

JAPANESE ENCEPHALITIS VACCINATION

with convenient schedule

IMOJEV®

Japanese Encephalitis Vaccine
(live, attenuated)

IMOJEV® is indicated for prophylaxis of Japanese encephalitis in persons from 9 months of age and over.

Recommended dose and schedule : 1 dose of IMOJEV for primary immunization in persons 9 months of age and over.

- Children and adolescents up to 18 years old, a booster dose should be given preferably 1-2 year after the first vaccination.
- Adults > 18 years old, there is no need for a booster dose up to 5 years after the administration of a single dose of IMOJEV®.

IMOJEV® Abbreviated Prescribing Information

1. NAME AND PRESENTATION: IMOJEV is Japanese encephalitis vaccine (live, attenuated) presented as one dose of powder and diluent (0.5 ml) in separate vial for suspension for injection. 2. THERAPEUTIC INDICATION: For prophylaxis of Japanese encephalitis virus, in subjects from 9 months of age and over. 3. POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION: One single dose of 0.5 ml injection should be administered for primary immunization in persons 9 months of age and over. One booster dose of 0.5 ml should be given after the first vaccination in children and adolescents up to 18 years of age. If a long term protection is required, the booster dose should be given preferably 1 year after the first vaccination and can be given up to 2 years after the first vaccination. In adults > 18 years old, there is no need for a booster dose up to 5 years after the administration of a single dose of IMOJEV®. Administer via subcutaneous route after reconstitution. Do not administer by intravascular injection. 4. CONTRA-INDICATIONS: Severe allergic reaction to any component of the vaccine or after the previous administration. Vaccination must be postponed in case of febrile or acute disease. Persons with congenital or acquired immune deficiency impairing cellular immunity, including immunosuppressive therapies such as chemotherapy, high doses of systemic corticosteroids given generally for 14 days or more. Must not administer to persons with symptomatic or asymptomatic HIV infection. Pregnancy and breastfeeding women. 5. SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTION FOR USE: An appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following administration of the vaccine. For patients following a treatment with high doses of systemic corticosteroids given for 14 days or more, it is advisable to wait for at least one month or more until immune function has recovered before carrying out the vaccination. 6. DRUG INTERACTIONS: Separate injection sites and separate syringes should be used when other vaccines are concomitantly administered. In order to avoid any neutralization of the attenuated viruses contained in the vaccine, vaccination must not be performed within 6 weeks, and not within 3 months of injection of immunoglobulins or blood products containing immunoglobulins, such as blood or plasma. 7. PREGNANCY AND LACTATION: Contraindicated in pregnancy and breastfeeding women. 8. UNDESIRABLE EFFECTS: Very common: fatigue, malaise, injection site pain, headache, myalgia. Common: Feeling hot, chills, injection site reactions, dizziness, arthralgia, diarrhoea, nausea, abdominal pain, vomiting, throat pain, dyspnea, runny nose, cough, wheezing, nasal congestion, rash. For uncommon, rare and very rare side effects see full prescribing information. 9. OVERDOSAGE: No data available. 10. PHARMACODYNAMIC PROPERTIES: Encephalitis, Japanese, live attenuated (ATC code: J07BA03)

Revision : January 2018

For more information, please see full prescribing information.

ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ ๕๓ 532/2563

“โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา”

SPH.IMOJ.20.04.0111 (05/2020)

SANOFI PASTEUR 



วารสารกุมารเวชศาสตร์



ที่ปรึกษา	ศ.นพ.สมศักดิ์	โล่ห์เลขา
บรรณาธิการ	ศ.นพ.ยง	ภู่วรรณ
ผู้ช่วยบรรณาธิการ	รศ.นพ.ไพโรจน์	โชติวิทยธารากร
กองบรรณาธิการ	ศ.นพ.สุทธิพงษ์	วัชรสินธุ์
	ผศ.พญ.พรรณทิพา	ฉัตรชาติ
	ศ.นพ.ปกิต	วิชานนท์
	ศ.คลินิก.พญ.วินัดดา	ปิยะศิลป์
	รศ.นพ.สุรเดช	หงษ์อิง
	นพ.ไพศาล	เลิศฤดีพร
	รศ.พญ.เพ็ญศรี	โค้วสุวรรณ
	ศ.พญ. ประยงค์	เวชวนิชสนอง
	รศ.พญ. ลำควน	วงศ์สวัสดิ์

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 ๒๕๕๖-๒๕๕๘



นายกิตติมศักดิ์ (สภท)

สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี

ที่ปรึกษา (สภท)

ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงคุณหญิงสุดาศาส	ผู้จินดา
แพทย์หญิงเพทาย	แม่นสุวรรณ
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง ม.ร.ว.จันทรีนิวัตร	เกษมสันต์
แพทย์หญิงสุจิตรา	นิมมานนิตย์
นายแพทย์ชุมพล	วงศ์ประทีป
ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์พงษ์ศักดิ์	วิสุทธิพันธ์
ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์ประพุทธ	ศิริบุญ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอุษา	ทิสยากร

ที่ปรึกษา (รวกท)

ศาสตราจารย์คลินิกเกียรติคุณนายแพทย์อรุณพล	บุญประกอบ
ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์วินัย	สุวัดี
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงประสพศรี	อึ้งถาวร

คณะกรรมการ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมศักดิ์	โล่ห์เลขา
ประธาน/นายก	
ศาสตราจารย์นายแพทย์พิภพ	จิรภิญโญ
รองประธาน คนที่ 1 และอุปนายก (ด้านวิชาการ)	
ศาสตราจารย์คลินิกแพทย์หญิงวันิดา	ปิยะศิลป์
รองประธาน คนที่ 2 และอุปนายก (ด้านสังคม)	
แพทย์หญิงวันดี	นิงสานนท์
เลขาธิการ และฝ่ายทะเบียน	
นายแพทย์ไพบุลย์	เอกแสงศรี
รองเลขาธิการ/ฝ่ายปฎิคม	
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงชลีรัตน์	ดิเรกวัฒนชัย
เหรียญก	

รองศาสตราจารย์(พิเศษ)นายแพทย์ทวี

โชติพิทยสุนนท์

พัฒนามาตรฐานวิชาชีพ/ประธานฝ่ายกุมารเวชปฏิบัติ

และกรรมการกลาง สภท.

ศาสตราจารย์นายแพทย์ยง	ภู่วรรณ
บรรณาธิการวารสารกุมาร	
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจุรจิตร	งามไพบูลย์
ฝ่ายประชาสัมพันธ์	
รองศาสตราจารย์พลตรีหญิงอุติวิไล	สามโกเศศ
ฝ่ายวิชาการ	
รองศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย	สุนทรโลหะนกุล
อศส.สาขากุมารเวชศาสตร์	
ศาสตราจารย์คลินิกแพทย์หญิงศรีสุกัลยา	สิงคาลวนิช
อศส. สาขากุมารเวชศาสตร์เฉพาะทาง/ฝ่ายการศึกษาต่อเนื่อง	
และกรรมการกลาง สภท.	
ศาสตราจารย์นายแพทย์ปภิต	วิชานนท์
ฝ่ายวิเทศสัมพันธ์	
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงลัดดา	เหมาะสุวรรณ
ฝ่ายวิจัย	
รองศาสตราจารย์นายแพทย์อดิศักดิ์	ผลิตผลการพิมพ์
ฝ่ายกิจกรรมสังคมด้านการป้องกันโรคและอุบัติเหตุ	
รองศาสตราจารย์พันเอกหญิงประไพพิมพ์	ธีรบุปผ์
รองประธานฝ่ายกุมารเวชปฏิบัติ	
ผู้ช่วยศาสตราจารย์พันเอกนายแพทย์ดุสิต	สถาวร
ฝ่ายจริยธรรม และกรรมการกลาง สภท.	
รองศาสตราจารย์พันเอกนายแพทย์วีระชัย	วัฒนวีระเดช
ฝ่าย Website/ฝ่ายจุลสาร	

คำชี้แจงการส่งบทความลงพิมพ์ ในวารสารกุมารเวชศาสตร์

วารสารกุมารเวชศาสตร์เป็นวารสารทางการแพทย์ที่พิมพ์เผยแพร่อย่างสม่ำเสมอทุกสามเดือน (ปีละ 4 เล่ม เล่มที่ 1 มกราคม-มีนาคม เล่มที่ 2 เมษายน-มิถุนายน เล่มที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน เล่มที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม) มีนโยบายเผยแพร่วิชาการแพทย์และศาสตร์ที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับกุมารแพทย์ สนับสนุนบทความทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ เพื่อให้สมาชิกกุมารแพทย์ แพทย์ทั่วไปและผู้อ่านได้รับประโยชน์อย่างเต็มที่ในการเพิ่มพูนความรู้วิชาการและประสบการณ์ให้ทันสมัย และคงมาตรฐานในการดำรงความเป็นกุมารแพทย์หรือวิชาชีพเฉพาะแห่งตน

เรื่องที่ต้องส่งมาต้องไม่เคยพิมพ์เผยแพร่มาก่อน หรือถ้ามีการเคยพิมพ์ในต่างประเทศเป็นภาษาต่างประเทศต้องมีหนังสือยินยอมจากบรรณาธิการหรือผู้มีอำนาจ ลิขสิทธิ์ในวารสารนั้น อนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรให้ลงพิมพ์เป็นภาษาไทยได้และต้องเปิดเผยใน footnote อนึ่งกองบรรณาธิการขอสงวนสิทธิ์ในการตรวจทานแก้ไขต้นฉบับและพิจารณาปรับหรือไม่รับลงพิมพ์ คณะผู้วิจัยหรือผู้เขียนจะต้องมีส่วนในการดำเนินงานในองค์ความรู้และได้เห็นและอ่านบทความนั้นทั้งหมด และยินยอมให้ลงพิมพ์ในวารสาร ข้อคิดเห็นในบทความเป็นความเห็นและเป็นความรับผิดชอบของเจ้าของบทความโดยตรง

หลักเกณฑ์ทั่วไปและคำแนะนำการเขียนบทความดังนี้

1. ประเภทของบทความ

บทบรรณาธิการ	บทความที่เขียนโดยบรรณาธิการหรือ (Editorial comment) กองบรรณาธิการ เป็นบทความประเภทความรู้ทั่วไปหรือบทความที่เกี่ยวข้องและความคิดเห็นที่มีต่องานวิจัยที่ได้ลงเผยแพร่ในฉบับนั้น
นิพนธ์ต้นฉบับ (Original articles)	ประกอบด้วย บทนำ บอกเหตุผลและวัตถุประสงค์ วัสดุหรือผู้ป่วย วิธีการ ผล วิจารณ์ผล สรุป กิตติกรรมประกาศ เอกสารอ้างอิง คำสำคัญ (Keywords) ความยาวของเรื่องประมาณ 12 หน้าพิมพ์หรือประมาณ 3,000 คำ แนะนำให้มีบทคัดย่อ ชื่อเรื่อง ชื่อผู้นิพนธ์และที่อยู่เป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ
บทความพิเศษ (Special articles)	เขียนจากประสบการณ์แสดงข้อคิดเห็น แนะนำให้มีเรื่องย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ
รายงานผู้ป่วย (Case report)	เขียนรายงาน ประกอบด้วย บทนำ รายงานผู้ป่วย วิจารณ์อาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เสนอข้อคิดเห็นอย่างมีขอบเขต สรุป บทคัดย่อ แนะนำให้มีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (รวมทั้งชื่อเรื่อง ชื่อผู้นิพนธ์และที่อยู่)

บทฟื้นฟูวิชาการ (Review articles)	ให้ความรู้ใหม่ สิ่งตรวจพบใหม่ ๆ เป็นเรื่องที่น่าสนใจที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ เป็นบทความวิเคราะห์โรค หรือวิจารณ์สถานการณ์การเกิดโรค ประกอบด้วย บทนำ วัตถุประสงค์ เนื้อหาวิชา วิจารณ์ สรุป เอกสารอ้างอิง
---	---

2. ส่วนประกอบของบทความ

การเขียนควรเขียนด้วยสำนวนโวหารและลีลาของตนเอง ห้ามมิให้ไปคัดลอกส่วนใดส่วนหนึ่งจากสิ่งพิมพ์บทความที่ได้เผยแพร่แล้วโดยเด็ดขาด

ชื่อเรื่อง	กระชับ แต่ได้ใจความ ครอบคลุมเกี่ยวข้องกับบทความจะต้องมีทั้ง ภาษาไทย และภาษาอังกฤษ
-------------------	--

ชื่อผู้เขียน	เขียนตัวเต็มทั้งชื่อตัวและนามสกุลและที่อยู่ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งสถานที่ทำงาน ที่สามารถติดต่อได้
---------------------	--

เนื้อหา	เขียนให้ตรงกับวัตถุประสงค์ เนื้อเรื่องสั้น กระชับรัดกุมชัดเจน ใช้ภาษาง่าย ถ้าเป็นภาษาไทย ควรใช้ภาษาไทยมากที่สุด ยกเว้น ศัพท์ภาษาอังกฤษที่แปลไม่ได้ใจความ หากจำเป็นต้องใช้คำย่อ ต้องเขียนคำเต็มเมื่อกล่าวถึงครั้งแรก บทความควรประกอบด้วย บทนำอย่างสมบูรณ์ ตามหัวข้อโดยละเอียดที่ปรากฏในคำแนะนำท้ายบท
----------------	---

บทคัดย่อ, เรื่องย่อ	ย่อเฉพาะเนื้อหาสำคัญเท่านั้น ให้มีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ อนุญาตให้ใช้คำย่อที่เป็นสากล สูตร สัญลักษณ์ทางวิทยาศาสตร์ สถิติ ใช้ภาษารัดกุม ความยาวไม่ควรเกิน 250 คำ หรือ 20 บรรทัด ระบุส่วนประกอบสำคัญที่ปรากฏในบทความอย่างย่อตามคำแนะนำท้ายบท บทคัดย่อสามารถเขียนได้ทั้งแบบ “Summary” และแบบ “Structured abstract” ประกอบด้วย ปัญหาและเหตุการณ์ทำวิจัย (Background) , วัตถุประสงค์ (Objective), ผู้ป่วย วัสดุ วิธีการทำวิจัย (Patients /Material and /Methods), ผลการศึกษา (results) สรุป (Conclusion)
----------------------------	---

คำสำคัญ	ได้แก่ ศัพท์หรือวลีเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ประมาณ 3-5 คำ เพื่อนำไปใช้ในการบรรจุใน คำนีเรื่องสำหรับการค้นคว้า
----------------	---

ชื่อย่อเรื่องหัวกระดาษ	ย่อชื่อเรื่องให้สั้นเป็นภาษาไทยความยาวไม่ควรเกิน 50 ตัวอักษร
-------------------------------	--

3. เอกสารอ้างอิง

ใช้ แบบ Vancouver

เอกสารที่อ้างอิงใส่เครื่องหมายเลข 1-2-3 หรือ 1,2,3 เป็นตัวยกไว้ท้ายประโยค เอกสารที่อ้างถึงเป็นอันดับแรกให้จัดเป็นเอกสารอ้างอิงหมายเลขหนึ่ง และเรียงตามลำดับการอ้างอิงต่อไป

การอ้างอิงประกอบด้วย	ชื่อผู้เขียน ชื่อภาษาอังกฤษ ประกอบด้วย ชื่อสกุล อักษรตัวแรกของชื่อต้น ชื่อกลาง ใส่ชื่อผู้เขียนทุกคน ขึ้นด้วยเครื่องหมายจุลภาค, ถ้าเกิน 6 คน ใส่ชื่อ 3 คนแรก หลังชื่อ สุดท้ายให้เติม et al.
-----------------------------	--

การอ้างอิงวารสาร	ชื่อผู้เขียน. ชื่อเรื่อง. ชื่อวารสาร ปี ค.ศ. เดือน; ปีที่ (volume) ฉบับที่ (number): หน้าแรก - หน้าสุดท้าย
ตัวอย่าง	Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Bock HL, Leyssen M, Jacquet JM. Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. Vaccine. 2010;28:730-6
ภาษาไทย	ใช้แบบเดียวกับภาษาอังกฤษ แต่ชื่อผู้เขียนให้เขียนชื่อเต็มทั้ง ชื่อตัวและนามสกุล ชื่อวารสาร ใช้ชื่อเต็ม ถ้าผู้เขียนเกิน 6 คน ให้ใส่ 3 คนและ ให้เติมคำว่า และคณะ หลังชื่อสุดท้าย
ตัวอย่าง	ยง ภู่วรวรรณ. 30 ปีไวรัสตับอักเสบในประเทศไทยวารสารกุมารเวชศาสตร์ 2554;3:151-156
การอ้างอิงหนังสือตำรา	ชื่อผู้เขียน. ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์ (ถ้ามี). ชื่อเมือง (ใช้ชื่อเมืองชื่อแรกชื่อเดียว): ชื่อโรงพิมพ์, ปี ค.ศ.: หน้าแรก – หน้าสุดท้าย
ตัวอย่าง	Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 9th ed. London: Blackwell, 1993:1-16
การอ้างบทหนึ่ง ในหนังสือตำรา	ชื่อผู้เขียน. ชื่อเรื่อง. ใน : ชื่อบรรณาธิการ. ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์ (ถ้ามี). ชื่อเมือง: ชื่อโรงพิมพ์, ปี ค.ศ.: หน้าแรก – หน้าสุดท้าย
ตัวอย่าง	Hewlett EL. Microbial virulence factors. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990:2-9 ทศสณี นุชประยูร. การออกแบบการวิจัยทางการแพทย์. ใน: ทศสณี นุชประยูร, เตมศรี ชำนิจารกิจ, บรรณาธิการ. สถิติในวิจัยทางการแพทย์. กรุงเทพฯ :โอ เอส พรินติ้งเฮาส์, 2537:18-54
การอ้างอิงวารสาร online	ชื่อผู้เขียน. ชื่อบทความ. ชื่อวารสาร [ออนไลน์/online] ปีพิมพ์ [วันที่เข้าถึง/cited]; ปีที่: [หน้า/screen] . เข้าถึงได้จาก/Available from: URL: ชื่อ URL.....
ตัวอย่าง	จาก Electronic Citations Ben Amor Y, Nemser B, Sing A, Sankin A, Schluger N. Underreported threat of multidrug-resistant tuberculosis in Africa. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2008 Sep [date cited]. Available from http://www.cdc.gov/EID/content/14/9/1345.htm Other Electronic Citations World Health Organization. Outbreak encephalitis 2005: cases of Japanese encephalitis in Gorakhpur, Uttar Pradesh, India. 2005 Oct 21 [cited 2006 Jul 11]. Available from http://w3.who.sea.org/en/Section1226/Section2073.asp

4. **ต้นฉบับ** พิมพ์ได้ Microsoft word โดยใช้ตัวอักษร Angsana new ขนาด 16 ต้นฉบับ ภาพประกอบและตาราง รูปแยกเป็นไฟล์ JPEG ขนาดความละเอียด 300 dpi ส่งทาง e-mail หรือ พร้อมทั้งส่งแผ่น CD พร้อมต้นฉบับ
- ภาพประกอบ** รูปแยกเป็นไฟล์ JPEG ขนาดความละเอียด 300 dpi สามารถใส่ตัวหนังสือหรือ ลูกศรชี้ตำแหน่งสำคัญได้ รูปจะต้องเป็นต้นฉบับที่แท้จริงห้ามตกแต่งด้วย โปรแกรมตกแต่งภาพ และจะต้องไม่ละเมิดสิทธิของผู้ใด
- ตาราง** คำอธิบายตาราง ใช้ภาษาอังกฤษบนกระดาษแยกต่างหาก พร้อมทั้งเลขที่ ตาราง และชื่อบทความกำกับ

5. **การรับเรื่องตีพิมพ์** หากต้นฉบับที่เสนอมาได้รับการพิจารณาให้นำมาลงตีพิมพ์ ทางกอง บรรณาธิการ จะแจ้งให้เจ้าของบทความทราบพร้อมทั้งจัดส่งฉบับพิมพ์ร่าง ให้ผู้เขียนตรวจทาน และขอคืนตามกำหนดเวลา
- ทางกองบรรณาธิการมีความเชื่อมั่นว่าเรื่องทุกเรื่องที่ได้รับการตอบรับ ให้ลงพิมพ์จะสามารถพิมพ์เผยแพร่ในวารสารภายใน 6 เดือน

6. **เรียบเรียงบริหารจัดการ ตรวจสอบ แก้ไข และประสานงาน**

นางโศรยา ประสิทธิ์สมสกุล E-mail: pigpig1975@yahoo.com

7. **สถานที่ติดต่อและส่งวารสาร**

นางโศรยา ประสิทธิ์สมสกุล

E-mail: pigpig1975@yahoo.com

ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬา ฯ

เขตพญาไท กทม. 10330

โทร. 02-2564909 โทรสาร 02-2564909

สารบัญ

หน้า

บทบรรณาธิการ

วิกฤตการณ์โรค COVID-19 ความหวังอยู่ที่ การให้วัคซีนป้องกัน ยง ภู่วรวรรณ	1
--	---

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลการรักษาของ Acute Respiratory Distress Syndrome ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษ ธนัญฐา พัฒนพงษ์ไพบูลย์, ปวีณา วัจักษณ์ประเสริฐ	6
ปัจจัยเสี่ยงต่อการพัฒนาการล่าช้าในเด็กอายุ 9 เดือน นภา พฤตารัตน์ พ.บ.	15
ปัจจัยเสี่ยงต่อการกดภูมิคุ้มกันทางไวรัส และการเสียชีวิต ของผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี สุรัชญา บรรจงภาค	27
ลักษณะทางคลินิกของโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด สุปราง ดาวพลังพรหม, จินตนา อินตะชุมภู	38
ลักษณะเฉพาะและผลการรักษาในผู้ป่วยเด็ก Hemophagocytic lymphohistiocytosis ระพี สิริวรรณวงษ์, อังคณา วินัยชาติศักดิ์	47
ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดการแพ้ชนิดรุนแรงติดต่อกันหลายวัน ในผู้ป่วยเด็ก โรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ อารยา ทิพย์สูงเนิน, นันทนา ศิริพัฒน์มงคล	54
การศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจวัดระดับแฟกเตอร์ 8 ด้วยวิธี One Stage Clot Based Assay และ Chromogenic Substrate Assay ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ มนัสวี ปรามพาล, อภิญญา สุเรงฤทธิ์, คารินทร์ ซอโศตฤกุล	61
ผลกระทบของการแพ้อาหารต่อคุณภาพชีวิตของเด็ก พานิภัค เต็มบุญนาถ	67
ผลการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ ลักขิกา เสรณียานนท์, ศรัณญา สุวรรณสิงห์	74

Table of contents

	Page
Editorial article	
* COVID-19 crisis: the hope rests on vaccination <i>Yong Poovorawan</i>	1
Original article	
* Clinical Outcome of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome <i>Tanatta Pattanapongpaibool, Paweena Wijakprasert</i>	6
* Factors Affecting Developmental Delay in 9-month-old Children <i>Napa Pruetarat , M.D. Board , Pediatric Department</i>	15
* Risk factors of immune suppression, viral suppression failure and mortality of HIV-Infected children and adolescents <i>Suthunya Bunjongpak</i>	27
* Clinical characteristics of retinopathy of prematurity in Chiangrai Prachanukroh hospital <i>Suprang Daopalangphrom, Jintana Intachumpoo</i>	38
* Characteristics and outcomes of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis In children <i>Rapee Siriwanawong, Angkana Winaichatsak</i>	47
* Risk factor associated with protracted anaphylaxis in pediatric patients, Chiangrai prachanukroh regional hospital <i>Araya Tipsungnoen, Nunthana Siripipattanamongkol</i>	54
* Comparative Study between One Stage Clot Based assay and Chromogenic Substrate Assay for Monitoring Factor VIII Activity in Hemophilia A Patients <i>Manussavee Prapphal, Aphinya Suroengrit, Darintr Sosothikul</i>	61
* Impacts of food allergy on pediatric quality of life <i>Panipak Temboonnark</i>	67
* Treatment outcome of acute lymphoblastic leukemia in children in Chiangrai Prachanukroh hospital <i>Laksika Seraneeyanon, Saranya Suwansigh</i>	74

วิกฤตการณ์โรค COVID-19

ความหวังอยู่ที่การให้วัคซีนป้องกัน

ยง ภู่วรวรรณ

โรคโควิด 19 เป็นโรคอุบัติใหม่ที่อุบัติขึ้นตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 เป็นต้นมา โรคนี้อุบัติขึ้นครั้งแรกที่เมืองอู่ฮั่น มณฑลหูเป่ย์ ประเทศจีนโดยเริ่มต้นพบผู้ป่วยปอดบวมเป็นกลุ่ม ต่อมาเมื่อมีการตรวจสอบจึงทำให้ทราบว่าเกิดจากเชื้อในกลุ่ม coronavirus สายพันธุ์ใหม่ที่ทำให้เกิดโรคปอดบวม จึงตั้งชื่อไวรัสนี้ว่า SARS-CoV-2 โรคนี้ได้ระบาดอย่างรวดเร็ว แพร่กระจายไปทั่วโลก นับจนถึงปัจจุบันมีผู้ป่วยที่ถูกรับรักษาไว้โดยองค์การอนามัยโลกมากกว่า 125 ล้านคนและมีผู้เสียชีวิตถึง 2.6 ล้านคน (28 มีนาคม พ.ศ. 2564) แสดงให้เห็นถึงความรุนแรงของโรค และยังมีผลต่อทางด้านเศรษฐกิจ สังคม การศึกษาต่อมวลมนุษยชนเป็นอย่างมาก

โรคนี้เข้าสู่ประเทศไทยครั้งแรกโดยหญิงท่องเที่ยวชาวจีน มาจากเมืองอู่ฮั่น และได้รับการวินิจฉัยในวันที่ 12 มกราคม พ.ศ. 2563 หลังจากนั้นมีการพบผู้ป่วยประปราย จนกระทั่งต้นเดือนมีนาคม เกิดการระบาดใหญ่เกิดขึ้น โดยจุดระบาดที่สำคัญเกิดจากสนามมวย และสถานบันเทิงย่านทองหล่อ เป็นเหตุให้โรคนี้แพร่กระจายไปสู่จังหวัดอื่น ๆ ของประเทศไทยอย่างรวดเร็ว แต่ประเทศไทยสามารถควบคุมและทำให้โรคสงบลงได้โดยใช้เวลาเพียง 2 เดือน คือ เดือนมีนาคม และเมษายน ด้วยการประกาศมาตรการต่าง ๆ มากมาย มีการยุติการรับนักท่องเที่ยวจากต่างประเทศ และจำกัดการเดินทางเข้าสู่ประเทศไทย โดยจะต้องมีการกักกันตัวอย่างน้อย 2 สัปดาห์ เป็นเหตุให้ภาวะเศรษฐกิจของประเทศที่ต้องพึ่งพาการท่องเที่ยวได้ลดลงอย่างมาก รายได้ของประชาชนทั่วไปลดลงถึงแม้ว่าผลกระทบทางด้านสุขภาพจะดีขึ้น เช่น การป่วยโรคทางเดินหายใจ โรคติดเชื้อทางเดินอาหารลดลง

อย่างมาก อุบัติเหตุทางการจราจรลดลง แต่พบว่ามีผลกระทบทางด้านจิตใจ ทั้งภาวะซึมเศร้าและอัตราการฆ่าตัวตายเพิ่มขึ้นในปีที่ผ่านมา

การจะยุติภัยพิบัติดังกล่าวหลังจากที่มีการระบาดไปทั่วโลกแล้ว น่าจะเป็นเรื่องของวัคซีนสำหรับการป้องกันโรค ทำให้มีการวิจัย และพัฒนาวัคซีนเกี่ยวกับการป้องกันโรคโควิด 19 เกิดขึ้นพร้อมกันทั่วโลกเป็นจำนวนมาก และด้วยระยะเวลาอันสั้น ภายในเวลาไม่ถึง 1 ปี ในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2564 มีวัคซีนที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในภาวะฉุกเฉินแล้วถึง 12 คำรับ และอยู่ระหว่างการศึกษาพัฒนาทางคลินิกมากกว่า 300 ชนิด โดยที่ 73 คำรับอยู่ระหว่างการศึกษาด้านคลินิก ประกอบด้วย 24 คำรับอยู่ในระยะแรก 33 คำรับอยู่ในระยะที่ 1 ต่อ 2 และยังมีอีกถึง 16 คำรับที่อยู่ในระยะที่ 3 นอกจากนี้จะเห็นได้ว่าวัคซีนที่ผ่านการอนุมัติให้ใช้ในภาวะฉุกเฉินแล้ว ได้มีการให้กับกลุ่มเสี่ยงในคนทั่วไปในประเทศต่าง ๆ มากกว่า 550 ล้านโดส (29 มีนาคม พ.ศ. 2564) และคาดว่าภายในสิ้นปี พ.ศ. 2564 จะมีการผลิตวัคซีนออกมากถึง 14,000 ล้านโดส ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรโลกแล้วก็น่าจะเพียงพอภายในสิ้นปีนี้

แต่ต้องยอมรับว่าวัคซีนที่ใช้อยู่ในขณะนี้ สามารถลดหรือป้องกันความรุนแรงของโรคได้ และลดอัตราการเสียชีวิตได้ในอัตราที่สูง แต่ยังไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ ทั้งนี้เพราะไวรัสอุบัติใหม่นี้มีระยะฟักตัวสั้น ประมาณ 2 ถึง 7 วัน ดังนั้นการป้องกันการติดเชื้อจึงจำเป็นต้องใช้ภูมิคุ้มกันที่ค่อนข้างสูงและคงที่อยู่ตลอดเวลา ในระยะหลังนี้ยังพบว่าโรคนี้เมื่อติดเชื้อแล้วสามารถเป็นซ้ำได้อีก แสดงให้เห็นว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นไม่สามารถป้องกันได้แบบสมบูรณ์

รูปแบบหรือชนิดของวัคซีนในการพัฒนา

ไวรัส SARS-CoV-2 เป็นไวรัสใหม่ ชนิด RNA ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในกลุ่มของไวรัส RNA จัดอยู่ในกลุ่มของโคโรนาไวรัส มีรหัสพันธุกรรมประมาณ 30,000 คู่เบส ส่วนสำคัญในการที่จะป้องกันโรคคือหนามแหลม (Spike) ที่ยื่นออกมาที่เรียกว่าโปรตีน spike ส่วนนี้จะทำหน้าที่จับกับเซลล์ของมนุษย์โดยเฉพาะที่ตำแหน่ง ACE2 receptor ก่อนที่ไวรัสจะเข้าสู่เซลล์หลังจากจับกับ receptor แล้ว จะอาศัยเอนไซม์ของ host คือ furin ในการตัดโปรตีนออกเป็น 2 ส่วน คือส่วน S1 และ S2 เพื่อให้ไวรัสสามารถหลุดเข้าไปในเซลล์ได้ ส่วนที่จับกับเซลล์มนุษย์ เราเรียกว่า receptor binding domain หรือโปรตีน RBD ส่วนนี้จะอยู่บน S1 ดังนั้นจุดมุ่งหมายในการพัฒนาวัคซีนจึงต้องการพัฒนาเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีให้ไปจับกลับ RBD หรือ S1 ของโปรตีน spike ป้องกันไม่ให้ไวรัสมาจับกับเซลล์มนุษย์ได้ โดยเฉพาะเซลล์เยื่อทางเดินหายใจ จะเป็นการป้องกันไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้ หรือป้องกันการติดเชื้อนั่นเอง

เนื่องจากโรคโควิด 19 มีระยะฟักตัวค่อนข้างสั้น ประมาณ 2 ถึง 7 วันซึ่งต่างกับไวรัสตับอักเสบ เอ ตับอักเสบ บี ที่มีระยะฟักตัวยาวนาน ไวรัสตับอักเสบ เอ มีระยะฟักตัวถึง 28 วัน ไวรัสตับอักเสบ บี มีระยะฟักตัว 3 ถึง 6 เดือน ดังนั้นการป้องกันโรค หรือการติดเชื้อ จึงจำเป็นต้องมีภูมิคุ้มกันที่สูงอยู่ตลอดเวลาเพื่อป้องกันไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้ เช่นเดียวกันกับไข้หวัดใหญ่ ดังนั้นการฉีดวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 จึงเป็นเพียงป้องกันการเกิด ความรุนแรงของโรค มากกว่าการป้องกันการติดเชื้อ เมื่อเกิดการติดเชื้อขึ้นอาการของโรคลดน้อยลง ลดการนอนโรงพยาบาล ลดอัตราการเสียชีวิต เช่นเดียวกันกับวัคซีนโรคอุจจาระร่วงไวรัสโรต้าก็สามารถยอมรับได้

การพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19

โดยปกติในการพัฒนาวัคซีนใหม่จำเป็นต้องใช้เวลาเฉลี่ย 5 ถึง 10 ปี หรือมากกว่านั้น ทั้งนี้เพราะวัคซีนจะให้ กับคนปกติเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรค สิ่งสำคัญที่จะต้องคำนึงถึงคืออาการแทรกซ้อนและประสิทธิภาพของวัคซีน เมื่อเทียบกับภาระโรค เช่น โรคไข้เลือดออก เราพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกที่ได้เริ่มมาใช้กันประสิทธิภาพของวัคซีนไม่ได้สูงมาก แต่เมื่อภาระโรคสูงจึงมีการนำมาใช้

ในทำนองเดียวกันโรคโควิด 19 ถ้าดูภาระโรคนี้ต่อ มวลมนุษย์ เป็นภาระที่มาก องค์การอนามัยโลกเอง จึง กำหนดประสิทธิภาพของวัคซีนไว้ที่ประมาณร้อยละ 50 ขึ้นไป ก็สามารถที่จะยอมรับได้และแม้กระทั่งการป้องกัน โรคแบบไม่สมบูรณ์ เช่น ถ้ามีการติดเชื้อแล้ว แต่อาการ โรคไม่รุนแรงหรือเสียชีวิตก็สามารถยอมรับได้ และถือว่าเป็นโรคระบาดสร้างภัยพิบัติจำเป็นจะต้องเร่งพัฒนาหา วิธีการมาป้องกัน

บริษัทฯ และวัคซีนขนาดใหญ่รวมทั้งนักวิทยาศาสตร์ และสถาบันการศึกษาจำนวนมาก จึงได้เร่งการพัฒนาวัคซีน อย่างเร่งรีบ เพื่อนำมาแก้ปัญหาวิกฤตดังกล่าว การพัฒนา วัคซีนจึงเริ่มต้นตั้งแต่ทันทีที่รู้ว่าโรคโควิด-19 เกิดจากเชื้อ อะไร และรู้รหัสพันธุกรรมของไวรัสทั้งหมดในกลางเดือน มกราคม พ.ศ. 2563 และการพัฒนาเป็นไปอย่างรวดเร็ว ภายในเวลาไม่ถึง 6 เดือน ก็เริ่มมีการศึกษาในมนุษย์ระยะที่ 1 และผ่านการศึกษามาถึงระยะที่ 3 ภายในเวลาไม่ถึง 1 ปี ก็ สามารถอนุมัติให้ใช้ได้ในภาวะฉุกเฉิน นับเป็นแรงผลักดัน ในการสร้างองค์ความรู้ของโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ เกิด นวัตกรรมและแนวความคิดแบบใหม่ในการพัฒนาวัคซีน ที่จะนำมาใช้ในมนุษย์ต้นแบบต่อไปในอนาคต ไม่ว่าจะเป็น วัคซีน mRNA วัคซีน virus vector และกระบวนการ ต่างๆ อีกมากมาย

รูปแบบวัคซีนที่ได้มีการพัฒนา มาเป็นวัคซีน ป้องกัน covid 19

กระบวนการพัฒนาวัคซีนมีรูปแบบต่างๆ มากมาย โดยรวบรวมองค์ความรู้ที่เกิดขึ้นในอดีตและความเป็นไป ได้ที่จะนำมาพัฒนาวัคซีนมีรูปแบบต่าง ๆ ดังนี้

เชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ live attenuated vaccine

เชื้อตาย inactivated vaccine

recombinant spike protein (total spike)

recombinant receptor binding domain (RBD)

ชนิดทำเป็น virus like particles โดยให้แสดงออก ส่วน spike

virus vector ให้ไวรัสเป็นตัวนำสารพันธุกรรมเข้าสู่เซลล์สร้างโปรตีน

inactivated virus vector เป็นการฝากส่วนโปรตีน spike ให้แสดงออกในไวรัสอื่นแล้วทำไวรัสนั้นให้ตาย ก่อนนำมาทำวัคซีน

DNA วัคซีน

ชนิดวัคซีนที่มีการอนุญาตให้ใช้ในมนุษย์ ในภาวะฉุกเฉินมีดังนี้

1. mRNA vaccine

Messenger RNA วัคซีน การพัฒนาจะใช้อาร์เอ็นเอ ในส่วนของโปรตีน spike ซึ่งนำมาประกอบให้ อาร์เอ็นเอ ในส่วนนี้ให้คงที่โดยการเติมส่วนพันธุกรรมที่หัว หาง และมี cap และ poly A Tail การนำส่งพันธุกรรมดังกล่าว เข้าสู่เซลล์ จำเป็น ที่จะต้องมาประกอบให้เป็น lipid nanoparticles และเนื่องจากส่วนของ RNA ไม่เสถียร จะถูกทำลายได้ง่ายในอุณหภูมิปกติ จึงจำเป็นที่จะต้องเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำ -20 ถึง -70 องศาเมื่อฉีดเข้าปยัง กล้ามเนื้อแล้ว ส่วนของ nanoparticles จะถูกนำเข้าสู่ เซลล์ ส่วนของ RNA ก็จะคลายรูปออกแล้วทำหน้าที่เป็น messenger RNA เข้าสู่โรงงานสร้างโปรตีนคือ ribosome โปรตีนที่ได้จะเหมือน ส่วนของโปรตีน spike และนำออกจากเซลล์ โปรตีนที่ขับออกจากเซลล์ จะเป็นแอนติเจน กระตุ้นให้ร่างกายเราสร้างภูมิคุ้มกันเกิดขึ้น

วัคซีนชนิดนี้ที่ผ่านการรับรองให้ใช้ในภาวะฉุกเฉิน ได้แก่ของบริษัท Pfizer-BioNTech และของ Moderna การศึกษาทดลองระยะที่ 1 2 3 พบว่าในการทดสอบ ประสิทธิภาพวัคซีนทั้ง 2 ชนิด มีประสิทธิภาพในการ ป้องกันโรคได้ถึงร้อยละ 95

2. virus vector วัคซีน

วัคซีนชนิดนี้คล้ายกับ mRNA วัคซีน แต่การนำ ส่งสารพันธุกรรมจำเป็นต้องอาศัยไวรัส เกือบทุกบริษัท ใช้ adenovirus ที่เป็น DNA virus ดังนั้นพันธุกรรมของ ไวรัส SARS-CoV-2 เป็นอาร์เอ็นเอ จึงต้องถูกเปลี่ยนให้ เป็น cDNA ก่อนจึงจะฝากใส่เข้าไปใน adenovirus ถึงแม้ว่า adenovirus จะมีขนาดใหญ่ แต่ก็จำเป็นต้องจะตัดส่วน พันธุกรรมส่วนหนึ่งออก คือในส่วนของ E1 gene ที่ทำ หน้าที่ให้ไวรัสแบ่งตัวได้ ดังนั้นไวรัสเมื่อฉีดเข้าร่างกาย จะเกิดการติดเชื้อเข้าสู่เซลล์ แล้วไม่สามารถแบ่งตัวได้ หรือเพิ่มจำนวนได้เมื่อไวรัสเข้าสู่เซลล์จะถอดรูปร่าง ส่วน ของ DNA ที่แปลรหัสโปรตีน spike ก็จะเข้าสู่นิวเคลียส ทำหน้าที่เปลี่ยนจาก DNA ให้เป็น RNA หรือเรียกว่า messenger RNA กระบวนการนี้คือ transcription โดย RNA ที่ได้จะส่งออกจากนิวเคลียสเข้าสู่ cytoplasm แล้ว เกิดกระบวนการ translation ที่ไรโบโซม สร้างโปรตีนออกมาเช่นเดียวกับวัคซีน messenger RNA เมื่อได้โปรตีนใน

ส่วนของโปรตีน spike ก็จะถูกขับออกจากเซลล์ ทำหน้าที่ เป็นแอนติเจนให้ร่างกายสร้างแอนติบอดี กระบวนการ ของไวรัสเวกเตอร์นี้ จึงซับซ้อนกว่า RNA vaccine เพราะ จะต้องมีการบวนการ transcription ร่วมด้วย

วัคซีนชนิดนี้ที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในมนุษย์ใน ภาวะฉุกเฉินได้แก่วัคซีนของ Oxford-AstraZeneca วัคซีน Sputnik V ของรัสเซีย วัคซีน Johnson and Johnson และ วัคซีน Cansino ของจีน

3. วัคซีนเชื้อตาย (inactivated vaccine)

กระบวนการผลิตวัคซีนชนิดนี้เป็นกระบวนการ ที่ใช้ในอดีตมานานกว่า 50 ปี เช่น วัคซีนโปลิโอชนิด เชื้อตาย วัคซีนพิษสุนัขบ้า วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในการ พัฒนาจำเป็นจะต้องเพิ่มจำนวนไวรัส SARS-CoV-2 ขึ้น มาเป็นจำนวนมาก โดยใช้การเพาะเชื้อใน vero cell เมื่อ ได้ไวรัสจำนวนมากแล้ว ก็เอามาทำให้ตายโดยใช้สารเคมี β propiolactone ซึ่งเป็นสารเคมีที่ใช้ในการทำวัคซีน เชื้อตายอยู่แล้ว หลังจากนั้นนำไวรัสมาทำให้บริสุทธิ์ ให้ จับกับ adjuvant คือ alum หรืออะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ วัคซีนชนิดนี้จึงมีสีขาวขุ่นเหมือนกับวัคซีนที่เราฉีดในเด็ก เช่น คอตีบ ไอกรน บาดทะยัก ไวรัสทั้งตัวที่ตายแล้วจะมี ส่วนของโปรตีน spike และน่าจะมีส่วนอื่นๆ ประกอบด้วย ส่วนของ spike โปรตีน ทำหน้าที่เป็นแอนติเจนกระตุ้นให้ ร่างกายเราสร้างแอนติบอดีที่ใช้ในการป้องกัน

บริษัทที่ผลิตวัคซีนนี้ และผ่านการรับรองให้ใช้ใน มนุษย์ ได้แก่ Sinovac, Sinopharm ของจีน และ Bharat Biotech ของอินเดีย

4. Recombinant spike protein nanoparticle vaccine

การผลิตวัคซีนนี้ใช้หลักเดียวกันกับการผลิตวัคซีน ไวรัสตับอักเสบบี โดยการสร้าง recombinant protein โดย ให้สิ่งมีชีวิตสร้างขึ้นมา ในวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ใช้ yeast สร้างโปรตีนเปลือกผิว (HBsAg) แต่เนื่องจากโปรตีน เปลือกผิวของไวรัสตับอักเสบบี มีขนาดเล็ก มีกรดอะมิโน เพียง 226 ตัว แต่ส่วนของโปรตีน spike มีขนาดใหญ่กว่า มากมีกรดอะมิโนมากกว่า 1000 ตัว ดังนั้นการให้สิ่งมีชีวิต สร้างขึ้นมา จึงต้องใช้เซลล์ที่สูงขึ้น บริษัท Novavax ได้ ผลิตโปรตีน spike โดยให้ Baculovirus transfer vector ส่ง ผ่านเข้าไปในเซลล์แมลงเพาะเลี้ยง (Sf9 insect cell line) เพื่อให้ได้โปรตีนในส่วนของ spike สิ่งที่สำคัญในการนำ

มาเป็นวัคซีนจะต้องนำมารวมตัวจับกับ adjuvant ที่มีประสิทธิภาพ ในที่นี้ใช้ adjuvant ที่มีลักษณะเป็น saponin ซึ่งสารนี้ได้มาจากเปลือกไม้ ที่ชื่อว่า Molina tree (Quillaja saponaria) เป็นไม้พื้นเมืองของประเทศชิลี มีส่วนประกอบเป็นไขมันทั้ง cholesterol และ phospholipid มีคุณสมบัติในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้ง T และ B cell

วัคซีนนี้เป็นของบริษัท Novavax ได้ผ่านการทดลองจนครบระยะที่ 3 แล้ว และเริ่มมีการขึ้นทะเบียนให้ใช้ในภาวะฉุกเฉินในบางประเทศและรอการขึ้นทะเบียนจากประเทศสหรัฐอเมริกา

ประสิทธิภาพของวัคซีน

ในปัจจุบันมีวัคซีนอย่างน้อย 12 ตัวรับบนฐาน 4 platform ที่ได้มีการอนุมัติให้ใช้ในภาวะฉุกเฉิน โดยคำนึงถึงประโยชน์ที่ได้กับความเสี่ยงหรืออันตรายที่เกิดขึ้นจากวัคซีน

ประสิทธิภาพของวัคซีนของแต่ละชนิด ดังแสดงในตาราง โดยผ่านเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ที่จะต้องมีประสิทธิภาพไม่น้อยกว่าร้อยละ 50

การกลายพันธุ์ของไวรัสมีผลต่อประสิทธิภาพวัคซีนหรือไม่

วัคซีนหลายชนิดได้มีการพัฒนา ก่อนมีการกลายพันธุ์ของไวรัส การกลายพันธุ์ของไวรัสที่เป็นปัญหาในขณะนี้ได้แก่สายพันธุ์อังกฤษ B.1.1.7 สายพันธุ์แอฟริกาใต้ B.1.351 และสายพันธุ์บราซิล P.1

จากการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีน พบว่าวัคซีนเกือบทุกชนิดประสิทธิภาพไม่เปลี่ยนแปลงต่อสายพันธุ์อังกฤษ ส่วนวัคซีนที่มีการศึกษาในประเทศแอฟริกาใต้ ได้แก่ วัคซีนของจอห์นสันแอนด์จอห์นสัน และวัคซีน novavax มีประสิทธิภาพลดลงดังแสดงในตารางที่ 1

วัคซีนของ AstraZeneca ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมในประเทศแอฟริกาใต้โดยมีกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กกลุ่มที่ได้รับวัคซีนประมาณ 1,000 รายและกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนหรือวัคซีนประมาณ 1,000 รายและเผยแพร่ในวารสาร New England journal of Medicine พบว่าประสิทธิภาพของวัคซีนต่อสายพันธุ์แอฟริกาใต้ ลดลงอย่างมาก จึงเป็นเหตุให้ประเทศแอฟริกาใต้ไม่ยอมใช้วัคซีนดังกล่าว

ตารางที่ 1 แสดงประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดต่างๆ ที่ได้มีการใช้ในภาวะฉุกเฉิน

	Country	Sample N	Doses	Overall Efficacy	South African Efficacy (B.1.351)
Pfizer - BioNtech	USA, Argentina, Brazil, S. Africa, Germany, Turkey	44K	2	95%	?
Moderna	USA	30K	2	95%	?
JNJ	Latin America, S. Africa	44K	1	66%	57%
Novavax	UK, S. Africa	16K	2	?	49.4%
Astra Zeneca	UK, S. Africa	12K	2	62%*	?
Gamaleya (Sputnik V)	Russia	22K	2	91.6%	?
Sinovac	Turkey	7K	2	91.25%	?
	Brazil	12K		78%	
	Indonesia	1.6K		65.3%	
Sinopharm	UAE	31K	2	86%	?

อย่างไรก็ตาม ทุกประเทศจะต้องมีมาตรการในการป้องกันไวรัสกลายพันธุ์ ไม่ให้ไวรัสกลายพันธุ์ที่ลดประสิทธิภาพของวัคซีนเข้ามาระบาดในประเทศ ประเทศไทยเช่นเดียวกัน มาตรการในการควบคุมกักกันผู้เดินทางจึงยังมีความจำเป็น และขณะเดียวกันจะต้องป้องกันไม่ให้เกิดการระบาดใหญ่เกิดขึ้นภายในประเทศ เพราะในการระบาดใหญ่ จะทำให้มีโอกาสให้ไวรัสมีการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรม ตามวิวัฒนาการเกิดขึ้นได้และถ้าเกิดในตำแหน่งที่อยู่ใน RBD และเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน ก็จะมีการเปลี่ยนแปลงต่อประสิทธิภาพของภูมิคุ้มกันที่ได้รับจากวัคซีนในอดีตได้

ระยะห่างการให้วัคซีน

จะเห็นได้ว่าวัคซีนหลายชนิดกำหนดระยะห่างของเข็มแรก และเข็มที่ 2 ไว้ที่ประมาณ 21 ถึง 28 วันทั้งนี้ต้องการเร่งให้เกิดภูมิคุ้มกันขึ้นอย่างรวดเร็ว ในทำนองเดียวกันในระยะแรกของการทดลองวัคซีน AstraZeneca กำหนดระยะห่างไว้ที่ 4 สัปดาห์ถึง 6 สัปดาห์แต่ในการศึกษาจริง มีอุปสรรคที่ทำให้อาสาสมัครทำให้ได้รับวัคซีนช้าและกับพบว่าการให้วัคซีนหลัง 6 สัปดาห์ถึง 12 สัปดาห์สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าการได้รับวัคซีนที่ 4 ถึง 6 สัปดาห์ ดังนั้นตารางการฉีดวัคซีนของ AstraZeneca

ในบ้านเราจึงกำหนดไว้ที่ 10-12 สัปดาห์ ในทำนองเดียวกันวัคซีนเชื้อตายของจีน Sinovac ในการศึกษา ระยะที่ 2 พบว่าเมื่อเปรียบเทียบการให้ระยะห่าง 2 และ 4 สัปดาห์ผลภูมิต้านทานกระตุ้นได้ดีกว่า ในอาสาสมัครที่ให้เมื่อ 4 สัปดาห์ แต่การศึกษาในระยะที่ 3 เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีน มีจุดมุ่งหมายต้องการกระตุ้นภูมิต้านทานให้ขึ้นเร็ว เพราะเป็นการศึกษาในกลุ่มเสี่ยงสูง เช่นบุคลากรทางการแพทย์จึงกำหนดในโครงสร้าง การศึกษาวิจัยไว้ให้ห่างกันที่ 2 สัปดาห์ การกำหนดระยะห่างของวัคซีนในบ้านเราจึงเป็นที่ 2-3 สัปดาห์

จากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นว่าระยะห่าง มีผลในการกระตุ้นภูมิต้านทานให้สูงขึ้น ถ้าเว้นช่วงระยะเวลาให้นานกว่าที่กำหนด แต่ในขณะเดียวกันในแหล่งระบาดของโรคสูงหากเว้นให้ยาวนานออกไป ก็อาจจะเกิดโรคเสียก่อนขึ้นได้

ทั่วโลกให้วัคซีนไปแล้วมากน้อยแค่ไหน

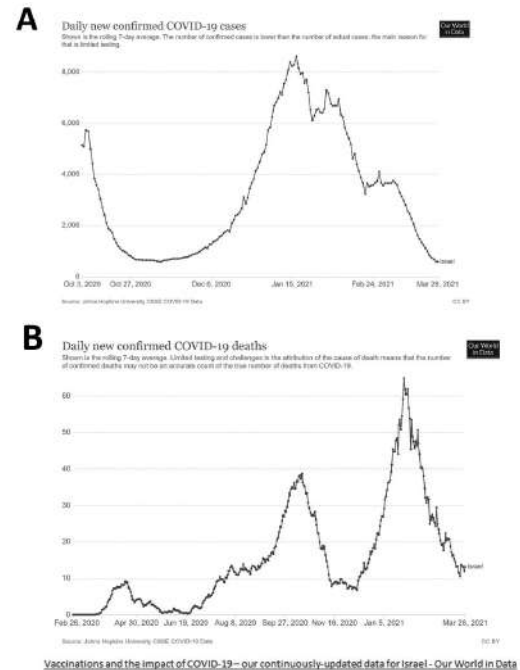
เราจะเห็นว่าอัตราเร่งการให้วัคซีนในขณะนี้ เป็นแบบก้าวกระโดด ถึงปัจจุบันวันที่ 29 มีนาคม มีผู้ได้รับวัคซีนไปแล้วประมาณ 550 ล้านโดส และมีอัตราเร่งขณะนี้ อยู่ที่วันละประมาณ 13 ถึง 15 ล้านโดส และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ประเทศที่ได้รับวัคซีนไปแล้วมากที่สุดคือสหรัฐอเมริกาตามคือจีน ส่วนประเทศที่ได้รับวัคซีนต่อจำนวนประชากรสูงสุดคืออิสราเอลและ สหรัฐอาหรับเอมิเรต

ผลกระทบการให้วัคซีนในหมู่เกาะ

จากการศึกษาในประเทศอิสราเอลที่ได้รับวัคซีนไปแล้วมากที่สุดต่อจำนวนประชากร โดยที่ประเทศอิสราเอลขึ้นทะเบียนวัคซีนของบริษัทไฟเซอร์ในวันที่ 11 ธันวาคม 2020 และเริ่มให้วัคซีนกับประชากรที่มีอายุเกิน 65 ปีและบุคลากรทางการแพทย์ในวันที่ 20 ธันวาคม 2020 มาวันที่ 22 มกราคม 2021 ได้ขยายอายุการให้ลงมาอยู่ที่ 55 ปีและลดลงมาเรื่อย ๆ จนในที่สุดวันที่ 4 กุมภาพันธ์ 2021 ได้ให้กับทุกคนที่มีอายุเกิน 16 ปี

สิ่งที่แสดงให้เห็นได้ชัดคือจำนวนผู้ป่วยต่อวันของประเทศอิสราเอล ได้ขึ้นสูงสุดประมาณ ต้นเดือนมกราคม ที่มีผู้ป่วยต่อวันมากกว่า 8000 ราย และลดลงอย่างรวดเร็ว

จนมาเป็นหลักร้อยในปลายเดือน มีนาคม และยอดผู้เสียชีวิตต่อวันที่เคยสูงสุดถึงมากกว่า 60 ราย ได้ลดลงอย่างมาก จนในปลายเดือนมีนาคม มียอดผู้เสียชีวิตต่อวันประมาณ 10 รายและมีแนวโน้มลดลงโดยตลอดดังแสดงในรูปที่ 1 A และ B



จากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นได้ว่า การยุติโรคอุบัติใหม่ที่ได้กระจายไปทั่วโลกแล้ว และเป็นไปไม่ได้ที่จะทำให้โรคนี้หมดไป จึงจำเป็นที่จะต้องสร้างภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นกับประชากรหมู่มากด้วยวัคซีนที่มีประสิทธิภาพ เพื่อป้องกันการเกิดความรุนแรงของโรค และลดความสูญเสียจากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นได้ว่าการระบาดของโรคได้มาถึงจุดสูงสุดแล้ว และมีแนวโน้มที่จะลดลงในอนาคตโดยคาดการณ์ว่านับจากนี้เป็นต้นไปอีกระยะเวลาประมาณ 1 ปี ปริมาณโรคโควิด-19 ก็น่าจะลดลงจนอยู่ในระดับที่ควบคุมโรคได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ บริษัท เอ็มเค เรสโตรองด์ กรุ๊ป จำกัด (มหาชน) ที่ได้ให้การสนับสนุนงานวิจัยโรคอุบัติใหม่มาโดยตลอด

ผลการรักษาของ Acute Respiratory Distress Syndrome ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษา

ธนัญญา พัฒนพงษ์ไพบูลย์, ปวีณา วัจกษณ์ประเสริฐ

ความเป็นมา : Acute respiratory distress syndrome (ARDS) เป็นการอักเสบของถุงลมปอด ทำให้ไม่สามารถแลกเปลี่ยนก๊าซได้เพียงพอ เป็นเหตุให้เกิดภาวะขาดออกซิเจน สาเหตุหลักเกิดจากโรคปอดอักเสบ ในประเทศไทยยังมีการศึกษาเรื่องนี้น้อย และเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลระดับมหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลการรักษาของ ARDS ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

วิธีการศึกษา : ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 29 วัน ถึง 15 ปี ที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม 2561 ถึง 31 พฤษภาคม 2562 ที่ใส่ท่อหลอดลมคอตั้งแต่ 24 ชั่วโมง และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ARDS จะได้รับการเก็บข้อมูลทุกวัน วันละ 1 ครั้ง จนกว่าผู้ป่วยจะกลับบ้าน หรือเสียชีวิต ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ผลการศึกษา : จากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็กจำนวน 695 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่ได้ใส่ท่อหลอดลมคอจำนวน 126 ราย อยู่ในเกณฑ์คัดออกจากการศึกษาจำนวน 4 ราย พบผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น ARDS 27 ราย (ร้อยละ 3.9) โดยเป็นเพศชาย 18 ราย (ร้อยละ 66.7) อายุมัธยฐาน 2.4 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 22.7 กิโลกรัม สาเหตุหลักเกิดจากปอดอักเสบ 21 ราย (ร้อยละ 77.8) มีผู้ป่วยเสียชีวิต 21 ราย (ร้อยละ 77.8) ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย ARDS คือ ปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย การติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* ความรุนแรงของ ARDS ระดับรุนแรง การใช้ยากระตุ้นหัวใจ ค่าเฉลี่ย PRISM III สูง ค่าเฉลี่ย PELOD-2 สูง และจำนวนอวัยวะภายในล้มเหลวแต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป : ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาได้รับการวินิจฉัยเป็น ARDS ร้อยละ 3.9 มีผู้ป่วยเสียชีวิต ร้อยละ 77.8 ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย ARDS ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ : Acute respiratory distress syndrome, ARDS

* กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ผลการรักษาของ Acute Respiratory Distress Syndrome ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

บทนำ

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) เป็นอาการของถุงลมปอด ทำให้ไม่สามารถแลกเปลี่ยนก๊าซได้เพียงพอ เป็นเหตุให้เกิดภาวะขาดออกซิเจน สาเหตุหลักเกิดจากโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ⁽¹⁻¹¹⁾

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีอุบัติการณ์ของ ARDS ร้อยละ 1.4-10.1^(2-8, 12-14) อัตราตายของ ARDS ในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็กร้อยละ 13-63^(1-11, 12-14) และปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต ได้แก่ อายุ สาเหตุ ภาวะกดภูมิคุ้มกัน โรคประจำตัว ความรุนแรงของ ARDS, peak inspiratory pressure (PIP), positive end expiratory pressure (PEEP), mean airway pressure (MAP), MAP gradient, airway pressure gradient, PaO₂/FiO₂ ratio, PaCO₂, Oxygenation index (OI), การมี organ dysfunction, จำนวน organ dysfunction และการกลีบป่านโดยปฏิสัณฐานการรักษา^(1, 2, 5-11, 13, 14)

เนื่องจากในประเทศไทยยังมีการศึกษาเรื่องนี้น้อย และเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลระดับมหาวิทยาลัย ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการรักษา และปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา ARDS ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

วิธีการศึกษา

1. วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษารูปแบบ prospective cohort study ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม 2561 ถึง 31 พฤษภาคม 2562 โดยผู้วิจัยจะทำการประเมินผู้ป่วยครั้งแรกหลังจากที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก และใส่ท่อหลอดลมคอ โดยกลุ่มเสี่ยงที่มีโอกาสเกิด ARDS คือผู้ป่วยที่ใช้ FiO₂ ตั้งแต่ร้อยละ 40 เพื่อรักษา SpO₂ ตั้งแต่ร้อยละ 95

จากนั้นผู้ป่วยที่เข้าตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าเป็นกลุ่มศึกษาจะได้รับการขอความยินยอมจากผู้ปกครอง และเก็บข้อมูลทุกวัน วันละ 1 ครั้งจนกว่าผู้ป่วยจะกลับบ้านหรือเสียชีวิต ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

2. ประชากรที่ทำการศึกษา

เกณฑ์คัดเลือกเข้าเป็นกลุ่มศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 29 วัน ถึง 15 ปี ที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม 2561 ถึง 31 พฤษภาคม 2562 (ระยะเวลา 1 ปี 3 เดือน) ที่ใส่ท่อหลอดลมคอตั้งแต่ 24 ชั่วโมง

2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ARDS⁽¹⁵⁾ ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัยประกอบด้วย

- 2.1 อายุผู้ป่วย: อายุตั้งแต่ 29 วัน ถึง 15 ปี และไม่มีพยาธิสภาพที่ปอดซึ่งเกิดตั้งแต่ระยะหลังคลอดถึง 28 วัน
- 2.2 ระยะเวลาการเกิด: เกิดขึ้นภายใน 1 สัปดาห์หลังมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ARDS
- 2.3 ภาวะหายใจล้มเหลวนั้นไม่เกิดจากภาวะหัวใจวาย หรือภาวะน้ำเกิน
- 2.4 ภาพรังสีทรวงอกพบมีลักษณะ pulmonary infiltration ที่เกิดขึ้นใหม่ซึ่งเข้าได้กับ acute pulmonary parenchymal disease
- 2.5 Oxygenation: OI ≥ 4 , Oxygen saturation index (OSI) ≥ 5
- 2.6 ถ้ามีโรคประจำตัว ได้แก่ cyanotic heart disease, chronic lung disease, left ventricular dysfunction ต้องมีเกณฑ์ที่เข้าได้ดังข้อ 2.1 ถึง 2.4 และภาวะพร่องออกซิเจนเฉียบพลันในครั้งนี้อธิบายไม่ได้ด้วยโรคประจำตัว

3. ได้รับการยินยอมจากผู้ปกครอง

เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ non-invasive ventilation (NIV)
2. ภาวะหายใจล้มเหลวเกิดจากภาวะหัวใจวาย
3. ภาวะหายใจล้มเหลวเกิดจากภาวะน้ำเกิน
4. ทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุจริงที่ปรับแล้วน้อยกว่า 40 สัปดาห์
5. เคยเข้าร่วมงานวิจัยมาก่อน

3. เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยดังต่อไปนี้

3.1 ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก

3.2 ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ โรคประจำตัว การวินิจฉัยแรกเริ่ม สาเหตุของ ARDS (สำหรับเชื้อไวรัส วินิจฉัยโดย การเก็บสารคัดหลั่งในโพรงจมูกและคอ (nasopharyngeal swab) เพื่อส่ง rapid test for RSV/Influenza A, B โดยชุดตรวจ antigen ของบริษัท SD BIO LINE และตรวจหาเชื้อไวรัสโดยใช้ชุดตรวจไวรัส AnyplexTMII RV 16 detection ซึ่งเป็นการตรวจ polymerase chain reaction (PCR) หาไวรัสทางเดินหายใจ 16 สายพันธุ์ โดยเครื่อง real time PCR ยี่ห้อ BioRad CFX 96 ด้วยน้ำยา Seegene และส่งตรวจเชื้อแบคทีเรียโดยการเก็บเสมหะจากหลอดลมคอ (tracheal suction) เพาะเชื้อใน McConkey Agar, Mueller Hinton Agar, Chocolate agar ของบริษัท Silico pharmaceutical) ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนเกิด ARDS ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจก่อนเกิด ARDS ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาการอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต และระยะเวลาการอยู่ในโรงพยาบาล

3.3 ตัวแปรต่างๆ ได้แก่

- Ventilator setting: mode, PIP, PEEP, FiO₂, expired tidal volume (VT), MAP
- Arterial blood gas: PaCO₂, PaO₂, SpO₂, pH, OI, OSI
- Chest x-ray infiltration
- Adjunct therapy: ยากระตุ้นหัวใจ, การบำบัดไตทดแทน, steroid, ยาระงับความรู้สึก, Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

4. การวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา descriptive analysis โดยนำเสนอข้อมูลเป็นจำนวนนับ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน มัธยฐาน และพิสัยควอไทล์

4.2 วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเพื่อหา

- 1) อัตราตายของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น ARDS ที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤต
- 2) ค่าตัวแปรต่างๆ ที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับอัตราตาย โดยใช้สถิติเชิงเปรียบเทียบ comparative analysis ได้แก่ Chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณ ใช้ T-test สำหรับหาค่าเฉลี่ย และใช้ Mann-Whitney U test หาค่ามัธยฐาน โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรโดยใช้ p value < 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5. ขนาดตัวอย่างประชากร

อ้างอิงจากการศึกษาจากการศึกษา Wong และคณะ⁽¹¹⁾ พบว่าอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 63 มี hazard ratio ของ ARDS ระดับปานกลางคือ 1.88 และ hazard ratio ของ ARDS ระดับรุนแรงคือ 3.18 โดยใช้โปรแกรม Stata ขนาดตัวอย่างประชากรคือ 126 คน

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม 2561 ถึง 31 พฤษภาคม 2562 ทั้งหมดจำนวน 695 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษา 130 ราย เนื่องจากไม่เข้าเกณฑ์คัดเลือกเข้าทำการศึกษา 126 ราย อยู่ในเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา 4 ราย ได้แก่ ภาวะหัวใจวายเป็นสาเหตุของภาวะหายใจล้มเหลว 2 ราย ภาวะน้ำเกินเป็นสาเหตุของภาวะหายใจล้มเหลว 2 ราย มีผู้ป่วยที่เป็น ARDS 27 ราย (ร้อยละ 3.9) โดยแบ่งเป็นกลุ่มรอดชีวิต 6 ราย และกลุ่มเสียชีวิต 21 ราย (ร้อยละ 77.8) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเด็ก ARDS

ตัวแปร	จำนวน
เพศชาย, n (%)	18 (66.7)
อายุ (ปี), median (IQR)	2.4 (0.9, 8.8)
น้ำหนัก (กิโลกรัม), mean (SD)	22.7 (21.4)
โรคประจำตัว, n (%)	8 (29.6)
ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ	3 (37.5)
โรคปอดเรื้อรังจากภาวะคลอดก่อนกำหนด	3 (37.5)
มะเร็ง	2 (25.0)
สาเหตุของการเกิด ARDS	
บาดเจ็บปอดโดยตรง, n (%)	22 (81.5)
1. ปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย	10 (45.4)
2. ปอดอักเสบจากเชื้อไวรัส	6 (27.3)
3. ปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียและไวรัส	2 (9.1)
4. ปอดอักเสบไม่ทราบเชื้อ	3 (13.6)
5. จมน้ำ	1 (4.5)
บาดเจ็บปอดโดยอ้อม, n (%)	5 (18.5)
1. น้ำร้อนลวก	2 (40.0)
2. ไฟฟ้าลัดวงจร	2 (40.0)
3. ภาวะติดเชื้อ	1 (20.0)
ภาวะโภชนาการ, n (%)	
ปกติ	13 (48.1)
ขาดพลังงานและโปรตีน	7 (25.9)
อ้วน	7 (25.9)
ระดับความรุนแรงของ ARDS, n (%)	
น้อย	2 (7.4)
ปานกลาง	10 (37.0)
รุนแรง	15 (55.5)
PRISM III, mean (SD)	12.1 (7.0)
PELOD-2, mean (SD)	8.3 (3.6)
ระยะเวลาการเข้าพักหอผู้ป่วยวิกฤต (วัน), median (IQR)	13 (9, 26)
ระยะเวลาการเข้าพักรักษาในโรงพยาบาล (วัน), median (IQR)	21 (11, 37)
อวัยวะภายในล้มเหลว (จำนวน), mean (SD)	3.0 (1.4)

สำหรับสาเหตุของการเกิด ARDS พบว่าในกลุ่มเสียชีวิต มีสาเหตุจากการบาดเจ็บปอดโดยตรง โดยเป็นปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย 9 ราย (ร้อยละ 52.9) ปอดอักเสบจากเชื้อไวรัส 4 ราย (ร้อยละ 23.5) ปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียและไวรัส 2 ราย (ร้อยละ 11.8) ปอดอักเสบไม่ทราบเชื้อ 1 ราย (ร้อยละ 5.9) และจมน้ำ 1 ราย (ร้อยละ 5.9) และสาเหตุจากการบาดเจ็บปอด

โดยอ้อม โดยเกิดจากน้ำร้อนลวก 2 ราย (ร้อยละ 50.0) ไฟฟ้าลัดวงจร 1 ราย (ร้อยละ 25.0) และภาวะติดเชื้อ 1 ราย (ร้อยละ 25.0)

เมื่อเปรียบเทียบสาเหตุของการเกิด ARDS ในกลุ่มที่เสียชีวิตพบว่าสาเหตุที่พบมากที่สุดคือ ปอดอักเสบติดเชื้อ 16 ราย (ร้อยละ 76.2) และเป็นปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย 9 ราย (ร้อยละ 52.9) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สาเหตุของการเกิด ARDS

สาเหตุ	รอดชีวิต (N=6)	เสียชีวิต (N=21)
สาเหตุโดยตรง, n (%)	5 (83.3)	17 (81.0)
ปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย	1 (20.0)	9 (52.9)
ปอดอักเสบจากเชื้อไวรัส	2 (40.0)	4 (23.5)
*ปอดอักเสบจากแบคทีเรียและไวรัส	0 (0)	2 (11.8)
ปอดอักเสบไม่ทราบเชื้อ	2 (40.0)	1 (5.9)
จมน้ำ	0 (0)	1 (5.9)
สาเหตุโดยอ้อม, n (%)	1 (16.7)	4 (19.0)
น้ำร้อนลวก	0 (0)	2 (50.0)
**ภาวะติดเชื้อ	0 (0)	1 (25.0)
ไฟฟ้าลัดวงจร	1 (100.0)	1 (25.0)

*พบผู้ป่วย 2 ราย โดยผู้ป่วยรายที่ 1 พบเชื้อที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa*, Adenovirus และ Rhinovirus และผู้ป่วยรายที่ 2 ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* และ Respiratory syncytial virus

**ภาวะติดเชื้อจากเลือดพบเชื้อที่เป็นสาเหตุ คือ *Burkholderia pseudomallei*

ผู้ป่วย ARDS 27 ราย ตรวจพบเชื้อสาเหตุ 19 ราย โดยเป็นเชื้อแบคทีเรีย 11 ราย (ร้อยละ 40.7) เชื้อไวรัส 6 ราย (ร้อยละ 22.2) เชื้อแบคทีเรียและไวรัส 2 ราย (ร้อยละ 7.4) และไม่พบเชื้อ 8 ราย (ร้อยละ 29.6)

เมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อที่ทำให้เกิด ARDS และการเสียชีวิตพบว่าในกลุ่ม ARDS ที่เสียชีวิตมีการติดเชื้อแบคทีเรียมากที่สุด 10 ราย (ร้อยละ 47.6) โดยเชื้อที่พบมากที่สุดได้แก่ *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เชื้อสาเหตุในผู้ป่วยเด็ก ARDS

เชื้อก่อโรค	รอดชีวิต (N=6)	เสียชีวิต (N=21)
แบคทีเรีย	1 (16.7)	10 (47.6)
<i>Acinetobacter baumannii</i> , n (%)	0 (0)	3 (30.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	1 (100.0)	2 (20.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> and <i>Stenotrophomonas</i> , n (%)	0 (0)	1 (10.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	0 (0)	2 (20.0)
<i>Burkholderia pseudomallei</i> , n (%)	0 (0)	1 (10.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	0 (0)	1 (10.0)
ไวรัส	2 (33.3)	4 (19.0)
Influenza virus, n (%)	1 (50.0)	2 (50.0)
Respiratory syncytial virus, n (%)	1 (50.0)	1 (25.0)
Parainfluenza virus, n (%)	0 (0)	1 (25.0)
แบคทีเรียและไวรัส	0 (0)	2 (9.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Adenovirus และ Rhinovirus, n (%)	0 (0)	1 (50.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> and Respiratory syncytial virus, n (%)	0 (0)	1 (50.0)
ไม่พบเชื้อ	3 (50.0)	5 (23.8)

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยเด็ก ARDS พบว่าในกลุ่ม ARDS ที่เสียชีวิตมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ความรุนแรงของ ARDS ระดับรุนแรง ค่าคะแนนเฉลี่ย PRISM III ที่สูง และค่าคะแนนเฉลี่ย PELOD-2 ที่สูง แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยเด็ก ARDS

ตัวแปร	รอดชีวิต (N=6)	เสียชีวิต (N=21)
โรคประจำตัว, n (%)	1 (16.7)	7 (33.3)
โรคปอดเรื้อรังจากภาวะกลืนก่อนกำหนด	0 (0)	3 (42.8)
ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ	1 (100.0)	2 (28.6)
มะเร็ง	0 (0)	2 (28.6)
ไม่มีโรคประจำตัว	5 (83.3)	14 (66.7)
ภาวะโภชนาการ, n (%)		
ปกติ	3 (50.0)	10 (47.6)
ขาดพลังงานและโปรตีน	1 (16.7)	6 (28.6)
อ้วน	2 (33.3)	5 (23.8)
ระดับความรุนแรงของ ARDS, n (%)		
รุนแรง	2 (33.3)	13 (61.9)
ปานกลาง	4 (66.7)	6 (28.5)
น้อย	0 (0)	2 (9.5)
OSI at day 0, mean (SD)	11.4 (1.8)	15.9 (6.9)
OSI at day 1, mean (SD)	16.7 (6.7)	17.7 (8.9)
OSI Max, mean (SD)	19.3 (8.2)	25.3 (7.4)
PRISM III, mean (SD)	5.93 (7.7)	13.8 (6.8)
PELOD-2, mean (SD)	4.31 (8.8)	9.43 (2.2)

การตั้งเครื่องช่วยหายใจและการรักษาในผู้ป่วย ARDS พบว่าในกลุ่มเสียชีวิตมีการใช้เครื่องช่วยหายใจ เริ่มต้นเป็น pressure control ventilation (PCV) 16 ราย (ร้อยละ 76.2) ใช้ high frequency ventilation (HFOV) ช่วยหายใจเริ่มต้น 5 ราย (ร้อยละ 23.8) มีค่าเฉลี่ย PEEP วันที่ 0 และ 1 เท่ากับ 8.1 และ 9.2 cmH₂O ตามลำดับ ค่าเฉลี่ย MAP วันที่ 0 และ 1 เท่ากับ 18.4 และ 20.7 cmH₂O ตามลำดับ ค่าเฉลี่ย Tidal volume วันที่ 0 และ 1 เท่ากับ 7.1 และ 7 mL/kg ตามลำดับ

ใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agent) 21 ราย (ร้อยละ 100.0) ยากระตุ้นหัวใจ (inotropic drug) 19 ราย (ร้อยละ 90.5) ยาขับปัสสาวะ 5 ราย (ร้อยละ 23.8) การช่วยหายใจโดยเพิ่มความดันในปอดเป็นระยะๆ (recruitment maneuver) 4 ราย (ร้อยละ 19.0) และยาขยายหลอดลม 2 ราย (ร้อยละ 9.5)

เมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างการตั้งเครื่องช่วยหายใจและการรักษา พบว่าในกลุ่ม ARDS ที่เสียชีวิตมีการใช้ยากระตุ้นหัวใจมากกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การตั้งเครื่องช่วยหายใจและการรักษาในผู้ป่วยเด็ก ARDS

ตัวแปร	รอดชีวิต (N=6)	เสียชีวิต (N=21)
เครื่องช่วยหายใจเริ่มต้น, n (%)		
PCV	6 (100.0)	16 (76.2)
HFOV	0 (0)	5 (23.8)
PEEP at day 0 (cmH ₂ O), mean (SD)	7.1 (2.0)	8.1 (2.6)
PEEP at day 1 (cmH ₂ O), mean (SD)	2.5 (3.7)	9.2 (2.9)
MAP at day 0 (cmH ₂ O), mean (SD)	16.3 (3.1)	18.4 (4.0)
MAP at day 1 (cmH ₂ O), mean (SD)	19.6 (3.8)	20.7 (4.4)
Tidal volume at day 0 (mL/kg), mean (SD)	6.5 (0.5)	7.1 (0.9)
Tidal volume at day 1 (mL/kg), mean (SD)	6.0 ()	7.1 ()
การรักษา, n (%)		
ยาช่วยหายใจ	5 (83.3)	21 (100.0)
ยากระตุ้นหัวใจ	4 (66.6)	19 (90.5)
ยาขับปัสสาวะ	3 (50.0)	5 (23.8)
การช่วยหายใจโดยเพิ่มความดันในปอดเป็นระยะ ๆ	1 (16.7)	4 (19.0)
ยาขยายหลอดลม	3 (50.0)	2 (9.5)

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย ARDS เสียชีวิต 21 ราย (ร้อยละ 77.8) มีภาวะภายในล้มเหลวเฉลี่ย 3.4 ภาวะระยะเวลาการเข้าพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตมีค่ามัธยฐาน 13 วัน ระยะเวลาการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลมีค่ามัธยฐาน 15 วัน ซึ่งในกลุ่ม ARDS ที่เสียชีวิต มีจำนวนภาวะภายในล้มเหลวมากกว่ากลุ่มรอดชีวิต แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มที่เสียชีวิตมีระยะเวลาการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล 15 วัน ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มรอดชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลของการรักษาผู้ป่วยเด็ก ARDS

ตัวแปร	รอดชีวิต (N=6)	เสียชีวิต (N=21)
อวัยวะภายในล้มเหลว (จำนวน), mean (SD)	1.8 (0.9)	3.4 (1.3)
ระยะเวลาการเข้าพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (วัน), median (IQR)	13 (12, 28)	13 (6, 22)
ระยะเวลาการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (วัน), median (IQR)	30.5 (13, 46)	15 (9, 31)

บทวิจารณ์

อัตราการเกิด ARDS ในการศึกษาครั้งนี้คือร้อยละ 3.9 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ ซึ่งพบอัตราการเกิด ARDS ในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็กร้อยละ 1.4-10^(2-8, 12-14) และสาเหตุของการเกิด ARDS ที่พบมากที่สุดคือ ปอดอักเสบติดเชื้อ 21 ราย (ร้อยละ 77.8) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ ซึ่งพบสาเหตุการเกิด ARDS คือปอดอักเสบร้อยละ 35-82.8⁽¹⁻¹¹⁾

อัตราตายของ ARDS ในการศึกษาครั้งนี้คือร้อยละ 77.8 ซึ่งสอดคล้องกับบางการศึกษาก่อนหน้านี้^(4, 7) แต่แตกต่างกับการศึกษาอื่น ๆ ซึ่งส่วนใหญ่มีอัตราตายร้อยละ 13-44.8^(1-3, 5, 6, 8-14) ทั้งนี้เนื่องจากจำนวนประชากร ARDS ในการศึกษาครั้งนี้มีน้อย ซึ่งจากการคำนวณตัวอย่างประชากรควรได้ผู้ป่วย ARDS 126 ราย แต่เนื่องจากระยะเวลาจำกัดในการศึกษาจึงเก็บตัวอย่างประชากรได้เพียง 27 ราย และในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วย ARDS มีความรุนแรงส่วนใหญ่ระดับปานกลางถึงมาก จึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้การศึกษานี้มีอัตราตายที่สูง

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วย ARDS พบว่าในกลุ่มเสียชีวิตมีการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* ตามลำดับ ซึ่งเป็น nosocomial infection เมื่อดูจากระยะเวลาการเพาะเชื้อขึ้น พบว่าเพาะเชื้อขึ้นหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจน้อยกว่า 4 วัน จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 36.3) และเพาะเชื้อขึ้นหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่า 4 วัน จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 63.6) จึงอธิบายได้ว่าในกลุ่มเพาะเชื้อขึ้นหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่า 4 วันมีอัตราตายมากกว่ากลุ่มน้อยกว่า 4 วัน แต่เนื่องจากจำนวนประชากร ARDS ในการศึกษาครั้งนี้มีน้อย จึงอาจไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ในกลุ่มที่เสียชีวิตมีความรุนแรงของ ARDS ระดับรุนแรงมากกว่ากลุ่มรอดชีวิต ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า^(1, 5-10) ที่พบว่า $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ที่ต่ำ และ OSI หรือ OI ที่สูงมีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ค่าคะแนนเฉลี่ย PRISM III ในกลุ่มเสียชีวิตและกลุ่มรอดชีวิตเท่ากับ 13.8 และ 5.9 คะแนนตามลำดับ ซึ่งค่า PRISM III ในกลุ่มเสียชีวิตมีคะแนนเฉลี่ยมากกว่าในกลุ่มรอดชีวิต แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า^(9, 14) ที่พบว่าค่าคะแนนเฉลี่ย PRISM III ที่มากขึ้นจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย ARDS

การตั้งเครื่องช่วยหายใจและการรักษาในผู้ป่วย ARDS จากการศึกษาพบว่าการใช้เครื่องช่วยหายใจ ค่าเฉลี่ย PEEP, MAP และ Tidal volume วันที่ 0 และ 1 ของกลุ่มเสียชีวิตไม่แตกต่างกับกลุ่มรอดชีวิต ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้า^(2, 14) ซึ่งพบว่าการเพิ่มขึ้นของ PIP, PEEP, MAP และ Tidal volume มีผลต่อการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ค่าเฉลี่ย PEEP ในกลุ่มเสียชีวิตวันที่ 0 และ 1 เท่ากับ 8.1 และ 9.2 cmH_2O ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ย PEEP ในกลุ่มรอดชีวิต วันที่ 0 และ 1 เท่ากับ 7.1 และ 7.3 cmH_2O ตามลำดับ ซึ่งค่าเฉลี่ย PEEP ของทั้งสองกลุ่มมีค่าไม่แตกต่างกัน แต่ในกลุ่มเสียชีวิตมีระดับความรุนแรงของ ARDS ระดับรุนแรงมากกว่ากลุ่มรอดชีวิต แสดงให้เห็นว่าการใช้ PEEP ที่ต่ำเกินไปในกลุ่ม ARDS ระดับรุนแรง อาจเป็นปัจจัยที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิต ซึ่งสอดคล้องกับบางการศึกษา^(4, 11) ที่พบว่า PEEP ที่ต่ำ Tidal volume ที่สูง เพิ่มอัตราการเสียชีวิต แต่เนื่องจากจำนวนประชากร ARDS ในการศึกษาครั้งนี้้อย จึงอาจไม่เห็นความแตกต่าง

จากการศึกษาพบว่าค่าคะแนนเฉลี่ย PELOD-2 ในกลุ่มเสียชีวิตและกลุ่มรอดชีวิตมีค่าเท่ากับ 9.4 และ 4.3 คะแนน รวมทั้งจำนวนอวัยวะในล้มเหลวเฉลี่ยในกลุ่มเสียชีวิตและกลุ่มรอดชีวิตเท่ากับ 3.4 และ 1.8 อวัยวะตามลำดับ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า^(2, 6, 7, 10, 14) ที่พบว่าจำนวนอวัยวะภายในล้มเหลวมากกว่า 2 อวัยวะขึ้นไปจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย ARDS

สำหรับการรักษาแบบเสริมในผู้ป่วย ARDS พบว่าในกลุ่มเสียชีวิตมีการใช้ยากระตุ้นหัวใจร้อยละ 90.5 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า⁽¹¹⁾ พบว่ามีการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ ยากระตุ้นหัวใจ และยาขับปัสสาวะในกลุ่ม ARDS ระดับรุนแรงมากกว่าระดับอื่น จึงเพิ่มอัตราการเสียชีวิต อาจเนื่องจากในกลุ่ม ARDS ระดับปานกลางและรุนแรงจะมีการทำลายถุงลมปอดจำนวนมาก มีการหลั่ง $\text{TNF-}\alpha$ และ IL-8 ทำให้เกิดเส้นเลือดขยายทั่วตัว ทำให้มีความดันต่ำจึงมีความจำเป็นต้องใช้ยากระตุ้นหัวใจ จึงเป็นข้อจำกัด เนื่องจากในงานวิจัยนี้ส่วนใหญ่เป็น ARDS ระดับปานกลางถึงรุนแรงจึงมีการใช้ยากระตุ้นหัวใจในอัตราที่สูงทั้งในกลุ่มเสียชีวิตและรอดชีวิต ร่วมกับจำนวนประชากร ARDS ในการศึกษาครั้งนี้้อย จึงอาจไม่เห็นความแตกต่างในทั้งสองกลุ่ม

สรุป

การศึกษานี้พบอัตราตาย ARDS ร้อยละ 77.8 และปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย ARDS ได้แก่ ปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย การติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* ความรุนแรงของ ARDS ระดับรุนแรง การใช้ยากระตุ้นหัวใจ ค่าเฉลี่ย PRISM III สูง ค่าเฉลี่ย PELOD-2 สูง และจำนวนอวัยวะภายในล้มเหลว แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอาจารย์นายแพทย์โยธี ทองเป็นใหญ่ อาจารย์นายแพทย์นิพัทธ์ สีมาขจร และอาจารย์แพทย์หญิงพิชญา ถนอมสิงห์ ซึ่งกรุณาให้คำปรึกษาด้านการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:995-1001.
2. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al; Paediatric Study Group, Australian and New Zealand Intensive Care Society. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:317-23.
3. Kneyber MC, Brouwers AG, Caris JA, Chedamni S, Plotz FB. Acute respiratory distress syndrome: is it underrecognized in the pediatric intensive care unit?. *Intensive Care Med* 2008;34:751-4.
4. Yu WL, Lu ZJ, Wang Y, et al; Collaborative Study Group of Pediatric Respiratory Failure. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care units in China. *Intensive Care Med* 2009;35:136-43.
5. Li Y, Wang Q, Chen H, Gao HM, Zhou T, Qian SY. Epidemiological features and risk factor analysis of children with acute lung injury. *World J Pediatr* 2012;8:43-6.
6. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, et al; Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History (PED-ALIEN) Network. Pediatric acute lung injury epidemiology and natural history study: incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2012;40:3238-45.
7. Wong JJ, Loh TF, Testoni D, Yeo JG, Mok YH, Lee JH. Epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome in Singapore: risk factor and predictive respiratory indices for mortality. *Front Pediatr* 2014;2:1-6.
8. Yehya N, Servaes S, Thomas NJ. Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2015;43:937-46.
9. Spicer AC, Calfee CS, Zinter MS, Khemani RG, Lo VP, Alkhouli MF, et al. A simple and robust bedside model for mortality risk in pediatric patients with ARDS. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:907-16.
10. Yehya N, Thomas NJ. Disassociating lung mechanics and oxygenation in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2017;45:1232-9.
11. Wong JJ, Phan PH, Phumeetham S, et al; Pediatric Acute & Critical Care Medicine Asian Network (PACCMAN). Risk stratification in pediatric acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational study. *Crit Care Med* 2017;45:1820-8.
12. Hu X, Qian S, Xu F, et al; Chinese Collaborative Study Group for Pediatric Respiratory Failure. Incidence, management, and mortality of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome from a prospective study of Chinese paediatric intensive care network. *Acta Paediatrica* 2010;99:715-21.
13. Barreira ER, Munoz GO, Cavaleiro PO, et al; Brazilian Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Study Group. Epidemiology and outcomes of acute respiratory distress syndrome in children according to the Berlin definition: a multicenter prospective study. *Crit Care Med* 2015;43:947-53.
14. Panico FF, Troster EJ, Oliveira CS, et al. Risk factors for mortality and outcomes in pediatric acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:194-200.
15. Jouvett P, Thomas NJ, Willson DF; The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:428-39.

Clinical Outcome of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome

Tanatta Pattanapongpaibool, Paweena Wijakprasert

**Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital*

Background: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a diffuse inflammatory lung disease that is impaired gas exchange. Most common cause of ARDS was pneumonia. In Thailand, there was still limited research of pediatric ARDS and mostly conducted in university hospital.

Objective: To estimate the outcome of ARDS in pediatric intensive care unit (PICU) at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital.

Methods: ARDS patients aged 29 days to 15 years who admitted to PICU during March 1st, 2018 to May 31st, 2019 and received mechanical ventilator at least 24 hours were enrolled. Data were collected daily until discharge from hospital or death. All patients were followed the standard of pediatric critical care management.

Results: There were 695 patients admitted to PICU. 126 patients did not meet inclusion criteria, 4 patients met exclusion criteria, and 27 patients were ARDS (3.9%). There were 18 male patients (66.7%), the median age was 2.4 years, the mean body weight was 22.7 kilograms. Most common cause was pneumonia (77.8%). Twenty-one patients died (77.8%). The risk factors of mortality were *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* infection, severe ARDS, inotrope usage, high PRISM III score, high PELOD-2 score, and number of organ failure but there were no statistically significant.

Conclusion: 27 patients were ARDS (3.9%). Twenty-one patients died (77.8%). The risk factors of mortality were no statistically significant.

Keyword: Acute respiratory distress syndrome, ARDS

ปัจจัยเสี่ยงต่อพัฒนาการล่าช้าในเด็กอายุ 9 เดือน

นภา พงศ์ารัตน์ พ.บ.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : ศึกษาพัฒนาการเด็ก 9 เดือน และปัจจัยที่มีผลต่อพัฒนาการของเด็ก 9 เดือน ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง จากเวชระเบียน บันทึกข้อมูลเด็ก ข้อมูลมารดาของเด็ก ที่มารับบริการฉีดวัคซีนที่อายุ 9 เดือนและมารดามีการฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี โดยอายุเด็กอยู่ในช่วง 9 เดือน ถึง 9 เดือน 29 วัน ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2562 จำนวน 2,140 คน ข้อมูลได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของมารดา และเด็ก ข้อมูลพัฒนาการด้านต่างๆ ของเด็กที่อายุ 9 เดือน เพื่อนำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติ chi square test

ผลการศึกษา : ส่วนใหญ่เด็กมีพัฒนาการด้านสังคมสมวัย ร้อยละ 98 พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อเล็ก สมวัย ร้อยละ 93.4 พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อใหญ่สมวัย ร้อยละ 85.5 พัฒนาการด้านภาษาสมวัย ร้อยละ 85.9 พัฒนาการโดยรวมสมวัย ร้อยละ 71.1 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับ พัฒนาการ พบว่า โรคประจำตัวเด็ก มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้านสังคมและการปรับตัวภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด และภาวะโภชนาการเด็ก มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อเล็ก อายุครรภ์แรกเกิด โรคประจำตัวเด็ก การทำกิจกรรมเล่นิทาน มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อใหญ่ อายุครรภ์แรกเกิด น้ำหนักทารกแรกเกิด โรคประจำตัวเด็ก การทำกิจกรรมเล่นิทาน มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้านภาษา และ อายุครรภ์แรกเกิด น้ำหนักทารกแรกเกิด ภาวะโภชนาการเด็ก การทำกิจกรรมเล่นิทาน มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการโดยรวม

สรุป : ปัจจัยที่มีผลต่อพัฒนาการล่าช้าในเด็กอายุ 9 เดือน โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี ได้แก่ อายุครรภ์แรกเกิด น้ำหนักทารกแรกเกิด ภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด โรคประจำตัวเด็ก ภาวะโภชนาการเด็ก การทำกิจกรรมเล่นิทาน

คำสำคัญ : พัฒนาการล่าช้า เด็ก ปัจจัยเสี่ยง

บทนำ

วัยเด็กเป็นช่วงชีวิตที่มีความสำคัญต่อการพัฒนาการตลอดชีวิต¹ สุขภาพเด็กแรกเกิดถึงช่วงอายุ 5 ปี เป็นช่วงที่มีความสำคัญมากที่สุด โดยในระยะเวลาดังกล่าวเด็กจะมีพัฒนาการและการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วซึ่งมีพัฒนาการด้านสมองสูงร้อยละ 80 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่² จากรายงานขององค์การอนามัยโลก พบว่าเด็กทั่วโลกประมาณร้อยละ 15-20 มีพัฒนาการผิดปกติ³ ผลการสำรวจพัฒนาการเด็กปฐมวัย 6 ครั้งโดยกรมอนามัยใน ปี พ.ศ. 2442, 2447, 2550, 2553, 2557 และ 2560 พบว่าสถานการณ์พัฒนาการสมวัยเด็กปฐมวัยยังคงที่และมีแนวโน้มลดลงที่ร้อยละ 71.70, 72.00, 67.70, 73.40, 72.00 และ 67.50 ตามลำดับ⁴ พัฒนาการสมวัยเด็กปฐมวัยไทยมีอัตราต่ำกว่าสถิติองค์การอนามัยโลกที่พบว่าร้อยละ 80-85 ของเด็กปฐมวัยทั่วโลกมีพัฒนาการสมวัย⁵ สอดคล้องกับการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 4 พ.ศ. 2552 - พ.ศ. 2553 พบว่าเด็กปฐมวัยมีพัฒนาการล่าช้า ร้อยละ 20.10⁴ และไม่บรรลุค่าเป้าหมายตามแผนบูรณาการพัฒนาศักยภาพคนตามช่วงวัยที่กำหนดไว้ร้อยละ 85.00 และจากการเปรียบเทียบพัฒนาการรายด้าน พบว่าการสำรวจทั้ง 6 ครั้งพัฒนาการล่าช้ามากที่สุด คือ ด้านภาษาและการใช้ภาษา ในระยะ 20 ปี ที่ผ่านมามีการดำเนินงานเพื่อการพัฒนาการเด็กปฐมวัยยังไม่บรรลุผลสำเร็จ⁶

ในเขตสุขภาพที่ 5 ร้อยละพัฒนาการเด็กปฐมวัยช่วงอายุ 0-5 ปี ปี พ.ศ. 2560 เด็กมีพัฒนาการสมวัยด้านสังคมและการปรับตัวร้อยละ 93.6 ด้านกล้ามเนื้อมัดเล็ก ร้อยละ 95.9 ด้านภาษาและการใช้งาน 84.3 ด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่ ร้อยละ 97.2 และพัฒนาการรวมร้อยละ 74.4 และสำหรับข้อมูลโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี เด็กพัฒนาการสมวัยปี 2560, 2561, 2562 ร้อยละ 88.9, 82.3, 82.3 ตามลำดับ โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี ใช้คู่มือ DSPM ประเมินและคัดกรองพัฒนาการเมื่อเด็กอายุ 9, 18, 30, 42 และ 60 เดือน

จากการทบทวนทฤษฎีและงานวิจัยพบปัจจัย 3 ด้านที่ส่งผลต่อพัฒนาการเด็ก คือ ปัจจัยด้านบิดามารดา ได้แก่ อายุบิดามารดา ระดับการศึกษา อาชีพ รายได้ สถานภาพการสมรส โรคประจำตัวมารดา ภาวะแทรกซ้อน/ติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์ การฝากครรภ์ตามกำหนด การได้รับยาบำรุงระหว่างตั้งครรภ์ การดื่มแอลกอฮอล์ระหว่างตั้งครรภ์⁷ ปัจจัยของเด็ก ได้แก่ อายุครรภ์แรกเกิด น้ำหนักทารกแรกเกิด ภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิด ภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด โรคประจำตัวเด็ก ภาวะโภชนาการ การกินนมแม่^{8,9,10} และปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม ได้แก่ ที่อยู่อาศัย การอบรมเลี้ยงดูของครอบครัว การทำกิจกรรมเล่นิทนาการ¹¹

เด็กอายุ 9 เดือน มีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อและประสาทการรับรู้อย่างรวดเร็ว^{6,12} การศึกษาในช่วงอายุนี้นี้จะมีปัจจัยศึกษาที่เพิ่มขึ้นจากช่วงแรกเกิดได้แก่ การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่จนถึง 6 เดือน¹³ และตรงกับอายุเริ่มต้นที่กระทรวงสาธารณสุขมีนโยบายให้คัดกรองพัฒนาการในเด็กไทยทุกคนโดยเจ้าหน้าที่สาธารณสุข ดังนั้น ผู้วิจัยในฐานะกุมารแพทย์ตระหนักถึงความสำคัญที่จะศึกษาเรื่องพัฒนาการของเด็กขวบปีแรก โดยเฉพาะที่อายุ 9 เดือน เนื่องจากถ้ารีบวิเคราะห์ปัญหาตั้งแต่เนิ่นๆ จะทำให้สามารถแก้ไขปัญหาเรื่องพัฒนาการล่าช้าได้ตั้งแต่อายุน้อยและหาปัจจัยเสี่ยงต่อพัฒนาการล่าช้าเพื่อนำผลที่ได้ไปใช้วางแผนพัฒนาโปรแกรมเฝ้าระวังพัฒนาการล่าช้าได้สอดคล้องเหมาะสมและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์

ศึกษาพัฒนาการเด็ก 9 เดือน และปัจจัยที่มีผลต่อพัฒนาการของเด็ก 9 เดือน ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี

วัสดุและวิธีการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลสำหรับทำวิจัยครั้งนี้คือ แบบบันทึกการเก็บข้อมูลปัจจัยเสี่ยงเด็กมารับบริการฉีดวัคซีนที่อายุ 9 เดือน และมารดามีการฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพศูนย์อนามัยที่ 5

ราชบุรี ในโปรแกรม HosXP โดยอายุเด็กอยู่ในช่วง 9 เดือน ถึง 9 เดือน 29 วัน ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2562 รวมเป็นระยะเวลา 3 ปี การเก็บรวบรวมข้อมูล แบ่งเป็น 2 ส่วนดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของมารดา ข้อมูลหลังคลอด และข้อมูลของเด็ก ได้แก่ อายุมารดา การศึกษามารดา อาชีพมารดา การดื่มแอลกอฮอล์ระหว่างตั้งครรภ์ โรคประจำตัวมารดา ภาวะแทรกซ้อน/ติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์ การได้รับยาบำรุงระหว่างตั้งครรภ์ การฝากครรภ์ ตามกำหนด อายุครรภ์แรกเกิด น้ำหนักทารกแรกเกิด ภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิด ภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด โรคประจำตัวเด็ก ภาวะโภชนาการ การกินนมแม่ การทำกิจกรรมเล่นิทาน

ส่วนที่ 2 ข้อมูลพัฒนาการที่อายุ 9 เดือน ได้แก่ ด้านสังคมและการปรับตัว ด้านกล้ามเนื้อมัดเล็ก ด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่ ด้านภาษา และพัฒนาการโดยรวม

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป โดยใช้ค่าสถิติเชิงพรรณนา (descriptive Statistics) ได้แก่ ค่าร้อยละ คำนวณค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และวิเคราะห์ปัจจัยที่เสี่ยงต่อการพัฒนาการล่าช้าในเด็กอายุ 9 เดือน โดยใช้สถิติ Chi square test โครงสร้างการวิจัยผ่านการรับรองจริยธรรมวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรีแล้ว

ผลการศึกษา

4.1 การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของมารดาที่มาคลอด
ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี

ข้อมูลทั่วไปของมารดา ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2562 จำนวน 2,140 คน พบว่า ส่วนใหญ่มารดาอายุ 20-34 ปี ร้อยละ 76.9 มารดา จบการศึกษาระดับปริญญาตรีหรือสูงกว่า ร้อยละ 42.5 มารดาประกอบอาชีพรับจ้าง/พนักงานเอกชน ร้อยละ 39.8 มารดาไม่ดื่มแอลกอฮอล์ ร้อยละ 99.5 มารดาไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 82.4 มารดาตั้งครรภ์โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน ร้อยละ 95.6 มารดาได้รับยาบำรุงระหว่างตั้งครรภ์ ร้อยละ 98.3 จำนวนการฝากครรภ์ตามเกณฑ์ ร้อยละ 75.5

อายุครรภ์แรกเกิด ครบกำหนด ร้อยละ 90.7 น้ำหนักทารกแรกเกิดตั้งแต่ 2,500 กรัมขึ้นไป ร้อยละ 90.1 ภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิดเป็นภาวะปกติ (APGAR Score 8 ขึ้นไป) ร้อยละ 99.3 ทารกไม่มีภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด ร้อยละ 98.1 เด็กไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 99.2 ภาวะโภชนาการทารกสมส่วน ร้อยละ 85.9 ทารกไม่ได้กินนมแม่อย่างเดียว ร้อยละ 55.9 การทำกิจกรรมเล่นิทาน เล่นิทาน ร้อยละ 63.1 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของมารดาและเด็ก (n=2,140)

ข้อมูล	n (คน)	ร้อยละ
1. อายุมารดา		
มารดาอายุน้อยกว่า 20 ปี	185	8.6
มารดาอายุ 20-34 ปี	1,646	76.9
มารดาอายุ 35 ปี ขึ้นไป	309	14.4
2. การศึกษา		
ประถมหรือต่ำกว่า	98	4.9
มัธยมต้น	307	15.3
ปวส	255	12.7
มัธยมปลาย หรือปวช	496	24.7
ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	856	42.5
ไม่ได้บันทึกข้อมูล	128	6.0
3. อาชีพมารดา		
ไม่ได้ทำงาน/แม่บ้าน	553	25.8
เกษตรกร	91	4.3
รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ	221	9.9
รับจ้าง/พนักงานเอกชน	852	39.8
ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว	433	20.2
4. การดื่มแอลกอฮอล์ระหว่างตั้งครรภ์		
ดื่ม	11	0.5
ไม่ดื่ม	2129	99.5
5. โรคประจำตัวมารดา		
มี (โรคความดันโลหิตสูง, ไทรอยด์, หอบหืด)	376	17.6
ไม่มี	1764	82.4
6. ภาวะแทรกซ้อน/ติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์		
มี (เบาหวานระหว่างตั้งครรภ์, ครรภ์เป็นพิษ)	94	4.4
ไม่มี	2046	95.6
7. การได้รับยาบำรุงระหว่างตั้งครรภ์		
ได้	2103	98.3
ไม่ได้	37	1.7
8. การฝากครรภ์ตามกำหนด		
ไม่ตามเกณฑ์	524	24.5
ตามเกณฑ์	1616	75.5
ไม่ได้บันทึกข้อมูล	1	0.0

ข้อมูล	n (คน)	ร้อยละ
9. อายุครรภ์แรกเกิด		
ก่อนกำหนด	181	8.5
ครบกำหนด	1941	90.7
เกินกำหนด	18	0.8
10. น้ำหนักทารกแรกเกิด		
น้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม	211	9.9
น้ำหนักตั้งแต่ 2,500 กรัมขึ้นไป	1929	90.1
11. ภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิด		
ภาวะขาดออกซิเจนรุนแรง (APGAR Score 0-3)	0	0
ภาวะขาดออกซิเจนปานกลาง (APGAR Score 4-7)	15	0.7
ภาวะปกติ (APGAR Score 8 ขึ้นไป)	2125	99.3
12. ภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด		
มี	41	1.9
ไม่มี	2099	98.1
13. โรคประจำตัวเด็ก		
มี (โรคความดันโลหิตสูง, โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด)	17	0.8
ไม่มี	2123	99.2
14. ภาวะโภชนาการ		
สมส่วน	1838	85.9
ไม่สมส่วน	302	14.1
15. การกินนมแม่		
กินนมแม่อย่างเดียว	943	44.1
ไม่ได้กินนมแม่อย่างเดียว	1197	55.9
16. การทำกิจกรรมเล่นิทาน		
เล่นิทาน	1350	63.1
ไม่ได้เล่นิทาน	789	36.9

*ไม่ได้บันทึกข้อมูลการศึกษามารดา 128 คน, ไม่ได้บันทึกข้อมูลการฝากครรภ์ 1 คน, ไม่ได้บันทึกข้อมูลการเล่นิทาน 1 คน

4.2 การวิเคราะห์ข้อมูลพัฒนาการของเด็ก อายุ 9 เดือนที่เกิดจากมารดาที่มารดาคลอดในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี

ส่วนใหญ่เด็กมีพัฒนาการด้านสังคมสมวัย ร้อยละ 98 เด็กมีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อเล็กสมวัย ร้อยละ 93.4 เด็กมีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อใหญ่สมวัย ร้อยละ 85.5 เด็กมีพัฒนาการด้านภาษาสมวัย ร้อยละ 85.9 เด็กมีพัฒนาการโดยรวมสมวัย ร้อยละ 71.1 ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลพัฒนาการของเด็ก (n=2,140)

พัฒนาการ	n (คน)	ร้อยละ
1. ด้านสังคมและการปรับตัว		
สมวัย	2098	98
สงสัยล่าช้า	42	2
2. ด้านกล้ามเนื้อเล็ก		
สมวัย	1999	93.4
สงสัยล่าช้า	141	6.6
3. ด้านกล้ามเนื้อใหญ่		
สมวัย	1829	85.5
สงสัยล่าช้า	311	14.5
4. ด้านภาษา		
สมวัย	1838	85.9
สงสัยล่าช้า	302	14.1
5. พัฒนาการโดยรวม		
สมวัย	1521	71.1
สงสัยล่าช้า	619	28.9

4.3 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดพัฒนาการล่าช้าของเด็กอายุ 9 เดือนที่เกิดจากมารดาที่มารดาคลอดในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี

4.3.1 ความสัมพันธ์ปัจจัยต่างๆ กับการพัฒนาการด้านสังคมและการปรับตัว

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการพัฒนาการด้านสังคมและการปรับตัว พบว่า โรคประจำตัวเด็ก ความสัมพันธ์กับการพัฒนาการด้านสังคมและการปรับตัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

โดยเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว มีพัฒนาการด้านสังคมและการปรับตัวสมวัยมากกว่าพัฒนาการสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 99.3 และ 92.9 ตามลำดับ ส่วนปัจจัยอื่นๆ ไม่มีความสัมพันธ์กับการพัฒนาการด้านสังคมและการปรับตัว ดังแสดงในตารางที่ 3

4.3.2 ความสัมพันธ์ปัจจัยต่างๆ กับการพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อเล็ก

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อเล็ก พบว่าภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิดและภาวะโภชนาการ มีความสัมพันธ์กับการพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อเล็กอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

โดยเด็กที่ไม่มีภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด มีพัฒนาการ ด้านกล้ามเนื้อมัดเล็กสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 98.3 และ 95.0 ตามลำดับ

เด็กที่มีภาวะโภชนาการสมส่วน มีพัฒนาการ ด้านกล้ามเนื้อมัดเล็กสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 86.6และ 75.2ตามลำดับ ส่วนปัจจัยอื่นๆไม่มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดเล็ก ดังแสดง ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ปัจจัยต่างๆ กับพัฒนาการ ด้านสังคมและการปรับตัวและพัฒนาการ ด้านกล้ามเนื้อมัดเล็ก

ตัวแปร	พัฒนาการด้านสังคม และการปรับตัว		p-value	พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อ มัดเล็ก		p-value
	สมวัย	สงสัย ล่าช้า		สมวัย	สงสัย ล่าช้า	
ปัจจัยด้านบิมาารดา						
อายุมารดา						
มารดาอายุน้อยกว่า 20 ปี	180(8.6)	5 (11.9)	0.657	174 (8.7)	11 (7.8)	0.165
มารดาอายุ 20-34 ปี	1616(77.0)	30 (71.4)		1544(77.2)	102 (72.3)	
มารดาอายุ 35 ปี ขึ้นไป	302 (14.4)	7 (16.7)		281 (14.1)	28 (19.9)	
การศึกษา*						
ประถมหรือต่ำกว่า	97 (4.9)	1 (2.6)		92 (4.9)	6 (4.8)	
มัธยมต้น	302 (15.3)	5 (12.8)	0.932	286 (15.2)	21 (16.7)	0.567
ปวส	249 (12.6)	6 (15.4)		245 (13.0)	10 (7.9)	
มัธยมปลาย หรือปวช	486 (24.6)	10 (25.6)		465 (24.7)	31 (24.6)	
ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	839 (42.5)	17 (43.6)		798 (42.3)	58 (46.0)	
อาชีพมารดา						
ไม่ได้ทำงาน/แม่บ้าน	547 (26.1)	6 (14.3)		514 (25.7)	39 (27.7)	
เกษตรกรรม	90 (4.3)	1 (2.4)	0.295	82 (4.1)	9 (6.4)	0.670
รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ	207 (9.7)	7 (16.7)		198 (9.9)	13 (9.2)	
รับจ้าง/พนักงานเอกชน	833 (39.7)	19 (45.2)		797 (39.9)	55 (39.0)	
ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว	424 (20.2)	9 (21.4)		408 (20.4)	25 (17.7)	
การดื่มแอลกอฮอล์ ระหว่างตั้งครรภ์						
ดื่ม	11 (0.5)	0 (0.0)	1.000	9 (0.5)	2 (1.4)	0.161
ไม่ดื่ม	2087 (99.5)	42 (100)		1990 (99.5)	139 (98.6)	
โรคประจำตัวมารดา			0.201			1.000
มี (โรคความดันโลหิตสูง, ไทรอยด์, หอบหืด)	365 (17.4)	11 (26.2)		351 (17.6)	25 (17.7)	
ไม่มี	1733 (82.6)	31 (73.8)		1648 (82.4)	116 (82.3)	
ภาวะแทรกซ้อน/ ดัดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์			0.429			0.896
มี (เบาหวานระหว่างตั้ง ครรภ์, ครรภ์เป็นพิษ)	91 (4.3)	3 (7.1)		87 (4.4)	7 (5.0)	
ไม่มี	2007 (95.7)	39 (92.9)		1912 (95.6)	134 (95.0)	
การได้รับยาบำรุง ระหว่างตั้งครรภ์						
ได้	2061 (98.2)	42(100.0)	1.000	1965 (98.3)	138 (97.9)	0.732
ไม่ได้	37 (1.8)	0 (0.0)		34 (1.7)	3 (2.1)	
การฝากครรภ์ตาม กำหนด						
ไม่ตามเกณฑ์	518 (24.7)	6 (14.3)	0.170	486 (24.3)	38 (27.0)	0.549
ตามเกณฑ์	1579 (75.3)	36 (85.7)		1512 (75.7)	103 (73.0)	
ปัจจัยของเด็ก						
อายุครรภ์แรกเกิด						
ก่อนกำหนด	178 (8.5)	3 (7.1)	0.791	168 (8.4)	13 (9.2)	0.932
ครบกำหนด	1902 (90.7)	39 (92.9)		1814 (90.7)	127 (90.1)	
เกินกำหนด	18 (0.9)	0 (0.0)		17 (0.9)	1 (0.7)	

ปัจจัยเสี่ยงต่อพัฒนาการล่าช้าในเด็กอายุ 9 เดือน

ตัวแปร	พัฒนาการด้านสังคม และการปรับตัว		p-value	พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อ มัดเล็ก		p-value
	สมวัย	สงสัย ล่าช้า		สมวัย	สงสัย ล่าช้า	
น้ำหนักแรกเกิด						
น้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม	204 (9.7)	7 (16.7)	0.182	192 (9.6)	19 (13.5)	0.179
น้ำหนักตั้งแต่ 2,500 กรัม ขึ้นไป	1894 (90.3)	35 (83.3)		1807 (90.4)	122 (86.5)	
ภาวะขาดออกซิเจน แรกเกิด						
ภาวะขาดออกซิเจนปานกลาง (APGAR Score 4-7)	15 (0.7)	0 (0.0)	1.000	13 (0.7)	2 (1.4)	0.260
ภาวะปกติ (APGAR Score 8 ขึ้นไป)	2083 (99.3)	42 (100.0)		1986 (99.3)	139 (98.6)	
ภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด						
มี	40 (1.9)	1 (2.4)	0.560	34 (1.7)	7 (5.0)	0.016*
ไม่มี	2058 (98.1)	41 (97.6)		1965 (98.3)	134 (95.0)	
โรคประจำตัวเด็ก						
มี (โรคคาวานชินโครม , โรค หัวใจพิการแต่กำเนิด)	14 (0.7)	3 (7.1)	0.004*	15 (0.8)	2 (1.4)	0.310
ไม่มี	2084 (99.3)	39 (92.9)		1984 (99.2)	139 (98.6)	
ภาวะโภชนาการ						
สมส่วน	1800 (85.8)	38 (90.5)	0.523	1732 (86.6)	106 (75.2)	0.000*
ไม่สมส่วน	298 (14.2)	4 (9.5)		267 (13.4)	35 (24.8)	
การกินนมแม่						
กินนมแม่อย่างเดียว	923 (44.0)	20 (47.6)	0.755	892 (44.6)	51 (36.2)	0.062
ไม่ได้กินนมแม่อย่างเดียว	1175 (56.0)	22 (57.4)		1107 (55.4)	90 (63.8)	
ปัจจัยด้านสภาพแวดล้อม						
การทำกิจกรรมเล่นิทาน						
เล่นิทาน	1326 (63.2)	24 (57.1)	0.517	1270 (63.6)	80 (56.7)	0.125
ไม่ได้เล่นิทาน	771 (36.8)	18 (42.9)		728 (36.4)	61 (43.3)	

*ไม่ได้บันทึกข้อมูลการศึกษามารดา 128 คน, ไม่ได้บันทึกข้อมูลการฝาก ครรภ์ 1 คน, ไม่ได้บันทึกข้อมูลการเล่นิทาน 1 คน

4.3.3 ความสัมพันธ์ปัจจัยต่างๆกับพัฒนาการด้าน กล้ามเนื้อมัดใหญ่

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่ พบว่าอายุครรภ์ แรกเกิด โรคประจำตัวเด็กการทำกิจกรรมเล่นิทานมีความ สัมพันธ์กับพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05)

โดยเด็กที่อายุครรภ์แรกเกิดครบกำหนด มี พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่สมวัยมากกว่าสงสัย ล่าช้า คือ ร้อยละ 91.3 และ 87.1 ตามลำดับ

เด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว มีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อ มัดใหญ่สมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 99.5 และ 97.4 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า เด็กที่มีการทำกิจกรรม เล่นิทาน มีพัฒนาด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่สมวัยมากกว่า สงสัยล่าช้า ร้อยละ 64.3 และ ร้อยละ 55.9 ตามลำดับ ส่วน ปัจจัยอื่นๆไม่มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อ มัดใหญ่ ดังแสดงในตารางที่ 4

4.3.4 ความสัมพันธ์ปัจจัยต่างๆ กับพัฒนาการด้านภาษา

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับพัฒนาการด้านภาษา พบว่า อายุครรภ์แรกเกิด น้ำหนักทารกแรกเกิด โรคประจำตัวเด็ก การทำกิจกรรมเล่นิทาน มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้านภาษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

โดยเด็กที่อายุครรภ์แรกเกิดครบกำหนด มีพัฒนาการด้านภาษาสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 91.3 และ 86.8 ตามลำดับ

เด็กที่น้ำหนักแรกเกิดตั้งแต่ 2,500 กรัมขึ้นไป มีพัฒนาการด้านภาษาสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 90.9 และ 85.8 ตามลำดับ สำหรับเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว มีพัฒนาการด้านภาษาสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 99.4 และ 98.0 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า เด็กที่มีการทำกิจกรรมเล่นิทาน มีพัฒนาการด้านภาษาสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า ร้อยละ 64.2 และ ร้อยละ 56.6 ตามลำดับ ส่วนปัจจัยอื่นๆ ไม่มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้านภาษา ดังแสดงในตารางที่ 4

4.3.5 ความสัมพันธ์ปัจจัยต่างๆ กับพัฒนาการโดยรวม

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับพัฒนาการโดยรวม พบว่า อายุครรภ์แรกเกิด น้ำหนักทารกแรกเกิด ภาวะโภชนาการ การทำกิจกรรมเล่นิทาน มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

โดยเด็กที่อายุครรภ์แรกเกิดครบกำหนด มีพัฒนาการโดยรวมสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 91.9 และ 87.7 ตามลำดับ

เด็กที่น้ำหนักแรกเกิดตั้งแต่ 2,500 กรัมขึ้นไป มีพัฒนาการโดยรวมสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 91.2 และ 87.6 ตามลำดับ สำหรับเด็กที่ภาวะโภชนาการสมส่วน มีพัฒนาการโดยรวมสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 87.0 และ 83.2 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า เด็กที่มีการทำกิจกรรมเล่นิทาน มีพัฒนาการโดยรวมสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า ร้อยละ 65.5 และ ร้อยละ 57.2 ตามลำดับ ส่วนปัจจัยอื่นๆ ไม่มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการโดยรวม ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ปัจจัยต่างๆ กับพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่, พัฒนาการด้านภาษา และพัฒนาการโดยรวม

ตัวแปร	พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่			พัฒนาการด้านภาษา			พัฒนาการโดยรวม		
	สมวัย	สงสัยล่าช้า	p-value	สมวัย	สงสัยล่าช้า	p-value	สมวัย	สงสัยล่าช้า	p-value
ปัจจัยด้านบิดามารดา									
อายุมารดา									
มารดาอายุน้อยกว่า 20 ปี	158 (8.6)	27 (8.7)	0.791	156 (8.5)	29 (9.6)	0.772	127 (8.3)	58 (9.4)	0.711
มารดาอายุ 20-34 ปี	1403 (76.7)	243 (78.1)		1418 (77.1)	228 (75.5)		1176 (77.3)	470 (75.9)	
มารดาอายุ 35 ปี ขึ้นไป	268 (14.7)	41 (13.2)		264 (14.4)	45 (14.9)		218 (14.3)	91 (14.7)	
การศึกษา									
ประถมหรือต่ำกว่า	83 (4.8)	15 (5.1)	0.122	85 (4.9)	13 (4.6)	0.729	74 (5.2)	24 (4.1)	0.578
มัธยมต้น	255 (14.8)	52 (17.7)		263 (15.2)	44 (15.5)		208 (14.6)	99 (17.0)	
ปวส	209 (12.2)	46 (15.6)		226 (13.1)	29 (10.2)		183 (12.8)	72 (12.3)	
มัธยมปลาย หรือปวช	421 (24.5)	75 (25.5)		425 (24.6)	71 (25.0)		350 (24.5)	146 (25.0)	
ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	750 (43.7)	106 (36.1)		729 (42.2)	127 (44.7)		614 (43.0)	242 (41.5)	
อาชีพมารดา									
ไม่ได้ทำงาน/แม่บ้าน	472 (25.8)	81 (26.0)	0.504	482 (26.2)	71 (23.5)	0.833	395 (26.0)	158 (25.5)	0.721
เกษตรกร	80 (4.4)	11 (3.5)		78 (4.2)	13 (4.3)		68 (4.5)	23 (3.7)	
รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ	188 (10.3)	23 (7.4)		180 (9.8)	31 (10.3)		155 (10.2)	56 (9.0)	
รับจ้าง/พนักงานเอกชน	724 (39.6)	128 (41.2)		732 (39.8)	120 (39.7)		604 (39.7)	248 (40.1)	
ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว	365 (20.0)	68 (21.9)		366 (19.9)	67 (22.2)		299 (19.7)	134 (21.6)	
การดื่มแอลกอฮอล์ระหว่างตั้งครรภ์									
ดื่ม	11 (0.6)	0 (0.0)	0.384	8 (0.4)	3 (1.0)	0.194	6 (0.4)	5 (0.8)	0.314
ไม่ดื่ม	1818 (99.4)	311 (100.0)		1830 (99.6)	299 (99.0)		1515 (99.6)	614 (99.2)	

ตัวแปร	พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อใหญ่		p-value	พัฒนาการด้านภาษา		p-value	พัฒนาการโดยรวม		p-value
	สมวัย	สงสัยล่าช้า		สมวัย	สงสัยล่าช้า		สมวัย	สงสัยล่าช้า	
โรคประจำตัวมารดา									
มี (โรคความดันโลหิตสูง , ไทรอยด์ , หอบหืด)	328 (17.9)	48 (15.4)	0.322	319 (17.4)	57 (18.9)	0.575	265 (17.4)	111 (17.9)	0.827
ไม่มี	1501 (82.1)	263 (84.6)		1519 (82.6)	245 (81.1)		1256 (82.6)	508 (82.1)	
ภาวะแทรกซ้อน/ติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์									
มี (เบาหวานระหว่างตั้งครรภ์, ครรภ์เป็นพิษ)	80 (4.4)	14 (4.5)	1.000	78 (4.2)	16 (5.3)	0.498	63 (4.1)	31 (5.0)	0.441
ไม่มี	1749 (95.6)	297 (95.5)		1760 (95.8)	286 (94.7)		1458 (95.9)	588 (95.0)	
การได้รับยาบำรุงระหว่างตั้งครรภ์									
ได้	1800 (98.4)	303 (97.4)	0.318	1807 (98.3)	296 (98.0)	0.894	1496 (98.4)	607 (98.1)	0.770
ไม่ได้	29 (1.6)	8 (2.6)		31 (1.7)	6 (2.0)		25 (1.6)	12 (1.9)	
การฝากครรภ์ตามกำหนด									
ไม่ตามเกณฑ์	448 (24.5)	76 (24.4)	1.000	455 (24.8)	69 (22.8)	0.518	377 (24.8)	147 (23.7)	0.646
ตามเกณฑ์	1380 (75.5)	235 (75.6)		1382 (75.2)	233 (77.2)		1143 (75.2)	472 (76.3)	
ปัจจัยของเด็ก									
อายุครรภ์แรกเกิด									
ก่อนกำหนด	142 (7.8)	39 (12.5)	0.012*	143 (7.8)	38 (12.6)	0.020*	108 (7.1)	73 (11.8)	0.001*
ครบกำหนด	1670 (91.3)	271 (87.1)		1679 (91.3)	262 (86.8)		1398 (91.9)	543 (87.7)	
เกินกำหนด	17 (0.9)	1 (0.3)		16 (0.9)	2 (0.7)		15 (1.0)	3 (0.5)	
น้ำหนักทารกแรกเกิด									
น้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม	172 (9.4)	39 (12.5)	0.107	168 (9.1)	43 (14.2)	0.008*	134 (8.8)	77 (12.4)	0.013*
น้ำหนักตั้งแต่ 2,500 กรัมขึ้นไป	1657 (90.6)	272 (87.5)		1670 (90.9)	259 (85.8)		1387 (91.2)	542 (87.6)	
ภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิด									
ภาวะขาดออกซิเจนปานกลาง (APGAR Score 4-7)	13 (0.7)	2 (0.6)	1.000	12 (0.7)	3 (1.0)	0.458	10 (0.7)	5 (0.8)	0.776
ภาวะปกติ (APGAR Score 8 ขึ้นไป)	1816 (99.3)	309 (99.4)		1826 (99.3)	299 (99.0)		1511 (99.3)	614 (99.2)	
ภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด									
มี	31 (1.7)	10 (3.2)	0.113	33 (1.8)	8 (2.6)	0.438	24 (1.6)	17 (2.7)	0.107
ไม่มี	1798 (98.3)	301 (96.8)		1805 (98.2)	294 (97.4)		1497 (98.4)	602 (97.3)	
โรคประจำตัวเด็ก									
มี (โรคความดันโลหิตสูง , โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด)	9 (0.5)	8 (2.6)	0.001*	11 (0.6)	6 (2.0)	0.024*	8 (0.5)	9 (1.5)	0.055
ไม่มี	1820 (99.5)	303 (97.4)		1827 (99.4)	296 (98.0)		1513 (99.5)	610 (98.5)	
ภาวะโภชนาการ									
สมส่วน	1578 (86.3)	260 (83.6)	0.244	1589 (86.5)	249 (82.5)	0.078	1323 (87.0)	515 (83.2)	0.027*
ไม่สมส่วน	251 (13.7)	51 (16.4)		249 (13.5)	53 (17.5)		198 (13.0)	104 (16.8)	
การกินนมแม่									
กินนมแม่อย่างเดียว	790 (43.2)	153 (49.2)	0.056	816 (44.4)	127 (42.1)	0.485	662 (43.5)	281 (45.4)	0.458
ไม่ได้กินนมแม่อย่างเดียว	1039 (56.8)	158 (50.8)		1022 (55.6)	175 (57.9)		859 (56.5)	338 (54.6)	
ปัจจัยด้านสภาพแวดล้อม									
การทำกิจกรรมเล่นที่นาน									
เล่นที่นาน	1176 (64.3)	174 (55.9)	0.006*	1179 (64.2)	171 (56.6)	0.014*	996 (65.5)	354 (57.2)	0.000*
ไม่ได้เล่นที่นาน	652 (35.7)	137 (44.1)		658 (35.8)	131 (43.4)		524 (34.5)	265 (42.8)	

*ไม่ได้บันทึกข้อมูลการศึกษามารดา 128 คน, ไม่ได้บันทึกข้อมูลการฝากครรภ์ 1 คน, ไม่ได้บันทึกข้อมูลการเล่นที่นาน 1 คน

อภิปรายผล

พัฒนาการของเด็ก อายุ 9 เดือนที่เกิดจากมารดาที่มาคลอดในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี เด็กมีพัฒนาการด้านสังคมสมวัย ร้อยละ 98 เด็กมีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อเล็กสมวัย ร้อยละ 93.4 เด็กมีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อใหญ่สมวัย ร้อยละ 85.5 เด็กมีพัฒนาการด้านภาษาสมวัย ร้อยละ 85.9 เด็กมีพัฒนาการโดยรวมสมวัย ร้อยละ 71.1 ใกล้เคียงกับข้อมูลเมื่อเปรียบเทียบกับในเขตสุขภาพที่ 5 พัฒนาการเด็กปฐมวัยช่วงอายุ 0-5 ปี จำแนกรายเขตบริการสุขภาพ ปี พ.ศ. 2560 ซึ่งเป็นสิ่งที่น่าสนใจว่า พัฒนาการแยกแต่ละด้านบรรลุเป้าหมาย แต่พัฒนาการโดยรวมยังไม่บรรลุค่าเป้าหมายตามแผน

บูรณาการพัฒนาศักยภาพคนตามช่วงวัยที่กำหนดไว้คือ ร้อยละ 85.00

ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดพัฒนาการล่าช้าของเด็กอายุ 9 เดือนที่เกิดจากมารดาที่มาคลอดในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี มีดังนี้

โรคประจำตัวเด็ก มีความสัมพันธ์กับ พัฒนาการด้านสังคมและการปรับตัว พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อใหญ่ พัฒนาการด้านภาษา โดยเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว มีพัฒนาการด้านสังคมและการปรับตัวสมวัยมากกว่า พัฒนาการสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 99.3 และ 92.9

ตามลำดับ เด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว มีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่สมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 99.5 และ 97.4 ตามลำดับ และเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว มีพัฒนาการด้านภาษาสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 99.4 และ 98.0 ตามลำดับ โดยจากการศึกษานี้พบว่า โรคประจำตัวที่พบบ่อยมากที่สุด คือ โรคดาวน์ซินโดรมจากการศึกษา¹⁴ กล่าวว่าโดยทั่วไปพันธุกรรมมีอิทธิพลต่อลักษณะทางสรีรวิทยา และพฤติกรรมอย่างเห็นได้ชัดซึ่งประมาณ 1 ใน 5 มักมีลักษณะความผิดปกติของโครโมโซม โดยเฉพาะการป่วยด้วยกลุ่ม อาการดาวน์ (Down Syndrome) เป็นสาเหตุของความบกพร่องของพัฒนาการหรือสติปัญญาที่พบบ่อยที่สุด และผลการศึกษาสอดคล้องกับงานวิจัย¹⁵ ที่พบว่าปัจจัยด้านการมีโรคประจำตัวของเด็กมีผลต่อพัฒนาการด้านสังคม โดยเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัวมีโอกาสมีพัฒนาการด้านสังคมและการช่วยเหลือตนเองสมวัยเป็น 4.25 เท่าของเด็กที่มีโรคประจำตัว (95%CI 0.07-0.84) นอกจากนี้จากการศึกษา¹⁶ สถานการณ์ของเด็กปฐมวัยพบว่า เด็กที่มีโรคประจำตัวจะมีพัฒนาการสงสัยล่าช้า ร้อยละ 32.2 และมีโอกาสที่เด็กมีโรคประจำตัวมีพัฒนาการสงสัยล่าช้า มากกว่าเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว 1.3 เท่า การที่เด็กมีโรคประจำตัวนั้นอาจทำให้ต้องเวลาในการรักษาด้านสุขภาพ ทำให้ไม่สามารถพัฒนาทักษะด้านการมีปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่น ส่งผลต่อพัฒนาการด้านสังคมและการปรับตัว

ภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดเล็ก โดยเด็กที่ไม่มีภาวะน้ำตาลต่ำแรกเกิด มีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดเล็กสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 98.3 และ 95.0 ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษา¹⁷ พบว่าเด็กที่มีภาวะน้ำตาลต่ำ มีพัฒนาการทางระบบประสาทโดยรวมล่าช้ากว่าเด็กที่ไม่มีภาวะน้ำตาลต่ำ เป็น 1.48 เท่า เด็กที่มีภาวะน้ำตาลต่ำ มีพัฒนาการทางระบบกล้ามเนื้อล่าช้ากว่าเด็กที่ไม่มีภาวะน้ำตาลต่ำ เป็น 1.91 เท่า เด็กทารกส่วนใหญ่ที่มีความเสี่ยงต่อการเจริญเติบโตของสมองและร่างกายล่าช้า มักเกี่ยวข้องกับความผิดปกติในช่วงระยะแรกเกิดหลังคลอด ซึ่งอาจเกิดจากการได้รับการบาดเจ็บ การขาดเลือด

ขาดน้ำตาล หรือขาดออกซิเจนไปเลี้ยงสมองขณะคลอด หรือความผิดปกติจากอวัยวะบางส่วนที่ไม่สามารถทำงานได้อย่างเต็มที่ จึงทำให้เด็กมีพัฒนาการล่าช้า

ภาวะโภชนาการ มีความสัมพันธ์กับ พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดเล็ก และพัฒนาการโดยรวม โดยเด็กที่มีภาวะโภชนาการสมส่วน มีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดเล็กสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 86.6 และ 75.2 ตามลำดับ สำหรับเด็กที่ภาวะโภชนาการสมส่วน มีพัฒนาการโดยรวมสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 87.0 และ 83.2 ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษา¹⁸ ในเด็กอายุ 3 - 6 ปี ในพื้นที่ 4 จังหวัดของประเทศไทย คือ จังหวัดแพร่ จังหวัดบุรีรัมย์ จังหวัดสระบุรี และจังหวัดกรุงเทพมหานคร เมื่อทดสอบด้วยเครื่องมือ Denver II พบเด็กมีพัฒนาการที่ล่าช้ากว่าวัยร้อยละ 46.70 โดยพบว่า มีเด็กร้อยละ 11.50 มีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ อีกทั้งยังสอดคล้องกับการศึกษา¹⁶ ที่ศึกษาภาวะโภชนาการของเด็ก พบว่า เด็กที่มีน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์มีโอกาสเสี่ยงต่อการมีพัฒนาการสงสัยล่าช้า 1.5 เท่า (OR=1.5; 95%CI: 1.29-1.77) และเด็กที่มีน้ำหนักมากกว่าเกณฑ์ มีโอกาสเสี่ยงต่อการมีพัฒนาการสงสัยล่าช้า 1.3 เท่า (OR=1.3; 95%CI: 1.08-1.48) พบว่า ภาวะโภชนาการมีความสัมพันธ์กับพัฒนาการเด็กปฐมวัย ซึ่งอธิบายได้ว่า ภาวะโภชนาการที่ดีเป็นรากฐานสำคัญของการมีสุขภาพดีตลอดชีวิต โดยเฉพาะในช่วงที่มีการเจริญเติบโตตั้งแต่ในครรภ์มารดาจนถึงเด็กอายุ 5 ปี เนื่องจากการเจริญเติบโตมีทั้งด้านสมอง และร่างกาย เด็กที่กินอาหารไม่มีคุณค่าทางโภชนาการ และหรือไม่เพียงพอย่อมมีผลทำให้เด็กผอมน้ำหนักน้อย

อายุครรภ์แรกเกิด มีความสัมพันธ์กับ พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่พัฒนาการด้านภาษาและพัฒนาการโดยรวม โดยเด็กที่อายุครรภ์แรกเกิดครบกำหนด มีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่สมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 91.3 และ 87.1 ตามลำดับ เด็กที่อายุครรภ์แรกเกิดครบกำหนด มีพัฒนาการด้านภาษาสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 91.3 และ 86.8 ตามลำดับ เด็กที่อายุครรภ์แรกเกิดครบกำหนด มีพัฒนาการโดยรวม

สมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 91.9 และ 87.7 ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษา⁸ เรื่องลักษณะการคลอของเด็ก พบว่าเด็กปฐมวัยที่คลอครบกำหนดจะมีโอกาสที่พัฒนาการสมวัยสูงกว่าเด็กที่คลอเกินกำหนดเป็น 1.82 เท่า และเด็กที่คลอก่อนกำหนด 1.17 เท่าของน้ำหนักทารกแรกคลอด และจากการศึกษาสถานการณ์พัฒนาการเด็กปฐมวัย¹⁶ พบว่า ประมาณ 1 ใน 3 ของเด็กที่คลอก่อนกำหนดมีพัฒนาการสงสัยล่าช้า (ร้อยละ 31.7) และมีโอกาสเสี่ยงต่อการมีพัฒนาการล่าช้าประมาณ 1.3 เท่า (OR=1.3; 95%CI: 1.13-1.49) และจากการติดตามสถานการณ์ส่งเสริมพัฒนาการเด็ก¹⁷ เขตบริการสุขภาพทั่วประเทศ พบว่า เด็กที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนดมีโอกาสร้อยละเสี่ยงต่อการมีพัฒนาการล่าช้าประมาณ 39.3 เท่า (OR=39.3; 95%CI: 7.2-214.1) อายุครรภ์นั้นเป็นปัจจัยสำคัญในเรื่องพัฒนาการ เนื่องจากการพัฒนาอวัยวะที่สมบูรณ์รวมถึงสมอง จะทำให้เด็กพัฒนาการสมวัย

น้ำหนักแรกเกิด มีความสัมพันธ์กับ พัฒนาการด้านภาษา และพัฒนาการโดยรวม โดยเด็กที่น้ำหนักแรกเกิดตั้งแต่ 2,500 กรัมขึ้นไป มีพัฒนาการด้านภาษาสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า คือ ร้อยละ 90.9 และ 85.8 ตามลำดับ และเด็กที่น้ำหนักแรกเกิดตั้งแต่ 2,500 กรัมขึ้นไป มีพัฒนาการโดยรวมสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้าคือ ร้อยละ 91.2 และ 87.6 ตามลำดับ จากการศึกษา⁴ พบว่าเด็กปฐมวัยเมื่อแรกคลอดที่มีน้ำหนักมากกว่า 2,500 กรัม จะมีโอกาสที่พัฒนาการสมวัยสูงกว่าเด็กปฐมวัยเมื่อแรกคลอด น้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม เป็น 1.38 เท่า สอดคล้องกับการศึกษา² ที่พบว่า เด็กปฐมวัยที่มีน้ำหนักทารกเมื่อแรกคลอดตั้งแต่ 2,500 กรัม จะมีโอกาสที่พัฒนาการสมวัยเพิ่มขึ้น 1.21 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับเด็กที่มีน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่า 2,500 กรัม

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การมีน้ำหนักทารกแรกเกิดน้อยกว่าปกติส่งผลต่อปัญหาสุขภาพ รวมถึงภาวะการเจริญเติบโต และพัฒนาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งพัฒนาการทางภาษา²⁰ พบว่า เด็กที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า หรือเท่ากับ 2,500 กรัม มีโอกาสเสี่ยงต่อการมีพัฒนาการล่าช้าประมาณ 1.21 เท่า (OR=1.21; 95%CI:1.011.45)²¹

กิจกรรมเล่นนิทาน มีความสัมพันธ์กับ พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่ พัฒนาการด้านภาษา พัฒนาการโดยรวม โดยเด็กที่มีการทำกิจกรรมเล่นนิทาน มีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่สมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า ร้อยละ 64.3 และร้อยละ 55.9 ตามลำดับ เด็กที่มีการทำกิจกรรมเล่นนิทาน มีพัฒนาการด้านภาษาสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า ร้อยละ 64.2 และร้อยละ 56.6 ตามลำดับ และเด็กที่มีการทำกิจกรรมเล่นนิทาน มีพัฒนาการโดยรวมสมวัยมากกว่าสงสัยล่าช้า ร้อยละ 65.5 และ ร้อยละ 57.2 ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษาวิจัย²² ที่พบว่า ครอบครัวที่มีการเล่นนิทาน เด็กมีพัฒนาการสมวัยร้อยละ 63.3 พบว่า การเล่นนิทานมีโอกาพัฒนาการล่าช้าลดลง ร้อยละ 38 เมื่อเทียบกับกลุ่มไม่ได้เล่นนิทาน และจากการศึกษาสถานการณ์พัฒนาการเด็กปฐมวัย¹⁶ ครอบครัวที่ไม่มีการเล่นนิทานให้เด็กฟังมีโอกาเสี่ยงที่เด็กจะมีพัฒนาการล่าช้าประมาณ 1.4 เท่า (OR = 1.4; 95%CI: 1.26-1.61) นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษา²³ พบว่า เด็กที่พ่อแม่ ผู้เลี้ยงดูอ่าน-เล่นนิทานคุณภาพ จะมีโอกาสเด็กมีพัฒนาการสมวัยสูงกว่า เด็กที่ไม่ได้อ่าน-เล่น นิทาน และอ่าน-เล่นนิทานไม่มีคุณภาพ เป็น 1.35 และ 1.08 เท่า ในช่วงที่ลูกยังเล็กอยู่วิธีพัฒนาสติปัญญาและความฉลาดด้านต่างๆ คือ การพูดคุยและการเล่นนิทานให้ฟังเป็นประจำจะทำให้เด็กรับรู้ถึงสายใย ความรัก ความอบอุ่น ความห่วงใยที่พ่อแม่ส่งผ่านมากับกิจกรรมในครอบครัว ช่วยให้เด็กเป็นคนช่างคิด ช่างถาม และพร้อมที่จะเรียนรู้ในทุกๆ เรื่องเมื่อเด็กได้ฟังและเห็นภาพก็จะคิดตาม เป็นการสร้างจินตนาการที่ดีแก่เด็ก นอกจากเด็กจะได้รับความรู้ความสนุกสนานเพลิดเพลินแล้ว ยังช่วยหล่อหลอมให้เป็นเด็กที่มีสมาธิ และขัดเกลาให้เด็กมีจิตใจที่อ่อนโยนมีคุณธรรม เป็นเด็กมีเหตุมีผล กล้าที่จะซักถามเมื่อไม่เข้าใจได้²⁴

สรุป

ปัจจัยที่มีผลต่อพัฒนาการล่าช้าในเด็กอายุ 9 เดือน โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี ได้แก่ อายุครรภ์แรกเกิด น้ำหนักทารกแรกเกิด ภาวะน้ำตาลต่ำ

แรกเกิด โรคประจำตัวเด็ก ภาวะโภชนาการเด็ก การทำกิจกรรมเล่นิทาน ดังนั้นควรพัฒนาเป็นนวัตกรรมโปรแกรมการป้องกันพัฒนาการล่าช้า โดยอาจจัดเป็นโปรแกรมดูแลแม่ตั้งแต่การตั้งครรภ์ โปรแกรมดูแลภาวะโภชนาการเด็ก โปรแกรมกระตุ้นการเล่นิทาน สร้างแบบคัดกรองและกระตุ้นพัฒนาการตั้งแต่วัยแรก เพื่อให้สามารถคัดกรองภาวะพัฒนาการล่าช้าได้อย่างรวดเร็ว และแก้ไขปัญหาพัฒนาการล่าช้าได้ตรงจุด เพื่อลดปัญหาการเกิดพัฒนาการล่าช้าในเด็กที่มาใช้บริการที่โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี ทำให้เด็กเติบโตพัฒนาการสมวัยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ดร.พัชรินทร์ สมบูรณ์ ที่กรุณาเป็นที่ปรึกษาวิจัยและให้คำแนะนำการใช้สถิติ วิเคราะห์ข้อมูล คุณภัสสร มุกดาเกษม คุณอมรศรี พังเครือ พยาบาลวิชาชีพ เจ้าหน้าที่แผนกทารกแรกเกิด หอผู้ป่วยใน และเจ้าหน้าที่เวชระเบียน ที่มีส่วนทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Mayers R. The twelve who survive: strengthening programmes of early childhood development in the third world. London: Routledge, 1992.
2. Health Promotion Bureau, Department of Health, Ministry of Public Health. 2013.
3. World Health Organization. 2012.
4. สำนักส่งเสริมสุขภาพ. รายงานการสำรวจพัฒนาการเด็กปฐมวัยกรมอนามัยประจำปี 2560. เอกสารอัดสำเนา.
5. นิชรา เรืองดารกานนท์. พัฒนาการและเชาว์ปัญญาของเด็กไทย. 2551. กรุงเทพฯ. เอกสารอัด สำเนา.
6. Bhutta ZA, Guerrant RL, Nelson III CA. Neurodevelopment, Nutrition, and Inflammation: The Evolving Global Child Health Landscape. Pediatrics. 2017;139
7. ชันยพร เมฆรุ่งจรัส และอดิสรุตดา เฟื่องฟู. ปัจจัยที่กระทบต่อพัฒนาการเด็ก. ใน : สุริย์ลักษณ์ สุจริตพงศ์และคณะ, บรรณาธิการ. ดำเนินพัฒนาการและพฤติกรรมเด็ก เล่ม 4. กรุงเทพฯ:พี.เอ.ลีฟวิ่ง จำกัด, 2561: 44.
8. Bernardo L. Horta, Cesar G. Victora. Long term effects of breastfeeding. Department of Maternal Newborn Child and Adolescent Health (MCA). World Health Organization. Switzerland. 2013: 74.
9. นันทา อ่วมกุล และคณะ. สุขภาวะของเด็กและวัยรุ่นไทย พ.ศ. 2552. บริษัท ปิยอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด, 2552.
10. Wendy H.Oddy, JianghongLi, Monique Robinson, Andrew J.O. Whitehouse. The Long-Term Effect of Breastfeeding on Development. Centre Population Health Research. Contemporary Pediatrics. Publisher InTech 2012 : 57-78.
11. Isaranurug S, Nanthamongkolchai K, KaewsiriD. Factors Influencing development of children aged one to under six years old. J Med. 2015.
12. ฉัฐพร พัฒนกิจพาณิชย์. การประเมินพัฒนาการเด็กและแนวทางในการประเมินเด็กที่มาด้วยปัญหาทางพัฒนาการ. คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. 2561
13. ปรีญช ชัยกองเกียรติ. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการล่าช้าของเด็กปฐมวัย. วารสารมหาวิทยาลัยยมนาธิวาสราชนครินทร์. 2561;5(2): 161-171.
14. Kanlaya, A. The Study on Delayed Developmental Problems in Newborn to 5 Years Found in Queen Sirikit National Institute of Child Health. Thesis Diploma in Professional Medicine, Pediatrics, The Medical Council of Thailand. Bangkok: National Institute of Child Health, Ministry of Public Health. 2018.

15. ไสววรรณ ไผ่ประเสริฐ และคณะ. ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการพัฒนาการเด็กวัยแรกเกิดถึง 3 ปี ในเขตตรวจราชการสาธารณสุขที่ 18. วารสารกุมารเวชศาสตร์ ตุลาคม - ธันวาคม 2556. :286-294
16. Loesathienkit P. Situation of Thai early childhood development. Public Health Region 3 Chonburi, Bureau of Health Promotion, Department of Health; 2015. (in Thai)
17. Wickström R, Skiöld B, Petersson G, Stephansson O, Altman M. Moderate neonatal hypoglycemia and adverse neurological development at 2-6 years of age. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:1011-1020.
18. สิริกุล อิศรานุรักษ์, สุธรรม นันทมงคลชัย, ดวงพร แก้วศิริ. รายงานการวิจัยโครงการการ พัฒนาระดับสติปัญญาเด็กวัยต่างๆ ของประเทศระยะที่ 1 : การวิเคราะห์สถานการณ์. คณะสาธารณสุขศาสตร์. มหาวิทยาลัยมหิดล. 2544.
19. Kumraks, N., Theeranan, P., Srihirunrussame, S., Keodsawas, A. & Kuhapun, B. Situation of Child Development Promotion. *Journal of Mental Health of Thailand*. 2014;22: 76-83.
20. Chaimay, B., Thinkhamrop, B. & Thinkhamrop, J. Risk Factors Associated with Language Development Problems in Childhood – A Literature Review. *J Med Assoc Thai*. 2006;89:1080-1086.
21. Pattanapongthorn, J., Boonsuwan, C. & Thanajaroenwatchara, N. The Study of Thai Early Child Development. Retrieved August, 28 2016.
22. บำเพ็ญ พงศ์เพชรดิศ, บุญบา อรรถาวิโร. ปัจจัยที่ส่งผลต่อการพัฒนาการเด็กปฐมวัยไทย. วารสารเภสัชกรรม; 2563 ; 27: 59-70
23. พณิต โล่เสถียรกิจ. เด็กพูดช้า. วารสารกุมารเวชศาสตร์ ปีที่ 26 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2550.
24. Rojanaritphichet S. Tales and IQ and EQ development. 2015 [cited 2018 May 21]. Available from: <https://blog.mcp.ac.th/?p=58328> (in Thai)

Factors Affecting Developmental Delay in 9-month-old Children

Napa Pruettarat , M.D. Board , Pediatric Department

Health Promotion Center Region 5 Ratchaburi Hospital

Abstract

Objective : To study factors related to developmental delay in 9-month-old children at Health Promotion Center Region 5

Method : This was a retrospective descriptive research. Children records in Health Promotion Center Region 5 Ratchaburi Hospital during January 1, 2017 to December 31, 2019, were reviewed. Data were collected including maternal data , children data , child development data . Factors that related to developmental delay in 9-month-old children using were analyzed by chi square test.

Outcome : A total of 2,140 patients were included. 98% of the children had a normal social development, 93.4% of the children had a normal fine motor development, 85.5% of the children had a normal gross motor development. 85.9% of the children had a normal language development and 71.1% of the children had normal overall development. The results of analysis the relationship between various factors and development showed that childhood underlying disease was associated with social development. Neonatal hypoglycemia and childhood nutrition was associated with fine motor development . Childhood underlying disease, storytelling activities was associated with gross motor development. Gestational age, birth weight, childhood underlying disease, storytelling activities was associated with language development. And Gestational age, birth weight, childhood nutrition was associated with overall development.

Conclusion : Factors related to developmental delay in 9-month-old children at Health Promotion Center Region 5 was gestational age , birth weight , neonatal hypoglycemia , childhood underlying disease, childhood nutrition and storytelling activities.

Keywords : Delay development , child , risk factor

ปัจจัยเสี่ยงต่อการกดภูมิต้านทาน ภาวะล้มเหลวทางไวรัส และการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็ก และวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี

สุรัญญา บรรจงภาค (กุมารเวชศาสตร์)

ความเป็นมา: เพื่อให้บรรลุเป้าหมายการยุติปัญหาเอดส์ในปี พ.ศ. 2573 ของสหประชาชาติและประเทศไทย จึงศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการกดภูมิต้านทาน ภาวะล้มเหลวทางไวรัส และการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี เพื่อเป็นข้อมูลในการพัฒนา และกำหนดแนวทางปฏิบัติที่สอดคล้องกับบริบทของการดูแลรักษาผู้ป่วยในระบบบริการทางการแพทย์และสาธารณสุขต่อไป

วัตถุประสงค์: ศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการกดภูมิต้านทาน ภาวะล้มเหลวทางไวรัส และการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี ในโรงพยาบาลนครปฐม

วิธีการศึกษา: ศึกษาย้อนหลังแบบ Cohort Study ในเด็กและวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี (0-20 ปี) ช่วงเมษายน พ.ศ. 2544 - มีนาคม พ.ศ. 2563 (19 ปี) รวบรวมข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิก ก่อนและหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัส วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการกดภูมิต้านทาน ภาวะล้มเหลวทางไวรัส และการเสียชีวิตของผู้ป่วย โดย chi-square และ multivariate logistic regression โดยคำนวณ odds ratio ที่ระดับ 95% confidence interval p-value < 0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 150 คน ที่ได้รับการตรวจ CD4 เพศหญิง 58.7% อายุเริ่มรักษา > 5-15 ปี มี 65.7% ใช้สูตรยา non-PI based 92.6% คงสูตรยาเดิม 61.1% น้ำหนักและส่วนสูง 50 percentile (PT) จำนวนเพิ่มขึ้นหลังการรักษาจาก 25.2% และ 24.5% เป็น 42.5% และ 43.2% ตามลำดับ CD4 ตั้งต้น 20% มีเพียง 26.5% หลังการรักษา CD4 สุดท้าย 20% เพิ่มขึ้นเป็น 66.7% ส่วนใหญ่มีชีวิต 87.3% เสียชีวิต 12.7% ขาดนัด 12% ปัจจัยเสี่ยงต่อค่า CD4 < 20% ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ส่วนสูงสุดท้าย < 3rd PT มีความเสี่ยง 19.8 เท่า drug adherence ต่ำ มีความเสี่ยง 11.7 เท่า น้ำหนักสุดท้าย < 3rd PT มีความเสี่ยง 4.2 เท่า ส่วนสูงตั้งต้น < 3rd PT มีความเสี่ยง 2.35 เท่า viral load (VL) สุดท้ายที่ ≥ 20 copies/cu.mm. มีความเสี่ยง 2.1 เท่า เริ่มยาต้านไวรัสช้าที่อายุ > 5-15 ปี มีความเสี่ยง 1.6 เท่า ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะล้มเหลวทางไวรัส (VL สุดท้าย ≥ 20 copies/cu.mm.) ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ การเสียชีวิตมีความเสี่ยง 11.4 เท่า ภาวะดื้อยาสูตรแรกมีความเสี่ยง 4.98 เท่า drug adherence ต่ำ มีความเสี่ยง 3.37 เท่า อายุเริ่มยาต้านไวรัสช้า > 5-15 ปี มีความเสี่ยง 2.62 เท่า ส่วนสูงสุดท้าย < 3rd PT และ CD4 สุดท้าย < 20% มีความเสี่ยง 2.11 เท่ากัน และ น้ำหนักตั้งต้น < 3rd PT มีความเสี่ยง 1.6 เท่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ CD4 สุดท้าย < 20% และ drug adherence ต่ำ มีความเสี่ยงสูงมาก (คำนวณค่าไม่ได้เพราะผู้ป่วยเสียชีวิตทุกคน มีค่า CD4 < 20% และ drug adherence ต่ำ) น้ำหนักสุดท้าย < 3rd PT ความเสี่ยง 20.52 เท่า ส่วนสูงสุดท้าย

< 3rd PT มีความเสี่ยง 20.23 เท่า น้ำหนักตั้งต้น < 3rd PT มีความเสี่ยง 13.6 เท่า ส่วนสูงตั้งต้น < 3rd PT มีความเสี่ยง 7.34 เท่า อายุเริ่มยาต้านไวรัส > 5-15 ปี มีความเสี่ยง 3.05 เท่า และ VL สุดท้ายที่ ≥ 20 copies/cu.mm. มีความเสี่ยง 2.43 เท่า

สรุป : การเริ่มยาต้านไวรัสช้าที่ระดับ CD4 ตั้งต้นต่ำ, น้ำหนักส่วนสูงต่ำ รวมทั้ง drug adherence ที่ต่ำ และปริมาณเชื้อไวรัสสุดท้ายที่สูง เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการกดภูมิต้านทาน, ภาวะล้มเหลวทางไวรัส และการเสียชีวิต ของผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี ในโรงพยาบาลนครปฐม

คำสำคัญ : เด็กและวัยรุ่น, ติดเชื้อเอชไอวี, การกดภูมิต้านทาน, ภาวะล้มเหลวทางไวรัส, ยาต้านไวรัส

บทนำ

เป้าหมายการยุติปัญหาเอดส์ ในปี พ.ศ. 2573 ของสหประชาชาติ และประเทศไทย¹ คือ ไม่มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ (รวมการไม่ถ่ายทอดเชื้อเอชไอวี จากการคาบถารก) ไม่เสียชีวิตเนื่องจากเอดส์ และไม่มีการตีตราและเลือกปฏิบัติ²

ในไทยผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีหลังปี พ.ศ. 2545 สามารถเข้าถึงยาต้านไวรัสเอชไอวีฟรี ทำให้ลดอัตราการตาย การเข้าถึงยาต้านเอชไอวีได้เร็ว และร่วมกับการมีโภชนาการที่ดี ทำให้การเจริญเติบโตทางร่างกายสติปัญญา และมีคุณภาพชีวิตที่ดี^{3,4,5,6} สามารถมีครอบครัว มีบุตรที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีได้ แต่ปัจจุบันยังไม่มียารักษาที่หายขาด ผู้ป่วยต้องกินยาไปตลอดชีวิต พบว่าเด็กวัยรุ่นมักจะขาดนัด ขาดยาและเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส เสียชีวิตประมาณ 2-3 รายต่อปี ในโรงพยาบาลนครปฐม การศึกษาในผู้ป่วยวัยรุ่น ณ สถาบันบาราศนราดรุ พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการล้มเหลวทางไวรัส คือ adherence ต่ำ พบได้ในรายที่มีการเลี้ยงดูโดยญาติ เพศชาย ส่วนการเลี้ยงดูโดยศูนย์ ระดับ CD₄ และการรู้สถานะการติดเชื้อไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะล้มเหลวทางไวรัส⁷ การศึกษาในประเทศอินเดีย⁸ และประเทศโกโต⁹ พบว่าเพศหญิงมี adherence ต่ำ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การขาดนัดไม่มารับยา กลับพบในรายที่มีภาวะน้ำหนักและส่วนสูงที่ปกติ¹⁰ แต่อัตราการตายจะสูงในรายที่มีภาวะซิด น้ำหนักตัวน้อยกว่าอายุจริงและรายที่มีอาการทางคลินิกรุนแรง¹¹ ในประเทศที่มีเศรษฐกิจดี จะเริ่มรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีเร็ว แต่ประเทศยากจน เริ่มการรักษาเมื่อ ผู้ป่วย

มีอาการรุนแรง¹² ทำให้อัตราการตายสูงกว่า เมื่อมีการรักษาด้วย highly active antiretroviral therapy (HAART) ทำให้การติดเชื้อฉวยโอกาสและอัตราการตายลดลง¹³ การศึกษาในประเทศไทย พบว่า ปัจจัยเสี่ยงทำให้เสียชีวิต คือ อายุ ≥ 13 ปี ระดับ HIV RNA ≥ 400 copies/ml BMI Z-Score < -2SD และระดับ Hb < 8 g/dL โดยมี hazard ratio 4.9, 12.3, 13.7 และ 4.6 ตามลำดับ¹⁴ ปัจจัยเสี่ยงต่อการล้มเหลวในการรักษาในการศึกษาที่ผ่านมามีความแตกต่างกันตามบริบทของแต่ละที่

การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลนครปฐมยึดถือตามแนวทางปฏิบัติของกระทรวงสาธารณสุข ของประเทศไทย โดยมีการวินิจฉัยให้เร็ว ประเมินความพร้อมของผู้ป่วยและครอบครัวในการมารับยาต่อเนื่อง เริ่มการรักษาเร็ว ใช้สูตรยาต้านไวรัสแบบ HAART ดูแลติดตามโดยแพทย์ ร่วมกับทีมสหวิชาชีพ แบบองค์รวม มีทีมเยี่ยมบ้าน มีกิจกรรมค่ายส่งเสริมความรู้และกำลังใจแก่ผู้ป่วยและผู้ดูแล มีการเตรียมความพร้อมด้านความรู้เข้าใจในการดูแลตนเอง มีกระบวนการเปิดเผยสถานะการติดเชื้อเมื่อถึงวัยที่เหมาะสมเพื่อการส่งต่อไปรักษาโรงพยาบาลใกล้บ้านหรือคลินิกผู้ใหญ่ต่อไป

การศึกษานี้ต้องการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการกดภูมิต้านทาน ภาวะล้มเหลวทางไวรัส และการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี ในโรงพยาบาลนครปฐม เพื่อเป็นข้อมูลในการพัฒนา การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้ ให้บรรลุเป้าหมายยุติเอดส์ต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการกดภูมิคุ้มกันทางภาวะล้มเหลวทางไวรัส และการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี

วิธีการศึกษาวิจัย

เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบ cohort study ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี อายุ 0 – 20 ปี ช่วงเมษายน ปี พ.ศ. 2544 ถึง มีนาคม ปี พ.ศ. 2563 โดยรวบรวมข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกดังนี้ เพศ, อายุเริ่มยาต้านไวรัส, อายุที่ส่งการรักษาต่อยังคลินิกผู้ใหญ่, อายุที่ส่งต่อไปรักษายังโรงพยาบาลชุมชน/โรงพยาบาลอื่น, อายุเริ่มดื้อยา, อายุที่ขาดนัด, อายุที่เสียชีวิต, CD₄ เริ่มต้นรักษา, CD₄ สุดท้าย, Viral load (VL) เริ่มต้นรักษา, VL สุดท้าย, Clinical category เริ่มต้น, Opportunistic Infection (OI) เริ่มต้น, OI ขณะรักษา, สูตรยาตั้งต้น, สูตรยาสุดท้าย, Drug Resistance, ระยะเวลาเริ่มรักษาถึงดื้อยา, Drug adherence, Adverse event จากยา, Percentile of height and weight ตั้งต้นรักษาและสุดท้าย, ระดับการศึกษา สุดท้าย, การทำงาน, การมีบุตร, ผู้ดูแล และ อายุที่รับรู้สถานะการติดเชื้อ

วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการกดภูมิคุ้มกันทาง (CD₄) ภาวะล้มเหลวทางไวรัส และการเสียชีวิต ดังนี้ 1) Drug adherence 2) เพศ 3) สูตรยา 4) อายุ 5) น้ำหนัก, ความสูง 6) ระดับความรุนแรงทางโรค (clinical category) 7) ระดับ CD₄ เริ่มต้น 8) ระดับ VL เริ่มต้น 9) ผู้ดูแล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

สถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางคลินิก ใช้ค่าเฉลี่ย, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ฐานนิยม, พิสัย, ร้อยละ ความถี่ chi-square และ multivariate logistic regression ใช้วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยง โดย การคำนวณ odds ratio ที่ระดับ 95% confidence interval p-value < 0.05 เป็นค่าสำคัญทางสถิติ

ได้รับการรับรองโครงการวิจัยโดย คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน โรงพยาบาลนครปฐม COA No. 026/2020 NPH-REC No.026/2020

ผลการศึกษา

จากตารางที่ 1 มีผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 164 คน ได้รับการตรวจ CD4 150 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 58.7% (88/150) อายุเริ่มต้นรักษาส่วนใหญ่ 65.4% (98/149) เป็นกลุ่มอายุ > 5-15 ปี ส่วนมากไม่มีอาการ (Clinical Category N) 34.1% (51/150) ส่วนน้อยมีอาการรุนแรง (Clinical Category C) 11.3% (17/150) ผู้ดูแลส่วนใหญ่เป็นพ่อหรือแม่ หรือทั้งพ่อและแม่ 54.6% (82/150) สูตรยาตั้งต้น คือ non-PI based 92.6% (138/149) คงใช้สูตรยาเดิม 61.1% (91/149) น้ำหนักตั้งต้นที่ $\geq$ 50 Percentile (PT) มีจำนวน 25.2% (37/147) หลังการรักษาน้ำหนักสุดท้ายที่ $\geq$ 50 PT เพิ่มขึ้นเป็น 42.5% (62/146) ส่วนสูงตั้งต้นที่ $\geq$ 50 PT มีจำนวน 24.5% (36/147) หลังการรักษา ส่วนสูงสุดท้ายที่ $\geq$ 50 PT เพิ่มขึ้นเป็น 43.2% (63/146) Viral load (VL) ตั้งต้น ส่วนใหญ่ 90% (18/20) $\geq$ 20 copies/cu.mm. หลังการรักษาส่ง VL สุดท้ายลดลง < 20 copies/cu.mm. มีจำนวน 53.3% (56/105) สถานะสุดท้ายเสียชีวิต 12.7% (19/150) ส่วนใหญ่มีชีวิตอยู่ 87.3% (131/150) ขาดนัด 12% (18/50) ส่งต่อ รพ. อื่น คลินิกผู้ใหญ่ และรักษาต่อที่คลินิก จำนวนใกล้เคียงกัน 26% (39/150), 28.2% (43/150) และ 20.7% (31/150) ตามลำดับ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่า CD₄ สุดท้าย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุที่เริ่มยาต้านไวรัส น้ำหนักและส่วนสูงทั้งตั้งต้นและสุดท้าย ระดับ VL สุดท้าย และสถานภาพของผู้ป่วย ส่วนเพศ Clinical category ผู้ดูแล สูตรยาตั้งต้น สูตรยาสุดท้าย และ VL ตั้งต้นไม่มีความสัมพันธ์กับค่า CD₄ สุดท้าย

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบปัจจัยที่สัมพันธ์กับ
CD₄ สุดท้าย หลังการรักษา (CD₄_L)

ลักษณะ	CD4 _L < 20%		CD4 _L ≥ 20%		Total		p value
	N	%	n	%	n	%	
➤ เพศ ชาย	28	43.8	34	39.5	62	41.3	0.604
หญิง	36	56.2	52	60.5	88	58.7	
รวม	64	100	86	100	150	100	
➤ อายุเริ่มต้นรักษา							0.001*
< 1 ปี	0	0	8	9.4	8	5.4	
1 – 5 ปี	12	18.8	31	36.5	43	28.9	
> 5 – 15 ปี	52	81.3	46	54.1	98	65.7	
รวม	64	100	85	100	149	100	
➤ Clinical category เริ่มต้น							0.776
N	20	31.3	31	36	51	34.1	
A	17	26.6	21	24.4	38	25.3	
B	18	28.1	26	30.2	44	29.3	
C	9	14.1	8	9.3	17	11.3	
รวม	64	100	86	100	100	100	
➤ ผู้ดูแล							0.316
พ่อ	9	14.0	17	19.8	26	17.3	
แม่	20	31.3	26	30.2	46	30.6	
พ่อ + แม่	2	3.1	8	9.3	10	6.7	
ญาติ	33	51.6	34	39.5	67	44.7	
สถานสงเคราะห์	0	0	1	1.2	1	0.7	
รวม	64	100	86	100	150	100	
➤ สูตรยาดั้งเดิม							0.085
Non-PI based**	62	96.9	76	89.4	138	92.6	
PI based	2	3.1	9	10.6	11	7.4	
รวม	64	100	85	100	149	100	
➤ สูตรยาสุดท้าย							0.165
Non-PI based	35	54.7	56	65.9	91	61.1	
PI based	29	45.3	29	34.1	58	38.9	
รวม	64	100	85	100	149	100	
➤ น้ำหนักตั้งต้น (PT***)							0.037*
<3 PT	28	45.9	27	31.4	55	37.4	
3 - <50 PT	24	39.3	31	36.0	55	37.4	
≥50 PT	9	14.8	28	32.6	37	25.2	
รวม	61	100	86	100	147	100	

ลักษณะ	CD4 _L < 20%		CD4 _L ≥ 20%		Total		p value
	N	%	n	%	n	%	
➤ ส่วนสูงตั้งต้น (PT)							0.04*
<3 PT	34	55.7	30	34.9	64	43.5	
3 - <50 PT	16	26.2	31	36.0	47	32.0	
≥50 PT	11	18.0	25	29.1	36	24.5	
รวม	61	100	86	100	147	100	0.02*
➤ น้ำหนักสุดท้าย (PT)							
<3 PT	23	38.3	11	12.8	34	23.3	
3 - <50 PT	17	28.3	33	38.4	50	34.2	
≥50 PT	20	33.3	42	48.8	62	42.5	0.000*
รวม	60	100	86	100	146	100	
➤ ส่วนสูงสุดท้าย (PT)							
<3 PT	25	41.7	3	3.5	28	19.2	
3 - <50 PT	20	33.3	35	40.7	55	37.7	0.000*
≥50 PT	15	25.0	48	55.8	63	43.2	
รวม	60	100	86	100	146	100	
➤ VL _o ** (copies/cu.mm.)							0.274
<20	0	0	2	15.4	2	10	
≥20	7	100	11	84.6	18	90	
รวม	7	100	13	100	20	100	
➤ VL _L *** (copies/cu.mm.)							0.000*
<20	3	8.6	53	75.7	56	53.3	
≥20	32	91.4	17	24.3	49	46.7	
รวม	35	100	70	100	105	100	
➤ สภาวะสุดท้าย							0.000
1. ส่งต่อไป รพ. อื่น	13	20.3	26	30.2	39	26	
2. ส่งต่อไปคลินิกผู้ใหญ่	20	31.3	23	26.7	43	28.2	
3. รักษาต่อที่คลินิกเด็ก	4	6.3	27	31.4	31	20.7	
4. เสียชีวิต	19	29.7	0	0	19	12.7	
5. ขาดนัด	8	12.5	10	11.6	18	12	
รวม	64	100	86	100	150	100	0.000
➤ สถานภาพสุดท้าย							
มีชีวิต	45	70.3	86	100	131	87.3	
เสียชีวิต	19	29.7	0	0	19	12.7	
รวม	64	100	86	100	150	100	

*Statistic significant: p value <0.05

**PI = Protease inhibitor

***PT = Percentile

**VL_o = Viral load ตั้งต้น

***VL_L = Viral load สุดท้าย

จากตารางที่ 2 แสดงค่า odds ratio ของปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อค่า $CD_4 < 20\%$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุเริ่มยาต้านไวรัส $> 5 - 15$ ปี มีความเสี่ยง 1.6 เท่าของกลุ่มอายุ 0 – 5 ปี ส่วนสูงตั้งต้น $< 3^{rd}$ PT มีความเสี่ยง 2.4 เท่า ของส่วนสูงตั้งต้น 3^{rd} PT น้ำหนักสุดท้าย $< 3^{rd}$ PT มีความเสี่ยง 4.2 เท่าของน้ำหนักสุดท้าย 3^{rd} PT ส่วนสูงสุดท้าย $< 3^{rd}$ PT มีความเสี่ยง 19.8 เท่า ของส่วนสูงสุดท้าย 3^{rd} PT drug adherence $< 90\%$ มีความเสี่ยง 11.7 เท่าของ drug adherence 90% ภาวะคือยาสูตรแรก มีความเสี่ยง 0.3 เท่า ของภาวะไม่คือยาสูตรแรก ส่วนน้ำหนักตั้งต้น มีความเสี่ยงแต่ไม่มีความสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ CD_4 สุดท้าย หลังการรักษา (CD_{4L})

ลักษณะ	CD4 _L < 20%		CD4 _L ≥ 20%		Total		Odds ratio	95% CI	p value
	n	%	N	%	n	%			
➤ อายุเริ่มรักษา									
0 – 5 ปี	12	18.8	39	45.9	51	34.2	1.63	1.26-2.11	0.001
>5 – 15 ปี	82	81.2	46	54.1	98	65.8			
รวม	64	100	85	100	149	100			
➤ น้ำหนักตั้งต้น (PT)									
<3 PT	28	45.9	27	31.4	55	37.4	1.85	0.94-3.66	0.073
≥3 PT	33	54.1	59	68.6	92	62.6			
รวม	61	100	86	100	147	100			
➤ ส่วนสูงตั้งต้น (PT)									
<3 PT	34	55.7	30	34.9	64	43.5	2.35	1.2 - 4.6	0.012
≥3 PT	27	44.3	56	65.1	83	56.5			
รวม	61	100	86	100	147	100			
➤ น้ำหนักสุดท้าย (PT)									
<3 PT	23	38.3	11	12.8	34	23.3	4.24	1.87-9.62	0.000
≥3 PT	37	61.7	75	87.2	112	76.7			
รวม	60	100	86	100	146	100			
➤ ส่วนสูงสุดท้าย (PT)									
<3 PT	25	41.7	3	3.5	28	19.2	19.76	5.6-69.7	0.000
≥3 PT	35	58.3	83	96.5	118	80.8			
รวม	60	100	86	100	146	100			
➤ Drug adherence									
<95% (ต่ำ)	32	51.6	7	8.3	39	26.7	11.73	0.133-0.524	0.000*
≥95% (ดี)	30	48.4	77	91.7	107	73.3			
รวม	62	100	84	100	146	100			

ลักษณะ	CD4 _L <20%		CD4 _L ≥20%		Total		Odds ratio	95% CI	P value
	n	%	N	%	n	%			
➤ ภาวะคือยาสูตรแรก									
ไม่มี	24	37.5	59	69.4	83	55.7	0.264	0.133-0.524	0.000*
มี	40	62.5	26	30.6	66	44.3			
รวม	64	100	85	100	149	100			
➤ VL _L									
<20	3	8.6	53	75.7	56	53.3	2.11	0.01-0.11	0.000
≥20	32	91.4	17	24.3	49	46.7			
รวม	35	100	70	100	105	100			

*Statistic significant: p value <0.05

จากตารางที่ 3 การกระจายของเพศ อายุเริ่มต้นยาต้านไวรัส Clinical category ผู้ดูแล สูตรยาตั้งต้น-สุดท้าย น้ำหนัก ส่วนสูง ตั้งต้น-สุดท้าย จำนวนร้อยละใกล้เคียงกับตารางที่ 1 ค่า CD_4 ตั้งต้นส่วนใหญ่ 59.% (61/102) มีค่า $< 15\%$ CD_4 ตั้งต้น $< 20\%$ มีจำนวน 73.5% (75/102) หลังการรักษา CD_4 สุดท้าย $< 20\%$ ลดจำนวนลงเป็น 33.3% (35/105) ส่วน CD_4 ตั้งต้น 20% มีเพียง 26.5% (27/102) หลังการรักษา CD_4 สุดท้าย 20% เพิ่มจำนวนขึ้นเป็น 66.7% (70/105) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ VL สุดท้าย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ส่วนสูงสุดท้าย ค่า CD_4 สุดท้าย และสถานะสุดท้าย ส่วน เพศ อายุ เริ่มยาต้านไวรัส Clinical category ผู้ดูแล สูตรยาตั้งต้น สูตรยาสุดท้าย ไม่มีความสัมพันธ์กับค่า VL สุดท้าย

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบปัจจัยที่สัมพันธ์กับ Viral load สุดท้าย หลังการรักษา (VL_L)

ลักษณะ	VL _L < 20% copies/cu.mm.		VL _L ≥20% copies/cu.mm.		รวม	%	p value
	n	%	n	%			
▶ เพศ ชาย	22	38.6	25	51	47	44.4	0.20
หญิง	35	61.4	24	49	59	55.6	
รวม	57	100	49	100	106	100	
▶ อายุเริ่มต้นรักษา							
< 1 ปี	5	8.8	3	6.3	8	7.6	0.056
1-5 ปี	26	45.6	12	25.0	38	36.2	
> 5-15 ปี	26	45.6	33	68.8	59	56.2	
รวม	57	100	48	100	105	100	

ลักษณะ	VL _L < 20%		VL _L ≥20%		รวม	%	p value	
	copies/cu.mm.		copies/cu.mm.					
	n	%	n	%				
➤ Clinical category								
N	16	28.1	20	40.8	36	34.1	0.207	
A	16	28.1	14	28.6	30	28.3		
B	19	33.3	8	16.3	27	25.5		
C	6	10.5	7	14.3	13	12.3		
รวม	57	100	49	100	106	100		
➤ ผู้ดูแล								
1. พ่อ	11	19.3	7	14.3	18	17	0.625	
2. แม่	20	35.1	16	32.7	36	34.1		
3. พ่อ + แม่	4	7.0	2	4.1	6	5.7		
4. อายัด	21	36.8	24	49	45	42.5	0.625	
5. สถานสงเคราะห์	1	1.8	0	0	1	0.9		
รวม	57	100	49	100	106	100		
➤ สูตรยาตั้งต้น								
Non-PI based	53	93	42	87.5	95	90.5	0.340	
PI based	4	7	6	12.5	10	9.5		
รวม	57	100	98	100	105	100		
➤ สูตรยาสุดท้าย								
Non-PI based	34	59.6	20	41.7	54	51.4	0.066	
PI based	23	40.4	28	58.3	51	48.6		
รวม	57	100	48	100	105	100		
➤ น้ำหนักตั้งต้น (PT)								
<3 PT	12	21.1	19	40.4	31	29.8	0.093	
3 - <50 PT	27	47.4	18	38.3	45	43.3		
≥50 PT	18	31.6	10	21.3	28	26.9		
รวม	57	100	47	100	104	100		
➤ ส่วนสูงตั้งต้น (PT)								
<3 PT	18	31.6	19	40.4	37	35.6	0.335	
3 - <50 PT	25	43.9	14	29.8	39	37.5		
≥50 PT	14	24.6	14	29.8	28	26.9		
รวม	57	100	47	45.2	104	100		
➤ น้ำหนักสุดท้าย (PT)								
<3 PT	6	10.5	10	21.7	16	15.5	0.267	
3 - <50 PT	23	40.4	18	39.1	41	39.8		
≥50 PT	28	49.1	18	39.1	46	44.7		
รวม	57	100	46	100	103	100		
➤ ส่วนสูงสุดท้าย (PT)								
<3 PT	2	3.5	10	21.7	12	11.7	0.012	
3 - <50 PT	24	42.1	19	41.3	43	41.7		
≥50 PT	31	54.4	17	37.0	48	46.6		
รวม	46	100	57	100	103	100		

ลักษณะ	VL _L < 20%		VL _L ≥ 20%		รวม	%	p value
	copies/cu.mm.		copies/cu.mm.				
	n	%	n	%			
➤ **CD4 _O (%)							
<15	32	59.3	29	60.4	61	59.8	0.943
15 - <20	8	14.8	6	12.5	14	13.7	
≥20	14	25.9	13	27.1	27	26.5	
รวม	54	100	48	100	102	100	
➤ CD4 _L (%)							
<20	3	5.4	32	65.3	35	33.3	0.000*
≥20	53	94.6	17	34.7	70	66.7	
รวม	56	100	49	100	105	100	
➤ สภาวะสุดท้าย							
1. ส่งต่อไปรพ.อื่น	19	33.3	10	20.4	29	27.3	0.02*
2. ส่งต่อไปคลินิกผู้ใหญ่	13	22.8	14	28.6	27	25.5	
3. ติดตามที่คลินิกเด็ก	22	38.6	10	20.4	32	30.2	
4. เสียชีวิต	0	0	9	18.4	9	8.5	
5. ขาดนัด	3	5.3	6	12.2	9	8.5	
รวม	57	100	49	100	106	100	

*Statistic significant: p value <0.05, ** CD4_O ตั้งต้น

จากตารางที่ 4 แสดงค่า odds ratio ของปัจจัยเสี่ยงต่อการมี VL สุดท้าย ≥ 20 copies/cu.mm. คือ อายุที่เริ่มยาต้านไวรัส > 5 – 15 ปี มีความเสี่ยง 2.6 เท่าของกลุ่มอายุ 0-5 ปี ส่วนสูงสุดท้าย < 3rd PT มีความเสี่ยง 2.1 เท่าของกลุ่มที่มีส่วนสูงสุดท้าย 3rd PT drug adherence < 90% มีความเสี่ยง 3.4 เท่า ของ drug adherence 90% ภาวะคือยาสูตรแรก มีความเสี่ยง 4.98 เท่า ของกลุ่มที่ไม่คือยาสูตรแรก CD₄ สุดท้ายที่ < 20% มีความเสี่ยง 2.1 เท่าของกลุ่มที่มี CD₄ สุดท้าย ≥ 20% กลุ่มที่เสียชีวิตมีความเสี่ยง 11.4 เท่า ของกลุ่มที่มีชีวิต

ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ Viral load สุดท้าย หลังการรักษา (VL_L)

ลักษณะ	VL _L < 20% copies/ cu.mm.		VL _L ≥20% copies/ cu.mm.		Total		Odds ratio	95% CI	p value
	N	%	N	%	n	%			
➤ อายุเริ่มรักษา									
0 – 5 ปี	31	54.4	15	31.3	46	43.8	2.62	1.18-5.85	0.017*
>5 – 15 ปี	26	45.6	33	68.8	59	56.2			
รวม	57	100	48	100	105	100			
➤ น้ำหนักตั้งต้น (PT)									
<3 PT	12	26.1	19	40.4	31	29.8	1.60	1.07-2.39	0.032*
≥3 PT	45	78.9	28	59.6	73	70.2			
รวม	57	100	47	100	104	100			
➤ ส่วนสูงสุดท้าย (PT)									
<3 PT	2	3.5	10	21.7	12	11.7	2.11	1.47-3.02	0.004*
≥3 PT	55	96.5	36	78.3	91	88.3			
รวม	57	100	46	100	103	100			
➤ Drug adherence									
<95%(ดี)	1	1.8	25	53.2	26	25.2	3.365	2.345-4.831	0.000*
≥95% (ต่ำ)	55	98.2	22	46.8	77	74.8			
รวม	56	100	47	100	103	100			
➤ ภาวะดื้อยาสูตรแรก									
ไม่มี	37	64.9	13	27.1	50	47.6	4.981	2.156-11.507	0.000*
มี	20	35.1	35	72.9	55	52.4			
รวม	57	100	48	100	105	100			
➤ CD4 _L (%)									
<20	32	65.3	3	5.4	35	33.3	2.11	0.01-0.11	0.000
≥20	17	34.7	53	94.6	70	66.7			
รวม	49	100	56	100	105	100			
➤ สถานภาพสุดท้าย									
มีชีวิต	57	100	40	81.6	97	91.5	11.441	1.912-3.075	0.001*
เสียชีวิต	0	0	9	18.4	9	8.5			
รวม	57	100	49	100	106	100			

*Statistic significant: p value <0.05

จากตารางที่ 5 แสดงค่า odds ratio ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุที่เริ่มยาต้านไวรัส > 5-15 ปี มีความเสี่ยงการเสียชีวิต 3.1 เท่าของกลุ่มอายุเริ่มยาต้าน 0-5 ปี ค่า CD₄ สุดท้าย < 20% มีความเสี่ยงสูงมาก (ไม่อาจคำนวณค่า odds ratio เพราะ

ที่ค่า CD₄ 20% ไม่พบผู้เสียชีวิต) VL สุดท้าย ≥ 20 copies/cu.mm. มีความเสี่ยง 2.4 เท่า ของกลุ่มมี VL สุดท้าย < 20 copies/cu.mm. น้ำหนักตั้งต้น < 3rd PT มีความเสี่ยง 13.6 เท่า ของกลุ่มที่มีน้ำหนักตั้งต้น 3rd PT น้ำหนักสุดท้าย < 3rd PT มีความเสี่ยง 20.5 เท่า ของกลุ่มที่มีน้ำหนักสุดท้าย 3rd PT ส่วนสูงสุดท้าย < 3rd PT มีความเสี่ยง 20.2 เท่า ของกลุ่มที่มีส่วนสูงสุดท้าย 3rd PT Drug adherence < 90% มีความเสี่ยงสูงมาก ไม่อาจคำนวณค่า odds ratio ได้ เพราะ รายที่ adherence ดี 90% ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตเลย ส่วนการดื้อยาสูตรแรก ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต

ลักษณะ	เสียชีวิต		มีชีวิต		รวม		Odds ratio	95% CI	p value
	N	%	N	%	n	%			
➤ อายุเริ่มรักษา									
0 – 5 ปี	4	16.7	53	37.9	57	34.8	3.05	0.99-9.408	0.044
>5 – 15 ปี	20	83.3	87	62.1	6	65.2			
รวม	24	100	140	100	164	100			
➤ CD ₄ สุดท้าย (%)									
<20	19	100	45	34.4	64	42.7	N/A*		0.000
≥20	0	0	86	65.6	86	57.3			
รวม	19	100	131	100	150	100			
➤ VL สุดท้าย (copies/cu.mm.)									
<20	0	0	57	58.8	57	53.8	2.43	1.90 – 3.08	0.001
≥20	9	100	40	41.2	49	46.2			
รวม	9	100	97	100	106	100			
➤ น้ำหนักตั้งต้น(PT)									
<3 PT	20	87.0	46	32.9	66	40.5	13.62	3.85-48.20	0.000
≥3 PT	3	13.0	94	67.1	97	59.5			
รวม	23	100	140	100	163	100			
➤ ส่วนสูงตั้งต้น(PT)									
<3 PT	19	82.6	55	39.3	74	45.4	7.34	2.37-22.73	0.000
≥3 PT	4	17.4	85	60.7	89	54.6			
รวม	23	100	140	100	163	100			
➤ น้ำหนักสุดท้าย (PT)									
<3 PT	18	81.8	25	18.0	43	26.7	20.52	6.39-65.90	0.000
≥3 PT	4	18.2	114	82.0	118	73.3			
รวม	22	100	139	100	161	100			
➤ ส่วนสูงสุดท้าย (PT)									
<3 PT	17	77.3	20	14.4	37	23	20.23	6.71-61.01	0.000
≥3 PT	5	22.7	119	85.6	124	77			

ลักษณะ	เสียชีวิต		มีชีวิต		รวม		Odds ratio	95% CI	p value
	N	%	N	%	n	%			
รวม	22	100	139	100	161	100			
► Drug adherence									
<95%(ต่ำ)	24	100	26	19	50	31.1	N/A*		0.000
≥95%(ดี)	0	0	111	81	111	68.9			
รวม	24	100	137	100	161	100			

*สูงมากจนคำนวณค่าไม่ได้ (บางค่า = 0) เพราะกลุ่ม CD₄ ≥20% และกลุ่ม drug adherence ดี ไม่มีผู้เสียชีวิต

วิจารณ์

ปัจจัยที่ส่งผลดีต่อการรอดชีวิตในการศึกษานี้ คือ การมีระดับ CD₄ สูงขึ้น (CD₄ 20%) สามารถกดไวรัสลงต่ำได้ (VL < 20 copies/cu.mm.) และการเจริญเติบโตทั้งน้ำหนักและส่วนสูงตามอายุที่มี percentile ที่สูงขึ้น ส่วนปัจจัยที่ส่งเสริมให้มี CD₄ สูง 20% และ VL < 20 Copies/cu.mm. คือ การเริ่มยาต้านไวรัสที่อายุน้อย (0-5 ปี) และระดับ CD₄ ตั้งต้นสูง 20% น้ำหนักและส่วนสูงตั้งต้น 3rd PT และการมี drug adherence ที่ดี สอดคล้องกับหลายการศึกษา¹⁵⁻¹⁸ การเริ่มยาต้านไวรัสที่อายุน้อย และ CD₄ ตั้งต้นระดับที่สูง การฟื้นตัวของ CD₄ ดีและเร็วขึ้น ส่วนการเริ่มยาที่ระดับ CD₄ ที่ต่ำ และ VL ที่สูง มีอัตราความเจ็บป่วยสูง¹⁹ และอัตราเสียชีวิตสูง โดยเฉพาะรายที่อายุ < 1 ปี เริ่มยาช้า และรายที่อายุ 1 ปี ที่มีภาวะ CD₄ ต่ำ และภาวะน้ำหนักตัวน้อยขาดอาหาร²⁰ มีการศึกษาที่มีการวินิจฉัยเร็วที่อายุ 2 เดือน เริ่มรักษาที่อายุ 3 เดือน สามารถลดอัตราเสียชีวิตได้ถึง 76% บางการศึกษา พบว่า เริ่มยาเร็วรายที่มีการกดไวรัสได้มี cognitive function ที่ดี²¹⁻²⁵ มี locomotor ดีกว่ารายที่เริ่มยาช้า³⁴

Drug adherence ที่ดี ส่งผลดีในการฟื้นตัวของ CD₄ การกดไวรัส และการรอดชีวิต ส่วนผู้ดูแลและเพศในการศึกษานี้ ไม่มีผลต่อทั้ง 3 ภาวะข้างต้น ต่างจากการศึกษาอื่นที่พบว่า เพศหญิงมีการตอบสนองต่อการฟื้นตัวของ CD₄ ดีกว่าเพศชาย เช่นเดียวกับในผู้ใหญ่³⁵ อาจเป็นเพราะ adherence ดี หรือความแตกต่างทางชีววิทยา ซึ่งเป็นประเด็นที่ต้องศึกษาต่อไป เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ วิทยาลัย มูลศาสตร์ รพ.บาราศณราคร⁷ พบว่า drug adherence ต่ำ ผู้ดูแลเป็นญาติและเพศชาย มีผล

เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ เฉพาะ เรื่อง drug adherence เพราะฉะนั้นการส่งเสริมวินัยการกินยาอย่างต่อเนื่องเพื่อให้มี drug adherence ที่ดี เป็นประเด็นที่น่าสนใจศึกษาวิจัยต่อไปเพื่อหาแนวทางที่เหมาะสม

ข้อจำกัดของการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยน้อยเพราะเป็นข้อมูลของโรงพยาบาลเดียว เป็น cohort study ที่ร่วมกับการเก็บข้อมูลย้อนหลัง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทีมงานของโรงพยาบาลนครปฐม ที่ร่วมดูแลผู้ป่วยและบันทึกข้อมูล ขอขอบคุณคณะกรรมการควบคุม และป้องกันโรคเอดส์ โรงพยาบาลนครปฐม และผู้อำนวยการ ที่ให้การสนับสนุนในการดูแลผู้ป่วยและการวินิจฉัยดำเนินจนสำเร็จ

สรุป

การเริ่มยาต้านไวรัสช้าที่ระดับ CD₄ ตั้งต้นต่ำ น้ำหนักส่วนสูงต่ำ รวมทั้ง drug adherence ต่ำ และปริมาณเชื้อไวรัสสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการกดภูมิคุ้มกัน ภาวะล้มเหลวทางไวรัส และการเสียชีวิต ของผู้ป่วยเด็ก และวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี

เอกสารอ้างอิง

1. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี 2560 (Thailand National Guidelines On HIV/AIDS Treatment and Prevention 2016). สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ บริษัท สหมิตรพรินติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง จำกัด; พ.ศ. 2560.
2. ศูนย์อำนวยการบริหารจัดการปัญหาเอดส์แห่งชาติ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. มติการประชุมคณะกรรมการแห่งชาติว่าด้วย การป้องกันและแก้ไขปัญหามาเอดส์ ปีงบประมาณ พ.ศ. 2555-2556. ใน เพชรศรี ศิริจันทร์, ทวีทรัพย์

- ศิริประภาศิริ, วาสนา นิมวรพันธุ์, บรรณาธิการ. กรุงเทพมหานคร. บริษัท หกหนึ่งเจ็ด จำกัด. 2556: 4-5.
3. Diener L, Richardson BA, Chambers EP, John-Stewart GC. Growth reconstitution following antiretroviral therapy and nutritional supplementation: Systemic review and meta-analysis AIDS 2015 PMID: 26355573 Free PMC article. Review
 4. Liu E, Pimpin L, Shulkin M, Kranz S, Duggan CP, Mozaftanan D, Fawzi WW. Effect of Zinc Supplementation on Growth Outcomes in Children under 5 yr of age. *Nutrients*. 2018; 10: 377.
 5. Jesson J, Koumakpai S, Diagne N R, et al. Effect of Age at Antiretroviral therapy Initiation on Catch-up Growth within the First 24 Monthly Among HIV-Infected Children in the JeDEA West African Pediatric Cohort *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(7): e 159-68.
 6. Mc Grath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART Initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS*. 2011; 25: 345-55.
 7. วิศัลย์ มูลศาสตร, นฤกัฒ บัญญัติสิทธิ์, ศวิตา อิศระอาด. ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะล้มเหลวทางไวรัส ขณะได้รับยา Lopinavir/ritonavir ในผู้ป่วยวัยรุ่น ณ สถาบันบำราศนราดูร. *วารสารกุมารเวชศาสตร์*. 2556; 52: 61-9.
 8. Cauldbeck MB, O'Connor C, O'Connor MB, et al. Adherence to anti-retroviral therapy among HIV patients in Bangalore, India. *AIDS Res Ther*. 2009; 28; 6:7.
 9. Polisser J, Ametonou F, Arrive E, et al. Correlates of adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected children in Lomé, Togo, West Africa. *AIDS Behav*. 2009; 13: 23-32.
 10. Kawilapat S, Salvadori N, Ngo-Gians-Huong N, Decker L, et al; Incidence and risk factors of loss to follow-up among HIV-Infected Children in an antiretroviral treatment program. *PLOS ONE* 14(9): e0222082. doi: 10.1371/journal.pone.0222082
 11. Wanialwa DC, Obimbo EM, Farquhar Carey, et al. Predictors of Mortality in HIV1 Infected Children on Antiretroviral Therapy in Kenya: A Propective. *BMC Pediatr*. 2010 May 18; 10: 33 doi: 10.1186/1471-2431-10-33.
 12. Koller M, Patelk, Chi BH, et al. Immunodeficiency in children starting antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *IeDEA, NISDI, PHACS and IMPAACT 21qC studies J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68: 62-72.
 13. Braidy MT, Oleske JM, Williams PL, et al. Declines in MR and Changes in Causes of death in HIV-1-Infected Children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53: 86.
 14. Traisathit P, Delory T, Ngo-Giang-Huong N, Somsamai R, Techakunakorn P, Theansavettrakul S, et al. Brief Report: AIDS-Defining Events and Deaths in HIV-Infected Children and Adolescent on Antiretroviral: A14-year study in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 77: 17-22
 15. Fernandez LS, Nhampossa T, Fuente SL, et al. Pediatric HIV Care Cascade in Southern Mozambique: Missed Opportunities for Early ART and Re-engagement in Care. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 429-434.
 16. Puthanakit T, Kerr SJ, Ananworanich J, Bunupuradah T, Boonrak P, Sirisanthana VL, Pattern and Predictors of Immunologic Recovery in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children Receiving Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Highly Active Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2009. 28(6): 488-492.
 17. Lewis J, Walker AS, Castro H, Rossi AD, Gibb DM, et al. Age and CD₄ Count at Initiation of Antiretroviral therapy in HIV-Infected Children: Effects on Long-term T-Cell Reconstitution. *Journal of Infectious Diseases*. 2012.205: 548-56.

18. Rinaldi S, Cotugno N, Pallikkuth S, et al. I-106 Early treatment initiation in children with vertical HIV infection influences HIV specific immune responses. *JAIDS*. 2019; 81: 50.
19. Bartlett AW, Mohamed TJ, Sudjaritruk T. Disease-and Treatment-related Morbidity in Adolescents with Perinatal HIV Infection in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(3): 287-92.
20. Cellins IJ, Jourdain G, Hansudewechakul R, et al. Long-Term Survival of HIV-Infected Children Receiving Antiretroviral Therapy in Thailand: A5-Year Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1449-57.
21. Benki-Nugent S, Wamalwa D, Langat A, et al. Comparison of development milestone attainment in early treated HIV-infected infants versus HIV-unexposed infants: a prospective cohort study *BMC Pediatr* 2017; 17: 24.
22. Puthanakit T, Aupibul L, Louthrenoo O, et al. Poor cognitive functioning of school-aged children in Thailand with Perinatally acquired HIV infection taking antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDs* 2010; 24: 141.
23. Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, et al. Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected Children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: the PREDICT neurodevelopmental Study. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 501.
24. Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 2012; 26: 1685.
25. Cornell M, Schomaker M, Garone DB, Giddy J, Hoffmann CJ, Lessells R, et al. (2012) Gender Differences in Survival among Adult Patients Starting Antiretroviral Therapy in South Africa: A Multicentre Cohort Study *PLOS Med* 9(9): e1001304. doi: 10.1371/journal.pmed.1001304

Risk factors of immune suppression, viral suppression failure and mortality of HIV-Infected children and adolescents

Suthunya Bunjongpak

Department of Pediatrics, Nakhonpathom Hospital

Background: To achieve ending AIDs beyond 2030 as UNESCO policy, we studied risk factors of pediatric HIV infection morbidity and mortality at Nakhonpathom Hospital, Thailand. We expected that there is useful information for the development of health service to improve outcome of pediatric HIV infection care.

Objective: To study risk factors of the failure in restoration of immunity, viral suppression and mortality of HIV-infected children and adolescents.

Method: A retrospective cohort study of HIV-infected children and adolescence (0-20 years-old) during April 2001 - March 2020 (19 years). Demographic, clinical and laboratory data were collected. Risk factors were analyzed by chi-square and multivariate logistic regression with odds ratio at 95% confidence interval and p-value < 0.005 as statistical significance.

Result: Total 150 patients tested for CD₄ were included. Females were 58.7%. The baseline age of antiretroviral therapy (ART) at 5 - 15 years old were 65.7%. The majority (92.6%) received non-PI based regimen and 61% continued same regimen. Weight and height 50 percentiles (PT) increased after antiretroviral therapy (ART) from 25.2% and 24.5% to 42.5% and 43.2%, respectively. The CD4 20% increased after ART from 26.5% to 66.7% and 53.8% had viral suppression (VL < 20 copies/cu.mm.). The majority (87.3%) were alive, mortality rate was 12.7% and rate of loss to follow up was 12%. Statistical significance risk factors of immune suppression (last CD4 < 20%) were last height < 3rd PT odds ratio = 19.8, poor drug adherence odds ratio = 11.7, last weight < 3rd PT odds ratio = 4.2, baseline height < 3rd PT odds ratio = 2.35, last viral load ≥ 20 copies/cu.mm. odds ratio = 2.1 and delayed ART at > 5 - 15 years old odds ratio = 1.6. Statistical significance risk factors of the failure of viral load suppression (last VL ≥ 20 copies/cu.mm.) were mortality odds ratio = 11.4, first line drug resistance odds ratio = 4.98, poor adherence odds ratio = 3.37, delayed ART at > 5 - 15 years old odds ratio = 2.62 last height < 3rd PT and last CD4 < 20%: same odds ratio = 2.11 and baseline weight < 3rd PT odds ratio = 1.6. Statistic significance risk factors of mortality were delayed ART at > 5 - 15 years old odds ratio = 3.1, poor adherence odds ratio was too high to calculation, low last CD4 level (CD4 < 20%) odds ratio was too high to calculation, last VL ≥ 20 copies/cu.mm. odds ratio = 2.43, baseline weight and height < 3rd PT odds ratio = 13.62, 7.34, respectively and last weight and height < 3rd PT odds ratio = 20.52, 20.23, respectively.

Conclusion: The risk factors of immune suppression, viral suppression failure and mortality in HIV-infected child and adolescents were poor drug adherence, delayed antiretroviral therapy, low precursor CD4 and failure to thrive.

Keyword: HIV-infected children, antiretroviral therapy, immune suppression, viral suppression

ลักษณะทางคลินิกของโรคจอประสาทตาผิดปกติ ในทารกเกิดก่อนกำหนด

สุปราง ดาวพลังพรหม, จินตนา อินตะชุมภู

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด (retinopathy of prematurity, ROP) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้ในทารกเกิดก่อนกำหนด ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดสายตาสั้นในเด็กได้

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552-2563 และเพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติอย่างรุนแรง

รูปแบบการศึกษา : retrospective descriptive study

วิธีการศึกษา : เก็บข้อมูลจากบันทึกเวชระเบียนผู้ป่วยในทารกแรกเกิดทุกเชื้อชาติที่เป็นโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2552 ถึง 31 กันยายน พ.ศ. 2563

ผลการศึกษา : ทารกที่เป็น ROP มีทั้งหมด 70 คน เป็นผู้ป่วย severe ROP จำนวน 38 คน และ non-severe ROP 32 คน มีอายุครรภ์เฉลี่ย 28 สัปดาห์ (SD $\pm$ 2.7) มีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 1042 กรัม (SD $\pm$ 284.9) ได้รับออกซิเจนเฉลี่ยนาน 61.5 วัน (IQR 59) ลักษณะทางคลินิกที่พบในกลุ่มที่เป็น severe ROP มากกว่า non-severe ROP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ วิธีการคลอดแบบผ่าตัดคลอด (p-value 0.047) ระยะเวลาของ oxygen cannula (p-value 0.047) ระยะเวลาทั้งหมดของการได้รับออกซิเจน (p-value 0.019) และ hemodynamically significant PDA (hs-PDA) (p-value 0.035) ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด severe ROP เทียบกับ non-severe ROP ได้แก่ อายุครรภ์ $\leq$ 28 สัปดาห์ (OR 2.85, 95%CI 1.07-7.55), น้ำหนัก $\leq$ 1000 กรัม (OR 2.85 95%CI 1.07-7.55), ระยะเวลาทั้งหมดที่ได้ใช้ออกซิเจน (OR 1.01, 95%CI 1.001-1.028), hs-PDA (OR 1.03, 95%CI 1.06-7.43) และจำนวนครั้งที่ได้รับเลือด (OR 1.16, 95%CI 1.01-1.34) เมื่อวิเคราะห์แบบพหุปัจจัยพบว่าไม่มีปัจจัยใดที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด severe ROP เทียบกับ non-severe ROP

สรุป : ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคืออายุครรภ์เฉลี่ย 28 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 1042 กรัม ระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับออกซิเจนนานเฉลี่ย 61.5 วัน และไม่พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด severe ROP เทียบกับ non-severe ROP เมื่อใช้การวิเคราะห์แบบพหุปัจจัย

คำสำคัญ : โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด ทารกเกิดก่อนกำหนด โรคปอดเรื้อรังในทารกแรกเกิด

บทนำ

โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด (retinopathy of prematurity) หรือ ROP เป็นความผิดปกติของหลอดเลือดที่จอประสาทตา เกิดเป็นพังผืดร่วมกับมีหลอดเลือดเกิดใหม่ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในทารกเกิดก่อนกำหนด โรคนี้เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งของภาวะสายตาสั้นในเด็ก¹

โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด แบ่งความรุนแรงเป็น 5 ระดับ¹

Stage 1 : เห็นเส้นแบ่ง (demarcation line) ระหว่างจอประสาทตาที่มีเลือดไปเลี้ยง และจอประสาทตาที่ขาดเลือด (avascular retina)

Stage 2 : เกิดหลอดเลือดผิดปกติ (neovascularization) เห็นเป็นขอบนูน (ridge) ระหว่างจอประสาทตาที่มีเลือดไปเลี้ยง และจอประสาทตาที่ขาดเลือด

Stage 3 : หลอดเลือดผิดปกติงอกทะลุชั้นประสาทตาเข้าไปในวุ้นตา (extraretinal proliferation)

Stage 4 : จอประสาทตาลอกบางส่วน (subtotal retinal detachment)

Stage 5 : จอประสาทตาลอกทั้งหมด (total retinal detachment)

และแบ่งตำแหน่งเป็น 3 ตำแหน่งคือ

Zone I ระยะเวลารอบซึ่งมีรัศมีเป็นสองเท่าของระยะทางระหว่างขั้วประสาท (optic disc) กับศูนย์กลางจอประสาทตา (macula) โดยมีจุดศูนย์กลางอยู่ที่ขั้วประสาทตา

Zone II จอประสาทตาจากขอบนอกของ zone I จนถึง ora serrata

Zone III จอประสาทตาจากขอบนอกของ zone II จนถึง temporal ora serrata

จอประสาทตาประกอบด้วยขั้วประสาทตา จัดรับภาพ และหลอดเลือดจอประสาทตา โดยหลอดเลือดจอประสาทตาจะเริ่มเจริญตอนอายุครรภ์ 16 สัปดาห์ เริ่มจากบริเวณใกล้ขั้วประสาทตาและค่อย ๆ กระจายเป็นวงกว้างแบบรัศมีจากศูนย์กลางขยายไปสู่ขอบ โดยจะไปสุดขอบจอตาทางด้านจมูกในทารกครรภ์

อายุประมาณ 36 สัปดาห์และจะสุดขอบจอตาทางด้านหางตาเมื่อครบกำหนดคลอดที่ 40 สัปดาห์ ในทารกเกิดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อยหรือได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงเป็นเวลานาน จะเกิดการตีบของหลอดเลือดจอประสาทตาและหยุดการเจริญเติบโต ถ้าไม่ได้รับการรักษา จะเกิดภาวะตาบอดถาวรได้

โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด มีอุบัติการณ์ประมาณ 12-40.7% ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดก่อนกำหนด²⁻¹⁴ ความแตกต่างของแต่ละการศึกษาอาจขึ้นกับการดูแลรักษาทารกเกิดก่อนกำหนด ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ ทารกเกิดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย โดยเฉพาะอายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์ หรือน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1000 กรัม มีโอกาสเกิด ROP ได้มากขึ้น และระยะเวลาการได้รับออกซิเจนเป็นเวลานาน ปัจจัยอื่นที่อาจเกี่ยวข้อง ได้แก่ ภาวะ respiratory distress syndrome (RDS) โรคปอดเรื้อรังในทารกแรกเกิด (bronchopulmonary dysplasia, BPD) โรคหลอดเลือดในหัวใจเกิน (PDA) ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง (intraventricular hemorrhage, IVH) และการได้รับเลือด²⁻¹⁴ การวิจัยนี้จึงศึกษาลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของ ROP และปัจจัยเสี่ยงของการเกิด severe ROP เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ป้องกันและลดความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพจากโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกก่อนกำหนด ส่งผลในการลดค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาและลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลได้

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบพรรณนา (retrospective descriptive study) กลุ่มตัวอย่างเป็นทารกแรกเกิดทุกเชื้อชาติที่เป็นโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด และหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤติ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2552 ถึง 31 กันยายน พ.ศ. 2563 โดยเก็บข้อมูลจากบันทึกเวชระเบียนผู้ป่วยทางโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ มีเกณฑ์การตรวจตาด้วย indirect ophthalmoscopy

โดยจักษุแพทย์ ในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัม ทารกที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 สัปดาห์ หรือทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดระหว่าง 1500-2000 กรัม หรืออายุครรภ์มากกว่า 30 สัปดาห์ แต่มีอาการไม่คงที่ ระยะเวลาในการส่งตรวจตา เริ่มตรวจครั้งแรกระหว่างอายุครรภ์หลังคลอด 4-6 สัปดาห์ หรือ postmenstrual age (PMA) 31-33 สัปดาห์ โดยถือระยะเวลาที่มาภายหลังเป็นเกณฑ์ ถ้าตรวจไม่พบ ROP จะนัดตรวจทุก 2-4 สัปดาห์ หากตรวจพบ ROP จะนัดตรวจทุก 1-2 สัปดาห์ ทารกที่ต้องได้รับการรักษาโดยการเลเซอร์จะได้รับการส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ หรือโรงพยาบาลศูนย์ลำปาง

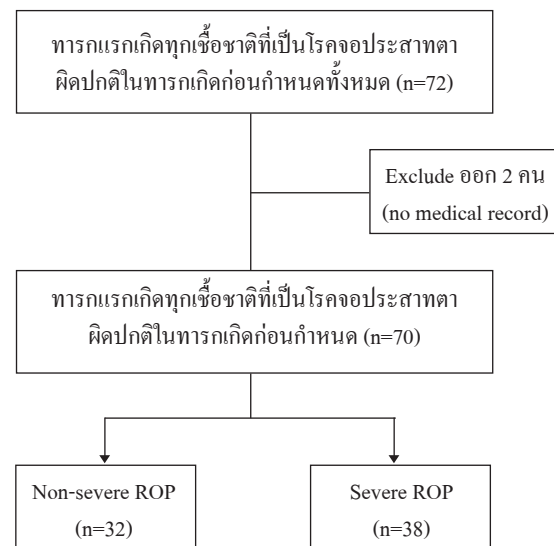
การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง จากการศึกษาค้นคว้า Incidence, risk factor and severity of retinopathy of prematurity in Turkey ที่ตีพิมพ์ใน British Journal of Ophthalmology ปี พ.ศ. 2561¹⁰ พบว่า incidence of severe retinopathy of prematurity 6.7% สามารถนำมาคำนวณกลุ่มตัวอย่างประชากรจากสูตร โดยที่ $z = 1.96$ for a confidence level (α) of 95%, $p =$ proportion (expressed as a decimal), $e =$ margin of error ($z = 1.96$, $p = 0.067$, $e = 0.05$) ได้ $n = 97$ ซึ่งคือจำนวนกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 97 คน

การค้นหาลูกป่วยโดยวิธีการค้นหาจากเวชระเบียน โดยการค้นหาจาก ICD10 code: H35.1XX retinopathy of prematurity ร่วมกับการค้นหาจากสมุดบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่เป็นโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด

ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน: gestational age (weeks), birth weight (grams), gender, mode of delivery, number of children, Apgar score at 1, 5, 10 min ข้อมูลมารดา: maternal age, maternal use of antenatal corticosteroid, maternal preeclampsia, maternal GDM, premature rupture of membrane และข้อมูลหลังคลอด: late onset neonatal sepsis (LONS), respiratory distress syndrome (RDS), use of surfactant, duration of invasive mechanical ventilator (day), duration of CPAP (day), duration of oxygen cannula (day), duration of total oxygen supplement (day), hemodynamically

significant patent ductus arteriosus (hs-PDA) (PDA ที่ได้รับการรักษา), bronchopulmonary dysplasia (BPD), definite necrotizing enterocolitis (stage IIA-IIIB) (NEC), intraventricular hemorrhage (IVH), blood transfusion (times), phototherapy, apnea of prematurity (AOP), hypotension

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ 1) เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด และหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤติ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552-2563 2) เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติอย่างรุนแรง (any stage ROP with plus disease in zone I, stage 3 ROP without plus disease in zone I, stage 2 or 3 ROP with plus disease in zone II)



แผนภูมิแสดงจำนวนทารกที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้โปรแกรม Stata 12.0 เพื่อนำเสนอสถิติเชิงพรรณนา แสดงผลเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่ามัธยฐาน และสถิติเชิงอนุมานแบบ univariable logistic regression analysis เพื่อแสดงการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติอย่างรุนแรง แต่ละปัจจัย ด้วยสถิติ Fisher's exact test หรือสถิติ Mann-Whitney U test และการ

วิเคราะห์การถดถอยพหุโลจิสติกส์ (multiple logistic regression) ที่แสดงความเสี่ยงของแต่ละปัจจัยด้วย odds ratio และ 95% confidence interval โดย p-value ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากการศึกษาเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลเชิงราย ประชากรระหว่างปี พ.ศ. 2552-2563 พบว่ามีทารกที่ได้รับการวินิจฉัยโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด (retinopathy of prematurity, ROP) ทั้งหมด 70 คน แบ่งตามความรุนแรง (stage of ROP) ได้เป็นความรุนแรงระดับ 1 (stage 1) จำนวน 12 คน (17.1%) ความรุนแรงระดับ 2 (stage 2) จำนวน 10 คน (14.3%) ความรุนแรงระดับ 3 (stage 3) จำนวน 46 คน (65.7%) ความรุนแรงระดับ 4 (stage 4) จำนวน 2 คน (2.9%) และไม่มีความรุนแรงระดับ 5 (stage 5) โดยเป็นเพศชาย 38 คน (54.2%) และเพศหญิง 32 คน (45.8%) เป็นโรคจอประสาทตาผิดปกติอย่างรุนแรง (severe ROP) จำนวน 38 คนและเป็นโรคจอประสาทตาผิดปกติแบบไม่รุนแรง (non-severe ROP) จำนวน 32 คน มีอายุครรภ์ 24-38 สัปดาห์ มีอายุครรภ์เฉลี่ย 28 สัปดาห์ ($SD \pm 2.7$) น้ำหนักแรกเกิดระหว่าง 568 กรัม ถึง 1879 กรัม มีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 1042 กรัม ($SD \pm 284.9$) วิธีการคลอดแบบผ่าตัดคลอด 19 คน (27.1%) คลอดปกติทางช่องคลอด 51 คน (72.9%) มี Apgar เฉลี่ยที่ 1, 5, 10 นาที เท่ากับ 5, 7, 7 ตามลำดับ มีครรภ์เดียวจำนวน 53 คน (75.7) ครรภ์แฝดจำนวน 17 คน (24.3%) มารดามีอายุเฉลี่ย 27 ปี ($SD \pm 6.8$) ได้รับ corticosteroid ก่อนคลอดจำนวน 18 คน (25.7%) มีภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) จำนวน 8 คน (12.1%) มารดาเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (maternal GDM) จำนวน 5 คน (7.5%) ผนังคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ (premature rupture of membrane) จำนวน 18 คน (25.7%) ค่ามัธยฐาน (median) ของการได้รับออกซิเจนทั้งหมดในทารกที่เป็นโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด 61.5 วัน โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้เครื่องช่วยหายใจ แบบ invasive mechanical ventilator

28 วัน ระยะเวลาในการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกแบบต่อเนื่องเฉลี่ย (CPAP) 2 วัน และระยะเวลาในการใช้ oxygen cannula 19 วัน ทารกได้รับการเฉลี่ยวินิจฉัยเป็น respiratory distress syndrome (RDS) จำนวน 57 คน (81.4%) ได้รับ surfactant จำนวน 23 คน (32.8%) เป็นโรคปอดเรื้อรังในทารกแรกเกิด (bronchopulmonary dysplasia, BPD) จำนวน 57 คน (81.4%) โดยเป็น BPD stage 1 จำนวน 12 คน (21%) BPD stage 2 จำนวน 27 คน (47.4%) และ BPD stage 3 จำนวน 18 คน (31.6%) เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (hs-PDA) จำนวน 38 คน (54.2%) เป็นโรคลำไส้อักเสบเน่าตาย (definite NEC) จำนวน 9 คน (12.8%) มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดในทารกแรกเกิด (LONS) จำนวน 42 คน (60%) โดยมีผลเพาะเชื้อขึ้นในเลือดจำนวน 18 คน (42.8%) มีภาวะความดันตก (hypotension) จำนวน 9 คน (12.8%) ตรวจพบมีเลือดออกในโพรงสมอง (intraventricular hemorrhage, IVH) จำนวน 4 คน (16%) จากทารกที่ได้รับการตรวจทั้งหมด 25 คน จำนวนครั้งของการได้รับเลือดเฉลี่ย 5.25 ครั้ง ($SD \pm 4.3$) ได้รับการส่องไฟจำนวน 69 คน (98.5%) มีภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด (apnea of prematurity, AOP) จำนวน 65 คน (92.8%)

ลักษณะทางคลินิกที่พบในกลุ่มที่เป็น severe ROP มากกว่า non-severe ROP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ วิธีการคลอดแบบผ่าตัดคลอด (p-value 0.047) ระยะเวลาของ oxygen cannula (p-value 0.047) ระยะเวลาทั้งหมดของการได้รับออกซิเจน (p-value 0.019) และ hemodynamically significant PDA (hs-PDA) (p-value 0.035) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ตารางแสดงลักษณะทางคลินิกของโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด

	Total ROP (n = 70)	Non-severe ROP (n = 32)	Severe ROP (n = 38)	P value
Gestational age (weeks), mean (SD)	28 (2.7)	29 (2.5)	28 (2.7)	0.069
Birth weight (grams), mean (SD)	1042 (284.9)	1109 (318.8)	986 (243.3)	0.073
Male Gender, n (%)	38 (54.2)	18 (56.2)	20 (52.6)	0.762
Cesarean section, n (%)	19 (27.1)	5 (15.6)	14 (36.8)	0.047
Apgar at 1 min, mean (SD)	5 (2.5)	6 (2.6)	5 (2.4)	0.153
Apgar at 5 min, mean (SD)	7 (2.3)	7 (2.2)	6 (2.4)	0.153
Apgar at 10 min, mean (SD)	7 (1.9)	8 (2.0)	7 (1.7)	0.426
Multiple pregnancy, n (%)	17 (24.3)	5 (15.6)	12 (31.5)	0.121
Maternal age (year), mean (SD)	27.15 (6.8)	27.00 (7.7)	27.29 (6.1)	0.616
Maternal use of antenatal corticosteroid, n (%)	18 (25.7)	6 (19.3)	12 (33.3)	0.198
Maternal preeclampsia, n (%)	8 (12.1)	4 (13.3)	4 (11.1)	0.783
Maternal GDM, n (%)	5 (7.5)	1 (3.3)	4 (11.1)	0.234
Premature Rupture of membrane, n (%)	18 (25.7)	9 (28.1)	9 (23.6)	0.672
Oxygen therapy (duration; day)				
• Duration of invasive mechanical ventilator, median (IQR)	28 (38)	18.5 (34.5)	37 (31)	0.061
• Duration of CPAP, median (IQR)	2 (8)	2 (5.5)	3.5 (11)	0.535
• Duration of Oxygen cannula, median (IQR)	19 (29)	16 (27.5)	25.5 (33)	0.047
• Total oxygen therapy, median (IQR)	61.5 (59)	55 (43.5)	67 (57)	0.019
Respiratory distress syndrome, n (%)	57 (81.4)	25 (78.1)	32 (84.2)	0.514
• Use of surfactant, n (%)	23 (32.8)	8 (25.0)	15 (39.4)	0.199

	Total ROP (n = 70)	Non-severe ROP (n = 32)	Severe ROP (n = 38)	P value
Bronchopulmonary dysplasia, n (%)	57 (81.4)	26 (81.2)	31 (81.5)	
• BPD stage 1, n (%)	12 (21.0)	8 (30.7)	4 (12.9)	
• BPD stage 2, n (%)	27 (47.4)	13 (50.0)	14 (45.1)	0.183
• BPD stage 3, n (%)	18 (31.6)	5 (19.3)	13 (42.0)	
Hemodynamically significant PDA, n (%)	38 (54.2)	13 (40.6)	25 (65.7)	0.035
Necrotizing enterocolitis, n (%)	9 (12.8)	6 (18.7)	3 (7.9)	0.176
Late onset neonatal sepsis, n (%)	42 (60.0)	18 (56.2)	24 (63.1)	0.557
• Hemoculture positive, n (%)	18 (42.8)	6 (33.3)	12 (50.0)	0.280
Hypotension, n (%)	9 (12.8)	5 (15.6)	4 (10.5)	0.526
Intraventricular hemorrhage, n (%)	4 (16.0)	0 (0)	4 (25.0)	0.102
Blood transfusion (times), mean (SD)	5.25 (4.3)	4.03 (3.6)	6.28 (4.6)	0.083
Phototherapy, n (%)	69 (98.5)	32 (100)	37 (97.3)	0.355
Apnea of prematurity, n (%)	65 (92.8)	30 (93.7)	35 (92.1)	0.790

ตารางที่ 2 ตารางแสดง จำนวน Stage of retinopathy of prematurity

ROP	จำนวน, n (%)
Stage 1	12 (17.1)
Stage 2	10 (14.3)
Stage 3	46 (65.7)
Stage 4	2 (2.9)
Stage 5	0 (0)

ผลการศึกษาพบว่าอายุครรภ์ที่น้อยกว่าเท่ากับ 28 สัปดาห์ (OR 2.85, 95%CI 1.07-7.55), น้ำหนักที่น้อยกว่าเท่ากับ 1000 กรัม (OR 2.85, 95%CI 1.07-7.55), ระยะเวลาทั้งหมดที่ได้ออกซิเจน (OR 1.01, 95%CI 1.001-1.028), โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (hs-PDA) (OR 2.81, 95%CI 1.06-7.43) และจำนวนครั้งที่ได้รับเลือด (OR 1.16, 95%CI 1.01-1.34) มีผลต่อการเกิดการโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดแบบ

รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$, 95% CI ไม่เท่ากับ 1.00) โดยอายุครรภ์ที่น้อยกว่าเท่ากับ 28 สัปดาห์ และน้ำหนักที่น้อยกว่าเท่ากับ 1000 กรัม ทำให้เกิด severe ROP มากกว่า 2.85 เท่าเทียบกับ non-severe ROP (p-value 0.034) ระยะเวลาทั้งหมดที่ได้ออกซิเจนทำให้เกิด severe ROP มากกว่า 1.01 เท่าเทียบกับ non-severe ROP (p-value 0.026) โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (hs-PDA) ทำให้เกิด severe ROP มากกว่า 2.81 เท่าเทียบกับ non-severe ROP (p-value 0.037) จำนวนครั้งของการได้รับเลือดทำให้เกิด severe ROP มากกว่า 1.16 เท่าเทียบกับ non-severe ROP (p-value 0.039) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ตารางแสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด severe ROP (univariable logistic regression analysis)

Risk factor	Odds ratio	95%CI	P value
Gestational age	0.84	0.69-1.01	0.078
Gestational age ≤ 28 weeks	2.85	1.07-7.55	0.034
Birth weight	0.99	0.99-1.00	0.079
Birth weight ≤ 1000 grams	2.85	1.07-7.55	0.034
Cesarean section	3.15	0.98-10.04	0.052
Antenatal corticosteroid used	2.08	0.67-6.44	0.202
Duration of invasive mechanical ventilator	1.02	0.99-1.04	0.068
Duration of CPAP	1.01	0.96-1.07	0.532
Duration of oxygen cannula	1.02	0.99-1.04	0.054
Duration of total oxygen therapy	1.01	1.001-1.028	0.026
RDS	1.4	0.44-5.00	0.516
BPD	1.36	0.86-2.16	0.182
hs-PDA	2.81	1.06-7.43	0.037
NEC	0.37	0.08-1.62	0.188
LONS	1.36	0.75-2.48	0.305
Blood transfusion	1.16	1.01-1.34	0.039

เมื่อนำปัจจัยเสี่ยงต่อส่งผลกระทบต่อการศึกษา severe ROP ที่มีนัยสำคัญทางสถิติมาประมวลแบบ multivariable logistic regression analysis พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด severe ROP เทียบกับ non-severe ROP (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ตารางแสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด severe ROP (Multivariable logistic regression analysis)

Risk factor	Odds ratio	95% CI	P value
Gestational age ≤ 28 weeks	1.72	0.53-5.53	0.363
Birth weight ≤ 1000 grams	1.47	0.43-5.06	0.536
Duration of oxygen cannula	1.01	0.97-1.05	0.389
Duration of total oxygen therapy	0.99	0.96-1.02	0.758
hs-PDA	1.58	0.44-5.59	0.474
Blood transfusion	1.07	0.83-1.40	0.567

วิจารณ์ผล

จากการศึกษาพบว่าลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ROP คือ อายุครรภ์น้อย น้ำหนักแรกเกิดน้อย ระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับออกซิเจนนาน ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome, RDS) โรคปอดเรื้อรังในทารกแรกเกิด (bronchopulmonary dysplasia, BPD) โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (hs-PDA) ภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด (apnea of prematurity, AOP) ได้รับการส่องไฟ และได้รับส่วนประกอบของเลือด โดยมีลักษณะทางคลินิกของ severe ROP ที่พบมากกว่าเมื่อเทียบกับ non-severe ROP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ การคลอดด้วยวิธีผ่าตัดคลอด ระยะเวลาการได้รับ oxygen cannula ระยะเวลา total oxygen therapy โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (hs-PDA) และจำนวนครั้งของ blood transfusion การผ่าตัดคลอดที่มีผลต่อการเกิด severe ROP เนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ทำให้จำเป็นต้องผ่าตัดคลอดก่อนกำหนด ซึ่งอาจทำให้ทารกแรกเกิดมีอาการทางคลินิก

ไม่ได้ จากการศึกษาผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีเลือดออกในโพรงสมอง (intraventricular hemorrhage, IVH) น้อยเนื่องจากไม่มีการตรวจคัดกรองด้วยการ ultrasound ศีรษะในทารกเกิดก่อนกำหนดทุกคน แต่ในปัจจุบันทางโรงพยาบาลเชิงรายประชาอนุเคราะห์ได้จัดทำแนวปฏิบัติให้มีการคัดกรอง IVH ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัมทุกราย

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิด ROP คล้ายกัน คือ อายุครรภ์น้อย น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1000 กรัม ระยะเวลาที่ได้รับออกซิเจนนาน การศึกษาของ Yunxia Leng และคณะ³ พบว่าอายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด mechanical ventilator เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด ROP การศึกษาของ Yousef Alizadeh⁴ และ André Moraes Freitas⁵ พบว่า pulmonary diseases น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1000 กรัม low GA และ IVH เป็นปัจจัยเสี่ยงของ ROP การศึกษาของ JiWoong Chang⁶ พบว่า อายุครรภ์ ระยะเวลาของ mechanical ventilation และ RDS เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด ROP การศึกษาของกองราช ฆทอง¹³ พบว่าอายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด และระยะเวลาการได้รับออกซิเจนมีความสัมพันธ์กับการเกิด ROP การศึกษาของ ขนิษฐา สาสีวรรณ¹⁴ พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิด ROP ได้แก่ อายุครรภ์น้อย น้ำหนักแรกเกิดน้อย, sepsis, BPD, PDA, ระยะเวลาที่ได้ออกซิเจน ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ และการได้รับเลือด

จากการศึกษาเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบปัจจัยเดียวพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดแบบรุนแรง (severe ROP) เทียบกับแบบไม่รุนแรง (non-severe ROP) ได้แก่ อายุครรภ์ที่น้อยกว่าเท่ากับ 28 สัปดาห์ น้ำหนักที่น้อยกว่าเท่ากับ 1000 กรัม ระยะเวลาทั้งหมดที่ได้ออกซิเจน โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (hs-PDA) และจำนวนครั้งของ blood transfusion มีผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดแบบรุนแรง แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบพหุปัจจัย (multivariate analysis) พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด severe

ROP เทียบกับ non-severe ROP ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ YJ Ahn และคณะ¹¹ พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิด severe ROP คือ น้ำหนักแรกเกิดน้อย ภาวะถุงน้ำคร่ำอักเสบ (chorioamnionitis) และภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) รวมถึงการศึกษาของ JiWoong Chang⁶ พบว่าโรคปอดเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia, BPD) จำนวนครั้งของ red blood cell transfusion, IVH, periventricular leukomalacia (PVL) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการพัฒนาเป็น severe ROP

ข้อจำกัดของการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective study ทำให้ข้อมูลที่เก็บได้ไม่ครบสมบูรณ์ นอกจากนี้เป็นการศึกษารวบรวมข้อมูลระยะเวลานาน 11 ปี (2552-2563) ซึ่งการในแต่ละรักษาโรคมีการเปลี่ยนแปลงค่อนข้างมาก (เช่น การได้รับ surfactant การ screening IVH) ทำให้มีผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลได้ และเนื่องจากจำนวนประชากรที่ศึกษาน้อยเกินไป แม้จะเก็บข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลานาน ทำให้ power ของงานวิจัยไม่เพียงพอ ร่วมกับอุบัติการณ์การเกิด ROP ไม่มากนัก จึงมีจำนวนผู้ป่วยน้อย ซึ่งการศึกษาแบบ multicenter จะทำให้สามารถช่วยแก้ปัญหาเรื่องจำนวนประชากรที่ไม่เพียงพอได้

สรุปผลการศึกษา

โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดเป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียการมองเห็นในทารกแรกเกิด ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคืออายุครรภ์เฉลี่ย 28 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 1042 กรัม ระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับออกซิเจน 61.5 วัน ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome, RDS) โรคปอดเรื้อรังในทารกแรกเกิด (bronchopulmonary dysplasia, BPD) โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (hs-PDA) ภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด (apnea of prematurity, AOP) ได้รับการส่องไฟ และได้รับส่วนประกอบของเลือด จากการศึกษาแบบพหุปัจจัยพบว่าไม่มีปัจจัยใดที่ส่งผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ

อย่างรุนแรง แต่เนื่องจากจำนวนประชากรที่ศึกษาน้อยเกินไปทำให้ power ของงานวิจัยไม่เพียงพอ จำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์แพทย์หญิงจินตนา อินตะชุมภู อาจารย์นายแพทย์ปิติเพลินชัยวณิช อาจารย์กลุ่มงานกุมารกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องทุกท่าน ที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-999.
2. Ann Hellstrom, Lois E H Smith, Olaf Dammann. Retinopathy of prematurity. Lancet 2013; 382: 1445-1457.
3. Yunxia Leng, Wenzhi Huang, Guoliang Ren. The treatment and risk factors of retinopathy of prematurity in neonatal intensive care units. BMC Ophthalmology 2018; 18: 301
4. Yousef Alizadeh, Incidence and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in North of Iran. J Ophthalmic Vis Res 2015; 10: 424-428.
5. André Moraes Freitas, Ricardo Mörschbacher, Mariana R. Thorell, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity: a retrospective cohort study. Int J Retin Vitro 2018; 4:20.
6. JiWoong Chang. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. PLoS ONE 2019; 14: e0219934.
7. Arzu GEBEŞÇE. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. Turk J Med Sci 2016; 46:315-320.
8. Jong Hee Hwang, Eun Hee Lee, Ellen Ai-Rhan Kim. Retinopathy of Prematurity among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors. J Korean Med Sci 2015; 30:88-94.
9. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. Pediatrics 2005; 115:e518-e525.
10. Ahmet Yagmur Bas, Nihal Demirel, Esin Koc, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. Br J Ophthalmol 2018;102:1711-1716.
11. YJ Ahn, KE Hong, HR Yum, et al. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. Eye 2017; 31: 924-930.
12. อุษา จิตรัตน์สานนท์, ไอริน สุรางคเสน, ชัยรัตน์ เสาวพฤกษ์ และคณะ. Screening for Retinopathy of Prematurity in Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok. จักษุเวชสาร; 2554;25(1):9-16.
13. กอบลาภ ชงทอง. ความชุกและปัจจัยที่มีผลต่อโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดในโรงพยาบาลกำแพงเพชร. วารสารวิชาการแพทย์ เขต 11; 2561;32:1261-1268.
14. ขนิษฐา สาลีวรรณ. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิด Retinopathy of Prematurity (ROP). วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์; 2559;31:2:99-110.

Clinical characteristics of retinopathy of prematurity in Chiangrai Prachanukroh hospital

Suprang Daopalangphrom, M.D., Jintana Intachumpoo, M.D.

Chiangrai Prachanukroh hospital

Abstract

Background : Retinopathy of prematurity (ROP) is a potentially blinding disease caused by abnormal development of retinal blood vessels in premature infants.

Objective : To describe clinical characteristics of retinopathy of prematurity and to determine risk factor of severe retinopathy of prematurity in Chiangrai Prachanukroh hospital.

Method : This retrospective descriptive study included all infants with retinopathy of prematurity in Chiangrai Prachanukroh hospital from October 2009 to September 2020.

Result : ROP was diagnosed in 70 infants divided into severe ROP 38 cases and non-severe 32 cases. Mean gestational age was 28 weeks (SD $\pm$ 2.7). Mean birth weight was 1042 grams (SD $\pm$ 284.9). Median duration of total oxygen therapy was 61.5 days (IQR 59). Clinical characteristics showed statistically significant differences between severe ROP and non-severe ROP were cesarean section (p-value 0.047), duration of oxygen cannula (p-value 0.047), duration of total oxygen therapy (p-value 0.019) and hemodynamically significant PDA (hs-PDA) (p-value 0.019). According to univariate analysis, significant risk factors of severe ROP were gestational age $\leq$ 28 weeks (OR 2.85, 95%CI 1.07-7.55), birth weight $\leq$ 1000 grams (OR 2.85, 95%CI 1.07-7.55), duration of total oxygen therapy (OR 1.01, 95%CI 1.001-1.028), hs-PDA (OR 1.03, 95%CI 1.06-7.43) and times of blood transfusion (OR 1.16, 95%CI 1.01-1.34). However, multivariable logistic regression analysis demonstrated, no significant risk factor of severe ROP compared with non-severe ROP.

Conclusion : Clinical characteristics of ROP were mean gestational age of 28 weeks, mean birth weight of 1042 grams and median total oxygen therapy of 61.5 days. No significant risk factor of severe ROP compared with non-severe ROP when using multivariable logistic analysis.

Keyword : retinopathy of prematurity, prematurity, bronchopulmonary dysplasia

ลักษณะเฉพาะและผลการรักษาในผู้ป่วยเด็ก Hemophagocytic lymphohistiocytosis

ระพี สิริวรรณวงษ์, อังคณา วินัยชาติศักดิ์

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : โรค Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองมากผิดปกติและไม่สามารถควบคุมได้ ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ ม้ามโต เพอร์ริติสูง และภาวะเม็ดเลือดต่ำ โรค HLH เป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง การวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องและรวดเร็วสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงลักษณะเฉพาะ สาเหตุของโรค และผลของการรักษาของผู้ป่วย HLH รวมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรค และสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วย HLH

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลรวบรวมผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษามหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรเวศน์ ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยเป็น HLH ทั้งหมด 48 ราย โดยสาเหตุของการเกิดโรคเป็นจากการติดเชื้อมากที่สุด คือ จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 40) โรคมาเรียม 3 ราย (ร้อยละ 6) และโรคแพ้ภูมิตัวเอง 2 ราย (ร้อยละ 4) สาเหตุการเสียชีวิตภายใน 7 วันแรกเกิดจากการติดเชื้อและการทำงานของอวัยวะล้มเหลว ซึ่งคิดเป็นอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 8 จากอัตราการเสียชีวิตทั้งหมดร้อยละ 29 ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต พบว่า ระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/มคล. Total และ direct bilirubin มากกว่า 2 มก./ดล. และไฟบริโนเจน น้อยกว่า 100 มก./ดล. พบได้บ่อยกว่าในกลุ่มเสียชีวิตและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.0005, 0.0088, 0.01, 0.015 ตามลำดับ) ส่วนอายุ ระดับเพอร์ริติ และระดับนิวโทรฟิล ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 2 กลุ่ม

สรุปผลการศึกษา: การศึกษานี้สนับสนุนว่า HLH เป็นภาวะมีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยระดับ total และ direct bilirubin ที่สูง เกล็ดเลือดต่ำ และ ไฟบริโนเจนต่ำ สามารถใช้ในการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยได้

คำสำคัญ: HLH, อาการทางคลินิก, เด็ก, ผลการรักษา, ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต

บทนำ

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยในเด็กแต่เป็นโรคที่มีความรุนแรงและมีโอกาสเสียชีวิตได้สูงหากไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องและรวดเร็ว ผู้ป่วยจะมีไข้สูงนาน ม้ามโต เม็ดเลือดต่ำ ระดับไตรกลีเซอไรด์สูง ระดับไฟบริโนเจนต่ำ พบ Histiocyte แทรกซึมเข้าไปในไขกระดูกและระบบประสาทส่วนกลาง¹

ภาวะ HLH แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ Primary HLH พบว่ามีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis) และยังพบในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง ส่วน Secondary HLH พบในผู้ป่วยตามหลังการติดเชื้อ เช่น Epstein-Barr virus (EBV), dengue virus, adenovirus โรคแพ้ภูมิตนเอง (พบในผู้ป่วย juvenile idiopathic arthritis หรือ systemic lupus erythematosus) และโรคมะเร็ง (พบในผู้ป่วย มะเร็งเม็ดเลือดขาว และ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง)

พยาธิสภาพของ HLH^{1, 2} เกิดจาก การควบคุมการทำงานของ Cytotoxic T cell (CTL) และ NK cell ที่ผิดปกติ ทำให้เกิดการทำงานของ ที ลิมโฟไซต์ ที่ไม่สามารถควบคุมได้ จึงเกิดการหลั่ง ไซโตไคน์ เช่น TNF-alpha, IL-1, IL-6 ออกมาจำนวนมาก หรือที่เรียกว่า cytokine storm ทำให้เกิดการกระตุ้น แมคโครฟาจ ตามมาซึ่งแมคโครฟาจที่ถูกกระตุ้นและไม่สามารถควบคุมได้จะทำลายเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดเกิดภาวะ pancytopenia และ consumptive coagulopathy ตามมาได้

ในงานวิจัยต่างประเทศมีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เช่น ไข้เรื้อรังมากกว่า 2 สัปดาห์^{3, 4} ระดับบิลิรูบินสูง^{3, 4, 6, 7} ระดับเฟอร์ริตินสูง³ เม็ดเลือดขาวต่ำมาก⁴ เกล็ดเลือดต่ำมาก^{3, 7} ระดับ aPTT สูง⁴ DIC score มากกว่าหรือเท่ากับ 5⁵ Lactate dehydrogenase สูง⁶ พบอาการทางระบบประสาท^{3, 8} มีเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลัง⁸ และอายุน้อยกว่า 2 ปี⁶ ส่วนในประเทศไทย Veerakul⁹ และคณะ ได้ทำการศึกษา secondary HLH ในเด็ก จำนวน 52 ราย พบว่า เด็กที่อายุน้อยกว่า 3 ปี และ

ผู้ป่วยที่เป็น malignancy-associated hemophagocytic syndrome เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมาได้ทำการรักษาผู้ป่วย HLH ตาม ThaiPOG protocol แต่ยังไม่เคยประเมินผลการรักษามาก่อน จึงเป็นที่มาของการวิจัยครั้งนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาถึงลักษณะเฉพาะ (characteristics) ผลของการรักษา (outcomes of treatment) ในผู้ป่วย HLH รวมถึงศึกษาถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพยากรณ์โรค (prognostic factors)

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนา (descriptive retrospective study) ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น HLH ที่กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษา (Inclusion Criteria)

ผู้ป่วยวินิจฉัย HLH ตาม HLH 2004 criteria

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

ผู้ป่วยที่ตามเวชระเบียนไม่พบ

ระยะเวลาในการทำการศึกษา

ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561

สถิติที่ใช้ในการศึกษา

Demographic data วิเคราะห์ โดยใช้ สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) เพื่อหาค่าเฉลี่ย (mean) หรือค่ามัธยฐาน (median) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) อัตราการรอดชีพ วิเคราะห์โดยใช้

survival analysis โดย Kaplan Meier method ใช้โปรแกรม stata/SE version 14.0 ค่า P-value คำนวณโดยใช้ two-sample Wilcoxon rank-sum test โดย P-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

จากการศึกษารวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HLH ทั้งสิ้น 48 ราย เป็นเพศชาย 26 ราย (ร้อยละ 54) และเพศหญิง 22 ราย (ร้อยละ 46) มีอายุเฉลี่ย 48 เดือน (พิสัย 1 เดือน ถึง 168 เดือน)

สาเหตุของการเกิดโรค

ในผู้ป่วยทั้งหมด 48 ราย พบสาเหตุจากการติดเชื้อ 19 ราย จากโรคมะเร็ง 3 ราย (เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งหมด (acute lymphoblastic leukemia) และโรคแพ้ภูมิตัวเอง 2 ราย (systemic onset juvenile idiopathic arthritis) ส่วนที่เหลือ 26 ราย ตรวจไม่พบสาเหตุของโรค โดยการติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือการติดเชื้อไวรัสจำนวน 14 ราย พบเป็น Epstein - Barr virus (EBV) มากที่สุด 10 ราย (ได้ส่งตรวจ 33 ราย วินิจฉัยการติดเชื้อ EBV จาก EBV IgM ให้ผลบวก หรือ EBV viral load สูง) รองมาคือ adenovirus และ dengue virus อย่างละ 2 ราย และพบการติดเชื้อ parvovirus และ cytomegalovirus อย่างละ 1 ราย พบเชื้อแบคทีเรียเป็นสาเหตุ 2 ราย ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*, *Burkholderia pseudomallei* (melioidosis) และพบเชื้อรา 1 ราย ได้แก่ เชื้อ *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis)

อาการแสดงทางคลินิก

พบว่าผู้ป่วยทุกรายมาด้วยไข้สูง (ร้อยละ 100) ตรวจร่างกายพบม้ามโต 37 ราย (ร้อยละ 77) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเฟอร์ริตินสูง (ร้อยละ 98) มีเม็ดเลือดต่ำ (bicytopenia หรือ pancytopenia) (ร้อยละ 88) โดยพบภาวะซีดมากที่สุด (ร้อยละ 88) รองมาคือเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 83) และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 52) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการทางคลินิกและผลการตรวจเบื้องต้นตามเกณฑ์การวินิจฉัย HLH 2004

อาการแสดงทางคลินิกและผลการตรวจเบื้องต้น	จำนวน (ร้อยละ)
ไข้	48 (100)
ม้ามโต	37 (77)
bicytopenia	23 (48)
pancytopenia	19 (40)
ซีด (Hb $\leq$ 9 ก./ดล.)	42 (88)
เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Neutrophil < 1,000/มคล.)	25 (52)
เกล็ดเลือดต่ำ (Platelet < 100,000/มคล.)	40 (83)
ไตรกลีเซอไรด์สูง ($\geq$ 265 มก./ดล.)	37 (77)
ไฟบริโนเจนต่ำ ($\leq$ 150 มก./ดล.)	18/31* (58)
เฟอร์ริตินสูง ($\geq$ 500 มก./ดล.)	47 (98)
Hemophagocytosis ในไขกระดูก	43 (90)

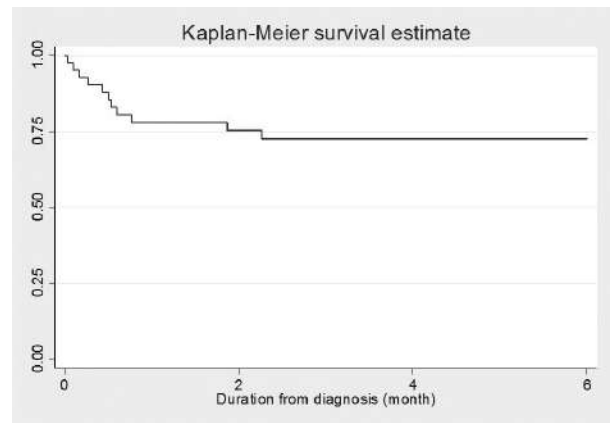
การรักษา

ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยใช้ ThaiPOG protocol ครบถ้วนจำนวน 39 ราย (ร้อยละ 82) มีผู้ป่วยดีขึ้นโดยการให้ IVIG อย่างเดียว 3 ราย และมีผู้ป่วย 4 รายดีขึ้นโดยใช้วิธีการรักษาแบบประคับประคอง (Supportive therapy) ได้แก่ การให้ส่วนประกอบของเลือด (blood component) และยาปฏิชีวนะ (antibiotic) โดยเป็นจาก IAHS 3 ราย (ติดเชื้อ adenovirus 1 ราย dengue virus 1 ราย และ histoplasmosis 1 ราย) และไม่ทราบสาเหตุ 1 ราย มีผู้ป่วยปฏิเสธการรักษา 1 ราย และคนไข้เสียชีวิตก่อนวินิจฉัย 1 ราย (วินิจฉัย HLH จากการตรวจไขกระดูกหลังจากผู้ป่วยเสียชีวิต)

ผลการรักษา

จากการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยรอดชีวิต 34 ราย เสียชีวิต 14 ราย คิดเป็นอัตราการเสียชีวิต (Mortality rate) ของผู้ป่วย HLH คือ ร้อยละ 29 จากการวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิต พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือน อยู่ที่ร้อยละ 72.3 ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 กราฟแสดงอัตราการเสียชีวิตในช่วง 6 เดือนหลังจากวินิจฉัย HLH



เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มรอดชีวิต และกลุ่มเสียชีวิต

จากการวิจัยครั้งนี้ได้แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รอดชีวิต และกลุ่มที่เสียชีวิต โดยเปรียบเทียบ อายุ เพศ และการติดเชื้อ EBV ซึ่งไม่มีความแตกต่างกัน ในสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2 จากการเปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต พบว่าระดับ เกล็ดเลือด ระดับไฟบริโนเจน ระดับ total และระดับ direct bilirubin มีความแตกต่างกันในสองกลุ่มอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบอายุ เพศ และการติดเชื้อ EBV ในกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มรอดชีวิต (N=34)	กลุ่มเสียชีวิต (N=14)	P - value
อายุ (เดือน) มัธยฐาน (พิสัยควอร์ไทล์)	30 (12 – 85.5)	25 (11 - 39)	0.22
เพศ	ชาย 19 ราย หญิง 15 ราย	ชาย 7 ราย หญิง 7 ราย	1
อายุน้อยกว่า 2 ปี	14 ราย (41%)	7 ราย (50%)	0.51
EBV infection	7 ราย (32%)*	3 ราย (27%)**	0.78

*7 รายจากที่ส่งตรวจ 22 ราย ** 3 รายจากที่ส่งตรวจ 11 ราย

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในกลุ่มที่รอดและกลุ่มที่เสียชีวิต

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	กลุ่มรอดชีวิต มัธยฐาน (พิสัยควอร์ไทล์)	กลุ่มเสียชีวิต มัธยฐาน (พิสัยควอร์ไทล์)	P - value
ฮีโมโกลบิน (ก./ดล.)	8.2 (7.6 - 8.65)	7.9 (7.4 – 9.1)	0.528
ฮีมาโตคริต (เปอร์เซ็นต์)	24.8 (22.75 - 26.15)	23.7 (22.5 - 27)	0.545
เม็ดเลือดขาวทั้งหมด (x 1,000/มกล)	2.4 (1.35 – 6.4)	2.200 (1.300 – 3.500)	0.58
นิวโทรฟิล (x 1,000/มกล)	1.13 (0.47 – 2.32)	0.48 (0.068 – 1.156)	0.065
เกล็ดเลือด (x 1,000/มกล)	66 (44 - 103.5)	40 (17 – 46)	0.006
เฟอรัรีติน (นก./มล.)	7,618 (2,417 - 15,000)	10,500 (985 – 15,000)	0.65
aPTT (วินาที)	33.9 (30.2 - 43.6)	33.4 (28.7 – 59.3)	0.848
INR	1.16 (1.01 - 1.25)	1.27 (1.21 – 2.01)	0.091
ไฟบริโนเจน (มก./ดล.)	170 (112.5 - 222)	78.8 (64.1 - 102.5)	0.009
TB (มก./ดล.)	0.75 (0.5 - 1.9)	2.9 (0.9 – 7.1)	0.01
DB (มก./ดล.)	0.25 (0.1 - 1.4)	2.1 (0.3 – 4.9)	0.011
AST (ยูนิต/ล.)	183 (79.8 - 376.3)	613 (231 – 1,066)	0.053
ALT (ยูนิต/ล.)	105.5 (43.25 - 188.3)	174 (51 - 292)	0.214
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	377 (307.5 - 499.5)	366 (140 - 401)	0.181
LDH (ยูนิต/ล.)	1,988 (1,040.3 - 5,041.3)	4,693 (1,576 – 7,348.3)	0.273
อัลบูมิน (ก./ดล.)	2.9 (2.5 - 3.2)	2.9 (2.7 – 3.1)	0.926

ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต

จากการเปรียบเทียบปัจจัยต่างๆ ระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิต และกลุ่มที่เสียชีวิต ได้แก่ นิวโทรฟิล < 500/มกล. เกล็ดเลือด < 50,000/มกล. เฟอรัรีติน > 5,000 นก./มล. TB > 2 มก./ดล. DB > 2 มก./ดล.ไฟบริโนเจน < 100 มก./ดล. AST และ ALT > 400 ยูนิต/ล. LDH > 2,000 ยูนิต/ล. และอายุน้อยกว่า 2 ปี พบว่า เกล็ดเลือด < 50,000/มกล. TB และ DB > 2 มก./ดล. และไฟบริโนเจน < 100 มก./ดล.บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย HLH

ปัจจัย	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
นิวโทรฟิล < 500/มคล.	2.85	0.748 - 10.870	0.12
เกล็ดเลือด < 50,000/มคล.	13.44	2.469 - 73.191	0.0005
เฟอร์รีติน > 5,000 นก./มล.	1.32	0.351 - 4.94	0.68
TB > 2 มก./คค.	6.19	1.482 - 25.829	0.0088
DB > 2 มก./คค.	5.8	1.4 - 24.9	0.01
ไฟบริโนเจน < 100 มก./คค.	11.3	1.6 - 78.6	0.015
ALT > 400 ยูนิต/ล.	1.166	0.096 - 14.126	0.9
AST > 400 ยูนิต/ล.	3.83	0.964 - 15.23	0.054
LDH > 2,000 ยูนิต/ล.	1.66	0.328 - 8.461	0.5
อายุน้อยกว่า 2 ปี	1.558	0.418 - 5.807	0.51

สาเหตุของการเสียชีวิต

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 14 ราย (ร้อยละ 29) แบ่งเป็นเสียชีวิตหลังวินิจฉัย ภายใน 7 วัน จำนวน 4 ราย โดยสาเหตุการเสียชีวิตคือ ติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและมีการทำงานของอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ 1 ราย มีการติดเชื้อรุนแรงและมีเลือดออกในปอด 1 ราย และ ตับวายร่วมกับมีอาการทางสมอง 2 ราย

ส่วนผู้ป่วยที่เสียชีวิตหลังวินิจฉัยภายหลัง 7 วัน มีจำนวน 10 ราย โดยมีสาเหตุการเสียชีวิตคือ มีไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหลังให้ยาเคมีบำบัด (febrile neutropenia) 8 ราย มี relapse HLH 1 ราย และ มีภาวะเลือดออกในสมอง 1 ราย

ผู้ป่วยที่เสียชีวิตอายุน้อยที่สุด คือ 1 เดือน และ อายุมากที่สุดคือ 14 ปี โดยเป็นผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 2 ปี จำนวน 7 ราย และอายุมากกว่า 2 ปี จำนวน 7 ราย

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย HLH ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2551-30 มิถุนายน 2561 มีผู้ป่วยทั้งหมด 48 ราย มีสาเหตุของ HLH จากการติดเชื้อ จำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 40 โดยสาเหตุของการ

ติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อ Epstein - Barr virus ซึ่งพบถึง ร้อยละ 53 ของการติดเชื้อทั้งหมด ส่วนอาการที่นำมาพบแพทย์พบว่า ผู้ป่วยทุกคนมีอาการไข้เข้ามา ก่อน ตรวจร่างกายพบว่า ม้ามโต พบ ร้อยละ 77 และ เกือบทุกคน (ร้อยละ 98) มีค่าเฟอร์รีตินสูงขึ้น ส่วนภาวะเม็ดเลือดต่ำ (bicytopenia หรือ pancytopenia) พบร้อยละ 88

ในอดีตพบว่า ก่อนปี ค.ศ. 1995 โรค HLH มีอัตราการเสียชีวิตสูงมาก แต่ภายหลังปี ค.ศ. 1995 มีอัตราการรอดชีวิตขึ้นดังในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบผลการรักษา HLH ในต่างประเทศ และในประเทศไทย

Years	Treatments	Outcomes
< 1995 ¹⁰	CMT only	Survival rate 5 – 10%
1995 -2013 ¹¹⁻¹⁴	CMT	Survival rate 54 – 78%
	CMT+HSCT	Survival rate 64 – 73%
1989-1998 ⁹ Siriraj Hospital	CMT	Survival 63%
		28% dead during acute phase 8% dead of subsequent malignancy
2008-2018 MNRH	CMT	6-month overall survival 72.3 %
		Mortality rate 29 %

(CMT = Chemotherapy, HSCT = hematopoietic stem cell transplantation)

จะเห็นได้ว่า อัตราการรอดชีวิตและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ใกล้เคียงกับสถาบันอื่นๆ ทั้งในและต่างประเทศ โดยสาเหตุของการเสียชีวิตใน 7 วัน ได้แก่ การติดเชื้อและการทำงานของอวัยวะล้มเหลว น่าจะเป็นจากโรคที่มีความรุนแรง ซึ่งหากได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว และรักษาก่อนมีอวัยวะล้มเหลว อาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ ส่วนสาเหตุการเสียชีวิตหลัง 7 วัน คือ การติดเชื้อร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) โดยทุกรายเกิดขึ้นในช่วง 2 ถึง 4 สัปดาห์แรกของการรักษา (Phase I Initial therapy ของ ThaiPOG HLH 2004) ดังนั้นการเฝ้าระวังการติดเชื้อภายหลังการให้ยาเคมีบำบัด

ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะอย่างรวดเร็วจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้

เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย HLH ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตกับกลุ่มที่เสียชีวิต พบว่าเกล็ดเลือด $< 50,000/\text{มคล.}$ ระดับ TB และ DB > 2 มก./ค.ล. และระดับไฟบริโนเจน < 100 มก./ค.ล. มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิต ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Trottestam³ และ Wang⁶ จึงอาจใช้ปัจจัยดังกล่าวมาใช้ในการทำนายพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วย HLH ได้ ส่วนนิวโทรฟิล $< 500/\text{มคล.}$, เฟอร์ริติน $> 5,000$ นก./มล., AST และ ALT > 400 ยูนิต/ล., LDH $> 2,000$ ยูนิต/ล. และอายุน้อยกว่า 2 ปีไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Frontiers in Pediatrics* 2016;4:47.
2. Melissa RG. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of Blood Medicine* 2014;5:69–86
3. Trottestam H, Berglöf E, Horne A, Onelöv E, Beutel K, Lehmborg K, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Foundation Acta Acta Pædiatrica* 2012;101:313–318.
4. Dao TT, Luong VT, Nguyen TT, Huynh Q, Phan T, Lam MT, et al. Risk Factors for Early Fatal Outcomes Among Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH): A Single- Institution Case-Series in Vietnam. *Pediatric Hematology and Oncology* 2014;31:271-281.
5. Kaya Z, Bay A, Albayrak M, Kocak U, Yenicesu I, Gursel T. Prognostic Factors and Long-Term Outcome in 52 Turkish Children With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:e165–e173.
6. Wang YR, Qiu YN, Bai Y, Wang XF. A retrospective analysis of 56 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Blood Medicine* 2016;7:227–231.
7. Bin Q, Gao JH, Luo JM. Prognostic factors of early outcome in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: an analysis of 116 cases. *Ann Hematol* 2016;95:1411–1418.
8. Kim MM, Yum MS, Choi HW, Ko TS, Im HJ, Seo JJ. et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol* 2012;47:273-80.
9. V eerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, Jirattanasopa N. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: An Analysis of Etiology and Outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85: S530-541.
10. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221-230.
11. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100(7):2367-2373.
12. Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10(2):197-203.
13. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2665-73.
14. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005;129(5):622-630.

Characteristics and outcomes of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis In children

Rapee Siriwanawong, Angkana Winaichatsak

Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Abstract

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening condition associated with excessive or uncontrolled release of proinflammatory cytokines. Clinical manifestations include fever, splenomegaly, high serum ferritin level and cytopenia. Early diagnosis and proper management would effectively reduce mortality of this lethal condition.

Objectives: To study the etiologies, clinical characteristics, outcomes of treatment in children with HLH and determine prognostic factors for early outcomes and causes of death in children with HLH.

Methods: In this retrospective descriptive study, the medical records of HLH children, who were treated at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital from 1 January 2008 to 30 June 2018 have been reviewed.

Results: Of the 48 children diagnosed with HLH, nineteen patients (40%) with infectious-associated hemophagocytic syndrome (IAHS), three patients (6%) with malignancy associated hemophagocytic syndrome, and two patients (4%) with macrophage activation syndrome. Causes of early death within 7 days included infection and multiorgan failure, which accounted for 8% of total mortality rate 29%. In comparison between the survivors and deaths, thrombocytopenia ($<50,000/\text{mm}^3$), elevated total or direct bilirubin ($>2 \text{ mg/dL}$), and hypofibrinogenemia ($<100 \text{ mg/dL}$) were statistically significant found in mortality group (P-value = 0.0005, 0.0088, 0.01, 0.015, respectively). However, age, ferritin level and neutrophil count were not statistically significant difference.

Conclusions: This study affirmed that HLH is a life-threatening condition with high mortality. High serum total and direct bilirubin, thrombocytopenia and hypofibrinogenemia conferred adverse prognostic outcomes in those HLH children.

Keywords: HLH, clinical features, children, outcomes, prognostic factors

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดการแพ้ ชนิดรุนแรงติดต่อกันหลายวัน ในผู้ป่วยเด็ก โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

อารยา ทิพย์สูงเนิน, นันทนา ศิริพิพัฒน์มงคล

ความเป็นมา : Protracted anaphylaxis คือปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่เกิดขึ้นติดต่อกันเป็นเวลาหลายวัน มีการศึกษาเรื่องปัจจัยที่ทำให้เกิด Protracted anaphylaxis น้อยในปัจจุบัน

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Protracted anaphylaxis อัตราการเกิดสารก่อภูมิแพ้ที่พบ และอาการแสดงของภาวะ Protracted anaphylaxis

วิธีการศึกษา : การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective study) ในผู้ป่วยเด็ก 0-15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ Anaphylaxis และเข้ารับการรักษ ณ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างสิงหาคม 2557 ถึง กรกฎาคม 2562

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยทั้งหมด 135 ราย อายุเฉลี่ย 9 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (54.07%) ปัจจัยที่มีผลให้เกิดภาวะ Protracted anaphylaxis ได้แก่เวลาตั้งแต่เกิดอาการผิดปกติ จนได้รับยา Adrenaline ที่นานกว่า 90 นาที (OR 5.76, 95%CI 1.05-31.51, p-value 0.043) มีอัตราการเกิด Protracted anaphylaxis 14.81% (115 ราย) สารก่อภูมิแพ้ที่พบมากที่สุดคือ อาหาร (50.37%) ไม่สามารถระบุสารก่อภูมิแพ้ได้ (28.15%) และแมลงกัดต่อย (16.30%) อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการคัน (78.52%) ผื่นลมพิษ (71.85%) อาการหายใจเหนื่อย แน่นหน้าอก (55.56%)

สรุป : ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Anaphylaxis มีความเสี่ยงจะเกิดอาการ Protracted anaphylaxis ถ้าได้รับ Adrenaline ล่าช้าเกิน 90 นาที โดยพบอุบัติการณ์ 14.81% และอาหารโดยเฉพาะกุ้ง เป็นสาเหตุสำคัญ โดยพบอาการแสดงทางผิวหนัง เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด

คำสำคัญ : Anaphylaxis, Protracted anaphylaxis, สารก่อภูมิแพ้

บทนำ

Anaphylaxis เป็นปฏิกิริยาทางภูมิแพ้ที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วทั่วร่างกายและอาจมีความรุนแรงจนเป็นอันตรายถึงชีวิต ถือเป็นภาวะฉุกเฉินที่สำคัญอย่างหนึ่ง¹ ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะนี้ 52.5 ต่อ 100,000 คนต่อปีในปี 2006² และยังมีการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ในผู้ป่วยเด็กจาก 2.7 เป็น 4.51 cases ต่อ 1000 pediatric admission ระหว่างปี 2004-2008 และ

2009-2013³ อาการของ Anaphylaxis ที่เกิดครั้งเดียวเรียกว่า Uniphasic phase, หากเกิดซ้ำในเวลาต่อมาหลังดีขึ้นหลายชั่วโมงเรียกว่า Biphasic anaphylaxis ส่วน Anaphylaxis ที่เกิดขึ้นติดต่อกันเป็นเวลาหลายวันเรียกว่า Protracted anaphylaxis¹ อุบัติการณ์ Anaphylaxis แต่ละชนิดแตกต่างกันตามอายุ สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยประเทศไทย มีการศึกษาก่อนหน้าพบว่าอุบัติการณ์ของ

Biphasic anaphylaxis แตกต่างกันตั้งแต่ 0-21%¹ การศึกษาก่อนหน้าของ Piromrat และคณะพบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิด Biphasic anaphylaxis ได้แก่ การไม่ทราบปัจจัยกระตุ้น, การมียาเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดอาการ, อัตราการหายใจเร็ว, อาการปวดท้อง⁴, อาการทางผิวหนัง⁵, การล่าช้าของการได้รับยา Adrenaline หลังเกิดอาการ⁶, การได้รับยา Adrenaline หลายโดส แต่ปัจจัยในการเกิด protracted anaphylaxis ยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อย

ดังนั้นผู้วิจัยจึงศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลให้เกิด Protracted anaphylaxis รวมถึงลักษณะอาการปัจจัยกระตุ้น ที่พบในผู้ป่วยเด็ก โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ Protracted anaphylaxis ในเด็ก

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาอัตราการเกิด Protracted anaphylaxis, สารก่อภูมิแพ้, ลักษณะอาการทางคลินิกที่พบ ของภาวะ Protracted anaphylaxis

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยทบทวนเวชระเบียนข้อมูลจากบันทึกเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยอายุ 0-15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยรักษาลักษณะแพ้ชนิดรุนแรง ICD-10 รหัส T78.0, T78.2, T80.5, T88.6 โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่าง สิงหาคม 2557 ถึง กรกฎาคม 2562 จากการคำนวณขนาดตัวอย่างตามการศึกษาก่อนหน้านี้ กำหนด power ที่ 80%, ความคลาดเคลื่อน 0.05 ได้ผู้เข้าวิจัยจำนวน 56 คน ที่ทำให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA สถิติพรรณนาใช้ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ร้อยละ และความถี่ แสดงข้อมูลพื้นฐาน ปัจจัยกระตุ้นอาการแสดงที่พบ สถิติเชิงอนุมานใช้ Fisher's exact

test, Pearson's chi-squares เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Protract anaphylaxis และ Non-Protracted anaphylaxis ใช้ Univariate logistic regression analysis, multivariate logistic regression analysis เพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงให้เกิดภาวะ Protracted anaphylaxis โดยแสดงผลในรูปแบบ odd ratios(OR) และ 95% confidence interval (95%CI) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาด้านจริยธรรมในการวิจัยทางชีวเวชศาสตร์ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ รหัสโครงการวิจัย EC CRH 074/62 In

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยภาวะ Anaphylaxis ทั้งสิ้น 135 คน เป็นเพศชายร้อยละ 54 มีโรคประจำตัวภูมิแพ้ร้อยละ 48 ส่วนใหญ่มักเกิดอาการภายในที่พังกอาศัย ร้อยละ 89 และมีประวัติเคยเกิดภาวะ Anaphylaxis มาแล้วร้อยละ 22 ค่ามัธยฐานของเวลาตั้งแต่ได้รับสารก่อภูมิแพ้จนแสดงอาการผิดปกติ 60 นาที ซึ่งไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม ในด้านภูมิแพ้ของผู้ป่วยพบว่า ผู้ป่วยที่มีอาการ Protracted anaphylaxis ส่วนใหญ่อยู่ในชนบท ร้อยละ 65 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่ม Non-protracted anaphylaxis ที่ภูมิแพ้ในตัวอำเภอเมือง ร้อยละ 75 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา

Characteristics	Total	Protracted anaphylaxis (N=20)	Non-Protract anaphylaxis (N=115)	p-value
Age, years median (IQR)	9.17 (6.33-12.42)	10.58 (6.83-12.92)	9.00 (5.75-12.25)	0.396
Sex Male, n (%)	73 (54.07)	10 (50.00)	63 (54.78)	0.692
Address Urban, n (%)	92 (69.7)	7 (35.00)	85 (75.89)	<0.001
Allergic disease, n (%)	65 (48.15)	10 (50.00)	55 (47.83)	0.857
AR	26 (19.26)	4 (20.00)	22 (19.13)	1.000
Asthma	6 (4.44)	1 (5.00)	5 (4.35)	1.000
AD	1 (0.74)	1 (5.00)	0 (0.00)	0.148
Food allergy	39 (28.89)	6 (30.0)	33 (28.70)	0.905
Drug allergy	7 (5.19)	1 (5.00)	6 (5.22)	1.000
Insect allergy	8 (5.93)	3 (15.00)	5 (4.35)	0.096

Characteristics	Total	Protracted anaphylaxis (N=20)	Non-Protracted anaphylaxis (N=115)	p-value
Median time from allergen exposure to symptoms, minutes (IQR)	60 (20-180)	60 (10-240)	60 (20-180)	0.825
History of previous anaphylaxis	31 (22.96)	4 (20.00)	27 (23.48)	1.000

สารก่อภูมิแพ้ที่พบมากที่สุดคือ อาหาร ร้อยละ 50 รองลงมาคือไม่สามารถระบุสารก่อภูมิแพ้ได้ ร้อยละ 28 และการถูกแมลงกัด ร้อยละ 16 อาหารชนิดที่เป็นสาเหตุมากที่สุดคือ กุ้ง ร้อยละ 17 แมลง ร้อยละ 11 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะสารก่อภูมิแพ้ที่พบในกลุ่มตัวอย่าง

Allergen	Total	Protracted anaphylaxis (N=20)	Non-Protracted anaphylaxis (N=115)	p-value
Food, N (%)	68 (50.37)	6 (30.00)	62 (53.91)	0.048
Seafood	10 (7.41)	2 (10.00)	8 (6.96)	0.643
Shrimp	24 (17.91)	2 (10.00)	22 (19.30)	0.527
Crab	9 (6.72)	1 (5.26)	8 (6.96)	1.000
Cow's milk	2 (1.48)	0 (0.00)	2 (1.74)	1.000
Egg yolk	0	0	0	-
Wheat	3 (2.22)	0	3 (2.61)	1.000
Insects	16 (11.85)	1 (5.00)	15 (13.04)	0.465
Soy	0	0	0	-
Others	5 (3.70)	0	5 (4.35)	1.000
Drug, N (%)	3 (2.22)	0	3 (2.61)	1.000
NSAIDs	2 (1.49)	0	2 (1.75)	1.000
Antibiotics	1 (0.74)	0	1 (0.87)	1.000
Blood component	0	0	0	-
Others	0	0	0	-
Insect bite, N (%)	22 (16.30)	3 (15.00)	19 (16.52)	1.000
Bee	2 (1.48)	0	2 (1.74)	1.000
Wraps	12 (8.94)	1 (5.00)	11 (9.65)	0.693
Fire ant	1 (0.75)	0	1 (0.88)	1.000
Others	7 (5.22)	2 (10.53)	5 (4.35)	0.259
Aeroallergen, N (%)	4 (2.96)	0	4 (3.48)	1.000
House dust mite	0	0	0	-
Grass/Pollen	3 (2.22)	0	3 (2.61)	1.000
Cat	0	0	0	-
Dog	1 (0.74)	0	1 (0.87)	1.000
Mold	0	0	0	-
Other allergen, N (%)	1 (0.74)	1 (5.00)	0	0.148
Unknown allergen, N (%)	38 (28.15)	10 (50.00)	28 (24.35)	0.019

อาการแสดงที่พบมากที่สุด ได้แก่ อาการแสดงทางผิวหนัง ร้อยละ 97 โดยพบอาการคัน ร้อยละ 78 และ ผื่นลมพิษ ร้อยละ 71 รองลงมาเป็นอาการระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน ร้อยละ 65 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทางคลินิกที่พบในกลุ่มตัวอย่าง

Clinical manifestations	Total	Protracted anaphylaxis (N=20)	Non-Protracted anaphylaxis (N=115)	p-value
Respiratory System, N (%)	83 (61.48)	9 (45.00)	74 (64.35)	0.101
Chest tightness, dyspnea	75 (55.56)	8 (40.00)	67 (58.26)	0.129
Wheezing, Decrease breath sound	23 (17.04)	1 (5.00)	22 (19.13)	0.196
Desaturation	6 (4.44)	1 (5.00)	5 (4.35)	1.000
Cardiovascular System, N (%)	10 (7.41)	2 (10.00)	8 (6.96)	0.643
Hypotension	5 (3.70)	1 (5.00)	4 (3.48)	0.557
Palpitation	5 (3.70)	1 (5.00)	4 (3.48)	0.557
Gastrointestinal System, N (%)	88 (65.19)	14 (70.00)	74 (64.35)	0.624
Abdominal pain	46 (34.07)	11 (55.00)	35 (30.43)	0.032
Nausea and/or vomiting	61 (45.19)	10 (50.00)	51 (44.35)	0.639
Diarrhea	24 (17.78)	6 (30.00)	18 (15.65)	0.200
Skin, N (%)	132 (97.78)	19 (95.00)	113 (98.26)	0.384
Itchy	106 (78.52)	16 (80.00)	90 (78.26)	1.000
MP rash	30 (22.22)	6 (30.00)	24 (20.87)	0.387
Urticaria	97 (71.85)	14 (70.00)	83 (72.17)	0.842
Angioedema	49 (36.30)	5 (25.00)	44 (38.26)	0.255
Laryngeal edema, hoarseness	2 (1.48)	0	2 (1.74)	1.000
Neuro, others, N (%)	10 (7.41)	3 (15.00)	7 (6.09)	0.168
Seizure	1 (0.75)	0	1 (0.88)	1.000
Fainting and/or dizziness	10 (7.41)	3 (15.00)	7 (6.09)	0.168

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาโดยการนอน รพ. ร้อยละ 87 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการนอน รพ. แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีระยะเวลา 3.5 วันในกลุ่ม Protracted anaphylaxis และ 1 วันในกลุ่ม Non-protracted anaphylaxis (P-value <0.001) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาโดย Adrenaline นีดกล้ามเนื้อ โดยพบว่าค่ามัธยฐานของเวลาตั้งแต่เกิดอาการผิดปกติจนได้รับยา Adrenaline ในกลุ่ม Protracted anaphylaxis ถึง 1290 นาที และในกลุ่ม Non-protracted anaphylaxis 120 นาที ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value <0.001) ผู้ป่วยกลุ่ม Non-protracted anaphylaxis ได้รับยา Corticosteroid ทุกราย แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเทียบกับกลุ่ม Protracted anaphylaxis ที่ได้รับยา ร้อยละ 90 ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการรักษาที่ได้รับ ในกลุ่มตัวอย่าง

Treatment	Total	Protracted anaphylaxis (N=20)	Non-protracted anaphylaxis (N=115)	p-value
Admission, N (%)	118 (87.41)	20 (100.00)	98 (85.22)	0.075
Length of stay day, median (IQR)	2 (1-2)	3.5 (2-4.5)	1 (1-2)	<0.001
Adrenaline, N (%)	135 (100.0)	20 (100.0)	115 (100.0)	-
Median Time from symptoms to received adrenaline injection, minutes (IQR)	120 (55-300)	1290 (395-2880)	120 (40-220)	<0.001
Corticosteroid, N (%)	133 (98.52)	18 (90.00)	115 (100.00)	0.021
Antihistamine, N (%)				
H1 antagonists	135 (100.00)	20 (100.00)	115 (100.00)	-
H2 antagonists	113 (83.70)	16 (80.00)	97 (84.35)	0.742
Beta agonist, N (%)	19 (14.07)	2 (15.00)	16 (13.91)	1.000
Home medications, N (%)				
Adrenaline	103 (76.30)	19 (95.00)	84 (73.04)	0.043
Steroid	128 (94.81)	16 (80.00)	112 (97.39)	0.009
Antihistamine	131 (97.04)	18 (90.00)	113 (98.26)	0.104
Follow up, N (%)	117 (86.67)	20 (100.00)	97 (84.35)	0.074

เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ Univariate logistic regression analysis พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลให้เกิด Protracted anaphylaxis คือ ภูมิแพ้ในชนบท (OR 5.55, 95%CI 0.61-0.47, p-value 0.001) การไม่ทราบสารก่อภูมิแพ้ที่เป็นสาเหตุ (OR 3.10, 95%CI 1.17-8.23, p-value 0.023) อาการปวดท้อง (OR 2.79, 95% CI 1.06-7.34, P-value 0.037) ระยะเวลาหลังเกิดอาการจนได้รับยา Adrenaline นานกว่า 90 นาที (OR 3.91, 95% CI 1.08-14.12, P-value 0.037) แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบ Multiple logistic regression analysis พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลให้เกิด Protracted anaphylaxis คือ เวลาตั้งแต่เกิดอาการจนได้รับยา Adrenaline ที่มากกว่า 90 นาที โดยพบว่ามีโอกาสเกิด Protracted anaphylaxis เพิ่มขึ้นถึง 5.76 เท่า (OR 5.76, 95%CI 1.05-31.51, p-value 0.043) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด Protracted Anaphylaxis

ปัจจัย	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds Ratio	95% CI	P-value	Odds Ratio	95% CI	p-value
Address, urban	0.17	0.61-0.47	0.001	0.15	0.04-0.51	0.002
Allergen, food	0.36	0.13-1.02	0.055	0.31	0.02-3.59	0.350
Allergen, unknown	3.10	1.17-8.23	0.023	2.01	0.18-22.23	0.568
Allergen, insect bite	0.89	0.23-3.34	0.865	1.35	0.09-20.26	0.825
Clinical, dyspnea	0.45	0.17-1.18	0.106	0.67	0.20-2.29	0.533
Clinical, abdominal pain	2.79	1.06-7.34	0.037	2.70	0.80-9.07	0.107
Clinical, skin manifestations	0.33	0.02-3.89	0.383	0.07	0.00-1.66	0.102
Time from symptoms to adrenaline injection >90 minutes	3.91	1.08-14.12	0.037	5.76	1.05-31.51	0.043

อภิปรายผล

การศึกษาวิจัยครั้งนี้พบว่า การได้รับยา Adrenaline ล่าช้ากว่า 90 นาที เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการ Protracted anaphylaxis

การฉีด Adrenaline เข้ากล้ามเนื้อเป็นยาหลักในการรักษาภาวะ Anaphylaxis⁷ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ เพิ่ม cAMP ใน mast cells และ basophils ทำให้ลดการหลั่ง inflammatory mediators ที่เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นอาการทางระบบต่างๆ และโดยการกระตุ้น Adrenergic receptors ทำให้เกิด Vasoconstriction, เพิ่ม Peripheral vascular resistance, increase heart rate และเพิ่ม cardiac contractility, รวมถึงมีฤทธิ์ขยายหลอดลม⁸ ซึ่งเป็นกลไกที่ทำให้เกิดอาการแสดงของ Anaphylaxis

การศึกษาก่อนหน้านี้⁹⁻¹¹ พบว่าการได้รับยา Adrenaline ช้าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ส่งผลให้เกิดภาวะ Biphasic anaphylaxis และเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตมากขึ้น การศึกษาย้อนหลังของ Alqurashi และคณะ⁹ ในแคนาดา ปี 2015 พบว่าการได้รับยา Adrenaline ช้ากว่า 90 นาที เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิด Biphasic anaphylaxis

เช่นเดียวกับการศึกษาย้อนหลังของ Lee และคณะ¹⁰ ซึ่งศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ปี 2017 พบว่าการได้รับยาฉีด Adrenaline นานมากกว่า 60 นาทีหลังเกิดอาการเป็นปฏิกิริยาเสี่ยงให้เกิดภาวะ Biphasic anaphylaxis รวมถึงมีการศึกษาในประเทศไทยของ Lertnawapan และคณะ ณ ห้องฉุกเฉิน รพ.ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ¹¹ พบว่าระยะเวลาในการได้รับยา Adrenaline ล่าช้าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญให้เกิดภาวะ Biphasic anaphylaxis เช่นกัน (Median time to adrenaline 240 นาที เทียบกับ 70 นาทีในกลุ่ม Uniphasic anaphylaxis) แต่อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษา เช่น การศึกษาของ Ko BS และคณะ¹² ในประเทศเกาหลีใต้ พบว่าเวลาที่ได้รับยา Adrenaline แตกต่างกันในกลุ่ม Biphasic anaphylaxis 70 นาที เทียบกับกลุ่ม Uniphasic anaphylaxis 30 นาที แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Poachanukoon และคณะ ณ รพ.ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ¹³ ได้ศึกษาเรื่องเวลาในการได้รับยา Adrenaline ตั้งแต่เกิดอาการในกลุ่ม Biphasic anaphylaxis เป็น 263 นาที เทียบกับกลุ่ม Uniphasic phase 82 นาที แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกัน

จากการศึกษานี้พบว่าเวลาที่ได้รับ Adrenaline นานกว่า 90 นาที เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดภาวะ Protracted anaphylaxis (OR 5.76, 95%CI 1.05-31.51, p-value 0.043) สอดคล้องในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาที่กล่าวไปข้างต้น⁹⁻¹¹ นับว่าเป็นการศึกษาที่ทำการศึกษาในกลุ่มประชากร Protracted anaphylaxis ซึ่งไม่เคยมีการศึกษาที่ชัดเจนก่อนหน้านี้และประชากรที่เข้าร่วมงานวิจัยมีความหลากหลาย เนื่องจากทำการศึกษาในโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ที่ได้รับการส่งต่อผู้ป่วยจากอำเภอและจังหวัดข้างเคียงในภาคเหนือตอนบนเป็นประโยชน์ในการตระหนักถึงความสำคัญของการให้ยา Adrenaline ซึ่งเป็นการรักษาหลักของภาวะ Anaphylaxis ในอนาคต ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ได้แก่กลุ่มประชากรที่เกิดอาการ Protracted anaphylaxis case มีปริมาณน้อยกว่าที่คำนวณได้เล็กน้อยเนื่องจากเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์น้อยและไม่ชัดเจน ซึ่งอาจทำให้มี power ไม่เพียงพอ ผู้วิจัย

จึงมีข้อเสนอแนะการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่ใหญ่กว่านี้ต่อไป

สรุปผลการวิจัย

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิด Protracted anaphylaxis คือ การได้รับยา Adrenaline ช้ามากกว่า 90 นาทีหลังเกิดอาการ อัตราการเกิด Protracted anaphylaxis ในการศึกษาพบ 14.81% สารก่อภูมิแพ้สำคัญคือ อาหาร ซึ่งพบกึ่งในอัตรามากที่สุด อาการแสดงที่พบมากที่สุดคืออาการทางระบบผิวหนัง

เอกสารอ้างอิง

1. คณะทำงานเพื่อการรักษาและป้องกันการแพ้ชนิดรุนแรงแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง พ.ศ. 2560
2. Piomrat K, Chinratapisit S, Trathong S. Anaphylaxis in an emergency department: a 2-year study in a tertiary-care hospital. Asian Pac J Allergy Immunol. 2008;26(2-3):121-8
3. Manuyakorn W, Benjaponpitak S, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Jotikasthira W. Pediatric anaphylaxis: triggers, clinical features, and treatment in a tertiary-care hospital. Asian Pac J Allergy Immunol. 2015;33:281-8
4. Sricharoen P, Sittichanbuncha Y, Wibulpolprasert A, Srabongkosh E, Sawanyawisuth K. What clinical factors are associated with biphasic anaphylaxis in Thai adult patients? Asian Pac J Allergy Immunol. 2015;33:8-13
5. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. J Allergy Clin Immunol. 2020;145:1082-123.

6. Lertnawapan R, Maek-a-nantawat W. Anaphylaxis and biphasic phase in Thailand: 4-year observation. *Allergol Int.* 2011;60:283-9
7. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *Ann Emerg Med* 2006; 47:373-80.
8. Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(31-32):528-34.
9. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:217-23 e2.
10. Lee S, Peterson A, Lohse CM, Hess EP, Campbell RL. Further Evaluation of Factors That May Predict Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017:1295-1301.
11. Lertnawapan R, Maek-a-nantawat W. Anaphylaxis and biphasic phase in Thailand: 4-year observation. *Allergol Int.* 2011;60: 283-9.
12. Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, et al. Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:312-6.
13. Poachanukoon O, Paopairochanakorn C. Incidence of anaphylaxis in the emergency department: a 1-year study in a university hospital. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2006;24(2-3):111-6.

Risk factor associated with protracted anaphylaxis in pediatric patients, Chiangrai prachanukroh regional hospital

Araya Tipsungnoen, Nunthana Siripipattanamongkol

Department of Pediatrics, Chiangrai Prachanukroh Regional Hospital

Background: Protracted anaphylaxis is an allergic reaction that lasts hours to days without completely resolution of symptoms. There are less studies about factors associated with protracted anaphylaxis

Objective: To find the associated risk factors of protracted anaphylaxis, incidence, allergen exposure, clinical manifestation of protracted anaphylaxis

Methods: This retrospective cohort study included pediatric patients diagnosed with anaphylaxis, aged 0-15 years, in Chiangrai Prachanukroh regional hospital, during Aug 2014 to July 2020. Patients' medical history and treatment were collected from electronic medical record

Results: Among 135 anaphylactic patients, rate of protracted anaphylaxis is 14.81%. Median age is 9 years old and most patients are male (54.07%). Risk factors associated with protracted anaphylaxis is time to adrenaline from the symptom onset more than 90 minutes (OR 5.76, 95%CI 1.05-31.51, p-value 0.043). Most common allergen exposures are food (50.37%), unknown allergen (28.15%) and insects bite (16.30%). Most patients present with itchy (78.52%), urticaria (71.85%) and dyspnea (55.56%).

Conclusion: Pediatric patient who was diagnosed with anaphylaxis take risk to develop protracted anaphylaxis if delay adrenaline injection over 90 minutes. The incidence of protracted anaphylaxis was found 14.81% and important allergen was food especially shrimp. Clinical manifestation was described as previous studies.

Keyword: Anaphylaxis, Protracted anaphylaxis, Adrenaline, Allergen

การศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจวัด ระดับแฟคเตอร์ 8 ด้วยวิธี One Stage Clot Based Assay และ Chromogenic Substrate Assay ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ

มนัสวี ปราบพาล, อภิญญา สุเรียงฤทธิ์, คารินทร์ ขอโสคติกุล

บทคัดย่อ

โรคฮีโมฟีเลียเอ (Hemophilia A) เกิดจากการขาดแฟคเตอร์แปด (Factor VIII) ซึ่งเป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือด การตรวจวัดระดับแฟคเตอร์แปด โดยวิธี chromogenic substrate assay (CSA) เป็นการวัดปริมาณความเข้มของสีที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาของสารตั้งต้น ซึ่งจะแปรผันตรงกับระดับแฟคเตอร์แปด การศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบวิธีการตรวจวัดระดับแฟคเตอร์แปด โดยวิธี one stage clot based Assay (OSA) ซึ่งเป็นวิธีการตรวจวัดในงานประจำทางห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยา กับวิธี CSA เพื่อพิจารณานำมาใช้เป็นวิธีการตรวจติดตามระดับแฟคเตอร์แปดในผู้ป่วยที่ได้รับแฟคเตอร์ชนิดเข้มข้น โดยใช้ตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ ก่อนและหลังได้รับการฉีดแฟคเตอร์ จำนวน 18 ราย แบ่งเป็น plasma-derived factor VII (pdFVIII) 17 ราย และ Emicizumab 1 ราย ผลการทดลองพบว่า ค่าที่ตรวจวัดได้ทั้งก่อนและหลังจากได้รับ pdFVIII ของทั้งสองวิธีมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value} < 0.0001$) นั่นคือ ผู้ป่วยที่ได้รับ pdFVIII สามารถใช้การตรวจวัดระดับแฟคเตอร์แปดได้ทั้งสองวิธี แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยา Emicizumab มีค่าระดับแฟคเตอร์แปดต่ำกว่า lower detection limit ในทั้ง 2 วิธี ดังนั้นการตรวจวัดระดับแฟคเตอร์ทั้ง OSA และ CSA สามารถนำมาใช้ติดตามระดับแฟคเตอร์แปดในพลาสมาผู้ป่วยที่ได้รับ pdFVIII ได้อย่างถูกต้องแม่นยำ แต่ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่ได้รับยา Emicizumab ในขณะที่การตรวจวัดระดับสารต้านแฟคเตอร์แปด (Factor VIII inhibitor assay) ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอที่มีสารต้านที่ได้รับยา Emicizumab มีความเหมาะสมกว่าการตรวจวัดระดับสารต้านแฟคเตอร์แปดโดยตรง แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

คำสำคัญ : ฮีโมฟีเลีย, แฟคเตอร์แปด, One Stage clot based assay ,Chromogenic Substrate Assay

1. บทนำ

โรคฮีโมฟีเลียเอ (Hemophilia A) หรือโรคเลือดออกไหลไม่หยุด หรือโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดแบบยีนด้อยบนโครโมโซมเพศ X (X-linked recessive) อุบัติการณ์ของโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยเท่ากับ 1 : 13,000 ถึง 1:20,000⁽¹⁾ ฮีโมฟีเลียเอเกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่เรียกว่าแฟกเตอร์แปด (FVIII) แบ่งความรุนแรงของโรคเป็น 3 ระดับ คือ รุนแรงมาก ปานกลาง และน้อย แปรตามระดับของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด การรักษาคือการเพิ่มระดับแฟกเตอร์แปดในเลือดให้สูงถึงระดับที่ทำให้เลือดหยุดไหล (hemostatic level) โดยการให้แฟกเตอร์ทดแทนชนิดเข้มข้น (replacement therapy) ปัจจุบันการรักษาด้วยแฟกเตอร์เข้มข้นมีหลายชนิด คือชนิดที่มีค่าครึ่งชีวิตของแฟกเตอร์แบบมาตรฐาน (Standard half-life) ได้แก่ plasma-derived factor VII (pdFVIII) และ recombinant activated factor VII (rFVIIa) และชนิดที่มีค่าครึ่งชีวิตของแฟกเตอร์แบบยาวนาน (Extended half-life) ซึ่งโดยทั่วไป ผู้ป่วยจะต้องได้รับการฉีดแฟกเตอร์เป็นประจำทุกๆ 2-3 วัน เพื่อเป็นการป้องกันมิให้มีภาวะเลือดออกง่าย⁽²⁾ แต่ในปัจจุบันการวิจัยและพัฒนาที่มีความก้าวหน้ามากขึ้น จึงทำให้มีผลิตภัณฑ์แฟกเตอร์เข้มข้นชนิดใหม่ ที่ชื่อว่า Emicizumab (Hemibra®) ซึ่งเป็นแอนติบอดีชนิด bispecific humanized สามารถทดแทนปัจจัยการแข็งตัวของเลือดตามธรรมชาติที่ขาดหายไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยจะสามารถคงระดับอยู่ภายในร่างกายได้นานหลายสัปดาห์ และฉีดได้เพียงหนึ่งแทน ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น จากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า การตรวจวัดระดับของแฟกเตอร์แปด และสารต้านแฟกเตอร์แปดในผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด Emicizumab โดยวิธี One-Stage Clot Based Assay (OSA) นั้น มีข้อจำกัดในการตรวจวัด คือ การมีสารรบกวนปฏิกิริยา (interference) หรือการมีภาวะ Lupus anticoagulant ของผู้ป่วย⁽³⁾ ทำให้ไม่สามารถตรวจวัดด้วยวิธีปกติได้ จึงต้องใช้การตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธี Chromogenic Substrate Assay (CSA) ซึ่งมีรายงานว่ามีความเหมาะสมในการตรวจวัดระดับ

แฟกเตอร์แปด ในผลิตภัณฑ์แฟกเตอร์เข้มข้นชนิด extended half-life และ rFVIIa มากกว่าวิธี OSA โดยมีความแม่นยำและค่าระดับแฟกเตอร์แปดมีความสัมพันธ์กับประวัติการได้รับแฟกเตอร์ของผู้ป่วย⁽⁴⁾ ดังนั้นผู้วิจัยจึงนำวิธี CSA มาใช้ในการตรวจวัดเพื่อลดข้อจำกัดจากวิธีปกติ เพื่อให้ค่าระดับของแฟกเตอร์มีความสอดคล้องกับแฟกเตอร์ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา Emicizumab ดังนั้นการศึกษานี้จึงเป็นการเปรียบเทียบผลการตรวจวัดระดับของแฟกเตอร์แปด ด้วยวิธี OSA เทียบกับวิธี CSA จากตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อเป็นประโยชน์ในการพิจารณาใช้ตรวจวัดระดับแฟกเตอร์แปดในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอที่ต้องได้รับยา Emicizumab ต่อไปในอนาคต

2. วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการตรวจวัดระดับแฟกเตอร์แปด จากตัวอย่างพลาสมาในสารกันเลือดแข็งชนิด 3.2% Sodium citrate ที่เก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ทั้งก่อนและหลังได้รับ pdFVIII (Hemofil M®) 17 ราย และ Emicizumab (Hemibra®) 1 ราย โดยตรวจสอบสารต้านแฟกเตอร์แปดในผู้ป่วยรายที่ได้รับยา Emicizumab ร่วมด้วย วิธีการตรวจวัดทำทั้ง 2 วิธี ได้แก่ one-stage clot based assay ด้วยน้ำยา Factor VIII deficiency ,activated partial Thromboplastin time (aPTT reagent) Owren's Veronal Buffer (OVB) และ CaCl₂ (Siemens,Italy) และวิธี chromogenic substrate assay ด้วยน้ำยา Factor X Reagent, Factor IXa Reagent, Substrate Reagent , Substrate buffer (Siemens,Italy) โดยใช้เครื่องตรวจวิเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด Sysmex CS1600 (Siemens,Italy)

3. วิธีการวิจัย

ทำ calibration curve โดยใช้ Standard Human Plasma และทำการตรวจวัดสารควบคุมคุณภาพ ได้แก่ Normal Control (Control N) และ Pathology Control (Control P)

3.1 One-stage clot-based assay (OSA)

เตรียมละลายน้ำยา activated partial Thromboplastin time (aPTT reagent), Factor VIII deficiency, Owren's Veronal Buffer (OVB), CaCl_2 ตรวจวัดระดับของตัวอย่างควบคุมคุณภาพ Control Normal และ Control Pathology ให้ค่าอยู่ในช่วงที่กำหนด จากนั้นนำพลาสมาผู้ป่วยมาตรวจวิเคราะห์ต่อในลำดับถัดไป หากค่าที่ตรวจวัดได้ต่ำกว่า lower detection limit ของน้ำยา จะรายงานค่าเป็น <0.3 เปอร์เซ็นต์

3.2 Chromogenic Substrate assay (CSA)

เตรียมละลายน้ำยา Factor X Reagent, Factor IXa Reagent, Substrate Reagent, Substrate buffer (Stopping buffer) ตรวจวัดระดับของตัวอย่างควบคุมคุณภาพ Control Normal และ Control Pathology ให้ค่าอยู่ในช่วงที่กำหนด จากนั้นนำพลาสมาผู้ป่วยมาตรวจวิเคราะห์ต่อในลำดับถัดไป หากค่าที่ตรวจวัดได้ต่ำกว่า lower detection limit ของน้ำยา จะรายงานค่าเป็น <1.5 เปอร์เซ็นต์

ค่าที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์จะถูกนำมาคำนวณเป็นค่า Mean $\pm$ SD สถิติที่ใช้ในการประเมิน ได้แก่ correlation, simple linear regression โดยโปรแกรม GraphPadprism 8 วิเคราะห์ method comparison โดย Bland and Altman Analysis ด้วยโปรแกรม MedCalc software

4. ผลการศึกษาวิจัย

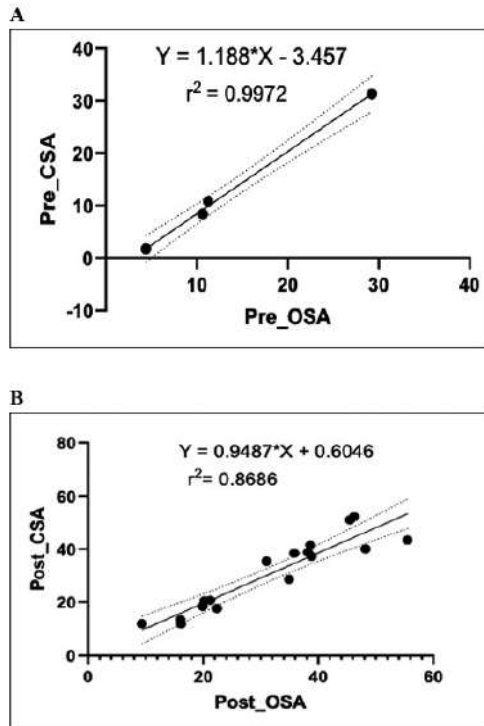
จากผลการตรวจวิเคราะห์ในพลาสมาผู้ป่วยทั้งหมด 18 ราย พบว่าก่อนได้รับการฉีดแฟกเตอร์ ค่าระดับของแฟกเตอร์แปด ส่วนใหญ่จะมีค่าต่ำกว่า lower detection limit ของน้ำยาจากทั้งสองวิธี ซึ่งหลังจากได้รับการฉีดแฟกเตอร์ ระดับของแฟกเตอร์แปดจะมีค่าเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 1) แต่สังเกตว่า ผู้ป่วยรายที่ 1 ที่ได้รับยา Emicizumab ค่าระดับแฟกเตอร์แปดจะต่ำกว่า lower detection limit ทั้ง 2 วิธี หมายความว่าทั้งวิธี OSA และ CSA ไม่สามารถใช้ตรวจติดตามเพื่อวัดระดับของแฟกเตอร์แปดในพลาสมาของผู้ป่วยที่ได้รับยา Emicizumab ได้ ซึ่งมีความสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ ค่าการตรวจวัดทั้งหมดที่ไม่ใช่ค่า lower detection limit จะถูกนำไปเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของทั้งสองวิธีต่อไป

เมื่อทำการเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของทั้งสองวิธี พบว่าค่าที่ตรวจวัดได้ทั้งก่อนและหลังจากได้รับ pdFVIII ของทั้งสองวิธีมีความสัมพันธ์กัน (P -value < 0.0001) หมายความว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ pdFVIII สามารถใช้การตรวจวัดระดับแฟกเตอร์แปดได้ทั้งสองวิธี (รูปที่ 1) จากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Bland and Altman Difference plot พบว่าก่อนและหลังได้รับ pdFVIII มีค่า mean difference เท่ากับ 0.9 และ 1.0 หมายความว่า ระดับแฟกเตอร์แปด ก่อนและหลังที่ตรวจวัดได้จากวิธี OSA มีค่าสูงกว่าจาก CSA อยู่ 0.9 เปอร์เซ็นต์ และ 1 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ (รูปที่ 2)

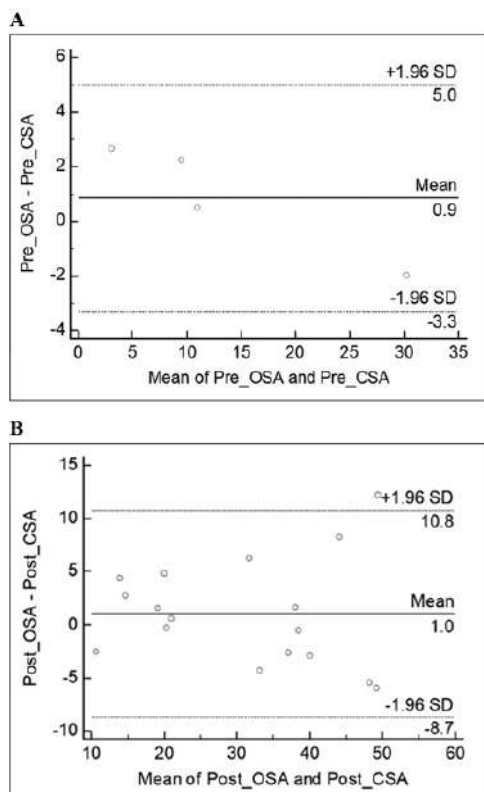
ตารางที่ 1 ค่าระดับแฟกเตอร์แปดในพลาสมาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ก่อนและหลังได้รับยา Emicizumab (รายที่ 1) และ pdFVIII (รายที่ 2-18)

รายที่	วิธี OSA Mean (%) $\pm$ SD		วิธี CSA Mean (%) $\pm$ SD	
	Pre-	Post-	Pre-	Post-
1	<0.3	<0.3	<1.5	<1.5
2	<0.3	38.85 $\pm$ 2.47	<1.5	37.25 $\pm$ 5.73
3	<0.3	46.20 $\pm$ 7.92	<1.5	52.15 $\pm$ 8.56
4	<0.3	38.60 $\pm$ 5.37	<1.5	41.50 $\pm$ 2.97
5	<0.3	9.35 $\pm$ 1.48	<1.5	11.90 $\pm$ 2.40
6	<0.3	31.00 $\pm$ 1.56	<1.5	35.35 $\pm$ 1.91
7	<0.3	45.50 $\pm$ 0.85	<1.5	50.95 $\pm$ 3.18
8	0.6 $\pm$ 0.42	19.90 $\pm$ 0.00	<1.5	18.40 $\pm$ 2.26
9	0.4 $\pm$ 0.28	16.05 $\pm$ 0.49	<1.5	13.35 $\pm$ 0.92
10	<0.3	22.40 $\pm$ 0.00	<1.5	17.6 $\pm$ 0.99
11	0.5 $\pm$ 0.35	16.15 $\pm$ 0.07	<1.5	11.80 $\pm$ 0.14
12	0.9 $\pm$ 0.64	20.20 $\pm$ 0.99	<1.5	20.55 $\pm$ 2.90
13	4.40 $\pm$ 0.14	55.50 $\pm$ 0.28	1.75 $\pm$ 0.21	43.35 $\pm$ 0.78
14	3.55 $\pm$ 0.21	21.25 $\pm$ 3.32	<1.5	20.70 $\pm$ 0.85
15	2.3 $\pm$ 0.28	38.2 $\pm$ 0.28	<1.5	38.75 $\pm$ 5.02
16	11.25 $\pm$ 2.62	35.80 $\pm$ 9.33	10.75 $\pm$ 0.78	38.45 $\pm$ 17.32
17	29.25 $\pm$ 2.62	48.20 $\pm$ 5.66	31.25 $\pm$ 2.33	40.00 $\pm$ 3.54
18	10.65 $\pm$ 0.49	34.90 $\pm$ 0.99	8.40 $\pm$ 0.14	28.65 $\pm$ 0.49

รูปที่ 1 กราฟเปรียบเทียบระดับแฟกเตอร์แปด ก่อน (A) และ หลัง (B) ได้รับ pdFVIII โดยวิธี OSA และ CSA



รูปที่ 2 กราฟเปรียบเทียบระดับ Factor VIII ก่อน (A) และหลัง (B) ได้รับ pdFVIII โดยวิธี OSA และ CSA



ในส่วนของผู้ป่วยรายที่ 1 ที่ได้รับยา Emicizumab ที่พบว่าทั้ง 2 วิธีให้ค่าที่ต่ำกว่า lower detection limit นั้น เมื่อทำการตรวจวิเคราะห์สารต้านแฟกเตอร์แปด (Factor VIII Inhibitor) ด้วยวิธี One Stage Bethesda Assay (OSBA) และ Chromogenic Bethesda Assay (CBA) พบว่าวิธี OSBA ไม่สามารถตรวจวัดสารต้านแฟกเตอร์แปดได้ แต่วิธี CBA ตรวจวัดได้ค่า เท่ากับ 3.5 CBU นั่นคือ ผู้ป่วยที่ได้รับ Emicizumab รายนี้ ตรวจพบสารต้านแฟกเตอร์แปด เท่ากับ 3.5 CBU แต่ไม่สามารถตรวจวัดระดับแฟกเตอร์แปดด้วยวิธี OSBA ได้

5. บทวิจารณ์

จากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า วิธี CSA มีความเหมาะสมในการตรวจวัดระดับแฟกเตอร์แปด ในผลิตภัณฑ์แฟกเตอร์เข้มข้นชนิด extended half-life และ rFVIIIa แต่วิธีนี้ยังไม่สามารถนำมาใช้ในงานประจำทางห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยาได้ เนื่องจากข้อจำกัดด้านระยะเวลาการเก็บรักษาน้ำยาและด้านต้นทุนของน้ำยาที่มีราคาค่อนข้างสูงกว่าวิธี OSA ที่เป็นวิธีการตรวจวัดที่นิยมใช้กัน จึงทำให้ CSA เหมาะกับงานวิจัยมากกว่า ซึ่งจากการศึกษาวิจัยของ Cid AR *et al.* ได้เปรียบเทียบระดับแฟกเตอร์แปดจากการตรวจวัดตัวอย่างของผู้ป่วยทั้ง 163 ราย ด้วยวิธี OSA และ CSA พบว่า ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงน้อยจำนวน 32 คน มีผลการตรวจจากทั้งสองวิธีให้ค่าไม่สอดคล้องกัน ส่วนผู้ป่วยอีก 24 คน มีผลการตรวจจากวิธี OSA ให้ค่าสูงกว่าวิธี CSA และมีผู้ป่วย 8 คน ที่พบว่า วิธี CSA ให้ค่าสูงกว่าวิธี OSA⁽⁶⁾ ซึ่งความไม่สอดคล้องกันของทั้งสองวิธีนี้ได้รับการศึกษาอย่างต่อเนื่อง โดยจากงานวิจัยของ Akkaya E. *et al.* ได้สรุปไว้ว่า หากระดับแฟกเตอร์แปดของผู้ป่วยมีค่าน้อยกว่า 40 เปอร์เซ็นต์ จะส่งผลให้การตรวจวัดด้วยวิธี OSA ให้ค่าสูงกว่าวิธี CSA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและหากระดับแฟกเตอร์แปดของผู้ป่วยมีค่าน้อยกว่า 10 เปอร์เซ็นต์ จะทำให้การตรวจวัดด้วยวิธี CSA ไม่สามารถออกค่าได้เนื่องจากเป็น lower detection limit⁽⁷⁾ ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองที่ได้ พบว่า วิธี OSA จะให้ค่าสูงกว่า CSA

แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังได้รับการฉีด pdFVIII ดังนั้นการตรวจวัดระดับแฟกเตอร์ทั้ง OSA และ CSA สามารถนำมาใช้ติดตามระดับแฟกเตอร์แปรในพลาสมาผู้ป่วยที่ได้รับ pdFVIII ได้อย่างถูกต้องแม่นยำ แต่ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่ได้รับยา Emicizumab นอกจากนี้มีรายงานวิจัยของ Amiral J. *et al.* ได้เปรียบเทียบผลการตรวจวัดระดับแฟกเตอร์แปรในผู้ป่วยที่ได้รับยา Emicizumab พบว่าวิธี OSA ให้ค่าสูงกว่าวิธี CSA⁽⁸⁾ ซึ่งแตกต่างจากผลการทดลองที่ได้ คือ ตัวอย่างพลาสมาจากผู้ป่วยที่ได้รับยา Emicizumab เมื่อตรวจวัดด้วยวิธี OSA พบว่าให้ค่าเกินช่วงกราฟมาตรฐาน ในขณะที่วิธี CSA ไม่สามารถรายงานค่าได้ทั้งก่อนและหลังได้รับแฟกเตอร์ ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยของ Nogami *et al.* ที่พบว่าวิธี OSA ให้ค่า overestimated เช่นเดียวกัน⁽⁹⁾ ดังนั้นผู้วิจัยจึงทดลองตรวจวิเคราะห์เพิ่มเติมด้วยการตรวจหาสารต้านแฟกเตอร์แปร (Factor VIII inhibitor) ด้วยวิธี OSBA และ CBA แทนการตรวจแฟกเตอร์แปรโดยตรง พบว่าวิธี CBA สามารถรายงานค่าสารต้านแฟกเตอร์แปรได้ อาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Emicizumab ควรใช้การวัดระดับสารต้านแฟกเตอร์แปรด้วยวิธี CBA เพื่อใช้ติดตามและประเมินการให้การรักษาของผู้ป่วย จึงจะมีความเหมาะสมกว่าการตรวจวัดระดับแฟกเตอร์แปรโดยตรง

6. กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนน้ำยา FVIII Chromogenic Substrate assay จาก บริษัท Med-one ขอขอบคุณผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอที่เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ และทุนวิจัยกลุ่มขับเคลื่อนการวิจัย Special Task Force for Activating Research (STAR) ปีที่ 1/2563

7. บรรณานุกรม

1. อ่ำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์,บรรณาธิการ, โรคฮีโมฟีเลีย การรักษาและการป้องกัน.พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ:ศูนย์ฝึกอบรมนานาชาติโรคเลือดออกง่าย-กรุงเทพ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล,2549
2. คารินทร์ ซอโสตถิกุล,บรรณาธิการ, เอกวัฒน์ สุวันทโรจน์,รองบรรณาธิการ, สารสัมพันธ์ผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย.ฉบับที่ 1:มูลนิธิโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียแห่งประเทศไทย, 2558
3. Novembrino C, Boscolo Anzoletti M, Mancuso ME, Shinohara S, Peyvandi F. Evaluation of an automated chromogenic assay for Factor VIII clotting activity measurement in patients affected by haemophilia A. *Haemophilia*. 2019;25:521-526.
4. Adcock DM, Strandberg K, Shima M, Marlar RA. Advantages, disadvantages and optimization of one-stage and chromogenic factor activity assays in haemophilia A and B. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:621-629.
5. Rosén S. Assay of factor VIII:C with a chromogenic substrate. *Scand J Haematol Suppl*. 1984;40:139-45.
6. Cid AR, Calabuig M, Cortina V, et al. One-stage and chromogenic FVIII:C assay discrepancy in mild haemophilia A and the relationship with the mutation and bleeding phenotype. *Haemophilia*. 2008; 14:1049-54
7. Akkaya E, Hatiboglu S, Koc B, Genc S, Unuvar A, Karaman S, Omer B, Karakas Z, Zulfikar B. Evaluation of Chromogenic Factor VIII Assay Compared with One-Stage Clotting Assay. *Clin Lab*. 2020 Oct 1;66(10).
8. Amiral J, Haubry K, Skrzypczak L, Cornuejols I, Dunois C. ISTH Melbourne: FVIII chromogenic assay and variant method for measuring emicizumab and FVIII inhibitor antibodies in human plasma.

[Internet] Hyphen BioMed, NEUVILLE SUR OISE, France; 2019. [cited 2019 July 6-10]. Available from: https://www.coachrom.com/fileadmin/news_import/Amiral_et_al._ISTH_2019_FVIII_chromogenic_assay_and_variant_method_for_measuring_emicizumab_and_.pdf

9. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1383-1390.

Comparative Study between One Stage Clot Based assay and Chromogenic Substrate Assay for Monitoring Factor VIII Activity in Hemophilia A Patients

Manussavee Prapphal, Aphinya Suroengrit, Darintr Sosothikul

*Department of Pediatrics Hematology and Oncology, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University*

Abstract

Hemophilia A is caused by a genetic deficiency in clotting factor VIII (FVIII). FVIII activity can be measured by the one-stage clotting assay (OSA). OSA is still the most widely used, but some limitations are led to misdiagnosis. Therefore, the chromogenic substrate assay (CSA) which is used to measure a color intensity produced, is directly proportional to the amount of FXa, subsequently turned to the FVIII activity. This study aimed to compare the FVIII levels between OSA and CSA methods in patient's plasma, before and after FVIII therapy (N=18). 17 patients for plasma-derived factor VII (pdFVIII) therapy and 1 patient for Emicizumab therapy were recruited in this study. We reported the FVIII levels, both before and after pdFVIII therapy, from two methods significantly correlated (P-value < 0.0001). Briefly, both methods were a suitable for follow-up the FVIII level in pdFVIII plasma, but Emicizumab plasma showed the lower detection limit in both methods that were related to previous reports. In case of hemophilia A patient with inhibitor who treated with Emicizumab, Factor VIII inhibitors were determined by using a special chromogenic Bethesda assay (CBA) method. We suggest the Emicizumab therapy's patient should be used FVIII inhibitor by CBA for a follow-up method.

Keyword : Hemophilia A, Factor VIII, One Stage clot-based assay, Chromogenic Substrate Assay

Impacts of food allergy on pediatric quality of life

Panipak Temboonnark

*Division of Allergy Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics,
Queen Sirikit National Institute of Child Health*

Abstract

Food allergy has become a significant global health issue particularly in pediatric populations. A number of recent studies have reported that food allergy dramatically reduced quality of life in affected children and their caregivers. This article aims to discuss impacts of food hypersensitivity on childhood quality of life including potentially life-threatening experiences, malnutritional status and psychological concerns. Finally, this study demonstrated the effective management to prevent mortality and promote children's quality of life in terms of patient education and food allergen immunotherapy.

Food allergy is defined by the National Institute of Allergy and Infectious Disease expert panel as an adverse health effect arising from a specific immune response that occurs reproducibly on exposure to a given food⁽¹⁾ Food allergy has been categorized as immunoglobulin E (IgE)-mediated, non-IgE-mediated, and mixed IgE- and non-IgE-mediated reactions.^(1, 2) IgE-mediated reactions are represented by an immediate onset of symptoms generally within 2 hours after ingestion of or exposure to the culprit food. Clinical manifestations typically involve the skin, gastrointestinal tract, and respiratory tract.^(2, 3) Whereas, non-IgE-mediated reactions include food-protein induced enterocolitis syndrome (FPIES), food protein-induced enterocolitis, proctocolitis, and enteropathy syndromes.^(2, 3) Non-IgE-mediate reactions cause abnormal gastrointestinal conditions such as vomiting, abdominal pain, diarrhea, bloody stool, and failure to thrive.⁽³⁾ Mixed IgE- and non-IgE-mediated reactions can cause atopic dermatitis, a chronic relapsing inflammatory skin disease⁽⁴⁾ and eosinophilic gastrointestinal disease which

presented with dysphagia, abdominal pain and gastrointestinal bleeding, mostly associated with blood eosinophilia.^(2, 3)

Up to now, food allergy has become a significant global health concern. The prevalence of food allergy is up to 10% of the population.⁽⁵⁾ In the past decades, food allergy appears to continue to increase in the past decades.^(1, 5, 6) The cause for an increase in food allergy is still inconclusive.⁽⁵⁾ Base on a US cross-sectional survey among children under 18 years of age from 1997 through 2007, the rate of reported food allergy increased significantly from 3.9% to 18% ($p<0.01$).⁽⁶⁾ Likewise, a 10-year period study in China that utilized oral food challenge for diagnosing infants with food allergy presented that the prevalence of food allergy increased from 3.5% to 7.7% ($p=0.17$).⁽⁷⁾ In Thailand, Lao-araya and colleagues demonstrated the prevalence of IgE-mediated food allergy among preschool children in northern Thailand was more than 11.1% (95% confidence interval: 0.41-2.98%).⁽⁸⁾

Food allergy is more slightly common in childhood than adulthood. It has been approximated to affect 6 to 8% of children, compared with 2 to

5% of adults.⁽⁵⁾ Food allergy commonly starts within 2 years of age and it is mostly outgrown before adolescent years.^(1, 5, 9) A population-based study in Melbourne showed that more than 10% of 1-year-old infants had positive results for oral food challenge in at least one of the common allergenic foods of infancy.⁽¹⁰⁾ The major food allergens in the pediatric population are milk, egg, soy, and wheat.⁽²⁾ These kinds of food are primary ingredients for general complementary food. Children with food allergy greatly suffer not only from food avoidance, but from allergic reactions as well. Interestingly, some studies revealed that food allergy provides greater negative impacts on pediatric quality of life than other chronic diseases. Recent studies demonstrated children with peanut allergy have a poorer quality of life than ones with diabetes mellitus.^(11, 12) Additionally, Primeau and colleagues found that children with peanut allergy have more deterioration in amounts and quality of daily activities than children with rheumatologic diseases.⁽¹³⁾ Moreover, patients with multiple food allergies tend to have poor quality of life. According to the survey of 253 parents of food-allergic children, children with more than two food allergies had significant lower quality of life scores compared with those with one or two food allergies.⁽¹⁴⁾

As mention previously, food allergy impairs quality of life in many manners. This essay will discuss impacts of food allergy on pediatric quality of life and clinical management to improve quality of life.

Impacts of food allergy on quality of life

This present article will focus on 3 aspects including potentially life-threatening experiences, malnutritional status and psychological problems.

The first aspect is life-threatening issues. Some children with food allergy might be suffered from life-threatening events including anaphylaxis and food-protein induced enterocolitis syndrome (FPIES). Anaphylaxis is the most severe manifestation of IgE-mediated reactions. The onset of symptoms abruptly develops into life-threatening symptoms, for instance

respiratory distress, abdominal cramping and loss of consciousness.^(1, 15) The limitation of expressive language skills in young children and the absence of cutaneous manifestation in some pediatric patients makes diagnosis of anaphylaxis markedly challenging, which could lead to mortality.⁽¹⁶⁾ The rate of fatal reaction as a result of food anaphylaxis is 1 in 800,000 per year in children.⁽¹⁷⁾ Another life-threatening food allergic reaction is FPIES, a severe manifestation of non-IgE-mediated reactions characterized by severe protracted vomiting, diarrhea and lethargy.^(1, 18) FPIES typically happens in an infancy period and classically resolves before 6 years of age, thus adult population is not likely to be affected by this reaction⁽¹⁸⁾. Considering FPIES typically occurs in young infants, the patients will be vulnerable to severe dehydration and hypotension.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Secondly, food allergy could contribute to malnutrition in children, since most common allergenic foods, including cow's milk, hen's egg, soy, and wheat, are significant portions of children's diet providing essential nutrients.⁽²⁾ The study of the British Dietetic Association revealed that children with food allergies in UK are more underweight than the general population.⁽²¹⁾ The most common nutritional disorders in children with food allergy are failure to thrive, micronutrient deficiencies and feeding difficulties.⁽²²⁾ Children particularly with multiple food allergies have to avoid many types of food.⁽²³⁾ Some of them eat the same ingredients almost every meal which leads to inadequate nutritional intake. Moreover, most parents are afraid to introduce new food to their vulnerable kids because of concern about allergic reactions. Dietary restriction can lead to a shortage of micronutrients, particularly calcium and vitamin D.⁽²¹⁾ Noimark and colleagues reported a child presented with hypocalcemic seizure and rickets as a result of prolonged breastfeeding, poor weaning, and inadequate dietary supplementation.⁽²⁴⁾ Furthermore, some children who have extreme food avoidance are likely to suffer from kwashiorkor, characterized by extremity swelling in a person suffering from

severe hypoalbuminemia.^(25, 26) Additionally, the presence of peripheral edema concealing growth failure obscured the clinical features that cause a delay in receiving proper management.⁽²⁵⁾

Last but not least, children with food allergy may suffer from psychologic problems. Food allergy diagnosis requires children to be aware of their environments at school, sporting events, family parties, and even in their own home⁽²³⁾. Most of them have to prepare their allergen-free food for eating outside their home and miss social activities. For these reasons could make them feel singled out and different from friends. These circumstances can result in social discrimination and bullying issue.^(1, 23, 27, 28) Shemesh and colleagues demonstrated that 31.5% of the children with food allergy had a history of being bullied, including threats with foods, mainly by their classmates.⁽²⁹⁾ Moreover, some children with IgE-mediated food allergy are likely to encounter life-threatening allergic reactions including respiratory distress, severe abdominal cramping or hypotension. The affected children could be admitted to an intensive care unit for a while and some of them might undergo many invasive procedures such as taking blood samples, drug injections, urinary catheter retaining and even endotracheal intubation. These terrible events could cause post-traumatic stress disorder to the kids.⁽³⁰⁾

Clinical managements in food allergy

Though strict avoidance of allergenic food is believed to be the most certain way to prevent any allergic reactions, it is particularly difficult to follow and also has chances of accidental exposure and nutritional deficiency.^(31, 32) Currently, there are many interventions which were proposed for preventing mortality and promoting quality of life. This section will discuss about patient education and immunotherapy.

Patient education is a key factor for treatments of food allergy in all immunological mechanisms.⁽³²⁾ Physicians should identify specific types of allergenic food by taking medical histories, investigations including

specific IgE, food-allergen skin tests and/or oral food challenge, a gold standard in the diagnosis of food allergy.⁽³³⁾ Then the parents should be informed about a kind of allergenic food and the possibility of cross-reactivities to other food. Caregivers should have basic knowledge about food component and carefully read the food labels before allowing their children to eat. Furthermore, if their children have an accidental exposure to culprit food, parents will know how to deal with it. This is especially important in the case that children develop anaphylaxis. Caregivers must be educated that anaphylaxis may present anywhere with wide range of severity, from urticaria to cardiopulmonary collapse. Thus, parents are supposed to immediately inject adrenaline to their children when an early sign of anaphylaxis appears.⁽³⁴⁾ Evidently, an accurate diagnosis and clear recommendations make patients and families have better qualities of life.⁽³⁵⁾

Immunotherapy (IT) is an effective treatment for IgE-mediated food allergy. The aims of IT are preventing anaphylaxis and eventually developing tolerance to allergenic food. Generally, most protocols of immunotherapy involve giving gradually increasing amounts of specific food allergen under medical supervision with the goal of developing desensitization and oral tolerance.^(36, 37) Studies have been done on several types of food IT including subcutaneous, sublingual, oral and epicutaneous routes.^(37, 38) Subcutaneous immunotherapy showed the effectiveness for desensitization in patients with peanut allergy. Unfortunately, it provides major side effects including repeated systemic reactions in most patients. Therefore, subcutaneous immunotherapy has hardly been used in a current clinical practice.^(39, 40) Sublingual immunotherapy is found to be safer than oral immunotherapy (OIT) but recent studies showed that it is less efficacious than the oral route.^(41, 42) Currently, OIT is a promising treatment because it has been the best-studied approach.⁽³⁸⁾ Several studies demonstrated that OIT can result in significant desensitization in most patients.^(37, 41, 43-45) Presently, OIT has been

effectively used for various allergenic foods including cow's milk, hen's egg, peanut, and wheat.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ While epicutaneous immunotherapy, the latest method, is presented as an alternative to OIT.⁽³⁸⁾ Recent clinical trials revealed that the epicutaneous route produced high safety and tolerability particular for peanut allergy.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ However, it has been required ongoing studies for longer-term effectiveness.

In conclusion, food allergy has influences over children's lives in many aspects, including the risk of life-threatening experiences, malnutrition, and psychological problems. Two major clinical managements are patient education and immunotherapy. Improving quality of life in children with food allergy requires patient education and cooperation among care givers and pediatric allergists. Immunotherapy is a promising intervention for preventing severe allergic reactions and inducing tolerance to food allergens.

References

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutrition research (New York, NY)*. 2011;31:61-75.
2. Mehta H, Groetch M, Wang J. Growth and nutritional concerns in children with food allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2013;13:275-9.
3. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129:906-20.
4. Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN allergy*. 2014;2014:354250.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133:291-307; quiz 8.
6. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009;124:1549-55.
7. Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2010;52:820-4.
8. Lao-araya M, Trakultivakorn M. Prevalence of food allergy among preschool children in northern Thailand. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2012;54:238-43.
9. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2016;4:196-203; quiz 4.
10. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127:668-76.e1-2.
11. Flokstra-de Blok BM, van der Velde JL, Vlieg-Boerstra BJ, et al. Health-related quality of life of food allergic patients measured with generic and disease-specific questionnaires. *Allergy*. 2010;65:1031-8.
12. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2003;14:378-82.
13. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000;30:1135-43.
14. Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2001;87:461-4.

15. Lange L. Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy. *Allergo journal international*. 2014;23:252-60.
16. Wang J, Sampson HA. Food anaphylaxis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2007;37:651-60.
17. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2017;5:1169-78.
18. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134:382-9.
19. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139:1111-26.e4.
20. Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019;57:261-71.
21. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2014;27:227-35.
22. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29:689-704.
23. Walkner M, Warren C, Gupta RS. Quality of Life in Food Allergy Patients and Their Families. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62:1453-61.
24. Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(2):188-95.
25. Liu T, Howard RM, Mancini AJ, et al. Kwashiorkor in the United States: fad diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. *Archives of dermatology*. 2001;137:630-6.
26. Alvares M, Kao L, Mittal V, Wu A, Clark A, Bird JA. Misdiagnosed food allergy resulting in severe malnutrition in an infant. *Pediatrics*. 2013;132:e229-32.
27. Springston EE, Smith B, Shulruff J, Pongracic J, Holl J, Gupta RS. Variations in quality of life among caregivers of food allergic children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;105:287-94.
28. Lieberman JA, Sicherer SH. Quality of life in food allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2011;11:236-42.
29. Shemesh E, Annunziato RA, Ambrose MA, et al. Child and parental reports of bullying in a consecutive sample of children with food allergy. *Pediatrics*. 2013;131:e10-7.
30. Kelsay K. Psychological aspects of food allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2003;3:41-6.
31. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-25.
32. Costa C, Coimbra A, Vítor A, Aguiar R, Ferreira AL, Todo-Bom A. Food allergy-From food avoidance to active treatment. *Scandinavian journal of immunology*. 2020;91:e12824.
33. Eigenmann PA. Do we still need oral food challenges for the diagnosis of food allergy? *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29:239-42.

34. Wright BL, Walkner M, Vickery BP, Gupta RS. Clinical Management of Food Allergy. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62:1409-24.
35. Gillespie CA, Woodgate RL, Chalmers KI, Watson WT. "Living with risk": mothering a child with food-induced anaphylaxis. *Journal of pediatric nursing*. 2007;22:30-42.
36. Wai CYY, Leung NYH, Leung PSC, Chu KH. Immunotherapy of Food Allergy: a Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019;57:55-73.
37. Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137:973-82.
38. Kim EH, Burks AW. Food allergy immunotherapy: Oral immunotherapy and epicutaneous immunotherapy. *Allergy*. 2020;75:1337-46.
39. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1992;90:256-62.
40. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;99 (Pt 1):744-51.
41. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(2):448-55, 55.e1-5.
42. Chin SJ, Vickery BP, Kulis MD, et al. Sublingual versus oral immunotherapy for peanut-allergic children: a retrospective comparison. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132:476-8.e2.
43. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62:1261-9.
44. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133:468-75.
45. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *The New England journal of medicine*. 2012;367:233-43.
46. Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Nadeau KC, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019;143:651-61.e9.
47. Anvari S, Anagnostou K. The Nuts and Bolts of Food Immunotherapy: The Future of Food Allergy. *Children (Basel, Switzerland)*. 2018;5(4).
48. Pacharn P, Vichyanond P. Immunotherapy for IgE-mediated wheat allergy. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017;13:2462-6.
49. Fleischer DM, Greenhawt M, Sussman G, Bégin P, Nowak-Węgrzyn A, Petroni D, et al. Effect of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Ingestion Among Children With Peanut Allergy: The PEPITES Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321:946-55.
50. Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, Leung DY, Lindblad RW, Dawson P, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139:1242-52.e9.
51. Wang J, Sampson HA. Safety and efficacy of epicutaneous immunotherapy for food allergy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29:341-9.

ผลกระทบของการแพ้อาหารต่อคุณภาพชีวิตของเด็ก

พญ.ภัค เต็มบุญนาท

การแพ้อาหารเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของทุกประเทศทั่วโลกโดยเฉพาะในประชากรเด็ก งานวิจัยพบว่า การแพ้อาหารส่งผลกระทบอย่างมากต่อคุณภาพชีวิตของเด็กและผู้เลี้ยงดู บทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการนำเสนอและอภิปรายผลกระทบของการแพ้อาหารต่อคุณภาพชีวิตของเด็กในด้านการดูแลสุขภาพภาวะทุพโภชนาการ และปัญหาสุขภาพจิต รวมถึงวิธีการดูแลรักษาที่มีประสิทธิภาพ ซึ่งประกอบด้วย การให้ความรู้กับผู้ป่วยในการหลีกเลี่ยงอาหารที่แพ้และการปฏิบัติตัวเมื่อเกิดอาการแพ้ และการรักษาการแพ้อาหารด้วยวิธีการปรับภูมิคุ้มกัน (food allergen immunotherapy) เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

หน่วยภูมิแพ้ ภูมิคุ้มกันและโรคหอบหืด กลุ่มงานกุมารเวชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ผลการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ชนิดลิมโฟบลาสต์ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

ลักขิกา เสรณียานนท์ ,ศรัณญา สุวรรณสิงห์

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์มากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (Acute lymphoblastic leukemia) ร้อยละ 60-75 ซึ่งโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์มีการรักษาตามแนวทางของ Thai Pediatric Oncology Group National protocol (ThaiPOG)

วัตถุประสงค์ : ศึกษาอัตราการรอดชีวิตต่อปีของผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ 1 มกราคม 2556-1 มกราคม 2562 รวมถึง อัตราโรคสงบ อัตราการเป็นกลับ และถึงภาวะแทรกซ้อนหลังได้รับการรักษาตาม ThaiPOG protocol ปี 2008 เป็นต้นไป

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบพรรณนา ผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์

ผลการศึกษา : 1st year survival, 3rd year survival และ 5th year survival อยู่ที่ 92.30% , 83.33% และ 66.67% ตามลำดับ ส่วนอัตราโรคสงบ Standard risk 90.91% High risk 81.82% และ Very high risk 100 % และอัตราการเป็นกลับซ้ำ Standard risk 13.64% High risk 81.82% และ Very high risk ไม่พบการเป็นกลับซ้ำ ภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดคือ Febrile neutropenia

สรุป : การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ รักษาตามแนวทางของ Thai POG protocol พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าของประเทศไทยเล็กน้อย ในช่วงแรก แต่เท่าๆ กันในโอกาสรอดชีวิตที่ 5 ปีและ อัตราการเป็นกลับซ้ำที่ไม่แตกต่าง เมื่อเปรียบเทียบกับโอกาสรอดชีวิตของโรงพยาบาลอื่นๆ ในประเทศไทย เพื่อการรักษาผู้ป่วยที่ดีขึ้นจึงคิดว่าควรมีการจัดทำแนวทางการดูแล febrile neutropenia ที่เป็นแนวปฏิบัติของสถาบันเพิ่มเติม รวมทั้งติดตามผลการรักษาต่อเนื่องต่อไป

หลักการและเหตุผล (rational)

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์มากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยเด็กมะเร็งโดยพบเป็นสัดส่วนประมาณร้อยละ 30 ซึ่งพบเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติก (Acute lymphoblastic leukemia) ร้อยละ 70 โดยพบว่ามีโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปี, 3 ปี และ 5 ปี เป็นร้อยละ 83.9, 70.1 และ 64.9 ตามลำดับ (surapon wiangnon et al. 2013 : 2215-2220) ซึ่งในปัจจุบันมีการพัฒนาแนวทางการรักษา ผู้ป่วยจึงมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้นและสามารถหายได้

สำหรับการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติกในประเทศไทยมีการใช้สูตรยาเคมีบำบัดแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน ต่อมาชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทยได้มีการจัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติกขึ้นเป็นมาตรฐานเดียวกันทั้งประเทศ (Thai POG protocol) ซึ่งโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ได้นำแนวทางการรักษานี้มาใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติกเช่นกัน เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 ซึ่ง ThaiPOG protocol ได้มีการปรับปรุงและเปลี่ยนแปลงแนวทางการให้ยาเคมีบำบัดเป็นระยะ

เพื่อที่จะศึกษาอัตราการรอดชีวิตต่อปีของผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติกที่เข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ 1 มกราคม 2556-1 มกราคม 2562 รวมไปถึงโรคสงบ การกลับเป็นโรคซ้ำและการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา โดยนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์เปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีวิตและอัตราการเป็นกลับซ้ำกับผลการรักษาของโรงพยาบาลอื่นๆ ที่มีการใช้ ThaiPOG protocol เหมือนกัน และนำผลการศึกษามาช่วยในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนและนำมาปรับแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติกในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิตต่อปี ของผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติกที่เข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ 1 มกราคม 2556 - 1 มกราคม 2562 รวมถึงอัตราโรคสงบและอัตราการเป็นกลับซ้ำของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติกหลังได้รับการรักษาตาม ThaiPOG protocol
2. เพื่อศึกษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติก

วิธีการศึกษา

1. รูปแบบการวิจัย (study design)

เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบพรรณนา (Descriptive study) และรูปแบบการเก็บข้อมูลเป็น Retrospective cohort study

2. ประชากรที่ศึกษา (study population)

ผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติก (Acute lymphoblastic leukemia) ที่เข้ารับการรักษโดยใช้ Thai Pediatric Oncology Group National protocol (ThaiPOG) ปี 2008 เป็นต้นไป ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 1 มกราคม พ.ศ. 2562

เกณฑ์รับเข้าในการศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติกเข้ารับการรักษโดยใช้ ThaiPOG ปี 2008 เป็นต้นไป ที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 1 มกราคม พ.ศ. 2562

เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่เป็นโรคกลับซ้ำของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติก ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง เช่น โรคหัวใจ โรคปอดเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่

โรงพยาบาลอื่นมาก่อน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่ครบตาม ThaiPOG protocol

3. การเก็บข้อมูล

เก็บข้อมูลจากบันทึกทางการแพทย์ของผู้ป่วยเด็ก โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ ทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ โดยจัดทำแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลที่ประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐานของประชากรทางคลินิก อาการแสดงทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โรคแทรกซ้อน จนกระทั่งระยะเวลาที่โรคสงบ โรคกลับเป็นซ้ำ และเสียชีวิต โดยแพทย์ที่บันทึกไว้ในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล

คำจำกัดความ

Febrile neutropenia (ภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ) คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil <500 cell/mm³ หรือ $<1,000$ cell/mm³ แต่คาดว่าจะลดลงถึงระดับ <500 cell/mm³ ภายใน 48 ชั่วโมง ร่วมกับการมีอุณหภูมิร่างกายตั้งแต่ ≥ 38.3 องศาเซลเซียสขึ้นไป หรือ ≥ 38.0 องศาเซลเซียสขึ้นไปเป็นเวลานานกว่า 1 ชั่วโมง

Central nervous system involvement (อาการทางระบบประสาท) ประกอบด้วย CNS 1: น้ำเลี้ยงไขสันหลังไม่มีตัวอ่อนเม็ดเลือดขาวใน cytopsin CNS-2: น้ำเลี้ยงไขสันหลังมีตัวอ่อนเม็ดเลือดขาวใน cytopsin และเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 5 เซลล์ CNS-3: น้ำเลี้ยงไขสันหลังมีตัวอ่อนเม็ดเลือดขาวใน cytopsin และเม็ดเลือดขาวมากกว่า 5 เซลล์ รวมไปถึงอาการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท เช่น การมองเห็นผิดปกติ เป็นต้น

Steroid pretreatment (การได้รับสเตียรอยด์ก่อนการรักษา) ได้รับสเตียรอยด์มากกว่า 24 ชั่วโมง ในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนการวินิจฉัย (ไม่รวมถึงสเตียรอยด์ชนิดสูดดม)

Bone marrow involvement แบ่งเป็น M1 น้อยกว่าร้อยละ 5 ของ lymphoblastic ,M2 ร้อยละ 5 ถึง 25 ของ lymphoblastic และ M3 มากกว่าร้อยละ 25 ของ lymphoblastic

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

งานวิจัยนี้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์เลขที่เมื่อวันที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2562

สถิติวิเคราะห์

ข้อมูลที่ได้รวบรวม จะนำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics) ประกอบด้วย ร้อยละ (Percentage) และวิเคราะห์การรอดชีพโดย (Survival analysis) โดยใช้ Graph Kaplan-Meier curve

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ที่ได้รับการรักษาโดยใช้ ThaiPOG protocol ที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 1 มกราคม พ.ศ. 2562 เก็บรวบรวมข้อมูลได้ทั้งหมด 46 คน แต่ 11 คนไม่เข้าเกณฑ์เนื่องจากข้อมูลไม่สมบูรณ์ จึงมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์นำมาศึกษาได้ 35 คน พบว่าเมื่อแบ่งตามความเสี่ยงมี กลุ่ม Standard risk 22 คน (62.86%) กลุ่ม High risk 11 คน (31.43%) กลุ่ม Very high risk 2 คน (5.71%) เป็นเพศชายมากกว่า จำนวน 20 คน (57.14%) โดยส่วนมากอยู่ในช่วงอายุ 1-9 ปี 27 คน (77.14%) อาการนำก่อนการวินิจฉัยมักมาด้วยอาการซีดและไข้เป็นอาการนำมากที่สุดเป็น 27 คน (77.14%) และ 25 คน (71.43%) ตามลำดับ ปริมาณเม็ดเลือดขาวแรกรับวินิจฉัย (WBC) อยู่ในช่วง 10,000-50,000 cell/cu.mm มากที่สุด 15 คน (42.86%) จากผู้ป่วยทั้งหมดตรวจพบว่าเป็น immunophenotype ชนิด B cell เป็นส่วนมาก 32 คน (91.43%) มี CNS involvement 1 คน (2.86%) และได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนได้รับการรักษา 4 คน (11.43%) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะประชากรของผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์

Characteristic	N(%)	Standard risk N(%)	High risk N(%)	Very high risk N(%)
Total of patients	35(100.00)	22(62.86)	11(31.43)	2(5.71)
Gender				
Male	20(57.14)	14(63.64)	5(45.45)	1(50.00)
Female	15(42.86)	8(36.36)	6(54.55)	1(50.00)
Age at diagnosis (years)				
<1	1(2.86)	0	0	1(50.00)
1-9	27(77.14)	20(90.91)	7(63.64)	0
>10	7(20.00)	2(9.09)	4(36.36)	1(50.00)
Symptom				
Fever	25(71.43)	18(81.82)	7(63.64)	0
Pallor	27(77.14)	17(77.27)	10(90.91)	0
Bleed	12(34.29)	7(31.82)	4(36.36)	1(50.00)
Hepatomegaly	9(25.71)	6(27.27)	3(27.27)	0
Splenomegaly	2(5.71)	0	2(18.18)	0
Hepatosplenomegaly	12(34.29)	8(36.36)	3(27.27)	1(50.00)
Bone pain	4(11.43)	4(18.18)	0	0
Initial white blood cell (/ul)				
<10,000	11(31.43)	9(40.91)	1(9.09)	1(50)
10-50,000	15(42.86)	12(54.55)	3(27.27)	0
>50,000	5(14.29)	1(4.55)	4(36.36)	0
>100,000	4(11.43)	0	3(27.27)	1(50.00)
Immunophenotype				
B cell	32(91.43)	21(95.45)	9(81.82)	2(100)
T cell	2(5.71)	0	2(18.18)	0
CNS involvement	1(2.86)	0	0	1(50)
Steroid pretreatment	4(11.43)	2(9.09)	1(9.09)	1(50.00)

ตารางที่ 2 ผลการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์

Outcome	N(%)	Standard risk N(%)	High risk N(%)	Very high risk N(%)
Remission	31(88.57)	20(90.91)	9(81.82)	2(100)
Relapsed	9(25.71)	3(13.64)	6(54.55)	0
Bone marrow involvement	10(28.57)	4(18.18)	6(54.55)	0
Central nervous system involvement	4(11.43)	2(9.09)	2(9.09)	0
Bone marrow and Central nervous system involvement	3(8.57)	1(4.55)	2(18.18)	0
Death	10(28.57)	2(9.09)	7(63.64)	1(50.00)
First year survival	24(92.30)	16(72.72)	7(77.78)	1(50.00)
Thrid year survival	12(83.33)	9(72.16)	3(42.80)	0
Fifth year survival	3(66.67)	2(71.26)	1(20.00)	0

ตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์

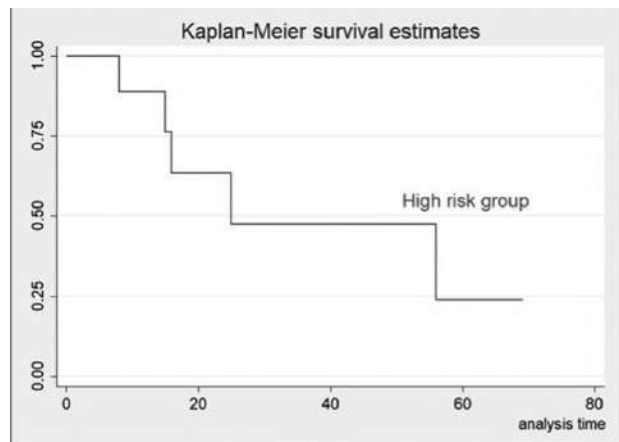
Complication	N(%)	Standard risk N(%)	High risk N(%)	Very high risk N(%)
Bleeding	12(34.29)	7(31.82)	4(36.36)	1(50.00)
Tumor lysis syndrome	5(14.29)	1(4.55)	3(27.27)	1(50.00)
Hyperleukocytosis with exchange	2(5.71)	0	1(9.09)	1(50.00)
Febrile neutropenia	35(100)	22(100)	11(100)	2(100)
Pneumonia	17(48.57)	8(36.36)	7(63.64)	2(100)
Febrile urinary tract infection	5(14.29)	1(4.55)	3(27.27)	1(50.00)
Fungemia	7(20.00)	3(13.64)	4(36.36)	0
Acute respiratory distress syndrome	1(2.86)	0	1(9.09)	0
Mucositis	15(42.86)	7(31.82)	7(63.64)	1(50.00)
Gastrointestinal disturbance	11(31.43)	5(22.73)	4(36.36)	2(100)
Transfusion reaction	14(40.00)	8(36.36)	5(45.45)	1(50.00)
Hepatitis	9(25.71)	6(27.27)	3(27.27)	0

ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดคือ Febrile neutropenia โดยพบในผู้ป่วยทุกคน (100%) ซึ่งการติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือ Pneumonia 17 คน (48.57%) โดยมีภาวะแทรกซ้อนที่มาจากการรักษาที่พบบ่อยสองอันดับแรกคือ Mucositis และ Transfusion reaction เป็นจำนวน 15 คน (42.86%) และ 14 คน (40.00%) ตามลำดับ

ผลการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์พบว่า มีภาวะโรคสงบ (Remission) 31 คน (88.57%) เกิดโรคกลับซ้ำของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ 9 คน (25.71%) พบว่าเป็น Bone marrow involvement มากที่สุด 10 คน (28.57%) และไม่พบผู้ป่วยที่มี Testicular involvement และมีผู้เสียชีวิตทั้งหมด 10 คน (28.57%) โดยคิดเป็น 1st year survival , 3rd year survival และ 5th year survival อยู่ที่ 92.30%, 83.33% และ 66.67% ตามลำดับ (ตารางที่ 2) และจัดทำ Survival analysis และทำออกมาเป็น Kaplan-Meier survival graph โดยพบว่าในกลุ่ม Standard risk มีการเสียชีวิตในช่วงแรกเป็นส่วนมากในช่วง induction หลังจากนั้นพบว่าอาการคงที่ลักษณะ graph จึงไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง ส่วนใน High risk group มีอัตราการรอดชีวิตที่ลดลงทุกปีดัง Graph ที่แสดง และ Very high risk group นั้นมีผู้ป่วยเพียง 2 คน โดยคนแรกเสียชีวิต

ส่วนอีกคนได้รับการวินิจฉัยและรักษายังไม่ครบหนึ่งปีจึงไม่ได้จัดแสดงเป็น graph

Graph แสดง Kaplan-Meier survival estimates ของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ High risk group



อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลผลการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จากผลการศึกษา ดังที่แสดงไปพบว่ามีผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิงอยู่ที่ 57.14% ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาข้อมูลจากอุบัติการณ์โรคมะเร็งในประเทศไทย พบว่าเป็นเพศชายมากกว่า และเป็นช่วงอายุ 1-9 ปีมากที่สุด (surapon wiangnon et al. 2013 : 2215-2220) เมื่อตรวจ immunophenotype พบว่าเป็น B cell มากกว่าเช่นเดียวกับข้อมูลจากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ (Walaithip Bunyatisa. 2019:12-28) นอกจากนี้พบเม็ดเลือดขาวส่วนมากอยู่ในช่วง 10,000-50,000 cu/mm. ซึ่งก็สอดคล้องกับการที่มีผู้ป่วยส่วนมากถูกจัดอยู่ในกลุ่ม standard risk

อาการนำที่พบมากที่สุดคือ ชีดและไข้ พบว่า febrile neutropenia เกิดในผู้ป่วยทุกคน คิดเป็น 100% ทั้งเป็นอาการนำ และภาวะแทรกซ้อนที่ตามมาหลังจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จากข้อมูลที่ได้ศึกษาพบว่า ส่วนหลังมักเกิดในช่วง nadir phases คือช่วงที่เม็ดเลือดมีแนวโน้มลดลงต่ำที่สุดในช่วง 7-14 วันหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด มักเกิดในช่วง induction มากที่สุด ดังนั้น

ก็อธิบายได้ว่าภาวะ neutropenia ทำให้ไข้ได้ทั้งยังเพิ่มโอกาสการติดเชื้อได้ง่ายขึ้น ประกอบกับอาการแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัด เช่น mucositis ซึ่งเป็นอาการแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสองในผู้ป่วย ที่สามารถส่งเสริมให้มีการติดเชื้อได้ง่ายขึ้น (Rasmy A.2016) ดังนั้นสองภาวะนี้ควรเฝ้าระวังและมีการดูแลอย่างใกล้ชิดเพื่อเพิ่มโอกาสรอดชีวิตให้กับผู้ป่วย

ส่วนของผลการรักษา พบว่ามีอัตราโรคสงบหลังจากช่วง induction 88.57% ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ Protocol ThaiPOG ALL-01-05. และ ALL-02-05 ที่มีโรคสงบ 95.1% (Panya Seksarn.2015:4609-4614) จากข้อมูลที่ได้ศึกษาพบว่าเกิด Febrile neutropenia นำมาก่อน หลังจากนั้น เมื่อภาวะการติดเชื้อไม่ดีขึ้นจึงทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตตามมา โดยพบสาเหตุที่เสียชีวิตในช่วงแรกหลังจาก induction ดังนี้ ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันรุนแรง (Acute respiratory distress syndrome) และภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (Septic shock)

ในส่วนของอัตราโรคกลับเป็นซ้ำโดยรวมอยู่ที่ 25.71% โดยเฉพาะในกลุ่ม High risk พบว่ามีอัตราโรคกลับเป็นซ้ำที่สูงสุด 54.55% เมื่อเทียบกับกลุ่ม standard risk 13.64% ซึ่งอัตรากลับเป็นซ้ำใกล้เคียงกับข้อมูลผลการรักษาของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ แตกต่างกันที่จากการศึกษานี้พบว่ามี Bone marrow involvement มากที่สุด 28.57% ส่วนโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่จะเป็น CNS involvement มากกว่า (Walaithip Bunyatisa.2019:12-28) นอกจากนี้ยังมีอัตราเสียชีวิตที่สูง โอกาสรอดชีพต่อปีจากการศึกษานี้ 1st year survival ,3rd year survival และ 5th year survival อยู่ที่ 92.30% , 83.33% และ 66.67% ตามลำดับ โดยช่วงแรกมีโอกาสรอดชีวิตที่สูงกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับข้อมูลที่เก็บโดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย โอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปี , 3 ปี และ 5 ปี เป็นร้อยละ 83.9 , 70.1 และ 64.9 ตามลำดับ (Panya Seksarn.2015:4609-4614) ประกอบกับ Kaplan-Meier survival graph ของ High risk group พบว่า มีโอกาสเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้นในทุกปี โดยสามารถอธิบายได้จากจำนวนประชากรที่เข้าในการศึกษามีจำนวน

น้อย และระยะเวลาที่เข้าเพื่อการศึกษาต่างกัน ซึ่งแยกตามความเสี่ยง Standard group พบว่ามีการเสียชีวิตสูงในช่วง induction ตามที่ discussion ไปข้างต้น และหลังจากที่เกิดโรคกลับเป็นซ้ำ เมื่อเก็บข้อมูลพบว่าสาเหตุที่เสียชีวิตช่วงหลังจากเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ คือ ภาวะเลือดออกผิดปกติ เช่น เลือดออกในสมอง เลือดออกในปอด ภาวะไตวาย นอกจากนั้นก็เป็นการติดเชื้อตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่จะควบคุมการติดเชื้อตลอดระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยอาจมีการจัดทำแนวปฏิบัติในสถาบันเรื่องของการรักษา Febrile neutropenia นอกจากนี้ยังมีเรื่องการจัดกลุ่มความเสี่ยงอาจจะมีการจัดกลุ่มที่ต่ำกว่าความเสี่ยงจริงเนื่องจากในบางคนไม่ได้ส่งหรือการตรวจในอดีไม่ได้เอื้ออำนวยในการประเมินทางด้าน cytogenetic จึงมีผลต่อการจัดกลุ่มผู้ป่วย เป็น standard risk เป็นส่วนมาก ซึ่งก็อาจจะได้รับยาเคมีบำบัดที่ไม่เหมาะสม จนเกิดโรคเป็นกลับซ้ำ ส่วนกลุ่ม High risk group เนื่องจากตัวผู้ป่วยในเวลานี้ก็มีโอกาสที่จะเกิดโรคกลับเป็นซ้ำได้มากกว่าตามความเสี่ยงของกลุ่ม High risk เอง ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม Very high risk group มีผู้ป่วยในกลุ่มนี้น้อยมี 2 คน จึงบอกโอกาสการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำที่อาจจะเกิดจริงได้ยาก

สรุปผลการวิจัย

การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในโรงพยาบาลเชิงรายนะชานุเคราะห์รักษาตามแนวทางของ Thai POG protocol พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าของประเทศไทยเล็กน้อยในช่วงแรกแต่เท่าๆ กันในโอกาสการรอดชีวิตที่ 5 ปีและ อัตราการเป็นกลับซ้ำที่ไม่แตกต่าง เมื่อเปรียบเทียบกับอัตรารอดชีวิตของโรงพยาบาลอื่นๆ ในประเทศไทยเพื่อการรักษาผู้ป่วยที่ดีขึ้นจึงคิดว่าควรมีการจัดทำแนวทางการดูแล febrile neutropenia ที่ป็นแนวปฏิบัติของสถาบันเพิ่มเติม รวมทั้งติดตามผลการรักษาต่อเนื่องต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความรู้ความรู้อย่างสูงจากอาจารย์แพทย์หญิงศรัณญา

สุวรรณสิงห์ อาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัย และอาจารย์นายแพทย์ปิติ เพลินชัยวานิช ที่กรุณาให้คำแนะนำปรึกษาตลอดจนปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้

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 Pac J Cancer Prev. 2011;12:2215-20
2. สุรพล เวียงนนท์ , สามารต ภคกษมา, กลีบสไบ สรรพกิจ & และคณะ. 2561. คู่มือแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2561 เพื่อขอเข้ารับบริการสาธารณสุขในระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ . กรุงเทพฯ: สหมิตรพรินติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง.
3. Panya Seksarn, Surapon Wiangnon, Gavivann Veerakul & et al. 2015. Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated Using the Thai National Protocols . Asian pacific journal of cancer prevention 16: 4609-4614.
4. Walaithip Bunyatisa, Bongkot Jaimahasup & Imjai Chitapanarux. 2019. Treatment Outcomes of Acute Lymphoblastic Leukemia in both children and adults using the Thaipog at CMU hospital . มะเร็ง วิวัฒน์ วารสารสมาคมรังสีและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย 25:12-28
5. จักรพันธุ์ ศิริบริรักษ์ & เกษวดี ลาภพระ. 2560. คำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะ febrile neutropenia เปรียบเทียบระหว่างสมาคมโรคมะเร็งและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยและสหรัฐอเมริกา.
6. Rasmy A, Amal A, Fotih S, Selwi W Febrile Neutropenia in Cancer Patient: Epidemiology, Microbiology, Pathophysiology and Management. J Cancer Prev Curr Res.2016;5(3): 00165.

Treatment outcome of acute lymphoblastic leukemia in children in Chiangrai Prachanukroh hospital

Laksika Seraneeyanon, Saranya Suwansigh

Abstract

Background : Acute lymphoblastic leukemia (ALL) has the most incidence in pediatric malignancy 60 – 75 % which Chiangrai Prachanukroh hospital has been using Thai Pediatric Oncology Group National protocol (ThaiPOG) for treatment.

Objective : to study survival years of pediatric ALL using ThaiPOG protocol at Chiangrai Prachanukroh hospital from January 1,2013 to January 1 ,2019 including remission and relapsed rate also complications after treatment by using ThaiPOG protocol 2008 onward.

Method : A Descriptive study of pediatric ALL which using ThaiPOG protocol at Chiangrai Prachanukroh hospital from January 1,2013 to January 1 ,2019.

Result : 1st year survival ,3rd year survival and 5th year survival was 92.30% , 83.33% and 66.67% respectively. Remission rate in Standard risk group 90.91% High risk group 81.82% and Very high risk group 100 %.Relapsed rate in Standard risk group 13.64% High risk group 81.82% and none in Very high risk group. The most common complication was febrile neutropenia

Conclusion : Treatment of ALL in Chiangrai Prachanukroh hospital used Thai POG protocol found that there was slightly higher survival rate in first few years but 5th year survival and relapsed rate was not different compare with other hospital in Thailand. In order to improve outcome, there should have hospital guideline in management febrile neutropenia which is the most common complication in pediatric ALL including continuous monitor outcome of treatment.

VERORAB®

OUR experience, YOUR confidence



VERORAB™, Rabies vaccine for human use, prepared on cell cultures (inactivated).

COMPOSITION. After reconstitution, 1 dose (0.5 ml) contains: Rabies virus*, Wistar Rabies PM/W38 1503-3M strain (inactivated); ≥2.5 IU*** produced on Vero cells. / * quantity measured according to the international standard and the NIH test. PHARMACEUTICAL FORM. Powder and solvent for suspension for injection. INDICATIONS : VERORAB™ is indicated for the prevention of rabies in children and adults. It can be used before and after exposure, as a primary vaccination or as a booster dose. Posology and method of administration: Posology: VERORAB™ can be administered to adults and children, using the same posology. The vaccination schedule should be adapted in accordance with the circumstances of vaccination and the subject's rabies immune status. PRE-EXPOSURE VACCINATION: Three doses of VERORAB™ (0.5 ml) should be administered on D0, D7 and D28 or D21. Booster doses and regular serological tests, to assess the subjects' seroconversion status, are recommended. VERORAB may be given intradermally (0.1 ml dose on day 0, D7 and D21 or D28). POST-EXPOSURE VACCINATION: Post-exposure treatment includes local non-specific treatment of the wound, vaccination and passive immunisation with rabies immunoglobulins. The treatment should be adapted to the nature of the contact or of the wound, the condition of the animal and the patient's rabies vaccination status.

Vaccination of non-immunised subjects (subjects who did not receive pre-exposure vaccination) Intramuscular schedule Five doses of 0.5 mL of VERORAB are administered at D0, D3, D7, D14 and D28. Vaccination must not be discontinued unless made possible by the animal's health status. Rabies immunoglobulins should be administered at D0 concomitantly with the vaccine, in case of WHO category III exposure. For immunodeficient subjects, in the case of WHO Category II exposure rabies immunoglobulins should also be administered concomitantly with the vaccine. Vaccination of subjects already immunized (full pre-exposure vaccination confirmed) If pre-exposure vaccination was performed less than 5 years before (cell culture rabies vaccine); two booster doses are administered at D0 and D3. Rabies immunoglobulins are not necessary. This does not apply to immunodeficient subjects. Post-exposure vaccination via intradermal route: This vaccine is of sufficient potency to allow its safe use in the WHO recommended intradermal post-exposure regimen in countries where relevant national authorities have approved the intradermal route for rabies post-exposure treatment. Non-immunized individuals: The 2-site Intradermal regimen - 222011 known as original Thai Red Cross regimen prescribes 1 injection of 0.1 ml at different sites on D0, D3, D7 and 1 injection at one site on D28 (or D30) and D90 - 22202 known as updated Thai Red Cross regimen prescribes 1 injection of 0.1 mL at 2 sites on D 0, D3, D7, and D28. Fully immunized individuals: 2 injections on D0, D3. This schedule should not apply to immunocompromised patients. Undesirable effects. Minor local reactions: injection-site pain, injection-site erythema, injection-site oedema, injection-site pruritus and injection-site induration. General reactions: moderate fever, shivering, malaise, asthenia, headaches, dizziness, arthralgia, myalgia, gastro-intestinal disorders. (nausea, abdominal pain). Exceptional cases of anaphylactoid reaction, urticaria, rash. The vaccine should be stored in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze. Update as 9/2016

Ref. 1. Stephen Toovey Preventing rabies with the Verorabs vaccine: 1985–2005 Twenty years of clinical experience. Travel Medicine and Infectious Disease (2007) 5, 327–348

ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ รศ 1520/2560

โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา

บริษัท ซาโนฟี่ ปาสเตอร์ จำกัด
87/2 อาคารซีอาร์อี ทาวเวอร์ ชั้น 23 ออลซีเอ็นเอสเพลส
ถนนวิญญู แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทร : 0 2264 9999 โทรสาร : 0 2264 8800

MAT-TH-2000080 (08/2020)

SANOFI PASTEUR 

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 in pre-filled syringe, 21 HEPARINIC INJECTIONS for primary and booster vaccination of infants and toddlers from six weeks of age against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and invasive diseases caused by Haemophilus influenzae type b (Hib). 3. PRECLODING AND METHOD OF ADMINISTRATION: Administer via intramuscular route, preferably the antero-lateral area of the upper thigh and the deltoid muscle in older children (especially from 18 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 (gelatin/hydrolysed, formaldehyde, neomycin, streptomycin and polymyxin B). Hypersensitivity after previous administration of tetanus or a vaccine containing the same components or constituents. Epidemiology of unknown etiology, occurring within 7 days following prior vaccination with pertussis containing vaccine. Pertussis vaccine should not be administered to individuals with uncorroborated neurologic disorder or severe febrile convulsions. Individuals with a history of severe febrile convulsions should be closely followed up as adverse events may occur within 2 to 3 days following vaccination. Individuals with a history of severe febrile convulsions should be closely followed up as adverse events may occur within 2 to 3 days following 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 the acute phase of the disease. 5. SPECIAL PRECAUTIONS: Individuals with a history of severe febrile convulsions should be closely followed up as adverse events may occur within 2 to 3 days following 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 the acute phase of the disease. 6. CHILDS INTERACTIONS: There may be a clinically relevant interference in the antibody response of this vaccine and varicella vaccine and these vaccines should not be administered at the same time. Must not mix with any other vaccines or other medicinal products. 7. PREGNANCY AND LACTATION: Not applicable. Vaccine is not intended for administration to women of child-bearing age. 8. UNDESIRABLE EFFECTS: Very common: anorexia, crying, somnolence, sore throat, injection-site pain, injection-site swelling, irritability, fever (≥ 38.0°C). Common: prolonged crying, diarrhoea, injection-site induration. For uncommon, rare and very rare side effects, see full prescribing information. 9. OVERDOSE: No cases of overdose have been reported. 10. PHARMACODYNAMIC PROPERTIES: Vaccines, Bivalent and viral vaccines combined (ATC CODE: J07CA09) (Version V01-16) For more information, please see full prescribing information.

ข้อมูลวัคซีนนี้เป็นข้อมูลสาธารณะและสามารถเข้าถึงได้
ข้อมูลนี้เป็นข้อมูลสาธารณะ (Version V01-16) สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม กรุณา

SANOFI PASTEUR