไม่มี labor pain และเป็นการคลอดที่อายุครรภ์ 38 สัปดาห์มากที่สุด ทั้งหมดนี้จึงเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้ทารกมีภาวะหายใจลำบากแรกคลอดได้

ทารกที่คลอดด้วยวิธีการใช้เครื่องดูดสุญญากาศ และช่วยคลอดทำกันมีโอกาสเกิดโรคมามากกว่าทารกที่คลอดปกติ ด้วยความเสี่ยงเกือบ 13 เท่า (Adjusted OR 12.99; 95%CI 4.55,37.07) ซึ่งค่อนข้างสูงมากเนื่องจากทารกกลุ่มนี้ผ่านกระบวนการคลอดที่ยาวนานและพบว่ามีคะแนน Apgar score ที่ต่ำร่วมด้วย โดยในการศึกษานี้พบร่วมกันถึง 55.6% สอดคล้องกับการศึกษาของ Hamdoon (2018)²⁹ ซึ่งพบว่ามารดาที่ต้องช่วยคลอดด้วยคีม (forceps) หรือเครื่องดูดสุญญากาศ หรือมีการคลอดล่าช้า (prolonged labor) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด TTN เกือบ 1.7 เท่า (OR 1.682; 95%CI 1.001-2.828) ซึ่งอาจจะมีส่วนจากการควบคุมการทำงานของฮอร์โมน catecholamine ที่ผิดปกติ, การรั่วซึมของของเหลวออกจากหลอดเลือดฝอยในปอดและการทำงานที่ผิดปกติของหัวใจ²⁹

อายุครรภ์เมื่อทารกคลอดเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากเช่นเดียวกัน โดยพบว่าทารกที่คลอดก่อนกำหนดมีโอกาสเกิดโรคมามากกว่าทารกที่คลอดที่อายุครรภ์ 39 สัปดาห์ขึ้นไป 8.32 เท่า (Adjusted OR 8.32; 95%CI 3.08,22.47) โดยส่วนใหญ่เป็นทารกกลุ่ม late preterm และโรคที่พบบ่อยที่สุดคือ TTN สอดคล้องกับการศึกษาของ Mitha และคณะ (2021)¹⁵ พบว่าทารกกลุ่ม late preterm มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหายใจลำบากสูงกว่าเมื่อเทียบกับทารก full term 5.54 เท่า (RR 5.54; 95%CI 5.24,5.85) โดยโรคที่พบบ่อยที่สุดคือ TTN, การศึกษาของ Hibbard และคณะ (2010)²⁰ พบโอกาสการเกิด TTN เพิ่มขึ้นในอายุครรภ์ที่ลดลงเมื่อเทียบกับทารกกลุ่ม full term โดยพบโอกาสเสี่ยง 14.7, 11.1 และ 6.1 เท่าที่อายุครรภ์ 34, 35 และ 36 สัปดาห์ตามลำดับ, การศึกษาของ Aynalem และคณะ (2020)²⁷ พบว่าทารกที่คลอดก่อนกำหนดมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมามากกว่าทารกที่คลอดครบกำหนด 2.9 เท่า โดยเมื่อคลอดที่อายุครรภ์เพิ่มขึ้น 1 สัปดาห์ อัตราการเกิดภาวะหายใจลำบากจะลดลง 10%, การศึกษาของ Baumert และคณะ (2012)³⁷ พบว่าทารกกลุ่ม late preterm มีความเสี่ยงต่อการเกิด RDS และ TTN มากกว่าทารกที่คลอดครบกำหนด 6.43 เท่า และอุบัติการณ์การเกิดโรคลดลงในทุกอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน เหตุผลที่ทารกกลุ่ม late preterm มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหายใจลำบากมากกว่าเนื่องจากการเจริญพัฒนาของปอดที่ยังไม่สมบูรณ์เต็มที่ทั้งในทางโครงสร้าง, กระบวนการกำจัดของเหลวออกจากปอดที่ถูกรกบด และการสร้างสารลดแรงตึงผิวที่ยังไม่เพียงพอทั้งในด้านปริมาณและคุณภาพ ทำให้ทารกที่คลอดในช่วงเวลานี้มีปัญหาทางด้านระบบทางเดินหายใจได้บ่อยและมีความรุนแรงมากในอายุครรภ์ที่ลดลง พบได้ทั้ง RDS, TTN, PPHN, pneumonia ดังนั้นจึงมีแนวทางในการลดความเสี่ยงในการเกิดปัญหาดังกล่าวได้แก่การป้องกันการคลอดก่อนกำหนด, การควบคุมการคลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอดและหลีกเลี่ยงการคลอดที่อายุครรภ์ < 39 สัปดาห์ถ้าไม่มีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ รวมทั้งการให้ยาสเตียรอยด์ก่อนคลอดกับมารดาที่มีความเสี่ยงต่อการ

คลอดก่อนกำหนด⁴⁰ ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ามารดาที่มีความเสี่ยงดังกล่าวได้ยาสเตียรอยด์ก่อนคลอด (complete course) น้อยมาก เนื่องจากการมาถึงโรงพยาบาลเมื่อระยะใกล้คลอดแล้ว จึงไม่สามารถให้ยาที่ยับยั้งการคลอดหรือยา สเตียรอยด์ก่อนคลอดได้ทันเวลา

ทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดน้อย (Low birth weight: LBW) มีโอกาสเกิดโรคมากกว่าทารกที่มีน้ำหนักปกติ 1.57 เท่า (Adjusted OR 1.57; 95%CI 0.70,3.54) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนทารกที่มีน้ำหนักมากกว่าปกติ (LGA) มีโอกาสเกิดโรค 7.48 เท่า (Adjusted OR 7.48; 95%CI 2.23,25.17), แตกต่างจากการศึกษาของ Tutdibi และคณะ (2010)²¹ ที่พบว่าทั้ง LBW และ LGA เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด TTN, การศึกษาของ Dani และคณะ (1999)⁴¹ พบว่า LBW เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคทั้ง RDS และ TTN, การศึกษาของ Hamdoon (2018)²⁹ พบว่าทารก LBW มีโอกาสเกิด TTN มากกว่าทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดปกติ 2.6 เท่า, แต่สอดคล้องกับการศึกษาของ ธนัญญา โลกานุวัตร เติญชร และคณะ (2020) ที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ¹⁹ พบว่าทารก LGA เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารก (Adjusted OR 2.54; 95%CI 1.1,6.0) เนื่องจากทารก LGA มีความเสี่ยงในการสูดสำลักขี้เทาในน้ำคร่ำและการขาดออกซิเจนแรกคลอดเพิ่มขึ้น และพบว่าส่วนใหญ่ต้องคลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอด ทั้งหมดนี้จึงเป็นปัจจัยส่งเสริมให้ทารกมีภาวะหายใจลำบากแรกคลอดได้⁴²⁻⁴³ ขณะที่การศึกษาในโรงพยาบาลโพ้นทองครั้งนี้พบว่าทารก LGA ส่วนใหญ่คลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอดเช่นเดียวกัน แต่ไม่พบว่าทารกมีคะแนน Apgar score ต่ำเพิ่มขึ้น

ทารกที่มีคะแนน Apgar score ต่ำ เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบากอย่างมีนัยสำคัญ โดยในการศึกษานี้พบทั้งหมด 34 คน (21.1%) ในทารกที่มีภาวะหายใจลำบากแต่ไม่พบในทารกที่ไม่มีอาการเลย และส่วนใหญ่ของทารกกลุ่มนี้คลอดด้วยวิธีการใช้เครื่องดูดสุญญากาศและการผ่าตัดคลอดมากกว่าการคลอดปกติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Aynalem และคณะ (2020)²⁷

และการศึกษาของ Hamdoon (2018)²⁹ ซึ่งพบว่าความเสี่ยงในการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกเพิ่มขึ้น 3-4 เท่า ในทารกที่มีคะแนน Apgar score ต่ำ

ทารกที่มีระยะเวลาอนโรงพยาบาลมากกว่า 3 วัน มีภาวะหายใจลำบากแรกคลอดเกือบ 6 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่นอนโรงพยาบาลน้อยกว่า 3 วัน (Adjusted OR 5.98; 95%CI 3.15,11.34) จึงส่งผลต่อภาระค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นทั้งของครอบครัวและระบบสาธารณสุข

สรุปผลการศึกษาวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาวิจัยครั้งนี้ พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหายใจลำบาก 2.75%, TTN เป็นสาเหตุที่พบมากที่สุด, ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค คือ เพศชาย, มารดาที่มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานและเบาหวานขณะตั้งครรภ์, วิธีการคลอดด้วยการผ่าตัดคลอดหรือช่วยคลอดด้วยการใช้เครื่องดูดสุญญากาศและช่วยคลอดท่าก้น, ทารกคลอดก่อนกำหนด, ทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดมากกว่าปกติและทารกที่มีคะแนน Apgar score ต่ำ

เนื่องจากภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดเป็นปัญหาของระบบทางเดินหายใจที่พบได้บ่อยและมีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลายประการ ดังนั้น แพทย์และพยาบาลผู้ดูแลมารดาและทารกควรตระหนักถึงความสำคัญของปัญหาดังกล่าวและร่วมมือกันในการลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารก โดยเริ่มตั้งแต่การดูแลในระหว่างการฝากครรภ์ การตรวจคัดกรองภาวะเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยง การดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคเบาหวานและเบาหวานขณะตั้งครรภ์ร่วมกับโภชนาการในเรื่องของการควบคุมอาหาร และดูแลร่วมกับอายุรแพทย์ในการใช้ยาเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติรวมทั้งการอัลตราซาวด์เพื่อประเมินสุขภาพของทารกในครรภ์, การให้ความรู้กับมารดาและครอบครัวถึงความเสี่ยงในการคลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอดที่ส่งผลกับทารกเพื่อให้มารดาและครอบครัวตระหนักถึงความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นและลดอัตราการผ่าตัดคลอดที่ไม่จำเป็น และที่สำคัญที่สุดคือสูติแพทย์ที่ต้องตระหนักถึงผลเสียต่อทารกที่

คลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอดโดยเฉพาะการคลอดแบบ elective ควรรอให้มารดามีอาการเจ็บครรภ์คลอดเสียก่อน และหลีกเลี่ยงการคลอดที่อายุครรภ์ < 39 สัปดาห์ ถ้าไม่มีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์, นอกจากนี้ต้องปฏิบัติตามแนวทางการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในมารดาที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดอย่างเคร่งครัด และเน้นย้ำมารดาให้ตระหนักถึงอาการเจ็บครรภ์หรือน้ำเดินก่อนกำหนดที่ต้องรีบมาโรงพยาบาลเพื่อให้มีเวลาในการให้ยายับยั้งการคลอดและยาสเตียรอยด์ก่อนคลอดได้, รวมทั้งการดูแลมารดาและทารกในระหว่างการคลอดและหลังคลอดอย่างเหมาะสม ติดตามอาการและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในทารกที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหายใจลำบากโดยมีการติดตามอาการและสัญญาณชีพทุก 15-30 นาทีใน 2 ชั่วโมงแรกหลังคลอด เพื่อให้สามารถวินิจฉัยโรคและให้การดูแลรักษาทารกได้อย่างถูกต้องและรวดเร็ว ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นพ.กัมปนาท โกวิทางกูร ผู้อำนวยการโรงพยาบาลโพนทอง ที่อนุญาตให้ทำการวิจัยในโรงพยาบาล ดร.เสฐียรพงษ์ สิวินา ที่ปรึกษางานวิจัย และการใช้สถิติ เจ้าหน้าที่เวชระเบียนและเจ้าหน้าที่ศูนย์พัฒนาคุณภาพโรงพยาบาลโพนทอง ที่มีส่วนทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Chandini P, Kumari BS. Clinico-Etiological profile and outcome of neonatal respiratory distress in tertiary care hospital, Guntur. *Int J Contemp Med Res* 2020;7:A16-9.
2. Gallacher DJ, Hart K, Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe* 2016;12:30-42.
3. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol* 2012;39:769-83.

4. Sinha SK, Donn SM. Fetal-to-neonatal maladaptation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:166-73.
5. Heymann MA. Control of the pulmonary circulation in the fetus and during the transitional period to air breathing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84:127-32.
6. Rubaltelli FF, Dani C, Reali MF, et al. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Acta Paediatr* 1998;87:1261-8.
7. Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr* 1996;63:93.
8. Ersch J, Roth-Kleiner M, Baeckert P, Bucher HU. Increasing incidence of respiratory distress in neonates. *Acta Paediatr* 2007;96:1577-81.
9. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev* 2014;35:417-28.
10. Khasawneh W, Obeidat N, Yusef D, Alsulaiman JW. The impact of cesarean section on neonatal outcomes at a university-based tertiary hospital in Jordan. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20:335.
11. Horiuchi S, Shinohara R, Ottawa S, et al. Elective cesarean delivery at term and its effects on respiratory distress at birth in Japan: The Japan Environment and Children's Study. *Health Sci Rep* 2021;4:e421.
12. Swarnkar K, Swarnkar M. Neonatal respiratory distress in early neonatal period and its outcome. *Int J Biomed Res* 2015;6:643-7.
13. Ahmed IA, Hommadi SA, Raheem SA, et al. Early respiratory distress in full term newborns. *J. Pharm. Innov* 2019;8:638-44.
14. Badran EF, Abdalgani MM, Al-Lawama MA, et al. Effects of perinatal risk factors on common neonatal respiratory morbidities beyond 36 weeks of gestation. *Saudi Med J* 2012;33:1317-23. PMID: 23232680.

15. Mitha A, Chen R, Altman M, Johansson S, Stephansson O, Bolk J. Neonatal morbidities in infants born late preterm at 35-36 weeks of gestation: A Swedish nationwide population-based study. *J Pediatr* 2021;233:43-50.e5.
16. Lamichhane A, Panthee K, Gurung S. Clinical profile of neonates with respiratory distress in a tertiary care hospital. *J Nepal Med Assoc* 2019;57:412-5.
17. Rijal P, Shrestha M. Scenario of neonatal respiratory distress in tertiary hospital. *J Nepal Health Res Counc* 2018;16:131-5.
18. Zaman S, Goheer L, Riaz H. Prevalence and etiology of respiratory distress in newborns. *Pak Armed Forces Med J* 2013;63:22-5.
19. Lokanuwatsatien T, Kositamongkol S, Prachukthum S. Incidence, presentation, risk factors and causes of respiratory distress in term newborns at Thammasat University Hospital. *Thammasat Medical Journal* 2020;20:130-6.
20. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010;304:419-25.
21. Tutdibi E, Gries K, Bücheler M, Misselwitz B, Schlosser RL, Gortner L. Impact of labor on outcomes in transient tachypnea of the newborn: population-based study. *Pediatrics* 2010;125:e577-83.
22. Dehdashtian M, Riazi E, Aletayeb MH. Influence of mode of delivery at term on the neonatal respiratory morbidity. *Pak J Med Sci* 2008;24:556-9.
23. Chavan S, Malwade SD, Kumari S, Garud BP, Agarkhedkar S. Incidence, clinical features, and outcomes of transient tachypnea of the newborn at a tertiary care center in western India. *Cureus* 2022;14:e23939.
24. Hogden L, Munger K, Duffek S. Neonatal respiratory distress. *SD Med* 2021;74:28-35.
25. Correia C, Rocha G, Flor-de-Lima F, Guimarães H: Respiratory morbidity in late preterm infants. *Minerva Pediatr* 2018;70:345-54.
26. Brown HK, Speechley KN, Macnab J, Natale R, Campbell MK. Neonatal morbidity associated with late preterm and early term birth: the roles of gestational age and biological determinants of preterm birth. *Int J Epidemiol* 2014;43:802-14.
27. Aynalem YA, Mekonen H, Akalu TY, et al. Incidence of respiratory distress and its predictors among neonates admitted to the neonatal intensive care unit, Black Lion Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS ONE* 2020;15:e0235544.
28. Anadkat JS, Kuzniewicz MW, Chaudhari BP, Cole FS, Hamvas A. Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *J Perinatol* 2012;32:780-5.
29. Hamdoon GW. Risk factors for development of transient tachypnea of newborns. *Ann Coll Med Mosul* 2018;40:15-9.
30. Carey MA, Card JW, Voltz JW, Germolec DR, Korach KS, Zeldin DC. The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L272-8.
31. Carey MA, Card JW, Voltz JW, et al. It's all about sex: male-female differences in lung development and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:308-13.
32. Bricelj K, Tul N, Lucovnik M, et al. Neonatal respiratory morbidity in late-preterm births in pregnancies with and without gestational diabetes mellitus. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2017;30:377-9.
33. Riskin A, Itzhaki O, Bader D, Iofe A, Toropine A, Riskin-Mashiah S. Perinatal outcomes in infants of mothers with diabetes in pregnancy. *Isr Med Assoc J* 2020;22:569-75.
34. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ Clinical Research* 2008;336:85-7.

35. De Luca R, Boulvain M, Irion O, Berner M, Pfister RE. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. *Pediatrics* 2009;123:e1064-71.
36. Karlstrom A, Lindgren H, Hildingsson I. Maternal and infant outcome after caesarean section without recorded medical indication: findings from a Swedish case-control study. *BJOG* 2013;120:479-86.
37. Baumert M, Fiala M, Walencka Z, Paprotny M, Sypniewska K. Cesarean delivery and respiratory distress in late preterm and term infants. *Cent Eur J Med* 2012;7:230-4.
38. Signore C, Klebanoff M. Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery. *Clin Perinatol* 2008;35:361-71.
39. ACOG committee opinion no. 761 summary: cesarean delivery on maternal request. *Obstet Gynecol* 2019;133:226-7.
40. Uslu S, Zubarioglu U, Bulbul A. Early respiratory outcomes of late preterm infants. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2017;51:184-90.
41. Dani C, Reali MF, Bertini G, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. *Italian Group of Neonatal Pneumology. Eur Respir J* 1999;14:155-9.
42. Cheng YK-Y, Lao TT. Fetal and maternal complications in macrosomic pregnancies. *Research and Reports in Neonatology* 2014;4:65-70.
43. Said AS, Manji KP. Risk factors and outcomes of fetal macrosomia in a tertiary centre in Tanzania: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:243.

Incidence and Factors Related to Respiratory Distress of Newborn in Secondary Care Hospital

Nopphasorn Promwong

ABSTRACT

Background: Respiratory distress (RD) is a common problem in newborns, including in term and preterm newborn infants. There are many factors that can increase risk of RD; therefore identification of the risks, early recognition and proper management are crucial.

Objective: to determine incidence and factors related to respiratory distress of newborns. Study design: Case-Control Study.

Methods & Materials: This study was carried out during January 2017 and December 2021 in Phonthong Hospital that provides secondary care in the area. 483 records of newborn infants were categorized as case (newborns with respiratory distress) and control (normal newborns). Data were analyzed in descriptive and analytical statistics including Chi-square, logistic regression analysis, odds ratio and 95% CI.

Result: In total, 5,850 live born babies were delivered at this hospital over the period of 5 years. The overall incidence of RD was 2.75% (161 cases) and 49.7% (80 cases) were early term while 18% (29 cases) were preterm neonates. Transient tachypnea of the newborns (TTN) was found to be the most common cause of RD (87.6%). The significant factors that increase risk of RD were male neonates (Adjusted OR 1.87; 95%CI 1.17,2.97), gestational and pre-gestational diabetes mellitus mothers (Adjusted OR 2.24; 95%CI 1.01,4.97), cesarean section delivery (Adjusted OR 1.87; 95%CI 1.13,3.11), vacuum extraction and breech assisted delivery (Adjusted OR 12.99; 95%CI 4.55,37.07), preterm babies (Adjusted OR 8.32; 95%CI 3.08,22.47), large for gestation age (Adjusted OR 7.48; 95%CI 2.23,25.17), babies with low Apgar scores (p-value <0.001) and neonatal length of stay more than 3 days (Adjusted OR 5.98; 95%CI 3.15,11.34).

Conclusion: There are many factors related to RD of newborns. Therefore, close monitoring in high risk infants is significant. To reduce risk and morbidity, optimal antenatal care (ANC) and childbirth care for pregnant women are the key point to achieve this goal.

Keywords: Respiratory distress, Transient tachypnea of the newborn, newborn, risk factor

ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็ก โดยใช้สูตรมาตรฐานของประเทศไทย ThaiPOG 2006 และ ThaiPOG 2014 ในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา

อังคณา วินัยชาติศักดิ์

บทคัดย่อ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็ก การรักษาในประเทศไทยใช้สูตรมาตรฐานจัดทำโดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทยตั้งแต่ปี 2549

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสต์ในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา โดยใช้สูตรมาตรฐาน 2 ช่วงเวลา

วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ และรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา โดยแบ่งการรักษาเป็น 2 ช่วง ช่วงแรก 1 มกราคม 2553 ถึง 31 สิงหาคม 2556 รักษาโดยใช้ ThaiPOG 2006 ช่วงที่ 2 ตั้งแต่ 1 กันยายน 2556 ถึง 31 ธันวาคม 2561 รักษาโดยใช้ ThaiPOG 2014 รายงานอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคโดยใช้ Kaplan Meier curves

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งหมด 265 ราย พบเพศชายมากกว่าเพศหญิง (1.5:1) ส่วนใหญ่มีอายุ 1-5 ปี (ร้อยละ 44.5) และเป็นชนิด pre-B cell (ร้อยละ 63.4) โดยช่วงแรกมีผู้ป่วยจำนวน 130 ราย ช่วงหลังมีผู้ป่วย 135 ราย อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ของผู้ป่วยทั้งหมด, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 เท่ากับ ร้อยละ 68.0, 66.4, 70.3 ตามลำดับ อัตราการปลอดโรค 5 ปี ของผู้ป่วยทั้งหมด, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 เท่ากับร้อยละ 73.4, 68.2, 79.9 ตามลำดับ มีอัตราการกลับเป็นซ้ำทั้งหมด, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 ร้อยละ 22.3, 29.2, 15.6 ตามลำดับ ($p=0.008$)

สรุป: ผลการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมาอยู่ในเกณฑ์ดี และสูตรยา ThaiPOG 2014 มีแนวโน้มทำให้อัตราการรอดชีวิต อัตราการปลอดโรคดีขึ้นและอัตราการกลับเป็นซ้ำลดลง

คำสำคัญ: มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ ผลการรักษา อัตราการรอดชีวิต

บทนำ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ชนิดลิมโฟบลาสต์ (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็ก โดยพบได้ประมาณร้อยละ 30 ของมะเร็งในเด็ก พบผู้ป่วยรายใหม่ในประเทศไทยประมาณ 6000 รายต่อปี ในประเทศไทยจากการสำรวจในปี พ.ศ. 2546-2548 พบมะเร็งเม็ดเลือดขาวจำนวน 700 รายต่อปี พบเป็นชนิดลิมโฟบลาสต์ (ALL) 500 รายต่อปี¹ ซึ่งการรักษาในประเทศไทยมีการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานของประเทศไทย (Thai POG protocol) จัดทำโดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย และสามารถให้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าได้ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 (ThaiPOG 2006) พบว่าผู้ป่วย ALL มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 67.2² พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษา ได้แก่ สถานพยาบาล เศรษฐฐานะ และความร่วมมือในการรักษา² และมีการปรับสูตรยาเคมีบำบัดอีกครั้ง ในปี พ.ศ. 2557 (ThaiPOG 2014) โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ standard, high และ very high risk และแบ่งตามชนิดของผู้ป่วย Philadelphia chromosome positive และกลุ่ม infant โรงพยาบาลมหาราชธานี เป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ มีผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็งเด็ก ดูแลผู้ป่วยระดับตติยภูมิ รับผู้ป่วยเด็กในเขตสุขภาพที่ 9 ครอบคลุมจังหวัดนครราชสีมา ชัยภูมิ สุรินทร์ บุรีรัมย์ และได้ใช้สูตรยามาตรฐานดังกล่าวของชมรมโรคมะเร็งในเด็กทั้งสองช่วงเวลา แต่ยังไม่มีการประเมินผลการรักษาภายหลังการให้ยาสูตรดังกล่าว ดังนั้นจึงทำการวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิต การกลับเป็นซ้ำ สาเหตุการเสียชีวิต ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็ก รักษาด้วยสูตรมาตรฐานของประเทศ สองช่วงเวลาในโรงพยาบาลมหาราชธานี

วิธีการศึกษา (Material and methods)

เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) จากเวชระเบียนผู้ป่วย

อายุน้อยกว่า 15 ปี ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (ALL) และเข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยเด็กโรงพยาบาลมหาราชธานี นครราชสีมา โดยช่วงแรกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ 1 มกราคม 2553-31 สิงหาคม 2556 รักษาโดยใช้ ThaiPOG 2006 แบ่งกลุ่มการรักษาเป็น standard risk และ high risk ช่วงที่สอง ตั้งแต่ 1 กันยายน 2557- 31 ธันวาคม 2561 รักษาโดยใช้ ThaiPOG 2014 แบ่งกลุ่มการรักษาเป็น standard risk, high risk, very high risk, Philadelphia positive และ infant ติดตามการรักษาจนถึง 31 ธันวาคม 2563 โดยมีข้อแตกต่างที่สำคัญดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อแตกต่างสำคัญระหว่าง ThaiPOG 2006 และ ThaiPOG 2014

ALL risk group	topic	ThaiPOG 2006	ThaiPOG 2014
Standard risk	Patients eligibility	initial WBC < 50,000/mm ³ age between 1-10 years old	Precursor B-cell with Initial Wbc < 50,000/mm ³ Age between 1-9 years old
	induction	Prednisolone 20mg/m ² /dose x 28 day Doxorubicin 25mg/m ² x 2 dose weekly L-asparaginase 10000u/m ² x 6 dose start at day8	Prednisolone 30mg/m ² /dose x 28 day No doxorubicin L-asparaginase 10000 u/2 x 6 dose start at day 4
	CNS prophylaxis	HDMTX 1.5 g/m ² x 4 cycle	HDMTX 2.5 g/m ² x 4 cycle
High risk	Patients eligibility	Initial WBC > 50,000/mm ³ Age > 10 yr or < 1 yr T-cell characteristic CNS disease at diagnosis Testicular involvement at diagnosis NHL: T-cell or lymphoblastic type, stage III/IV	Precursor B-cell with Initial WBC > 50,000/mm ³ Age 10-13 years old Testicular disease Steroid pretreatment Previous SR-ALL with day 29 BM MRD ≥ 0.01% T-cell ALL
	induction	Prednisolone 20mg/m ² /dose x 28 day Start L-asparaginase at day 8 x 6 dose	Prednisolone 30mg/m ² /dose x 28 day Start L-asparaginase at day 4 x 6 dose
	Consolidation	12 wk with HDMTX 1.5 g/m ² x 4 cycle	8 weeks with Ara-c 75 mg/m ²
	CNS prophylaxis	CNS prophylaxis Cranial radiation 1800cGy in 10-12 fractions)	CNS prophylaxis HDMTX 5 g/m ² x 4 cycle

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

งานวิจัยนี้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
ในมนุษย์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏสกลนคร เลขที่
008/2021 เมื่อวันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564

สถิติที่ใช้ในการศึกษา

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเชิงพรรณนา โดยนำเสนอ
ข้อมูลเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
มัธยฐาน และพิสัยควอไทล์ การวิเคราะห์อัตราการ
รอดชีวิต ใช้ Survival analysis โดย Kaplan Meier method
ใช้โปรแกรม Stata/SE version 14.0 ค่า P-value คำนวณ
โดยใช้ Two-sample Wilcoxon rank-sum test โดยค่า
P-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

ในการศึกษาครั้งนี้ มีผู้ป่วยเด็กได้รับการวินิจฉัย
เป็น ALL ทั้งหมด 265 ราย พบในช่วงแรก 130 ราย
ช่วงที่สอง 135 ราย พบเพศชายมากกว่าเพศหญิง (1.5:1)
ช่วงอายุ 1-5 ปี พบมากที่สุด ร้อยละ 44.5 ส่วนใหญ่มี
เม็ดเลือดขาวแรกรับน้อยกว่า $50 \times 10^9/\text{L}$ ร้อยละ 72.8 มี
เม็ดเลือดขาวสูงมากกว่า $100 \times 10^9/\text{L}$ (hyperleukocytosis)
ร้อยละ 17.7 (ตารางที่ 2)

เมื่อจำแนกตามช่วงเวลาพบว่าในช่วงแรกมีผู้ป่วย
เด็กโรค ALL จำนวน 130 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย
(ร้อยละ 55.4) อายุ 1-5 ปีมากที่สุด (จำนวน 58 ราย,
ร้อยละ 44.6) ค่ามัธยฐานของอายุคือ 5.1 ปี (พิสัยควอไทล์
0.5-14.9) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเม็ดเลือดขาวแรกรับ น้อยกว่า
 $50 \times 10^9/\text{L}$ คิดเป็นร้อยละ 70 มีภาวะ hyperleukocytosis
ร้อยละ 17.7 ค่ามัธยฐานเม็ดเลือดขาวแรกรับเท่ากับ 11.9
 $\times 10^9/\text{L}$ (พิสัยควอไทล์ 1.0-388 $\times 10^9/\text{L}$) มีการส่งตรวจ
พิเศษ flow cytometry และ/หรือ bone marrow biopsy
เพื่อยืนยันชนิดของเม็ดเลือดขาวได้เพียงร้อยละ 44.6 พบ
เป็นชนิด B cell ร้อยละ 37.7 (ตารางที่ 2)

ในช่วงหลังของการศึกษา มีผู้ป่วยเด็กโรค ALL
จำนวน 135 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 63.0)

มีอายุช่วง 1-5 ปี จำนวน 60 ราย (ร้อยละ 44.4) ค่า
มัธยฐานของอายุคือ 5.2 ปี (พิสัยควอไทล์ 0.2-14.9) ผู้ป่วย
ส่วนใหญ่มีเม็ดเลือดขาวแรกรับน้อยกว่า $50 \times 10^9/\text{L}$ คิด
เป็นร้อยละ 75.6 พบมีภาวะ hyperleukocytosis ร้อยละ
17.8 ค่ามัธยฐานเม็ดเลือดขาวแรกรับเท่ากับ $12.5 \times 10^9/\text{L}$
(พิสัยควอไทล์ 1.1- 404 $\times 10^9/\text{L}$) มีการส่งตรวจพิเศษ
flow cytometry และ/หรือ bone marrow biopsy ได้
ร้อยละ 95.6 พบว่าส่วนใหญ่เป็นชนิด pre-B cell ร้อยละ
88.2 มีผู้ป่วย 6 รายที่ไม่ได้ตรวจจำแนกชนิด B หรือ T-cell
ได้รับการแบ่ง risk group ตามอายุ และเม็ดเลือดขาว
เริ่มต้น ตรวจพบ Philadelphia chromosome t(9;22) 3 ราย
จากการตรวจโครโมโซมเทคนิคทั่วไป (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไป

	ทั้งหมด N=265 (%)	ช่วงแรก ThaiPOG 2006 N=130 (%)	ช่วงหลัง ThaiPOG 2014 N=135 (%)
เพศ			
ชาย	157 (59.2)	72 (55.4)	85 (63.0)
หญิง	108 (40.8)	58 (44.6)	50 (37.0)
Age			
Median (yr)	5.1	5.1	5.2
<1 ปี	8 (3.0)	5 (3.9)	3 (2.2)
1-5 ปี	118 (44.5)	58 (44.6)	60 (44.4)
>5-10 ปี	81 (30.6)	38 (29.6)	43 (31.9)
>10 ปี	58 (21.9)	29 (29.3)	29 (21.5)
Wbc			
Median ($\times 10^9/\text{L}$)		11.9	12.5
< $50 \times 10^9/\text{L}$	193 (72.8)	91 (70)	102 (75.6)
50-99 $\times 10^9/\text{L}$	25 (9.5)	16 (12.3)	9 (6.6)
>100 $\times 10^9/\text{L}$	47 (17.7)	23 (17.7)	24 (17.8)
Subtype			
B-cell	168 (63.4)	49 (37.7)	119 (88.2)
T-cell	19 (7.2)	9 (6.9)	10 (7.4)
undetermined	78 (29.4)	72 (55.4)	6 (4.4)
Risk group			
Standard risk	138 (52.1)	72 (55.4)	66 (49)
High risk	108 (40.8)	58 (44.6)	50 (37.0)
Very high risk	13 (4.9)	-	13 (9.6)
Philadelphia positive	3 (1.1)	-	3 (2.2)
Infant	3 (1.1)	-	3 (2.2)

ผลการรักษา

ผู้ป่วยทั้งหมดมีอัตราการชักนำให้โรคสงบ
(remission rate) ร้อยละ 97.7 (ร้อยละ 96.9 ในช่วงแรก
และร้อยละ 98.5 ในช่วงหลัง) มีการเสียชีวิตขณะชักนำ

ให้โรคสงบ ร้อยละ 3.7 และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 22.3 โดยพบที่ไขกระดูกมากที่สุด รองมาคือในสมอง

ในช่วงแรกรักษาด้วย ThaiPOG 2006 มีผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม standard risk จำนวน 72 ราย (ร้อยละ 55.4) และ high risk จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 44.6) (ตารางที่ 1) มีอัตราการเสียชีวิตขณะชักนำให้โรคสงบ (death during induction period) ร้อยละ 1.5 ซึ่งมีสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด คือ febrile neutropenia พบอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 29.2 โดยพบการกลับเป็นซ้ำที่ไขกระดูกมากที่สุด รองมาคือในสมอง (ตารางที่ 3)

ในช่วงหลังรักษาด้วย ThaiPOG 2014 มีผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม standard risk จำนวน 66 ราย (ร้อยละ 49) รองมาคือ high risk จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 37.0) (ตารางที่ 1) ตรวจ minimal residual disease (MRD) positive ($>0.01\%$) หลังจบ induction ร้อยละ 10.9 ทำให้มีการปรับเปลี่ยนสูตรยาหลัง induction จำนวน 20 ราย โดยเป็นผู้ป่วย standard risk 9 ราย ปรับไปปรับยาเคมีบำบัดสูตร high risk หลังจบ induction และมีผู้ป่วย high risk จำนวน 11 ราย ปรับไปปรับยาสูตร very high risk หลังจบ induction เนื่องจาก MRD positive มีอัตราการเสียชีวิตขณะชักนำให้โรคสงบ (death during induction period) ร้อยละ 5.9 มากกว่าช่วงแรกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมีสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด คือ febrile neutropenia พบอัตราการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 15.6 ต่ำกว่าช่วงแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.008$) โดยพบเป็นซ้ำที่ไขกระดูกมากที่สุด รองมาคือที่สมอง (ตารางที่ 3)

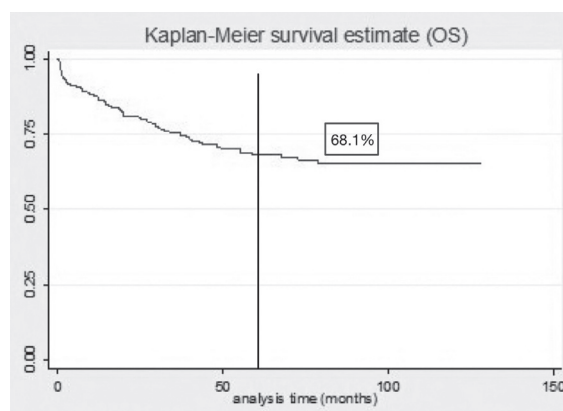
ตารางที่ 3 ผลของการรักษา

	ทั้งหมด N=265 (%)	ช่วงแรก ThaiPOG 2006 N=130 (%)	ช่วง หลัง ThaiPOG 2014 N=135 (%)	P-value
Remission rate	259 (97.7)	126 (96.9)	133 (98.5)	
MRD positive ($>0.01\%$) at the end of induction	NA	NA	20/129 (15.5)	
Death during induction	10 (3.7)	2 (1.5)	8 (5.9)	1.03
Relapse	59 (22.3)	38 (29.2)	21 (15.6)	0.008
Site: BM	43	28	15	
CNS	10	7	3	
BM and CNS	5	2	3	
BM and testis	1	1	0	

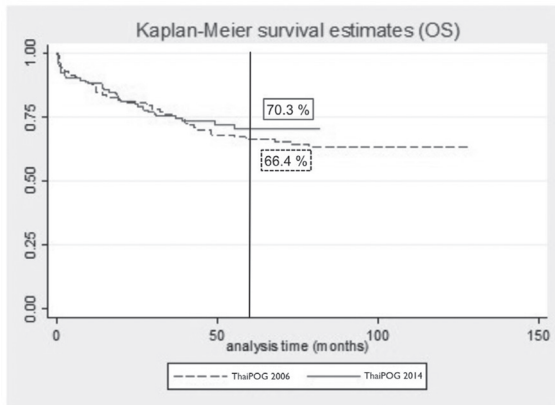
MRD= minimal residual disease, BM = bone marrow, CNS = central nervous system

อัตราการรอดชีวิต

อัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วยตลอดทั้งสองช่วงเวลาเท่ากับร้อยละ 68.1 (รูปที่ 1) เมื่อจำแนกตามช่วงเวลาของการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ของผู้ป่วยที่ใช้ ThaiPOG 2014 เท่ากับร้อยละ 70.3 ดีกว่าผู้ป่วยที่ใช้ ThaiPOG 2006 ร้อยละ 66.4 (รูปที่ 2)

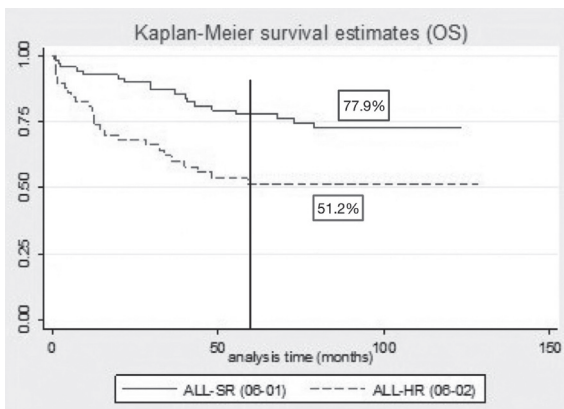


รูปที่ 1 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมด

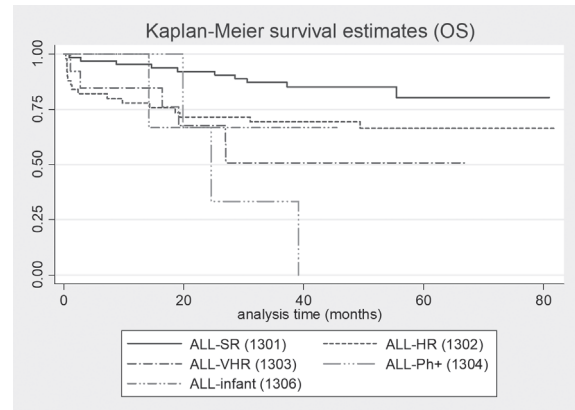


รูปที่ 2 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจำแนกตามช่วงเวลาการศึกษา

อัตราการรอดชีวิตเมื่อจำแนกตาม risk group ของผู้ป่วย พบว่า ThaiPOG 2006 มีอัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วย standard risk และ high risk เท่ากับร้อยละ 77.9 และร้อยละ 51.2 ตามลำดับ (รูปที่ 3) ส่วน ThaiPOG 2014 มีอัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วย standard risk, high risk, very high risk เท่ากับร้อยละ 80.4, 66.5, 50.8 ตามลำดับ (รูปที่ 4)



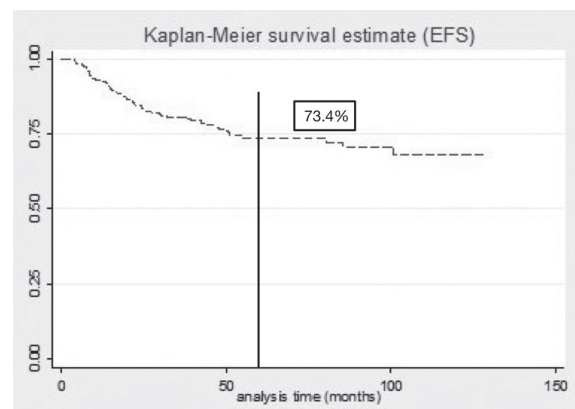
รูปที่ 3 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยช่วงแรกแบ่งตาม risk group ของผู้ป่วย



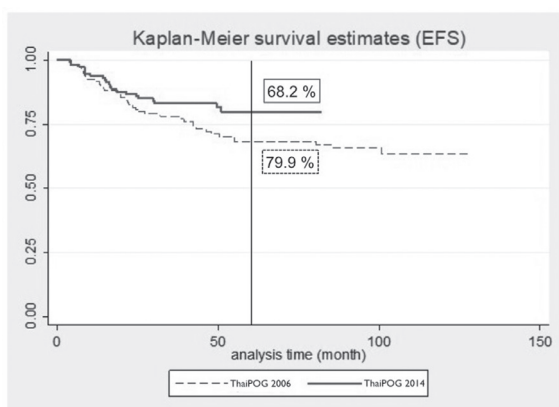
รูปที่ 4 อัตราการรอดชีวิตผู้ป่วยช่วงหลัง จำแนกตาม risk group ของผู้ป่วย

อัตราการปลอดโรค

อัตราการปลอดโรค 5 ปีของผู้ป่วยทั้งหมด เท่ากับร้อยละ 73.4 (รูปที่ 5) โดยช่วง ThaiPOG 2014 มีอัตราการปลอดโรค 5 ปี เท่ากับร้อยละ 79.9 ดีกว่าช่วง ThaiPOG 2006 ที่มีอัตราการปลอดโรคเท่ากับร้อยละ 68.2 (รูปที่ 6)



รูปที่ 5 อัตราการปลอดโรคของผู้ป่วยทั้งหมด



รูปที่ 6 อัตราการปลอดโรค จำแนกตามช่วงเวลา

วิจารณ์ผล

ในการศึกษาครั้งนี้ พบผู้ป่วยเด็ก ALL ทั้งหมด 265 ราย คิดเป็นผู้ป่วยรายใหม่เฉลี่ย 27 ราย ต่อปี เป็นสัดส่วนร้อยละ 5.4 ของผู้ป่วยเด็ก ALL ทั้งหมดของประเทศไทย¹ พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (1.5:1) ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของอายุ 5.1 ปี ส่วนใหญ่มีเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า $50 \times 10^9/\text{L}$ และพบผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperleukocytosis ร้อยละ 17.7

ในช่วงแรกของการศึกษา โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมายังมีข้อจำกัดในการส่งตรวจเพื่อจำแนกชนิดของ ALL โดยส่งตรวจพิเศษได้เพียงร้อยละ 44.6 แต่สามารถส่งตรวจได้มากขึ้นและครอบคลุมถึงร้อยละ 95.6 ในช่วงหลังของการศึกษา โดยส่วนใหญ่เป็นชนิด pre-B cell ร้อยละ 88.2 ซึ่งตรงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบชนิด pre-B cell มากกว่า T-cell เมื่อจำแนกตาม risk group ของผู้ป่วย พบว่ามีผู้ป่วย standard risk มากกว่า high risk group (ร้อยละ 52.1 เทียบกับร้อยละ 40.8)

ผลการรักษาพบว่า มีอัตราการชักนำให้โรคสงบ (remission rate) ของผู้ป่วยทั้งหมดร้อยละ 97.7 โดยช่วงแรกที่รักษาด้วย ThaiPOG 2006 มี remission rate ร้อยละ 96.9 และดีขึ้นในช่วงหลังที่รักษาด้วย ThaiPOG 2014 มี remission rate ถึงร้อยละ 98.5 แต่ตรวจพบ MRD positive ร้อยละ 10.9 ซึ่งทำให้มีการปรับเปลี่ยนสูตรยาภายหลังทราบผล MRD ส่วนการเสียชีวิตในช่วงการชักนำให้โรคสงบ (death in induction period) พบร้อยละ 3.7 ซึ่ง

สาเหตุการเสียชีวิตในช่วง induction ทั้งหมดเกิดจาก febrile neutropenia โดยในช่วงแรกของการศึกษาพบร้อยละ 1.5 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ Seksan P และคณะ ในปี 2015 ที่พบร้อยละ 4.5² (ในสูตรยาเดียวกัน) แต่ภายหลังการเปลี่ยนสูตรยาเป็น ThaiPOG 2014 มีการปรับขนาดยาสเตียรอยด์ในช่วงชักนำให้โรคสงบให้สูงขึ้น พบมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5.2 (พบมากในปี 2558 และ 2559) ซึ่งทางโรงพยาบาลได้มีการปรับมาตรการการดูแลผู้ป่วยช่วง induction มากขึ้น ทำให้อัตราการเสียชีวิตลดลงอย่างชัดเจนในปี 2560 เป็นต้นมา

ตลอดช่วงการศึกษาพบอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 22.3 โดย ThaiPOG 2006 มีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 29.2 เมื่อเทียบกับ ThaiPOG 2014 ที่พบร้อยละ 15.6 ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.008$) ซึ่งน่าจะเกิดจากในช่วงหลังของการศึกษามีการนำ minimal residual disease (MRD) มาใช้อย่างครอบคลุมมากขึ้นในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ทำให้มีการปรับการรักษาตาม MRD ที่พบหลังจบ induction phase ทำให้อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคลดลงอย่างชัดเจนในช่วงหลังของการศึกษา นอกจากนี้มีปรับเปลี่ยนการรักษาที่ชัดเจน ใน ThaiPOG2014 อีกประการคือ การป้องกันการเป็นซ้ำที่สมอง (CNS prophylaxis) โดยใน high risk group เปลี่ยนจากการฉายรังสีที่ศีรษะใน ThaiPOG 2006 เป็นการให้ยา methotrexate ขนาดสูง 5 กรัม/ม² และกลุ่ม standard risk ให้ยา methotrexate ขนาด 2.5 กรัม/ม² แทน 1.5 กรัม/ม² ที่เคยให้ใน ThaiPOG 2006 ซึ่งถือเป็นความท้าทายของโรงพยาบาลศูนย์ของกระทรวงสาธารณสุขที่รับดูแลเนื่องจากการให้ยาที่มีความเข้มข้นสูงขึ้น โดยไม่สามารถวัดระดับยา methotrexate ได้ แต่อย่างไรก็ตามทางชมรมโรคมะเร็งในเด็กได้วางแนวทางการให้การดูแลขณะให้ยา methotrexate ขนาดสูง ในสถานที่ที่มีข้อจำกัดดังกล่าว ทำให้สามารถดูแลผู้ป่วยได้ดีในช่วงให้ยา methotrexate ขนาดสูงโดยไม่มีความแทรกซ้อนที่รุนแรง และพบการเป็นซ้ำที่สมองลดลงจาก 7 ราย เป็น 3 ราย ดังนั้นการให้ยา methotrexate ขนาดสูงสามารถทดแทนการฉายรังสีที่ศีรษะได้และมีความปลอดภัยในการใช้ในโรงพยาบาลของกระทรวงสาธารณสุข

เมื่อศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดชีวิต พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรค ALL ในประเทศพัฒนาแล้ว สูงขึ้นจากร้อยละ 60 เป็น ร้อยละ 90³⁻⁷ แต่ในประเทศไทยช่วงปี 2538-2552 ก่อนการใช้สูตรมาตรฐานของประเทศที่มีอัตราการรอดชีวิต ร้อยละ 51-59^{2,8} ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 เป็นต้นมา ทางชมรมโรคมะเร็งในเด็ก ได้ทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก และสามารถใช้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าได้ ทำให้โรงพยาบาลต่างจังหวัด ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สิทธิดังกล่าวสามารถเข้าถึงการบริการได้ครอบคลุม และมีมาตรฐานเดียวกันจากการศึกษาของ Seksan P และคณะ⁷ ที่ศึกษา 12 สถาบันของประเทศไทย แบ่งระดับสถานพยาบาลเป็น 4 ระดับ ได้แก่ 1) โรงเรียนแพทย์ในกรุงเทพมหานคร 2) โรงเรียนแพทย์ภูมิภาค 3) โรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร และ 4) โรงพยาบาลต่างจังหวัด พบอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของประเทศเท่ากับร้อยละ 67.2 และเมื่อแบ่งตามสถานพยาบาลพบว่าอัตราการปลอดโรค 5 ปี กลุ่ม 1,2,3,4 เท่ากับร้อยละ 70,53.4,69.6 และ 49.5 ตามลำดับ

ในการศึกษานี้ช่วงแรกที่ใช้ ThaiPOG 2006 ของโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา พบว่ามีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 66.35 อัตราการปลอดโรค 5 ปี ร้อยละ 68.2 ซึ่งใกล้เคียงโรงเรียนแพทย์ และเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในช่วงแรกที่ใช้สูตรยา ThaiPOG 2006 เทียบกับช่วงหลังที่ใช้สูตรยา ThaiPOG 2014 พบว่าการรักษาสูตรยา ThaiPOG 2014 มีอัตราการรอดชีวิตดีขึ้นจากร้อยละ 66.35 เป็น ร้อยละ 70.29 ซึ่งดีกว่าการศึกษาอื่น ในประเทศไทย^{9,10,20} (ตารางที่ 3) และอัตราการปลอดโรค 5 ปีดีขึ้น จากร้อยละ 66.4 เป็นร้อยละ 79.9 สาเหตุสำคัญน่าจะมาจากการวินิจฉัยและแบ่งกลุ่มการรักษาที่ถูกต้องมากขึ้น เนื่องจากมีการส่งตรวจ flow cytometry ได้ครอบคลุมมากขึ้น ถึง ร้อยละ 95.6 ซึ่งในอดีตที่ไม่ได้ส่งตรวจครอบคลุม อาจมีผู้ป่วยบางส่วนที่เป็น AML แต่การดูด้วยรูปร่างเพียงอย่างเดียววินิจฉัยเป็น ALL ซึ่งอาจทำให้มีผลการรักษาที่ไม่ดี นอกจากนี้การพัฒนาคิดตามผลไขกระดูกหลังจบ induction ด้วยการตรวจ MRD ทำให้มีการปรับการรักษาอย่างเหมาะสม เป็นอีกปัจจัยที่ทำให้ผล

การรักษาดีขึ้นในช่วงหลัง และจากการวิเคราะห์สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สำคัญคือ febrile neutropenia จึงมีการพัฒนาแนวทางการรักษาภาวะ febrile neutropenia และมีการปรับเปลี่ยนอย่างเหมาะสมเป็นระยะ นอกจากนี้ทางโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมาได้มีการพัฒนาจนมีหอผู้ป่วยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำดูแลผู้ป่วยมะเร็งเด็กโดยทีมแพทย์และกุมารแพทย์โรคเลือด และมีทีมสหสาขาวิชาชีพที่เข้มแข็ง ได้แก่พยาบาลที่มีความชำนาญในการให้ยาเคมีบำบัด เภสัชกรที่ผสมยาเคมีบำบัด และกำกับการใช้ยาในหอผู้ป่วย ทำให้การดูแลขณะให้ยาเคมีบำบัดทำได้อย่างเป็นระบบ และดูแลภาวะแทรกซ้อนได้รวดเร็วขึ้น และยังมีทีมแพทย์สหสาขาร่วมดูแลเมื่อผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งหมดนี้จึงทำให้ผลการรักษาในช่วงหลังดีขึ้น

ตารางที่ 4 สรุปผลการรักษาในการศึกษาอื่นๆ

Study	treatment	Overall survival	Event free survival
Howard SC et al ¹¹ , 2004	Various, St Jude Total XI and St Jude Total XIII protocol (N=275)		1 st period 5-yr EFS =32% 2 nd period 5-yr EFS = 47% 3 rd period 5-yr EFS = 63%
Michael ET et al ¹² , 2008	-	10-yr OS = 73%	10-yr EFS = 62%
Hussein H et al ¹⁸ , 2010	-		5-yr EFS = 75.3%
Cool J ¹³ , 2012		5-yr OS = 90.4 %	
Surapolchai P et al ¹⁴ , 2012	Ramathibodi protocol Modified SJCRH (N=176)		1 st period 5-yr EFS = 83% 2 nd period 5-yr EFS = 88%
*Tharnprisan P et al ¹⁵ , 2013	ThaiPOG 2006 (N=103)		5-yr EFS = 64.1%
*Wiangnon S et al ⁸ , 2014	-	5-yr OS = 51%	
*Kanjapongkul S et al ¹⁶ , 2014	ThaiPOG 2006 (N=66)	OS= 83.5%	EFS = 72.5%
*Seksan P et al ² , 2015	ThaiPOG 2006 (N=486)		Medical school in Bangkok 5-yr EFS = 70% Medical school in other area 5-yr EFS = 53.4% Hospital in Bangkok 5-yr EFS = 69.6% Provincial hospital 5-yr EFS = 49.5%
*Wongmeerit P et al ⁹ , 2016	Before 2000, 2000-2005 and ThaiPOG 2006 (N=708)	1 st period OS= 43.7% 2 nd period OS = 64.6% 3 rd period OS=69.9%	
Eric WT et al ¹⁷ , 2017	CONRAD-2 study	1 st period 5-yr OS = 86% 2 nd period 5-yr OS= 88%	
*Walaithip B et al ¹⁰ , 2019	ThaiPOG 2006 (N=83)	5-yr OS = 59.04%	
Meirizkia A, et al ¹⁹ , 2021	-	3-yr OS of ALL-2006 = 33% 3-yr OS of ALL-2014=41.7%	
*Seraneeyanon L, et al ²⁰ , 2021	ThaiPOG 2008 (N=35)	5-yr OS of ALL =66.7%	

Study	treatment	Overall survival	Event free survival
*This study, 2022	ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014	ThaiPOG 2006 5-yr OS =68.2% 66.4% ThaiPOG 2014 5-yr OS = 70.3%	5-yr EFS =68.2% 5-yr EFS = 79.9%

* Thailand

สรุปและข้อเสนอแนะ

ผลการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก ชนิด ALL ในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา โดยใช้สูตรมาตรฐานของชมรมโรคมะเร็งในเด็ก ในโครงการระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า อยู่ในเกณฑ์ที่ดี โดยการปรับสูตรยาจาก ThaiPOG 2006 เป็น ThaiPOG 2014 ร่วมกับการส่งตรวจพิเศษ เช่น MRD เพื่อปรับการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย การดูแลผู้ป่วยโดยแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็งในเด็ก และการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้ออย่างรวดเร็วโดยทีมแพทย์สหสาขาจะเป็นส่วนที่เสริมทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยเด็กโรค ALL ดีขึ้น มีอัตราการรอดชีวิตดีขึ้น และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำลดลงได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายแพทย์ประวิณ ตัณฑประภา ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา ที่อนุญาตให้ทำการวิจัยนี้ ขอขอบคุณแพทย์หญิงนิศยา วิษณุโยธิน หัวหน้าหน่วยโลหิตวิทยาที่ให้คำแนะนำการทำวิจัยครั้งนี้ และคุณกัญญาลักษณ์ ณ รังษี และแพทย์หญิงพิชญ์ ฤทธอนมสิงห์ที่เป็นที่ปรึกษาด้านวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ผลงานนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากศูนย์วิจัยและพัฒนาระบบบริการโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา

เอกสารอ้างอิง

1. Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, et al. Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: Study from the Thai Pediatric Oncology Group. Asian Pacific J Cancer Prev 2011;12:2215-20.

2. Seksarn P, Wiangnon S, Veerakul G, Chotsampancharoen T, Kanjanapongkul S, Chainansamit S. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treated using the Thai National protocols. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16:4609-14.
3. Micheal ET, Harland NS, Gregory HR, et al. Leu Lymphoma.2008; 49:1142-54.
4. Cool J. Improvements in the survival of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2012;97:635.
5. Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia (UKALL 2003): a randomized controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:809-18.
6. Larsen EC, Devidas M, Chen S, et al. Dexamethasone and high-dose methotrexate improve outcome for children and young adults with high-risk B-acute lymphoblastic leukemia: A report from Children's Oncology Group study AALL0232. J Clin Oncol 2016;34:2380-8.
7. Eric WT, Kevin CW, Audrey B, David AS, Michel PC. Survival Among Children Diagnosed With Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States, by Race and Age, 2001 to 2009: Findings From the CONCORD-2 Study. Cancer.2017;123(suppl24):5178-89.
8. Wiangnon S. Veerakul G, Nuchprayoon I, et al. Childhood Cancer Incidence and Survival 2003-2005, Thailand: Study from the Thai Pediatric Oncology Group. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:7989-93.
9. Wongmeerit P, Suwanrungruang K, Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Wiangnon S. Trends in Survival of Childhood Cancers in a University Hospital, Northeast Thailand, 1993-2012. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17: 3515-9.

10. BunUatisai W, Jia-Mahasap B and Chitapanarux I. Treatment Outcomes of Acute Lymphoblastic Leukemia in both Children and adults using the Thai Pediatric Oncology Group-based protocol at Chiang Mai University hospital. *Journal of Thai Association of Radiation Oncology*;2019;25: 12-28.
11. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, et al. Establishment of a Pediatric Oncology Program and Outcomes of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Resource-Poor Area. *JAMA*. 2004;26:2471-75.
12. Micheal ET, Harland NS, Gregory HR, et al. Leu Lymphoma. 2008; 49:1142-54.
13. Cool J. Improvements in the survival of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2012;97:635.
14. Suraponchai P, Pakakasama S, Sirachainan N, et al. Comparative outcomes of Thai children with acute lymphoblastic leukemia treated with two consecutive protocols: 11-year experience. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:891-900.
15. Tharnprisan P, Khiewyoo J, Sripraya P, Wiangnon S. Relapse-free Rate with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated under the Thai National Protocol. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14:1127-30.
16. Kanjanaponkul S. Outcome of Acute Lymphoblastic Leukemia Teratment Using National Protocols at the Queen Sirikit National Institute of Child Health. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(6):1.
17. Eric WT, Kevin CW, Audrey B, David AS, Michel PC. Survival Among Children Diagnosed With Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States, by Race and Age, 2001 to 2009:Findings From the CONCORD-2 Study. *Cancer*.2017;123(sup pl24):5178-89.
18. Hussein H, Sidhom I, Naga SA, et al. Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children at the National Cancer Institute, Egypt. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:507-14.
19. Meirizkia A, Ayu DR, Indra RM, Sari DP. 3-year survival rate in acute lymphoblastic leukemia: comparison of ALL-2006 and ALL-2013 protocols. *Paediatr Indones* 2021;61:155-64.
20. Seraneeyanon L, Suwansigh S. Treatment outcome of acute lymphoblastic leukemia in children in Chiangrai Prachanukroh hospital. *Thai Ped*

Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia treated using the Thai National Protocols : ThaiPOG 2006 and ThaiPOG 2014 at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Angkana Winaichatsak

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in children. Standard National protocol by Thai Pediatric Oncology Group (ThaiPOG) was used since 2006.

Objective: To evaluate the outcome of treatment childhood ALL at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital (MNRH) using the national protocols 2 consecutive periods.

Methods: The retrospective study of newly diagnosed with ALL, who were treated at MNRH 2 consecutive period. First period is between 1 January 2010 – 31 August 2014 treated with ThaiPOG 2006 protocol. Second period between 1 September 2014- 31 December 2018 treated with ThaiPOG 2014 protocol. Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were determined by using Kaplan-Meier survival curves.

Results: Two hundred and sixty-five patients were enrolled in this study, with predominantly in male (male: female =1.5:1), age 1-5 year (44.5%) and pre B-cell (63.4%). There were 130 patients in 1st period and 135 patients in 2nd period.. The 5-year OS rate of total patients, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 were 68.0%, 66.4% and 70.3% respectively. The 5-year EFS rate of total patients, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 were 73.4%, 68.2% and 79.9% respectively. Relapse rate of total patients, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 were 22.3% ,29.2% and 15.6% respectively (p=0.008).

Conclusion: Outcome of treatment of childhood ALL at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital is good. The study shows that ThaiPOG 2014 protocol tends to improve overall survival rates, event free survival rates and decrease relapse rates.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, outcome, survival

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) ขนดยาเฉลี่ย 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) ต่างก็ไม่มีเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดการสูญเสียการได้ยิน ($p\text{-value} > 0.05$)

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 โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กเพื่อให้เกิดการเจริญเติบโตใกล้เคียงเด็กปกติ น้ำตาลไม่เปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือด ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือภาวะเหล็กเกิน ส่วนกลุ่มไม่พึ่งพาเลือด (non-transfusion dependent thalassemia) มีอาการซีดไม่มากจึงไม่จำเป็นต้องรับเลือดเป็นประจำ ในภาวะเหล็กเกิน (iron overload) ธาตุเหล็กจะไปสะสมในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย ทำให้ตับเป็นพังผืด (liver fibrosis) หัวใจล้มเหลว เหล็กสะสมในตับอ่อน ก่อให้เกิดเบาหวาน การรักษาภาวะเหล็กเกินต้องอาศัยการให้ยาขับเหล็กในประเทศไทย มี 3 ชนิด ได้แก่ ดีเฟอรัร็อกซามีน (deferroxamine:DFO) ดีเฟอริโพรน (deferiprone:DFP) และดีเฟอราซิร็อก (deferasirox:DFX) Barratt P S และคณะในปี ค.ศ. 1987¹ ทำการศึกษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับเหล็ก DFO 27 รายพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 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) และไม่พบปัจจัยเสี่ยงของการสูญเสียการได้ยินที่ชัดเจน การศึกษาของ Tartaglione และคณะ⁶ ทำการทบทวนวรรณกรรมแบบมีระบบพบว่ายังไม่มีการศึกษาใดที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการสูญเสียการได้ยินของยาขับธาตุเหล็กทั้งสามชนิดในการศึกษาเดียวกัน

โรงพยาบาลอุดรธานีเป็นสถานพยาบาลตติยภูมิเป็นแม่ข่ายระบบการรักษาโรคธาลัสซีเมียรับดูแลและรับผู้ป่วยส่งต่อจากสถานพยาบาลในศูนย์สุขภาพเขต 8 เพื่อรับการรักษาด้วยการเข้าเลือดและรับยาขับเหล็ก เติมน้ำเกลือ และมีการศึกษารวบรวมข้อมูลพื้นฐานและการสูญเสียการได้ยินของผู้ป่วยเหล่านี้มาก่อน 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

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับเหล็กทุกรายในโรงพยาบาลอุดรธานี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 15 กรกฎาคม 2565

เกณฑ์การคัดออก

ผู้ป่วยมีปัญหาโรคทางหมาก่อน เช่น หูน้ำหนวก แก้วหูอักเสบมาก่อน 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 หูน้ำหนวกแต่กำเนิด 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 ($p\text{-value} > 0.05$)

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 ($p\text{-value} > 0.05$)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ผลตรวจการได้ยินผิดปกติกับกลุ่มผู้ที่ผลตรวจปกติ

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนทางสถิติ		P-value
	กลุ่มผลการได้ยินผิดปกติ (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	1013 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) ได้รับยาขับเหล็กอย่างน้อยสองชนิด ได้รับยา 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 จากการศึกษาพบว่า 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) ผลการตรวจการได้ยินในความถี่ต่างๆ 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)	สูญเสียการได้ยินตามกลุ่มยา	
สูตรยาขับธาตุเหล็ก deferoxamine (DFO)	6 (8.33)	3 (10.71)	50%	0.185
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 (8.57%)	7 (20%)	2 (10%)	10 (28.57%)	3 (8.57%)	17 (30.35%)	7 (20%)	15 (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 จึงทำให้พบผู้ป่วยมีการสูญเสียการได้ยินจำนวนมาก ประกอบกับอัตราการตรวจการได้ยินค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 74.28) อาจสืบเนื่องจากปริมาณผู้ป่วยที่ต้องตรวจ การได้ยินด้วยเหตุอื่นมีมาก ผู้ป่วยเด็กและผู้ปกครอง ไม่ค่อยให้ความร่วมมือในการมาตรวจและอัตราค่าจ้าง ของเจ้าหน้าที่ตรวจการได้ยินมีไม่พอเพียง นอกจากนี้ การตรวจการได้ยินนั้นทำได้ล่าช้าโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 38.52 ± 26.82 เดือน หลังจากได้รับยาขับธาตุเหล็กครั้งแรก ซึ่ง แตกต่างจากคำแนะนำในการศึกษาของต่างประเทศที่ ให้ตรวจการได้ยิน 6 เดือนหลังได้รับยาและตรวจซ้ำทุก 6 เดือน^{2,3,4} หรืออย่างน้อยทุกปี¹² การศึกษานี้ใช้เกณฑ์ การสูญเสียการได้ยินตามแนวทางการวินิจฉัยการสูญเสีย การได้ยินของประเทศไทย พบจำนวนผู้ที่ตรวจการได้ยิน 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) ซึ่งเป็ นการเสียการได้ยินที่ความถี่ 8000 Hz จะตรวจพบด้วยวิธี audiogram เท่านั้น

ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยร้อยละ 73 ได้รับยา อย่างน้อยสองชนิด ซึ่งส่วนใหญ่ (ร้อยละ 66) ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาร่วมกันระหว่าง desferoxamine (DFO) และ deferiprone (DFP) แต่เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ แล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่องชนิดของยาที่ส่ง ผลต่อการได้ยิน แต่มีข้อสังเกตว่ากลุ่มที่ได้ยาเดี่ยว DFO สูญเสียการได้ยินร้อยละ 50 DFP เสียการได้ยินร้อยละ 57 และไม่พบผู้ป่วยที่ได้ยาเดี่ยว DFX เสียการได้ยิน สืบเนื่องจากแนวทางการรักษาภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วย โรคธาลัสซีเมียของสมาคมโรคโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ทำให้ผู้ป่วยที่โรงพยาบาลอุดรธานีได้รับยาหลายชนิด

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

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

ข้อเสนอแนะ

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

3. ส่งเสริมให้มีการตรวจคัดกรองการตรวจ การได้ยินที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน และหากมีความพร้อม ควรตรวจการได้ยินด้วยวิธี audiogram เพื่อส่งต่อผู้ป่วย ที่มีผลการตรวจการได้ยินผิดปกติมารับรักษาต่อไป

สรุปผลการศึกษา

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

ข้อจำกัดของงานวิจัย

1. การเลือกใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยการสูญเสีย การได้ยินในแต่ละการศึกษามีแตกต่างกันซึ่งอาจทำให้ 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 และขอบคุณเจ้าพนักงานเวชสถิติ โรงพยาบาลอุดรธานี 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 Thalassemia 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 ($p\text{-value} > 0.05$). 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 ($p\text{-value} > 0.05$).

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 ($p\text{-value} > 0.05$).

Keywords: thalassemia, iron chelation, hearing loss

ความชุกของโรคความผิดปกติทางพัฒนาการทางสมอง และพฤติกรรม ในผู้ป่วยเด็กโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์

ปราชญ์ลี ศรีบุตตะ¹, ปวีตรา คุ่มปิยะผล², ชาญยุทธ์ สุภคุณภิญโญ³, ภูมทล วิชาจารย์^{4,5}

ความเป็นมา: โรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน สามารถพบ neurodevelopmental disorders ร่วมด้วย เช่น ภาวะสติปัญญาบกพร่อง กลุ่มอาการออทิสซึมและโรคสมาธิสั้น เป็นต้น ซึ่งโรคร่วมเหล่านี้เป็น ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกของ neurodevelopmental disorders และความสัมพันธ์ระหว่างชนิด ของกลายพันธุ์กับระดับความรุนแรงปัญญาและชนิดของ neurodevelopmental disorders ในผู้ป่วยเด็ก โรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วย DMD อายุน้อยกว่า 18 ปี ที่ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยตรวจประเมินพัฒนาการ ตรวจคัดกรองปัญหาพฤติกรรม ตรวจคัดกรอง กลุ่มอาการออทิสซึม โรคสมาธิสั้น และทดสอบ IQ ทุกรายโดยนักจิตวิทยาคลินิก การวินิจฉัยทำ โดยกุมารแพทย์เฉพาะทางพัฒนาการและพฤติกรรมโดยอาศัยเกณฑ์ DSM-5 และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ ระหว่างชนิดของกลายพันธุ์กับระดับความรุนแรงปัญญาและชนิดของ neurodevelopmental disorders

ผลการศึกษา: กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 20 รายมีอายุมัธยฐาน 9.5 ปี ภาวะสติปัญญาบกพร่อง 12 ราย (60%) กลุ่มอาการออทิสซึมและโรคสมาธิสั้นอย่างละ 1 ราย โดยทั้ง 2 รายมีภาวะสติปัญญาบกพร่องร่วมด้วย แบ่งตามระดับ IQ พบว่ากลุ่ม mild ID (IQ 50-69) 7 ราย (35%), moderate ID (IQ 36-49) 5 ราย (25%), borderline IQ (IQ 70-79) 4 ราย (20%), low normal IQ (IQ 80-89) 3 ราย (15%), IQ ปกติ (IQ>90) 1 ราย โดยค่ามัธยฐานของ IQ อยู่ที่ 68.0 (62.0, 81.0) ประวัติ language delay 9 ราย (45%) gross motor delay 4 ราย (20%) และ global delay development 3 ราย (15%) ตรวจการกลายพันธุ์ด้วยเทคนิค MLPA 17 ราย มีชนิด deletion/duplication 11 ราย (64.7%) การกลายพันธุ์ชนิด deletion/duplication ไม่มีความสัมพันธ์ กับระดับ IQ และชนิดของ neurodevelopmental disorders อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ผู้ป่วย DMD พบความชุกของภาวะสติปัญญาบกพร่องได้มาก กลุ่มอาการออทิสซึมและ โรคสมาธิสั้นพบน้อย เกือบร้อยละ 50 มีประวัติ language delay การพิจารณาส่งตรวจ serum CK ใน ผู้ป่วยที่มาด้วยพัฒนาการทางภาษาล่าช้าอาจช่วยให้มีการ early diagnosis โรค DMD ชนิดของกลายพันธุ์ ของยีนยังไม่พบว่าสัมพันธ์กับ neurodevelopmental disorders ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างที่ มากขึ้น เพื่อใช้ประโยชน์ในการบอกพยากรณ์โรคและแนวทางรักษาที่เหมาะสม

¹สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

²นักจิตวิทยาคลินิกชำนาญการ สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

³อนุสาขาคณะพัฒนาการและพฤติกรรม สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

⁴อนุสาขาวงศ์ศาสตร์ สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

⁵ศูนย์ความเป็นเลิศการแพทย์แม่นยำ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

คำสำคัญ: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), Intellectual disabilities (ID), Intellectual quotient (IQ), Autistic spectrum disorder (ASD), Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

บทนำ

โรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) คือ โรคทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของกล้ามเนื้อที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนดิสโทรฟิน (Dystrophin gene, DMD) และถ่ายทอดทางพันธุกรรมผ่านทางยีนด้อยบนโครโมโซมเพศ (x-linked recessive) ซึ่งพบความชุกได้ 2.8 ต่อแสนคนในกลุ่มประชากรทั่วไป และ 20 ต่อแสนคนในกลุ่มทารกแรกเกิดมีชีพเพศชาย¹ ทำให้มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยระยะแรกของโรคผู้ป่วยจะมีอาการลุกขึ้นลำบากต้องใช้มือยัน หกล้มบ่อย ตรวจร่างกายพบ Gowers sign ให้ผลบวก น่องโต เดินจิกปลายเท้า ระดับ serum creatine kinase (CK) ของผู้ป่วยมักจะสูงกว่าปกติหลายเท่า การดำเนินโรคของผู้ป่วยจะรุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ ต่อมาจะเริ่มเดินลำบากขึ้นจนเดินไม่ได้ จำเป็นต้องใช้รถเข็นช่วยในการเคลื่อนไหว เมื่อเข้าสู่วัยรุ่นกล้ามเนื้ออ่อนแรงมากขึ้นจนไม่สามารถนั่งทรงตัว หรือยกแขนได้ จนต้องนอนติดเตียง ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือระบบหายใจล้มเหลวที่อายุ 15-20 ปี¹

โปรตีนดิสโทรฟินมีการแสดงออกบริเวณกล้ามเนื้อเป็นหลัก เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ของยีนดิสโทรฟิน ส่งผลให้มีสูญเสียหน้าที่ของโปรตีนดิสโทรฟิน จึงทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชนมีโรคหรือภาวะความผิดปกติทางพัฒนาการทางสมองและพฤติกรรม (neurodevelopmental disorders) ร่วมด้วย เช่น ภาวะสติปัญญาบกพร่อง (Intellectual Disabilities, ID) กลุ่มอาการออทิสซึม (Autistic Spectrum Disorder, ASD) โรคสมาธิสั้น (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) โรคย้ำคิดย้ำทำ (Obsessive Compulsive Disorder, OCD) และภาวะวิตกกังวล (Anxiety)² โดยความชุกของ neurodevelopmental disorders ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชนแตกต่างกันออกไปในหลาย

การศึกษา เช่น การศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ของ Hendriksen และคณะ³ พบความชุกของ ADHD ร้อยละ 11.7 และ ASD ร้อยละ 3.1 การศึกษาในประเทศแคนาดาของ Banihani และคณะ⁴ พบความชุกของ Learning disabilities ร้อยละ 44 ADHD ร้อยละ 32 ASD ร้อยละ 15 และ ID ร้อยละ 19 การศึกษาในประเทศสวิตเซอร์แลนด์ของ Wingeier และคณะ⁵ พบว่าระดับเขาวนปัญญาต่ำกว่าปกติ (IQ<90) ร้อยละ 60 และ IQ<70 ร้อยละ 24 โดย neurodevelopmental disorders ที่พบในผู้ป่วยกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน เกิดจากการที่โปรตีนดิสโทรฟินส่วนหนึ่งเป็นองค์ประกอบในโครงสร้างของระบบประสาทส่วนกลางที่เกี่ยวข้องกับ cognitive function และ emotional behavior เช่น hippocampus, amygdala, cerebellum และ sensory cortex¹³ นอกจากนี้การศึกษาก่อนหน้า ยังพบว่าในผู้ป่วย DMD มี progressive degeneration ของกล้ามเนื้อที่เหมือนกันทุกราย แต่มีลักษณะของ neurodevelopmental disorders และ cognitive impairment ที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่มีชนิดของกลายพันธุ์ที่แตกต่างกัน¹⁴ การศึกษาก่อนหน้านี้ของ Banihani และคณะเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของชนิดของโปรตีนดิสโทรฟิน (dystrophin isoforms) กับ neurodevelopmental disorders ยังไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าการสูญเสียหน้าที่ของโปรตีนดิสโทรฟิน (cumulative loss of dystrophin isoforms) สัมพันธ์กับระดับเขาวนปัญญาที่ลดลง⁴

ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของ neurodevelopmental disorders และความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของกลายพันธุ์กับระดับเขาวนปัญญาและชนิดของ neurodevelopmental disorders ในผู้ป่วยเด็กโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน ผู้วิจัยจึงมุ่งศึกษาความชุกของ neurodevelopmental disorders และความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้ป่วยเด็กโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน เพื่อนำไปสู่การวางแผนดูแลผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกของ neurodevelopmental disorders และความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของกลายพันธุ์กับระดับเชาวน์ปัญญาและชนิดของ neurodevelopmental disorders ในผู้ป่วยเด็กโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชนที่มาติดตามการรักษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2565

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า (descriptive cohort study) กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุน้อยกว่า 18 ปี ที่ได้รับวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน และมาติดตามที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2565 โดยยืนยันการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชนด้วยการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนโดยวิธี Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) หรือ muscle biopsy ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน ได้แก่ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยอายุที่เริ่มมีอาการ พัฒนาการก่อนหน้านี้อายุที่เริ่มเดิน อายุที่เริ่มพูด การเข้ารับการศึกษานในโรงเรียน การได้รับการรักษาด้วยยา สเตียรอยด์ในปัจจุบัน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum CK แรกเริ่มวินิจฉัยและการทดสอบการกลายพันธุ์ของยีนโดยวิธี MLPA

หลังจากที่อาสาสมัครลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และได้รับการประเมิน Neurodevelopmental disorders ได้แก่ กลุ่มอาการออทิสซึม โรคสมาธิสั้น โรคการเรียนรู้บกพร่อง ภาวะสติปัญญาบกพร่อง และพัฒนาการโดยรวมล่าช้า โดยใช้เครื่องมือดังต่อไปนี้

1. คัดกรองปัญหาพฤติกรรม โดยใช้แบบสอบถามพฤติกรรม PSC (Pediatric Symptom Checklist)
2. คัดกรองพัฒนาการ โดยใช้ Denver Developmental Screening Test II (DENVER II) สำหรับ

ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 6 ปี โดยตรวจคัดกรองพัฒนาการ 4 ด้าน ได้แก่ กล้ามเนื้อมัดใหญ่ กล้ามเนื้อมัดเล็ก ภาษา และการช่วยเหลือตนเอง หากผลตรวจสงสัยพัฒนาการช้า (suspect) และประเมินโดยกุมารแพทย์เฉพาะทางพัฒนาการและพฤติกรรม แล้วว่ามีพัฒนาการช้า ตั้งแต่ 2 ด้านขึ้นไป ให้การวินิจฉัย ภาวะพัฒนาการโดยรวมล่าช้า (global delayed development) ร่วมกับการตรวจคัดกรองด้วย Draw-a-Person test และ Gesell figure drawing

3. คัดกรองภาวะออทิสซึม โดยใช้แบบประเมิน Pervasive Developmental Disorders Screening Questionnaire (PDDSQ)

4. ตรวจคัดกรองโรคสมาธิสั้น โดยใช้แบบประเมิน ADHD rating scales

5. ทดสอบเชาวน์ปัญญาในผู้ป่วยทุกราย โดยใช้เครื่องมือดังต่อไปนี้

- Wechsler Intelligence Scale for Children, 5th edition (WISC-V) สำหรับอายุ 6 ปีขึ้นไป
- Wechsler Pre-school and Primary Scale of Intelligence, 4th edition (WPPSI-IV) สำหรับอายุ 2-7 ปี

โดยผู้ป่วยที่มีผลทดสอบระดับเชาวน์ปัญญา (intellectual quotient; IQ) ต่ำกว่า 70 ร่วมกับมีปัญหาด้านการปรับตัว (adaptive function) ตามเกณฑ์ของ DSM-5 ให้กุมารแพทย์เฉพาะทางพัฒนาการและพฤติกรรมประเมินเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ภาวะสติปัญญาบกพร่อง (intellectual disabilities)

การยืนยันการวินิจฉัย Neurodevelopmental disorders จะทำโดยกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอนุสาขากุมารเวชศาสตร์พัฒนาการและพฤติกรรมทุกราย ทบทวนและบันทึกข้อมูลลงใน Microsoft excel version 2020 โดยบันทึกข้อมูลสองครั้ง เป็นอิสระต่อกัน (double data entry) การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 28.0 เพื่อนำเสนอสถิติเชิงพรรณนา โดยแสดงผลเป็น จำนวน ร้อยละ ค่ากลาง พิสัยควอไทล์ และสถิติเชิงอนุมานด้วยสถิติ Student T-test, Chi-squared test, Mann-Whitney U test เพื่อเปรียบเทียบข้อมูล โดยกำหนดระดับ

นัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจริยธรรมของการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โครงการเลขที่ HE641513

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุน้อยกว่า 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน และมาติดตามที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2565 จำนวน 20 ราย จาก 17 ครอบครัว ซึ่งมี 3 คนที่เป็นพี่น้องกัน พบว่าค่าอายุมัธยฐาน 9.5 ปี (8.0, 13.7) ค่าอายุมัธยฐานที่เริ่มวินิจฉัย DMD 7 ปี (4.0, 8.0) ค่าอายุมัธยฐานที่ได้รับการประเมิน neurodevelopmental disorders 9.5 ปี (พิสัยควอไทล์ 8.0, 13.7) ค่ามัธยฐานของ serum CK 15,140 U/L (พิสัยควอไทล์ 10,159, 17,526) ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 85 ปัจจุบันไม่สามารถเดินเองได้ (Full-time wheelchair users) 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 65 ผู้ป่วยที่ยังได้ไปโรงเรียน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 มีประวัติ gross motor delay (เริ่มเดินหลังอายุ 18 เดือน) 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 มีประวัติ language delay (เริ่มพูดได้คำแรกหลังอายุ 18 เดือน) 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 45 และมีประวัติพัฒนาการโดยรวมล่าช้า (global delay development) 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 ผู้ป่วย 17 ราย จากทั้งหมด 20 ราย ได้รับการตรวจยีนด้วยเทคนิค MLPA โดยมี 11 ราย (64.7%) ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ชนิด deletion/duplication ของยีน DMD แบ่งเป็น deletion 8 ราย และ duplication 3 ราย ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย อาการแสดงทางคลินิกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และลักษณะการกลายพันธุ์ของยีนดิสโทรฟิน

Characteristic	DMD patient, n = 20
Age (years), median (IQR)	9.5 (8.0, 13.7)
Age of DMD diagnosis (years), median (IQR)	7.0 (4.0, 8.0)
Age of neurodevelopmental assessment (years), median (IQR)	9.5 (8.0, 13.7)
Serum CK at diagnosis (U/L), median (IQR)	15,140 (10159, 17,526)
Steroid treatment	17 (85%)
• Dose of steroid (mg/kg/day), median (IQR)	0.52 (0.22, 0.67)
Full-time wheelchair users	13 (65%)
Age began dependent walking (years), median (IQR)	9.0 (8.0, 10.5)
School attendance	10 (50%)
Age began walking (months), median (IQR)	15.5 (12.0, 18.0)
Age began speaking (months), median (IQR)	15.0 (12.0, 27.0)
Development delay before DMD diagnosis	10 (50%)
• Gross motor delay	4 (20%)
• Language delay	9 (45%)
• Global delay development	3 (15%)
Mutation type of DMD gene (n=17)	
• Deletion/duplication	11 (64.7%)
- Deletion	8 (47.1%)
- Duplication	3 (17.6%)
• Others	6 (35.3%)

IQR = Interquartile range

จากการตรวจวัดระดับเซาว์นปัญญาของอาสาสมัครทั้งหมด 20 ราย พบว่ามีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 67.5 (50.7, 78.2) โดยมีอาสาสมัครที่ IQ ต่ำกว่าปกติ ($IQ < 90$) ทั้งหมด 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 95 และเมื่อแบ่งแยกระดับความรุนแรงของภาวะสติปัญญาบกพร่องตามระดับเซาว์นปัญญา พบว่าภาวะสติปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (mild intellectual disability) 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 35 ภาวะสติปัญญาบกพร่องปานกลาง (moderate intellectual disability) 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 25 กลุ่ม Borderline IQ ทั้งหมด 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 กลุ่ม low normal IQ ทั้งหมด 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 และระดับเซาว์นปัญญาปกติ 1 ราย ดังแสดงในตารางในที่ 2 และเมื่อวิเคราะห์ระดับ IQ แยกตามทักษะในแต่ละด้านที่ถูกทดสอบพบว่า ทักษะด้านการคิดแก้ปัญหาอย่างมีเหตุผล (fluid reasoning) และความเข้าใจในภาษา (verbal comprehension) ต่ำ โดยมี

ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 69 (56.5, 80.5) และ 70 (52.5, 77.0) ตามลำดับ และมีทักษะด้านความจำ (working memory) สูงที่สุด โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 82.0 (55.0, 86.0) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ระดับเขาวนั้ปัญญาของอาสาสมัครทั้งหมด 20 ราย

Intelligence level	IQ	DMD patient, n = 20
Average IQ	90-109	1 (5%)
Low normal IQ	80-89	3 (15%)
Borderline IQ	70-79	4 (20%)
Mild intellectual disability	50-69	7 (35%)
Moderate intellectual disability	36-49	5 (25%)
Severe intellectual disability	20-35	0
Profound intellectual disability	<25	0

*Severity levels based on IQ categories

ตารางที่ 3 ระดับเขาวนั้ปัญญาแยกตามการทดสอบ ทักษะในแต่ละด้าน

Intelligence	median (IQR)
Full Scale IQ	67.5 (50.7, 78.2)
Verbal Comprehension	70.0 (52.5, 77.0)
Visual Spatial	75.0 (66.5, 86.0)
Fluid Reasoning	69.0 (56.5, 80.5)
Working Memory	82.0 (55.0, 86.0)
Processing Speed	77.0 (45.0, 95.0)

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของชนิดการกลายพันธุ์ของยีน DMD และระดับเขาวนั้ปัญญา พบว่ากลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีนชนิด deletion/duplication จากการตรวจโดยเทคนิค MLPA จำนวน 11 รายจากทั้งหมด 17 ราย (ร้อยละ 64.7) มีค่ามัธยฐานของระดับเขาวนั้ปัญญาอยู่ที่ 68.0 (62.0, 81.0) และเมื่อนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ชนิด deletion/duplication พบว่าชนิดของกลายพันธุ์ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับเขาวนั้ปัญญาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value 0.73) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของรูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนดิสโทรฟินและระดับเขาวนั้ปัญญา

Genotype of DMD	DMD patient, n = 17	Full-scale IQ, median (IQR)	P-value
Deletion / duplication	11	68.0 (62.0, 81.0)	0.73
No deletion / duplication	6	63.5 (44, 82.7)	

ผลการตรวจประเมิน neurodevelopmental disorders พบความชุกของภาวะสติปัญญาบกพร่อง 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 60 กลุ่มอาการออทิสซึม 1 ราย โรคสมาธิสั้น 1 ราย โดยอาสาสมัครทั้ง 2 รายมีภาวะสติปัญญาบกพร่องร่วมด้วย ดังแสดงในตารางในที่ 5

นอกจากนี้ยังไม่พบว่าชนิดของการกลายพันธุ์ deletion/duplication สัมพันธ์กับลักษณะหรือชนิดของ neurodevelopmental disorders ที่ตรวจพบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value 0.63)

ตารางที่ 5 ความชุกของ Neurodevelopmental disorders ในผู้ป่วย DMD

Neurodevelopmental disorders	DMD patient, n = 20
Intellectual disabilities	12 (60%)
Autistic spectrum disorder	1 (5%)
Attention deficit hyperactivity disorder	1 (5%)
Specific learning disorder	0

วิจารณ์ผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย DMD ร้อยละ 95 มีระดับเขาวนั้ปัญญาดำกว่าปกติ (IQ<90) และพบภาวะสติปัญญาบกพร่อง (IQ<70) มากถึงร้อยละ 60 ส่วนกลุ่มอาการออทิสซึมและโรคสมาธิสั้นนั้นพบได้น้อย เพียงร้อยละ 5 โดยผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของ full-scale IQ เท่ากับ 67.5 (50.7, 78.2) และเมื่อนำมาวิเคราะห์แยกตามระดับ IQ พบว่าส่วนใหญ่มีภาวะสติปัญญาบกพร่องเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 35 และภาวะสติปัญญาบกพร่องปานกลาง คิดเป็นร้อยละ 25 รองลงมา และมีเพียง 1 ราย ที่มีระดับเขาวนั้ปัญญากปกติ

เมื่อเปรียบเทียบ full-scale IQ ในการศึกษาเกี่ยวกับศึกษาก่อนหน้าของ Prosser และคณะ⁶ พบว่าค่าเฉลี่ย full-scale IQ เท่ากับ 87.2 โดย IQ<90 ร้อยละ 60 และ IQ<70 ร้อยละ 21 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Wingeier และคณะ⁵ พบว่าค่าเฉลี่ย full-scale IQ เท่ากับ 88 โดย IQ<90 ร้อยละ 60 และ IQ<70 ร้อยละ 24 และอีกการศึกษาของ Banihani และคณะ⁴ พบว่า IQ <70 ร้อยละ 27.1 และค่าเฉลี่ย full-scale IQ เท่ากับ 84 โดยการศึกษาดังกล่าวทั้งหมด มีอายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่าง 9-10 ปี ใกล้เคียงกับการศึกษาของผู้วิจัย โดยคาดว่าผู้ที่ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชนมี cognitive impairment และระดับ full scale IQ ที่ต่ำกว่าคนทั่วไป อาจอธิบายได้จากโปรตีนดิสโทรฟินส่วนหนึ่งมีการแสดงออกในระบบประสาทส่วนกลาง โดยแต่ละบริเวณของระบบประสาทส่วนกลางจะพบโปรตีนดิสโทรฟินแต่ละขนาด (dystrophin isoform) ที่แตกต่างกันไป เช่น Dp427 isoform เป็นโปรตีนขนาดใหญ่ที่สุด พบในสมองส่วน hippocampus และ purkinje cells ของสมองส่วน cerebellum มีบทบาทเกี่ยวกับเรื่องความจำและกระบวนการทางความคิด (executive function) เช่น การวางแผน การตัดสินใจ การมีสมาธิและการยับยั้งชั่งใจ Dp140 isoform พบในสมองส่วน cerebral cortex มีบทบาทเกี่ยวกับการประมวลผลข้อมูล (information processing) Dp71 isoform พบในสมองส่วน hippocampus และ cerebral cortex⁴ ซึ่งพบว่าผู้ป่วย DMD เกือบทั้งหมดมีการสูญเสียหน้าที่ของ Dp427 ร้อยละ 50 สูญเสียหน้าที่ทั้ง Dp427 และ Dp140 และส่วนน้อยที่สูญเสียหน้าที่ Dp71¹² ดังนั้นการกลายพันธุ์ของยีนดิสโทรฟินจึงส่งผลต่อการทำงานของสมองตามที่กล่าวไป และการที่ผู้ป่วยแต่ละรายมีระดับเชาวน์ปัญญา

ที่แตกต่างกันอาจเป็นผลมาจากชนิดของการกลายพันธุ์ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาชนิดของ dystrophin isoforms แต่ได้เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็น large duplication/deletion กับกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ดังกล่าว ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับเชาวน์ปัญญาและชนิดของ neurodevelopmental disorders อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังมีจำกัด ดังนั้นจึงอาจจะยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าชนิดของการกลายพันธุ์ deletion/duplication มีความสัมพันธ์อย่างไรกับ neurodevelopmental outcomes นอกจากลักษณะทางพันธุกรรมดังที่กล่าวข้างต้น ยังมีปัจจัยแวดล้อมอื่นที่ส่งเสริมให้ระดับเชาวน์ปัญญาต่ำกว่าคนทั่วไป คาดว่ามาจากการที่ผู้ป่วยขาดโอกาสทางด้านการศึกษาและการส่งเสริมพัฒนาการทางด้านการเรียนรู้จากการเคลื่อนไหวที่จำกัด

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีประวัติพูดช้าร้อยละ 45 (ก่อนการวินิจฉัย DMD) อาจบ่งบอกได้ว่ากลายพันธุ์ของยีน DMD ส่งผลกระทบต่อพัฒนาการด้านภาษาก่อนจะเกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Thangarajh และคณะ² ที่พบว่าผู้ป่วย DMD มีภาวะ speech delay ร้อยละ 39 และอีกหลายการศึกษาในอดีต⁷⁻¹⁰ ที่พบว่าผู้ป่วย DMD มักมีประวัติ language delay (ร้อยละ 40-50) รวมไปถึง gross motor delay จึงอาจสรุปได้ว่ากลายพันธุ์ของยีน DMD ส่งผลต่อทั้งพัฒนาการด้านภาษาและกล้ามเนื้อ ดังนั้นหากผู้ป่วยที่มาด้วยพัฒนาการทางภาษาหรือพัฒนาการโดยรวมล่าช้า จึงควรมีการประเมินและติดตามต่อเนื่อง รวมไปถึงพิจารณาส่งตรวจ serum CK อาจช่วยให้มีการ early diagnosis ของโรค DMD ได้มากขึ้น

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับ Neurodevelopmental outcomes ในผู้ป่วย DMD

Study	N (average age)	Full-scale IQ	Language delay/Motor delay/GDD	ADHD/ASD /Others
Prosser et al. (1969) ⁶	47 (9 years 7 months)	- IQ<90 60% - IQ<70 21% - Average IQ = 87.2 - Verbal IQ = 87.1 - Performance IQ = 88	ND	ND
Wingeier et al. (2011) ⁵	25 (10 years)	- IQ<90 60% - IQ<70 24% - Average IQ = 88 - Verbal IQ = 88 - Performance IQ = 87	ND	ND
Hendriksen et al. (2008) ³	351 (11.9 years)	ND	ND	- ADHD 11.7% - ASD 3.1%
Banihani et al. (2015) ⁴	59 (9.8 years)	- IQ<70 27%	ND	- LD 44% - ID 19% - ADHD 32% - ASD 15%
Thangarajh et al. (2019) ²	196 (5.8 years)	ND	- Language delay 39%	- Learning difficulties 28% - ADHD 8% - ASD 1.5%
Darmahkasih et al. (2020) ¹¹	700 (4.3 years)	ND	- Language delay 24.4% - GDD 3.7%	- ADHD 31.4% - ASD 7.6% - Learning difficulty 7.6%
Present study	20 (median age 9.5 years)	- IQ<90 95% - IQ<70 60% - Average IQ = 65.8	- Motor delay 20% - Language delay 45% - GDD 15%	- ID 60% - ASD 5% - ADHD 5%

ND = No data

สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วย DMD พบความชุกของภาวะสติปัญญาบกพร่องได้บ่อย ส่วนกลุ่มอาการออทิสซึมและโรคสมาธิสั้นพบได้น้อย และเกือบร้อยละ 50 มีประวัติ language delay รวมไปถึง global delayed development นำมาก่อนการวินิจฉัย DMD การพิจารณาส่งตรวจ serum CK ในผู้ป่วยที่มาด้วย language delay หรือ global delayed development อาจช่วยให้มีการ early diagnosis ของโรค DMD ได้มากขึ้น

ชนิดของกลายพันธุ์ของยีนและระดับความรุนแรงรวมไปถึงชนิดของ neurodevelopmental disorders ยังไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเกี่ยวกับความชุกของ neurodevelopmental disorders ความสัมพันธ์ของชนิดการกลายพันธุ์และผลกระทบต่อ behavioral problems และ cognitive function เพื่อใช้ประโยชน์ในการบอกพยากรณ์โรคของผู้ป่วย DMD ที่แม่นยำและแนวทางการดูแลรักษาที่เหมาะสมในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุนวิจัยสนับสนุนจากฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy, an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15: 141.
2. Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, Martens W, Hart KA, Griggs RC. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology*. 2019; 93(17): 1597-1604.
3. Hendriksen JGM, Vles JSH. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive compulsive disorder. *J Child Neurol*. 2008; 23: 477-481.
4. Banihani R, Smile S, Yoon G, et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol*. 2015; 30: 1472-1482.
5. Wingeier K, Giger E, Strozzi S, et al. Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Neurosci*. 2011; 18: 90-95.
6. Prosser EJ, Murphy EG, Thompson MW. Intelligence and the gene for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 1969;44: 221-230.
7. Smith RA, Sibert JR, Harper PS. Early development of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1990; 32: 519-527.
8. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: lessons for earlier detection. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004; 8: 145-153.
9. Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr*. 2007; 150: 474-478.
10. Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, et al. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscul Disord*. 2013; 23: 529-539.
11. Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C, et al. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020; 61: 466-474.
12. Bladen CL, Salgado D, Monges S, et al. The TREAT-NMD DMD global database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015;36:395-402.
13. Orsini M, Carolina A, de Ferreira AF, et al. Cognitive impairment in neuromuscular diseases: a systematic review. *Neurol Int* 2018;10:7473.
14. Doorenweerd N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy - a narrative review. *Neuromuscul Disord* 2020;30:437-442.

Prevalence of Neurodevelopmental Disorders in Children with Duchenne Muscular Dystrophy in Srinagarind Hospital

Pranchalee Sribootta¹, Pawittra Khumpiyaphon²,
Chanyut Suphakunpinyo³, Khunton Wichajarn^{4,5}

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

²Clinical Psychologist, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

³Division of Developmental and Behavioral Pediatrics, Department
of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

⁴Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

⁵Center of Excellent in Precision Medicine, Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Thailand

Background: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) has an association with neurodevelopmental disorders, such as Intellectual disabilities (ID), Autistic spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). These comorbidities are an important factor affects DMD patient's quality of life.

Objectives: To define the prevalence of neurodevelopmental disorders and genotype-phenotype correlation in Thai children with DMD.

Methods: A descriptive cohort study, Neurodevelopmental disorders were evaluated in Thai DMD children under 18 years old in Srinagarind hospital. Development and behavioral problems were evaluated. ASD and ADHD were screened. IQ was evaluated by clinical psychologist. Making a diagnosis of neurodevelopmental disorders was established by developmental-behavioral pediatrician using DSM-5 criteria. Genotype-phenotype correlation was evaluated.

Results: Twenty Thai boys with DMD were enrolled. The median age was 9.5 years. Twelve patients (60%) had ID, one patient had both ASD and ID, one patient had both ADHD and ID. Seven patients (35%) had mild ID (IQ 50-69), 5 patients (25%) had moderate ID (IQ 36-49), 4 patients (20%) had borderline IQ (IQ 70-79), 3 patients (15%) had low normal IQ (IQ 80-89), and 1 patient had normal IQ (IQ>90). Median IQ of all patients was 68.0 (IQR 62.0, 81.0). Eleven patients (64.7%) have deletion/duplication of DMD gene. No statistically significant correlations between genotypes and level of IQ and types of neurodevelopmental disorders were identified.

Conclusions: The prevalence of ID in children with DMD is high while ASD and ADHD are less common. The association of genotype and cognitive functions and behavioral problems in children with DMD remains unclear.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), Intellectual disabilities (ID), Intellectual quotient (IQ), Autistic spectrum disorder (ASD), Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาสเตียรอยด์ ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย ต่อการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบาก จากการขาดสารลดแรงตึงผิว ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

ชลดา วิริยะกุล, พรพิมล โรจนครินทร์

บทคัดย่อ

บทนำ: ทารกแรกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายเป็นทารกที่ยังมีความไม่สมบูรณ์ทางสรีรวิทยาเหมือนกับทารกเกิดก่อนกำหนดทั่วไป โดยพบว่าทารกคลอดก่อนกำหนดระยะท้ายเกิดภาวะเจ็บป่วยด้านต่างๆ โดยเฉพาะด้านระบบทางเดินหายใจ การให้ยาสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ที่เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีการใช้อย่างแพร่หลายในแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์ เนื่องจากมีการศึกษาที่พบว่ายาสเตียรอยด์ช่วยลดการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว อย่างไรก็ตามยังไม่มีแนวทางชัดเจนในการให้ยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายต่อการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวและศึกษาภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจอื่นๆของทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้ายในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

วิธีการวิจัย: เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังแบบ Observational analytical study โดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนของผู้ป่วยทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้ายในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 มกราคม พ.ศ.2562 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอด และกลุ่มทารกที่มารดาไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอด

ผลการศึกษา: ทารกที่เกิดอายุครรภ์ระหว่าง 34 ถึง 36^{6/7} สัปดาห์ ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 194 ราย โดยเป็นกลุ่มที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอด 97 ราย และกลุ่มที่มารดาไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ 97 ราย พบทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวน้อยกว่ากลุ่มมารดาที่ไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ (ร้อยละ 8.2 และ ร้อยละ 19.6) ($p=0.023$) ส่วนภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจอื่นๆ พบภาวะ Transient tachypnea of the newborn มากที่สุด 79 ราย (ร้อยละ 40.7) รองลงมา คือ Delay adaptation 27 ราย (ร้อยละ 13.9) และ Congenital pneumonia 14 ราย (ร้อยละ 7.2) ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ 18 ราย (ร้อยละ 66.7) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด Respiratory distress syndrome มี 3 ปัจจัย ได้แก่ การได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาคลอดก่อนคลอด น้ำหนักแรกเกิด และ APGAR score ที่ 5 นาที ≤ 7

สรุปผลการวิจัย: การได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายสัมพันธ์กับการลดการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวและลดการเกิดภาวะหายใจลำบากจากสาเหตุอื่นๆ ทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย ภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจที่พบมากที่สุดคือ ภาวะ Transient tachypnea of newborn

คำสำคัญ: Late preterm, Respiratory distress syndrome

บทนำ

ทารกแรกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย (Late preterm) คือ ทารกที่เกิดอายุครรภ์ระหว่าง 34 ถึง 36^{6/7} สัปดาห์¹ ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าทารกคลอดก่อนกำหนดส่วนใหญ่เป็นทารกแรกเกิดระยะท้ายและมีแนวโน้มที่เพิ่มมากขึ้นในแต่ละปี² โดยที่ทารกเกิดก่อนกำหนดกลุ่มนี้ยังมีความไม่สมบูรณ์ทางสรีรวิทยาต่างๆ ทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายจะเหมือนทารกเกิดครบกำหนดไม่ว่าจะเป็น Apgar score³ ขนาดตัว และน้ำหนักแรกเกิด แต่พบว่าทารกคลอดก่อนกำหนดระยะท้ายเกิดความเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตในอัตราที่สูงกว่าทารกคลอดครบกำหนด โดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจ¹

ปัจจัยที่ทำให้มีทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายเพิ่มจำนวนมากขึ้น ได้แก่ มารดาตั้งครรภ์อายุน้อย การตั้งครรภ์แฝดเนื่องจากวิวัฒนาการด้านการแพทย์³ ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ เช่น ภาวะความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนกำหนด⁴ รวมถึงการผ่าคลอดในอายุครรภ์ที่ไม่ครบกำหนด⁵ เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนด้านต่างๆ ที่พบบ่อยในทารกแรกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย ได้แก่ Hypoglycemia, Hypothermia, Hyperbilirubinemia, Feeding difficulties, Infection, Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn ภาวะแทรกซ้อนระบบทางเดินหายใจในทารกกลุ่มนี้โดยมากกว่าครึ่งหนึ่งมาจาก Transient tachypnea of the newborn⁶ ส่วน Respiratory distress syndrome และการใช้เครื่องช่วยหายใจพบสัมพันธ์กับอายุครรภ์ที่น้อย⁷

American College of Obstetricians and Gynecologists แนะนำว่าควรให้ Antenatal corticosteroids ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงที่จะมีโอกาสคลอด

ก่อนกำหนด โดยแนะนำให้ในช่วงอายุครรภ์ระหว่าง 24 ถึง 33^{6/7} สัปดาห์ ที่การเจริญของปอดยังไม่สมบูรณ์จะช่วยลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนระบบทางเดินหายใจโดยเฉพาะ Respiratory distress syndrome⁸ สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย แนะนำการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อให้ปอดสร้างสารลดแรงตึงผิวและกระตุ้นให้ปอดทำงานสมบูรณ์เพื่อลดการเกิดภาวะ Respiratory distress syndrome และลดความรุนแรงของ Intracranial hemorrhage, Necrotizing enterocolitis โดยอายุครรภ์ที่แนะนำให้คือช่วงอายุครรภ์ 24-34 สัปดาห์⁹

ปัจจุบันได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดก่อนกำหนด ระยะท้ายว่าช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจ ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่ยังเป็นการศึกษาในต่างประเทศ แต่อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่มีแนวทางหรือข้อกำหนดในการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายอย่างแน่ชัดด้วยเหตุผลข้างต้น

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายต่อการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory distress syndrome)

วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อศึกษาภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจอื่นๆ ของทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้าย

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังแบบ Observational analytical study โดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนของผู้ป่วยทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้ายในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 มกราคม พ.ศ.2562 โดยสืบค้นจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยใช้ระบบ ICD 10 และใช้คำค้นคำว่า Late preterm

เกณฑ์การคัดเลือก

ทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้าย (อายุครรภ์ 34 - 36^{6/7} สัปดาห์) ที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต และหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด ที่เกิดในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

เกณฑ์การคัดออก

ทารกที่มีความผิดปกติตั้งแต่แรกเกิด (Congenital anomalies)

ขนาดตัวอย่าง

โดยคำนวณขนาดตัวอย่างจากโปรแกรม N4studies โดยอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Balci และคณะ⁸ ที่พบว่าอัตราการเกิด Respiratory distress syndrome ในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์แทน 4% (P1= 0.04) ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสเตียรอยด์แทน 16% (P2 = 0.16) โดยใช้สูตรข้างล่างนี้ ที่ค่าความเชื่อมั่น 95% และ Power 80% ต้องการขนาดตัวอย่าง 194 ราย โดยแบ่งแต่ละกลุ่มเป็นกลุ่มละ 97 ราย

Estimate sample size คำนวณจากสูตร Finite population proportion

$$n_{exposure} = \left[\frac{z_{1-\alpha} \sqrt{\bar{p}\bar{q}(1+\frac{1}{r})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$p_1 = P(outcome|exposure), q_1 = 1 - p_1$$

$$p_2 = P(outcome|unexposure), q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}, r = \frac{n_{unexposure}}{n_{exposure}}$$

$$p_1 = p_2 RR$$

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนาเบื้องต้นในการวิเคราะห์ข้อมูล เช่น ความถี่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน พิสัยและร้อยละ การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพ เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มโดยใช้ chi-square test กรณีที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้ student t test เพื่อทดสอบสมมติฐาน โดยใช้ค่า P < 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. วิเคราะห์ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายต่อการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบาก (Respiratory distress syndrome) ในทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้าย โดยใช้สถิติการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์ (univariate and multivariate logistic regression)

3. ใช้โปรแกรมวิเคราะห์สำเร็จรูป SPSS version 23.0

โดยรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของทารก ได้แก่ เพศ อายุครรภ์ วิธีการคลอด น้ำหนักแรกเกิด ขนาดของทารก APGAR score ที่ 1 และ 5 นาที ภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจต่างๆ รวมถึงการใช้ออกซิเจน การใส่ท่อช่วยหายใจ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้สารลดแรงตึงผิว

ส่วนข้อมูลพื้นฐานมารดา ได้แก่ อายุมารดา ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ โรคประจำมารดา การฝากครรภ์ การได้รับยาปฏิชีวนะในมารดา

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

วิจัยนี้ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ รหัสโครงการ 076/63 R

ผลการศึกษา

จากกลุ่มตัวอย่างทารกที่เกิดอายุครรภ์ระหว่าง 34 ถึง 36^{6/7} สัปดาห์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 มกราคม พ.ศ.2562 ที่มีลักษณะเข้าเกณฑ์มีทั้งหมด 194 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์

ก่อนคลอดจำนวน 97 ราย และกลุ่มทารกที่มารดาที่ไม่ได้
รับยาเตียรอยด์เพื่อเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ จำนวน 97 ราย

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานทางสังคมและ
ทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างทารกแรกเกิดอายุครรภ์
ระหว่าง 34 ถึง 36^{6/7} สัปดาห์ในการศึกษานี้ โดยพบว่า
โดยรวม 194 ราย เป็นเพศชาย 110 คน คิดเป็นร้อยละ 56.7
ส่วนใหญ่ทารกมีอายุครรภ์เฉลี่ย ณ เวลาที่คลอด $\pm$ SD
เท่ากับ 34.9 ± 0.8 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย เท่ากับ
 2374.1 ± 513.3 กรัม ส่วนใหญ่พบว่าเป็นการตั้งครรภ์
เดี่ยว 169 ราย คิดเป็นร้อยละ 87.1 และคลอดโดยการผ่าตัด
ทางหน้าท้องมากที่สุด 98 ราย คิดเป็นร้อยละ 50.5 มารดา
อายุเฉลี่ย เท่ากับ 28.3 ± 7.1 ปี มีภาวะแทรกซ้อนระหว่าง
ตั้งครรภ์ 69 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.6 เมื่อเปรียบเทียบ
ระหว่างกลุ่มมารดาที่ได้รับและไม่ได้รับยาเตียรอยด์
พบว่าเพศ อายุครรภ์ Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที อายุ
มารดา ร้อยละการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการ
ตั้งครรภ์ ช่องทางคลอด การฝากครรภ์ ไม่แตกต่างกัน
ในทั้ง 2 กลุ่ม อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มทารกที่มารดาได้รับ
ยาเตียรอยด์ ทารกมีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่ากลุ่มทารก
ที่มารดาไม่ได้รับยาเตียรอยด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
ในกลุ่มทารกที่มารดาที่ได้รับยาเตียรอยด์พบเป็นครรภ์
แฝดและได้รับ Antibiotic prophylaxis มากกว่าในกลุ่ม
ทารกที่มารดาไม่ได้รับยาเตียรอยด์

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบร้อยละการเกิด
Primary และ Secondary outcomes ในทารกเกิด
ก่อนกำหนดระยะท้ายที่มารดาได้รับและไม่ได้รับยา
เตียรอยด์ก่อนคลอด โดยพบว่าจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด
194 ราย ทารกกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลด
แรงตึงผิว (Respiratory distress syndrome) 27 ราย
คิดเป็นร้อยละ 13.9 พบว่าทารกกลุ่มที่มารดาได้รับยา
เตียรอยด์เกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสาร
ลดแรงตึงผิวน้อยกว่าทารกที่มารดาไม่ได้รับยาเตียรอยด์
(ร้อยละ 8.2 และ 19.6 ตามลำดับ, $p=0.023$) สำหรับ Secondary
outcomes มีเพียงภาวะหายใจลำบากจากสาเหตุอื่นๆ
(Respiratory distress) เท่านั้น ที่พบความแตกต่างระหว่าง
กลุ่มทารกที่มารดาได้รับและไม่ได้รับยาเตียรอยด์

(ร้อยละ 81.4 และ 91.8 ตามลำดับ, $p=0.035$) ส่วนผลลัพธ์
รองด้านอื่นๆ ไม่มีความแตกต่างกันของ 2 กลุ่ม

ภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจอื่นๆ
พบภาวะ Transient tachypnea of the newborn มากที่สุด
79 ราย (40.7%) รองลงมา คือ Delay adaptation 27 ราย
(13.9%) และ Congenital pneumonia 14 ราย (7.2%)
ตามลำดับ

ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นทารกกลุ่มหายใจ
ลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory distress
syndrome) ทั้งหมด 27 ราย ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ
และใช้เครื่องช่วยหายใจ 18 ราย (66.7%) ใช้ Nasal CPAP
6 ราย (22.2%) และ ใช้ออกซิเจน 3 ราย (11.1%)

พบทารกในการศึกษาเสียชีวิต 6 ราย เกิดจาก
Septic shock 2 ราย Congenital diaphragmatic hernia
2 ราย Pneumothorax และ Birth asphyxia อย่างละ 1 ราย

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด
Respiratory distress syndrome โดยใช้สถิติ Univariate
และ Multivariate logistic regression โดยพบว่าปัจจัยที่
มีความสัมพันธ์กับการเกิด ทารกกกลุ่มหายใจลำบากจาก
การขาดสารลดแรงตึงผิวใน Univariate regression ได้แก่
การได้รับยาเตียรอยด์ในมารดาก่อนคลอด น้ำหนัก
ทารกแรกเกิด APGAR score ที่ 5 นาที ≤ 7 Antibiotic
prophylaxis และ Gestational diabetes mellitus และ
เมื่อทำการวิเคราะห์เพื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยกวน
ใน Multivariate logistic regression พบว่าปัจจัยที่ยังคง
มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดทารกกลุ่มหายใจ
ลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว มี 3 ปัจจัย ได้แก่ การ
ได้รับยาเตียรอยด์ในมารดาก่อนคลอด น้ำหนักแรกเกิด
และ APGAR score ที่ 5 นาที ≤ 7 โดยพบว่า การได้รับยา
เตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะ
ท้าย สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดทารกกลุ่มหายใจ
ลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวที่ลดลงร้อยละ 84
เมื่อเทียบกับกลุ่มทารกที่มารดาไม่ได้รับการรักษาด้วยยา
เตียรอยด์ [Adjusted OR 0.16 (95%CI 0.06 – 0.50),
 $p<0.001$] ยังพบว่าความเสี่ยงในการเกิดทารกกลุ่มหายใจ
ลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวลดลงร้อยละ 14

สำหรับทุกๆ 100 กรัม ของน้ำหนักแรกเกิดของทารกที่เพิ่มขึ้น [Adjusted OR 0.86 (95%CI 0.78–0.96), p 0.006] กลุ่มทารกที่มี Birth asphyxia (APGAR ≤ 7) ที่ 5 นาที มีความเสี่ยงในการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวที่เพิ่มขึ้นประมาณ 19 เท่าของกลุ่มทารกที่ไม่มี Birth asphyxia [Adjusted OR 18.94 (95%CI 3.35 – 107.21), p<0.001] โดยค่าความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อควบคุมอิทธิพลของการได้รับ Antibiotic prophylaxis และปัจจัยกวนอื่นๆ ในตาราง

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานทางสังคมและทางคลินิกของทารกแรกเกิดอายุครรภ์ 34 ถึง 366/7 สัปดาห์

Characteristic	Total N= 194	Dexamethasone N = 97	Non-Dexamethasone N = 97	P Value*
Male	110 (56.7)	50 (51.5)	60 (61.9)	0.147
Gestational age	34.9 $\pm$ 0.8	34.8 $\pm$ 0.8	35.0 $\pm$ 0.8	0.079
Birthweight	2374.1 $\pm$ 513.3	2247.6 $\pm$ 487.2	2500.5 $\pm$ 509.9	0.001
Size				0.022
AGA	168 (86.6)	83 (85.6)	85 (87.6)	
SGA	16 (8.2)	12 (12.4)	4 (4.1)	
LGA	10 (5.2)	2 (2.1)	8 (8.2)	
Number of infant				0.035
Single	169 (87.1)	81 (83.5)	88 (90.7)	
Twin	23 (11.9)	16 (16.5)	7 (7.2)	
Triplet	2 (1.0)	0	2 (2.1)	
APGAR score at 1 minute				0.086
0-3	10 (5.2)	7 (7.2)	3 (3.1)	
4-7	20 (10.3)	6 (6.2)	14 (14.4)	
>7	164 (84.5)	84 (86.6)	80 (82.5)	
APGAR score at 5 minute				0.120
0-3	2 (1.0)	2 (2.1)	0	
4-7	7 (3.6)	5 (5.2)	2 (2.1)	
>7	185 (95.4)	90 (92.8)	95 (97.9)	
Antibiotic prophylaxis	88 (45.4)	53 (54.6)	35 (36.1)	0.009
Maternal Age	28.3 $\pm$ 7.1	28.1 $\pm$ 7.4	28.6 $\pm$ 6.7	0.620

Characteristic	Total N= 194	Dexamethasone N = 97	Non-Dexamethasone N = 97	P Value*
Complication of pregnancy	69 (35.6)	38 (39.2)	31 (32.0)	0.294
GDM	12 (6.2)	6 (50)	6 (50)	1.000
PIH	17 (8.8)	9 (52.9)	8 (47.1)	0.800
PROM	21 (10.8)	11 (52.4)	10 (47.6)	0.817
Placenta previa	22 (11.3)	19 (86.4)	3 (13.6)	0.001
IUGR	21 (10.8)	18 (85.7)	3 (14.3)	0.001
Underlying disease	14 (72)	8 (8.2)	6 (6.2)	0.579
Route of delivery				0.861
Normal vaginal delivery	80 (41.2)	41(51.3)	39 (48.8)	
Operative vaginal delivery	16 (8.3)	7 (43.8)	9 (56.3)	
Cesarean section	98 (50.5)	49 (50.0)	49 (50.0)	
Antenatal care	126 (64.9)	59 (60.8)	67 (69.1)	0.229

หมายเหตุ ข้อมูลในตารางแสดงเป็น N (%), mean $\pm$ SD, median (interquartile range) ตามลักษณะตัวแปรเชิงคุณภาพ ตัวแปรต่อเนื่องที่มีการแจกแจงแบบปกติและไม่ปกติ และ P value* เป็นการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ chi-square , independent t test

ตารางที่ 2 การเกิด Primary และ Secondary outcomes ในทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายกลุ่มที่มารดาที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์

	Total N= 194	Dexamethasone N = 97	Non-Dexamethasone N = 97	P Value*
Primary outcome				
Respiratory distress syndrome	27 (13.9)	8 (8.2)	19 (19.6)	0.023
Secondary outcome				
Respiratory distress	168 (86.6)	79 (81.4)	89 (91.8)	0.035
Transient tachypnea of newborn	80 (41.2)	34 (42.5)	46 (57.5)	0.080
Received oxygen	169 (87.1)	80 (82.5)	89 (91.8)	0.054
Mechanical ventilator	36 (18.6)	15 (15.5)	21 (21.6)	0.268
Surfactant used	6 (3.1)	3 (3.1)	3 (3.1)	1.000
Apnea	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.1)	0.557
Persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN)	7 (3.6)	3 (3.1)	4 (4.1)	0.700

หมายเหตุ ข้อมูลในตารางแสดงเป็น N (%) และ p value* เป็นการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มมารดาที่ได้รับและไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ โดยใช้สถิติ Chi-square

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด Respiratory distress syndrome ทารกเกิดก่อนกำหนด ระยะท้าย โดยใช้สถิติ Univariate และ Multivariate logistic regression

Factors	Crude OR (95%CI)	P-Value	Adjusted OR (95%)*	P-Value*
Dexamethasone	0.37 (0.15 – 0.89)	0.026	0.16 (0.06-0.50)	<0.001
Sex	1.36 (0.60 – 3.12)	0.460	NA	NA
Birthweight	0.90 (0.82 – 0.98)	0.021	0.86 (0.78-0.96)	0.006
APGAR score at 1 minute				
≤ 7	2.20 (0.83 – 5.76)	0.112	NA	NA
> 7	Ref			
APGAR score at 5 minute				
≤ 7	9.26 (2.31 – 37.11)	0.002	18.94 (3.35-107.21)	<0.001
> 7	Ref			
Antibiotic prophylaxis	2.69 (1.08-6.70)	0.034	NA	NA
Complication of pregnancy				
GDM	0.46 (0.20-1.04)	0.061	NA	NA
PIH	0.24 (0.06-0.90)	0.034	NA	NA
PROM	1.00 (0.20-4.81)	1.000	NA	NA
Placenta previa	1.00 (0.26-3.74)	1.000	NA	NA
IUGR	0.58 (0.16-2.18)	0.420	NA	NA
	0.52 (0.14-1.91)	0.320	NA	NA
Antenatal care	0.63 (0.28-1.44)	0.061	NA	NA

*OR and P-value adjusted for all factors in the table

GDM: gestational diabetic mellitus, PIH : pregnancy induced hypertension, PROM: premature rupture of membrane, IUGR: intrauterine growth retardation

อภิปรายผลการศึกษา

ในการศึกษานี้เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายต่อการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory distress syndrome) ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โดยพบทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวประมาณร้อยละ 14 หรือประมาณ 1 ใน 7 ของทารกที่เกิดในมารดาตั้งครรภ์ก่อนกำหนดระยะท้าย โดยพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด Respiratory distress syndrome ได้แก่ การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์, น้ำหนักทารกแรกเกิด และ low APGAR scores พบว่าการได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายกับความเสี่ยงของการเกิด Respiratory distress

syndrome ที่ลดลงถึงร้อยละ 84 และในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ และพบการเกิดภาวะหายใจลำบากจากสาเหตุอื่นๆ น้อยกว่ากลุ่มทารกที่มารดาไม่ได้รับยาสเตียรอยด์

อัตราการเกิด Respiratory distress syndrome ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายหลากหลายตามกลุ่มประชากรและระบบสุขภาพของประเทศ พบทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory distress syndrome) ใกล้เคียงกับการศึกษาของ C. Gyamfi-Bannerman¹⁰ ที่ทำการศึกษาพบว่าทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวร้อยละ 12 แต่ในการศึกษานี้ให้ Betamethasone ในมารดาก่อนคลอด และแตกต่างจากการศึกษาของ Lutfun Nahar Begum และคณะ¹¹ ที่พบทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวเพียงร้อยละ 2.9 ในทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้ายและการศึกษาของนิภารวรรณ¹² ที่ศึกษาในโรงพยาบาลชลบุรี พบภาวะนี้ร้อยละ 5 อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิด Respiratory distress syndrome ในการศึกษาที่สูงกว่าในการศึกษาก่อนหน้านี้ อาจเนื่องจากความแตกต่างของพื้นฐานทางสังคมและทางคลินิกของกลุ่มมารดาที่ตั้งครรภ์และมารดาที่ตั้งครรภ์ส่วนใหญ่มักมาโรงพยาบาลในระยะเวลาที่เจ็บครรภ์คลอดมาก ทำให้ปากมดลูกเปิดกว้าง จึงทำให้มารดาไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ได้ทันก่อนคลอด ส่งผลทำให้ผลการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวมีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่

การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย อาจจะช่วยลดการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว ผลการศึกษาของการศึกษาปัจจุบันนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาจาก Meta analysis แบบ Randomized controlled trial⁸ ซึ่งพบว่ายาสเตียรอยด์สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด Respiratory distress syndrome ลงได้ร้อยละ 26 และ Severe respiratory distress syndrome ลงได้ร้อยละ 45 แต่เมื่อพิจารณางานวิจัย Randomized controlled trial แต่ละ Randomized controlled trial ผลยังแตกต่างกันอยู่

คือในขณะที่ผลการศึกษาของ Ahmed, Nada พบว่ายา สเตียรอยด์ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากได้ถึงร้อยละ 70 และ ร้อยละ 63 ตามลำดับ การศึกษาของ Gyamfi-Bannerman, Porto, Stutchfield กลับไม่พบประโยชน์ของยาสเตียรอยด์ดังกล่าว⁸ และในการวิจัยที่ศึกษาผลต่อการเกิด Severe respiratory distress syndrome การศึกษาเล็กน้อยส่วนใหญ่ไม่พบประสิทธิผลของยาสเตียรอยด์ ในขณะที่การศึกษานานาใหญ่ที่สุดในมารดาที่มากกว่า 2,800 คนในสหรัฐอเมริกา พบว่ายาสเตียรอยด์มีประสิทธิภาพในการช่วยลด Severe respiratory distress syndrome ได้อย่างชัดเจน มีการศึกษาในประเทศไทยในโรงพยาบาลชลบุรี¹² พบว่าการให้ยาสเตียรอยด์สามารถลดการเกิดภาวะ Respiratory distress ลดลงปริมาณครั้งหนึ่ง แต่ไม่พบความแตกต่างใน Mild respiratory distress syndrome อย่างไรก็ตามค่าความเสี่ยงที่ลดลงในการศึกษาเหล่านี้น้อยกว่าที่พบในการศึกษานี้ ซึ่งอาจจะเป็นจากการที่การศึกษานี้เป็นแบบสังเกต อาจยังไม่สามารถพิจารณาอิทธิพลของปัจจัยกวนได้อย่างเต็มที่ ในขณะที่การศึกษานี้เป็นแบบ Randomized controlled trial ซึ่งน่าจะมีการควบคุมปัจจัยกวนได้อย่างดี

การศึกษานี้ภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจอื่นๆ ของทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้ายที่พบมากที่สุดคือ ภาวะ Transient tachypnea of the newborn ร้อยละ 40 โดยพบว่าในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับและไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ไม่มีความแตกต่างกันในการเกิดภาวะนี้โดยเหมือนกับการศึกษาของนิภาวรรณ¹² ที่พบว่าทารกที่ได้รับหรือไม่ได้รับ Dexamethasone ในมารดา ไม่ได้ลดการเกิดภาวะ Transient tachypnea of the newborn แต่ต่างจากการศึกษา Meta-analysis ของ Gabriele Saccone⁸ พบว่าการได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดา ก่อนคลอด ช่วยลดการเกิด Transient tachypnea of newborn ถึงร้อยละ 44 และการศึกษาของ C.Gyamfi-Bannerman¹⁰ พบว่าการได้รับ Betamethasone ในมารดา ก่อนคลอด ช่วยลดการเกิด Transient tachypnea of newborn ถึงร้อยละ 32 ซึ่งปัจจัยที่อาจจะทำให้พบภาวะ Transient tachypnea of the newborn ที่มากขึ้นอาจเป็น

ผลมาจากสาเหตุที่หลากหลาย เช่น การคลอดโดยวิธีการผ่าคลอด, Precipitate labor เป็นต้น

ทารกที่เกิด Respiratory distress syndrome ได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว (Surfactant) ไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับหรือไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษา Meta-analysis ของ Gabriele Saccone⁸ ที่พบว่าในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ลดการให้สารลดแรงตึงผิวได้และการศึกษาของ C.Gyamfi-Bannerman¹⁰ ที่พบว่าในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับ Betamethasone ลดการให้สารลดแรงตึงผิวได้ถึงร้อยละ 41 ซึ่งอาจเป็นความแตกต่างของยาสเตียรอยด์ที่ให้ในแต่ละการศึกษาเพราะในต่างประเทศจะให้ Betamethasone แต่ในประเทศไทยจะใช้ Dexamethasone แทน พบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายที่มีภาวะหายใจลำบากที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ ไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์หรือกลุ่มทารกที่มารดาไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ C.Gyamfi-Bannerman¹⁰ ที่พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ Betamethasone ไม่ได้ลดการใช้เครื่องช่วยหายใจ แต่การศึกษานี้พบว่าลดการใช้ CPAP และ high flow nasal canula หลังคลอดติดต่อกันมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ชั่วโมงได้ถึงร้อยละ 23 แต่ในการศึกษา Meta-analysis ของ Gabriele Saccone⁸ พบว่าในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ลดการใช้เครื่องช่วยหายใจได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลมากยิ่งขึ้นที่สนับสนุนว่าการให้ยาสเตียรอยด์ ในกลุ่มมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย น่าจะมีผลดีต่อผลลัพธ์การรักษาอื่นๆ ด้วยไม่ว่าจะเป็นการช่วยลดการเกิด Transient tachypnea of newborn การใช้ Mechanical ventilator การได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว (Surfactant) การนอนรักษาในหน่วยอภิบาลทารกแรกเกิดภาวะวิกฤต (Neonatal Intensive Care Unit: NICU) และช่วยลดการได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน เป็นต้น⁸ ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษา

ของงานวิจัยนี้ที่ไม่พบความแตกต่างในผลลัพธ์ดังกล่าวของกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ ผลการศึกษาที่แตกต่างดังกล่าวน่าจะเป็นจากขนาดตัวอย่างที่ไม่ใหญ่นักในการศึกษาปัจจุบัน และรูปแบบการศึกษาและชนิดของยาสเตียรอยด์ที่แตกต่างกัน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเปรียบเทียบซึ่งศึกษาผลการให้ยาสเตียรอยด์ต่อการเกิด Respiratory distress syndrome ในประเทศไทย โดยใช้รูปแบบการศึกษาแบบสังเกตจากการทบทวนเวชระเบียน ยืนยันผลลัพธ์โดยผู้เชี่ยวชาญ และใช้สถิติมาตรฐานในการวิเคราะห์ผล อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้มีข้อจำกัด คือ การคำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้เป็นการคำนวณจากผลลัพธ์ Respiratory distress syndrome เท่านั้น ซึ่งอาจจะไม่มี Power พอที่จะตรวจพบความแตกต่างในผลลัพธ์อื่นๆ ระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ เช่น Transient tachypnea of newborn การใช้ Mechanical ventilator การได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว (Surfactant) และการได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน ดังนั้น อาจจะต้องการศึกษาในประชากรที่มีขนาดใหญ่ขึ้นและเป็นการศึกษาแบบทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ข้อมูลบางส่วนอาจจะไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ และอาจไม่สามารถพิจารณาปัจจัยที่ไม่ได้ถูกบันทึกไว้ในเวชระเบียน ซึ่งทำให้การควบคุมอิทธิพลของปัจจัยกวนทำได้ไม่ครบถ้วน อาจมีผลต่อผลการศึกษาความสัมพันธ์ต่างๆ ดังนั้นจึงน่าจะมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า ที่วางแผนการเก็บข้อมูลอย่างครบถ้วนได้ หรือการออกแบบการวิจัยที่รัดกุมยิ่งขึ้นที่สามารถควบคุมปัจจัยกวนได้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น เช่น การศึกษาแบบ Randomized controlled trial เพื่อให้สามารถตรวจพบความแตกต่างในผลลัพธ์ดังกล่าวได้

ผลการศึกษาที่พบว่ากลุ่มทารกที่มารดาได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย ลดการเกิด Respiratory distress syndrome อาจนำมาซึ่งแนวปฏิบัติในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด ควรได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอดเพื่อช่วยกระตุ้นการสร้างสารลดแรงตึงผิวและทำให้ทารกมีภาวะปอดสมบูรณ์ ซึ่งจะทำให้ลดทารกที่มีกลุ่ม

หายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว ในทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายหลัง

สรุป

การได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายสัมพันธ์กับการลดการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว และลดการเกิดภาวะหายใจลำบากจากสาเหตุอื่นๆ ทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย ภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจที่พบมากที่สุด คือ ภาวะ Transient tachypnea of newborn

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณ ดร.นพ.ปริญญา ชำนาญ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ที่เป็นที่ปรึกษาด้านวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติและตรวจทานงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Christine A, Gleason, Sandra E Juul. Avery's disease of the newborn. Tenth edition. Philadelphia: Elsevier;2018.
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman M, et al. Births: Final data for 2015. Natl Vital Stat Rep 2017;66:1.
3. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Committee on Fetus and newborn. Late-preterm infants: a population at risk. Pediatrics 2007;120:1390-401.
4. Gabbe SG, Niebyl JR, Simson JL, eds. Obstetrics Normal and Problem Pregnancies. Philadelphia, Pa: Churechill Livingstone;2007.
5. Murthy K, Grobman WA, Lee TA, et al. Obstetrics' rising liability insurance premiums and inductions at late preterm gestations. Med Care 2009;47:425-30.
6. Kalyoncu O, Aygun C, Centinocu E, et al. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23:607-12.

7. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, et al. Short-term neonatal outcomes in low risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2009; 114:253-60.
8. Gabriele Saccone, Vincenzo Berhella. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016;355:1-9.
9. คณะอนุกรรมการอนามัยแม่และเด็ก, คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ. การดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดและถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนด. ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย 2558: 36-37.
10. C. Gyamfi-Bannerman, E.A. Thom, S.C. Blackwell, A.T.N. Tita, U.M. Reddy, G.R. Saade. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl Med* 2016;374:1311-20.
11. Lutfun Nahar Begum, Farzana Ahmed, Kulsum Haq, Lima Lisa Mallick. Clinical outcome of the late preterm infants. *BSMMU J.* 2017;10:132-4.
12. Nipawan Attawattanakul, Pimpika Tansupswatdikul. Effects of Antenatal Dexamethasone on Respiratory Distress in Late preterm Infant. *Thai J Obstet Gynaecol* 2015;25-33.

Treatment Outcome and Risk Factors Associated mortality of Persistent Pulmonary Hypertension of Newborn in Sunpasitthiprasong Hospital

Chollada Viriyakul, Pornpimon Rojanakarin

Abstract

Introduction : Late preterm newborns are infants with the same physiological imperfections as normal preterm infants. It was found that infants had various medical conditions; especially the respiratory problem. Antenatal glucocorticoids in pregnant women with preterm labor are widely used in the guidelines of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. This is because studies have shown that antenatal glucocorticoids reduce the incidence of respiratory distress syndrome. However, there are no clear guidelines for antenatal glucocorticoids administration in late preterm mothers.

Objective: To determine the association between antenatal corticosteroid and respiratory distress syndrome and other respiratory complications in late preterm infants who admitted at Sunpasitthiprasong hospital.

Methods: A retrospective observational analytical study by collecting data from medical records of 194 late preterm infants who were admitted to Sunpasitthiprasong hospital from 1 January 2017 to 31 January 2019. Patients were randomized method into two groups; dexamethasone group and non-dexamethasone group.

Results: 194 late preterm infants who were admitted to Sunpasitthiprasong hospital. They were divided into two groups; 97 patients in dexamethasone group and 97 patients in non-dexamethasone group. The study showed late preterm infants with respiratory distress syndrome were 27 cases (13.9 %). Respiratory distress syndrome occurred significantly less frequently in dexamethasone group (8.2%) compared with non dexamethasone group (19.6%) (p 0.023). Others respiratory complications: transient tachypnea of the newborn was the most common complication 79 cases (40.7%), followed by delay adaptation 27 cases (13.9 %) and congenital pneumonia 14 cases (7.2 %). Eighteen late preterm infants with respiratory distress syndrome (66.7%) required endotracheal intubated and mechanical ventilation. The factors are associated with respiratory distress syndrome were antenatal corticosteroid (dexamethasone), birth weight and APGAR score at 5 ≤ 7.

Conclusion: Administration of dexamethasone to mothers of late preterm infants was associated with a reduction in the incidence of respiratory distress syndrome and other respiratory complications. Transient tachypnea of the newborn was the most common respiratory complication in late preterm infants.

Keywords: Late preterm, Respiratory distress syndrome

ประสิทธิผลของการใช้แบบประเมินภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรง (NRD-2R-FAGS Score NKP Model) ในทารกแรกเกิด ที่นาที่ที่ 11 ถึง 72 ชั่วโมงหลังเกิด ที่คลอดในโรงพยาบาลนครพนม

ชรินทร์ พนาอรุณวงศ์*, พิศมัย นันทิเกียรติกุล

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง (Quasi-Experimental Research) ศึกษาเชิงประสิทธิภาพ (Efficacy Research) รูปแบบ Retrospective interrupted times มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการตรวจพบภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรงในทารกแรกเกิดก่อนและหลังการใช้แบบประเมิน NRD-2R-FAGS Score NKP Model ที่พัฒนาขึ้น ศึกษาในทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบากที่อายุนาที่ที่ 11 ถึงอายุ 72 ชั่วโมงหลังเกิดในโรงพยาบาลนครพนม จำนวน 304 ราย เลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจงระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ.2561 ถึงกุมภาพันธ์ พ.ศ.2562 เป็นกลุ่มควบคุม 152 ราย และระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ.2562 ถึงกุมภาพันธ์ พ.ศ.2563 เป็นกลุ่มทดลอง 152 ราย วิเคราะห์ลักษณะทั่วไปด้วย t test และ exact probability test วิเคราะห์น้ำหนักตัว, ภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรง, Respiratory Distress Syndrome (RDS), Apgar Score ที่ 1 นาที่, ที่ 5 นาที่ และเวลาที่ตรวจพบ ด้วย multivariable risk different regression กำหนดระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.05 ผลการวิจัยพบว่าลักษณะทั่วไปของทั้งสองกลุ่มคล้ายคลึงกัน แต่พบมีน้ำหนักตัว ($p=0.021$), ภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรง ($p=0.018$), RDS ($p=0.006$), Apgar Score ที่ 1 นาที่ ($p=0.008$) และ Apgar Score ที่ 5 นาที่ ($p=0.005$) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อการใช้แบบประเมิน จากการศึกษาพบว่าการใช้แบบประเมิน NRD-2R-FAGS Score NKP Model สามารถตรวจพบภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรงได้เฉลี่ยเร็วขึ้น 2.7 นาที่ ที่ห้องคลอด ($p=0.020$) และตรวจพบมากขึ้นจากเดิมเฉลี่ย 4.16 เท่า ($p=0.020$) ที่ห้องคลอด

คำสำคัญ: แบบประเมิน NRD-2R-FAGS Score NKP Model, ทารกแรกเกิด, ภาวะหายใจลำบาก

บทนำ

จากผลการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ ระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2554 ถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2560 ผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดปอดสูงที่รักษาในโรงพยาบาลนครพนม พบมีความชุกของภาวะความดันเลือดปอดสูง (Persistent pulmonary hypertension of the newborn; PPHN) 1.12 – 2.96 ต่อการเกิด 1,000 มีชีพ อายุที่เริ่มมีภาวะ (PPHN) คือ 1.5 (0.33 – 30) ชั่วโมง โดยสาเหตุหลักที่พบร่วมกับภาวะ PPHN มากที่สุดคือ meconium aspiration syndrome (MAS) ร้อยละ 78.10 และพบมีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 59.40 ⁽¹⁾ ซึ่งวิธีหนึ่งที่จะช่วยลด PPHN ได้คือการค้นหาและเฝ้าระวังภาวะหายใจลำบากก่อนที่จะกลายเป็น PPHN ผู้วิจัยจึงต้องการหาเครื่องมือที่มาช่วยประเมินการหายใจของทารกว่ามีภาวะหายใจลำบากหรือไม่ อย่างไร สื่อสารกันในองค์กรได้เข้าใจกัน และดูแลรักษาทารกได้อย่างเหมาะสมต่อไป

ที่ผ่านมาโรงพยาบาลนครพนม ยังไม่มีแบบประเมินภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด และในการประเมินทารกเดิมใช้ประสบการณ์ องค์ความรู้ทางวิชาการ ของแพทย์และพยาบาลแต่ละคน ทำให้เกิดความแตกต่างกันในการประเมินภาวะหายใจลำบากในทารก ซึ่งทำได้ลำบาก และอาจไม่ถูกต้องและอาจช่วยเหลือทารกได้ล่าช้า

แบบประเมินทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบาก (NRD-2R-FAGS Score NKP Model) เป็นแบบประเมินที่ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อช่วยแก้ปัญหาข้างต้นให้ตรวจพบภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดได้เร็วขึ้น เพื่อที่จะได้ให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไปทันทั่วทั้งที่

ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลนำร่องก่อนการทำวิจัยเพื่อนำข้อมูลมาคำนวณจำนวนประชากรที่ต้องศึกษาโดยทารกแรกเกิดอายุหน้าที่ที่ 11 ถึงอายุ 72 ชั่วโมงหลังเกิดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนครพนมตั้งแต่เดือนมกราคมถึงพฤษภาคม ปี พ.ศ.2561 ⁽²⁾ จำนวน 301 ราย พบว่ามีภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรง ในทารกครบกำหนด 13/116 (ร้อยละ 11.21) ทารกคลอดก่อนกำหนด 28/185 (ร้อยละ 15.4) ราย และพบว่ามี

ประเมินตรงตาม NRD-2R-FAGS Score NKP Model เพียง 16/116 ราย (ร้อยละ 13.79) และ 22/185 (ร้อยละ 11.81) ตามลำดับ

แบบประเมิน NRD-2R-FAGS Score NKP Model นี้จะใช้เป็นเครื่องมือประเมินการหายใจในทารกแรกเกิดอายุหน้าที่ที่ 11 ถึงอายุ 72 ชั่วโมงหลังเกิดนี้ได้หรือไม่อย่างไร คือสิ่งที่ผู้วิจัยต้องการทราบเพื่อพัฒนาระบบเฝ้าระวังซึ่งเป็นส่วนหนึ่งในการดูแลรักษาภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดให้ถูกต้องเหมาะสม รวดเร็ว และทันทั่วทั้งที่ เพื่อให้ทารกแรกเกิดปลอดภัยและรอดชีวิตมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการตรวจพบภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรงในทารกแรกเกิดก่อนและหลังการใช้แบบประเมิน NRD-2R-FAGS Score NKP Model ที่พัฒนาขึ้นใหม่ ศึกษาในทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบากที่อายุหน้าที่ที่ 11 ถึงอายุ 72 ชั่วโมงหลังเกิดที่คลอดในโรงพยาบาลนครพนม

คำจำกัดความ

Respiratory distress in newborn หมายถึง ภาวะหายใจลำบากในทารก ทารกที่มีอาการหายใจเร็ว (tachypnea) อัตราการหายใจเร็วกว่า 60 ครั้งต่อนาที มักจะตรวจพบว่ามีชีพจรเร็ว (tachycardia) ร่วมด้วย หรือชีพจรที่ช้ามาก (bradycardia) การหายใจมีเสียงดัง (stridor) การหายใจแรงและหน้าอกรั้งขณะหายใจเข้า (inspiratory retraction), หายใจปีกจมูกบาน (flaring of alar nasi), ออกนูนรั้งขณะหายใจ (suprasternal or intercostal retraction), grunting, กระสับกระส่ายหรือเขียว (cyanosis) หรือซีม ใช้ประเมินความรุนแรงจากน้อยไปมาก ⁽³⁻¹⁰⁾

ทารกแรกเกิด หมายถึง ทารกแรกเกิดที่อายุหน้าที่ที่ 11 ถึงอายุ 72 ชั่วโมงหลังเกิด

Moderate respiratory distress หมายถึง ทารกที่ NRD-2R-FAGS Score NKP Model 4–7 คะแนน

Severe respiratory distress หมายถึง ทารกที่ **NRD-2R-FAGS Score NKP Model ≥ 7** คะแนน

แบบประเมิน NRD-2R-FAGS Score NKP Model คือ แบบประเมินการหายใจในทารกแรกเกิดที่อายุนาทีที่ 11 ถึงอายุ 72 ชั่วโมงหลังเกิด และการดูแลเบื้องต้นหลังจากประเมิน พัฒนาจากประสบการณ์ของผู้วิจัย และองค์ความรู้ต่างๆ^(3, 5, 11-14)

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง (Quasi-Experimental Research) ศึกษาเชิงประสิทธิภาพ Efficacy Research รูปแบบ Retrospective interrupted times คำนวณจำนวนประชากรที่ต้องศึกษาจากการศึกษานำร่องในทารกแรกเกิดตั้งแต่แรกเกิดอายุนาทีที่ 11 ถึงอายุ 72 ชั่วโมงหลังเกิด ที่มีภาวะหายใจลำบากจำนวน 304 ราย ในช่วงเดือนมีนาคมถึงสิงหาคม พ.ศ. 2561 เพื่อศึกษาประสิทธิผลของแบบประเมิน **NRD-2R-FAGS Score NKP Model** ที่ใช้ในทารกแรกเกิดหลังเกิดอายุนาทีที่ 11 ถึงอายุ 72 ชั่วโมงหลังเกิด ที่มีภาวะหายใจลำบากในทารกที่คลอดในโรงพยาบาลนครพนม และทดสอบหาจำนวนทารกที่ใช้แบบประเมินได้ถูกต้อง ลดลงอีก 10 % โดยกำหนดให้การทดสอบมีความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 แบบ one-sided เท่ากับ 5% และ power 80% of test significance level 0.05 ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 152 ราย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างทำการเลือกแบบเฉพาะเจาะจง (purposive sampling) โดยเก็บข้อมูลก่อนและหลังการทดลองเลือกคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) และการคัดออก (Exclusion criteria) ศึกษากลุ่มควบคุม ระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ. 2561 ถึงกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 จำนวน 152 ราย ศึกษากลุ่มทดลอง ระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ. 2562 ถึงกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 จำนวน 152 ราย รวม 304 ราย เพื่อทดสอบความเชื่อมั่นทางสถิติ

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) คือ ทารก

แรกเกิดอายุนาทีที่ 11 ถึงอายุ 72 ชั่วโมงหลังเกิด ที่มีภาวะหายใจลำบาก คลอดในโรงพยาบาลนครพนม

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) คือ ทารกที่ใส่ท่อช่วยหายใจตั้งแต่แรกเกิด ถึง 10 นาทีหลังเกิด, ทารกที่เสียชีวิต, ทารกที่บิดามารดาวิตกกังวล

การพิทักษ์สิทธิ์

งานวิจัยผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลนครพนม (เลขที่ NP-EC11-No.21/2562) ก่อนดำเนินการวิจัย ผู้วิจัยขอความยินยอมการเข้าร่วมการศึกษาจากมารดาหรือบิดาของกลุ่มตัวอย่าง โดยชี้แจงให้ทราบถึงสิทธิในการตอบรับหรือปฏิเสธในการเข้าร่วมการวิจัย เมื่อมารดาหรือบิดาของกลุ่มตัวอย่างสมัครใจให้ทารกเข้าร่วมการวิจัยจึงให้ลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมการวิจัย เมื่อมารดาหรือบิดาของกลุ่มตัวอย่างสมัครใจให้ทารกเข้าร่วมวิจัยจึงให้ลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยดำเนินการตามหลักของการเข้าร่วมการวิจัยและตามขั้นตอนการพิทักษ์สิทธิ์กลุ่มตัวอย่าง รวบรวมข้อมูลโดยบันทึกเฉพาะที่เกี่ยวข้องและถือเป็นความลับ การนำเสนอข้อมูลในภาพรวมเท่านั้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ลักษณะทั่วไปด้วย t test และ exact probability test วิเคราะห์การเกิดภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรง, น้ำหนักตัว, RDS, Apgar Score ที่ 1 นาที, 5 นาที และเวลาที่ตรวจพบด้วย multivariable risk different regression กำหนดระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.05

ผลการศึกษา

1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 1) มีความคล้ายคลึงกันทั้งปัจจัยด้านเพศ อายุครรภ์ วิธีการคลอด ลักษณะน้ำคร่ำ ยกเว้นเรื่องน้ำหนักตัวในกลุ่มก่อนใช้แบบประเมินพบทารกที่มีน้ำหนักเกิน 3,500 กรัมมากกว่า ขณะที่กลุ่มหลังใช้ไม่พบทารกที่มีน้ำหนักเกิน 3,500 กรัม และ Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที

ในกลุ่มก่อนใช้คือ 8.1 ± 1.6 และ 9.5 ± 0.9 ตามลำดับ และ Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที ในกลุ่มหลังใช้คือ 8.6 ± 1.1 และ 9.8 ± 0.6 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย Gender, Gestational Age, Mode of delivery, Body weight (Gms.), APGAR score, Amniotic fluid, Risk factor Respiratory distress / ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์/คลอด

Characteristic	Update		Standard		P-Value
	n=	%	n=	%	
Gender					0.302
Male	72	47.4	82	54.0	
Female	80	52.6	70	46.1	
Gestational Age (wks.)					0.097
< 28	0	0	2	1.3	
28 – 32	4	2.7	10	6.6	
33 – 37	48	32.2	37	24.5	
>38	97	65.1	102	67.6	
Mode of delivery					0.055
Normal labour	105	69.1	89	58.6	
Cesarean Section	63	41.5	63	41.5	
body weight (gms.)					0.021*
< 1500	21	14.0	26	17.1	
1501 – 2500	85	56.7	77	50.7	
2501 – 3500	44	29.3	41	27.0	
>3501	0	0	8	5.3	
Apgar score mean ($\pm$ SD)					
Apgar minute1	8.6	1.1	8.1	1.6	0.008*
Apgar minute5	9.8	0.6	9.5	0.9	0.005*
Apgar minute10	9.9	0.4	10.4	7.0	0.360
Amniotic fluid					0.802
Clear	108	71.1	105	69.1	
Meconium	44	29.0	46	30.3	

2. ความเสี่ยงหรือปัญหาของมารดา (ตารางที่ 2) มีความคล้ายคลึงกันทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ามารดามี moderate meconium stain amniotic fluid ในทั้งกลุ่มก่อนและหลังใช้คือ ร้อยละ 29 และ 27.6 ตามลำดับ และมีน้ำเดินมากกว่า 18 ชั่วโมง ร้อยละ 19.1 และ 21 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์/คลอดของมารดา

Characteristic	Update		Standard		P-Value
	n=	%	n=	%	
Maternal Risk	96	63.2	103	67.8	0.469
GDM	16	10.5	21	13.9	0.386
PIH	8	4.3	16	10.5	0.135
Meconium stained AF	42	27.6	44	29.0	0.899
Thyroid disease	2	1.3	5	3.3	0.448
Oligohydramnios	1	0.7	5	3.3	0.214
Polyhydramnios	0	0	1	0.67	1.000
Placenta previa	4	2.6	2	1.3	0.684
PROM > 18 hrs. UTI	32	21.0	29	19.1	0.775
Fever	6	4.0	9	5.9	0.598
UTI	1	0.7	0	0	1.000
Other	6	4.0	8	5.3	0.786

3. ปัญหาความเจ็บป่วยของทารกที่ถูกวินิจฉัย (ตารางที่ 3) มีความคล้ายคลึงกันทั้ง 2 กลุ่ม ยกเว้นพบ RDS ในกลุ่มก่อนใช้สูงกว่า (ร้อยละ 9.9) เทียบกับอีกกลุ่ม (ร้อยละ 2) และพบภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงสูงในกลุ่มก่อนใช้สูงกว่า (ร้อยละ 13.8) เทียบกับอีกกลุ่ม (ร้อยละ 5.3) โดยปัญหาที่พบในทารกที่ทำให้เกิดภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงสูงในทารกที่ศึกษาได้แก่ Hypoglycemia, Polycythemia, RDS, Birth asphyxia, PPHN, Respiratory Distress, Pneumonia, Transient tachypnea of the newborn (TTNB), shock, sepsis, congenital heart disease, anemia, polycythemia โดยทั้ง 2 กลุ่มพบว่าภาวะ TTNB และ Sepsis เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะหายใจลำบากในทารก ร้อยละ 19.7 และ 19.7 ในกลุ่มก่อนใช้ตามลำดับ และร้อยละ 13.8 และ 25.7 ในกลุ่มหลังใช้ตามลำดับ

4. เวลาที่ตรวจพบภาวะหายใจลำบาก (ตารางที่ 3) พบภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรงได้เฉลี่ยเร็วขึ้น 2.7 นาที ที่ห้องคลอด ($p=0.020$)

ตารางที่ 3 ปัญหาที่พบในทารกและเวลาที่ตรวจพบ ภาวะหายใจลำบากตามหอผู้ป่วยต่างๆ

Characteristic	Update		Standard		P-Value
	n=	%	n=	%	
First Diagnosis					
Hypoglycemia	3	2.0	2	1.3	1.000
Polycythemia	3	2.0	4	2.6	1.000
RDS	3	2.0	15	9.9	0.006*
Birth asphyxia	4	2.6	12	7.9	0.069
MAS	7	4.6	8	2.3	1.000
PPHN	2	1.3	1	0.7	1.000
Respiratory Distress	8	5.3	21	13.8	0.018*
Respiratory failure	0	0	2	1.3	0.498
Pneumonia	3	2.0	2	1.3	1.000
TTNB	21	13.8	30	19.7	0.219
Other pulmonary	6	4.0	2	1.3	0.283
Shock	0	0	5	3.3	0.060
Sepsis	39	25.7	30	19.7	0.273
CHD	0	0	1	0.7	1.000
Anemia	2	1.3	2	2.0	1.000
Other	3	2.0	4	2.6	1.000
เวลาที่ตรวจพบ Moderate to severe RD ที่ (นาที) mean (±SD)					
ห้อยคลอด	7.6	8.1	10.3	9.1	0.020*
ห้อยคลอด กลับจากห้อยผ่าตัด	16.7	13.2	14.3	17.6	0.476
หอผู้ป่วยหลังคลอด	311.5	403.8	126.9	220.8	0.397
หอผู้ป่วยทารกแรกเกิดป่วย (เด็ก 2)	38.8	67.0	61.4	132.1	0.072
หอผู้ป่วย ICU เด็ก	154.1	314.7	93.5	141.1	0.320

5. ตรวจพบภาวะหายใจลำบากได้เพิ่มมากขึ้นที่ ห้อยคลอด 4.16 เท่า (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ผลเปรียบเทียบการตรวจพบ Moderate to severe Respiratory Distress (RD)

Characteristic	NRD 2R-FAGS NKP Score				Adjust Effect*	95%CI	P-value
	(Updated)		(Standard)				
	(n=152)		(n=152)				
	n	%	n	%			

เกิด Moderate to severe RD ที่

ห้องคลอด	9/117	7.7	5/100	5.0	4.16	1.64-10.53	0.003*
ห้องคลอด กลับจากห้องผ่าตัด	2/37	5.4	2/49	4.1	0.86	0.14-5.11	0.867
หลังคลอด	0/2	0	1/7	14.3	-	-	-

Multivariable risk regression adjusted for body weight, RD, RDS, Apgar score at 1 minute, 5 minutes and screening time

วิจารณ์และข้อเสนอแนะ

ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น RDS ในทารกเกิดก่อนกำหนด, TTNB, Sepsis, MAS, PPHN, anemia, polycythemia, hypoglycemia เป็นต้น⁽³⁻¹⁰⁾ ซึ่งภาวะหายใจลำบากมักเป็นอาการเริ่มแรกที่ทำให้เราสนใจ รับประทานเบื้องต้นและหาสาเหตุ การตรวจพบความผิดปกติดังกล่าวได้เร็วย่อมทำให้ทารกได้รับการรักษาที่รวดเร็วและอาการไม่ทรุดลงไป

จากผลงานวิจัยประชากรทั้ง 2 กลุ่มมีความคล้ายคลึงกันมาก แม้ว่าจะมีบางปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ น้ำหนักตัว, ภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรง, RDS, Apgar Score ที่ 1 นาที, Apgar Score ที่ 5 นาที แต่ไม่มีผลต่อการใช้แบบประเมิน และแม้ว่าแบบประเมินนี้จะออกแบบมาเพื่อเปรียบเทียบการตรวจพบภาวะหายใจลำบากปานกลางถึงรุนแรงในทารกแรกเกิดก่อนและหลังใช้แบบประเมิน พบข้อมูลที่น่าสนใจคือสาเหตุประมาณครึ่งหนึ่งที่พบคือเกิดจาก TTNB และ sepsis และภาวะเสี่ยงในมารดาที่พบบ่อยประมาณครึ่งหนึ่งเช่นกันคือ moderate meconium stain amniotic fluid และมีน้ำเดินมากกว่า 18 ชั่วโมง ดังนั้นกลุ่มโรคและภาวะเสี่ยงเหล่านี้น่าจะเป็นปัญหาสำหรับโรงพยาบาลนครพนม นอกเหนือจาก RDS

ที่พบในทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งเป็นอีกกลุ่มเฉพาะ ที่ต้องเฝ้าระวังและพัฒนาการดูแลรักษาต่อไป

ผู้วิจัยได้สร้างและพัฒนาแบบประเมิน **NRD-2R-FAGS Score NKP Model** ในทารกแรกเกิด โดยการมีส่วนร่วมของทีมสหสาขา มีการมองปัญหา กำหนด เป้าหมาย แลกเปลี่ยนประสบการณ์เรียนรู้ร่วมกัน ในบรรยากาศที่ดีอย่างต่อเนื่อง ใช้แบบประเมิน **NRD-2R-FAGS Score NKP Model** ในทารกแรกเกิด เป็น เครื่องมือเฝ้าระวัง เพื่อให้ทารกได้รับการดูแลรักษาได้ อย่างรวดเร็ว ทันเวลา และป้องกันภาวะหายใจล้มเหลว ที่อาจเกิดขึ้นตามมาได้

เราตรวจพบภาวะหายใจลำบากในทารกได้เร็วขึ้น และเพิ่มมากขึ้นที่ห้องคลอด จึงเป็นไปได้ว่าอาจทำให้ การตรวจพบภาวะดังกล่าวที่หอผู้ป่วยทารกป่วย (เด็ก 2), ICU และหลังคลอด ลดน้อยลง (ไม่มีความแตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) คงต้องศึกษาโดยใช้ประชากร ที่เพิ่มมากขึ้นต่อไป

แบบประเมิน **NRD-2R-FAGS Score NKP Model** นี้ น่าจะช่วยให้แพทย์และพยาบาลที่ต้องดูแล ทารกแรกเกิดมีความตระหนักถึงสิ่งที่ต้องสนใจมากขึ้น ร่วมกัน นำไปสู่การดูแลทารกให้ปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

ข้อจำกัดในการวิจัย

การศึกษากลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองไม่สามารถ ศึกษาได้พร้อมกัน เนื่องจากต้องเก็บข้อมูลกลุ่มควบคุม ก่อนกลุ่มทดลองเพื่อศึกษาประสิทธิผลของแบบประเมิน ทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบาก (**NRD-2R-FAGS Score NKP Model**) ที่พัฒนาขึ้นใหม่และการประเมินอาจ ต่ำหรือสูงเกินจริงขึ้นกับประสบการณ์ในการประเมินด้วย หลังได้มีการจัดการฝึกอบรมประเมินทารกที่มีภาวะ หายใจลำบากและวิธีการใช้แบบประเมินให้กับเจ้าหน้าที่ แล้ว ทารกกกลุ่มนี้จะได้รับการประเมินซ้ำโดยกุมารแพทย์ และพยาบาลที่ชำนาญเพื่อให้ทารกได้รับการดูแลได้ อย่างเหมาะสม ทันทั่วถึง ควรมีการพัฒนาเพื่อให้เกิด ความยั่งยืนโดยมีการเฝ้าระวังและติดตาม วิเคราะห์ ประเมินผลเป็นระยะเพื่อหาโอกาสพัฒนาอย่างต่อเนื่อง

การนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

แพทย์และพยาบาลที่ปฏิบัติงานที่หอผู้ป่วย ทั้ง 4 หน่วยงาน (ห้องคลอด หอผู้ป่วยทารกแรกเกิดป่วย หอผู้ป่วย ICU และหอผู้ป่วยหลังคลอด) โรงพยาบาล นครพนม สามารถนำแบบประเมินทารกแรกเกิดที่มีภาวะ หายใจลำบาก (**NRD-2R-FAGS Score NKP Model**) ที่ พัฒนาขึ้นใหม่ไปประยุกต์ใช้ในการดูแลทารกเพื่อให้เกิด ประสิทธิภาพและความปลอดภัยกับทารกต่อไป

สรุป

การศึกษานี้พบว่าการใช้แบบประเมิน **NRD-2R-FAGS Score NKP Model** สามารถตรวจพบภาวะหายใจ ลำบากปานกลางถึงรุนแรงได้เฉลี่ยเร็วขึ้น 2.7 นาที ที่ห้อง คลอด ($p=0.020$) และตรวจพบมากขึ้นจากเดิมเฉลี่ย 4.16 เท่า ($p=0.020$) ที่ห้องคลอด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นายแพทย์ธนสิทธิ์ ไพรพงษ์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลนครพนม ศ.ดร.นพ. ชัยนรินทร์ ทุมานนท์ ภาควิชาโรคระบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์ คลินิก ศูนย์วิจัยคลินิกคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์รังสิต ดร.นพ.เกรียงไกรประเสริฐ และ คณะกรรมการการวิจัยโรงพยาบาลนครพนม

เอกสารอ้างอิง

1. ชรินทร์ พนาอรุณวงศ์. ภาวะความดันเลือดปอดสูง ในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลนครพนม. วารสาร โรงพยาบาลนครพนม. 2560: 2: 5-11.
2. งานเวชระเบียนและสถิติโรงพยาบาลนครพนม. สถิติจำนวนผู้ป่วยกลุ่มทารกแรกเกิดนาทีที่ 11 ถึงอายุ 72 ชั่วโมงหลังเกิด ที่คลอดในโรงพยาบาล นครพนมและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล นครพนม. 2561.
3. Ankush K, Rajendra B, Jayant V, Bhavana L, Rewat M, Amar T. Study of respiratory distress in newborn. Int J Contemp Pediatr. 2017: 4(2): 490-4.

4. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn respiratory distress. Am Fam Physician. 2015; 92(11): 994-1002.
5. Christinal L, Hermansen, Anand M. Newborn respiratory distress. American Family Physician. 2015; 92(11): 994-1002.
6. Arun K, Pramanik, Nandeesh R, Thomas G. Neonatal respiratory distress a practical approach to its diagnosis and management. 2015; 62(2): 453-69.
7. Suzanne R, Chuanpit M., Michelle B. Respiratory distress in the newborn. American Academy of Pediatrics. 2014; 35:417-29.
8. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. Pediatr Rev. 2014; ;35(10): 417-28.
9. Noah H, Alan H. J. Noninvasive strategies for management of respiratory problems in neonates. American Academy of pediatrics. 2013; 14 (5): 227-36.
10. Nagendra K, Wilson CG, Ravichander B, Sood S Mrs, Singh SP. Incidence and etiology of respiratory distress in newborn. Med J Armed Forces India. 1999;55(4): 331-3.
11. Anwaar O, Hussain M, Shakeel M, Ahsan Baig MM. Outcome of use of nasal continuous positive airway pressure through infant flow drivers in neonates with respiratory distress in a tertiary care hospital in Pakistan. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2018; 30(4): 511-5.
12. Pandita A, Murki S, Oleti TP, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on infants with meconium aspiration syndrome: A randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2018; 172(2): 161-5.
13. Juan ED, Nynke VB. Continuous positive airway pressure (CPAP) to treat respiratory distress in newborns in low- and middle-income countries. Tropical Doctor. 2017; 47(1): 19-22.
14. Veronica M, Elena P, Elisabetta L, et al. Heated, humidified high-flow nasal cannulae as a form of noninvasive respiratory support for preterm infants and children with acute respiratory failure. Am J Perinatol 2016; 33(11): 1058-61.

Quantitative Outcomes of Using the NRD-2R-FAGS Score NKP Model to detect moderate to severe respiratory distress in newborn 11 minutes up to 72 hours post delivery at Nakhonphanom hospital

Charinporn Panaarunwong*, Pisamai Nanthikiattikul

Department of Pediatrics, Nakhonphanom Hospital

Abstract

The objective of this study was to compare the effectiveness of NRD-2R-FAGS Score NKP Model tool to detect moderate to severe respiratory distress in newborn 11 minutes up to 72 hours post delivery at Nakhonphanom hospital. It was conducted as quasi- experimental research during September 2018 to February 2020. There were 304 cases, 152 cases from September 2018 to February 2019 as usual care group and 152 cases from September 2019 to February 2020 as an intervention group. Demographic datas were analyzed by using t-test, exact probability test. The multivariable risk different regression were used for a comparison of body weight, moderate to severe respiratory distress (RD), Respiratory Distress Syndrome (RDS), Apgar Score at 1 minute, 5 minutes and screening time. An Alpha value is set at 0.05.

Outcomes: Demographic characteristics of patients were found to be different in body weight ($p=0.021$), moderate to severe respiratory distress ($p=0.018$), RDS ($p=0.006$), Apgar Score at 1 minute ($p=0.008$) and Apgar Score at 5 minutes ($p=0.05$). These characteristics that found to be statistic significant difference but no effect on using the NRD-2R-FAGS Score NKP Model. From this study found that NRD-2R-FAGS Score NKP Model detected moderate to severe respiratory distress (RD) at Labour room average 2.7 minutes quicker ($p=0.020$) and found moderate to severe RD 4.16 times greater than usual protocol ($p=0.020$).

Keywords: NRD-2R-FAGS Score NKP Model, Newborn, Respiratory Distress

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ STR บนโครโมโซมคู่ที่ 21 ในประชากรไทย ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ สำหรับใช้วินิจฉัย กลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี QF-PCR

ธิดา คงพลศิลป์¹, กัณหา มยุสุข², ฤกษ์กุล วิชาจารย์^{3,4}

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: Short tandem repeats (STR) เป็น microsatellites markers ที่มีความหลากหลาย นิยมใช้ในการวินิจฉัยโรค Down syndrome (DS) ด้วยวิธี Quantitative fluorescent PCR (QF-PCR)

วัตถุประสงค์: คัดเลือก STR markers ที่เหมาะสมในการวินิจฉัย DS ด้วยวิธี QF-PCR สำหรับคนไทย ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

วิธีการศึกษา: วิเคราะห์ตัวอย่างเลือดผู้ป่วย DS 26 ตัวอย่างด้วยวิธี QF-PCR เพื่อหา STR loci ที่ให้ผล informative มากที่สุด และวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือปกติ 191 ตัวอย่าง ด้วยวิธี QF-PCR เพื่อหา STR loci ที่มีความหลากหลายมากที่สุด

ผลการศึกษาและอภิปราย: จากการวิเคราะห์ ทั้งหมด 6 STR loci พบว่าตำแหน่งที่ให้ผล informative สูงสุดในตัวอย่าง DS 3 อันดับแรกได้แก่ D21S11 (92.3%), D21S1411 (84.6%), และ D21S1442(84.6%) ตามลำดับ STR loci ที่มีค่าสัมประสิทธิ์ของการแปรผันสูงสุดได้แก่ D21S1444, D21S1437, และ D21S1411 เมื่อใช้ STR loci 3 ตำแหน่งที่ให้ผล informative มากที่สุดมาวินิจฉัย DS เปรียบเทียบกับ STR loci ที่มีค่าสัมประสิทธิ์ของการแปรผันสูงสุด พบว่าสามารถวินิจฉัย DS ได้เท่ากันโดยมีความไว 96.1% แต่พบว่า D21S1437 และ D21S1444 มี allele ที่มีความถี่ในประชากรสูงถึง 33.3 และ 28.3% ตามลำดับ ดังนั้น STR loci ที่เหมาะสม 3 ลำดับแรกคือ D21S11, D21S1411, และ D21S1442

สรุป : D21S11, D21S1411, และ D21S1442 เป็น STR loci ที่เหมาะสมที่สุดในการวินิจฉัย DS ในกลุ่มประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

คำสำคัญ :

¹สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.มิตรภาพ อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

²สาขาวิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.มิตรภาพ อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

³อนุสาขาวงศ์พันธุศาสตร์ สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.มิตรภาพ อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

⁴ศูนย์ความเป็นเลิศการแพทย์แม่นยำ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.มิตรภาพ อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

บทนำ

Short tandem repeats (STR) เป็น microsatellites markers ที่มีลำดับเบสซ้ำกันเป็นชุด ๆ อยู่ต่อเนื่องกัน ส่วนใหญ่มีจำนวนอยู่ระหว่าง 1-6 เบส ซ้ำกันประมาณ 5-25 ชุด พบกระจายอยู่ทั่วไปใน genome ของสิ่งมีชีวิตโดยเฉพาะ eukaryote¹ รวมถึงในมนุษย์ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 3 ของทั้ง genome² STR ส่วนใหญ่อยู่ใน noncoding regions มีเพียงประมาณร้อยละ 8 ที่อยู่ใน coding regions³ เนื่องจาก STR มีความหลากหลายที่แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล และยังเป็นชิ้นส่วน DNA fragments ที่มีขนาดเล็กทำให้สามารถเพิ่มจำนวนด้วยการทำ PCR ได้ง่าย จึงมีการนำ STR มาใช้อย่างแพร่หลายในด้านต่าง ๆ เช่น การศึกษาทางด้านประชากรพันธุศาสตร์ การค้นหาตำแหน่งของยีนก่อโรค การศึกษา genetic linkage analysis การพิสูจน์บุคคล การทดสอบทางนิติพันธุศาสตร์ นอกจากนี้ยังสามารถนำไปใช้ในการวินิจฉัยโรคได้อีกด้วย⁸⁻¹⁰

ปัจจุบันมีการพัฒนาการตรวจวิเคราะห์ STR ด้วยวิธี Quantitative Fluorescence-Polymerase Chain Reaction (QF-PCR) เพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรคความผิดปกติของโครโมโซมในกลุ่ม aneuploidy เช่น Down syndrome; DS (trisomy 21), Edwards syndrome (trisomy 18) และ Patau syndrome (trisomy 13) เป็นต้น¹¹ โดยเฉพาะการนำไปใช้วินิจฉัย DS พบว่ามี sensitivity อยู่ระหว่างร้อยละ 95.4 – 100 และมี specificity สูงถึงร้อยละ 100¹¹⁻¹² การวินิจฉัย DS โดยการตรวจวิเคราะห์ STR ด้วยวิธี QF-PCR มีค่าใช้จ่ายที่น้อยกว่า และใช้เวลาในการตรวจวินิจฉัยสั้นกว่าการตรวจด้วยวิธี karyotyping analysis และ chromosome microarray ซึ่งเป็นการตรวจมาตรฐานทั้งจากการตรวจเลือด หรือจากการตรวจน้ำคร่ำที่ได้จาก amniocentesis¹³⁻²⁰ การตรวจวิเคราะห์ STR สำหรับวินิจฉัย DS ด้วยวิธี QF-PCR วิธีนี้ จำเป็นต้องใช้ STR markers อย่างน้อย 3 ตำแหน่งในการแปลผล²¹ โดยถ้าพบลักษณะ triallelic patterns ที่มี allele peak ratio 1:1:1 หรือ diallelic patterns ที่มี allele peak ratio 2:1 จะสามารถวินิจฉัยได้ว่าเป็น Trisomy 21 แต่

ถ้าใช้ STR marker เพียงตำแหน่งเดียวมีโอกาสสูงที่จะได้ผลเป็น homozygous หรือ non-informative pattern (single allele peak) ทำให้ไม่สามารถแปลผลได้อย่างไรก็ดี STR markers บนโครโมโซมคู่ที่ 21 นั้นมีหลายตำแหน่งมาก และมี polymorphism ที่แตกต่างกันออกไปในแต่ละกลุ่มประชากร ดังนั้นการเลือกใช้ STR markers ที่มีความหลากหลายสูงและเหมาะสมกับกลุ่มประชากรจึงทำให้ความแม่นยำในการวินิจฉัย DS สูงขึ้น ประชากรในแต่ละเชื้อชาติมี STR polymorphism ที่แตกต่างกันออกไป ทำให้ STR markers ที่เหมาะสมจะใช้ในการวินิจฉัย DS ของแต่ละเชื้อชาติไม่เหมือนกันไปด้วย ตัวอย่างเช่น ในคนจีนเชื้อสายฮั่นพบว่ามี STR markers บนโครโมโซมคู่ที่ 21 ที่เหมาะสมในการใช้วินิจฉัย DS ได้แก่ D21S1412, D21S1270, D21S11 และ D21S1442²² ในคนเกาหลีพบว่า STR markers ที่เหมาะสมได้แก่ D21S11, D21S1411, D21S1270 และ D21S1412¹² ส่วนในคนไทยพบว่ามี STR markers ที่ใช้เป็น D21S11, D21S1270, D21S1411, D21S266²³ เป็นต้น จะเห็นได้ว่า STR markers ที่เลือกใช้ทั้ง 3 การศึกษานั้นแตกต่างกันออกไป การเลือก STR markers ที่เหมาะสมมาใช้จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งเพื่อที่จะเพิ่มโอกาสในการวินิจฉัยได้แม่นยำยิ่งขึ้น ในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลการศึกษา STR ที่เหมาะสมในการวินิจฉัย DS มีเพียงการศึกษาเดียวที่แสดงให้เห็นถึงการนำ STR markers มาใช้ในการตรวจหาความผิดปกติชนิด aneuploidy ใน preimplantation genetic diagnosis โดยทดลองใน blastomere จำนวน 30 เซลล์ ซึ่ง STR markers ที่ใช้ได้แก่ D13S258, D18S51 และ D21S1413 จะเห็นได้ว่ามี marker บนโครโมโซมคู่ที่ 21 เพียงอันเดียวเท่านั้น²⁴

ดังนั้นข้อมูลเกี่ยวกับ polymorphism ของ STR markers บนโครโมโซมคู่ที่ 21 ในประชากรไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือจึงมีความสำคัญ และสามารถนำข้อมูลนี้ไปใช้ในการคัดเลือก STR markers ที่เหมาะสมเพื่อพัฒนาการตรวจวินิจฉัย DS ด้วยวิธี QF-PCR ที่แม่นยำสำหรับคนไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือในอนาคต งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหารูปแบบ

ความหลากหลายของ STR บนโครโมโซมคู่ที่ 21 ในประชากรไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่เหมาะสมที่สุดในการพัฒนาการตรวจวินิจฉัยกลุ่มอาการดาวน์ด้วยเทคนิค QF-PCR ในอนาคต

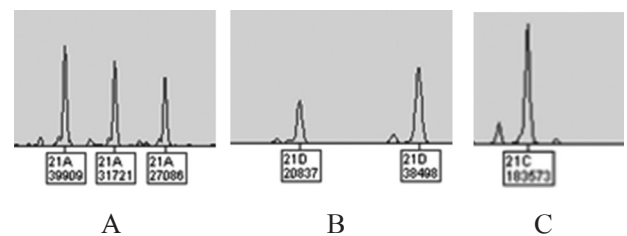
วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ซึ่งได้รับการรับรองจากศูนย์จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ HE601112 การศึกษานี้ทำการตรวจวิเคราะห์ STR markers ของโครโมโซมคู่ที่ 21 ด้วยวิธี QF-PCR ในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย DS ที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตรวจ karyotyping analysis แล้วจำนวน 26 ตัวอย่าง เป็น positive control และตัวอย่างเลือดของคนปกติที่เหลือจากการเตรียมเลือดของผู้ที่มาบริจาคเลือดที่คลังเลือดกลาง รพ.ศรีนครินทร์ (leftover samples) จำนวน 191 ตัวอย่าง ตัวอย่างละประมาณ 3 - 4 ml ให้เป็น normal control

ตัวอย่างเลือดทั้ง positive control และ normal control จะถูกนำไปสกัด DNA ด้วย QIAamp® DNA micro kit (GIAGEN, Germany) และทำการเพิ่มจำนวนชิ้นส่วน DNA โดยใช้ Devyser Compact V3 kit (Hagersten, Sweden) ซึ่ง STR markers บนโครโมโซมคู่ที่ 21 ที่ใช้ในการวิเคราะห์ มี 6 loci ดังนี้ D21S1435, D21S11, D21S1411 D21S1444, D21D1442, และ D21S1437 จากนั้นนำตัวอย่างที่ได้ไปวิเคราะห์ขนาดของแต่ละ STR markers ด้วยวิธี QF-PCR โดยใช้เครื่อง Applied Biosystems™ 3500 Genetic Analyzer และ GeneMapper® Software

ผล QF-PCR ในตัวอย่าง positive control จำนวน 26 ตัวอย่าง นำไปวิเคราะห์เพื่อหา STR marker ที่ให้ informative result มากที่สุด การแปลผล QF-PCR ในกลุ่ม positive control จะให้ผลได้ 3 แบบ ได้แก่ triallelic, biallelic, และ monoallelic pattern โดย STR marker locus ที่ให้ผลเป็น triallelic pattern และ biallelic pattern จะแปลผลเป็น informative result โดย ratio ใน triallelic

pattern จะต้องอยู่ระหว่าง 0.75-1.44 (peak distance <24) และ 0.75-1.54 (peak distance ≥24) และใน biallelic pattern ratio จะต้องมากกว่า 1.75 ส่วน monoallelic pattern จะแปลผลเป็น uninformative pattern ลักษณะผลแสดงดังรูปที่ 1 จากนั้นคำนวณหาสัดส่วนการให้ผลเป็น informative pattern ของทั้ง 6 STR loci ส่วนผล QF-PCR ในตัวอย่าง normal control จำนวน 191 ตัวอย่างจะถูกนำไปคำนวณหาความถี่ alleles ของ STR markers บนโครโมโซมคู่ที่ 21 ในแต่ละ loci จากนั้นทำการคำนวณหา allele frequency ของแต่ละ STR markers เพื่อหา loci ที่มี polymorphism สูงที่สุด จากนั้นนำข้อมูลที่ได้จากผล QF-PCR ในตัวอย่าง positive control และ normal control มาวิเคราะห์หา STR loci ที่ให้ผลแม่นยำที่สุด 3 ตำแหน่ง



รูปที่ 1 ผล QF-PCR ที่ให้ลักษณะ (A) triallelic, (B) biallelic (ratio 1:2) และ (C) monoallelic pattern ในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย DS

ผลการศึกษาวิจัย

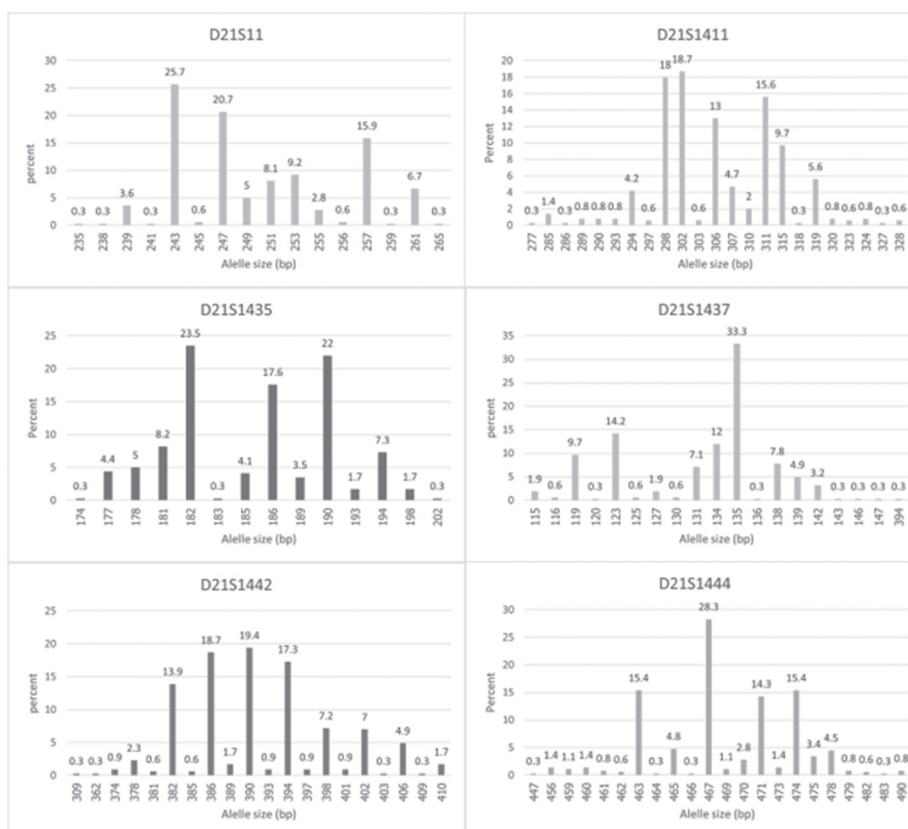
จากการวิเคราะห์ตัวอย่าง positive control ของผู้ป่วย DS จำนวน 26 ตัวอย่าง ใน STR loci 6 ตำแหน่งพบว่าแต่ละ STR loci ให้ผลที่เป็น informative (triallelic หรือ biallelic pattern) และ uninformative (monoallelic pattern) แตกต่างกันไป โดยเรียงลำดับดังนี้ D21S11 (92.3%), D21S1411 (84.6%), D21S1442 (84.6%) , D21S1437 (76.9%), D21S1435 (65.4%), และ D21S1444 (65.4%) โดยมี 3 STR loci ที่ให้ผลในการวินิจฉัย DS ได้มากกว่า 80% ได้แก่ D21S11, D21S1411, และ D21S1442 ข้อมูล pattern ของ STR loci ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนตัวอย่าง (%) ของผล QF-PCR ที่ให้ข้อมูลทั้ง informative และ uninformative ในแต่ละ STR loci บนโครโมโซมคู่ที่ 21 จำนวน 32 ตัวอย่าง

STR loci	D21S1435	D21S11	D21S1411	D21S1444	D21S1442	D21S1437
Informative	17(65.4%)	24(92.3%)	22(84.6%)	17(65.4%)	22(84.6%)	20(76.9%)
• Trialallelic	9(52.9%)	12(50%)	11(50%)	7(41.2%)	10(45.4%)	3(15%)
• Bilallelic	8(47.1%)	12(50%)	11(50%)	10(58.8%)	12(54.6%)	17(85%)
Uninformative (monoallelic)	9(34.6%)	2(7.7%)	4(15.4%)	9(34.6%)	4(15.4%)	6(23.1%)

ผลการวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด normal control ในประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือจำนวน 191 ตัวอย่างด้วยวิธี QF-PCR โดยใช้ขนาด (bp) ของ STR markers ใน 6 loci บนโครโมโซมคู่ที่ 21 ในการจำแนก alleles พบว่าสามารถจำแนก alleles ในแต่ละ STR loci ตามจำนวน bp โดยเรียงลำดับได้ดังนี้ D21S1411

(23 alleles), D21S1444 (22 alleles), D21S1442 (20 alleles), D21S1437 (19 alleles), D21S11 (16 alleles), และ D21S1435 (14 alleles) ข้อมูลจำนวน การกระจาย และความถี่ของ allele ในแต่ละ STR loci แสดงในรูปที่ 2 จากผลการศึกษาพบว่าตำแหน่ง STR loci ที่มีความถี่ของ allele มากที่สุดในประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 3 อันดับแรกได้แก่ allele ขนาด 135 bp ของตำแหน่ง D21S1437 (33.3%), allele ขนาด 467 bp ของ D21S1444 (28.3%) และ allele ขนาด 243 bp ของ D21S11 (25.7%) ตามลำดับ พิสัยความถี่ของ alleles ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) ค่าค่าสัมประสิทธิ์ของการแปรผัน (coefficient of variation; CV) และ ค่าความแปรปรวน (variance) ของทั้ง 6 STR loci แสดงในตารางที่ 2 โดยพบว่า STR loci ที่มีค่าสัมประสิทธิ์ของการแปรผันสูงที่สุด 3 ลำดับแรกคือ D21S1444, D21S1437, และ D21S1411 ตามลำดับ



รูปที่ 2 แสดงจำนวน การกระจาย และความถี่ของ allele ในแต่ละ STR loci ของตัวอย่าง normal control จำนวน 191 ตัวอย่าง

ตารางที่ 2 แสดงการกระจายของข้อมูล และค่าสัมประสิทธิ์ของการแปรผัน (CV) ในแต่ละ STR loci ของตัวอย่าง normal control จำนวน 191 ตัวอย่าง

STR loci	D21S1435	D21S11	D21S1411	D21S1444	D21S1442	D21S1437
จำนวน alleles	14	16	23	22	20	19
พิสัยของค่า (Range)	79	91	66	100	66	102
ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)	8	7.97	6.12	7.23	6.72	8.1
ค่าสัมประสิทธิ์ของการแปรผัน (CV)	112	127	140	159	134	153
ค่าความแปรปรวน (Variance)	64	63.5	37.5	52.3	45.2	65.6

วิจารณ์ผลการศึกษา

จากผลการศึกษาใน positive control จำนวน 26 ตัวอย่างพบว่า STR loci ที่สามารถให้ข้อมูลที่เป็น informative data มากที่สุด (สามารถใช้วินิจฉัย DS ได้) 3 อันดับแรกคือ D21S11 (92.3%), D21S1411 (84.6%), และ D21S1442 (84.6%) ตามลำดับ และผลจากการวิเคราะห์ในกลุ่มตัวอย่าง normal control จำนวน 191 ตัวอย่าง พบว่า STR loci ที่มีจำนวน allele มากที่สุด 3 อันดับแรกคือ D21S1411 (23 alleles), D21S1444 (22 alleles), D21S1442 (20 alleles) ตามลำดับ และ STR loci ที่มีค่าสัมประสิทธิ์ของการแปรผัน (CV) มากที่สุด 3 อันดับแรกคือ D21S1444 (159), D21S1437(153) และ D21S1411(140) ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าทั้ง 3 ข้อมูลพบว่า STR loci D21S1411 อยู่ใน 3 ลำดับแรกของทั้ง 3 การวิเคราะห์ ถึงแม้ว่าตำแหน่งที่ให้ informative data มากที่สุด 3 อันดับแรกจะมีเพียง D21S1411 ที่มีจำนวน allele สูงที่สุด และมีค่า CV ที่สูงเป็นลำดับต้น ๆ แต่ทั้งสามตำแหน่งมี allele frequency ที่ใกล้เคียงกันในแต่ละขนาด และส่วนใหญ่ <25% ทุก bp ตำแหน่ง STR loci ที่มี allele frequency มากที่สุดในประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือได้แก่ allele ขนาด 135 bp ของตำแหน่ง D21S1437 (33.3%), allele ขนาด 467 bp ของ D21S1444 (28.3%) และ allele ขนาด 243 bp ของ D21S11 (25.7%) ซึ่งมีโอกาสที่จะให้ข้อมูล uninformative ได้มาก

เนื่องจากพบได้บ่อยในประชากร ถึงแม้ว่า D21S1444 และ D21S1437 จะมีค่า CV ที่ค่อนข้างสูงก็ตาม แต่อาจจะไม่เหมาะในการใช้วินิจฉัย DS ในกลุ่มประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

เมื่อเปรียบเทียบ STR loci ทั้ง 6 ตำแหน่งในการศึกษานี้กับการศึกษาในกลุ่มประชากรเชื้อชาติอื่น ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่าการใช้ D21S11, D21S1411, และ D21S1442 ที่ให้ผล informative สูงที่สุด 3 อันดับแรกในการวินิจฉัย DS ในประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มี sensitivity สูงถึง 96.1% ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศอื่น และเมื่อนำ STR loci ที่มีค่า CV สูงที่สุด 3 ลำดับแรก (D21S1411, D21S1444, และ D21S1437) มาใช้ในการวินิจฉัย DS พบว่า sensitivity 96.1% เท่ากับการใช้ STR loci ที่มีค่า informative สูงสุด (D21S11, D21S1411, และ D21S1442) แม้ว่าทั้ง 2 ชุด STR loci จะให้ sensitivity เท่ากัน แต่จะพบว่า D21S1444 และ D21S1437 มี allele ที่มี allele frequency สูงมากในประชากรมีโอกาสเสี่ยงได้ข้อมูลเป็น uninformative มากกว่า ดังนั้นหากพิจารณา STR loci เพียง 3 ตำแหน่ง ผู้นิพนธ์จึงคิดว่า STR loci ตำแหน่ง D21S11, D21S1411, และ D21S1442 จะเหมาะสมที่สุด

ข้อมูลจากการศึกษานี้ยังคงสนับสนุนว่าการวินิจฉัย DS โดยใช้ STR loci เพียง 3 ตำแหน่งสามารถให้การวินิจฉัย DS ได้เป็นส่วนใหญ่ แต่ยังมีโอกาสที่จะให้ผลเป็น uninformative ทั้ง 3 ตำแหน่งได้ประมาณ 3.9% ทำให้ต้องไปทำการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีอื่นเช่น karyotype analysis ดังนั้นการวินิจฉัย DS ไม่ว่าจะเป็น prenatal หรือ postnatal diagnosis โดยใช้ STR loci เพียง 3 ตำแหน่งที่คัดเลือกมาซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อลดต้นทุนค่าใช้จ่ายลดลงนั้น อาจจะยังไม่เหมาะสมเนื่องจากยังมีโอกาสที่ให้การวินิจฉัยไม่ได้อีกประมาณ 3.9% แต่อาจมีประโยชน์ในการนำไปใช้วินิจฉัยผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตซึ่งต้องการได้ผลการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วเร่งด่วนเพื่อนำไปใช้ตัดสินใจวางแผนการรักษาที่เหมาะสม หรือเพื่อตัดสินใจว่าจะยุติการรักษาหรือไม่

เนื่องเทคนิคนี้ใช้ระยะเวลาในการตรวจภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งรวดเร็วกว่า และมีต้นทุนที่ถูกกว่าการตรวจด้วยเทคนิคอื่น เช่น karyotype analysis หรือ FISH หากได้ผล uninformative จึงค่อยส่งตรวจด้วยเทคนิคอื่นต่อไป อีกปัจจัยสำคัญคือ กลุ่มตัวอย่างที่เป็น positive control ในการศึกษานี้มีเพียง 26 ตัวอย่าง อาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่างที่ชัดเจนได้ ดังนั้นการศึกษาในประชากรขนาดใหญ่มากกว่านี้จะให้ข้อมูลที่แม่นยำมากขึ้น หรือ การศึกษาดำเนินการ STR loci อื่นนอกเหนือจาก 6 ตำแหน่งในการศึกษานี้ อาจจะได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการคัดเลือก STR loci ที่เหมาะสมมากขึ้น จากตารางที่ 3 จะเห็นว่าแต่ละประเทศมีการใช้ STR คนละตำแหน่ง แม้ว่าประเทศเดียวกันเช่น ประเทศจีนซึ่งมีประชากรที่หลากหลายหลายเชื้อชาติ ก็จำเป็นต้องเลือก STR ที่เหมาะสมกับกลุ่มประชากรเพื่อจะได้วินิจฉัยได้แม่นยำถูกต้อง

สรุปผลการศึกษา

การใช้ STR loci เพียง 3 ตำแหน่ง (D21S11, D21S1411, และ D21S1442) ในการวินิจฉัย DS มีความไวสูง แต่ยังไม่สามารถนำมาใช้เป็นการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย DS ได้ ควรใช้ STR loci มากขึ้น หรือทำการศึกษา STR loci ตำแหน่งอื่นเพิ่มเติมที่มีความหลากหลายที่สุดในประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

ข้อเสนอแนะ

ในงานวิจัยนี้มีข้อจำกัดเนื่องจาก STR loci ที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ได้มาจาก Devyser commercial kit ซึ่งวิเคราะห์ STR loci markers บน chromosome คู่ที่ 21 เพียง 6 ตำแหน่งเท่านั้น ซึ่งอาจจะไม่ใช่ STR loci ที่มีความหลากหลายสูงที่สุดในประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และมี

ตารางที่ 3 แสดง STR ที่เลือกใช้ในการวิเคราะห์เพื่อวินิจฉัย DS ด้วยเทคนิค QF-PCR ในแต่ละกลุ่มประชากร

	Lee MH., et al. 2004 Korea [12]	Mackie- Durovic M., et al. 2014 Bosnia and Herzegovina [13]	Guan L., et al. 2013 China [15]	Shi Y., et al. 2012 China [16]	Jain S., et al. 2010 USA [18]	Yang L., et al. 2004 China [20]	Zhu YN., et al. 2015 China [22]	Khorchai A., et al. 2014 Thailand [25]	Kongpulsilp N., et al. 2022 Thailand [This study]
Sensitivity	95.4%	97.2%	-	100%	86.7%	95.4%	-	100%	
Specificity	100%	-	-	97.39%	-	-	-	-	
D21S1435		✓							✓
D21S1437									✓
D21S11	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
D21S1270	✓	✓					✓		
D21S1411	✓	✓				✓		✓	✓
D21S226		✓							
D21S2055					✓				
D21S1412			✓				✓		
D21S1442							✓		✓
D21S2039			✓						
D21S1440				✓					
D21S1413								✓	
D21S1444									✓

การเลือกใช้ STR เพียง 3 ตำแหน่งในการวินิจฉัย DS เนื่องจากปัญหาค่าใช้จ่าย ถ้าหากวิเคราะห์ตำแหน่งอื่น ๆ เพิ่มขึ้นจะได้ตำแหน่งที่มีความเหมาะสมในการวินิจฉัย DS ที่จำเพาะกับกลุ่มประชากรมากที่สุด การนำเทคนิคนี้ไปใช้แทนการตรวจ karyotype ในอนาคตควรมีการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เพิ่มเติม

เอกสารอ้างอิง

- Toth G, Gaspari Z, Jurka J. Microsatellites in different eukaryotic genomes: survey and analysis. *Genome Res.* 2000;10:967-81.
- Fan H, Chu JY. A brief review of short tandem repeat mutation. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2007;5:7-14.
- Ellegren H. Heterogeneous mutation processes in human microsatellite DNA sequences. *Nat. Genet.* 2000;24:400-2.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001;409(6822):860-921.
- Huang Q.Y. Mutation patterns at dinucleotide microsatellite loci in humans. *Am J Hum Genet.* 2002;70:625-34.
- Kayser M. Characteristics and frequency of germline mutations at microsatellite loci from the human Y chromosome, as revealed by direct observation in father/son pairs. *Am J Hum Genet.* 2000;66(5):1580-8.
- Chakraborty R, Kimmel M, Stivers DN, Davison LJ, Deka R. Relative mutation rates at di-, tri-, and tetranucleotide microsatellite loci. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(3):1041-6.
- Bowcock AM, Ruiz-Linares A, Tomfohrde J, Minch E, Kidd JR, Cavalli-Sforza LL. High resolution of human evolutionary trees with polymorphic microsatellites. *Nature.* 1994;368(6470):455-7.
- Hammond HA, Jin L, Zhong Y, Caskey CT, Chakraborty R. Evaluation of 13 short tandem repeat loci for use in personal identification applications. *Am J Hum Genet.* 1994;55:175-89.
- Dib C, Faure S, Fizames C, et al. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature.* 1996;380:152-4.
- Muthuswamy S, Agarwal S. Segmental Duplication QF-PCR: A Simple and Alternative Method of Rapid Aneuploidy Testing for Developing Country Like India. *J Clin Lab Anal.* 2017;31:e22038.
- Lee MH, Ryu HM, Kim DJ, et al. Rapid prenatal diagnosis of Down Syndrome using quantitative fluorescent PCR in uncultured amniocytes. *J Korean Med Sci.* 2004;19:341-4.
- Mackic-Durovic M, Projic P, Ibrulj S, Cakar J, Marjanovic D. A comparative analysis of the effectiveness of cytogenetic and molecular genetic methods in the detection of Down syndrome. *Bosn J Basic Med Sci.* 2014;14:94-8.
- Svecova I, Burjanivova T, Krsiakova J, et al. Rapid detection of the most common chromosomal aneuploidies in the second-trimester amniotic fluid using QF-PCR. *Ceska Gynekol.* 2013;78:373-8.
- Guan L, Ren C, Li H, Gao L, Jia N, Guan H. Practicality of rapid prenatal screening for Down syndrome with PCR-short tandem repeat method. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2013;30:277-82.
- Shi YF, Li XZ, Li Y, Zhang XL, Zhang Y, Yue TF. Diagnosis of Down's syndrome using short tandem repeat loci D21S11, D21S1440 and Penta D. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2012;29:443-6.
- Kriventsova NV, Shokarev RA, Avrutskaya VV, et al. Use of quantitative fluorescence polymerase chain reaction in the invasive prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Klin Lab Diagn.* 2010;27-30.
- Jain S, Agarwal S, Panigrahi I, Tamhankar P, Phadke S. Diagnosis of Down syndrome and detection of origin of nondisjunction by short tandem repeat analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010;14:489-91.

19. Liou JD, Chu DC, Cheng PJ, et al. Human chromosome 21-specific DNA markers are useful in prenatal detection of Down syndrome. *Ann Clin Lab Sci.* 2004;34:319-23.
20. Yang LL, Ou YH, Xu XM. Rapid molecular diagnosis of trisomy 21 using the PCR-STR-SSCP technique. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2004;21:466-9.
21. Tóth T, Findlay I, Papp C, et al. Pre-natal detection of trisomy 21 and 18 from amniotic fluid by quantitative fluorescent polymerase chain reaction. *J Med Genet.* 1998;35:126-9.
22. Zhu YN, Lu SM, Wang M, Shen FX, Chen Y, Hu JJ. Genetic analysis of STR markers on chromosome 21 in a Han population from southeast China. *Genet Mol Res.* 2015;14:1718-25.
23. Mann K, Fox SP, Abbs SJ, et al. Development and implementation of a new rapid aneuploidy diagnostic service within the UK National Health Service and implications for the future of prenatal diagnosis. *Lancet.* 2001;358(9287):1057-61.
24. Wongkularb A, Rerkamnuaychoke B, Weerakiet S, Navephap S, Campiranon A. Genetic Diagnosis of Sex and Trisomies 13, 18, 21 in Human Single Cell Embryo by Multiplex Fluorescent Polymerase Chain Reaction. *Kasetsart J. (Nat. Sci.).* 2005;39:440-5.
25. Khorchai A, Rerkamnuaychoke B, Sangkitporn S, et al. Detection of Down Syndrome by Multiplex Fluorescent Polymerase Chain Reaction. *Journal of Health Science.* 2014;23(5),943-53.

Genetic polymorphism of STR loci on chromosome 21 in Northeastern Thai people for diagnosis of Down syndrome by QF-PCR

Nicha Kongpulsilp¹, Kanha Muisuk², Khunton Wichajarn^{3,4}

¹Departments of Pediatric, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

²Departments of Forensic Medicine, Faculty of Medicine

³Division of Medical Genetics, Departments of Pediatric, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

⁴Center of Excellent in Precision Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

* Corresponding author: Nicha Kongpulsilp, E-mail: Nichko@kku.ac.th

Background: Short tandem repeats (STR) are highly polymorphic microsatellites markers and widely used for making a diagnosis of Down syndrome (DS) by Quantitative fluorescent PCR (QF-PCR).

Objective: to determine the most appropriate STR markers for making a diagnosis of DS with QF-PCR in northeastern Thai people.

Material and method: The authors analyzed 26 blood samples of DS patients by QF-PCR and determined the most informative results. Blood samples from 191 normal northeastern Thai people were also analyzed to document the highest polymorphism.

Result and discussion: Among 6 STR loci, the top 3 informative STR loci were D21S11 (92.3%), D21S1411 (84.6%), and D21S1442(84.6%), respectively. The STR loci with highest coefficient of variation (CV) were D21S1444, D21S1437, and D21S1411, respectively. The top 3 informative STR loci can make a diagnosis of DS with a sensitivity of 96.1% that equal to the top 3 STR loci with highest CV. But D21S1437 and D21S1444 loci had allele with highest frequency 33.3 and 28.3%, respectively. So, the most appropriate STR loci are D21S11, D21S1411, and D21S1442.

Conclusion: The D21S11, D21S1411, and D21S1442 are the most appropriate STR loci for making a diagnosis of DS in Northeastern Thai people.

Keywords: Short tandem repeats (STR), QF-PCR (Quantitative fluorescent PCR), Down syndrome

case study รายงานผู้ป่วยเด็ก 1 รายที่มีฝีในตับ

ณัฐฤตา ไชยศิลป์, เสาวนีย์ เกิดดอนแฝก

โรคฝีในตับ เป็นโรคที่พบบได้น้อยในเด็ก หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที มีความเสี่ยงสูงที่จะเสียชีวิตได้ อุบัติการณ์ในประเทศไทยยังไม่แน่ชัด โดยทั่วไปมักพบชนิด pyogenic liver abscess รองลงมาคือ amoebic liver abscess บทความนี้นำเสนอรายงานผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 13 ปี มาด้วยอาการเจ็บใต้ชายโครงขวา 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ก่อนหน้ามีประวัติถ่ายเหลวและมีไข้ 12 วันก่อนมาโรงพยาบาล ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคฝีในตับโดยพบจากการทำ CT whole abdomen ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะและการใส่สายระบายฝีในตับ ในวันที่ 6 ของการรักษาตัวในโรงพยาบาลผู้ป่วยมีไข้สูงขึ้น พบว่ามีภาวะ right pleural effusion แพทย์จึงเปลี่ยนยาปฏิชีวนะร่วมกับทำ intercostal drainage จากนั้นผู้ป่วยอาการดีขึ้น และได้รับยาปฏิชีวนะเป็นเวลา 5 สัปดาห์ ไข้ลดลง ขนาดของฝีในตับและน้ำในช่องอกลดลง

คำสำคัญ : โรคฝีในตับ, Pyogenic liver abscess, Amoebic liver abscess, *Entamoeba histolytica*

บทนำ

โรคฝีในตับ (liver abscess) เป็นโรคที่พบบได้น้อยในเด็ก⁽¹⁾ หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที อาจทำให้การติดเชื้อแพร่กระจายเข้ากระแสเลือด และมีความเสี่ยงสูงที่จะเสียชีวิต⁽²⁾ อุบัติการณ์ของโรคฝีในตับ ประมาณ 2.3/100,000⁽³⁾ ในประเทศไทยอุบัติการณ์ยังไม่แน่ชัด จากข้อมูลในโรงพยาบาลบ้านแพ้ว จ.สมุทรสาคร ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555-2565 พบผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคฝีในตับทั้งหมด 3 คน โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ใหญ่ที่มีอายุ 20 ปี, 62 ปี และ 78 ปี ไม่เคยมีผู้ป่วยที่เป็นเด็กมาก่อน

อุบัติการณ์ของโรคฝีในตับที่พบในเด็กประมาณ 10/100,000⁽⁴⁾ ส่วนใหญ่เป็นชนิด pyogenic liver abscess (PLA) คิดเป็นร้อยละ 80 ของการติดเชื้อของโรคฝีในตับทั้งหมด⁽⁵⁻⁷⁾ จากการศึกษาที่ผ่านมาโรคนี้พบมากในประเทศอินเดีย มีรายงานอุบัติการณ์ 79/100,000⁽⁸⁾ ในประเทศสหรัฐอเมริกา 15.3/100,000 และอัตราการตาย (mortality rate) คิดเป็นร้อยละ 0.8⁽⁹⁾ โรคฝีในตับมักเกิดที่ตับกลีบขวา เนื่องจากเป็นส่วนที่มีขนาดใหญ่ และเลือดไปเลี้ยงมาก⁽¹⁰⁾ เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคมักพบเป็น polymicrobial, mixed enteric facultative และ anaerobic โดยมักตรวจไม่พบเชื้อ anaerobic bacteria เนื่องจากการ

เพาะเชื้อทำได้ยาก⁽¹⁵⁾ ส่วน amoebic liver abscess (ALA) ในเด็กพบบได้น้อยมาก⁽¹¹⁾ ส่วนมากพบที่ประเทศที่กำลังพัฒนาเช่นไทย อินเดีย อียิปต์ และอเมริกาใต้⁽¹²⁾ และพบว่าน้อยกว่าร้อยละ 1 เป็นการติดเชื้อ *Entamoeba histolytica*⁽¹³⁾ ลักษณะของโรคจะพบเป็น solitary subcapsular mass⁽¹⁴⁾ ที่ตับกลีบขวาส่วนล่างร้อยละ 70-80, อาการนำส่วนใหญ่มาด้วยไข้ (ร้อยละ 90) และปวดท้อง (ร้อยละ 50-75)⁽¹⁵⁾ โดยปวดท้องอยู่ที่ตำแหน่งด้านขวาบน อาการอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด และอ่อนเพลีย⁽¹⁰⁾ ในผู้ป่วย ALA อาจนำมาด้วยอาการท้องเสีย แต่พบบได้น้อยกว่า 1/3 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁽¹⁴⁾

ปัจจัยที่ทำให้เกิด liver abscess ได้แก่ immunocompromised host, chronic malnutrition, chronic granulomatous disease, sickle cell disease⁽¹⁶⁾ ส่วน immunocompetent host มักเกิดตามหลัง peritonitis จากการแพร่กระจายโดยตรง ทำให้เชื้อแพร่เข้าไป portal circulation ได้แก่ perforated appendicitis, intestinal infection, direct spreading จาก biliary infection หรือแพร่กระจายเข้าสู่เส้นเลือดของเชื้อแบคทีเรีย⁽¹⁰⁾ เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้คือ การที่หนองจากก้อนฝีในตับแตกทะลุเข้าไปในเยื่อหุ้มปอดและเยื่อหุ้มหัวใจ⁽⁴⁾

แต่เป็นภาวะที่พบได้น้อย จากการศึกษาของ Jun CH และคณะ ในเกาหลีใต้พบภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ร้อยละ 3.8 โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 602 คน⁽¹⁷⁾ และพบว่าก้อนฝีที่มีขนาดใหญ่กว่า 6 เซนติเมตร ร่วมกับภาวะตับแข็งคือ ปัจจัยความเสี่ยงหลักในการเกิดภาวะแทรกซ้อน

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายอายุ 13 ปี ภูมิลำเนา อ.บ้านแพ้ว จ.สมุทรสาคร

อาการสำคัญ ปวดท้อง และเจ็บใต้ชายโครงขวา 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล

อาการปัจจุบัน 12 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ ถ่ายเหลว 3 ครั้งต่อวัน มาโรงพยาบาลได้รับการวินิจฉัยเป็น acute gastroenteritis ได้ยาปฏิชีวนะรับประทาน (norfloxacin) เป็นเวลา 5 วัน อาการถ่ายดีขึ้น แต่ยังมีไข้ และปวดท้อง

1 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการเจ็บใต้ชายโครงข้างขวา ร่วมกับมีปวดท้องด้านขวาล่างเวลาขยับตัวและมีไข้สูงขึ้น จึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต ปฏิเสธโรคประจำตัว แข็งแรงดี มาตลอด ไม่มีประวัติเบื่ออาหาร ไม่มีประวัติน้ำหนักลด ไม่มีอาการปวดท้องหรือท้องเสียเรื้อรัง ไม่มีประวัติสัมผัสวันโรค ชอบรับประทานอาหารดิบ เช่น กุ้งเต้นสด ยำปูม้าสด ชกเล็กหมู และชอบเล่นน้ำในคลอง

ตรวจร่างกายแรกรับ

Vital sign: BT 38.5 °C, PR 128/min, RR 24/min, SpO₂ 98% (RA), BP 130/83 mmHg, BW 44 kg (P25-50), Height 149 cm (P10-25)

General appearance: good consciousness, well co-operative, no jaundice, no pallor

HEENT: no dry lips, no sunken eyeball

Heart: normal S1S2, no murmur

Lung: decreased breath sound at right lower lung, no adventitious sound

Abdomen: soft, tender at McBurney's point and

right abdomen, Fist's test positive, no rebound tenderness, no guarding, no hepatomegaly, no splenomegaly

Impression: Acute appendicitis with complication

Management: NPO, intravenous fluids, consult surgery

การดำเนินโรคในโรงพยาบาล

Day 1 of admission

ผลตรวจ complete blood count (CBC) พบ Hb 10.9 g/dL, WBC 20,500 cell/cu mm, N 70, L 20, E1, Mo 8, platelet 882,000 cell/cu mm, liver function test (LFT) พบว่ามีผลผิดปกติดังนี้ AST 53 , ALT 72 U/L ภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่พบความผิดปกติ (รูปที่ 1) ทำการตรวจเพิ่มเติม CT whole abdomen พบ mild hepatomegaly with a 7.4x6.0x7.6-cm thick rim-enhancing, hypodense lesion with double target sign in hepatic segment V and VI, likely liver abscess, multiple tiny gallstones or sandstones in gallbladder. No acute cholecystitis., A 0.9-cm appendicolith in normal air-filled appendix. No acute appendicitis. (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 แสดงลักษณะ chest x-ray ปอดปกติ

จากผล chest X-ray พบมี right pleural effusion คิดถึง complication จาก liver abscess จึงได้ปรับยาปฏิชีวนะเป็น piperacillin-tazobactam และส่ง CT chest with contrast เพิ่มเติม พบ right pleural effusion (about 3.9-cm in maximal thickness) with lobulated contour at dependent portion. Associated passive atelectasis of RLL and plate-like atelectasis of RUL, RML can be seen. There is no lung infiltration or nodule. An ill-defined hypodense lesion with internal PCD at right hepatic lobe is about 4.6 cm. (ดังรูปที่ 6 และ 7)



รูปที่ 6, 7 แสดง right pleural effusion

ปริกษาศัลยกรรม ได้ทำการใส่ intercostal drainage ได้ pleural fluid สี orange-cloudy ปริมาณ 5 cc, RBC 255,000 cell/cu mm, WBC 4,500 cell/cu mm (N 63, M 37%), pH 9.0, glucose 43 mg/dL, total protein 6.1 g/dL,

LDH 2827 U/L คิดสัดส่วนของ pleural protein/serum protein 0.7, pleural LDH/serum LDH 10.24 ลักษณะเข้าได้กับ exudative pleural effusion (Light's criteria), pleural gram stain, culture ไม่พบการติดเชื้อ, wet smear for parasite ไม่พบการติดเชื้อ หลังจากทำการ drainage ไข่ลดลงดี มีการตรวจติดตาม CT chest and upper abdomen (day 13 of admission) พบ slightly decrease right lobulated pleural effusion (3.0 cm in thickness), decrease size of a liver abscess with internal PCD insertion 1.4x2.6x2.1cm (from 7.4x6.0x7.6-cm)

วิจารณ์

ในผู้ป่วยรายนี้ สุขภาพร่างกายแข็งแรงดี ปฏิเสธโรคประจำตัวมาก่อน มาด้วยปวดชายโครงข้างขวา และมีไข้แบบ subacute fever ประวัติเพิ่มเติม ชอบทานอาหารสุก ๆ ดิบ ๆ และเล่นน้ำคลอง วินิจฉัยเป็น liver abscess ได้รับยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อ gram negative และ anaerobic bacteria ร่วมกับการทำ percutaneous drainage หนองที่ดับแล้ว ต่อมาพบมีไข้ขึ้นใหม่ ตรวจพบ complication คือ pleural effusion โดยจากการศึกษา McDonald MI และคณะ พบว่า chest imaging จะมีกระบังลมขยับสูงขึ้นและพบฝ้าขาวบริเวณฐานปอดขวา หรือพบน้ำในเยื่อหุ้มปอดได้ (ร้อยละ 25-35)⁽¹⁸⁾ ในผู้ป่วยรายนี้ ตรวจ CT whole abdomen พบ rim-enhancing hypodense lesion with double target sign ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของ liver abscess แต่ไม่สามารถแยกชนิดว่าเป็น PLA และ ALA จากภาพ imaging⁽¹⁹⁾ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ผล serology พบ *E. histolytica* positive, แต่ liver pus gram stain พบ gram-negative cocci, pus culture ไม่พบเชื้อ โดยจากการศึกษาของ Kaplan GG และคณะพบผู้ป่วย liver abscess มีผลเพาะเชื้อขึ้นได้เพียงร้อยละ 50 และในบางรายอาจไม่พบเชื้อเลยก็เป็นได้เนื่องจากได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาปฏิชีวนะ (norfloxacin) มาก่อนเช่นกัน การตรวจ stool exam for parasite, pus exam for parasite ไม่พบการติดเชื้อ (ความไวร้อยละ 60)⁽³⁾ จากการ

ศึกษาพบว่าการตรวจ microscopy for trophozoites ก็พบได้เพียงร้อยละ 20 เท่านั้น⁽¹⁴⁾ การตรวจแยกเชื้อ ALA ที่น่าเชื่อถือได้แก่ การส่ง serology and antigen detection พบมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 95⁽²⁰⁾ แต่ในพื้นที่ที่เป็น endemic area ประชากรมากกว่าร้อยละ 35 พบ anti-amebic antibodies positive จากการที่เคยติดเชื้อมาก่อนแล้ว⁽²¹⁾ เพราะฉะนั้น การตรวจ serology ผลเป็นลบสามารถตัดโรคออกได้ แต่ถ้าเป็นบวก จะไม่สามารถแยกแยะระหว่างกำลังติดเชื้อหรือเคยติดเชื้อมาก่อนได้⁽²²⁾ การตรวจ DNA PCR จาก liver abscess มีความไวและความจำเพาะเกือบร้อยละ 100 ถึงแม้การตรวจแบบ PCR จะมีประสิทธิภาพสูง แต่การส่งตรวจยังไม่แพร่หลายมากนักในประเทศไทย และในผู้ป่วยรายนี้ถึงผล serology for *E. histolytica* positive แต่อยู่ใน endemic area อาจพบผลบวกได้ จึงสรุปไม่ได้แน่ชัดว่าเป็นเชื้อก่อโรคชนิดใด เพราะฉะนั้นในผู้ป่วยรายนี้จึงทำการรักษาควบคู่ทั้ง ameobic liver abscess และ pyogenic liver abscess โดยการรักษาต้องพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อทั้ง streptococci, enteric gram-negative bacilli และ anaerobes รวมทั้งอาจพิจารณาครอบคลุม *E. histolytica* ด้วย⁽¹⁰⁾ และถึงแม้ว่าจะทราบผลเพาะเชื้อแล้ว ระยะเวลาของการให้ยาแนะนำให้ 4-6 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่ระบายหนองได้ดี และตอบสนองต่อการรักษาดี พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือด 2-4 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่ระบายหนองได้ไม่ดี แนะนำให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือด 4-6 สัปดาห์ การรักษาอาจเปลี่ยนเป็นยารับประทานต่อจนครบได้ โดยพิจารณาให้เหมาะสมต่อเชื้อที่พบ แต่ถ้าหากผล culture ไม่พบ สามารถเลือกใช้ amoxycillin-clavulanate หรือ fluoroquinolone ร่วมกับ metronidazole ได้⁽¹⁰⁾ ในผู้ป่วยรายนี้ รักษาโดยการให้ ceftriaxone ประมาณ 1 สัปดาห์ ต่อด้วย piperacillin-tazobactam เป็นเวลาประมาณ 2 สัปดาห์ และต่อด้วยยารับประทาน amoxycillin-clavulanate อีก 2 สัปดาห์ (รวมยาปฏิชีวนะทั้งหมดประมาณ 5 สัปดาห์), metronidazole หลอดเลือดเป็นเวลา 2 สัปดาห์และต่อด้วยยารับประทาน 2 สัปดาห์

การพิจารณาทำ surgical drainage ในผู้ป่วย PLA ขึ้นอยู่กับขนาดและจำนวนของฝีในตับ ถ้าเป็น single, unilocular และขนาด ≤ 5 เซนติเมตร พิจารณาการใส่ percutaneous drainage with catheter หรือ needle aspiration ก็ได้ แต่ถ้าขนาด ≥ 5 เซนติเมตร แนะนำ percutaneous drainage with catheter มากกว่า needle aspiration โดยใส่ catheter นานจนกว่าขนาด liver abscess เล็กลง (โดยทั่วไปมักนานมากกว่า 7 วัน) จากการศึกษาพบว่า การทำ percutaneous drainage with catheter จะสามารถลดระยะวันนอนโรงพยาบาลได้มากกว่าการทำ needle aspiration⁽²³⁾ แต่ถ้าเป็น ALA การระบายหนองไม่ได้เป็นหลักในการรักษาที่สำคัญ ยกเว้นว่าอาจมี complication เช่น cyst rupture หรือไม่ตอบสนองต่อการให้ยาปฏิชีวนะ แต่ในผู้ป่วยรายนี้ได้ทำการรักษาแบบควบคู่ เนื่องจากฝีมีขนาดใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร จึงพิจารณาใส่ percutaneous drainage with catheter โดยใส่ percutaneous drainage เป็นเวลาทั้งสิ้น 16 วัน

หลังจากผู้ป่วยกลับบ้านทานยาปฏิชีวนะจนครบ 14 วัน ได้นัดติดตามอาการ พบว่าผู้ป่วยสบายดี ไม่มีไข้ ไม่ปวดท้อง ทานอาหารได้ปกติ ติดตามค่า liver function อยู่ในเกณฑ์ปกติ และผล U/S upper abdomen: inhomogeneous hypoechoic lesion size 2.7x2.3 cm. มีขนาดเล็กลง

สรุป

ผู้ป่วยเด็กชายอายุ 13 ปี มาด้วยอาการไข้ ปวดใต้ชายโครงขวา วินิจฉัยเป็น liver abscess ซึ่งเป็นโรคที่พบไม่บ่อยโดยเฉพาะในเด็ก หากผู้ป่วยมาด้วยอาการดังกล่าว ควรตรวจเพิ่มเติม เพื่อการรักษาและลดภาวะแทรกซ้อนของโรคที่ตามมา การตรวจร่างกายร่วมกับการ imaging สามารถช่วยวินิจฉัยได้ แต่ผลเลือด และผลเพาะเชื้ออาจไม่สามารถแยก pyogenic liver abscess และ amoebic liver abscess ออกจากกันได้อย่างชัดเจน เพราะฉะนั้นในผู้ป่วยรายนี้จึงพิจารณารักษาแบบควบคู่

เอกสารอ้างอิง

1. Vanni LA, Lopez PB, Porto SO. Solitary pyogenic liver abscess in children. JAMA Pediatr. 1978;132:1141-2.
2. Czerwonko ME, Huespe P, Bertone S, et al. Pyogenic liver abscess: Current status and predictive factors for recurrence and mortality of first episodes. The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2016;18:1023-1030.
3. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 ; 2: 1032-8.
4. Robert M. Kliegman. Nelson textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
5. Hendricks MK, Moore SW, Millar AJ. Epidemiological aspects of liver abscesses in children in the Western Cape Province of South Africa. J Trop Pediatr. 1997 ; 43: 103-105.
6. Guittet V, Ménager C, Missotte I, Duparc B, Verhaegen F, Duhamel JF. Hepatic abscesses in childhood: retrospective study about 33 cases observed in New-Caledonia between 1985 and 2003. Arch Pediatr. 2004; 11: 1046- 1053.
7. Moore SW, Millar AJ, Cywes S. Conservative initial treatment for liver abscesses in children. Br J Surg. 1994; 81: 872-874.
8. Kumar A, Srinivasan S, Sharma AK. Pyogenic liver abscess in children - South Indian experiences. J Pediatr Surg. 1998;33: 417-421.
9. Thavamani A, Umapathi KK, Khatana J, Roy A, Augustin T, Radhakrishnan K. Incidence Trends, Comorbidities, and Outcomes of Pyogenic Liver Abscess Among Children: A Nationwide Population-based Analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71: 106-111.
10. Joshua Davis. Pyogenic liver abscess. [Internet]. 2020 Aug. [cited 2022 Aug 20]. Available from <https://www.uptodate.com/contents/pyogenic-liver-abscess>
11. Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA Jr. Amebiasis. N Engl J Med. 2003; 348:1565-1573.
12. Salles JM, Moraes LA, Salles MC. Hepatic amebiasis. Braz J Infect Dis. 2003 ; 7: 96-110.
13. Wells CD, Arguedas M. Amebic liver abscess. South Med J. 2004; 97: 673-682.
14. Karin Leder. Extraintestinal Entamoeba histolytica amebiasis. [Internet]. 2022. [cite 2022 Aug 28]. Available from <https://www.uptodate.com/contents/extraintestinal-entamoeba-histolytica-amebiasis/print>
15. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, et al. Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. Ann Surg 1996; 223:600.
16. Waghmare M, Shah H, Tiwari C, Khedkar K, Gandhi S. Management of Liver Abscess in Children: Our Experience. Euroasian J Hepatogastroenterol. 2017;7:23-26.
17. Jun CH, Yoon JH, Wi JW, et al. Risk factors and clinical outcomes for spontaneous rupture of pyogenic liver abscess. J Dig Dis 2015; 16:3.
18. McDonald MI, Corey GR, Gallis HA, Durack DT. Single and multiple pyogenic liver abscesses. Natural history, diagnosis and treatment, with emphasis on percutaneous drainage. Medicine (Baltimore) 1984; 63:291.
19. Lodhi S, Sarwari AR, Muzammil M, et al. Features distinguishing amoebic from pyogenic liver abscess: a review of 577 adult cases. Trop Med Int Health 2004; 9:718.
20. Digamber Chaubey, Anand Pandey, Piyush Kumar. Liver abscess in children: Challenges in management. International Surgery journal. Chaubey D Et al. Int Surg J. 2017 Jan; 4(1):107-110.
21. Joyce MP, Ravdin JI. Antigens of Entamoeba histolytica recognized by immune sera from liver abscess patients. Am J Trop Med Hyg 1988; 38:74.

22. Aucott JN, Ravdin JI. Amebiasis and “nonpathogenic” intestinal protozoa. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7:467.
23. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2015; 17:195.

Case report: Liver abscess

Nattakritta Chaisinlapa, Saowanee Kerddonfak

Department of Pediatric of Banphaeo General Hospital

Liver abscess is a rare disease in children. If it is not treated promptly, the risk of fatality can increase. The most two common types of liver abscess are pyogenic liver abscess and amoebic liver abscess. However, the incidence in Thailand is still unclear. Case presentation, A 13-year-old boy presented with right upper abdominal pain one day prior to admission. He had diarrhea and fever for 12 days before the admission. He was diagnosed liver abscess by CT whole abdomen. He was treated with empirical treatment, but the fever still persisted. At the 6th day of admission, we found right pleural effusion. Accordingly, a five-week treatment of antibiotics, percutaneous drainage and intercostal drainage were provided. As a result, fever resolved, size of liver abscess and pleural effusion improved.

Keyword: liver abscess, pyogenic liver abscess, amoebic liver abscess, *Entamoeba histolytica*

A case report of GBS meningitis in healthy adolescent

Suwadee Jirasakpisarn

Pranangkla Hospital Nonthaburi

Abstract

Streptococcus agalactiae (Group B, β -hemolytic Streptococcus: GBS) is a common causative agent of infection in pregnant women, newborns, and children less than three-year-old. GBS has naturally colonized bacteria in the gastrointestinal and genitourinary tract of adults. Invasive GBS infection cases in non-pregnant adults had been a two to four-fold increase in two decades. Commonly, those were underlying individuals; diabetes mellitus, cancer, immunocompromised, and immunosuppressive drug use. Primary bloodstream infection (bacteremia without a localized source) is the most common manifestation of invasive GBS infection. While localized GBS infection, skin-soft tissue infection (subcutaneous abscess) is the most frequent form. GBS meningitis is a rare condition in adults (incidence is approximately 0.15 cases in 100,000 persons), the additional reported risk factors are craniotomy, cerebrospinal fluid leakage, infective endocarditis, and sexual intercourse.

This case report described GBS meningitis in the uncommon aged group; a male adolescent with no underlying disease and risk factor. He presented with high-grade fever and severe headache with photophobia and nuchal rigidity on physical examination. GBS was identified from cerebrospinal fluid and blood from culture (CSF latex agglutination of GBS was negative) leading to confirmed diagnosis of GBS meningitis and bacteremia. The appropriate antibiotic and supportive treatment were given to this patient. He was in complete recovery without sequelae.

Key words: GBS meningitis, Group B streptococcus infection, *Streptococcus agalactiae* infection

Introduction

Group B streptococcus (GBS) or *Streptococcus agalactiae* is a common causative agent in newborn and early childhood infections related to childbirth contamination¹. Invasive GBS infection in a non-pregnant adult is commonly found in elderly, immunocompromised, or severe underlying patients. There are wide-range manifestations of invasive GBS infection; mild to severe diseases such as urinary tract infection, skin and soft tissue infections, pneumonia, bone and joint infections, and bloodstream infection including a rare form of disease-meningitis². This case report described GBS meningitis in the

uncommon aged group; a male adolescent with no underlying disease.

Case History

A 14-year-old male patient presented with severe headache and high-grade fever for three days associated with retrobulbar pain, neck pain, myalgia, and poor appetite. His past history was unremarkable. He went to the waterfall for swimming one day prior to illness. Physical examination revealed that he looked sick. His vital signs were body temperature of 39.2°C, blood pressure of 122/59 mmHg, pulse rate of 100 bpm, and respiratory rate of 22/min. Neurological

examination showed stiffness of the neck and photophobia. There was no abnormality detection on other systems examination. Laboratory results showed a white blood cell count of 16,900 cells/uL (78.8% of neutrophils, 12% of lymphocytes, and 8.7% of monocytes), hemoglobin 12.6 g/dL, hematocrit 38%, platelet count 378,000 cells/uL. Urine analysis and electrolyte results were unremarkable. Lumbar puncture was done on the first day of admission and revealed clear and colorless cerebrospinal fluid (CSF), open pressure of 32 mmH₂O/closed pressure of 30 mmH₂O, few red blood cells, white blood cell 688 cells/uL (polymorphic cells 81%, mononuclear cells 19%), protein 66 mg/dL, sugar 55 mg/dL (DTX 121 mg/dL, ratio 0.45), negative gram stain, fresh smear (for exclusion of *Naegleria fowleri*), and latex agglutination (Wellcogen™ bacterial Antigen Kit) of *Streptococcus* group B, *Hemophilus influenza* type B, *Streptococcus pneumoniae*, and *Neisseria meningitidis*. Blood culture was collected. The other laboratory results were BUN/Cr 8.3/0.79 mg/dl, LFT: TP/Alb 7.49/4.08 gm/dl, AST/ALT 13/24 U/L, TB/DB 0.56/0.17 mg/dl. The empirical antimicrobial agent was ceftriaxone for coverage common causative agents of bacterial meningitis such as *Streptococcus pneumoniae* or *Streptococcus* spp., *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp. After blood culture reported gram-positive cocci in the cluster, vancomycin was added to the patient. CT brain with contrast imaging and chest radiography showed no abnormality detection. Forty-eight hours later, hemoculture and CSF culture identified *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* group B) as sensitive to penicillin, ampicillin, ceftriaxone, clindamycin, and vancomycin. Ceftriaxone and vancomycin were discontinued for de-escalation, while penicillin G: the drug of choice against GBS was started due to susceptibility testing results for a full course of 21 days. An echocardiogram was done to exclude infective endocarditis; the result was normal. The clinical of this patient was improved correlated with the fever declining and totally disappeared after day 6th of antibiotics treatment. Additional history-taking regarding the

risk of invasive GBS infection was done, and he refuse to have a sexual experience.

Discussion

GBS is the leading cause of illness and death in young infant³ naturally colonized in the genitourinary tract and GI tract of adult⁴. The global incidence of GBS in young infants is 0.49 cases/1,000 lives births⁵. The clinical manifestation of invasive GBS disease is bacteremia and localized infection. Primary bacteremia (bacteriemia without focal infection) is the most common form of invasive GBS infection. Bacteremia can occur secondary to the localized source of infection⁶⁻¹⁰. Bacterial meningitis can be results from the invasion of bacteria into the meninges from bacteremia or direct extension from local infection. However, the risk of meningitis after GBS bacteremia is low in adolescences and adults. It has been reported that GBS does not readily penetrate the blood-brain barrier, except in young infants¹¹. The risk factors of invasive GBS infection in the adult are pregnancy, elderly, and comorbidities such as diabetes mellitus, malignancy, cirrhosis, HIV infection, steroid intake¹², neurological disorders, heart disease, kidney disease, liver disease, smoking, alcohol abuse, and immunosuppressive conditions^{4, 6, 13}. For GBS meningitis in non-pregnant adults, the reported additional predisposing factors are craniotomy¹⁴, cerebrospinal fluid leakage, infective endocarditis¹⁵, and post-sexual intercourse¹⁶. Although the increase of invasive forms of *Streptococcus agalactiae* infection in non-pregnant hosts worldwide (from 3.6 cases/100,000 persons in 1990 to 7.3 cases/100,000 persons in 2007)⁶, GBS meningitis is still rare in previously healthy young adult with no comorbidity or immunosuppressive condition. The estimated incidence of GBS meningitis in adults is 0.15 per 100,000¹⁷. This patient diagnosed with GBS meningitis with bacteremia is a male adolescent with no underlying disease and identified risk factors (negative echocardiogram and history taking such as previous sexual activity or illness except he went swimming in a waterfall

one day before the illness. The fresh smear of CSF was done to exclude *Naegleria fowleri*: a common ameba found in freshwater leading to primary amebic meningoencephalitis. Although there is no association between GBS infection and swimming in a waterfall from the literature review, an outbreak was reported in 2017 related to raw consumption of improper preparation of fish in Singapore¹⁸. The clinical manifestation and CSF profile of GBS meningitis are not different from the other bacterial meningitis¹⁹. In this case, the definite diagnosis came from culture confirmation of both blood and CSF (latex agglutination negative). The sensitivity of latex agglutination was 66.66% when compared with conventional culture for detecting bacterial meningitis²⁰. Penicillin G is the first-line antibiotic for GBS treatment. In the sense of GBS meningitis, the minimum duration of antibiotics is 14 days (range 14-21 days)². The antibiotic of this patient was de-escalated to penicillin G when GBS was identified from the CSF culture. Penicillin G was continued to complete a 21-day course of treatment.

Conclusion

Streptococcus agalactiae can be a causative agent of invasive disease not only in newborns but also in adults. Although invasive GBS infection in non-pregnant adults is commonly found in hosts with chronic medical conditions or decreased immune function, it still appears in healthy persons without risk factors by unclear mechanisms. GBS is an uncommon pathogen of meningitis in adults, but it should not be overlooked. When GBS is identified, treatment with appropriate antimicrobial agents and duration leads to a good outcome.

References

1. Wolfe RR, Jr., Norwick ML, Bofill JA. Fatal maternal beta-hemolytic group B streptococcal meningitis: a case report. *Am J Perinatol*. 1998;15:597-600.
2. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr*. 2019;7(2).
3. Ding Y, Wang Y, Hsia Y, Russell N, Heath PT. Systematic Review and Meta-Analyses of Incidence for Group B Streptococcus Disease in Infants and Antimicrobial Resistance, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:2651-9.
4. Farley MM, Harvey RC, Stull T, et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B Streptococcus in nonpregnant adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1807-11.
5. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl_2):S160-S72.
6. Skoff TH, Farley MM, Petit S, et al. Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990-2007. *Clin Infect Dis*. 2009;49:85-92.
7. Schwartz B, Schuchat A, Oxtoby MJ, Cochi SL, Hightower A, Broome CV. Invasive group B streptococcal disease in adults. A population-based study in metropolitan Atlanta. *JAMA*. 1991;266:1112-4.
8. Tazi A, Morand PC, Reglier-Poupet H, et al. Invasive group B streptococcal infections in adults, France (2007-2010). *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1587-9.
9. Chaiwarith R, Jullaket W, Bunchoo M, Nuntachit N, Sirisanthana T, Supparatpinoy K. *Streptococcus agalactiae* in adults at Chiang Mai University Hospital: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:149.

10. Munoz P, Llancaqueo A, Rodriguez-Creixems M, Pelaez T, Martin L, Bouza E. Group B streptococcus bacteremia in nonpregnant adults. *Arch Intern Med.* 1997;157:213-6.
11. Al-Bayati A, Douedi S, Alsaoudi G, et al. Meningitis from invasive *Streptococcus agalactiae* in a healthy young adult. *IDCases.* 2020;21:e00907.
12. Peirotti MG, Gonzalez SE, Littvik AM, et al. [Group B streptococcal infections in adults, excluding genital infections]. *Rev Argent Microbiol.* 2002;34:226-9.
13. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA.* 2008;299:2056-65.
14. Cabellos C, Viladrich PF, Corredoira J, Verdaguer R, Ariza J, Gudiol F. Streptococcal meningitis in adult patients: current epidemiology and clinical spectrum. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1104-8.
15. van Kassel MN, van Haeringen KJ, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Community-acquired group B streptococcal meningitis in adults. *J Infect.* 2020;80:255-60.
16. Agouridakis P, Ioannidou E, Dalezios M, Panagopoulou V, Drandakis P. Honey moon meningitis. *Emerg Med J.* 2005;22:803-4.
17. Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, et al. Risk factors for group B streptococcal disease in adults. *Ann Intern Med.* 1995;123:415-20.
18. Chau ML, Chen SL, Yap M, Hartantyo SHP, Chiew PKT, Fernandez CJ, et al. Group B *Streptococcus* Infections Caused by Improper Sourcing and Handling of Fish for Raw Consumption, Singapore, 2015-2016. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:2002-10.
19. Li LQ, Cheema S, Goel N. Group B streptococcal meningitis in a previously healthy man. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2015213999.
20. Mohammadi SF, Patil AB, Nadagir SD, Nandihal N, Lakshminarayana SA. Diagnostic value of latex agglutination test in diagnosis of acute bacterial meningitis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16:645-9.

รายงานผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก เชื้อ Group B Streptococcus 1 ราย ในวัยรุ่นแข็งแรงดี

สุวดี จิระศักดิ์พิศาล

บทคัดย่อ

Streptococcus agalactiae (Group B, β -hemolytic Streptococcus: GBS) เป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่พบบ่อยในการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ การคลอด หลังคลอด และการติดเชื้อในเด็กทารกแรกเกิด รวมถึงเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี เชื้อนี้ตามธรรมชาติ (colonization) จะอยู่ในลำไส้และในระบบทางเดินปัสสาวะของผู้ใหญ่และอวัยวะสืบพันธุ์สตรี จำนวนผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อรุนแรงจากเชื้อ GBS ในผู้ใหญ่ที่ไม่ตั้งครรภ์มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น 2-4 เท่าในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมาโดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเหล่านี้จะมีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน มะเร็ง ภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือใช้ยากดภูมิคุ้มกัน การติดเชื้อในกระแสเลือดโดยปราศจากตำแหน่งการติดเชื้อหลัก (primary blood stream infection) เป็นรูปแบบที่พบบ่อยที่สุดของการติดเชื้อในผู้ใหญ่ที่ไม่ตั้งครรภ์ ส่วนการติดเชื้อ GBS เฉพาะที่ (localized infection) ที่พบบ่อยคือเป็นฝีที่ผิวหนัง (subcutaneous abscess) ส่วนภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ GBS (GBS meningitis) ในผู้ใหญ่พบน้อย (ความชุกอยู่ที่ประมาณ 0.15 ใน 100,000) โดยปัจจัยเสี่ยงของภาวะนี้ที่พบได้คือการผ่าตัดกะโหลกศีรษะ (craniotomy) การรั่วของน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid leakage) การติดเชื้อที่เนื้อเยื่อหัวใจ (infective endocarditis) และการมีเพศสัมพันธ์ เป็นต้น

กรณีศึกษาเป็นการรายงานเคสผู้ป่วยเด็กวัยรุ่นชายไทยอายุ 14 ปี แข็งแรงดีไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีปัจจัยเสี่ยง มาโรงพยาบาลด้วยไข้สูง ปวดศีรษะรุนแรง ร่วมกับตรวจร่างกายพบคอแข็งและสายตาผู้แสงไม่ได้ ผลเพาะเชื้อในน้ำไขสันหลังและในเลือดขึ้นเชื้อ GBS (CSF latex agglutination สำหรับเชื้อ GBS เป็นลบ) จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ GBS ร่วมกับการติดเชื้อในกระแสเลือด ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะและการดูแลรักษาประคับประคองอย่างเหมาะสม จนหายเป็นปกติ ปราศจากภาวะแทรกซ้อน

คำสำคัญ: เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย, การติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสกรุปบี

TOGETHER WE CARE

We know you want the best for the children in your care.

That's why we're committed to continuously supporting you in everything you do.

From the quality of every HEXAXIM® dose that leaves our facilities, to the moment you vaccinate a baby against 6 major infections.¹

We will do everything we can to support you in keeping little ones protected and parents happy.

You will never stop caring and neither will we.

Hexaxim®

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (dNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed).

6-IN-1 READY TO USE VACCINE



1. Hexaxim® SMPC May 2017

1. NAME AND PRESENTATION: HEXAXIM is diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (dNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed) presented as suspension for injection. It is a ready-to-use vaccine. 2. THERAPEUTIC INDICATIONS: For the active immunisation of children. Hexaxim is indicated for the active immunisation of children from 15 months of age. 3. POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION: Administer via intramuscular route, preferably the anterolateral area of the upper thigh and the deltoid muscle in older children (possibly from 15 months of age). Do not administer by intravenous, intradermal or subcutaneous injection. For dosage and schedule, please see full prescribing information. 4. CONTRA-INDICATIONS: Individuals with history of an anaphylactic reaction after a previous administration. Hypersensitivity to the active substances or any of the excipients (glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin and polymyxin B). Hypersensitivity after previous administration of Hexaxim or a vaccine containing the same components or constituents. Encephalopathy of unknown etiology, occurring within 7 days following prior vaccination with a pertussis containing vaccine. Pertussis vaccine should not be administered to individuals with uncontrolled neurologic disorder or uncontrolled epilepsy until treatment for the condition has been established, the condition has stabilized and the benefit clearly outweighs the risk. 5. SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE: The vaccine may not prevent hepatitis B infection for unrecognized hepatitis B infection or unrecognized exposure to hepatitis B virus. The vaccine may not prevent pertussis infection for unrecognized pertussis infection. The vaccine may not prevent diphtheria infection for unrecognized diphtheria infection. The vaccine may not prevent tetanus infection for unrecognized tetanus infection. The vaccine may not prevent poliomyelitis infection for unrecognized poliomyelitis infection. The vaccine may not prevent *Haemophilus influenzae* type b infection for unrecognized *Haemophilus influenzae* type b infection. The vaccine may not prevent other infections. The decision to give further doses should be carefully considered if any of the following events: temperature of $\geq 40^{\circ}\text{C}$ within 48 hours not due to another identifiable cause, collapse or shock-like state within 48 hours of vaccination, intractable crying lasting ≥ 3 hours within 48 hours of vaccination and convulsions with or without fever within 3 days of vaccination have occurred after receiving any pertussis containing vaccine. Individuals with a history of febrile convulsions should be closely followed up as adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination. The decision to give any vaccine containing tetanus toxoid should be based on careful consideration if Guillain-Barre syndrome or brachial neuritis has occurred following receipt of prior vaccine containing tetanus toxoid. It is recommended to postpone vaccination until the end of immunosuppressive treatment or immunodeficiency. In chronic renal failure patients, an impaired hepatitis B response is observed and administration of additional doses of hepatitis B vaccine should be considered. The vaccine must be administered with caution to individuals with thrombocytopenia or bleeding disorder. The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72 h should be considered when administering the primary immunisation series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory distress. 6. ADVERSE REACTIONS: Very common: anorexia, crying, somnolence, vomiting, injection-site erythema, injection-site swelling, irritability, fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$). Common: prolonged crying, diarrhoea, injection-site induration. For uncommon, rare and very rare side effects, see full prescribing information. 9. OVERDOSEAGE: No cases of overdose have been reported. 10. PHARMACODYNAMIC PROPERTIES: Vaccines, Bacterial and viral vaccines combined (ATC code: J07CA09) (Version V01-18) For more information, please see full prescribing information.

ข้อมูลยาวัคซีน Hexaxim 6-IN-1 READY TO USE VACCINE
ข้อมูลยาวัคซีน Hexaxim 6-IN-1 READY TO USE VACCINE

sanofi

WHEN CARE NEEDS A BOOST

Tetraxim

Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomylitis (inactivated) Vaccine (adsorbed).
4-IN-1 PRE- SCHOOL VACCINE

We know you want the best for the children in your care. That's why we're committed to continuously supporting you in everything you do. Starting school means making new friends and discoveries. At this time, a child's immune system needs to be boosted against serious diseases. Because you care about children at every stage of life, we offer you TETRAXIM[®], a 4-in-1 pediatric booster indicated for preschoolers⁽¹⁾. You will never stop caring and neither will we.



Reference: www.sanofi.com/medicines/enfr/immunisation
Hologram reference: 052022033. M01-714-2201198 V1 0 (06/2022)
For prescribing information, please refer to TETRAXIM Summary of Product Characteristics (SPC) 10/2017

1. NAME AND PRESENTATION: TETRAXIM is diphtheria, tetanus, pertussis (acellular component) and poliomyelitis (inactivated), vaccine (adsorbed) presented as suspension for injection in 0.5 ml pre-filled syringe. **2. THERAPEUTIC INDICATION:** For protection children against diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis. **3. POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Administer via intramuscular route, preferably in the thigh in infants and in the upper arm in children. Do not inject via intravascular route. For dosage and schedule, please see full prescribing information. **4. CONTRA-INDICATIONS:** Allergic to any of the vaccine components. **5. SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE:** See full prescribing information. **6. DRUG INTERACTIONS:** To be considered when combination use with Haemophilus influenza type b conjugate vaccine or other vaccines. **7. PREGNANCY AND LACTATION:** Not applicable. Vaccines is intended for children. **8. UNDESIRABLE EFFECTS:** Very common: Local site reactions: pain, injection site swelling, fever >38°C, malaise. Common: Irritation, diaper dermatitis, injection site irritation. For uncommon, rare and very rare side effects, see full prescribing information. **9. OVERDOSE:** No data available. **10. PHARMACODYNAMIC PROPERTIES:** Pertussis pertains: poliomyelitis: tetanus: ATT Code: 307CA02. Abbreviated Prescribing Information (Version V01-16) For more information, please see full prescribing information.

sanofi