

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 ๕๓๒/๒๕๖๓

"โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา"

SPTHIMOJ.20.04.0111 (05/2020)

SANOFI PASTEUR



วารสารกุมารเวชศาสตร์



ที่ปรึกษา	ศ.นพ.สมศักดิ์	โล่ห์เลขา
บรรณาธิการ	ศ.นพ.ยง	ภูววรรณ
ผู้ช่วยบรรณาธิการ	รศ.นพ.ไพโรจน์	โชติวิทยธารากร
กองบรรณาธิการ	ศ.นพ.สุทธิพงษ์	วัชรสินธุ์
	ผศ.พญ.พรรณทิพา	ฉัตรชาติ
	ศ.นพ.ปภิต	วิษยานนท์
	ศ.คลินิก.พญ.วินัดดา	ปิยะศิลป์
	รศ.นพ.สุรเดช	หยังอิง
	นพ.ไพศาล	เลิศฤดีพร
	รศ.พญ.เพ็ญศรี	โค้วสุวรรณ
	ศ.พญ. ประยงค์	เวชวนิชสนอง
	รศ.พญ. ลำดวน	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. เป็นศูนย์กลางข้อมูลและเผยแพร่ความรู้ 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 (สทท)

สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี

ที่ปรึกษา (สทท)

ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงคุณหญิงสุตาสาคร	คุณจินดา
แพทย์หญิงเพทาย	แม่นสุวรรณ
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง ม.ร.ว.จันทรีนิวัตร	เกษมสันต์
แพทย์หญิงสุจิตรา	นิมมานนิตย์
นายแพทย์ชุมพล	วงศ์ประทีป
ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์พงษ์ศักดิ์	วิสุทธิพันธ์
ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์ประพุทธ	ศิริบุญย์
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอุษา	ทิสยากร

ที่ปรึกษา (รทท)

ศาสตราจารย์คลินิกเกียรติคุณนายแพทย์อุรพล	บุญประกอบ
ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์วันชัย	สุวัตรดี
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	ศิริวัฒนชัย
เหรัญญิก	

รองศาสตราจารย์(พิเศษ)นายแพทย์ทวี

โชติพิทยสุนนท์

พัฒนามาตรฐานวิชาชีพ/ประธานฝ่ายกุมารเวชปฏิบัติ

และกรรมการกลาง สทท.

ศาสตราจารย์นายแพทย์ชง	ภู่วรรณ
บรรณาธิการวารสารกุมาร	
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจุไรจิตร์	งามไพบูลย์
ฝ่ายประชาสัมพันธ์	
รองศาสตราจารย์พลตรีหญิงอุฉวีไฉ	สามโกเศศ
ฝ่ายวิชาการ	
รองศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย	สุนทรโลหะนกุล
อศ.สาขากุมารเวชศาสตร์	
ศาสตราจารย์คลินิกแพทย์หญิงศรีศุภลักษณ์	สิงคาลวงมิช
อศ. สาขากุมารเวชศาสตร์เฉพาะทาง/ฝ่ายการศึกษาต่อเนื่อง	
และกรรมการกลาง สทท.	
ศาสตราจารย์นายแพทย์ปภัต	วิชานนท์
ฝ่ายวิเทศสัมพันธ์	
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงลัดดา	เหมาะสม
ฝ่ายวิจัย	
รองศาสตราจารย์นายแพทย์อดิศักดิ์	ผลิตผลการพิมพ์
ฝ่ายกิจกรรมสังคมด้านการป้องกันโรคและอุบัติเหตุ	
รองศาสตราจารย์พันเอกหญิงประไพพิมพ์	ธีรบุปผ์
รองประธานฝ่ายกุมารเวชปฏิบัติ	
ผู้ช่วยศาสตราจารย์พันเอกนายแพทย์ดุสิต	สตาวร
ฝ่ายจริยธรรม และกรรมการกลาง สทท.	
รองศาสตราจารย์พันเอกนายแพทย์วีระชัย	วัฒนวีระเดช
ฝ่าย Website/ฝ่ายจุลสาร	

สารบัญ

หน้า

บทบรรณาธิการ

ถอดบทเรียนการระบาดของโควิด-19

249

ยง ภู่วรวรรณ

บทความพิเศษ

ภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย

254

ชลธิศ ศรีชุมพวง และคารินทร์ ชอโตติกุล

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลลัพธ์ระยะยาวทางพัฒนาการของเด็กที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนในช่วงแรกเกิด

261

และได้รับการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิกาย

สุพิชฌาย์ ธรรมอิสระกุล, อติศรีสุตา เฟื่องฟู, ธนยพร เมฆรุ่งจรัส, สิจา ลีลาทนาพร

ประสิทธิภาพของการเพิ่มความเข้มแสงของเครื่องส่องไฟด้วยหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue

274

ในการรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด

วิวัฒน์ เจริญศิริวัฒน์, ณัฐนันท์ พัทธกัญจน์

การศึกษาเปรียบเทียบการบาดเจ็บของไต ก่อนและหลังการรักษาภาวะช็อกในเด็ก

282

ด้วยสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์

รติมา พันธุ์ไชยศรี, วิสชุด การุญบุญญานันท์, สธนา เสริมศรี

ปัจจัยช่วยพยากรณ์ผลเพาะเชื้อในอุจจาระในผู้ป่วยเด็กอุจจาระร่วงเฉียบพลัน

288

เทพรัตน์ อัจฉิมากุล

ความชุกของภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ของผู้บริจาคโลหิตในโรงพยาบาลตติยภูมิ

296

ในประเทศไทย

ปภาดา ลิมาวงษ์ปรางค์, ศิริพร ผ่องจิตศิริ, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา

ผลลัพธ์ทางสติปัญญาในเด็กที่ได้รับการรักษาตั้งแต่แรก

304

ในผู้ป่วยภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด

ปฎิการ ดิสนีเวทย์

การศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคชนสมาธิสั้น

310

นันท์วดี พรหมบังเกิด, สรินนา อรุณเจริญ, ศรินทร์ญา เทพรักษ์

การศึกษาตำแหน่งของสายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือโดยการใช้อัลตราซาวด์

318

เปรียบเทียบกับการใช้เอกซเรย์

ชาลิสสา ชัมกิตติคุณ, วาติดา จิรสกุลเดช, รัฐวิมลภ โสมะนันท์

Table of contents

	Page
Editorial article	
* Lessons learned from COVID-19 pandemic <i>Yong Poovorawan</i>	249
Special article	
* Methemoglobinemia <i>Chonlatis Srichumpuang and Darintr Sosothikul</i>	254
Original article	
* Long Term Neurodevelopmental Outcomes in Children with Therapeutic Hypothermia for Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) <i>Supitcha Thamissarakul Adidsuda Fuengfoo I, Thanyaporn Mekrunghcharas and Sija Leelathanaporn I</i>	261
* Effectiveness of increasing light intensity with deepblue LED Phototherapy in neonatal jaundice <i>Vipat Chareonsiriwat, Nuttanan Pithakton</i>	274
* Acute kidney injury (AKI) in Pre and post treatment of 0.9% Sodium Chloride solution in pediatric shock in tertiary center <i>Ratima Phanchaisri, Wissaroot Karoonboonyanan, Sadhana Sermsri</i>	282
* Clinical features as predictors of positive stool culture in children with acute diarrhea <i>Theparat Atjimakul</i>	288
* Seroprevalence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection among Blood Donors in a Tertiary Care Hospital in Thailand <i>Pabhada Limawongpranee, Siriporn Phongjitsiri, Jutarat Mekmullica</i>	296
* Intellectual outcome in children with early treated congenital hypothyroidism <i>Pathikan Dissaneevate</i>	304
* Quality of Life of Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder <i>Nanwadee Prombungkird, Sarinna Aruncharoen, Sirinya Thepharak</i>	310
* The assessment of ultrasound confirmation of umbilical venous catheter positioning by thoracoabdominal x-ray in newborns <i>Chalisa Thamkittikun, Vasita Jirasakuldech, Rattawanlop Somanundana, Chanunporn Leekumnerdthai</i>	318

ถอดบทเรียนการระบาดของโควิด-19

ยง ภู่วรรณ

โรคโควิด 19 เป็นโรคอุบัติใหม่ เกิดขึ้นในเมืองอู่ฮั่น มณฑลหูเป่ย์ ประเทศจีน ตั้งแต่ต้นเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 เกิดจากไวรัส SARS-CoV-2 เป็นโคโรนาไวรัสในกลุ่มเบตา ทำให้เกิดอาการทางเดินหายใจและปอดบวมระยะแรกในประเทศจีนมีอัตราการเสียชีวิต 3-5% การระบาดได้แพร่กระจายไปสู่ประเทศต่างๆอย่างรวดเร็วเนื่องจากประชากรส่วนใหญ่เกือบทั้งหมดยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสนี้ เมื่อได้รับเชื้อจึงเกิดการติดเชื้อไม่ว่าจะเป็นผู้ใหญ่หรือเด็ก เพียงแค่ต้นปี พ.ศ. 2563 ก็มีการกระจายของโรคนี้ไปทั่วโลก องค์การอนามัยโลกประกาศเป็นโรคติดต่อที่แพร่กระจายระดับโลก (Pandemic) ในวันที่ 11 มีนาคม พ.ศ. 2562 สำหรับประเทศไทย พบผู้ป่วยรายแรกเป็นหญิงนักท่องเที่ยวชาวจีนเดินทางมาจากเมืองอู่ฮั่นเข้าสู่ประเทศไทยในวันที่ 8 มกราคม พ.ศ. 2563 และพบผู้ป่วยชาวไทยคนแรกเป็นพนักงานขับรถแท็กซี่รับผู้โดยสารชาวต่างชาติ ในวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2563 หลังจากนั้นก็พบโรคนี้ได้ทั่วไปในจำนวนเล็กน้อยจนเกิดการระบาดใหญ่ในเดือนมีนาคมถึงเดือนเมษายนที่ถือว่าเป็นการระบาดระลอกแรกเริ่มต้นจากสถานบันเทิงที่ทองหล่อและสนามมวย หลังจากนั้นมีการควบคุม ปิดบ้านปิดเมือง รมรณรงค์เว้นระยะห่าง จดกิจกรรม ทำงานที่บ้าน สามารถควบคุมโรคได้เป็นอย่างดี จนกระทั่งมีการระบาดในระลอกที่ 2 โดยเริ่มต้นจากแรงงานต่างด้าวที่ตลาดกลางกุ้ง จังหวัดสมุทรสาคร หลังจากนั้นก็มีการระบาดเรื่อยมา จนถึงปัจจุบันมีการระบาดเป็นระลอกรวมทั้งสิ้น 6 ระลอก โดยที่มีการเปลี่ยนสายพันธุ์มาโดยตลอดตั้งแต่สายพันธุ์เดิม คือสายพันธุ์อู่ฮั่นหรือสายพันธุ์ S และ

ในปลายปีการระบาดที่สมุทรสาคร ก็เปลี่ยนเป็นสายพันธุ์ G หลังจากนั้นก็มีการระบาดของสายพันธุ์แอลฟาเดลต้า และในต้นปี 2565 มีการระบาดของสายพันธุ์โอมิครอนและแบ่งเป็นสายพันธุ์ย่อยเรื่อยมาจนถึงปัจจุบันก็ยังเป็นสายพันธุ์โอมิครอน อัตราการเสียชีวิตในประเทศไทย จากเริ่มแรกในรอบแรกจะอยู่ที่ประมาณ 1% หลังจากนั้นก็ลดลงเรื่อยมาจนถึงปัจจุบันเดือนธันวาคม พ.ศ. 2565 ประเมินการเสียชีวิตน่าจะอยู่ที่หนึ่งในพันหรือ 0.1% หรือน้อยกว่า แสดงให้เห็นว่าความรุนแรงของโรคมีแนวโน้มลดลงมาโดยตลอด ทั้งนี้เป็นเพราะ ปัจจัยทางด้านไวรัสที่มีการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรม รวมทั้งประชากรส่วนใหญ่มีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นจากการได้รับวัคซีน และการติดเชื้อเป็นจำนวนมาก จึงทำให้สามารถปรับตัวที่จะต่อต้านความรุนแรงของโรคได้

เป็นเวลาร่วม 3 ปีของการระบาดโรคอุบัติใหม่ มีการเปลี่ยนแปลงการดำเนินชีวิตเป็นวิถีชีวิตใหม่ (New normal) และจะเปลี่ยนเป็นวิถีชีวิตปกติต่อไป (Next normal) ในช่วง 3 ปีที่ผ่านมาเรามีบทเรียนจำนวนมากต่อการระบาดของโรคอุบัติใหม่ที่ร้ายแรงที่สุดในรอบ 100 ปี บทเรียนที่ผ่านมา ถ้าทำความเข้าใจจะสามารถที่จะใช้ความรู้ต่าง ๆ มาพัฒนาในการดูแลสุขภาพของคนไทยรวมทั้งแผนระยะยาวในการป้องกันโรคโดยเฉพาะโรคอุบัติใหม่

การระบาดของโรคอุบัติใหม่

จำเป็นต้องอาศัยองค์ความรู้มาใช้ในการแก้ปัญหา

เมื่อเกิดการระบาดของโรคที่ไม่รู้จักมาก่อน ทุกคนจึงมีความรู้เท่ากัน จำเป็นที่จะต้องหาความรู้ สร้าง

องค์ความรู้ เพื่อมาใช้ให้เกิดประโยชน์ในการควบคุมดูแล ป้องกันและการรักษาโรค สิ่งสำคัญที่สุดจะต้องมีการสร้างองค์ความรู้ด้วยงานวิจัยอย่างรวดเร็ว เพื่อนำความรู้นั้นมาแก้ปัญหา สามปีที่ผ่านมาการสร้างองค์ความรู้ต่อโรคอุบัติใหม่ โควิด-19 ในประเทศไทยเกิดขึ้นค่อนข้างช้า ตัวอย่างเช่นเรื่องการรักษา มีการพูดถึงยารักษาโรค ไม่ว่าจะเป็นฟ้าทะลายโจร favipiravir ที่ใช้กันมากในประเทศไทย แต่การศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ถูกต้องตามกฎหมาย โดยมีการรักษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้ยาหลอก และมีขนาดกลุ่มตัวอย่างให้เพียงพอ โดยเป็น randomized control trial (RCT) ยังไม่มีการประกาศใช้อย่างเป็นทางการ และเมื่อมีการประกาศใช้ มีผู้ต้องการทำการศึกษา โดยมีกลุ่มควบคุมที่เป็นยาหลอกมาเปรียบเทียบ คณะกรรมการจริยธรรม อ้างว่ามีการใช้ยาเป็นมาตรฐานแล้วไม่สามารถที่จะใช้ยาหลอกได้ ทั้งๆ ที่ยาที่ประกาศให้ใช้ ยังไม่มีผลการศึกษาวิจัยรองรับ และองค์การอนามัยโลกเองก็ไม่ได้ยอมรับ หรือแม้กระทั่งประเทศญี่ปุ่น ที่เป็นประเทศผู้ผลิตยา ก็ไม่ได้ยอมรับการใช้ favipiravir จนกระทั่งผ่านไป 3 ปี ก็ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น RCT แบบสมบูรณ์และมีกลุ่มตัวอย่างมากพอ ว่าการรักษาด้วยฟ้าทะลายโจร หรือยาที่ใช้อยู่ในประเทศไทย favipiravir ได้ผลจริงหรือไม่ คู่กับการลงทุนหรือไม่ ซึ่งเป็นที่น่าเสียดายอย่างยิ่ง

การวินิจฉัยโรคอุบัติใหม่สามารถพัฒนาขึ้นได้พร้อมกัน ด้วยหลักการทางชีวโมเลกุล เมื่อทราบรหัสพันธุกรรมของไวรัสหลังจากที่ทางจีนได้เผยแพร่ ในการพัฒนาการตรวจด้วย RT-PCR หรือ Real-time RT-PCR แต่ที่ผ่านมากลับพบว่า ประเทศไทยมีการตรวจทางชีวโมเลกุลเป็นจำนวนมาก แต่ส่วนใหญ่กลับใช้น้ำยาที่สั่งซื้อมาจากต่างประเทศ หรือที่เรียกว่าชุดตรวจสำเร็จรูปนั่นเอง การขาดการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ทั้งที่สามารถทำได้ในประเทศไทย ขาดผู้ที่จะขยายผลิตภัณฑ์ให้ได้มาตรฐานในการตรวจสอบ เพื่อการวินิจฉัยโรค และเป็นสิ่งที่ควรผลิตได้ในประเทศไทยเพื่อลดค่าใช้จ่าย ที่ลงทุนไปอย่างมากมาย เป็นบทเรียนที่จะต้องมีการ

พัฒนาอย่างต่อเนื่องจนถึงในรูปแบบของการตรวจสำเร็จรูป การพัฒนาในชุดตรวจชนิด antigen test kit (ATK) ก็ควรเกิดขึ้นได้ในประเทศไทย เราใช้ชุดตรวจดังกล่าวเป็นจำนวนมาก ส่วนใหญ่เป็นการนำเข้ามาจากต่างประเทศ ศักยภาพของประเทศไทยสามารถทำได้ ดังนั้นในภาวะปกติหรือระยะต่อไปควรมีการพัฒนา ต่อยอดถึงการใช้ได้จริงในโรคต่าง ๆ และเมื่อเกิดโรคอุบัติใหม่ก็พร้อมที่จะเข้าไปพัฒนาได้ทันที

ปัญหาอุปสรรคที่สำคัญในเรื่องการสร้างองค์ความรู้ ประเทศไทยไม่ได้ขาดเงินทอง เพราะมีการใช้เงินกับโรคโควิด-19 เป็นจำนวนหลายแสนล้าน แต่การผันเงินเข้ามาสู่ระบบวิจัย เป็นจำนวนน้อย และประเทศไทยก็ไม่ได้ขาดแคลนเครื่องมือในการพัฒนา แต่สิ่งที่สำคัญที่สุดคือ การขาดบุคลากรที่มีความสามารถ การประสานงานร่วมกัน ในการต่อสู้กับโรคอุบัติใหม่ จำเป็นต้องใช้หลายศาสตร์วิชาเข้ามาร่วมมือกัน เป็นการต่อจิ๊กซอว์จากรูปเล็กให้เป็นรูปใหญ่ที่สมบูรณ์ แต่ที่ผ่านมาการวิจัยยังเป็นกลุ่มเล็กตามความสนใจ ขาดการประสานงานให้เกิดงานวิจัยขนาดใหญ่ ถึงแม้ว่าจะมีการพัฒนาวัคซีนหลายรูปแบบในประเทศไทย ความรวดเร็วในการพัฒนาจึงเป็นสิ่งสำคัญ การศึกษาวิจัยทางด้านวัคซีนถ้าทำตั้งแต่ต้นน้ำจากห้องปฏิบัติการ จะเห็นว่าใน 3 ปีที่ผ่านมา ยังสามารถก้าวขึ้นไปได้แค่เพียงระยะที่ 1 ในการทดลองในมนุษย์เท่านั้น ส่วนวัคซีนที่ทำในระยะที่ 2 ขององค์การเภสัชกรรม การพัฒนาในระยะแรกไม่ได้เกิดขึ้นในประเทศไทย เมื่อเวลาผ่านไป 3 ปี การศึกษาวิจัยในมนุษย์ก็จะเริ่มยากขึ้นเพราะประชากรส่วนใหญ่มีภูมิคุ้มกันแล้ว ไม่ว่าจะเป็นจากวัคซีนที่ได้รับหรือการติดเชื้อ กล่าวได้ว่าผู้ใหญ่ประมาณมากกว่าร้อยละ 95 มีภูมิคุ้มกันแล้ว การจะหาผู้ที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันมาทำการศึกษาวิจัยจะเริ่มยากขึ้น การศึกษาวิจัยในระยะที่ 3 จะต้องมีการปรับเปลี่ยนอย่างมาก จะเปรียบเทียบกับยาหลอกคงทำไม่ได้ และกระบวนการต่าง ๆ ก็จะเป็นไปได้ช้ายิ่งขึ้นทำให้ไม่แน่ใจว่าในปี พ.ศ. 2566 เราจะมีวัคซีนที่ผลิตในประเทศไทยได้ใช้หรือไม่

ในภาวะปกติการสร้างประชาคมวิจัยให้เข้มแข็งถึงแม้ว่าการศึกษาวิจัย ในรูปของวิทยาศาสตร์พื้นฐานก็จำเป็นต้องสนับสนุนเพื่อพัฒนาบุคลากรทางด้านวิจัยรองรับในภาวะฉุกเฉิน และขณะเดียวกันการร่วมมือประสานงานจากสาขาวิชาต่าง ๆ มีความจำเป็นอย่างยิ่ง และผลงานที่เกิดขึ้นจะต้องมีการส่งต่อ นำไปขยาย เพื่อเข้าสู่ภาคการผลิตและการวิจัยอย่างเป็นระบบเพื่อที่จะได้เอามาใช้ได้จริง

หลังการระบาดของโรคโควิด-19 หลายคนมีความเชื่อมั่นว่า วัคซีนป้องกันโรคจะสามารถทำให้การระบาดของโรคยุติลงได้ เมื่อเกิดภูมิคุ้มกันหมู่ (herd immunity) จากวัคซีนหรือให้วัคซีนได้ถึง ร้อยละ 70-80 ของประชากร จึงมีการเร่งพัฒนาวัคซีนอย่างเร่งด่วนภายในระยะเวลาไม่ถึง 1 ปี ก็มีการพัฒนาวัคซีนที่ผ่านการศึกษาวิจัยในมนุษย์ถึงระยะที่ 3 วัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคได้เป็นอย่างดีถึงร้อยละ 90 และยังคงลดความรุนแรงของโรคได้อีกด้วย ทั้งที่เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ตั้งไว้ที่ร้อยละ 50 ในการลดความรุนแรงของโรค วัคซีนที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ได้ภาวะฉุกเฉินทุกคนจึงมุ่งหวังในการยุติการระบาดของโรคด้วยวัคซีน ในระยะเวลาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า วัคซีนไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้เพียงแต่ลดความรุนแรงของโรคลง ดังนั้นการให้วัคซีน จึงไม่สามารถที่จะยุติการระบาดของโรคได้ ภูมิคุ้มกันหมู่ไม่สามารถใช้ได้กับโรคโควิด-19 การติดเชื้อแล้วก็สามารถเป็นซ้ำได้อีก การศึกษาการให้วัคซีนในรูปแบบต่าง ๆ ได้เกิดขึ้นมากมาย ในที่สุดก็เป็นที่ยอมรับว่าวัคซีนชนิดต่าง ๆ ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ แต่ลดความรุนแรงของโรค ประสิทธิภาพของวัคซีนไม่ได้ขึ้นอยู่กับชนิดของวัคซีน แต่อยู่ที่จำนวนเข็มที่ได้รับ การให้ 2 ครั้งไม่เพียงพอ การให้ครบหมายความว่าต้องให้ 2 ครั้งเบื้องต้นและกระตุ้นอีก 1 ครั้ง การให้วัคซีนเชื้อตายนำไปก่อนแล้วกระตุ้นด้วยวัคซีนต่างชนิดไม่ว่าจะเป็นไวรัสเวกเตอร์ mRNA หรือโปรตีนซับยูนิต (protein subunit) ได้ผลในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่สูง

การศึกษา modeling ด้วยกลไกทางคณิตศาสตร์ต่าง ๆ ในการพยากรณ์โรค สิ่งที่สำคัญจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการประสานงานหลายสาขาวิชา เช่น คณิตศาสตร์ คอมพิวเตอร์ นักระบาดวิทยา นักไวรัสวิทยา และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคติดเชื้อ รวมทั้งข้อมูลของโรคติดเชื้อต่าง ๆ ในประเทศไทย ที่สามารถใช้เป็นต้นแบบ ในระยะเวลาที่ผ่านมาเราได้ค้นศัพท์คำแปลต่าง ๆ มากมาย เช่น ภูมิคุ้มกันกลุ่ม (herd immunity) อำนาจการกระจายโรค (basic reproductive number) หรือ R_0 และ R_t เป็นต้น การพยากรณ์ต่าง ๆ สามารถที่จะนำไปใช้ในมาตรการการควบคุมป้องกันโรค สิ่งที่สำคัญโรคยังเกี่ยวข้องกับสถานะแวดล้อม ดินฟ้าอากาศ ฤดูกาลที่ยังเป็นตัวแปรสำคัญ การเปิดเรียนและปิดเทอมของนักเรียน ก็เป็นตัวแปรสำคัญที่ทำให้เกิดการกระจายโรค จึงจำเป็นที่จะต้องอาศัยองค์ความรู้ศาสตร์ต่าง ๆ ประสานงานความรู้รอบด้านมาช่วยกัน

สามปีที่ผ่านมาได้มีบทเรียนให้เห็นว่าเรายังต้องมีการพัฒนาบุคลากรเพื่อสร้างองค์ความรู้ และงานวิจัยต่อยอดไปสู่ผู้ผลิต เพื่อให้เกิดประโยชน์นำมาใช้ได้จริงในการดูแลควบคุมป้องกันและรักษาโรคอย่างมีประสิทธิภาพสูง

การเรียนรู้ทางด้านสาธารณสุขในช่วงการระบาด

การเตรียมตัวเพื่อรับการระบาดใหญ่ของโลก มีความสำคัญอย่างยิ่งโดยเฉพาะระบบสาธารณสุข ของประเทศในการที่จะรับผู้ป่วยจำนวนมาก มาควบคุม ดูแลรักษา การเตรียมความพร้อมของห้องโรคติดเชื้อชนิดความดันลบ ได้มีการพัฒนากันอย่างเร่งด่วนโดยหวังที่จะลดการแพร่กระจายของโรค การระบาดของโรค และมาตรการในการควบคุมต่าง ๆ มีผลต่อระบบสาธารณสุข ทั้งทางด้านบวก และด้านลบ โรคติดเชื้อทางเดินหายใจต่าง ๆ ลดลงอย่างมาก อุบัติเหตุทางการจราจรในช่วง lock down ก็ลดลงอย่างมากแต่ในขณะเดียวกันอัตราการฆ่าตัวตาย หรือโรคที่เกี่ยวกับความเครียดเพิ่มสูงขึ้น

ข้อมูลการศึกษาทางด้านสาธารณสุข จำเป็นอย่างยิ่ง ที่ต้องมีการศึกษาเพื่อใช้ในการสื่อสารสู่สังคม สิ่งสำคัญ ที่ยังขาดการศึกษาเช่น อายุเฉลี่ยของคนไทยลดลงหรือไม่ ในการระบาดของโควิด-19 อัตราการเสียชีวิตที่ไม่เกี่ยวกับ โควิด-19 (excess death) เพิ่มขึ้นหรือไม่

การศึกษาและการเรียนการสอน

หลังจากการอุบัติของโรคโควิด-19 มาตรการ ป้องกันการกำหนดระยะห่าง ปิดการเรียนการสอน เพื่อ ลดการระบาดของโรค มีผลกระทบต่อการศึกษามาก ต่อมาได้มีการปรับตัวมีการสอนทางไกล ผ่าน ทางระบบโทรทัศน์ รวมทั้งมีการสอนทางออนไลน์ ทำให้ มีความก้าวหน้าในระบบ สื่อวีดิทัศน์ การเรียนการสอน ทางดิจิทัล ทุกภาคส่วนได้มีการเรียนรู้มากขึ้น และมีการยอมรับ ปรับเปลี่ยนอย่างรวดเร็ว การสอนการสอบ ในระบบออนไลน์ ได้เกิดขึ้น ตั้งแต่ชั้นอนุบาลจนถึง อุดมศึกษาปัญหาการเรียนต่างๆ โดยเฉพาะในชั้นอนุบาลและ ประถม เด็กนักเรียนจะยังขาดทั้งด้านสังคม เพราะจำเป็นต้องมีเพื่อน และในการเรียนการสอน ยังต้องสิ้นเปลือง ไม่ว่าจะเป็นอุปกรณ์ และผู้ปกครองที่จะต้องคอยดูแล ระหว่างการเรียนการสอน ในเด็กมัธยมและอุดมศึกษา สิ่งที่ขาดหายไปอย่างยิ่ง คือการเรียนการสอนในภาค ปฏิบัติ การศึกษาทดลอง การปฏิบัติงานจริงฝึกงาน ทำให้ ขาดทักษะการเรียนรู้ในภาคปฏิบัติ

การเรียนการสอนได้ถูกปิดลงเป็นเวลากว่า 2 ปี ทำให้เด็กไทยเสียโอกาสไปอย่างมาก เพื่อผลประโยชน์ ของการควบคุมโรค ตรงข้ามกับสิงคโปร์ มีการเปิดเรียน ในชั้นเรียนก่อนประเทศไทย เป็นเวลาร่วมปี พร้อมกับ กล้าเผชิญกับการระบาดของโรค ด้วยการควบคุม อย่างมีระเบียบวินัย ด้วยปัญหาของโรคโควิด-19 เด็กวัยเรียน ความรุนแรงของโรคค่อนข้างน้อย แต่ สิ่งสำคัญจะช่วยเพิ่มในการแพร่ระบาดของโรค และ นำโรคไปสู่ครอบครัวที่บ้าน

การประเมินความคุ้มค่าระหว่างการปิดเรียน กับการควบคุมโรค ความรุนแรงของโรคจะเป็นปัจจัย หนึ่ง ในการที่จะต้องนำมาพิจารณา เพราะเมื่อเปิดเรียน

ในปี 2565 เด็กนักเรียนส่วนใหญ่ก็เกิดการติดเชื้อขึ้น เป็นจำนวนมาก ผลกระทบต่อเด็กนักเรียนควรได้มีการ ประเมิน เพื่อเป็นบทเรียนต่อไปในอนาคต

ระบบการเรียนการสอน การสร้างบทเรียน การ เรียนทางไกลแบบออนไลน์ ก็มีทั้งข้อดี และข้อเสีย การปรับตัวของนักเรียน ในอดีตที่ผ่านมาก็จะเห็นว่า มีโรงเรียนกวดวิชาจำนวนมาก ใช้วิธีการเรียนการสอน ผ่านทางจอโทรทัศน์ เป็นที่ยอมรับของเด็กนักเรียนจำนวน มาก และในปัจจุบันถ้ามีการปรับปรุงระบบแบบ real time แทนที่จะเป็นการบันทึกไว้ก่อนล่วงหน้าแบบ โรงเรียนกวดวิชา

การประชุมวิชาการ ไม่ว่าจะเป็นในระดับประเทศ หรือระดับนานาชาติ ระยะเวลาที่ผ่านมาช่วงการระบาด มากของโรค ได้มีการปรับเปลี่ยนเข้าสู่ระบบทางไกล หรือ virtual conference มีการงดการเดินทาง แต่ งานวิชาการยังจำเป็นที่จะต้องเดินทาง จึงมีการปรับตัว เข้ากับกระบวนการวิถีชีวิตใหม่ การประชุมดังกล่าวก็ มีข้อดีอย่างมากลดค่าใช้จ่ายในการเดินทาง จะได้เฉพาะ ทางวิชาการ แต่สิ่งที่ขาดหายไปคือทางด้านสังคม การ พบปะสังสรรค์ กับเพื่อนผู้ร่วมวิชาชีพ ในเชิง แลกเปลี่ยนความรู้ ในศาสตร์ที่เหมือนกัน หรือต่างกัน บทเรียนดังกล่าว สามารถปรับมาใช้ได้ในภาวะปกติ ต่อไป ที่อาจออกมาในรูปของ ลูกผสม การจัดประชุม ที่มีทั้งการประชุมในห้องประชุมมีการพบปะสังสรรค์ และมีการประชุมแบบออนไลน์พร้อมในเวลาเดียวกัน เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด เพราะเชื่อว่าทุกคนปรับตัว ได้กับการประชุมแบบทางไกล

โรคโควิด-19 ได้ผลักดันให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน ด้านการเรียนการสอน เข้าสู่ระบบดิจิทัล ได้รวดเร็วขึ้น บทเรียนด้านการเรียนการสอน การประชุมวิชาการทาง ไกล มีทั้งข้อดี และข้อเสียที่จะต้องนำมาปรับปรุงให้ เหมาะสมในภาวะปกติต่อไป

บทเรียนทางด้านสังคม

โรคโควิด 19 ได้มีการผลักดัน ทางด้านสังคม ที่เปลี่ยนไปอย่างรวดเร็ว จากการให้มีระยะห่าง ลด

การพบปะในสังคม แบบตัวต่อตัว จึงมีการปรับเปลี่ยนไปสู่สังคมในระบบดิจิทัลอย่างรวดเร็ว การสื่อสาร ได้เข้าสู่ระบบดิจิทัลแบบสมบูรณ์ ประชากรส่วนใหญ่สามารถใช้การสื่อสารบนสมาร์ตโฟน ใช้สื่อสังคมออนไลน์ได้อย่างรวดเร็ว การเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นเร็วกว่าที่ควรจะเป็น จากการผลักดันของโรคโควิด 19 มีการใช้ digital platform ไม่ว่าจะเป็นการใช้จ่ายซื้อของผ่านออนไลน์ การสั่งอาหารทางออนไลน์ รวมทั้งระบบการโอนเงินผ่าน digital platform แม้กระทั่งการเดินทางไปที่ไหน ก็จะมีการฝากรอยเท้า (digital footprint) หรือการสแกนเพื่อบอกตำแหน่งที่เราอยู่ด้วยระบบไทยชนะ ประชากรส่วนใหญ่จะคุ้นเคยกับระบบ QR Code การระบาดของโรคมีส่วนเร่งให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว เพื่อลดการสัมผัส ระบบดังกล่าวก็จะยังคงอยู่ต่อไป

สิ่งที่จะต้องให้มีการเรียนรู้ ในสังคมรวมทั้งเด็กรุ่นใหม่ในเรื่องของความรู้การใช้ดิจิทัล (digital literacy) จึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง การรู้เท่าทันเพื่อหลีกเลี่ยงการถูกหลอกลวง ข้อมูลข่าวสารที่เป็นของปลอม ข้อมูลที่ยังไม่สมบูรณ์ (premature information) การเข้าไปกดชื่นชอบ ส่งต่อ จะต้องตระหนักเสมอว่าข้อมูลนั้นจะต้องเป็นข้อมูลที่น่าเชื่อถือมีความถูกต้องและสมบูรณ์จากบทเรียนดังกล่าวจำเป็นที่จะต้องมีการสอดแทรกให้ความรู้เกี่ยวกับ digital literacy ในทุกชั้นเรียนตั้งแต่ในวัยเด็กจนถึงอุดมศึกษาตามความเหมาะสมเพื่อให้รู้เท่าทันการเปลี่ยนแปลงของยุคสมัยที่มีการปรับเปลี่ยนเข้าสู่ภาวะดิจิทัล

การว่ากล่าวให้ร้ายทางสื่อสังคมออนไลน์ เกิดขึ้นมิให้เห็นอยู่เสมอ ซึ่งมีผลกระทบเป็นอย่างมาก ต่อสภาพร่างกาย จิตใจ และสังคม ต่อผู้ถูกกระทำ ดังนั้นการแก้ไขและป้องกัน จึงมีความจำเป็น รวมทั้งกระบวนการลงโทษและการดำเนินการทางกฎหมาย ทุกคนควรจะต้องมีการเรียนรู้ เคารพความคิดเห็นของกันและกัน มีระเบียบวินัยไม่ว่ากล่าวให้ร้ายเพื่อลดปัญหาดังกล่าวและถือเป็น

งานเร่งด่วนที่จะก้าวเข้าสู่ภาวะปกติต่อไป เพื่อหลีกเลี่ยงลดผลกระทบทางสังคม

บทเรียนทางด้านเศรษฐกิจ

การระบาดของโรคโควิด-19 มีผลกระทบทางเศรษฐกิจอย่างใหญ่หลวง การปิดบ้านปิดเมือง งดการเดินทาง ทุกคนอยู่บ้านทำงานที่บ้าน กิจกรรมต่าง ๆ ต้องปิดตัวลง รายได้ของประชากรและประเทศลดลง ภาพรวมทางด้านเศรษฐกิจจึงมีปัญหาอย่างมาก มาตรการอยู่อย่างสมดุล ด้วยการผ่อนคลายและควบคุมการระบาดของโรค จึงเป็นบทเรียนที่สำคัญยิ่ง การผ่อนคลายเพื่อให้เศรษฐกิจอยู่ได้ ชีวิตอยู่ได้ ต้องสมดุลกับการควบคุมทางสาธารณสุข ไม่ให้ผู้ป่วยเป็นจำนวนมาก เกินกว่าระบบสาธารณสุขจะรองรับได้ ในการระบาดของโรคที่มีความรุนแรงไม่มาก การที่จะให้โรคหายไป หรือนโยบายเป็นศูนย์ อย่างในประเทศจีน จึงเป็นไปได้ สิ่งสำคัญคือความสมดุล ระหว่างเศรษฐกิจ ชีวิตที่อยู่ได้ และสามารถควบคุมโรคได้ในระดับหนึ่ง โดยที่ทุกชีวิตจะต้องอยู่กับโรคโควิด-19 ได้อย่างในอดีที่ผ่านมา เป็นบทเรียนที่สำคัญยิ่งที่จะต้องทำความเข้าใจ

โดยสรุป ในช่วงระยะเวลา 3 ปีที่ผ่านมา มีบทเรียนเกี่ยวกับการระบาดของโรคอุบัติใหม่ ในระยะแรกมีการตื่นตระหนกกันมากเพราะมีอัตราการเกิดปอดบวมและเสียชีวิตค่อนข้างสูง จึงได้มีการสร้างองค์ความรู้ต่าง ๆ มากมายเพื่อให้ความรู้มาควบคุมดูแลป้องกัน และรักษาเพื่อหวังที่จะยุติโรค ในขณะที่เดียวกันการระบาดของโรคยังมีผลกระทบไปในด้านของการศึกษา เศรษฐกิจ สังคมของประเทศที่จะต้องมีการเรียนรู้อย่างยิ่ง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้ให้การสนับสนุนงานวิจัย

ภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย

ชลธิศ ศรีชุมพวง และดารินทร์ ชอโสตถิกุล

บทคัดย่อ

ภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย เกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งสาเหตุทางพันธุกรรม และสาเหตุที่เกิดขึ้นภายหลัง เช่น การรับประทาน หรือสัมผัสสารพิษต่างๆ อาการแสดงของผู้ป่วยมีได้หลากหลายตั้งแต่อาการเล็กน้อย จนถึงรุนแรงแก่ชีวิต ขึ้นกับระดับเมธฮีโมโกลบินในเลือด การตรวจ pulse oximetry และการส่งตรวจ arterial blood gas สามารถใช้ช่วยวินิจฉัยภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียได้ การรักษาภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย ทำได้โดยให้ยา methylene blue ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD

บทนำ

เมธฮีโมโกลบิน (methemoglobin) เป็นอนุพันธ์ของฮีโมโกลบินที่ถูกออกซิไดส์ (oxidation) ทำให้เหล็กในฮีโมโกลบินเปลี่ยนจาก Fe^{2+} (ferrous) เป็น Fe^{3+} (ferric) ซึ่งเมธฮีโมโกลบิน เป็นฮีโมโกลบินที่ผิดปกติ จับกับออกซิเจนได้ไม่ดี ทำให้การขนส่งออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ในร่างกายลดลง เนื้อเยื่อและอวัยวะในร่างกายเกิดภาวะขาดออกซิเจน จนเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ โดยภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียสามารถพบได้เรื่อยๆ ในเวชปฏิบัติ เช่น เหตุการณ์พบเด็กป่วยหลังรับประทานไส้กรอก เกิดจากการที่ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่ปนเปื้อนสารที่ทำให้เกิดเมธฮีโมโกลบิน ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะนี้ให้ได้จึงมีความสำคัญ

พยาธิกำเนิด (Pathophysiology)

ในฮีโมโกลบินปกติ เหล็กอยู่ในรูป Fe^{2+} (ferrous) ซึ่งทำให้ฮีโมโกลบินสามารถจับกับออกซิเจนและขนส่งออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ในร่างกายได้ แต่เมื่อเหล็กถูกออกซิไดส์กลายเป็น Fe^{3+} (ferric) ในเมธฮีโมโกลบิน จะจับกับออกซิเจนไม่ได้ ส่งผลให้

โมเลกุลของ Fe^{2+} (ferrous) ใน tetramer เดียวกันนั้น จับกับออกซิเจนแน่นขึ้น (increased oxygen affinity)¹ ทำให้มี left shift ของ hemoglobin oxygen dissociation curve และปล่อยออกซิเจนให้เนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ น้อยลง หากร่างกายมีสัดส่วนของเมธฮีโมโกลบินมากขึ้น สัดส่วนของฮีโมโกลบินปกติที่ทำหน้าที่ขนส่งออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อและอวัยวะลดลงและเพิ่มความรุนแรงของภาวะขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อและอวัยวะในร่างกาย

ในคนปกติร่างกายมีระดับเมธฮีโมโกลบินประมาณร้อยละ 1 โดยสร้างจากกลไกหลัก 3 กลไก ได้แก่

- การเกิด Auto-oxidation ซึ่งเป็นกลไกอัตโนมัติของร่างกายในการเปลี่ยนฮีโมโกลบินเป็นเมธฮีโมโกลบิน โดยเกิดขึ้นในกระบวนการ deoxygenation ของฮีโมโกลบิน²
- ปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระภายในเซลล์ (endogenous free radicals) ได้แก่ H_2O_2 , NO และ $\text{OH}^{\cdot}$ ^{3,4}
- สารเคมีภายนอก (exogenous chemicals)

ในขณะเดียวกันร่างกายก็มีกลไกในการลดระดับเมธิโมโกลบินให้อยู่ในเกณฑ์ปกติด้วยเช่นกัน โดยอาศัยกลไกหลักๆ 2 กลไก ได้แก่

- Cytochrome b5 Reductase (Cyb5R) enzyme ในเม็ดเลือดแดงเป็นกลไกหลักในการลดระดับเมธิโมโกลบินในร่างกาย โดยเอนไซม์ Cyb5R จะเคลื่อนย้ายอิเล็กตรอนจาก NADH เพื่อเปลี่ยนเมธิโมโกลบินกลับเป็นฮีโมโกลบิน⁵
- NADPH methemoglobin reductase และ G6PD enzyme

กลไกนี้ในการเปลี่ยนเมธิโมโกลบินเป็นฮีโมโกลบินต้องอาศัยอิเล็กตรอนจาก NADPH ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการทำงานของเอนไซม์ G6PD ใน hexose monophosphate shunt ของเม็ดเลือดแดง ซึ่งในภาวะปกติเม็ดเลือดแดงไม่มี receptor ในการรับอิเล็กตรอน ด้วยเหตุนี้กลไกนี้จะทำงานได้จึงต้องอาศัยตัวรับอิเล็กตรอนจากนอกเซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นตัวช่วย เช่น methylene blue⁶⁻⁸

จากที่กล่าวมาข้างต้นหากเกิดความไม่สมดุลระหว่างกลไกการสร้างและการลดระดับเมธิโมโกลบินในร่างกาย เช่น มีการสร้างมากขึ้น หรือมีความผิดปกติของเอนไซม์ที่ลดระดับเมธิโมโกลบิน ผู้ป่วยก็จะเกิดภาวะเมธิโมโกลบินนีเมียได้

สาเหตุของภาวะเมธิโมโกลบินนีเมีย

1. สาเหตุทางพันธุกรรม (Hereditary cause)

- ภาวะขาดเอนไซม์ Cytochrome b5 Reductase (Cyb5R deficiency) เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของ hereditary methemoglobinemia โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) โดยเกิดจากความผิดปกติของยีน *CYB5R3* โดยผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทั้งสองอัลลีล (homozygous) จะมีอาการแสดงของภาวะเมธิโมโกลบินนีเมีย ในขณะที่ผู้ที่ม

ความผิดปกติอัลลีลเดียว (heterozygous) ในภาวะปกติอาจไม่มีอาการ แต่จะตอบสนองต่อสารเคมีที่กระตุ้นให้เกิดภาวะเมธิโมโกลบินนีเมียมากกว่าคนปกติ โดย Cyb5R deficiency สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่

- Cyb5R deficiency type I (RBC type) ชนิดนี้จะพบความผิดปกติของ *CYB5R3* ในเม็ดเลือดแดงเท่านั้น ทำให้เอนไซม์ Cytochrome b5 Reductase ในเม็ดเลือดแดงไม่เสถียร ส่วนใหญ่เป็น missense mutation พบได้ร้อยละ 90 ของผู้ป่วย Cyb5R deficiency ทั้งหมด 9-12 ผู้ป่วยชนิดนี้อาจมีระดับเมธิโมโกลบินในเลือดสูงถึงร้อยละ 10 ถึง 35 โดยที่ไม่มีอาการ (asymptomatic)¹³⁻¹⁵
- Cyb5R deficiency type II เกิดจากการเสียการทำงานของเอนไซม์ Cytochrome b5 Reductase ในเซลล์ทุกชนิดของร่างกาย โดยผู้ป่วยชนิดนี้มักมีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วย เช่น พัฒนาการล่าช้า (developmental delay)
- ฮีโมโกลบิน เอ็ม (Hemoglobin M) เป็น variant ของสาย globin chain ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ (mutation) ของ globin gene ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนใน globin chain¹⁶ ซึ่งส่งผลให้เอนไซม์ในการ reduce เหล็กให้กลับสู่รูป Fe²⁺ (ferrous) ยากขึ้น

2. สาเหตุที่เกิดขึ้นภายหลัง (Acquired cause)

สาเหตุส่วนใหญ่ของภาวะเมธิโมโกลบินนีเมียเกิดจากการได้รับสารเคมีภายนอก (exogenous chemicals) ซึ่งเป็นได้จากทั้งยา หรือสารพิษต่างๆ เช่น

- Dapsone เป็นสาเหตุของภาวะเมธิโมโกลบินนีเมียที่พบบ่อย อุบัติการณ์การในประเทศไทย

สหรัฐอเมริกา พบว่าร้อยละ 42 เกิดจากการใช้ยา dapsone¹⁷ โดยเมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยโรคเลือดและมะเร็งที่รับประทานยา dapsone เพื่อป้องกันการติดเชื้อ pneumocystis (PCP) พบว่าร้อยละ 19 มีภาวะเมธิโมโกลบินนีเมีย ยา dapsone มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 30 ชั่วโมง¹⁸ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapsone ควรมีการติดตามระดับเมธิโมโกลบินหลังเริ่มยา

- ยาด้านมาลาเรีย (antimalarial agents) เช่น chloroquine, primaquine ทำให้เกิดภาวะเมธิโมโกลบินนีเมียได้ ในช่วงแรกของการระบาดของ coronavirus 2019 (COVID-19) ก็มีการรายงานผู้ป่วยมีภาวะเมธิโมโกลบินนีเมียหลังได้รับการรักษา COVID-19 ด้วยยาด้านมาลาเรีย¹⁹⁻²⁰
- ยาชาเฉพาะที่ (topical anesthesia) ทำให้เกิดภาวะเมธิโมโกลบินนีเมียได้ โดยเฉพาะยา Benzocaine spray²¹⁻²³ ซึ่งเป็นยาที่ใช้บ่อยในการทำหัตถการส่องกล้อง เช่น bronchoscope, endoscope และ transesophageal echocardiogram (TEE)
- การรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ (inhaled nitric oxide) ก๊าซไนตริกออกไซด์เป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) โดยเมธิโมโกลบินสามารถเกิดได้ในกระบวนการปล่อยก๊าซไนตริกออกไซด์จากฮีโมโกลบิน พบได้ไม่บ่อย หากให้ก๊าซไนตริกออกไซด์ในขนาด 5 ถึง 80 ppm²⁴
- อาหารที่มีสารดินประสี (food with added nitrates) อาหารเนื้อสัตว์แปรรูป เช่น ไส้กรอก แฮม เบคอน แหนม เป็นต้น มักมีการใส่สารดินประสีซึ่งหากใส่มากเกินไปจนเกินที่กำหนดจะทำให้เกิดภาวะเมธิโมโกลบินนีเมียได้ โดยเมื่อรับประทานสารประกอบ nitrates เข้าไปแบคทีเรียในลำไส้จะเปลี่ยน nitrates เป็น

nitrites ซึ่งสามารถออกซิไดส์ฮีโมโกลบินเป็นเมธิโมโกลบินได้

- น้ำบาดาล (well water) น้ำบาดาลอาจมีการปนเปื้อนสาร nitrates ได้ สำหรับครัวเรือนที่ใช้น้ำบาดาลในการอุปโภคบริโภค ควรมีการตรวจวัดระดับสาร nitrates โดยควรมีระดับ nitrates ไม่เกิน 10 ppm
- สารเคมีอื่นๆ เช่น สารสูดดมหอมระเหย amyl nitrite (Poppers), สีย้อมผ้า (aniline dyes), ยากำจัดวัชพืช (aniline, anilamide) เป็นต้น

อาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะเมธิโมโกลบินนีเมีย

ภาวะเมธิโมโกลบินนีเมีย เป็นภาวะที่ร่างกายมีเมธิโมโกลบินเกินความสามารถที่ร่างกายจะกำจัดได้ เมื่อมีเมธิโมโกลบินมากขึ้น ฮีโมโกลบินปกติก็ลดลง อาการแสดงจึงคล้ายกับมีภาวะซีดเฉียบพลัน (acute anemia) ทำให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อพร่องออกซิเจน (hypoxia) โดยหากผู้ป่วยได้รับสารเคมีภายนอกเข้าไปทางปาก มักจะมีอาการรวดเร็วภายใน 1 ชั่วโมง โดยอาการของภาวะเมธิโมโกลบินนีเมียมักจะสัมพันธ์กับระดับของเมธิโมโกลบินในเลือดดังที่แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการแสดงของผู้ป่วยที่แต่ละระดับของเมธิโมโกลบินในเลือด²⁵

ระดับเมธิโมโกลบินในเลือด (ร้อยละ)	อาการและอาการแสดง
0-3	ไม่มีอาการ
3-15	ระดับออกซิเจนจาก Pulse oximeter เริ่มต่ำลง
15-20	ผิวหนังริมฝีปาก ปลายมือ ปลายเท้า มีสีคล้ำขึ้น (cyanosis) เลือดมีสีน้ำตาลเข้ม (chocolate brown blood)
20-50	หายใจเหนื่อย เหนื่อยง่าย ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย เป็นลม
50-70	หายใจเร็ว ชีพจรเร็ว metabolic acidosis ซึม ชัก หหมดสติ
>70	เสียชีวิต



รูปที่ 1 (ซ้าย) แสดงลักษณะริมฝีปากมีสีคล้ำขึ้น (central cyanosis) ในผู้ป่วยที่มีภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย (ขวา) แสดงเลือดมีสีน้ำตาลเข้ม (chocolate brown blood) ในผู้ป่วยที่มีภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย

การวินิจฉัยภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย

ขั้นตอนการประเมินผู้ป่วยได้แก่การตรวจสัญญาณชีพ และการตรวจวัด pulse oximetry โดยการตรวจที่เป็นการตรวจมาตรฐานในการวัดร้อยละเมธฮีโมโกลบิน คือการตรวจด้วยเครื่อง co-oximeter ซึ่งสามารถอ่านค่าร้อยละของเมธฮีโมโกลบินได้โดยตรง แต่เครื่องมือดังกล่าวเป็นเครื่องมือที่หาได้ยากในประเทศไทย จึงสามารถใช้ pulse oximetry แทนได้ โดยหากพบว่าผู้ป่วยมีระดับ oxygen saturation จาก pulse oximetry (SpO_2) ต่ำกว่าปกติ และสงสัยว่าผู้ป่วยจะมีภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย แพทย์พิจารณาบริหารออกซิเจน 100% แก่ผู้ป่วยและสังเกตการตอบสนอง โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย ค่า SpO_2 มักจะไม่ดีขึ้นเมื่อได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน

การส่งตรวจ arterial blood gas เป็นการตรวจข้างเคียงที่อาจช่วยบ่งชี้ภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียได้ โดย arterial blood gas ของผู้ป่วยที่มีภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย จะพบว่า oxygen saturation จาก arterial blood gas (SaO_2) จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในขณะที่ผู้ป่วยมีระดับ oxygen saturation จาก pulse oximetry (SpO_2) ต่ำกว่าปกติ ซึ่งเราเรียกความแตกต่างระหว่าง ค่า SpO_2 และ SaO_2 นี้ว่า “Saturation Gap” ซึ่งหากพบก็จะช่วยในการวินิจฉัยภาวะเมธฮีโมโกลบินได้เป็นอย่างดี ปัจจุบันเครื่องวิเคราะห์ก๊าซในเลือดในหลายสถาบัน สามารถตรวจวัดระดับเมธฮีโมโกลบินได้ โดยอาศัยหลักการการดูดกลืนคลื่นแสงที่ 631 นาโนเมตรของเมธฮีโมโกลบิน โดยจะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียเมื่อตรวจพบ

ระดับเมธฮีโมโกลบินมากกว่าร้อยละ 5

การช่วยการวินิจฉัยข้างเคียงที่สำคัญอีกอย่างคือการเจาะเลือดผู้ป่วยแล้วดูสีของเลือด โดยเลือดของผู้ป่วยภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียมักมีสีน้ำตาลเข้ม (chocolate brown) โดยเมื่อเป่าออกซิเจนลงหลอดเลือดแล้ว สีของเลือดของผู้ป่วยภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียจะเป็นสีน้ำตาลเข้มเหมือนเดิมไม่เปลี่ยนแปลง แต่ถ้าเป็นเลือดของผู้ป่วยขาดออกซิเจนจะมีสีแดงขึ้น

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่ควรส่งตรวจในผู้ป่วยที่มีภาวะเมธฮีโมโกลบิน ได้แก่ CBC, BUN, Creatinine, อิเล็กโทรลต์ในซีรัม การทำงานของตับ และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เพื่อใช้เป็นค่าพื้นฐานและใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยเมื่อมีอาการเปลี่ยนแปลง รวมถึงการตรวจ G6PD activity ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา methylene Blue

การรักษาผู้ป่วยภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย

การรักษาประคับประคอง (supportive treatment)

- หยุดการใช้สารเคมี/ยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียทันที
- ให้การรักษาด้วยออกซิเจน
- ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ
- ใส่ท่อช่วยหายใจ หากผู้ป่วยไม่รู้สีกตัวหรือไม่หายใจ
- ให้เลือดในกรณีที่มีอาการรุนแรง

การรักษาด้วยวิธีจำเพาะ (definite treatment)

ยาที่สามารถใช้ต้านพิษในภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียได้แก่ ยา Methylene Blue

ข้อบ่งชี้ของการใช้ยา methylene blue (indication)

- ผู้ป่วยภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียที่มีระดับเมธฮีโมโกลบินมากกว่าร้อยละ 30
- ผู้ป่วยภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียที่มีอาการหายใจเหนื่อย หายใจเร็ว ชีพจรเร็ว metabolic acidosis ซึม ชัก หหมดสติ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวทางระบบหายใจและระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่แล้ว

ข้อห้ามของการใช้ยา methylene blue

(contraindication)

- ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา methylene blue เกิดจากการที่ methylene blue ดึงเอาอิเล็กตรอนจาก NADPH ไปใช้เปลี่ยนเมธิโมโกลบิน (HbFe^{3+}) ให้กลายเป็นฮีโมโกลบินปกติ (HbFe^{2+}) โดย NADPH นั้นได้มาจาก hexose monophosphate shunt ซึ่งเป็นกระบวนการที่อาศัยเอนไซม์ G6PD ในการทำงาน ดังนั้นหากผู้ป่วยขาดเอนไซม์ G6PD ก็จะไม่สามารถสร้าง NADPH ได้ ยา methylene blue ก็จะออกฤทธิ์ไม่ได้ และอาจทำให้มีผลข้างเคียงจากยา methylene blue มากขึ้น เช่น เม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) และทำให้ระดับเมธิโมโกลบินมากขึ้นได้^{26, 27}

ขนาดยา methylene blue

- ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง รักษาด้วย methylene blue ขนาด 1-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม บริหารทางหลอดเลือดดำซ้ำๆ ใน 5 นาที²⁸ หลังบริหารยาไปแล้ว 1 ชั่วโมงให้ประเมินอาการและระดับเมธิโมโกลบินซ้ำ หากผู้ป่วยยังมีอาการหรือระดับเมธิโมโกลบินยังสูงกว่าร้อยละ 30 สามารถให้ยา methylene blue ขนาด 1-2 มก/กก ซ้ำได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยไม่ควรได้รับยา methylene blue ในขนาดรวมมากกว่า 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เพราะอาจมีผลข้างเคียงได้²⁹⁻³⁰
- ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง รักษาด้วย methylene blue ขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม บริหารทางหลอดเลือดดำซ้ำๆ ใน 5 นาที

การตอบสนองต่อยา methylene blue

หลังได้รับยา methylene blue ระดับเมธิโมโกลบินจะลดลงร้อยละ 10 ภายใน 10-60 นาที

อาการไม่พึงประสงค์จากยา methylene blue

- อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย
- อาการเจ็บแสบ ระคายเคืองบริเวณที่บริหารยา
- ปัสสาวะ อุจจาระ น้ำลาย มีสีเขียวฟ้า
- ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis)

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ทำให้ไม่สามารถใช้ยา methylene blue เพื่อลดระดับเมธิโมโกลบินได้ สามารถใช้ยา ascorbic acid หรือ vitamin C แทนได้ ขนาดยา 0.5-1 กรัม บริหารทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 1-3 วัน³¹ โดยผลข้างเคียงที่ต้องเฝ้าระวังคือภาวะนิ่วในไต (kidney stones)³²

เอกสารอ้างอิง

- Darling R, Roughton F. The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. Am J Physiol 1942; 137:56.
- Misra HP, Fridovich I. The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. J Biol Chem 1972; 247:6960.
- Jaffe E, Hultquist D. Cytochrome b5 reductase deficiency and enzymopenic hereditary methemoglobinemia. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed, Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (Eds), McGraw Hill, New York 1995. Vol 3, p.3399.
- Feelisch M, Kubitzek D, Werrigloer J. The oxyhemoglobin assay. In: Methods in Nitric Oxide Research, Feelisch M, Stamler J (Eds), John Wiley and Sons, New York 1996. p.453.
- Elahian F, Sepehrizadeh Z, Moghimi B, Mirzaei SA. Human cytochrome b5 reductase: structure, function and potential applications. Crit Rev Biotechnol 2014; 34:134.
- Kiese M. Die reduktion des hamiglobins. Biochem Z 1944; 316:264.

7. Warburg O, Kubowitz F, Christain W. Über die katalytische wirkung von methlenblau in lebenden zellen. *Biochem Z* 1930; 227:245.
8. Yubisui T, Takeshita M, Yoneyama Y. Reduction of methemoglobin through flavin at the physiological concentration by NADPH-flavin reductase of human erythrocytes. *J Biochem* 1980; 87:1715.
9. Prchal JT. Methemoglobinemia and other dyshemoglobinemias. Chap 51. In: Williams Hematology, 10th ed, Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al (Eds), McGraw Hill, New York 2021. p.859.
10. Jenkins MM, Prchal JT. A novel mutation found in the 3' domain of NADH-cytochrome B5 reductase in an African-American family with type I congenital methemoglobinemia. *Blood* 1996; 87:2993.
11. Shirabe K, Yubisui T, Borgese N, et al. Enzymatic instability of NADH-cytochrome b5 reductase as a cause of hereditary methemoglobinemia type I (red cell type). *J Biol Chem* 1992; 267: 20416.
12. Katsube T, Sakamoto N, Kobayashi Y, et al. Exonic point mutations in NADH-cytochrome B5 reductase genes of homozygotes for hereditary methemoglobinemia, type I and III: putative mechanisms of tissue-dependent enzyme deficiency. *Am J Hum Genet* 1991; 48:799.
13. Board PG, Pidcock ME. Methemoglobinaemia resulting from heterozygosity for two NADH-methemoglobin reductase variants: characterization as NADH-ferricyanide reductase. *Br J Haematol* 1981; 47:361.
14. Gonzalez R, Estrada M, Wade M, et al. Heterogeneity of hereditary methemoglobinaemia: a study of 4 Cuban families with NADH-Methaemoglobin reductase deficiency including a new variant (Santiago de Cuba variant). *Scand J Haematol* 1978; 20:385.
15. Jaffe E. Hereditary methemoglobinemias associated with abnormalities in the metabolism of erythrocytes. *Am J Med* 1962; 32:512.
16. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993; 42:7.
17. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:265.
18. Woodhouse KW, Henderson DB, Charlton B, et al. Acute dapsone poisoning: clinical features and pharmacokinetic studies. *Hum Toxicol* 1983; 2:507.
19. Kuipers MT, van Zwieten R, Heijmans J, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine. *Am J Hematol* 2020; 95:E194.
20. Naymagon L, Berwick S, Kessler A, et al. The emergence of methemoglobinemia amidst the COVID-19 pandemic. *Am J Hematol* 2020; 95:E196.
21. Kane GC, Hoehn SM, Behrenbeck TR, Mulvagh SL. Benzocaine-induced methemoglobinemia based on the Mayo Clinic experience from 28,478 tranesophageal echocardiograms: incidence, outcome and predisposing factors. *Arch Intern Med* 2007; 167:1977.
22. Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported adverse event cases of methemoglobinemia associated with benzocaine products. *Arch Intern Med* 2004; 164:1192.
23. Brown C, Bowling M. Methemoglobinemia in bronchoscopy: a case series and a review of the literature. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2013; 20: 241.
24. Bizzarro M, Gross I, Barbosa FT. Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD005055.
25. Blanc PD. Methemoglobinemia. In: Poisoning and Drug Over dose by the Faculty, Staff and Association of the California Poison Control System. 7th ed, Olsen KR (Eds), McGraw Hill, New York 2018. p.8317.

26. Rosen PJ, Johnson C, McGehee WG, Beutler E. Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia. Association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern Med* 1971; 75:83.
27. Khan M, Paul S, Farooq S, et al. Rasburicase-Induced Methemoglobinemia in a Patient with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Curr Drug Saf* 2017; 12:13.
28. Kearney TE, Manoguerra AS, Dunford JV jr. Chemically induced methemoglobinemia from aniline poisoning. *West J Med* 1984; 140: 282.
29. Goluboff N, Wheaton R. Methylene blue induced cyanosis and acute hemolytic anemia complicating the treatment of methemoglobinemia. *J Pediatr* 1961; 58:86.
30. Harvey JW, Keitt AS. Studies of the efficacy and potential hazards of methylene blue therapy in aniline-induced methemoglobinemia. *Br J Haematol* 1983; 54: 29.
31. Rino PB, Scolink D, Fustinana A, et al. Ascorbic acid for the treatment of methemoglobinemia: the experience of a large tertiary care pediatric hospital. *Am J Ther* 2014; 21: 240.
32. McHugh GJ, Graber ML, Freebairn RC. Fatal vitamin C-associated acute renal failure. *Anesth Intensive Care* 2008; 36:585.

Methemoglobinemia

Chonlatis Srichumpuang and Darintr Sosothikul*

Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

**Corresponding author*

Methemoglobinemia may arise from a variety of etiologies including genetic, dietary, and toxicologic sources. Symptoms vary from mild headache to coma/death and may not correlate with measured methemoglobin level. The diagnosis can be helpful by using pulse oximeter oxygen saturation and arterial blood gas. Treatment with methylene blue can be complicated by the presence of underlying enzyme deficiencies, including glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

Keyword: Methemoglobin, Methemoglobinemia, Methylene Blue

ผลลัพธ์ระยะยาวทางพัฒนาการ ของเด็กที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนในช่วงแรกเกิด และได้รับการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิกาย

สุพิชฌาย์ ธรรมอิสระกุล¹, อติสรุจดา เฟื่องฟู², ธันยพร เมฆรุ่งจรัส³, ลีจา ลีลาทนาพร⁴

บทนำ: การลดอุณหภูมิกาย เป็นการรักษามาตรฐานของทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนและเลือดไปเลี้ยงระดับปานกลางถึงรุนแรงตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 ซึ่งสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิต และภาวะแทรกซ้อน เช่น พัฒนาการที่ผิดปกติ ภาวะสมองพิการ เป็นต้น ในประเทศไทยสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี (ส.เด็ก) และโรงพยาบาลศูนย์ชลบุรีมีการรักษาโดยวิธีดังกล่าวตั้งตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 และ 2556 ตามลำดับ แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับผลลัพธ์ระยะยาว

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินพัฒนาการและระดับความสามารถด้านการเคลื่อนไหวของเด็กอายุ 12 เดือน ถึง 60 เดือน ที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนในช่วงแรกเกิดและได้รับการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิกาย ใน ส.เด็กและโรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี

วิธีการวิจัย: เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลการคลอด การรักษาหลังคลอด ประวัติการตั้งครรภ์ ประวัติการเลี้ยงดู และข้อมูลพื้นฐานของครอบครัว (ระดับการศึกษา และเศรษฐกิจ) และประเมินพัฒนาการผู้เข้าร่วมวิจัยด้วย MSEL, GMFM และ GMFCS ให้ผู้ปกครองกรอกแบบทดสอบ TONI-IV, Modified Checklist for Autism in Toddlers ฉบับภาษาไทย และ แบบคัดกรองโรคในกลุ่มพัฒนาการผิดปกติอย่างรอบด้าน (PDDSQ) นำข้อมูลที่ได้มาหาค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน หรือร้อยละ และวิเคราะห์หาปัจจัยร่วมและผลกระทบระยะยาว

ผลการศึกษา: มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 18 คน พบว่าระดับสติปัญญาโดยเฉลี่ย (Cognitive function) เท่ากับ 70.33 ± 25.16 ด้านระดับความสามารถด้านการเคลื่อนไหว (Gross Motor Function Classification; GMFCS) อยู่ในระดับปกติร้อยละ 77.8 จากการหาความสัมพันธ์พบว่า เส้นรอบศีรษะที่ต่ำกว่า P3 มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้านการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ ค่าเฉลี่ย pH ใน blood gas ที่อายุ 1 ชั่วโมงหลังเกิดที่ต่ำจะส่งผลทำให้พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อเล็กและสติปัญญา (Fine motor) ผิดปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.012 และ 0.001 ตามลำดับ)

สรุปผลการศึกษา: ผลการประเมินพัฒนาการในการศึกษานี้ พบเด็กที่มีระดับสติปัญญาโดยรวมต่ำกว่าค่าเฉลี่ยมากสูงถึง 61.1 % และมีภาวะพิการรุนแรง 22.2% ไม่พบปัจจัยใดมีความสัมพันธ์กับผลการประเมินรวมแต่พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับพัฒนาการด้านการเคลื่อนไหวและพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อเล็กและสติปัญญาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: ภาวะสมองขาดออกซิเจนและเลือดไปเลี้ยง การรักษาด้วยการลดอุณหภูมิกาย ผลลัพธ์ระยะยาวทางระบบประสาทและพัฒนาการ

ศูนย์เชี่ยวชาญด้านพัฒนาการและพฤติกรรมเด็ก สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

บทนำ

ในอดีตที่ผ่านมามีทารกที่เสียชีวิตจากภาวะขาดออกซิเจนขณะคลอดประมาณ 4 ถึง 9 ล้านคนต่อปี (3-6%)¹ โดยพบว่าการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดขึ้นในประเทศที่เศรษฐกิจต่ำถึงปานกลาง (low to middle income country; LMIC) และการเสียชีวิตจากภาวะขาดออกซิเจนจัดเป็นอันดับ 2 (ร้อยละ 25)²⁻³ รองจากการคลอดก่อนกำหนด นอกจากนี้ยังพบว่ามีทารกแรกคลอดที่เกิดภาวะสมองพิการจากการขาดออกซิเจนระดับปานกลางและรุนแรง อย่างน้อย 8 แสนคนซึ่งมีผลกระทบระยะยาว เช่น โรคลมชัก ภาวะสติปัญญาบกพร่อง และปัญหาทางการเรียน³⁻⁴

ตั้งแต่ปี ค.ศ.1996 ต่างประเทศเริ่มมีการใช้วิธีการลดอุณหภูมิในทารกที่มีภาวะการขาดออกซิเจนขณะคลอด และมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องถึงผลของการรักษาโดยวิธีดังกล่าว ในด้านการลดอัตราการตาย การลดระดับความรุนแรงของการทำลายเซลล์สมอง ความปลอดภัยในการรักษา และผลของพัฒนาการด้านระบบประสาทในระยะยาว⁵ โดยในประเทศเศรษฐกิจต่ำถึงปานกลางรวมถึงประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาทำนองนี้

ปัญหาภาวะขาดออกซิเจนขณะคลอดของทารกยังคงเป็นปัญหารุนแรงที่ทำให้ทารกเสียชีวิตหรือมีภาวะทุพพลภาพซึ่งเป็นภาระของครอบครัวและสังคมจากการศึกษาข้อมูลแผนยุทธศาสตร์แห่งชาติ 20 ปี ด้านสาธารณสุขประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561² ในประเทศไทยพบว่าอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดปี พ.ศ. 2560 เท่ากับ 3.94 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย โดยสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 คือทารกเกิดก่อนกำหนด (ร้อยละ 25) อันดับ 2 คือ ภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด (ร้อยละ 24) และอันดับ 3 คือ โรคหัวใจแต่กำเนิด (ร้อยละ 14) ข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่า การเสียชีวิตของทารกแรกเกิดเป็นปัญหาสำคัญของประเทศ ปัจจุบันกระทรวงสาธารณสุขจึงได้มีการกำหนดเป้าหมายเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดให้น้อยกว่า 2.5 ต่อทารกแรกเกิดมีชีพ 1,000 ราย ภายในปี พ.ศ. 2564

มีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาของ Lina FC., et. al. เกี่ยวกับพัฒนาการทางระบบประสาทภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิโดยใช้ Bayley-III ที่อายุ 24 เดือน พบมีคะแนน < 85 และ < 70 เป็น 50% และ 13% ตามลำดับ¹⁴ และอีกการศึกษาของ Girija N., et. al. พบความพิการรุนแรงถึงร้อยละ 41¹⁶ เมื่อทำการติดตามกลุ่มเด็กดังกล่าวไปจนถึงอายุ 6-7 ปี พบว่ากลุ่มนี้มี IQ < 55¹⁶

ปัจจุบันมีเครื่องมือบ่งชี้สำหรับคาดการณ์การเสียชีวิตและความพิการของการเกิด moderate-severe HIE ได้แก่ ค่า pH ใน blood gas ที่อายุน้อยกว่า 1 ชั่วโมงหลังคลอดน้อยกว่า 7 มีโอกาส 50% ที่จะทำให้เกิดการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แต่มีค่า Positive predictive value สำหรับ encephalopathy อยู่ในระดับต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁵ ผลกระทบในระยะยาว ได้แก่ ด้าน motor พบ Cerebral palsy ด้าน Sensory พบ Hearing loss และ Visual impairment ด้าน Cognitive พบความผิดปกติของ working memory และ attention ในด้านการเรียน โดยพบว่ามีระดับสติปัญญาที่ต่ำและต้องอาศัยการช่วยเหลือที่มากขึ้น²⁵ การศึกษาของ Carlo CQ., et. al. พบว่าผู้ที่มีรอยโรคที่ก้านสมอง (brainstem; basal ganglia-thalamus and/or cortex lesions) จากการตรวจ Brain magnetic resonance สามารถใช้เป็นตัวทำนายการเสียชีวิตที่ดีที่สุดและอาการทางคลินิกที่พบจากรอยโรคดังกล่าว ได้แก่ ปัญหาการกลืนอาหาร การพูด ปัญหาด้านภาษาและการสื่อสาร และการความบกพร่องของมองเห็น²⁶

การศึกษาของ Badawi N., et. al. ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง moderate-severe HIE กับ กลุ่มอาการออทิสติก (Autistic spectrum disorders; ASD) ที่อายุ 5 ปี พบว่า เด็กที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนและเลือดไปเลี้ยงระดับปานกลางและรุนแรงมีโอกาสเป็นกลุ่มอาการออทิสติกมากกว่าเด็กปกติ 5.9 เท่า¹⁷ แต่ยังไม่มีการศึกษาปัจจัยร่วมที่อาจจะมีผลกระทบต่อพัฒนาการทางระบบประสาท เช่น เศรษฐฐานะ การศึกษาของบิดามารดา หรือผลกระทบต่อครอบครัวผู้เลี้ยงดู

ในประเทศไทยมีการศึกษาของ ทรงภูมิ อธิภูณน และณัฐพงศ์ จันทรเจริญ ที่ศึกษาผลระยะสั้นจากการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิภายในทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนและเลือดไปเลี้ยงระดับปานกลางถึงรุนแรงที่โรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี และสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากการรักษาร้อยละ 29.6²¹ และร้อยละ 21²² ตามลำดับ ไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่มีผลต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มทารกที่รอดชีวิต และยังไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยร่วมและผลกระทบระยะยาวในประเทศไทย ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาต่อข้อมูลดังกล่าวเพื่อที่ใช้ประเมินผลการรักษา และสามารถนำมาวางแผนการรักษาต่อไปในอนาคต

วิธีการดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง (Cross-sectional descriptive study) ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และโรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี ดำเนินการเก็บข้อมูลระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2563 ถึง มกราคม พ.ศ. 2564

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่าง

ผู้ป่วยทั้งหมดที่เคยได้รับการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิภายใน

เกณฑ์คัดเข้า

1. เด็กอายุ 12 ถึง 60 เดือน ที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนและเลือดไปเลี้ยงระดับปานกลางถึงรุนแรง และได้รับการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิภายในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และโรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี ซึ่งมีการนัดตรวจติดตามการรักษาที่คลินิกทารกแรกเกิดกลุ่มเสี่ยง (High risk newborn) และ/หรือคลินิกพัฒนาการและพฤติกรรม

2. ผู้ปกครองสามารถอ่านภาษาไทยได้

เกณฑ์คัดออก

1. ผู้ที่ไม่ได้มีสัญชาติไทย

2. ผู้ป่วยเด็กย้ายที่อยู่และไม่ได้รับการตรวจติดตามการรักษาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีหรือโรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี

วิธีการดำเนินงานวิจัย

ผู้วิจัยทำการสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในจากแฟ้มเก็บข้อมูลทารกแรกเกิดที่มีความเสี่ยงสูง (High risk newborn) ของหออภิบาลทารกแรกเกิดวิกฤต (NICU) เพื่อหารายชื่อผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิภายในทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนและเลือดไปเลี้ยงระดับปานกลางถึงรุนแรง อายุ 12 ถึง 60 เดือน ที่มีสัญชาติไทย นับตั้งแต่มีนาคม 2559 ถึง มกราคม 2563 ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และโรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี ซึ่งมีการนัดตรวจติดตามการรักษาที่คลินิกทารกแรกเกิดกลุ่มเสี่ยง และ/หรือคลินิกพัฒนาการและพฤติกรรม

ผู้วิจัยให้ข้อมูลรายละเอียดโครงการวิจัยแก่ผู้ปกครองของผู้ที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย เมื่อผู้ปกครองของอาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยและลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการ ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลการคลอดและการรักษาแรกคลอดจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยและผู้ปกครองจะได้รับการตรวจประเมิน ดังนี้

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

1. ประเมินพัฒนาการด้วยแบบประเมิน Mullen Scales of Early Learning ใช้เวลาในการทดสอบ 45 ถึง 60 นาที

2. ประเมินพัฒนาการการเคลื่อนไหวโดยใช้แบบประเมินการทำงานของกล้ามเนื้อมัดใหญ่ GMFM (Gross Motor Function Measure; GMFM) ใช้เวลาในการทดสอบ 30 ถึง 60 นาที

ผู้ปกครอง

1. สัมภาษณ์ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปในเรื่องของ ประวัติการตั้งครรภ์ ประวัติการเลี้ยงดู ระดับการศึกษา เศรษฐฐานะของครอบครัว และการเข้าร่วม early intervention program

2. ทำแบบทดสอบเชาว์ปัญญาโดยไม่ใช้ภาษาด้วย Test of Nonverbal Intelligence Fourth Edition; TONI-IV)

3. ทำแบบคัดกรองเด็กกลุ่มอาการออทิสซึม (Modified Checklist for Autism in Toddlers; M-CHAT) ฉบับภาษาไทย และ แบบคัดกรองโรคในกลุ่มพัฒนาการผิดปกติอย่างรอบด้าน (Pervasive Developmental Disorder Screening Questionnaire; PDDSQ)

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลปรักำเนิดและการรักษาแรกคลอด จากเวชระเบียนผู้ป่วยใน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบประเมินพัฒนาการ Mullen Scales of Early Learning¹⁸

เป็นเครื่องมือในการประเมินวินิจัยพัฒนาการของเด็กตั้งแต่แรกเกิด ถึง 68 เดือน มีการประเมิน 5 ด้าน ได้แก่ 1. กล้ามเนื้อมัดใหญ่ (Gross motor) 2. กล้ามเนื้อมัดเล็ก (Finemotor) 3. การรับรู้ทางสายตา (Visual reception) 4. ความเข้าใจภาษา (Receptive language) 5. การสื่อสาร/การใช้ภาษา (Expressive language) และสามารถทราบระดับสติปัญญา (Cognitive function) โดยใช้คะแนน T score รวมของข้อ 2-5 ซึ่งจะรายงานผลพัฒนาการเป็น 5 ระดับ ดังนี้ ต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ยมาก (Very low; -2SD) percentile ≤ 2 , ต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ย (Below Average; -1SD) percentile 3-14, อยู่ในเกณฑ์เฉลี่ย (Average; -1SD to +1SD) percentile 16-84, สูงกว่าเกณฑ์เฉลี่ย (Above average; +1SD) percentile 86-97 และ สูงกว่าเกณฑ์เฉลี่ยมาก (Very high; +2SD) percentile ≥ 98 (internal reliability 0.91 test retest ของกล้ามเนื้อมัดใหญ่ เท่ากับ 0.96 ระดับสติปัญญาของเด็กอายุ 0 ถึง 24 เดือน เท่ากับ 0.84 และระดับสติปัญญาของเด็กอายุมากกว่า 24 เดือน เท่ากับ 0.76 และเนื่องจากด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่ ใช้ประเมินได้เพียงอายุ 33 เดือน ในงานวิจัยนี้จึงใช้การ

ประเมิน Mullen Scales of Early Learning เพียง 4 ด้าน คือ กล้ามเนื้อมัดเล็ก การรับรู้ทางสายตา ความเข้าใจภาษา และการสื่อสาร/การใช้ภาษา

2. แบบประเมินการทำงานของกล้ามเนื้อมัดใหญ่ (Gross Motor Function Measure; GMFM)

เป็นเครื่องมือที่สามารถทำการทดสอบได้ตั้งแต่อายุ 5 เดือน ถึง 16 ปี ประกอบไปด้วย 66 หัวข้อหลัก และ 88 หัวข้อย่อย แบ่งเป็น 5 หัวข้อใหญ่มีคะแนนสูงสุด ดังนี้ 1. การนอนหงายและการกลิ้ง (Lying & Rolling) 51 คะแนน 2. การนั่ง (Sitting) 60 คะแนน 3. การคลานและการยืนเข้า (Crawling & Kneeling) 42 คะแนน 4. การยืน (Standing) 39 คะแนน 5. การเดิน การวิ่งและการกระโดด (Walking, Running & Jumping) 72 คะแนน คะแนนรวมจะคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ เต็ม 100 เปอร์เซ็นต์

3. แบบประเมินระดับความสามารถด้านการเคลื่อนไหว (Gross Motor Function Classification System; GMFCS)²³

เป็นเครื่องมือที่ทำการทดสอบได้ตั้งแต่อายุ 0 ถึง 6 ปี แบ่งการประเมินเป็น 3 ช่วงอายุ ได้แก่ ช่วงอายุต่ำกว่า 2 ปี, 2-4 ปี และ 4-6 ปี โดยแบ่งระดับความสามารถด้านการเคลื่อนไหวเป็น 5 ระดับ ดังนี้

ระดับที่ 1 เดินได้โดยไม่ต้องมีขีดจำกัดในการเคลื่อนไหว ที่ต้องใช้ทักษะสูง

ระดับที่ 2 เดินได้โดยไม่ต้องใช้อุปกรณ์ช่วย แต่มีขีดจำกัดในการเดินภายนอกที่อยู่อาศัยและในชุมชน

ระดับที่ 3 เดินได้โดยใช้อุปกรณ์ที่ช่วยในการเคลื่อนที่ แต่มีขีดจำกัดในการเดินภายนอกที่อยู่อาศัยและในชุมชน

ระดับที่ 4 มีขีดจำกัดในการเคลื่อนย้ายตนเอง เด็กจะถูกเคลื่อนย้ายโดยผู้อื่น หรือเด็กต้องใช้เครื่องช่วยในการเคลื่อนที่ที่ต้องใช้พลังงาน เมื่อออกจากที่อยู่อาศัยและในชุมชน

ระดับที่ 5 มีขีดจำกัดในการเคลื่อนย้ายด้วยตนเองอย่างมาก แม้จะใช้อุปกรณ์ที่ใช้วิทยาการสมัยใหม่เข้าช่วยหรือเคลื่อนย้ายโดยผู้อื่น

4. แบบทดสอบเชาว์ปัญญาโดยไม่ใช้ภาษา (Test of Nonverbal Intelligence Fourth Edition; TONI-IV)¹⁹

สามารถทำการทดสอบได้ตั้งแต่อายุ 6 - 89 ปี (internal reliability = 0.96, coefficient alpha = 0.96 ทั้ง 2 ชุด, test-retest form A = 0.86 และ form B = 0.96)

5. แบบคัดกรองเด็กกลุ่มออทิสซึม (Modified Checklist for Autism in Toddlers; M-CHAT) ฉบับภาษาไทย มีข้อคำถามจำนวน 23 ข้อ (ข้อ 2 7 9 13 14 และ 15 เป็น critical items) หากมีความผิดปกติ 3 ใน 23 ข้อ หรือ มี 2 ข้อที่เป็นข้อ critical items จะมีภาวะเสี่ยงต่อกลุ่มอาการออทิสติก (internal reliability = 0.63)

6. แบบคัดกรองโรคในกลุ่มพัฒนาการผิดปกติอย่างรอบด้าน (Pervasive Developmental

Disorder Screening Questionnaire; PDDSQ) สำหรับเด็กอายุ 12-47 เดือน

มีข้อคำถามจำนวน 25 ข้อ หากมีความผิดปกติมากกว่า 7 ข้อขึ้นไป ถือว่ามีภาวะเสี่ยงต่อกลุ่มอาการออทิสติก (internal reliability = 0.91)

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปใช้สถิติเชิงพรรณนาแสดงในรูปแบบของค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและร้อยละ

2. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มพัฒนาการปกติ และกลุ่มพัฒนาการผิดปกติ ใช้สถิติ Fisher's Exact test และ Independent t test

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปจากการศึกษาผู้เข้าร่วมวิจัย 18 คน มีอายุเฉลี่ย 14.45 ± 0.29 เดือน เป็นเพศชาย และเพศหญิงเท่าๆ กัน น้ำหนักเฉลี่ย 13.32 ± 5.83 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย 86.67 ± 11.83 เซนติเมตร และเส้นรอบศีรษะเฉลี่ย 47.25 ± 2.9 เซนติเมตร

ระดับการศึกษาของมารดามีหลากหลายประถมศึกษาตอนปลายถึงปริญญาโท สถานภาพครอบครัวส่วนใหญ่อาศัยอยู่ด้วยกันร้อยละ 83.3 แยกกันอยู่โดยมารดาเลี้ยงเดี่ยวร้อยละ 11.1 และแยกกันอยู่โดยปู่ย่าตายายเป็นผู้เลี้ยงดูร้อยละ 5.6 รายได้หลักส่วนใหญ่มาจากบิดา-มารดาร้อยละ 66.7 รายได้เฉลี่ยของครอบครัวแตกต่างกันมากตั้งแต่

0-10,000 บาท จนถึง มากกว่า 50,000 บาท ส่วนใหญ่อาศัยอยู่บ้านเดี่ยว ทาวน์เฮาส์ และคอนโดหรือห้องเช่า คิดเป็นร้อยละ 44.3, 33.3 และ 16.7 ตามลำดับ

ผู้ดูแลหลักส่วนใหญ่เป็นมารดาร้อยละ 44.4 รองลงมาเป็นบิดาและมารดา ปู่ย่าตายายร้อยละ 27.8 และ 11.1 ตามลำดับ ส่วนใหญ่เลี้ยงดูที่บ้านร้อยละ 83.3 เด็กที่เข้าโรงเรียนแล้วจำนวน 3 คน มีอายุเฉลี่ยที่เริ่มเข้าเรียน 30.83 ± 17.37 เดือน มีระยะเวลาที่อยู่โรงเรียนเฉลี่ย 6.22 ± 2.81 ชั่วโมงต่อวัน

เด็กที่ได้รับการเข้าร่วม early intervention program ตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 3 ปี น้อยกว่า 8 ครั้งต่อปีถึงร้อยละ 77.8 มีค่ามัธยฐานของเวลาที่บิดา-มารดามีให้กับเด็ก 30 นาทีต่อวัน (ต่ำสุด 15 นาที สูงสุด 45 นาที) 7 วันต่อสัปดาห์

มารดามีโรคร่วมขณะตั้งครรภ์ร้อยละ 33.3 (เบาหวานขณะตั้งครรภ์ 4 คน ภาวะครรภ์เป็นพิษ 1 คนและภาวะธาลัสซีเมีย 1 คน) การใช้ยาขณะตั้งครรภ์ร้อยละ 27.8 (คีมูสุรา 1 คน และใช้ยารักษาเบาหวานขณะตั้งครรภ์ 4 คน)

มีเด็กที่มีภาวะแทรกซ้อนขณะคลอด 16 คน คิดเป็นร้อยละ 88.9 (หัวใจเต้นผิดปกติ 3 คน น้ำคร่ำปนปัสสาวะ 1 คน รกลอกตัวก่อนกำหนด 3 คน รกเกาะต่ำ 1 คน คลอดติดไหล่ 1 คน และระยะเฉื่อยยาวนานกว่าปกติ (prolonged latent phase of labor) 7 คน เกิดในโรงพยาบาลราชวิถี/โรงพยาบาลชลบุรีเพียงร้อยละ 27.8 ที่เหลือได้รับการส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น น้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ย $2,868.61 \pm 606.78$ กรัม คะแนนแอฟการ์นาทที่ 1 มีค่ามัธยฐาน 1 (ต่ำสุด 0 สูงสุด 4) คะแนนแอฟการ์นาทที่ 5 มีค่ามัธยฐาน 4 (ต่ำสุด 1 สูงสุด 5) และคะแนนแอฟการ์นาทที่ 10 มีค่ามัธยฐาน 5 (ต่ำสุด 4 สูงสุด 6) อายุเฉลี่ยของทารกที่เริ่มรักษาด้วยการลดอุณหภูมิกายคือ 5.33 ชั่วโมง ค่า pH ใน blood gas ที่อายุ 1 ชั่วโมงหลังคลอดเฉลี่ย 7.15 ± 0.25 เมื่อประเมินด้วย modified Sanart score พบ severe HIE, moderate HIE และ mild HIE ร้อยละ 27.8, 61.1 และ 16.7 ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่มีอาการชักหลังคลอดร้อยละ 61.1 จากการติดเครื่อง amplitude integrated electroencephalography; aEEG โดยประเมินจากระดับคลื่นไฟฟ้าของสมองพบ severe abnormal EEG 9 คน moderate abnormal EEG 8 คน และ mild abnormal EEG 1 คน

ตรวจคัดกรองการได้ยินโดยใช้เครื่องมือ
Otoacoustic Emission (OAE) พบเด็กที่มีความร้อยละ
22.2 และตรวจตา พบเด็กที่มีความผิดปกติร้อยละ 11.1
ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูลทั่วไป (N=18)		จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	ชาย	9 (50)
อายุ (เดือน/วัน)		14.45 ± 0.29
รายได้ต่อเดือนของครอบครัว	0 – 10,000	2 (11)
	10,000 – 30,000	9 (50)
	30,000 – 50,000	2 (11)
	> 50,000	5 (27.8)
ผู้ดูแลหลัก	บิดาและมารดา	5 (27.8)
	บิดา	0 (0)
	มารดา	8 (44.4)
	ปู่ย่าตายาย	2 (11.1)
	ญาติพี่น้อง	1 (5.6)
	ครอบครัวขยาย	2 (11.1)
การเข้าร่วม early intervention	< 8 ครั้งต่อปี	14 (77.8)
	≥ 8 ครั้งต่อปี	4 (22.2)
ข้อมูลทารก		
ค่า Blood gas ที่อายุน้อยกว่า 1 ชั่วโมง		
pH		7.15 ± 0.25
	≤ 7	5 (27.8)
	7 – 7.15	3 (16.7)
	≥ 7.15	10 (55.6)
อายุของทารกเมื่อเริ่มการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิกาย (ชั่วโมง)		5.33 (0.35, 8.54)
	> 6 ชั่วโมง	7 (38.9)
	≤ 6 ชั่วโมง	11 (61.1)
Modified Sanart Score	Mild	2 (11.1)
	Moderate	11 (61.1)
	Severe	5 (27.8)
aEEG (Ambulatory Electroencephalogram)		
	Mild abnormal	1 (5.6)
	Moderate abnormal	8 (44.4)
	Severe abnormal	9 (50)
Seizure	Yes	11 (61.1)
Hearing test (OAE)	Abnormal	4 (22.2)
Eye examination	Abnormal	2 (11.1)

Value presentation as mean ± SD, or Median (IQR) and n (%)

ผลการประเมินพัฒนาการโดยใช้ Mullen scale of
early learning ของผู้เข้าร่วมวิจัยแยกเป็นแต่ละด้าน ดังนี้

1. ด้านกล้ามเนื้อเล็ก (Fine motor) ส่วนใหญ่
ทำได้ระดับต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ยมาก (very low) ร้อยละ
72.2 ระดับต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ย (below average) ร้อยละ
5.6 ระดับอยู่ในเกณฑ์เฉลี่ย (average) ร้อยละ 22.2

2. ด้านการรับรู้ทางสายตา (Visual reception)
ส่วนใหญ่ทำได้ระดับต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ยมาก (very low)
ร้อยละ 55.6 ระดับต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ย (below average)
ร้อยละ 16.7 ระดับอยู่ในเกณฑ์เฉลี่ย (average) ร้อยละ
22.2 และ ระดับสูงกว่าเกณฑ์เฉลี่ยมาก (very high)
ร้อยละ 5.6

3. ด้านความเข้าใจภาษา (Receptive language)
ส่วนใหญ่ทำได้ระดับต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ยมาก (very low)
ร้อยละ 50 ระดับต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ย (below average)
ร้อยละ 11.1 ระดับอยู่ในเกณฑ์เฉลี่ย (average) ร้อยละ
33.3 และ ระดับสูงกว่าเกณฑ์เฉลี่ยมาก (very high)
ร้อยละ 5.6

4. ด้านการสื่อสารภาษา/การใช้ภาษา (Expressive
language) ส่วนใหญ่ทำได้ระดับต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ยมาก
(very low) ร้อยละ 50 ระดับต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ย (below
average) ร้อยละ 11.1 ระดับอยู่ในเกณฑ์เฉลี่ย (average)
ร้อยละ 16.7 ระดับสูงกว่าเกณฑ์เฉลี่ย (above average)
ร้อยละ 16.7 และ ระดับสูงกว่าเกณฑ์เฉลี่ยมาก (very high)
ร้อยละ 5.6

นำทั้ง 4 ด้านมารวมกันเพื่อคิดเป็นระดับสติปัญญา
(Cognitive function) ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 70.33 ± 25.16
ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลการประเมินพัฒนาการโดยใช้
Mullen scale of early learning (N = 18)

	ต่ำมาก Very low	ต่ำ Below average	เกณฑ์ เฉลี่ย Average	สูง Above average	สูงมาก Very high
Fine motor	13 (72.2)	1 (5.6)	4 (22.2)	0 (0)	0 (0)
Visual reception	10 (55.6)	3 (16.7)	4 (22.2)	0 (0)	1 (5.6)
Receptive language	9 (50)	2 (11.1)	6 (33.3)	1 (5.6)	0 (0)
Expressive language	9 (50)	3 (16.7)	2 (11.1)	3 (16.7)	1 (5.6)
Cognitive function score				70.33 ± 25.16	
Cognitive function	11 (61.1)	1 (5.6)	5 (27.8)	0 (0)	1 (5.6)

Value presentation as mean ± SD and n (%)

ผลการประเมินความสามารถในการทำงานของกล้ามเนื้อใหญ่ (Gross motor) โดยใช้แบบประเมินการทำงานของกล้ามเนื้อใหญ่ (Gross Motor Function Measure; GMFM) พบระดับความสามารถเฉลี่ย $65.84 \pm 34.22\%$ และเมื่อประเมินด้วยแบบประเมินระดับความสามารถด้านการเคลื่อนไหว (Gross Motor Function Classification; GMFCS) พบ GMFCS ระดับ 1 ร้อยละ 72.2 GMFCS ระดับ 2 ร้อยละ 5.6 GMFCS ระดับ 4 ร้อยละ 11.1 และ GMFCS ระดับ 5 ร้อยละ 11.1

ผลการประเมินระดับเชาว์ปัญญาของผู้ปกครองโดยใช้แบบประเมิน Test of Non-verbal Intelligence Forth edition; TONI-IV เฉลี่ยอยู่ที่ 89 ± 8.65

ผลจากแบบคัดกรองเด็กกลุ่มอาการออทิสซึม (Modified Checklist for Autism in Toddlers; M-CHAT) ฉบับภาษาไทย และ แบบคัดกรองโรคในกลุ่มพัฒนาการผิดปกติอย่างรอบด้าน (Pervasive Developmental

Disorder Screening Questionnaire; PDDSQ) พบว่าแบบสอบถาม M-CHAT ผู้ปกครองส่วนใหญ่ประเมินคะแนนรวม 4 จาก 23 คะแนน โดยมีคะแนนต่ำสุด 1 คะแนน สูงสุด 19 คะแนน และมีเด็กที่มีภาวะเสี่ยงต่อกลุ่มอาการออทิสติกร้อยละ 77.8 เมื่อทำแบบสอบถาม PDDSQ ผู้ปกครองส่วนใหญ่ประเมินคะแนนรวม 6 จาก 25 คะแนน โดยมีคะแนนต่ำสุด 1 คะแนน สูงสุด 17 คะแนน และมีเด็กที่มีภาวะเสี่ยงต่อกลุ่มอาการออทิสติกร้อยละ 44.4

เมื่อนำข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 18 คน มาแยกความผิดปกติของ cognitive function และ Gross motor function เพื่อหาความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานพบว่า

ด้าน Cognitive function พบระดับความเครียดในการเลี้ยงดูบุตรของผู้ปกครองมีความแตกต่างกันในกลุ่มเด็กที่มี cognitive function ปกติและผิดปกติ คือ ความเครียดของผู้ปกครองในเด็กกลุ่ม cognitive function ปกติมีคะแนน 73.33 ± 15.37 เทียบกับ cognitive function ผิดปกติ มีคะแนน 84.67 ± 16.52 โดยมีความเครียดในด้านของ parent-child dysfunction interaction แตกต่างกันอย่างที่ สุด แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.076)

ด้าน Gross motor function พบว่ากลุ่มเด็กที่มีความสามารถทางด้านกล้ามเนื้อใหญ่ผิดปกติ มีเส้นรอบศีรษะต่ำกว่า percentile ที่ 3 เมื่อเทียบกับกลุ่มเด็กที่มีความสามารถทางด้านกล้ามเนื้อใหญ่ปกติ และพบว่าจำนวนครั้งของการเข้าร่วม early intervention แตกต่างกัน โดยพบว่าในกลุ่มเด็กที่มี gross motor function ผิดปกติจะเข้าร่วมมากกว่า 8 ครั้งต่อปี ส่วนในกลุ่มเด็กที่มี gross motor function ปกติเข้าร่วมน้อยกว่า 8 ครั้งต่อปี ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานจากการแยกความผิดปกติของด้าน cognitive function และ ด้าน gross motor function

		Cognitive function		Gross motor function	
ข้อมูลทั่วไป		ปกติ [†] (n=6)	ผิดปกติ [†] (n=12)	ปกติ [†] (n=13)	ผิดปกติ [†] (n=5)
เพศ	ชาย	3 (50)	6 (50)	6 (46.2)	3 (60)
	หญิง	3 (50)	6 (50)	7 (53.8)	2 (40)
น้ำหนัก (kg)*		14.07 ± 2.54	12.94 ± 7.01	15.17 ± 5.77	8.50 ± 2.17
Percentile	<P3	0 (0)	2 (16.7)	0 (0)	2 (40)
	P3-10	0 (0)	1 (8.3)	1 (7.7)	0 (0)
ส่วนสูง (cm)*		91.17 ± 11.58	84.42 ± 11.78	90.23 ± 10.96	77.40 ± 9.26
Percentile	<P3	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	1 (20)
	P3-10	0 (0)	1 (8.3)	1 (7.7)	0 (0)
	P10-25	1 (16.7)	3 (25)	3 (23.1)	1 (20)
เส้นรอบศีรษะ (cm)*		48.67 ± 1.03	46.54 ± 3.29	48.38 ± 1.54	44.3 ± 3.67
Percentile	<P3	0 (0)	3 (25)	0 (0)	3 (60)
	P3-10	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	P10-25	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	P25-50	1 (16.7)	4 (33.3)	5 (38.5)	0 (0)
	P50-75	3 (50)	4 (33.3)	5 (38.5)	2 (40)
	P75-90	1 (16.7)	1 (8.3)	2 (15.4)	0 (0)
	P90-97	1 (16.7)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)
	>P97	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
รายได้ต่อเดือนของครอบครัว					
0 – 10,000 บาท		0 (0)	2 (16.7)	2 (15.4)	0 (0)
10,000 – 20,000 บาท		1 (16.7)	4 (33.3)	3 (23.1)	2 (40)
20,000 – 30,000 บาท		2 (33.3)	2 (16.7)	2 (15.4)	2 (40)
30,000 – 40,000 บาท		0 (0)	1 (8.3)	1 (7.7)	0 (0)
40,000 – 50,000 บาท		1 (16.7)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)
มากกว่า 50,000 บาท		2 (33.3)	3 (25)	4 (30.8)	1 (20)
ผู้ดูแลหลัก					
บิดาและมารดา		1 (16.7)	4 (33.3)	4 (30.8)	1 (20)
มารดา		2 (33.3)	6 (50)	4 (30.8)	4 (80)
ปู่ย่าตายาย		1 (16.7)	1 (8.3)	2 (15.4)	0 (0)
ญาติพี่น้อง		1 (16.7)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)
ครอบครัวขยาย		1 (16.7)	1 (8.3)	2 (15.4)	0 (0)
การเข้าร่วม Early intervention*					
< 8 ครั้งต่อปี		5 (83.3)	9 (75)	12 (92.3)	2 (40)
≥ 8 ครั้งต่อปี		1 (16.7)	3 (25)	1 (7.7)	3 (60)
ข้อมูลการคลอด					
ค่า pH (blood gas) age<1hr		7.27 ± 0.28	7.09 ± 0.23	7.14 ± 0.26	7.19 ± 0.26
pH ≤ 7		1 (16.7)	4 (33.3)	4 (30.8)	1 (20)
pH 7-7.15		0 (0)	3 (25)	2 (15.4)	1 (20)
pH ≥ 7.15		5 (83.3)	5 (41.7)	7 (53.8)	3 (60)
aEEG					
mild abnormal		0 (0)	1 (8.3)	1 (7.7)	0 (0)
moderate abnormal		4 (66.7)	4 (33.3)	0.321	1 (20)
severe abnormal		2 (33.3)	7 (58.3)	0.620	4 (80)

	Cognitive function		Gross motor function	
Seizure				
Yes	3 (50)	8 (66.7)	8 (61.5)	3 (60)
No	3 (50)	4 (33.3)	5 (38.5)	2 (40)
TONI-IV ของผู้ปกครอง	86 ± 6.42	90 ± 9.68	87.62 ± 8.49	92.60 ± 8.91

Value presentation as mean ± SD and n (%)

*P-value < 0.05

จากการศึกษาวิจัยของ Caroline EA., et. al. พบว่า pH ใน blood gas ที่อายุน้อยกว่า 1 ชั่วโมง ผลของ aEEG และภาวะชักแรกเกิด สามารถเป็นตัวทำนายการเสียชีวิต และพัฒนาการในอนาคตได้ ผู้วิจัยจึงนำข้อมูลดังกล่าวมา แยกหาความสัมพันธ์กับระดับพัฒนาการทั้ง 4 ด้าน คือ กล้ามเนื้อมัดเล็ก การรับรู้ทางสายตา ความเข้าใจภาษา และการสื่อสาร/การใช้ภาษา พบว่า กลุ่มพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดเล็กผิดปกติ มีค่าเฉลี่ยของ pH ในเลือด ต่ำกว่า กลุ่มพัฒนาการกล้ามเนื้อมัดเล็กปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของ pH ใน blood gas, aEEG และภาวะชักแรกเกิด กับระดับพัฒนาการ

	Fine motor		Visual reception		Receptive language		Expressive language	
	normal (n=4)	abnormal (n=14)	normal (n=5)	abnormal (n=13)	normal (n=7)	abnormal (n=11)	normal (n=6)	abnormal (n=12)
History of birth								
pH from blood gas (age < 1 hr)	7.37 ± 0.06	7.09 ± 0.25*	7.22 ± 0.30	7.13 ± 0.24	7.24 ± 0.27	7.10 ± 0.24	7.24 ± 0.27	7.27 ± 0.28
- ≤ 7	0 (0)	5 (35.7)	1 (20)	4 (30.8)	1 (14.3)	4 (36.4)	1 (14.3)	1 (16.7)
- 7 – 7.15	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)	3 (23.1)	1 (14.3)	2 (18.2)	1 (14.3)	0 (0)
- ≥ 7.15	4 (100)	6 (42.9)	4 (80)	6 (46.2)	5 (71.4)	5 (45.5)	5 (71.4)	5 (83.3)
aEEG								
- Mild abnormal	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)
- Moderate abnormal	3 (75)	5 (35.7)	4 (80)	4 (30.8)	5 (71.4)	3 (27.3)	5 (71.4)	4 (66.7)
- Severe abnormal	1 (25)	8 (57.1)	1 (20)	8 (61.5)	2 (28.6)	7 (63.6)	2 (28.6)	2 (33.3)
Seizure	3 (75)	8 (57.1)	3 (60)	8 (61.5)	3 (42.9)	8 (72.2)	3 (42.9)	3 (50)

*P-value < 0.05

อภิปรายผล

จากการศึกษานี้พบว่า เด็กที่ได้รับการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิกายจากภาวะสมองขาดออกซิเจนมีสติปัญญา (cognitive function) อยู่ในระดับต่ำ และต่ำมาก ถึงร้อยละ 66.7 และมีการทำงานของกล้ามเนื้อมัดใหญ่ (gross motor function) ในระดับเดินได้โดยไม่มีข้อจำกัดในการเคลื่อนไหวที่ต้องใช้ทักษะสูงถึงร้อยละ 72.2 ภาวะสมองพิการรุนแรง (GMFCS 4 และ 5) ร้อยละ 22.2

อย่างไรก็ตามเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินพัฒนาการจากงานวิจัยนี้ใช้ Mullen of scale of early learning ซึ่งต่างจากงานวิจัยในต่างประเทศที่ใช้ Bayley-III แต่ทั้ง 2 อย่างเป็นเครื่องมือมาตรฐานในการวินิจฉัยระดับพัฒนาการซึ่งมีความน่าเชื่อถือเช่นเดียวกัน ส่วนการประเมินการทำงานของกล้ามเนื้อมัดใหญ่ทั้งงานวิจัยนี้และงานวิจัยก่อนหน้านี้ในต่างประเทศใช้การประเมินของ GMFCS

ผลจากการทำแบบคัดกรองเด็กกลุ่มออทิสซึมด้วย M-CHAT และ PDDSQ พบว่ามีผู้ที่มีภาวะเสี่ยงต่อกลุ่มอาการออทิสติกสูงถึงร้อยละ 77.8 และ 44.4 ตามลำดับ อาจเป็นเพราะผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่มีพัฒนาการล่าช้า ซึ่งส่งผลต่อการตอบแบบคัดกรองของผู้ปกครอง แต่จากการตรวจประเมินโดยผู้วิจัยไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดมีภาวะออทิสติกตามเกณฑ์การวินิจฉัย DSM-V แต่อย่างไรก็ตามควรเฝ้าระวังและติดตามเด็กที่มีภาวะเสี่ยงต่อไป

เมื่อนำผลการศึกษามาแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มปกติ และผิดปกติในด้านของ cognitive function พบคะแนนความเครียดของผู้ปกครองกลุ่มที่ถูกมี cognitive function ผิดปกติมีคะแนนความเครียดสูงกว่ากลุ่มที่ถูกมี cognitive function ปกติ โดยมีความเครียดในด้านของ parent-child dysfunction interaction แตกต่างกันมากที่สุด (p-value 0.076) แสดงให้เห็นว่าความผิดปกติในด้าน cognitive function ส่งผลต่อปฏิสัมพันธ์พ่อแม่และลูก

เมื่อแยกตามความผิดปกติของ gross motor function พบมีความแตกต่างกันของเส้นรอบศีรษะ โดยกลุ่มที่มี gross motor function ผิดปกติมีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีเส้นรอบศีรษะน้อยกว่า percentile ที่ 3 มากกว่ากลุ่มที่มี gross motor function ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.012) และพบความแตกต่างกันของจำนวนครั้งในการเข้าร่วม early intervention อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือกลุ่มที่มีความผิดปกติของ gross motor ส่วนใหญ่จะเข้าร่วมมากกว่าเท่ากับ 8 ครั้งต่อปีในทางกลับกันกลุ่มที่ gross motor function ปกติส่วนใหญ่จะเข้าร่วมน้อยกว่า 8 ครั้งต่อปี แสดงให้เห็นว่าพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่ส่งผลต่อการตัดสินใจเข้าร่วม early intervention ของผู้ปกครอง กล่าวคือเด็กมีความผิดปกติของ gross motor function ผู้ปกครองจะพามาเข้าร่วมกิจกรรมมากกว่า

จากการศึกษาวิจัยของ Caroline EA., et. al.²⁶ ในปี 2016 พบว่า pH <7 จะทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ไม่ดี 50% และจากการวิจัยนี้พบว่า ค่าเฉลี่ย pH ใน blood gas ที่อายุ

น้อยกว่า 1 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดเล็กผิดปกติ (7.09 ± 0.25) มีค่าต่ำกว่ากลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดเล็กปกติ (7.37 ± 0.06) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.001) ดังนั้น การมีค่า pH จาก blood gas ที่ต่ำในช่วงแรกเกิดสามารถทำนายความเสี่ยงของพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมัดเล็ก (fine motor) ได้

การศึกษาปัจจัยร่วมอื่นๆ เช่น ฐานะทางเศรษฐกิจ การศึกษาของบิดามารดาที่อาจจะส่งผลกระทบต่อพัฒนาการ ยังไม่พบปัจจัยที่ส่งผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อย ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์สำหรับศึกษาวิจัยต่อไป

สรุปผลการศึกษา

จากการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิกายพบว่าเด็กที่มีระดับ cognitive function ต่ำมากถึง 61.1 % และมีภาวะสมองพิการรุนแรง (GMFCS level 4 และ 5) 22.2% ส่วนการหาปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อในระยะยาว ยังไม่พบปัจจัยใดมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัด

การศึกษานี้มีข้อจำกัดในเรื่องจำนวนประชากรของกลุ่มตัวอย่าง เมื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูลแจกแจงตามกลุ่มอาจทำให้ยังไม่เห็นความแตกต่างทางสถิติที่ชัดเจน

เนื่องจากการเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง และจำนวนประชากรของกลุ่มตัวอย่างน้อยเกณฑ์คัดเข้าของกลุ่มตัวอย่างจึงมีช่วงอายุที่กว้างทำให้ข้อมูลบางอย่าง เช่น น้ำหนัก ส่วนสูง มีการกระจายตัว อาจทำให้แปลผลคลาดเคลื่อน และจากสถานการณ์การแพร่ระบาดของไวรัสโควิด-19 ทำให้มีผลต่อการเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยบางรายไม่สามารถมารับการตรวจประเมินได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง
อดิสรุสดา เพื่องฟู อาจารย์แพทย์หญิงรัตโนทัย พลับรูการ
อาจารย์แพทย์หญิงสิลา ลีลาทนาพร อาจารย์แพทย์หญิง
ธัญพร เมฆรุ่งจิรัส และผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง
มิรา โครานา อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมงานวิจัย ผู้ปกครอง ที่เสียสละ
เวลาให้ความร่วมมือในงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. MCEE-WHO methods and DATA sources for child cause of death 2000-2015. 2016.
2. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข. พัฒนาระบบบริการสุขภาพ สาขาทารกแรกเกิด. แผนยุทธศาสตร์ชาติระยะ 20 ปี ด้านสาธารณสุข ฉบับปรับปรุง ครั้งที่ 2 2561; 1:60.
3. Dharmapuri V, Anil N. Perinatal and Neonatal Care in Developing Countries. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC, editors. Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. P.111-27.
4. Rainaldi, Matthew A., and Jeffrey M. Perlman. Pathophysiology of birth Asphyxia. Clin Perinatal, vol. 43, no. 3 2016, pp. 409-22.
5. Endrich O, Rimle C, Zwahlen M, Triep K, Raio L, Nelle M. Asphyxia in the Newborn: Evaluating the Accuracy of ICD coding, Clinical Diagnosis and Reimbursement: Observational Study at Swiss Tertiary Care Diagnosis and Routinely Collected Health Data from 2011-2015. Plos One, vol. 12, no.1, 2017, doi:10.1371/journal.pone.0170691.
6. Chalak Lina F. Perinatal Asphyxia in the Delivery Room: Initial Management and Current Cooling Guideline. NeoReviews, vol. 17 no.8, 2016, doi:10.1542/neo.17-8-e463.
7. Jacobs S, Susan E. Cooling for Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Review, 2013, doi:10.1002/14651858.cd00331.pub3.
8. Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ. Neurodevelopmental Outcome of Infants Treated With Head Cooling and Mild hypothermia After Perinatal Asphyxia. Pediatric. 2001;107(3):480-4.
9. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Outcomes of Safety and Effectiveness in a Multicenter Randomized, Controlled trial of Whole-Body Hypothermia of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatrics. 2008;122(4):e791-8.
10. Jeanie LC, Lee CF, Rod WH, Katherine JL, Lex WD, Terrie EI, et al. Prognostic Utility of Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166(7):634-640.
11. Lauren CW, Floris G, Kalyani M, Mats B, Maarten HL, Linda CM, et al. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. J Pediatr 2018;192:33-40.
12. Mireille G, Marissa P, Elka M, Jorge D, Nicholas JB, Mary-Ann H, et al. Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and Neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. BMJ pediatrics open 2019;3:e000442. Doi:10.1136/bmjpo-2019-000442.
13. Smail Z, Suada H, Feriha C, Sajra U, Mirna S, Belma K. Neurodevelopmental Follow Up After Therapeutic Hypothermia for Perinatal Asphyxia. Original paper: Med Arh. 2015 Dec; 69(6): 362-366.

14. Lina FC, Tara LD, Pablo JS, Ashley L, Roy JH, Michael CM, et al. Neurodevelopmental Outcomes after Hypothermia Therapy in the Era of Bayley-III. *J Perinatal*. 2014; 34(8): 629-633. Doi:10.1038/jp.2014.67.
15. An NM, Iordanis ED, Judy BN, Ali F, Gilbert V, Robert MS, et al. Neonatal Neurobehavior After Therapeutic Hypothermia for Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2015; 91(10): 593-599. Doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.07.008.
16. Girija N, Athina P, Seetha S. Outcome in Childhood Following Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE). *Semin Perinatal*. 2016; 40(8): 549-555. Doi:10.1053/j.semperi.2016.09.007.
17. Badawi N, Dixon G, Felix JF. Autism following a history of newborn encephalopathy: more than a coincidence? *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48:85-9.
18. Eileen MM. Mullen Scales of Early Learning. Age Edition. The United States of America: NCS pearson; 1995.
19. Linda B, Rita JS, Susan KJ. Test of Nonverbal Intelligence. The United States of America: Pro-ED USA; 2010.
20. ทรงภูมิ อธิภูณก, ฐานัดดา ศิริพร, สมลักษณ์ ทองมีสี. ผลระยะสั้นของการรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนด้วยการลดอุณหภูมิภายในโรงพยาบาลชลบุรี. รายงานการวิจัย. กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลชลบุรี. 2560.
21. ณัฐพงศ์ จันทร์เจริญ, วิบูลย์ กาญจนพัฒนกุล, มิรา โครานา. ผลการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิภายในทารกที่มีภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิดของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี. รายงานการวิจัย. อนุสาขากุมารเวชศาสตร์ ทารกแรกเกิด-ปริกำเนิด สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี. 2561.
22. วัฒนา ศิริธราวัตร และ Ian T. GMFCS - E & R ฉบับภาษาไทย. วารสารกายภาพบำบัด. 2551;30(1):26-36.
23. Alice M, Gianluca C, Giulia G, Maria L, Cin-zia P, Roberta P, et al. Early instrumental predictors of long term neurodevelopmental impairment in newborns with perinatal asphyxia treated with therapeutic hypothermia. *Signa vitae*. 2018; 14(1): 81-85.
24. Caroline E A, Geraldine B B, Deirdre M M. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr* 2016 February 8; 5(1): 67-74.
25. Carlo C Q, Giuseppe F, Daniela L. Brainstem tegmental lesions in neonates with hypoxicischemic encephalopathy: Magnetic resonance diagnosis and clinical outcome. *World J Radiol* 2016 February 28; 8(2): 117-123.

Long Term Neurodevelopmental Outcomes in Children with Therapeutic Hypothermia for Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE)

Supitcha Thamissarakul¹, Adidsuda Fuengfoo^{1*}, Thanyaporn Mekrunghcharas^{1*}, and Sija Leelathanaporn^{1*}

¹*Division of Developmental and Behavioral Pediatric, Department of Pediatric, Queen Sirikit*

Background: Therapeutic hypothermia (TH) become a standard of care for moderate to severe HIE since 2005, mentioned to decrease mortality and sequelae such as developmental disability and cerebral palsy. In Thailand, QSNICH and Chonburi hospital used TH as standard treatment since 2011 and 2013 respectively. Data of long term outcome are limited

Objectives: To assess neurological conditions and developmental outcomes, associated factors and long-term effects of children aged 12 months to 60 months who got therapeutic hypothermia at QSNICH and Chonburi Hospital.

Methods: A cross-sectional descriptive study of 18 enrolled participants, Mullen scale of early learning (MSEL), Gross Motor Function Measure (GMFM), Gross Motor Function Classification System (GMFCS) assessment of patients and collected data such as socioeconomic family status, caregivers' education, Test of Nonverbal Intelligence Fourth Edition, Modified Checklist for Autism in Toddlers, Pervasive Developmental Disorder Screening Questionnaire and also perinatal history.

Result: Mean cognitive function from MSEL was 70.33 ± 25.16 , 11 children performed very low level (61.1%) and one was below average (5.6%). GMFCS assessment was found normal function 77.8% and severe disability 22.2%. Head circumference below P3 correlated with abnormal gross motor function. Low mean pH in blood gas at 1 hour after birth correlated with abnormal fine motor, statistically significant.

Conclusion: Neurodevelopmental outcome of children in this study was found lower level than average and severe disability by GMFCS, no significant factor correlated with these results. In addition, it was found that gross and fine motor function correlated with some factor during Therapeutic Hypothermia.

Keywords: Therapeutic hypothermia, long term neurodevelopmental outcomes, HIE, MSEL, GMFM

ประสิทธิผลของการเพิ่มความเข้มแสง ของเครื่องส่องไฟด้วยหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue ในการรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด

วิวัฒน์ เจริญศิริวัฒน์, ณัฐนันท์ พัทธกษัติน

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: วิธีรักษาที่เป็นมาตรฐานของภาวะตัวเหลืองในเด็กทารกแรกเกิดคือการส่องไฟ มีการศึกษาก่อนหน้านี้ว่า หลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด สามารถให้แสงที่มีความเข้มแสงเพียงพอในการรักษาภาวะตัวเหลือง และเมื่อเปลี่ยนชนิดของหลอดแอลอีดี (T8) เป็นชนิดสีฟ้าเข้ม (Deepblue) ความเข้มแสงจะเพิ่มขึ้นตามจำนวนหลอด

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลของเครื่องส่องไฟชนิดความเข้มแสงสูงแบบแอลอีดี (T8) ในโรงพยาบาลเลิดสิน กับเครื่องที่ส่องด้วยหลอดแอลอีดี (T8) daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ในการรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด

วิธีการศึกษา: เป็นโครงการนำร่อง เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเชิงวิเคราะห์ ในทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองในโรงพยาบาลเลิดสินที่อยู่ในเกณฑ์ที่นำเข้าสู่ศึกษา ในระหว่างเดือนเมษายนถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2564 จำนวน 60 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่ม ๆ ละ 30 ราย ทั้งสองกลุ่มจะได้รับการตรวจร่างกายตามมาตรฐานการรักษาผู้ป่วย ตรวจเลือดเพื่อตรวจระดับบิลิรูบิน มีการตรวจวัดพลังงานแสงในครั้งแรกที่เริ่มการรักษา ตรวจวัดระดับสารบิลิรูบิน ทุก 24 ชั่วโมง จนจบการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย มีการบันทึกข้อมูลอื่นๆ ตามมาตรฐานการพยาบาล

ผลการศึกษา: พบว่า จากจำนวนทารกที่มีปัญหาตัวเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟจำนวน 60 ราย โดยจำนวน 30 ราย ได้รับการส่องไฟด้วยหลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด กับจำนวน 30 คน ที่ได้รับการส่องไฟด้วยชุดส่องไฟชนิดความเข้มแสงสูงอันประกอบด้วยหลอดแอลอีดี (T8) ชนิดสีฟ้าเข้ม (Deepblue) จำนวน 4 หลอด และหลอดแอลอีดี (T8) Daylight จำนวน 4 หลอด โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า อัตราการลดลงของค่าบิลิรูบินใน 24 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้รับการส่องไฟด้วยหลอดแอลอีดี (T8) ชนิดความเข้มแสงสูงนี้ มากกว่ากลุ่มที่ใช้หลอดแอลอีดี (T8) ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด มาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญ โดยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิในทั้งสองกลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน และจำนวนอุจจาระไม่มีความแตกต่างกัน

สรุป: การรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดโดยวิธีการส่องไฟด้วยเครื่องส่องไฟชนิดความเข้มแสงสูงแบบหลอดแอลอีดี (T8) ที่ประดิษฐ์ขึ้นนี้ให้ผลการรักษาทารกแรกเกิดครบกำหนดที่มีภาวะตัวเหลืองโดยมีการลดต่ำลงของค่าบิลิรูบินได้เร็วกว่า เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยหลอดแอลอีดี (T8) ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอดที่ใช้ในปัจจุบัน

คำสำคัญ: ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด, การส่องไฟแบบความเข้มแสงสูงด้วยหลอดแอลอีดี (T8), การส่องไฟด้วยหลอดแอลอีดี (T8) ขนาด 9 วัตต์

บทนำ

ภาวะตัวเหลืองเป็นปัญหาที่พบบ่อยในเด็กทารกแรกเกิด⁽¹⁾ ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาตามเวลาที่เหมาะสมจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมาได้ การส่องไฟ (Phototherapy) เป็นหนึ่งในวิธีการรักษาภาวะตัวเหลืองในเด็ก^(2,3) โดยใช้หลักการในการเปลี่ยน Unconjugated bilirubin ซึ่งละลายได้ดีในไขมันให้อยู่ในรูปละลายได้ดีในน้ำ (Isomerization) แล้วขับออกทางปัสสาวะ^(4,5,6) ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่า แสงในช่วงความยาวคลื่น 400-500 nm เป็นช่วงความยาวคลื่นที่เหมาะสม⁽⁷⁾ โดยแสงที่มีความยาวคลื่น 450-460 nm จะเป็นช่วงความยาวคลื่นที่มีประสิทธิภาพสูงสุด^(6,7) และความเข้มแสงที่เหมาะสมสำหรับ Standard Phototherapy ควรมีค่าน้อยกว่า 6 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ^(8,9,10) มีการประดิษฐ์เครื่อง Phototherapy ออกมาหลายแบบ ทั้งด้วยหลอดไฟ Tungsten ซึ่งให้แสงผ่าน Fiber optic ทั้งส่องตัวเด็กโดยตรง หรือผ่าน blanket⁽⁹⁾, การใช้หลอด Fluorescent ชนิด Daylight^(9,10,11,12), การใช้หลอด Fluorescent ชนิด special blue light^(11, 12) หรือจากหลอด LED (Light-Emitting Diode)⁽¹⁰⁾ ซึ่งมีแนวโน้มที่จะเข้ามาทดแทนหลอดฟลูออเรสเซนต์ในอนาคต เนื่องจากสามารถให้ความเข้มแสงสูงทั้งในระดับปกติ (8-12 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) หรือระดับความเข้มของแสงสูงมาก (มากกว่า 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$)

จากการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับประสิทธิภาพของหลอดแอลอีดี (T8) พบว่า หลอดแอลอีดี (T8) daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด สามารถให้ความเข้มแสงที่เพียงพอ ประหยัดพลังงานมากกว่า อายุการใช้งานที่ยืนยาวกว่า^(13,14) รวมถึงให้ความเข้มแสงที่มากกว่าหลอดฟลูออเรสเซนต์ ทำให้ผลการรักษาดีกว่าการรักษาด้วยหลอดฟลูออเรสเซนต์ชนิด Daylight ขนาด 18 วัตต์ จำนวน 8 หลอด⁽¹⁵⁾ ทางโรงพยาบาลเลิดสินได้เปลี่ยนวิธีการรักษาภาวะตัวเหลืองจากการส่องไฟด้วยหลอดฟลูออเรสเซนต์ เป็นหลอดแอลอีดี (T8) Daylight ทั้งหมด และได้มีการประดิษฐ์เครื่องส่องไฟต้นแบบชนิดแอลอีดีชนิดความเข้มแสงสูง

(Lerdsin phototherapy Model 1) ซึ่งให้ผลการรักษาภาวะตัวเหลืองในเด็กที่ดีกว่าการรักษาแบบปกติ^(16,17) แต่การประดิษฐ์เครื่องดังกล่าวมีความซับซ้อน ทำให้โรงพยาบาลหลาย ๆ แห่งไม่สามารถนำความรู้ดังกล่าวไปประดิษฐ์ขึ้นเองได้ ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาหลอดแอลอีดี (T8) ชนิดสีฟ้าเข้ม (Deepblue) พบว่าสามารถให้ความเข้มแสงที่อยู่ในระดับความเข้มแสงสูง (Intensive Phototherapy)⁽¹⁸⁾ และเป็นการต่อยอดการใช้หลอดแอลอีดี (T8) จึงได้พัฒนาจากเครื่องส่องไฟชนิดแอลอีดี (T8) Daylight ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน โดยปรับเปลี่ยนหลอดไฟบางส่วน (เพียง 4 หลอด) เป็นหลอดแอลอีดี (T8) ชนิดสีฟ้าเข้ม (Deepblue) ซึ่งพบว่าทำให้เครื่องส่องไฟเครื่องที่พัฒนาขึ้นมีความเข้มแสงในระดับความเข้มแสงสูงได้

ในงานวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดครบกำหนดด้วยการส่องไฟจากเครื่องส่องไฟชนิดความเข้มแสงสูง ที่ประกอบด้วยหลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 4 หลอด และหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue จำนวน 4 หลอด กับการส่องด้วยหลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด ที่ใช้เป็นมาตรฐานในโรงพยาบาลเลิดสิน

วัตถุประสงค์ในการศึกษา

ศึกษาผลการรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกคลอดครบกำหนดที่มีค่า บิลิรูบินระหว่าง 13-20 มก/ดล ด้วยเครื่องส่องไฟแอลอีดี (T8) ชนิดความเข้มแสงสูงที่ใช้หลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 4 หลอด และหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue จำนวน 4 หลอดที่ประดิษฐ์ขึ้น เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยเครื่องส่องไฟมาตรฐานที่ใช้หลอดแอลอีดี (T8) ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด โดยเปรียบเทียบผลการลดลงของบิลิรูบิน ใน 24 ชั่วโมงแรก อุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลง และการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักผู้ป่วย

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเชิงวิเคราะห์ (prospective study) ในระหว่างเดือนมิถุนายน ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564 ทำการสุ่มตัวอย่างด้วยคอมพิวเตอร์ (Computer randomise) โดยกลุ่มประชากรตัวอย่างจะกล่าวถึงต่อไป ศึกษาการลดลงของค่าบิลิรูบินในเลือด ที่เวลา 24, 48 ชั่วโมงหลังเริ่มการไฟ เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการส่องไฟด้วยเครื่องส่องไฟชนิดความเข้มแสงสูงที่ใช้หลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 4 หลอด และหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue จำนวน 4 หลอดที่ประดิษฐ์ขึ้น กับเครื่องส่องไฟชนิดความเข้มแสงปกติ ที่ใช้หลอด แอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด ที่ใช้อยู่เดิม ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ได้เข้าโครงการวิจัยต้องได้รับความยินยอมในการทำวิจัยจากผู้ปกครอง และการทำการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาล เลิศสิน

รายละเอียดอุปกรณ์

1. เครื่องวัดความเข้มของแสง ยี่ห้อ Natus รุ่น neoBlue หมายเลขเครื่อง 11139
2. โครงเครื่องให้แสงสำหรับ Phototherapy ที่มีอยู่เดิมในโรงพยาบาลเลิศสิน 2 ชุด โดย 1 ชุดเป็นชุดที่ใช้หลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด และอีก 1 ชุดใช้หลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 4 หลอด และหลอด แอลอีดี (T8) Deepblue จำนวน 4 หลอด (ภาพที่ 3)
3. หลอดแอลอีดี (T8) Daylight ที่นำมาทดสอบ คือ หลอด ยี่ห้อ Philips ขนาด 9 วัตต์
4. หลอดแอลอีดี (T8) Deepblue ที่นำมาทดสอบ คือ หลอดแอลอีดี ยี่ห้อ Shinning (บริษัทในเครือ Toshiba) ขนาด 10 วัตต์ (ภาพที่ 1)
5. เครื่องวัดระดับ Bilirubin ยี่ห้อ Optima Inc, Japan รุ่น BR 400 ซึ่งได้รับการ Calibration ตามกำหนด เวลาสม่ำเสมอ

กลุ่มประชากรตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเข้า

ทารกแรกเกิดครบกำหนดในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลเลิศสิน ที่เกิดในช่วงเดือนเมษายน ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2564 ที่มีปัญหาตัวเหลือง โดยมีบิลิรูบินระหว่าง 13-20 มก/ดล และเข้าเกณฑ์ที่ต้องรักษาด้วยการส่องไฟ

เกณฑ์การคัดออก

1. ทารกแรกเกิดที่มีปัญหาอาการเจ็บป่วยอื่นๆ ร่วมด้วย
2. มีการรักษาตัวเหลืองด้วยวิธีอื่น ๆ ร่วมด้วย
3. มีการรักษาตัวเหลืองด้วยเครื่องส่องไฟอื่น ๆ ร่วมด้วย
4. มีอายุครรภ์น้อยกว่ากำหนด

จากจำนวนผู้ป่วยทารกตัวเหลืองในช่วงเวลาดังกล่าว 66 ราย อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดให้อยู่ในการศึกษา จำนวน 60 ราย อยู่ในเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา 6 ราย โดยเป็นจากมีอาการติดเชื้อหรือสงสัยติดเชื้อ ได้รับยาปฏิชีวนะ 2 ราย และเป็นทารกคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักตัวน้อย จำนวน 4 ราย และได้จำนวนผู้ป่วยครบตามต้องการ จึงหยุดการเก็บข้อมูล

วิธีดำเนินการวิจัย

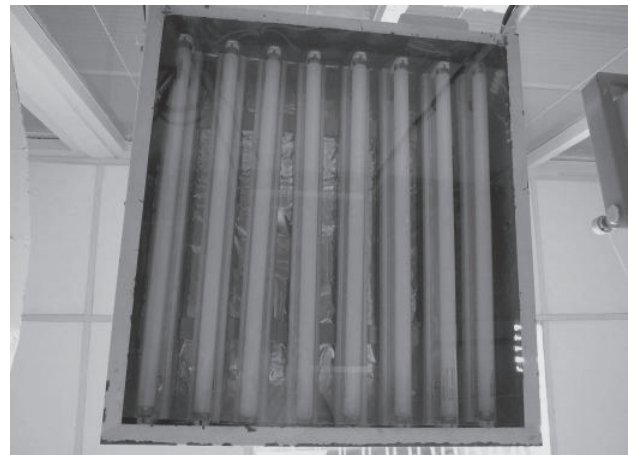
เจ้าหน้าที่ประจำหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด อธิบาย ขั้นตอนวิธีการรักษาทารกแรกเกิดตัวเหลืองให้กับมารดา และผู้ปกครองได้รับทราบโดยละเอียด และขอความยินยอมเข้าโครงการวิจัย ทารกทั้งหมดจะได้รับการตรวจร่างกาย ตรวจวัดสัญญาณชีพ ชั่งน้ำหนัก วัดความยาว วัดรอบศีรษะ ตามมาตรฐานการรักษาก่อนการส่องไฟ และตรวจเลือดเพื่อตรวจระดับบิลิรูบิน ก่อนการรักษา มีการตรวจวัดพลังงานแสงของหลอดไฟที่ใช้ หลังส่องไฟ จะตรวจวัดระดับสารบิลิรูบิน ทุก 24 ชั่วโมง จนจบการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย มีบันทึกการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ น้ำหนัก การขับถ่าย ตามมาตรฐานการพยาบาล โดยแบ่งผู้ป่วยที่ทำการรักษาเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 30 ราย

กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาแบบมาตรฐานของหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลเลิดสิน (ด้วยเครื่อง Phototherapy Unit ผู้ทำการวิจัยได้ทำการเปลี่ยนหลอดไฟใหม่ เป็นหลอดแอลอีดี (T8) ชนิด Daylight ยี่ห้อ Philips ขนาด 9 วัตต์ ใหม่ทั้งหมด 8 หลอด) (ภาพที่ 2)

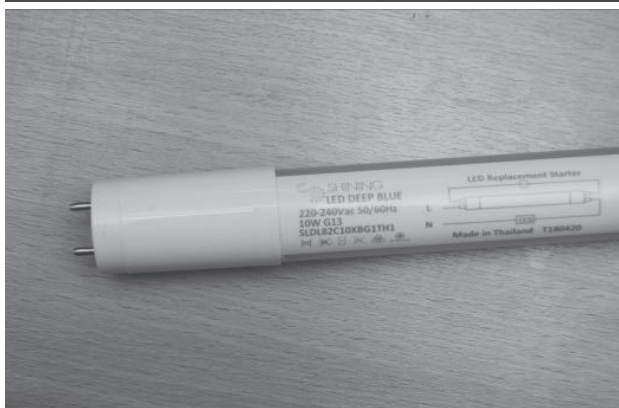
กลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วยเครื่อง Phototherapy Unit โดยผู้ทำการวิจัยได้ทำการเปลี่ยนหลอดไฟเป็นหลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 4 หลอด และหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue จำนวน 4 หลอด เพื่อให้เป็นเครื่องส่องไฟแอลอีดี (T8) ชนิดความเข้มแสงสูง (ภาพที่ 3)

เครื่องวัดความเข้มของแสงยี่ห้อ Natus รุ่น neoBlue หมายเลขเครื่อง 11139 จะนำมาวัดความเข้มของแสงที่ระดับหน้าท้องของผู้ป่วย

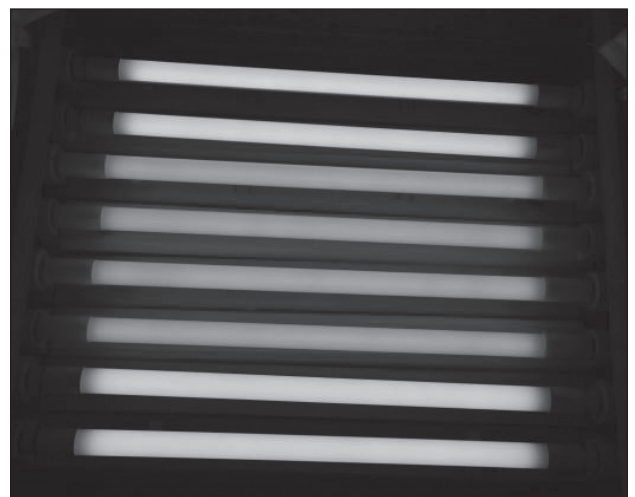
เครื่องวัดระดับ Bilirubin ในเลือด ยี่ห้อ Optima Inc, Japan รุ่น BR 400 ซึ่งได้รับการ Calibration ตามกำหนดเวลาสม่ำเสมอ



ภาพที่ 2 แสดงภาพหลอดแอลอีดี (T8) จำนวน 8 หลอด



ภาพที่ 1 แสดงภาพหลอดแอลอีดี (T8) Daylight กับ หลอดแอลอีดี (T8) Deepblue



ภาพที่ 3 แสดงภาพเครื่องส่องไฟแบบความเข้มแสงสูงด้วยหลอด แอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 4 หลอด และหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue จำนวน 4 หลอด ที่พัฒนาขึ้น

นิยามตัวแปร

1. Fullterm newborn หมายถึง ทารกแรกเกิด อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์ และมีน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 2,500 กรัม

2. Hyperbilirubinemia หมายถึง ภาวะตัวเหลือง ในทารกแรกเกิดที่มีระดับ Bilirubin มากกว่าหรือเท่ากับ 13 มก/ดล.

3. Conventional phototherapy (CPT) หมายถึง เครื่องส่องไฟแบบมาตรฐานที่ใช้ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด ใช้หลอดไฟแอลอีดี (T8) ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด วางเรียงแถวขนานกันส่องด้านบนเหนือทารก ระยะห่างระหว่างทารกกับหลอดไฟประมาณ 30 เซนติเมตร

4. LED Intensive Phototherapy หมายถึง เครื่องส่องไฟที่พัฒนาให้เป็นชุดความเข้มแสงสูงในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด โดยใช้หลอดไฟแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 4 หลอด และหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue จำนวน 4 หลอด โดยมีระยะห่างระหว่างทารกกับหลอดไฟประมาณ 30 เซนติเมตร

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ผลการศึกษาที่ได้ นำมาวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ โดยใช้ Chi-square เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของทารกทั้งสองกลุ่ม และผลการวิจัยด้วย Student T- test กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติค่า p มากกว่า 0.05 ใช้ค่าความเชื่อมั่น 95 %

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองที่อยูในการศึกษาจนเสร็จสิ้นรวม 60 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วย Conventional Phototherapy ซึ่งเป็นเครื่องที่ใช้หลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด จำนวน 30 ราย (หญิง:ชาย = 16:14) และกลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วย LED Intensive Phototherapy ซึ่งเป็นเครื่องที่ใช้หลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 4 หลอด และหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue

จำนวน 4 หลอด จำนวน 30 ราย (หญิง:ชาย = 12:18) ทารกทั้งสองกลุ่ม เมื่อคุบัจัยพื้นฐานแล้วไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของทารกกลุ่ม CPT และ LED Intensive phototherapy (Mean $\pm$ SD)

Clinical and baseline Lab characteristics	CPT (n = 30)	LED Intensive Phototherapy (n = 30)	p-value (95% CI)
Sex (girl : boy)	16:14	12:18	0.301
Birth weight	3220 $\pm$ 472.408	3054 $\pm$ 486.718	0.186
Gestational age (wk)	39.07 $\pm$ 2.083	38.60 $\pm$ 1.453	0.318
Hematocrit	55.47 $\pm$ 4.925	54.53 $\pm$ 7.181	0.559
Initial bilirubin (mg/dl)	14.31 $\pm$ 1.261	14.10 $\pm$ 0.874	0.456
Irradiance (uW/cm ² /nm)	13.81 $\pm$ 0.782	44.09 $\pm$ 0.332	0.000

ระดับของบิลิรูบินในระยะที่เริ่มให้การรักษาทองทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.456$) โดยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่อง CPT มีค่าเฉลี่ยบิลิรูบิน 14.31 + 1.261 มก/ดล. ขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่อง LED Intensive Phototherapy มีค่าเฉลี่ยบิลิรูบิน 14.10 + 0.874 มก/ดล. โดยความเข้มแสงจากเครื่อง LED Intensive Phototherapy ให้ความเข้มแสงมากกว่าเฉลี่ย 44.09 + 0.332 uW/cm²/nm ส่วนเครื่อง CPT ให้ความเข้มแสงเฉลี่ย 13.81 + 0.782 uW/cm²/nm

เมื่อวัดการลดลงของระดับบิลิรูบินหลังให้การรักษารักษา 24 ชั่วโมง พบว่า เมื่อใช้เครื่อง LED Intensive Phototherapy ค่าบิลิรูบินลดลงถึง 11.33 $\pm$ 1.534 mg/dl ส่วนที่รักษาด้วยเครื่อง CPT ค่าบิลิรูบินลดลง 8.92 + 1.637 mg/dl เทียบเป็นร้อยละ 36.85 $\pm$ 10.809: 20.19 $\pm$ 12.66 พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.000$) (ตารางที่ 2)

แต่เมื่อประเมินเรื่อง ค่าเฉลี่ยของอุณหภูมิร่างกายของทั้งสองแตกต่างกัน ($p = 0.677$)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลการรักษาของทารกกลุ่ม CPT และ LED Intensive Phototherapy (Mean $\pm$ SD)

Laboratory characteristics	CPT (n = 30)	LED intensive phototherapy (n = 30)	p-value
Initial bilirubin (mg/dl)	14.31 $\pm$ 1.261	14.10 $\pm$ 0.874	0.456
Bilirubin at 24 hr after phototherapy(mg/dl)	11.33 $\pm$ 1.534	8.92 $\pm$ 1.637	0.000
Absolute fall at 24 hr (mg/dl)	2.97 $\pm$ 1.949	5.18 $\pm$ 1.461	0.000
Percent fall at 24 hr (%)	20.19 $\pm$ 12.66	36.85 $\pm$ 10.809	0.000
Temperature (C)	36.93 $\pm$ 0.092	36.83 $\pm$ 0.115	0.677
Stool (ครั้ง)	2.87 $\pm$ 0.819	2.87 $\pm$ 0.629	1.000

บทวิจารณ์

ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้เครื่องส่องไฟในการรักษาผู้ป่วยพบว่าจากจำนวนทารกที่ได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟ (Phototherapy) ทั้งหมด 60 ราย ได้รับการส่องไฟด้วยหลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 8 หลอด (เครื่องเดิมที่ใช้ในปัจจุบัน) จำนวน 30 ราย กับได้รับการส่องไฟด้วยหลอดแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 4 หลอด และหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue จำนวน 4 หลอด 30 ราย โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่มพบว่าอัตราการลดลงของค่าบิลิรูบินใน 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้รับการส่องไฟด้วยเครื่องแอลอีดี (T8) Daylight ขนาด 9 วัตต์ จำนวน 4 หลอด และหลอดแอลอีดี (T8) Deepblue จำนวน 4 หลอด สามารถลดระดับบิลิรูบินได้ 11.33 $\pm$ 1.534 mg/dl ซึ่งมากกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการวิเคราะห์ใน 48 ชั่วโมง ไม่สามารถเปรียบเทียบได้เนื่องจากกลุ่มที่ได้รับการส่องไฟด้วยเครื่อง LED Intensive Phototherapy เกือบทั้งหมดหยุดการส่องไฟ เนื่องจากค่าบิลิรูบินลดลงต่ำกว่าเกณฑ์ที่จะต้องรักษาด้วยการส่องไฟ ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบกับอีกกลุ่มได้ สำหรับการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิกายของทารกในระหว่างการรักษาของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ⁽¹⁷⁾ ที่พบว่า การส่องไฟด้วยเครื่องส่องไฟที่มี

ระดับความเข้มแสงสูง ให้ผลการรักษาโดยช่วยลดระดับบิลิรูบินได้เร็วกว่าการส่องไฟที่ระดับความเข้มแสงปกติอย่างมีนัยสำคัญ

โดยสรุปจากงานวิจัยนี้ การปรับเปลี่ยนหลอด LED (T8) Daylight เป็นหลอด LED (T8) Deepblue เพียง 4 หลอด ก็สามารถให้ความเข้มแสงในระดับความเข้มแสงสูง ช่วยลดระดับบิลิรูบินได้เร็วกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

บทสรุป

เครื่องส่องไฟที่พัฒนาจากการส่องไฟในระดับปกติด้วยหลอดแอลอีดี (T8) Daylight จำนวน 8 หลอด มาเป็นการส่องไฟชนิดความเข้มแสงสูง (Intensive phototherapy) ด้วยการปรับเปลี่ยนชนิดของหลอดแอลอีดี (T8) Daylight เป็นหลอดแอลอีดี (T8) ชนิดสีฟ้าเข้ม ในการศึกษาครั้งนี้เปลี่ยนหลอดแอลอีดี (T8) ชนิดสีฟ้าเข้มเพียง 4 หลอด สามารถให้แสงในระดับความเข้มแสงสูง และให้ผลการรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดดีกว่า สามารถลดระดับบิลิรูบินได้เร็วกว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะตัวเหลืองสูงกว่าแบบปกติ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ทำการวิจัยขอขอบพระคุณนายแพทย์ศกรินทร์ วงศ์เลิศศิริ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลเลิดสินและนายแพทย์วรพัทธ์ ไทยสิทธิ หัวหน้ากลุ่มงานกุมารเวชศาสตร์ ที่สนับสนุนการทำวิจัย ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หอผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่ร่วมมือในการวิจัย และขอขอบคุณนางสาวฉัตรระวี จินดาพล นักวิชาการสถิติปฏิบัติการ ที่ช่วยทำการวิเคราะห์วิจัยข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. สาธิตโหดระกิตย,ประพุทธศิริบุญ,อนันต์เตชะเวช,บรรณาธิการ. ปัญหาที่พบบ่อยในทารกแรกเกิด : การดูแลรักษา. กรุงเทพฯ : ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีมหาวิทยาลัยมหิดล; 2533.

2. Brown AK, Kim MH, Wu PY, Bryla DA. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:393-400.
3. Cockington RA. A guide to the use of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1979;95:281-5.
4. Brown AK, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: efficacy, mechanism and toxicity. *Adv Pediatr* 1980;27:341-89.
5. Maisels MJ. Neonatal jaundice. In: Avery GB, ed. *Neonatology : pathophysiology and management of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott; 1987. p. 534-608.
6. McDonagh AF. Phototherapy: a new twist to bilirubin. *J Pediatr* 1981;99:909-11.
7. Raethel HA. Wavelengths of light producing photodecomposition of bilirubin in serum from a neonate with hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1975;87:110-14.
8. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
9. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297- 316.
10. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1994;94:558-65.
11. Tan KL. Efficacy of fluorescent daylight, blue, and green lamps in the management of nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989;114:132-7.
12. De Carvalho M, De Carvalho D, Trzmielina S, Lopes JM, Hansen TW. Intensified phototherapy using daylight fluorescent lamps. *Acta Paediatr* 1999;88:768-71.
13. Chareonsiriwat V, Watanaprakornkul P. Light intensity of 8T8 (9 watts) LED bulbs phototherapy in the treatment of neonatal non-hemolytic jaundice. *Thai Journal of Pediatrics* 2019;58:11-7.
14. Chareonsiriwat V, Kajchamaporn W. The study of cost effectiveness between LED (T8)(9 watt) phototherapy and fluorescent (T8)(18 watt) phototherapy in the treatment of neonatal jaundice. *Thai Journal of Pediatrics* 2019;58:278-4.
15. Chareonsiriwat V, Nakornchai K. Treatment of 60 neonatal jaundice term infants in Lerdsin Hospital: comparing the use of 8 bulbs 9 watts (T8) LED Phototherapy and 8 bulbs 18 watts (T8) fluorescent light phototherapy. *Thai Journal of Pediatrics* 2019;58:80-7.
16. Chareonsiriwat V, Thairitti W. Invention of LED phototherapy in Lerdsin Hospital. *Thai Journal of Pediatrics* 2016; 55:171-8.
17. Chareonsiriwat V. Treatment of 30 Neonatal Jaundice Term Infants in Lerdsin Hospital: Comparing the use of LED Phototherapy and 8 bulbs 18 Watts (T8) Fluorescent light Phototherapy. *Thai Journal of Pediatrics* 2016; 55:262-8.
18. Chareonsiriwat V, Kamonsree A. Light intensity of T8 LED deepblue bulbs phototherapy in the treatment of neonatal jaundice. *Thai Journal of Pediatric* 2020;59:232-8.

Effectiveness of increasing light intensity with deepblue LED Phototherapy in neonatal jaundice

Vipat Chareonsiriwat, Nuttanan Pithakton

Department of Pediatric , Lerdsin Hospital

College of Medicine, Rangsit University, Bangkok, Thailand

Abstract:

Introduction: Phototherapy is a standard treatment of neonatal jaundice. Types of the light bulb and light intensity have impact on the result of therapy. Previous studies shows that LED (T8) daylight 9-watts 8 bulbs are efficient for treatment of jaundice. Using deep blue LED can increase light intensity and effectiveness of the treatment.

Objective: To study the effectiveness of neonatal jaundice treatment using intensive LED (T8) daylight 9-watts 8 bulbs phototherapy in Lerdsin Hospital in comparison with using deep blue LED phototherapy.

Method: A prospective pilot study in neonates born in Lerdsin Hospital during April to June 2021. In both groups of LED (T8) daylight and deep blue phototherapy, patients were examined and measured the serum bilirubin levels before and during the treatment. Light intensity was also measured.

Result: After 24 hours of phototherapy, deep blue phototherapy had light intensity of $44.09 \pm 0.332 \text{ uW/cm}^2/\text{nm}$ and could decrease the level of bilirubin to $11.33 \pm 1.534 \text{ mg/dl}$ while the conventional phototherapy had light intensity of $13.81 \pm 0.782 \text{ uW/cm}^2/\text{nm}$ and decreased the bilirubin level to $8.92 \pm 1.637 \text{ mg/dl}$

Conclusion: Using deep blue LED phototherapy had higher light intensity and could significantly decrease the bilirubin level in neonates with jaundice.

Keyword: neonatal jaundice, LED phototherapy

Acute kidney injury (AKI) in Pre and post treatment of 0.9% Sodium Chloride solution in pediatric shock in tertiary center

Ratima Phanchaisri, Wissaroot Karoonboonyanan, Sadhana Sermsri

Department of Pediatric, Bhumibol Adulyadej Hospital, Medical services, Royal Thai Air Force,
Paholyothin Road, Saimai, Bangkok, 10220 Thailand

Abstract

Background: Pediatric Advanced Life Support (PALS) guideline was recommended administration of large volume intravenous crystalloid solution for treatment of pediatric shock. From other study¹ found that incidence of acute kidney injury (AKI) and hyperchloremic metabolic acidosis after received 0.9%NaCl, it has been used as the isotonic crystalloid of choice in treating pediatric shock for a long time due to its availability.

Objective: **Primary outcome** to evaluate the prevalence of AKI in pediatric shock patients that received large volume of 0.9%NaCl within 48 h. **Secondary outcomes** to evaluate the prevalence of electrolytes imbalance in pediatric shock patients that received large volume of 0.9%NaCl and mortality rate.

Materials and Methods: Thirty pediatric shock patients age 3 months to 15 years old, which received large volume of 0.9%NaCl since 2015 to December 2021, were included in our study. Baseline characteristics and laboratory data: electrolytes data and renal function test at 0, 24 and 48 h after resuscitation were recorded.

Results: The prevalence of AKI was statistically significant decreased from 0 h (60%), 24h (23.3%)(p=0.003) and 48 h (16.7%)(p<0.001). The prevalence of hypokalemia and hyperchloremia at 24 h was significantly increased (p=0.008), (p<0.001) respectively. The mortality rate was 16.7%, four were diagnosed septic shock with three had hematologic malignancy as an underlying disease.

Conclusion: The prevalence of AKI in pediatric shock patients decreased after receiving 0.9% NaCl iv resuscitation at 24 and 48 h. Electrolytes imbalance such as hyperchloremia and hypokalemia could be found. Patients with underlying hematologic malignancy had higher mortality rate than other pediatric patients.

Keyword: Acute Kidney injury (AKI), Normal Saline Solution (NSS), Pediatric Shock

Introduction

Pediatric shock is a life-threatening condition resulting in high mortality and morbidity. Shock was defined as poor tissue perfusion and/or hypotension. Common sequelae was acute kidney injury (AKI), defined as increasing in serum creatinine by 50% from baseline within 7 days, or 0.3 mg/dl (26.5 mmol/l) within two days, or oliguria².

American College of Critical Care (ACCM)/Pediatric Advanced Life Support (PALS) guidelines for sepsis resuscitation in the first hour recommended goal for administration of intravenous fluids, antibiotics, and vasoactive agents³.

Large intravenous crystalloid infusion is a key component in the treatment of pediatric

shock³. It is aimed to restore intravascular volume, maintain cardiac output, and reestablish tissue oxygenation

Three different solutions comprise isotonic crystalloid by definition, namely 0.9% sodium chloride solution, lactate ringer solution and acetated ringer solution. 0.9% NaCl has 154 mmol/L of sodium and chloride compared to 140 and 109 mmol/L of sodium and chloride in the extracellular fluid respectively. On the contrary, electrolyte in lactate and acetated ringer solutions are the same as in the content of extracellular fluid.

Pathophysiology of AKI is multifactorial and complex. Physiological adaptations of patient with shock resulted in the reduction of blood flow as well as the lowering of oxygen and metabolic substrates concentration. The resulting cellular injury from the shock leads to AKI⁵.

The use of 0.9% NaCl in shock patients resulted in AKI and hyperchloremic metabolic acidosis¹ but 0.9% NaCl has been used as the isotonic crystalloid of choice in treating pediatric shock for a long time due to its availability.

The aim of this study was to investigate the prevalence of AKI before and after 0.9% NaCl resuscitation in pediatric shock.

Primary objective was to study the prevalence of AKI in pediatric patients who were under shock condition. The secondary objective was the prevalence of electrolytes imbalance and mortality rate.

Materials and Methods

This retrospective study was conducted at the department of pediatrics, Bhumibol Adulyadej Hospital (BAH), Bangkok, Thailand. Approval for the study was granted by the BAH ethics committees (IRB No.49/63). Period of study was between August 2019 and December 2021.

The subjects were pediatric patients age between three months to 15 years old who had been diagnosed of shock. All cases received massive intravenous 0.9%NaCl (>20 ml/kg in 10-15 minutes). Patients with underlying chronic kidney disease (CKD) were excluded in this study.

All cases underwent resuscitation treatment according to AACM and PALS guideline². Specific investigation namely hemogram, electrolyte, renal function test and hemoculture with clinical application were applied. Endotracheal intubation, respiratory support, inotrope administration, adjustment of total volume of initial fluid resuscitation and type of the maintenance fluid were applied to patients according to their clinical status under the judgment of certified attending pediatric staff. Vital sign and laboratory monitoring were closely observed for at least 48 h.

Baseline characteristics were recorded, including age, gender, underlying diseases and source of infection. Laboratory data were recorded, including electrolytes data, renal function test, urine output at 0, 24, and 48 h after resuscitation by large volume of 0.9% NaCl.

Sample size was calculated by n4 study program (Prince of Songkla University, Songkla, Thailand). Alpha and Beta were set at level of 0.05 and 0.2, respectively.

Prevalence of AKI according to Martínez-García's study was applied to sample size calculation⁷. The sample size was at least 29 cases from the calculation at power 80%.

SPSS software (version 23.0; IBM, Armonk, NY, US) was used for statistical analysis. Patient demographics and clinical outcomes were reported using mean and SD for continuous data. Number (percent) and frequencies were used for categorical data. McNemar's test was used for calculation of AKI different during treatments. Friedman test was used for the calculation of electrolyte imbalance during shock treatment.

Result

The baseline characteristic was shown in **Table 1**. A total of 33 children were eligible to our study, from whom three patients were excluded as **Figure 1**. Thirty cases, including 18 (60%) male and 12 (40%) female with a median age of 9.82 years. Nearly one quarter of cases (7/30) had no underlying disease. Hematology, neurology and other underlying disease such as gastrointestinal, allergy, musculoskeletal and rheumatology were found at 26.6, 33.3 and 16.6 percent respectively.

Table 1 Baseline Characteristics of pediatric shocks subject (n=30)

	n (%)
Age(years)*	9.82±4.82
3 months-1 years old	3 (9.7)
1-15 years old	28 (90.3)
BW (kg)*	29.72±22.1
HT (cm)*	127.72±31.2
Male	18 (60)
Underlying disease	
No	7 (23)
Hematology*	8 (26.6)
Neurology*	10 (33.3)
Others*	5 (16.6)
Type of shock	
Septic shock	24 (80)
Hypovolemic shock	4 (13)
Dengue shock syndrome	1 (3.3)
Anaphylactic shock	1 (3.3)
Positive Hemoculture	9 (30)
Source of infection	
Respiratory system	9 (30.0)
Gastrointestinal	11 (36.6)
Skin	3 (10)

BW: body weight, Ht: height

Underlying disease: Hematology: ALL, AML, osteosarcoma, G6PD deficiency, thalassemia Neurology: epilepsy, Others: asthma, SLE

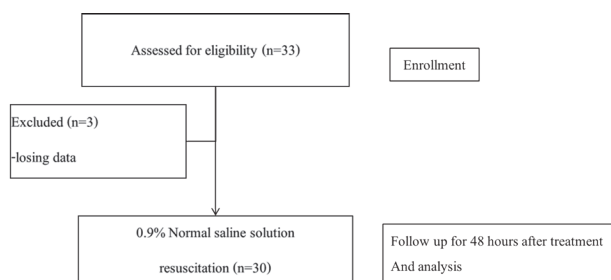


Figure 1 Flow chart of this study

Septic shock was the most common diagnosis among children. All cases of shock were received iv board spectrum antibiotic therapy. About the cause of infection, one-third of cases had respiratory infection (9/30) and

gastrointestinal infection (11/30). Adjustment of total volume of initial fluid adjusted to their clinical status. Intravenous rate of 20, 40 and 60 ml/kg of initial fluid resuscitation were reported at percentage of 33.3 (10/30), 16.7 (5/30) and 50 (15/30), respectively

The prevalence of AKI at 0 h was 60 percent (18/30). After large volume of 0.9% NaCl iv administration, the prevalence of AKI at 24 h (23.3%) and 48 h (16.7%) which statistically significant lower than at 0 h. (p=0.003), (p<0.001) respectively, as shown in **Table 2**.

Table 2 Prevalence of AKI at 0, 24 and 48 hours of intravenous 0.9% Sodium Chloride solution treatment (n=30)

	AKI*	No AKI*	p value
Hour			
0	18(60.0)	12(40.0)	
24	7(23.3)	23(76.7)	0.003
48	5(16.7)	25(83.3)	< 0.001

Glomerular filtration rate (GFR) was increased at 0, 24, 48 h of intravenous 0.9% NaCl solution treatment in pediatric shock patients as reported in **Figure 2**.

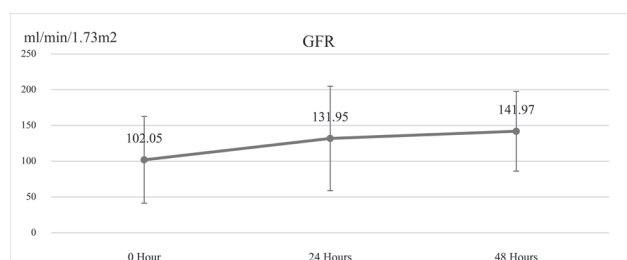
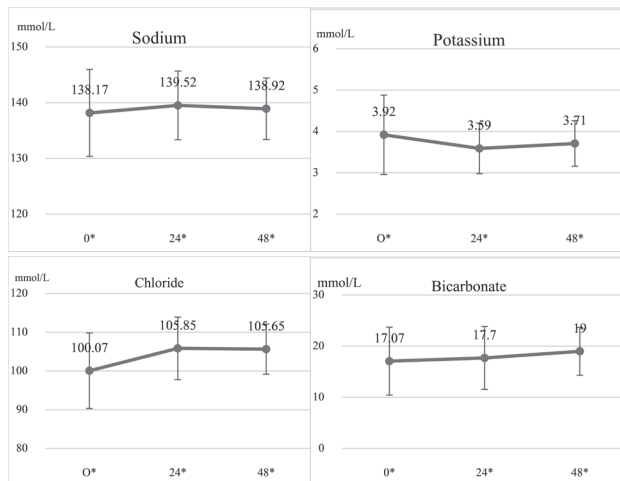


Figure 2 Glomerular filtration rate (GFR) at 0, 24, 48 hours of intravenous 0.9% Sodium Chloride solution treatment in Pediatric shock

Serum electrolytes at 0, 24, 48 h of 0.9% NaCl IV solution treatment in pediatric shock patients were reported in **Figure 3**.

At initial treatment 56.7% (17/30) and 53.3% (16/30) of patients had normokalaemia and normochloremia. The prevalence of hypokalemia and hyperchloremia were significantly increased at 24 h after received large volume of intravenous 0.9%NaCl and returned back to normokalaemia and normochloremia at 48 h ($p=0.008$), ($p<0.001$) respectively. as reported in **Table 3**.



*Hours

Figure 3 Serum electrolytes at 0, 24, 48 hours of intravenous 0.9% Sodium Chloride solution treatment in Pediatric shock

The mortality rate of the patients was 16.7% (5/30). Most of them were diagnosed with septic shock. Three (60%) patients had hematologic malignancy as an underlying disease.

The mortality rate was 16.7% (5/30), four were diagnosed septic shock with three had hematologic malignancy as an underlying disease such as acute lymphoblastic leukemia and osteosarcoma, one was diagnosed hypovolemic shock.

Table 3 Electrolyte at 0, 24 and 48 hours of intravenous 0.9% Sodium Chloride solution treatment (n=30)

Hour	0	24	48	P Value
Sodium, n (%)				
Hypo	3 (10)	0 (0)	2 (6.7)	0.524
Normal	23 (76.7)	26 (86.6)	23 (76.7)	
Hyper	4 (13.3)	4 (13.3)	5 (16.7)	
*	138.17±7.80	139.52±6.17	138.92±5.51	
Potassium, n (%)				
Hypo	10 (33)	19 (63.3)	9 (30)	0.008 *
Normal	17 (56.7)	11 (36.6)	21 (70)	
Hyper	3 (10)	-	-	
*	3.92±0.96	3.59±0.65	3.68±0.55	
Chloride, n (%)				
Hypo	8 (26.7)	1 (3.3)	1 (3.2)	< 0.001 *
Normal	16 (53.3)	11 (36.6)	20 (66.7)	
Hyper	6 (20)	18 (60)	9 (30)	
*	100.07±9.74	105.85±8.07	105.65±6.46	
Bicarbonate, n (%)				
Acidosis	25 (83.3)	25 (83.3)	25 (83.3)	1.000
Normal	5 (16.7)	5 (16.7)	5 (16.7)	
*	17.07±6.64	17.70±6.15	19.00±4.67	

*Mean±SD

Discussion

The outcomes of this retrospective study were the prevalence of AKI after the resuscitation in pediatric shock patients with the large volume of 0.9%NaCl at 24 and 48 h was lower than 0 h.

0.9%NaCl is a chloride-rich and potassium-free solution. As the consequence of large volume 0.9%NaCl administration, hyperchloremia and hypokalemia were found in the patients at 24 h after resuscitation. Therefore attending pediatric staff had chosen the maintenance fluid (0.45%NaCl) and potassium supplement used to correct electrolyte imbalances, hyperchloremia and hypokalemia were trended to normal at 48 h.

Brown et al. conducted a SMART trial study compared 0.9% NaCl to balance isotonic crystalloid solution to resuscitation adult patient with septic shock¹. The outcome in this study was the incidence of acute kidney injury in 30 days. Among 0.9%NaCl group the incidence of AKI was 40.1% while balance crystalloid group was 35.4%. The incidence of AKI in our study was different from Brown et al. study which

incidence of AKI at 48 h after resuscitation was 16.7% because of our study performed in pediatric population, patient with chronic disease were excluded from this study and we still need to follow up the incidence of AKI at 30 days.

Trepatchayakorn S et al. conducted RCT study concerning types of crystalloid fluid-related complication on resuscitation outcomes in pediatric sepsis patients admitted at PICU King Chulalongkorn Memorial Hospital⁸. The prevalence of AKI after 0.9% NaCl bolus at 24 h was 9.1% (1/11) and headed towards more serum chloride at two hours. From our study the incidence of AKI at 24 h was 23.3% which higher than Trepatchayakorn S et al. study may be because from the difference of tool The prevalence of AKI and hyperchloremia at 24 h was 23.3 and 60% in our study. The incidence of AKI in his study was lower than our study. There was different tool to predict the incidence of AKI. In this study used serum creatinine to evaluate of AKI and GFR but in Trepatchayakorn S et al. study use urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL).

Shime N et al. conducted a prospective, multicenter study, Incidence and risk factors for mortality in pediatric severe sepsis in PICU, one hundred twenty-two patients were included in this study, This study found that patient with hematologic disorder had highest mortality rate from other diseases pediatric patients (OR 8.97, 95%CI 1.56-51.60)⁹. The mortality rate in this study was 17.7% while in our study was 16.7%. Eighty percent of the dead patients were diagnosed hematologic malignancy. Shime N et al. mortality outcome was likely to our outcomes.

Conclusion

The prevalence of AKI in pediatric shock patients decreased after receiving 0.9% NaCl iv resuscitation at 24 and 48 h. Electrolytes imbalance such as hyperchloremia and hypokalemia could be found.

Patients with underlying hematologic malignancy had higher mortality rate than other pediatric patients.

Acknowledgement

The present study was funded and supported by BAH research fund and the authors would like to thank all BAH personnel who participated in the study.

Authors acknowledged the help of Assoc. Prof. Wg. Cdr. Komsun Suwannarurk MD and Assoc. Prof. Dr. Kornkarn Bhamarapavatana PhD for their assistance in data analysis and manuscript preparation.

Potential conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest

References

1. Brown RM, Wang L, Coston TD, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1487-95.
2. KidneyDisease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100(4S): S1-S276.
3. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(2): 52-106.
5. Boer C, Bossers SM, Koning NJ. Choice of fluid type: physiological concepts and perioperative indications. *Br J Anaesth* 2018; 120: 384-96.
6. Starr MC, Banks R, Reeder RW, et al. Life After Pediatric Sepsis Evaluation (LAPSE) Investigators. Severe Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Risk of Death and New Morbidity After Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2020: 686-95.
7. Martínez-García JJ, León-Sicairos NM, Canizalez-Román A, García-Arellano BA. Fluid balance and acute kidney injury in septic shock. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2017; 74: 282-8.

8. Trepatchayakorn S, Sakunpunphuk M, Samransamruajkit R. Balanced Salt Solution Versus Normal Saline in Resuscitation of Pediatric Sepsis: A Randomized, Controlled Trial. Indian J Pediatr. 2021; 921-4.
9. Shime N, Kawasaki T, Saito O, et al. Incidence and risk factors for mortality in pediatric severe sepsis: results from the national pediatric intensive care registry in Japan. Intensive Care Med. 2012; 1191-7.

การศึกษาเปรียบเทียบการบาดเจ็บของไต ก่อนและหลังการรักษาภาวะช็อกในเด็ก ด้วยสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์

รติมา พันธุ์ไชยศรี, วิศรุต การุญบุญญานันท์, สรนา เสริมศรี

ภูมิหลัง: แนวทางการรักษาภาวะช็อกในเด็ก คือการให้สารน้ำชนิดคริสตัลลอยด์ปริมาณมาก (มากกว่า 10-20 ซีซี/กก.ภายใน 10-15 นาที) ทำให้เกิดการบาดเจ็บไตและภาวะเลือดเป็นกรด ปัจจุบันยังมีการใช้ 0.9% โซเดียมคลอไรด์เพื่อรักษาภาวะช็อกในเด็กเนื่องจากความสะดวกในเข้าถึงในโรงพยาบาลมากกว่าสารละลายอื่น

วัตถุประสงค์: เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดการบาดเจ็บของไต และความผิดปกติของเกลือแร่ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะช็อกก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ภายใน 48 ชั่วโมง และอัตราการเสียชีวิต

วัสดุและวิธีการ: การศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 ถึง ปี 2564 เก็บข้อมูลผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาภาวะช็อกด้วย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ (มากกว่า 10-20 ซีซี/กก. ภายใน 10-15 นาที) จำนวน 30 คน ข้อมูลพื้นฐาน ชนิดของภาวะช็อกและข้อมูลติดตามผลค่ากรองไต ค่าเกลือแร่ ตั้งแต่ก่อนรักษา, 24 และ 48 ชั่วโมงหลังรักษา และข้อมูลอัตราการเสียชีวิตระหว่างนอนโรงพยาบาล

ผลการศึกษา: อุบัติการณ์การเกิดการบาดเจ็บของไตก่อนทำการรักษา, 24 ชั่วโมงและ 48 ชั่วโมง หลังการรักษาด้วยสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์คือ 60, 23.3 และ 16.7 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบก่อนทำการรักษา กับ 24 ชั่วโมง ($p=0.003$) และ 48 ชั่วโมง ($p<0.001$) อุบัติการณ์การเกิดโพแทสเซียมต่ำที่ 24 ชั่วโมงหลังทำการรักษาเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษา และลดลงที่ 48 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.008$) ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดคลอไรด์สูงที่ 24 ชั่วโมงหลังทำการรักษาเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษา และลดลงที่ 48 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะช็อกคือ 16.7 เปอร์เซ็นต์ โดย 60 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีโรคประจำตัวเกี่ยวกับมะเร็งระบบเลือด

สรุป: อุบัติการณ์การเกิดการบาดเจ็บของไตในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะช็อกลดลงที่ 24 และ 48 ชั่วโมง หลังการรักษาด้วยสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ พบภาวะโพแทสเซียมต่ำและคลอไรด์สูงได้หลังได้รับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ พบอัตราการตายที่สูงในโรคประจำตัวเกี่ยวกับมะเร็งระบบเลือดในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะช็อก

ปัจจัยช่วยพยากรณ์ผลเพาะเชื้อในอุจจาระ ในผู้ป่วยเด็กอุจจาระร่วงเฉียบพลัน

เทพรัตน์ อัจฉิมานกุล

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: ปัญหาอุจจาระร่วงเฉียบพลันเป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็ก โดยการตรวจพบเชื้อในอุจจาระในผู้ป่วยเด็กที่อุจจาระร่วงเฉียบพลันมีโอกาสดำเนินการน้อยและใช้เวลานาน ผู้ป่วยบางส่วนจึงได้รับยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น

วัตถุประสงค์: เพื่อหาแนวทางในการประเมินโดยใช้อาการ/อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการช่วยพยากรณ์โอกาสตรวจพบเชื้อในอุจจาระ

วิธีการศึกษา : การศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่อุจจาระร่วงเฉียบพลัน อายุ 1 เดือนถึง 15 ปี ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลหาดใหญ่ตั้งแต่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2563 ใช้การวิเคราะห์แบบ logistic regression และ prediction model จาก ROC curve

ผลการศึกษา : จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการส่งเพาะเชื้อในอุจจาระ 758 ราย และตรวจพบเชื้อในอุจจาระ 155 ราย (ร้อยละ 20) โดยเชื้อก่อโรคที่พบมากที่สุด คือ Salmonella spp. (ร้อยละ 80) พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระด้วยการวิเคราะห์ multivariable ได้แก่ อายุน้อยกว่า 12 เดือน (OR 3.18, 95% CI: 1.78–5.66, p-value <0.001), ถ่ายมากกว่า 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง (OR 2.6, 95% CI: 1.45–4.68, p-value 0.001), พบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระ (OR 6, 95% CI: 3.35–10.73, p-value <0.001), ไม่มีอาการร่วมอื่นๆ (OR 2.03, 95% CI: 1.11–3.69, p-value 0.019), ไม่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไป (OR 2.06, 95% CI: 1.14–3.73, p-value 0.015) มีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระ และเมื่อนำปัจจัยดังกล่าวมาทำ prediction model พบว่าถ้าคะแนนรวมมากกว่า 9 คะแนนจาก 15 คะแนน จะมีโอกาสตรวจพบเชื้อในอุจจาระ โดยมีความไวร้อยละ 59 และความจำเพาะร้อยละ 84

สรุปผลการศึกษา : การนำปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระมาเป็นเครื่องมือช่วยในการพยากรณ์โอกาสการพบเชื้อในอุจจาระ จะช่วยลดการส่งตรวจและการให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็น

คำสำคัญ อาการและอาการแสดง, ผลเพาะเชื้อในอุจจาระ, อุจจาระร่วงเฉียบพลัน

บทนำ

อุจจาระร่วงเฉียบพลันเป็นปัญหาทางสุขภาพที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของโลก จากข้อมูลสำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค พบว่าปี 2559 มีรายงานผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงจำนวน 1,202,813 ราย เสียชีวิต 5 ราย ปี 2560 พบผู้ป่วย

1,038,349 ราย เสียชีวิต 2 ราย และในปี 2563 พบผู้ป่วย 802,637 ราย เสียชีวิต 4 ราย โดยกลุ่มอายุที่พบมากที่สุดคือ เด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี โดยเชื้อก่อโรคที่พบมากในเด็กมักเป็นกลุ่มไวรัส สำหรับรายที่พบเชื้อในอุจจาระจากการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมาพบว่าเชื้อที่พบมากที่สุด

คือ *Campylobacter* ร้อยละ 28 รองลงมา คือ *Salmonella* spp., *Shigella* spp. และ ETEC ร้อยละ 18, 9 และ 6 ตามลำดับ² การแยกว่าเกิดจากเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียเป็นเรื่องที่ไม่ง่ายในทางปฏิบัติ การส่งเพาะเชื้อในอุจจาระช่วยในการวินิจฉัยแต่เนื่องจากต้องใช้เวลาอย่างน้อย 3 วัน และการส่งตรวจเพาะเชื้อในอุจจาระมีโอกาสพบเชื้อต่ำ³ ในกรณีที่ผู้ป่วยไข้หรืออาการรุนแรง การให้การรักษาล่าช้าอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น ติดเชื้อในกระแสเลือดหรือเสียชีวิต ภาวะอุจจาระร่วงเฉียบพลันมักหายเอง การรักษาเพียงให้สารน้ำเพื่อแก้ไขภาวะขาดน้ำ จากแนวทางของสมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับสามารถให้ยาปฏิชีวนะก่อนที่จะทราบผลเพาะเชื้อในกรณีที่มิใช่ 38 องศาเซลเซียสขึ้นไปและถ่ายอุจจาระมีเลือดปนหรือตรวจอุจจาระพบเม็ดเลือดแดง (RBC) และ/หรือ เม็ดเลือดขาว (WBC) และในกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อเข้าสู่กระแสโลหิต⁴ การตัดสินใจในการให้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญ

จากการศึกษาในอดีตพบว่าผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลันมีการใช้ยาปฏิชีวนะมากเกินไป^{5,6} และเพิ่มการเกิดเชื้อดื้อยา⁷ การทราบปัจจัยที่ช่วยในการพยากรณ์โอกาสพบเชื้อในอุจจาระจะช่วยทำให้ลดการส่งตรวจและลดการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็น การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้อาการ/อาการแสดงและค่า C-reactive protein (CRP) เพื่อมาทำ scoring system⁸ ช่วยในการประเมินโอกาสพบเชื้อในอุจจาระ เนื่องจากการส่ง CRP เพิ่มค่าใช้จ่ายและมีข้อจำกัดในการส่งตรวจนอกเวลาของทางโรงพยาบาล จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อหาอาการ/อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการช่วยพยากรณ์ผลการตรวจอุจจาระ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อหาลักษณะอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการพยากรณ์โอกาสตรวจพบเชื้อในอุจจาระในผู้ป่วยเด็กอุจจาระร่วงเฉียบพลัน

วิธีการศึกษา

การศึกษาวินิจฉัยแบบย้อนหลัง (retrospective cross sectional study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนในเด็กอายุตั้งแต่ 1 เดือนถึง 15 ปี ที่รับไว้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลหาดใหญ่ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2563

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) ดังนี้

- ผู้ป่วยเด็กอายุ 1 เดือน ถึง 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลักเป็นอุจจาระร่วงเฉียบพลัน

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) ดังนี้

- ผู้ป่วยที่อุจจาระร่วงเป็นเวลานานเกิน 7 วัน
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการส่งตรวจเพาะเชื้อในอุจจาระ

- ผู้ป่วยที่เพิ่มเวชระเบียนไม่สมบูรณ์เพียงพอ

ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยประกอบด้วย

1. ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ วันเดือนปีเกิด
2. ประวัติและอาการ/อาการแสดงที่คาดว่าจะ

- เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระ ได้แก่
- สัญญาณชีพ ได้แก่ อุณหภูมิกาย ความดันโลหิต อัตราการเต้นของชีพจร อัตราการหายใจ

- ลักษณะอุจจาระ ถ่ายมีเลือดปน จำนวนครั้งในการถ่าย

- อาการ ได้แก่ ไข้ ปวดท้อง อาเจียน ความรุนแรงภาวะขาดน้ำ อาการร่วมอื่นๆ (ไอน้ำมูก เป็นต้น)

- ประวัติอื่นๆ ได้แก่ ระยะเวลาที่มีอาการก่อนมาโรงพยาบาล ระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล การรักษาก่อนมาโรงพยาบาล

3. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่

- ผลการตรวจนับเม็ดเลือด
- ผลการตรวจค่าเกลือแร่ในเลือด
- ผลการตรวจปัสสาวะ
- ผลการตรวจอุจจาระและผลการเพาะเชื้ออุจจาระ

4. ประวัติการรักษา ชนิดของยาปฏิชีวนะที่ได้รับ และความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ

นิยามศัพท์

อุจจาระร่วงเฉียบพลัน หมายถึง ภาวะที่มีการถ่ายอุจจาระเหลวมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้งต่อวัน บางรายจะมีอุจจาระเป็นมูกปนเลือดได้ และเป็นมาไม่เกิน 7 วัน

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิจัยนี้ใช้โปรแกรม R version 4.1.1 ในการวิเคราะห์ข้อมูลและประมวลผลข้อมูล ประกอบด้วย

1. แสดงข้อมูลพื้นฐาน
 - ข้อมูลตัวแปรต่อเนื่อง (Continuous variables) นำเสนอในรูปมัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)
 - ข้อมูลตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (Discrete variables) นำเสนอในรูปจำนวน (ร้อยละ)

2. เปรียบเทียบความแตกต่างตัวแปรต่อเนื่องระหว่างกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระและกลุ่มควบคุม โดยทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นของการแจกแจงข้อมูลเป็นปกติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ด้วยสถิติ Shapiro-wilk normality test และเลือกใช้สถิติแบบ non-parametric ด้วย Wilcoxon rank-sum test ในการทดสอบ

3. เปรียบเทียบความแตกต่างตัวแปรไม่ต่อเนื่องระหว่างกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระและกลุ่มควบคุมโดยใช้ Pearson's Chi-squared test หรือ Fisher's exact test

4. วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระโดยการวิเคราะห์แบบถดถอยโลจิสติก (logistic regression) โดยวิเคราะห์แบบตัวแปรเดี่ยวก่อน (univariate logistic regression) ตัวแปรที่มีค่าสำคัญทางสถิติ p-value น้อยกว่า 0.2 และทดสอบ Co-linearity ของตัวแปรก่อนนำไปวิเคราะห์ต่อแบบพหุนามแบบพาหุ (multivariate logistic regression analysis) แบบขั้นบันได (stepwise method) ได้โดยกำหนดระดับ

นัยสำคัญที่ $p\text{-value} < 0.05$ และเมื่อได้ model ที่ดีที่สุด นำมาคิด score จากค่า coefficient มาทำเป็น ROC curve โดยหาจุด cut-off point ที่มีความไวและความจำเพาะที่เหมาะสม

โครงการวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลหาดใหญ่ (รหัส 40/64)

วิธีการคำนวณขนาดตัวอย่าง

โดยนำปัจจัยที่คาดว่าจะช่วยพยากรณ์โอกาสพบเชื้อในอุจจาระในผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลัน โดยกำหนดสัดส่วนของแต่ละกลุ่มเป็น 1 ต่อ 1 โดย power of study เท่ากับ 80% และความคลาดเคลื่อน = 0.05 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อยกลุ่มละ 120 ราย และได้ทำการสุ่มคัดเลือกกลุ่มควบคุมจำนวนเท่ากับกลุ่มตัวอย่าง

ผลการศึกษา

จากผู้ป่วยเด็กจำนวน 2203 รายที่เข้ารับการรักษ และได้รับการวินิจฉัยอุจจาระร่วงเฉียบพลัน มีผู้ป่วยที่เข้า inclusion criteria และได้รับการส่งเพาะเชื้อในอุจจาระจำนวน 758 ราย โดยพบเชื้อในอุจจาระจำนวน 155 ราย และไม่พบเชื้อในอุจจาระจำนวน 603 ราย โดยได้ทำการสุ่มคัดเลือกกลุ่มควบคุมจำนวน 155 ราย

3.1. ผลเพาะเชื้อในอุจจาระ

จากการศึกษานี้พบว่าจากการส่งเพาะเชื้อในอุจจาระในผู้ป่วย 758 ราย พบเชื้อในอุจจาระ 155 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 เชื้อที่พบมากที่สุด คือ Salmonella spp. 124 ราย (ร้อยละ 80) รองลงมาคือ Shigella spp. 6 ราย (ร้อยละ 3.9), Vibrio spp. 4 ราย (ร้อยละ 2.6), Salmonella spp. ร่วมกับ Entamoeba histolytica 10 ราย (ร้อยละ 6.5), Plesiomonas shigelloides 9 ราย (ร้อยละ 5.8), Salmonella spp. ร่วมกับ Plesiomonas shigelloides 1 ราย (ร้อยละ 0.6) และ Aeromonas veronii 1 ราย (ร้อยละ 0.6) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เชื้อก่อโรคที่พบในอุจจาระ

เชื้อก่อโรค	จำนวน (ราย)
Salmonella spp.	124 (80%)
Shigella spp.	6 (3.9%)
Vibrio spp.	4 (2.6%)
Salmonella spp.+Entamoeba histolytica	10 (6.5%)
Plesiomonas shigelloides	9 (5.8%)
Salmonella spp.+Plesiomonas shigelloides	1 (0.6%)
Aeromonas veronii	1 (0.6%)

3.2. ข้อมูลพื้นฐาน อาการ/อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระและกลุ่มควบคุม

พบว่าอายุเฉลี่ย 11 เดือน (ค่าเฉลี่ย 7-26 เดือน) ในกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระและ 18 เดือน (ค่าเฉลี่ย 9-35 เดือน) ในกลุ่มควบคุม เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงทั้งในกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระและกลุ่มควบคุม คือ 89 ราย (ร้อยละ 57.4) และ 84 ราย (ร้อยละ 54.2) ตามลำดับ พบอาการปวดท้องในกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระ 25 ราย (ร้อยละ 16.1) และในกลุ่มควบคุม 17 ราย (ร้อยละ 11) พบว่ามีอาการอาเจียนในกลุ่มควบคุมมากกว่า คือ 108 ราย (ร้อยละ 69.7) และ 91 ราย (ร้อยละ 58.7) ในกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระ มีประวัติถ่ายเป็นเลือด 57 ราย (ร้อยละ 36.8) ในกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระและ 25 ราย (ร้อยละ 16.1) ในกลุ่มควบคุม ในกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระพบว่าถ่ายมากกว่า 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง 103 ราย (ร้อยละ 66.5) และ 79 ราย (ร้อยละ 51) ในกลุ่มควบคุม ประวัติไข้ไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม คือ 134 ราย (ร้อยละ 86.5) และ 128 ราย (ร้อยละ 82.6) ในกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระและกลุ่มควบคุมตามลำดับ พบว่าในกลุ่มควบคุมจะมีอาการร่วม(ไอ น้ำมูก เป็นต้น) มากกว่ากลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระ คือ 59 ราย (ร้อยละ 38.1) และ 37 ราย (ร้อยละ 23.9) ตามลำดับ นอกจากนี้ในกลุ่มควบคุมจะพบว่ามีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางและรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระ คือ 106 ราย (ร้อยละ 68.4) และ 87 ราย (ร้อยละ 56.1) ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างในด้านระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล คือ 3 วันทั้ง 2 กลุ่ม สำหรับ

ผลการตรวจอุจจาระพบเม็ดเลือดขาวในกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระมากกว่ากลุ่มควบคุม คือ 81 ราย (ร้อยละ 52.3) และ 42 ราย (ร้อยละ 27.1) ตามลำดับ และตรวจพบเม็ดเลือดแดงในอุจจาระในกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระมากกว่ากลุ่มควบคุม คือ 63 ราย (ร้อยละ 40.6) และ 31 ราย (ร้อยละ 20) ตามลำดับ สำหรับค่าอิเล็กโทรไลต์ในเลือดทั้งค่าโซเดียม โพแทสเซียมและไบคาร์บอเนตพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม โดยข้อมูลทั่วไป อาการ/อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มที่พบเชื้อในอุจจาระและกลุ่มควบคุมดังในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไป อาการ/อาการแสดงของประชากรที่ทำการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มพบเชื้อในอุจจาระ (จำนวน 155 ราย)	กลุ่มควบคุม (จำนวน 155 ราย)	P
อายุ, (median) เดือน	11 (7-26)	18 (9-35)	0.011
เพศ, คน (ร้อยละ) ชาย หญิง	89 (57.4%) 66 (42.6%)	84 (54.2%) 71 (45.8%)	0.647
อาการ/อาการแสดง			
ปวดท้อง	25 (16.1%)	17 (11%)	0.245
อาเจียน	91 (58.7%)	108 (69.7%)	0.058
ถ่ายมีมูกเลือด	57 (36.8%)	25 (16.1%)	<0.001
จำนวนครั้งในการถ่าย ≥ 5 ครั้ง ใน 24 ชั่วโมง	103 (66.5%)	79 (51%)	0.008
ไข้ (อุณหภูมิ $> 38^{\circ}\text{C}$)	122 (78.7%)	114 (73.5%)	0.432
อุณหภูมิ $\geq 39^{\circ}\text{C}$	50 (32.3%)	47 (30.3%)	0.806
อาการร่วม	37 (23.9%)	59 (38.1%)	0.01
ภาวะขาดน้ำระดับปานกลาง ขึ้นไป	87 (56.1%)	106 (68.4%)	0.035
ระยะเวลาที่มีอาการก่อนมา โรงพยาบาล	2 (1-3)	2 (1-3)	0.733
ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล	3 (3-4)	3 (2-4)	0.202
การรักษาก่อนมาโรงพยาบาล	51 (32.9%)	62 (40%)	0.238
เม็ดเลือดขาวในอุจจาระ	81 (52.3%)	42 (27.1%)	<0.001
เม็ดเลือดแดงในอุจจาระ	63 (40.6%)	31 (20%)	<0.001
ภาวะเม็ดเลือดขาวสูง	81 (52.3%)	86 (55.5%)	0.649
ภาวะซีด	56 (36.1%)	48 (31%)	0.337
ค่าความถ่วงจำเพาะปัสสาวะ > 1.010	80 (51.6%)	89 (57.4%)	0.169
ค่าโซเดียมในเลือดต่ำ	40 (25.8%)	42 (27.1%)	0.072
ค่าโพแทสเซียมในเลือดต่ำ	12 (7.7%)	11 (7.1%)	0.065
ค่าไบคาร์บอเนตในเลือด	19 (16-21)	18 (14-20)	0.103

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระ โดยการวิเคราะห์แบบ univariate

ลักษณะทางคลินิก	OR (95% CI)	P
อายุ ≤ 12 เดือน	1.93 (1.23-3.04)	0.004
อาเจียน	0.62 (0.39-0.99)	0.044
ประวัติถ่ายเป็นเลือด	3.02 (1.77-5.18)	<0.001
จำนวนครั้งในการถ่าย > 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง	1.91 (1.2-3.01)	0.006
ไม่มีอาการร่วม	1.96 (1.2-3.2)	0.007
ไม่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไป	1.69 (1.06-2.69)	0.026
พบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระ	4.63 (2.78-7.71)	<0.001
พบเม็ดเลือดแดงในอุจจาระ	3.84 (2.27-6.5)	<0.001
ความถ่วงจำเพาะในปัสสาวะ > 1.010	1.21 (0.77-1.9)	0.399
ค่าไบคาร์บอเนตในเลือด	1.04 (0.99-1.1)	0.097

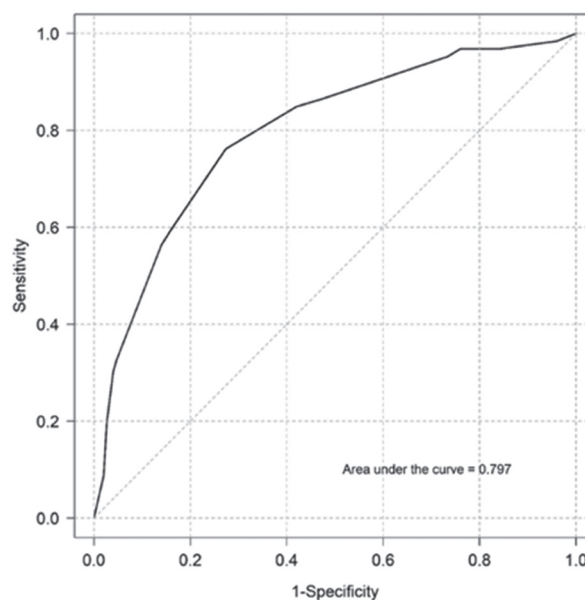
จาก univariate analysis พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อในอุจจาระ ได้แก่ อายุน้อยกว่า 12 เดือน (OR=1.93, 95% CI=1.23–3.04), จำนวนครั้งในการถ่ายมากกว่า 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง (OR=1.91, 95% CI=1.2–3.01), ไม่มีอาการร่วมอื่นๆ ได้แก่ ไอ น้ำมูก เป็นต้น (OR=1.96, 95% CI=1.2-3.2), ไม่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไป (OR=1.69, 95% CI=1.06–2.69) การพบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระ (OR=4.63, 95% CI=2.78–7.71) และการพบเม็ดเลือดแดงในอุจจาระ (OR=3.84, 95% CI=2.27-6.5) สำหรับอาการอาเจียนพบว่าเป็นปัจจัยที่ลดโอกาสในการพบเชื้อในอุจจาระ (OR=0.62, 95% CI=0.39-0.99)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระ โดยการวิเคราะห์แบบ multivariate

ลักษณะทางคลินิก	OR (95% CI)	P
อายุ < 12 เดือน	3.18 (1.78-5.66)	<0.001
จำนวนครั้งในการถ่าย > 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง	2.6 (1.45-4.68)	0.001
ไม่มีอาการร่วม	2.03 (1.11-3.69)	0.019
ไม่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไป	2.06 (1.14-3.73)	0.015
พบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระ	6 (3.35-10.73)	<0.001

จากการนำปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์ด้วย multivariate logistic regression พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อในอุจจาระอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่

อายุน้อยกว่า 12 เดือน (OR=3.18, 95% CI=1.78–5.66), จำนวนครั้งในการถ่ายมากกว่า 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง (OR=2.6, 95% CI=1.45-4.68), ไม่มีอาการร่วมอื่นๆ ได้แก่ ไอ น้ำมูก เป็นต้น (OR=2.03, 95% CI=1.11–3.69), ไม่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไป (OR=2.06, 95% CI=1.14–3.73) และการพบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระ (OR=6, 95% CI=3.35–10.73)



รูปที่ 1 ROC curve ทำนายผลการพบเชื้อในอุจจาระ

และเมื่อได้ model ที่ดีที่สุด นำมาคิดคะแนนจากค่า coefficient เพื่อหาความสัมพันธ์ในการพยากรณ์โอกาสพบเชื้อในอุจจาระ โดยคำนวณพื้นที่ใต้โค้ง (AUC) ของ ROC curve เพื่อหาจุด cut-off point ที่มีความไวและความจำเพาะที่เหมาะสม สำหรับการศึกษานี้ทำระบบการให้คะแนนโดยใช้ปัจจัย 5 ข้อ คือ อายุ น้อยกว่า 12 เดือน (3 คะแนน), จำนวนครั้งในการถ่ายอุจจาระมากกว่า 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง (3 คะแนน), ไม่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไป (2 คะแนน), ไม่มีอาการร่วมอื่นๆ (2 คะแนน) และตรวจพบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระ (5 คะแนน) โดยคิดคะแนนจาก 0-15 คะแนน และคะแนนมากกว่าเท่ากับ 9 คะแนนพบว่าช่วยในการพยากรณ์โอกาสพบเชื้อในอุจจาระ โดยมีความไวร้อยละ 59 และความจำเพาะร้อยละ 84

ตารางที่ 5 Coefficients

Model	Beta	Std. error	Z value	คะแนน
อายุ < 12 เดือน	1.1560	0.2944	3.927	3
จำนวนครั้งในการถ่าย > 5 ครั้งใน 24 ชม.	0.9569	0.2987	3.203	3
ไม่มีอาการร่วม	0.7059	0.3055	2.311	2
ไม่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไป	0.7251	0.3010	2.409	2
พบเม็ดเลือดขาว	1.7912	0.2970	6.031	5
คะแนนรวม				15

จากผู้ป่วย 155 รายที่พบเชื้อในอุจจาระ พบว่าได้รับยาปฏิชีวนะ 96 ราย (ร้อยละ 61.9) โดยยาที่ใช้มากที่สุดคือ ceftriaxone 23 ราย (ร้อยละ 14.8) โดยมีการส่งตรวจความไวของเชื้อต่อยาที่ได้รับในผู้ป่วย 52 ราย พบว่ามีความไวร้อยละ 98 สำหรับกลุ่มควบคุมพบว่าได้รับยาปฏิชีวนะ 55 ราย (ร้อยละ 35) โดยยาที่ใช้มากที่สุดคือ ceftriaxone 24 ราย (ร้อยละ 15.4) สำหรับกลุ่มที่พบเชื้อและส่งตรวจหาความไวของเชื้อต่อยา พบว่ามีความไวร้อยละ 98

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษานี้พบว่าจากผู้ป่วยจำนวน 758 ราย มีผู้ป่วย 155 รายที่ตรวจพบเชื้อในอุจจาระ โดยในการศึกษาของเราพบว่าอุบัติการณ์การพบเชื้อในอุจจาระร้อยละ 20 ซึ่งผลที่ได้พบว่าอุบัติการณ์เมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศที่ผ่านมาทั้งสูงกว่าและใกล้เคียงกัน^{9,10} แต่ต่ำกว่าการศึกษาในประเทศไทยของ L Bodhidatta และคณะ² ที่พบอุบัติการณ์ร้อยละ 55 ในการศึกษาพบว่าเชื้อก่อโรคที่พบมากที่สุดคือ *Salmonella* spp. ร้อยละ 80 รองลงมาคือ *Shigella* spp. ร้อยละ 3.9 ซึ่งผลที่ได้ตรงกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Jae Young Lee และคณะ⁹ ที่พบเชื้อ *Salmonella* spp. สูงสุดร้อยละ 67 แต่แตกต่างกับการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมาของ L Bodhidatta และคณะ² โดยพบเชื้อ *Campylobacter* spp. ร้อยละ 28 มากที่สุด รองลงมาคือ *Salmonella* spp. ร้อยละ 18, *Shigella* spp. ร้อยละ 9 สาเหตุที่ผลต่างจากการศึกษาในประเทศไทยอาจเนื่องจากเชื้อก่อโรคบางชนิดไม่สามารถตรวจได้เพราะโรงพยาบาลไม่ได้ใช้ selective media ในการตรวจเชือดังกล่าว เช่น *Campylobacter*

การศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการพบเชื้อในอุจจาระ ได้แก่ อายุน้อยกว่า 12 เดือน, จำนวนครั้งในการถ่ายมากกว่า 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง, ไม่มีอาการร่วมอื่นๆ ได้แก่ ไอ น้ำมูก เป็นต้น, ไม่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไปและตรวจพบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระ ซึ่งมีบางปัจจัยที่ตรงกับการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา ได้แก่ การพบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระเพิ่มโอกาสพบเชื้อในอุจจาระซึ่งผลที่ได้ตรงกับการศึกษาของ Jae Young Lee และคณะ⁹ และการศึกษาของ Relyn Edusada-Corpus¹¹ จำนวนครั้งในการถ่ายมากกว่า 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมงเพิ่มโอกาสในการพบเชื้อในอุจจาระเหมือนการศึกษาของ Jae Young Lee และคณะ⁹ สำหรับอาการร่วมอื่นๆ ได้แก่ ไอ น้ำมูกมักพบในกลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสได้มากกว่า ในการศึกษาพบว่าเด็กที่อายุน้อยกว่า 12 เดือนมีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระมากกว่า เนื่องจากในเด็กเล็กมีโอกาสรับเชื้อโรคเข้าปากจากการหยิบจับของหรือคลานเล่น นอกจากนี้ปัญหาที่พบได้บ่อยคือการทำความสะอาดขูดนมของผู้ดูแลเด็กที่ไม่ถูกต้อง โดยมักใช้วิธีการลกแทนการต้มในน้ำเดือดและมักใช้นิ้วอุดจุกนมแล้วเขย่า ส่วนประวัติถ่ายเป็นเลือดที่พบในการศึกษาในอดีตของ Jonathan A. Finkelstein และคณะ¹², Jeffrey P. Koplan และคณะ¹³ ามีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระ จากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวซึ่งตรงกับการศึกษาของ Muhammad Mehmood Riaz และคณะ¹⁴ ที่พบว่าประวัติถ่ายเป็นเลือดไม่สัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระ การศึกษาที่ผ่านมา Jae Young Lee และคณะ⁹ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้และการศึกษาของ Muhammad Mehmood Riaz และคณะ¹⁴ ที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างไข้กับการพบเชื้อในอุจจาระเช่นกัน

ในการศึกษานี้ได้ใช้ปัจจัย 5 ข้อที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อในอุจจาระ คือ อายุน้อยกว่า 12 เดือน, จำนวนครั้งในการถ่ายอุจจาระมากกว่า 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง, ไม่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไป, ไม่มีอาการร่วมอื่นๆ และตรวจพบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระเพื่อมาทำ scoring system ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาใน

อดีตของ A. M. Cadwgan และคณะ⁸ ที่มีการทำ scoring system โดยใช้ 3 ปัจจัย คือ อาการปวดท้อง มีอาการนานกว่า 5 วันและค่า CRP มาช่วยในการพยากรณ์โอกาสพบเชื้อในอุจจาระ แต่การส่งตรวจ CRP มีข้อจำกัดในการส่งตรวจนอกเวลาของทางโรงพยาบาลและค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจสูงจึงไม่นำมาใช้ในการศึกษานี้

จากการศึกษานี้พบว่าจากผู้ป่วย 155 รายที่ตรวจพบเชื้อในอุจจาระ มีผู้ป่วย 96 ราย (ร้อยละ 61.9) ที่ได้รับยาปฏิชีวนะ สำหรับกลุ่มควบคุมพบว่าได้รับยาปฏิชีวนะ 55 ราย (ร้อยละ 35) โดยยาที่ใช้มากที่สุดของทั้ง 2 กลุ่มคือ ceftriaxone สำหรับกลุ่มที่พบเชื้อและส่งตรวจหาความไวของเชื้อต่อยา พบว่ามีความไวร้อยละ 98 ซึ่งผลที่ได้ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Ruili Li และคณะ⁹ ที่พบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะมากเกินไปจนถึงร้อยละ 35.12

สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการพบเชื้อในอุจจาระ คือ อายุน้อยกว่า 12 เดือน, จำนวนครั้งในการถ่ายอุจจาระมากกว่า 5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง, ไม่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไป, ไม่มีอาการร่วมอื่นๆ และการพบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระ การใช้ปัจจัยดังกล่าวเพื่อทำ scoring system เพื่อช่วยพยากรณ์ผลการพบเชื้อในอุจจาระมีประโยชน์ในการลดค่าใช้จ่ายในการการส่งตรวจและลดการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็น

ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากการเป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังในช่วงระยะเวลาหนึ่ง ข้อมูลบางอย่างอาจไม่ครบถ้วนและการส่งตรวจบางอย่างมีข้อจำกัดของทางโรงพยาบาล

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาเพื่อเก็บข้อมูลไปข้างหน้าถึงการนำ scoring system มาใช้เพื่อติดตามผลต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. แผนงานวิจัยด้านการป้องกันควบคุมโรคและภัยสุขภาพ พ.ศ.2562-2564 กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.
2. Bodhidatta L, Vithayasai N, Eimpokalarp B, et. al. Bacterial enteric pathogens in children with acute dysentery in Thailand: increasing importance of quinolone-resistant *Campylobacter*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33:752-7.
3. Craven D, Brick D, O Riordan MA, et al. Low yield of bacterial stool culture in children with nosocomial diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17(11); 1040-4.
4. แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคท้องร่วงเฉียบพลันในเด็ก Clinical Practice Guideline for Acute Diarrhea in Children พ.ศ. 2562 โดยสมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับ
5. Li R, Xiao F, Zheng X, et al. Antibiotic misuse among children with diarrhea in China: results from a national survey. *PeerJ* 4: e2668; DOI 10.7717/peerj.2668.
6. Osatakul S, Puetpaiboon A. Appropriate use of empirical antibiotics in acute diarrhoea: a cross-sectional survey in southern Thailand. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2007; 27: 115–122.
7. Devasia RA, Varma JK, Whichard J, et al. Antimicrobial use and outcomes in patients with multidrug-resistant and pansusceptible *Salmonella* Newport infections, 2002-2003. *Microb Drug Resist*. Winter 2005. 11;4: 371-7.
8. CadwganAM, Watson WA, Laing S. RB, et al. Presenting clinical features and c-reactive protein in the prediction of a positive stool Culture in Patients with Diarrhoea. *Journal of Infection*. 2000;41:159–161.
9. Lee J, Cho S, Hae Hwang H, et al. Diagnostic yield of stool culture and predictive factors for positive culture in patients with diarrheal illness. *Medicine*. 2017;96:30.

10. Fenta A, Alemu K, Angaw DA, et al. Prevalence and associated factors of acute diarrhea among under-five children in Kamashi district, western Ethiopia: community-based study. *BMC Pediatrics*. 2020; 20: 236.
11. Edusada-Corpus R. Clinical and laboratory predictors of bacterial diarrhea in a tropical environment. *Military medicine*. 1991;156: 74.
12. Finkelstein JA, Schwartz JS, Torrey S, et al. Common clinical features as predictors of bacterial diarrhea in infants. *American Journal of Emergency Medicine*. 1989;7:5.
13. Koplan JP, Fineberg HV, Ferraro MJ, Rosenberg ML. Value of stool cultures. *Lancet*. 1980; 2: 413-6.
14. Riaz MM, Patel MJ, Khan MS, et al. Clinical characteristics and predictors of positive stool culture in adult patients with acute gastroenteritis. *J Pak Med Assoc*. 2012;62:1.

Clinical features as predictors of positive stool culture in children with acute diarrhea

Theparat Atjimakul

Department of Pediatrics, Hatyai Hospital

Abstract

Background: Acute diarrhea is a common problem in pediatrics. Stool culture shows low favorable rates, high cost, and time for results.

Objective: This study aimed to identify clinical features to predict positive stool culture in children with acute diarrhea at Hatyai Hospital.

Method: We conducted research with retrospective cross-sectional data collection of children with acute diarrhea at Hatyai Hospital from 1st January 2017 to 31st December 2020

Result: Of 758 children who were diagnosed with acute diarrhea, the incidence of positive stool culture in our study was 20%. In 155 culture-positive patients, *Salmonella* spp. (80%) was detected most common. Multivariable logistic regression demonstrated that age below 12-months (OR 3.18, 95% CI: 1.78–5.66, p-value <0.001), frequency of diarrhea > 5 times in 24 hours (OR 2.6, 95%CI: 1.93-6.44, p-value <0.001), no comorbidity (OR 2.03, 95%CI: 1.11-3.69, p-value 0.019), no moderate dehydration (OR 2.06, 95% CI: 1.14-3.73, p-value 0.015) and fecal leukocyte (OR 6, 95% CI: 3.35–10.73, p-value <0.001) were associated with positive stool culture with statistical significantly. Using these factors for scoring system to predict positive stool culture by calculating the area under the receiver operating characteristic curve and considered optimal cut-off point for assessing diagnostic accuracy test. If the score of 9 or more predicted positive stool culture. This scoring system is 59% sensitivity and 84% specificity.

Conclusion: Using this scoring system to predict positive stool culture may lead to cost-effective utilization and rationalizing antibiotics use.

Keyword: clinical feature, stool culture, acute diarrhea

Seroprevalence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection among Blood Donors in a Tertiary Care Hospital in Thailand

Pabhada Limawongpranee, Siriporn Phongjitsiri, Jutarat Mekmullica

Department of pediatrics, Bhumibol Adulyadej Hospital, Medical Services, Royal Thai Air Force, Paholyothin Road, Saimai, Bangkok, 10220 Thailand

Background: In Thailand, five months into COVID-19 from the first report case, low prevalence of 0.0043% was reported. At that time, reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) for the SARS-CoV-2 virus was performed only in patients who met the national criteria for COVID-19 PCR evaluation.

Objective: To determine the seroprevalence of SARS-CoV-2 virus in asymptomatic blood donors.

Method: An observational descriptive cross-sectional study was conducted at the Department of Blood Transfusion Service, Bhumibol Adulyadej Hospital (BAH), over a two-month period from September 2020 to October 2020. Voluntary blood donors between the ages of 17 and 70 were included. The remaining aliquot of blood from regular serologic collection was utilized to test for total SARS-CoV-2 antibodies. Those who tested positive for total SARS-CoV-2 antibody were subsequently asked to return to BAH within 7 days for a nasal swap RT-PCR for SARS-CoV-2 viral antigen.

Results: A total of 1,550 subjects were enrolled. During the period of the study, COVID-19 vaccine was not available for the participants in the current study. Only two blood donors tested positive for Anti-SARS-CoV2 antibodies (0.13%, 95%CI: 0.04-0.47). The result of an RT-PCR for SARS-CoV-2 antigen using a nasal sample was undetectable. Both individuals had no history of COVID-19 infection, travel to a high-risk country, or confirmed contact with suspected or confirmed COVID-19 patients in the past 3 months.

Conclusion: The seroprevalence rate of healthy blood donor in Thailand during year 2020 was 0.13 percents.

Keywords: Seroprevalence, COVID-19, SARS-CoV-2

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an acute respiratory tract infection caused by severe acute respiratory syndrome virus 2 (SAR-CoV-2). After its first outbreak in China, in late December 2019, it spread out and caused serious public health problems worldwide, later was declared as a global pandemic by the World Health Organization (WHO)¹.

COVID-19's wide range of characteristics of manifestation has been reported including severe pneumonia, mild to moderate symptoms such as fever, cough, shortness of breath, and some with no symptom². Asymptomatic COVID-19 carriers can transmit the SARS-CoV-2 virus to other people and can be the source of disease spreading³⁻⁴.

The identification of viral antigen from bronchoalveolar lavage or nasopharyngeal swab by RT-PCR is the gold standard for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection⁵. Other available diagnostic methods include serologic tests detecting immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin G (IgG) or total antibodies which are specific to SARS-CoV-2 viral structural protein including spike (S), nucleocapsid (N), envelope (E) and membrane (M)⁶. These serologic tests have been used to detect any past infection or immune response to the virus⁷⁻⁹.

In Thailand, at five months into COVID-19 from the first report case, low prevalence of 0.0043% was reported¹⁰. At that time, RT-PCR for the SARS-CoV-2 virus was performed only in patients who met the national criteria for COVID-19 PCR evaluation namely those with history of contact with confirmed COVID-19 cases or travelled from countries with had COVID-19 outbreak.

Many COVID-19 seroprevalence investigation in healthy blood donors had been conducted to evaluate the spread of infection¹¹⁻¹⁵. SARS-CoV-2 immunoglobulin level in the population was also studied hoping¹¹⁻¹⁵. Variation of seroprevalence in each area was reported¹¹⁻¹⁵.

The objective of this study was to report the seroprevalence of SARS-CoV-2 virus in asymptomatic blood donors.

Materials and Methods

The present protocol was approved by the Bhumibol Adulyadej Hospital (BAH) Ethics Committee (IRB no. 65/63). All participants received written information about the study and understood it. Written consent was obtained by all.

An observational descriptive cross-sectional study was conducted between September 1st, 2020, to October 31st, 2020 using blood that came to the Department of Blood Transfusion Service, BAH. Blood donation was obtained at a fixed site (BAH) or BAH mobile collection units in Bangkok and Pathumthani province area, Thailand.

Any voluntary blood donors in this study who aged 17-70 years must have been qualified

according to the blood donation criteria from the Blood Donation Center (Thai Red Cross)¹⁶. Furthermore, they must not have been travelling from or transiting in countries which have COVID-19 outbreaks, or have contacted with suspected or confirmed COVID-19 patients within the previous 4 weeks, have no history of COVID-19 virus infection, and did not have a body temperature higher than 37.8 °C on the day of the blood donation. After participants agreed and signed for blood donation and research informed consent, the self-screening questionnaires were given to them.

Eight-millimeter sampling blood of each blood donor was collected in an EDTA plasma tube (Greiner Bio-One, Austria) and was kept for routine serological testing in 4 °C temperature throughout the entire investigation. Lack time from blood collection at the mobile site to BAH blood donation center was < 6 hours. Time from blood collection to blood testing was within 72 hours. Four-millimeter blood were decanted for routine serological tests. The remaining aliquot once confirmed by donor ID to have positive total SARS-CoV-2 antibody testing would be further subjected to our investigation. Those with positive total SARS-CoV-2 antibody testing were then got telephone calls inquiring more specific questions concerning COVID-19 history risks including the history of foreign travel to COVID-19 outbreak countries within the previous three months and history of confirmed contact with COVID-19 cases. In addition, they were inquired to visit BAH for a nasal swap PCR within 7 days for SARS-CoV-2 viral antigen. Participants with positive RT-PCR were then placed under quarantined according to Thailand's public health policy.

The demographic data (age, gender, place of residence, occupation, and associated symptoms) and the SARS-CoV-2 total antibody test results were collected.

Antibody testing

The Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 immunoassay (Roche, Switzerland) is a test to detect total antibodies to SARS-CoV-2 viral nucleocapsid

(N) protein by electrochemiluminescence immunoassay performed on cobas e analyzers. The tests have a sensitivity of 99.5 % (97.0 – 100 %) at ≥ 14 days after PCR confirmation and a high specificity of 99.80 % (99.69 – 99.88%)⁷. The assays were performed according to the manufacturer's instructions. The result which has a Cutoff index (COI) < 1.0 is reported non-reactive. The test which has COI ≥ 1.0 will be repeated one more time for confirmation and if the result is still ≥ 1.0 , a reactive result is reported.

Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR tests)

Allplex 2019-nCoV Assay from Seegene Inc. (Seoul 05548, Republic of Korea), which is a real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test intended for the qualitative detection of nucleic acid from SARS-CoV-2 in human nasopharyngeal swab was used. When the SARS-CoV-2 envelope protein (E), RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), and nucleocapsid protein (N) were found and Ct ≤ 40 , a result reported detected and if Ct > 40 or no Ct was detected, a result was reported undetectable.

Sample size

The incidence of COVID-19 in Thailand reported on 20 June, 2020 was 0.0043%¹⁰. The BAH Blood Service Division received 1536 donations per two months. Estimating a finite population proportion formula was used as follows:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)N}{D^2(N-1) + Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}$$

Error (d) was 0.00001 and alpha (α) was 0.05. The sample size of 1,535 was calculated. Therefore, a sample size of 1,550 blood donors was recruited in the study.

Statistical analysis

The data were analyzed by using the Statistics Package for Social Sciences (SPSS) statistic version 27 (IBM Corp, NY, USA). Descriptive statistics were used for the general characteristics of sample groups namely frequency, mean, standard deviation (SD), and percentage.

Results

A total of 1,550 subjects were enrolled in the study between September 1st, 2020, to October 31st, 2020. Demographic characters of subjects were presented in Table 1. Ratio of male and female subjects was 820:730 cases. Mean age was 37.5 years old (standard deviation = 0.59). Eighty-five percent (1,318/1,550) of participants lived in Bangkok and its suburb. Nearly half (747/1,550) of subjects were government officers.

Symptomatology of subjects was shown in Table 2. Most of them (1,461/1,550) was asymptomatic persons. Myalgia, runny nose, and headache were the common symptoms among participants. All of the participants had no risks, history of traveling to high-risk countries and contact confirmed COVID-19 cases.

During the period of the study, COVID-19 vaccine was not available for the participants in the current study. There were only two cases of blood donors who had positive Anti-SARS-CoV2 antibodies (0.13%, 95%CI: 0.04-0.47). After performing quantitative PCR (qPCR) for SARS-CoV-2 antigen through nasal swab, undetectable was reported. Both participants had no history of travel to the high-risk country, and had no confirmed history of contact with suspected or confirmed COVID-19 cases in the past 3 months. All of symptomatic (0/89) participants had negative SARS-CoV-2 antibodies.

Table 1 Demographic data of blood donors

Demographic data	n (%)
Gender	
Male	820 (52.90)
Female	730 (47.10)
Age	
Mean age, years (+SD)	37.52 (36.93,38.11)
17-30	531 (34.26%)
31-40	372 (24.00%)
41-50	382 (24.64%)
51-60	246 (15.87%)
61-70	19 (1.23%)
Address	
Bangkok	880 (56.77%)
Pathum Thani	389 (25.10%)
Nonthaburi	49 (3.16%)
Others	232 (14.97%)
Occupation	
Medical personnel	71 (4.58%)
Pilots and airhostess	22 (1.42%)
Students	177 (11.42%)
Soldiers and polices	406 (26.19%)
Employee	144 (9.29%)
Merchants	96 (6.19%)
Business owners	77 (4.97%)
Officers	341 (22.00%)
Maids	56 (3.61%)
Teachers	32 (0.21%)
Others	127 (8.20%)

Table 2 Symptoms reported by blood donors

Reported symptoms	n (%)
Asymptomatic	1461 (94.26%)
Symptomatic	89 (5.74%)
Fever	1 (0.06%)
Chill	1 (0.06%)
Fatigue	12 (0.77%)
Myalgia	33 (2.12%)
Cough	21 (1.35%)
Sore throats	22 (1.41%)
Runny nose	25 (1.61%)
Shortness of breath	2 (0.13%)
Chest pain	4 (0.26%)
Headache	31 (2.00%)
Nausea or vomit	2 (0.13%)
Abdominal pain	6 (0.39%)
Diarrhea	7 (0.45%)

Discussion

After the first COVID-19 case was reported in Thailand in late January 2020, the number of infected cases had increased monthly. The monthly country lockdown was announced on 26th March 2020. Stay at home, the use of facial mask, increase personal hygiene and social distancing policies had been enforced by the government official. In June, work from home and online education were enforced among office workers and children of all ages. Air travel and international travel were suspended. After three months, the number of new COVID-19 cases in Thailand declined to near zero¹⁷. However, until then only a small number of COVID-19 tests were performed and no COVID-19 vaccine was available in Thailand. The new normal policy was continuously promoted while the number of the cases was not increasing significantly.

In October 2020, the outbreak of COVID-19 worldwide was skyrocketed. Report by the United Kingdom government in October 2020 showed 6.46 new COVID-19 infections for every 10,000 people per day (95% credible interval: 5.46 to 8.55) in the community population in England¹⁸. At the same period Thailand had less than 0.01 new COVID-19 per 10,000 cases¹⁷. The result of this study was collected during the same period as UK data. Our finding revealed the effective government measure in the infection control. This investigation, the seroprevalence of (0.13%, 95%CI: 0.04-0.47) was reported while the subsequent PCR was undetectable.

This number of COVID-19 total antibody test result of this investigation was lower than that in a healthy blood donor from other researches including Italy, Brazil, Netherland, Denmark, and Germany at 2.4-9.0, 4.6-7.1, 4.0, 2.7, 1.7, 0.91%, respectively¹¹⁻¹⁵. In April 2020, Italy and Germany had the third and fifth highest COVID-19 infection rate of 32.4 and 18.6 new COVID-19 cases per 10,000 population, respectively¹⁹. Our finding with low seroprevalence in healthy blood donor was in lieu with Thailand low COVID-19 case report.

Despite the high sensitivity of the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 immunoassay diagnostic test, false-positive results should be taken into consideration. However, the current finding showed such a low infection rate and both patients tested negative in RT-PCR. The effectiveness of first year COVID-19 infection control measure of the Thai Government which received a worldwide acclaim should receive a clinical recognition.

From a sensitivity of 99.5% and a specificity of 99.8 of the assays, the positive predictive value (PPV) of the tests in populations of 1, 5, 10, and 20% seroprevalence was 83.4, 96.3, 98.2, and 99.2%, respectively⁷.

Moreover, cross-reactivity for SARS-CoV-2 Serological Assays with common cold panel and other diseases such as autoimmune condition was proposed²⁰⁻²¹.

The immunoassay test in the current study could be cross-reactivity with cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) which gave the specificity of 99.5% (95% CI 98.6-99.9)⁷. So from this study the low prevalence might be from the true number of infected COVID-19 cases or false-positive results of the immunoassays.

The dynamics of the antibody response to SARS-CoV-2 infection was varied among the different studies⁷⁻⁹. In the early phase after PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection, the sensitivity of immunoassay increased over time. The sensitivity of the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 immunoassay reaches 99.5% (95% CI 97.0–100.0) at ≥ 14 days after PCR-confirmed COVID-19 infection⁷.

However, the study of long-term antibody response to COVID-19 infection was under investigation in different periods after PCR-confirmed COVID-19 infection. So false-negative results should be taken into account.

Limitation of this study was incidence report from a small area that was well controlled of the COVID-19 pandemic.

Strength of this study was the first seroprevalence survey in blood donors conducted in Thailand to reflect the preliminary result of seroprevalence of anti-Sar-CoV-2 antibodies in

asymptomatic population before the COVID-19 vaccine has been developed and distributed.

In conclusion, the result implied that most blood donors at ten months pandemic marking remained uninfected and the implementation of the government policy during first nine months of the outbreak. The collaboration of the public and the compliance of the people yielded slow spread of the infection. On the other hand, the low rate of seroprevalence or SAR-CoV-2 antibodies was far from the level of herd immunity of 67%²² which could prevent the burden of disease.

Even Thailand was the country that succeeding in first rank of COVID-19 pandemic control in the first wave. The importance of vaccination and social distancing were the best way to prevent a pandemic, morbidity and mortality of a new outbreak shortly.

Conclusion

The seroprevalence rate of healthy blood donor in Thailand during year 2020 was 0.13 percents.

Acknowledgements

The study was supported and funded by the Bhumibol Adulyadej Hospital research fund. The authors would like to thank all BAH personnel who contributed to this investigation, including Wg. Cdr. Tipnuch Luangnaruehai and Wg. Cdr. Thanyarat Kamlanghan. Furthermore, the authors gratefully acknowledge Gp. Capt. Napaporn Jiraphongsa M.D., M.Sc., Gp. Capt. Sasawan Chinratanapisit M.D. Ph.D. and Gp. Capt. Supaporn kritsaneepaiboon for their assistance in research methodology and statistical analysis. In addition, the author also appreciated the help of Prof. Wg. Cdr. Komsun Suwannarark, M.D. and Assoc. Prof. Dr. Kornkarn Bhamarapratana, Ph.D. for manuscript preparation.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91: 157-60.
2. Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect* 2020; 80: 401-6.
3. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54:12-6.
4. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 1406-7.
5. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J)* 2021; 97:7-12.
6. Gronvall G, Connell N, Kobokovich, A, West R, Warmbrod KL, Shearer MP, et al. Developing a National Strategy for Serology (Antibody Testing) in the United States. The Johns Hopkins Center for Health Security. April 22, 2020: <https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/developing-a-national-strategy-for-serology-antibody-testing-in-the-US>
7. Muench P, Jochum S, Wenderoth V, Ofenloch-Haehnle B, Hombach M, Strobl M, et al. Development and Validation of the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Immunoassay as a Highly Specific Tool for Determining Past Exposure to SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020; 58: e01694-20.
8. Whitcombe AL, McGregor R, Craigie A, et al. Comprehensive analysis of SARS-CoV-2 antibody dynamics in New Zealand. *Clin Transl Immunology* 2021; 10: e1261.
9. Bichara CDA, da Silva Graça Amoras E, Vaz GL, da Silva Torres MK, Queiroz MAF, do Amaral IPC, et al. Dynamics of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies post-COVID-19 in a Brazilian Amazon population. *BMC Infect Dis* 2021; 21:443.
10. Department of disease control, Ministry of Public Health of Thailand. COVID-19 report in Thailand. DDC COVID-19 Interactive Dashboard [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/covid19-dashboard/?dashboard=province>.
11. Valenti L, Bergna A, Pelusi S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence trends in healthy blood donors during the COVID-19 outbreak in Milan. *Blood Transfusion* 2021; 19:181-9.
12. Amorim Filho L, Szwarcwald CL, Mateos SOG, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saude Publica* 2020; 54: 69.
13. Slot E, Hogema BM, Reusken CBEM, et al. Low SARS-CoV-2 seroprevalence in blood donors in the early COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Nat Commun* 2020; 11: 5744.
14. Erikstrup C, Hother CE, Pedersen OBV, et al. Estimation of SARS-CoV-2 Infection Fatality Rate by Real-time Antibody Screening of Blood Donors. *Clin Infect Dis*. 2021; 72: 249-53.
15. Fischer B, Knabbe C, Vollmer T. SARS-CoV-2 IgG seroprevalence in blood donors located in three different federal states, Germany, March to June 2020. *Euro Surveill*. 2020;25:2001285.
16. National Blood Center, Thai Red Cross Society. Blood donor qualification [Internet]. Blooddonation. [cited 2021 Aug9]. Available from: https://blooddonationthai.com/?page_id=745.
17. Department of disease control, Ministry of Public Health of Thailand. COVID-19 report in Thailand. DDC COVID-19 Interactive Dashboard [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/covid19-dashboard/?dashboard=province>.

18. Coronavirus (COVID-19) Infection Survey, UK: 23 October 2020. [internet].2020[cited 2022 Jan 7]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionsurvey/pilot/23october2020>.
19. ThaiPBS. 10 Countries with highest number of COVID-19 infections, as of April 25, 2020. Thai PBS World [internet]. 2020 [cited 2022 Jan 7]. Available from: <https://www.thaipbsworld.com/10-countries-with-highest-number-of-covid-19-infections-as-of-april-25-2020/>
20. Steinhardt LC, Ige F, Iriemenam NC, et al. Cross-Reactivity of Two SARS-CoV-2 Serological Assays in a Setting Where Malaria Is Endemic. J Clin Microbiol 2021; 59: e0051421.
21. Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois MA. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. Front Immunol 2020; 11: 610688.
22. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. Immunity 2020; 52:737-41.

ความชุกของภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ของผู้บริจาคโลหิตในโรงพยาบาลตติยภูมิ ในประเทศไทย

ปภาดา ลิมาวณิชปราณี, ศิริพร ผ่องจิตสิริ, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา

ความเป็นมา: ห้าเดือนหลังจากพบผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รายแรกในประเทศไทย ความชุกของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ถูกรายงานในระดับต่ำที่ 0.0043% โดยในเวลานั้นการตรวจหาเชื้อด้วยวิธี Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) จะทำการตรวจวินิจฉัยเฉพาะในผู้ที่เข้าเกณฑ์การสอบสวนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ของประเทศไทยเท่านั้น

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกของภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในผู้บริจาคโลหิตซึ่งมีสุขภาพดี

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง ทำการศึกษา ณ กองบริการโลหิต โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ระหว่างเดือนกันยายน - ตุลาคม พ.ศ. 2563 ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้บริจาคโลหิตซึ่งมีสุขภาพดี อายุระหว่าง 17-70 ปี โลหิตที่เหลือจากส่วนที่แบ่งไว้สำหรับตรวจคัดกรองการติดเชื้อในการบริจาคโลหิต ถูกนำมาทดสอบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หากผลการทดสอบเป็นบวกจะมีการแจ้งผู้บริจาคโลหิตกลับอย่างรวดเร็ว และให้มาโรงพยาบาลเพื่อตรวจหาการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ด้วยวิธี RT-PCR ภายใน 7 วัน

ผลการศึกษา: ในช่วงเวลาระหว่างที่ทำการศึกษา ยังไม่มีวัคซีนโควิด 19 ถูกใช้ในประเทศไทย จากผลการศึกษา ผู้บริจาคโลหิตทั้งหมด 1,550 คน พบผู้บริจาคโลหิตเพียง 2 คน มีผลภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เป็นบวก (0.13%, 95%CI: 0.04-0.47) และทั้งสองคนได้รับการตรวจหาเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ด้วยวิธี RT-PCR ได้ผลเป็นลบ ทั้งสองคนปฏิเสธประวัติการติดโรคโควิด 19 มาก่อน ปฏิเสธประวัติการเดินทางจากประเทศซึ่งมีการระบาดของโรคโควิด 19 หรือสัมผัสผู้ติดเชื้อหรือสงสัยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในสามเดือนก่อนหน้านี้นี้

สรุป: ความชุกของภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในผู้บริจาคโลหิตซึ่งมีสุขภาพดีในช่วงปี พ.ศ. 2563 เท่ากับ 0.13% (95%CI: 0.04-0.47)

คำสำคัญ: ความชุกของภูมิคุ้มกัน, ภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโคโรนา 2019, โรคโควิด 19

*กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

Intellectual outcome in children with early treated congenital hypothyroidism

Pathikan Dissaneevate

Department of Pediatric, Hat Yai Hospital, Songkhla

Abstract

Background: Congenital hypothyroidism (CH) is one of the preventable causes of intellectual disability. L-thyroxine is a drug of choice for CH treatment to preserve normal brain development and function.

Objective: is to evaluate intellectual outcomes at preschool age in early treated CH.

Materials and methods: This retrospective chart review was conducted on 27 treated children with CH identified by neonatal screening program in Thailand from 1998 to 2017. The IQ test was performed at aged 6-8 years. Clinical data including sex, birth weight, age at the initiation of L-thyroxine, level of Free T4 and TSH before treatment, initial dose of L-thyroxine, type of CH, aged at IQ test, full scale IQ, verbal IQ and performance IQ were reviewed.

Results: Of 27 CH children, 7 patients were initially early treated with L-thyroxine before aged 14 days and 20 patients were treated after aged 14 days. Initial free T4, TSH, weight at treatment and initial dose of L-thyroxine were not different between early and late treatment group. Mean full scale IQ difference between 2 groups was statistic significantly ($p=0.01$). However, there was no statistically significant difference in the mean of verbal IQ and performance IQ. Thyroid scan results show dysmorphogenesis ($n=12$), thyroid agenesis/hypoplasia ($n=5$), and ectopic ($n=10$) Mean full scale IQ in dysmorphogenesis group was more than thyroid agenesis/hypoplasia and ectopic thyroid group. We found that timing at treatment and type of CH were independent factors significantly influencing the intellectual outcome (full IQ score ≥ 90). ($p=0.01$)

Conclusion: Children with CH treated early after newborn screening within 14 days have better IQ score compare to CH treated after 14 days. Timing of treatment and type of CH have a role in neurodevelopment and intellectual outcome in CH children.

Introduction

Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most treatable endocrine diseases of childhood. The incidence of CH worldwide is approximately 1:2,000 to 1:7,000 live births.¹⁻¹⁰ Failure to detect CH before the age of 3 months results in a high incidence of mental retardation. Thailand has introduced neonatal thyroid screening program since 1990. Early on, thyroid screening was conducted only in the University hospital. Furthermore, the ministry of public health has had a pilot study in neonatal thyroid

and phenylketonuria screening program in the Northern, North-eastern and Southern parts of Thailand. Hat Yai Hospital, that is a 640-bed hospital under the control of the Ministry of Public Health in the Southern part of Thailand, has been established neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria program since 1998.

Treatment with thyroid hormone (L-thyroxine) in CH has been established worldwide to prevent mental retardation. Not

only early CH detection but also appropriate thyroid hormone dosage is very important to preserve normal brain development and function. Several studies shows some factors affect the intellectual outcome in CH such as high dose of L-thyroxine treatment, duration of TSH level normalization and initial time of L-thyroxine starting.¹¹⁻¹² Although, high dose of L-thyroxine may increase the risk of craniosynostosis and neurological symptoms, there was no effect on cognitive outcome at 11 years of age.¹³⁻¹⁴

In this retrospective chart review study, we have evaluated intellectual outcomes at preschool age in CH after treating with L-thyroxine and several factors affecting IQ score.

Materials and methods

From 1998 to 2017, 77,243 neonates born at Hat Yai hospital were screened for CH. Infants with elevated TSH level of greater than 25 mIU/mL were recalled for evaluated serum free T4 and TSH level. If free T4<1.96 (ng/dL) and TSH>25 mIU/mL, it was newly diagnose of CH by pediatric endocrinologist. All children diagnosis as having CH immediately have started oral L-thyroxine and follow up free T4 and TSH including clinical evaluation with examination every 2-3 months. Thyroid scan and uptake were performed in affected infant after treatment at aged 3 years. The results are classified to normal/dyshormonogenesis, thyroid agenesis/hypoplasia or ectopic thyroid. Thai Wechsler Intelligence Scale for children (T-WISC) was done at aged 6-8 years in CH children. Full scale intelligence quotient (FIQ), verbal IQ (VIQ) and performance IQ (PIQ) were described. Full scale IQ was classified as follows: ≤69 is extremely low, 70-79 is borderline, 80-89 is low average, 90-109 is average, 110-119 is high average, 120-129 is superior and ≥130 is very superior¹⁵.

Clinical data collections are sex, birth weight, aged at received L-thyroxine, initial Free T4 and TSH before treatment, initial dose of L-thyroxine (mg/kg/d), type of CH, age at IQ test, full scale IQ, verbal IQ and performance IQ. We follow up at least 6-8 years each child.

Children at increased risk of developmental problems for example preterm infant, birth asphyxia, congenital malformation and chromosome abnormalities, central hypothyroidism were excluded from this study. The ethical approval of this research was given by the research ethics committee of Hatyai hospital. Statistical analysis: Descriptive data summarized as means±standard deviation (SD). Unpaired Student's t-test was performed for 2 groups with normal distribution including weight at treatment, initial dose of L-thyroxine, age at IQ test (yr), full scale IQ, verbal IQ and performance IQ. Factors influence intellectual outcome (full IQ score≥90) by logistic regression analysis using STATA 13.0.

Results

Of 34 children with CH diagnose by neonatal screening, 27 who underwent IQ testing were included in this study, 17 (62.96%) were female and 10 (37.04%) were male. Mean weight at treatment was 3.75±0.35 kg. (3.20-4.33). Treatment with L-thyroxine was started after a mean of 28.9±37.3 days (7-180) at a mean initial dose of 9.2±1.8 mg/kg/d. Thyroid scan results showed 12 were dyshormonogenesis, 5 were thyroid agenesis/hypoplasia and 10 were ectopic thyroid gland. T-WISC for intellectual outcome was performed in 27 children at a mean age of 6.3±0.6 years (6-8). The mean IQ score was 85.7±14.2(58-112); the mean VIQ score was 81.7±14.3(54-108) and the mean PIQ score was 92.9±13.9(65-120). (Table 1)

Table 1 demographic and clinical data in patients with congenital hypothyroidism

Variable	Total (n= 27)	Female (n=17)	Male (n=10)
Birth weight (g)	3.06±0.19	3.09±0.20	3.04±0.19
Age at treatment (day)	28.9±37.3	25.5±25.1	35.4±54.8
Pretreatment Free T4 (ng/dL)	0.49±0.36	0.56±0.43	0.37±0.17
Pretreatment TSH (μIU/mL)	89.02±40.26	89.9±44.8	87.5±33.3
Weight at treatment (kg)	3.75±0.35	3.82±0.31	3.65±0.44
Initial dose of L-thyroxine (μg/kg/d)	9.2±1.8	9.29±2.06	9.12±1.75
Type of congenital hypothyroidism			
1. dysmorphogenesis	12	6	6
2. thyroid agenesis/ hypoplasia	5	3	2
3. ectopic	10	8	2
Aged at IQ test (yr)	6.3±0.6	6.2±0.3	6.4±0.7
Full scale IQ	85.7±14.2	83.4±11.6	89.6±17.7
Verbal IQ	81.7±14.3	80.0±12.3	84.7±17.5
Performance IQ	92.9±13.9	89.6±11.2	98.6±16.8

An IQ score above average was measured in 11 patients (90-112); 15 patients had an IQ score below 90 (70-86). (Table 2) Three had intellectual disability (defined as IQ<70) because of delayed CH detection. They has diagnosed as having CH at 1, 3, 6 month of age. Two moved on to other provinces, one had false negative neonatal screening. Type of CH was one agenesis and two ectopic thyroids.

Table 2 Full scale IQ in treated congenital hypothyroidism

Full Scale IQ	Number (%)
<69 (extremely low)	3 (11.1)
70-79 (borderline)	5 (18.5)
80-89 (low average)	8 (29.6)
90-109 (average)	10 (37.1)
110-119 (high average)	1(3.7)

Of 27 children, 7 patients were initial early treated before aged 14 days and 20 patients were treated after aged 14 days. Initial free T4, TSH, weight at treatment and initial dose of L-thyroxine were not difference between early and late treatment group. Mean full scale IQ was statistic significantly different between 2 groups (p=0.01). However, there was no statistically significant difference in the mean of verbal IQ and performance IQ. (Table 3)

Table 3 Comparison of intellectual outcomes in congenital hypothyroidism in early and late treatment group

Variable	Early treatment (start L-thyroxine before aged 14 day) (n=7)	Late treatment (start L-thyroxine after aged 14 day) (n=20)	p-value
Pretreatment Free T4 (ng/dL)	0.56±0.62	0.46±0.24	0.58
Pretreatment TSH (μIU/mL)	104.29±44.32	143.68±209.65	0.68
Weight at treatment (kg)	3.70±0.47	3.90±0.28	0.33
Initial dose of L-thyroxine (μg/kg/d)	10	9.22±1.84	0.40
Age at IQ test (yr)	6.41±0.77	6.30±0.56	0.68
Full scale IQ	99.82±10.81	80.75±11.83	0.01
Verbal IQ	90.66±8.08	84.66±4.61	0.32
Performance IQ	96.66±8.08	97.33±7.51	0.93

Further analysis of etiology was determined by thyroid scan: normal or dysmorphogenesis (n=12), thyroid agenesis/hypoplasia (n=5), and ectopic thyroid (n=10) Mean full scale IQ in dysmorphogenesis group was more than thyroid agenesis/hypoplasia and ectopic group. (Table 4)

Table 4 IQ test in congenital hypothyroidism by etiology (thyroid scan)

Type of congenital hypothyroidism	Dysmorphogenesis (n=12)	Thyroid agenesis/ hypoplasia (n=5)	Ectopic thyroid (n=10)
Full scale IQ (mean±SD, min-max)	96.9±9.4 (86-112)	76.0±12.5 (62-92)	77.1±10.2 (58-86)
Verbal IQ	92.3±9.3 (82-108)	74.0±16.9 (58-98)	72.9±10.2 (54-82)
Performance IQ	104.5±9.7 (92-120)	82.2±7.5 (75-93)	84.5±10.2 (65-93)

Age at treatment and type of CH were influence intellectual outcome (full IQ score≥90) by statistical significantly. (p=0.01, p=0.01) (Table 5)

Table 5 Factors influence intellectual outcome (full IQ score $\geq$ 90)

Intellectual outcome	OR	95% CI	p-value
Sex	3.6	0.69 – 18.55	0.12
Age at treatment	17.9	1.7 – 118.1	0.01
Type of CH	70	5.5 – 88.2	0.01

Discussion

TSH screening for congenital hypothyroidism, using dried blood spot at the age of 2 days or older, is performed in accordance with the guideline for neonatal hypothyroid screening. The coverage rate of TSH screening is nearly 100% at Hat Yai hospital. The incidence of CH at Hat Yai hospital is 1:3,678 live-births. (data not publish) Problems that were found with the neonatal screening were loss to follow up, lack of knowledge, system error and funding. Our study suggested that whether the children with CH had normal or impaired neurodevelopment outcome depends on many factors. Of 27 patients, 11(40.8%) has normal full scale IQ ($\geq$ 90) while 16(59.3%) has IQ score below average. Three had intellectual disability (defined as IQ $<$ 69) because of delayed CH detection at 1, 3 and 6 month of age. The cause of delayed in diagnosis were migration and false negative neonatal screening at a few days of life. Rahmani et al¹⁶ found none of the treated CH children at first weeks after birth had IQ $<$ 70 at 6 years of age. Early detection and initial L-thyroxine started were very important. Children with CH have improvement in IQ after timely detection and treatment. They suggested start L-thyroxine within 7 days after birth to prevent intellectual deficit.

Our results showed that the timing of initial treatment significantly influenced full IQ score leading to intellectual outcome. Seven CH patients who had started with oral L-thyroxine before the age of 14 days have normal full scale IQ ($\geq$ 90) at aged 6-8 years. Although, the results indicated lower mean IQ scores of CH in late treatment group (start L-thyroxine after aged 14 days), the success rate of CH detection and treatment at first to second weeks after birth is high because

mean IQ scores of all cases at aged 6-8 years were within normal range. Verbal IQ and performance IQ scores between early and late treated groups were not significantly different similar to previous study¹⁴⁻¹⁵. Seo, et al¹⁴ reported IQ scores of 5 to 7 year old children with early treated CH were also within normal range, regardless of etiology, thyroid function, initial dose of L-thyroxine and age at start of treatment.

Some studies indicate that several factors such as the severity of CH at diagnosis (defined by initial L-thyroxine at the moment of diagnosis and by skeletal maturation), poor compliance to replacement therapy during follow up might affect intellectual outcome¹⁶. In this study, we showed that the type of CH (dysmorphogenesis or thyroid agenesis/hypoplasia and ectopic thyroid) is a main risk factor in IQ deficit. These are consistent with many previous studies¹³⁻¹⁷. Regarding the factors influencing intellectual outcome (full IQ score $\geq$ 90), univariate analyses showed a significant difference in age of treatment and type of CH and multivariate regression analysis can't be performed due to small number of data. Nevertheless, in this study we identify independent factors (age of treatment and type of CH) associated with full IQ score $\geq$ 90. Rovet¹⁷ showed that children with CH (dysgenetic gland) treated early in life may have reduced IQ compare to CH (dysmorphogenesis). However, some study showed none of the factors influencing neurodevelopment and intellectual outcome in preschool age CH children¹⁵. We suggested early diagnosis and treatment with appropriate dose of L-thyroxine in CH children to improve intellectual outcome. Although, type of CH may effects intellectual outcome at preschool aged.

Summary

Early treating with L-thyroxine within 14 days of age provides better IQ score compare to late treatment (after 14 days of age). Early diagnosis and treatment of CH with L-thyroxine as well as patients' compliance can prevent deficit in neurodevelopment and improve intellectual outcome in CH children.

References

1. Rosenthal M, Addison GM, Price DA. Congenital hypothyroidism: increased incidence in Asian families. *Arch Dis Child*. 1988;63:790–3.
2. Sukthomya V, Sukthomya C, Silaparasamee S, Denyookta D, Kunsakawin S. Neonatal screening for hypothyroidism in southern Thailand. *Thai J Radiol* 1986;23:73–9.
3. Mahachoklertwattana P, Phuapradit W, Siripoonya P, Charoenpol O, Thuvasethakul P, Rajatanavin R. Five-year thyrotropin screening for congenital hypothyroidism in Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1):s27–32.
4. Wasant P, Liammongkolkul S, Srisawat C. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria at Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand – a pilot study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(Suppl 2):33–7.
5. Thaithumyanon P, Srivuthana S, Poshyachinda M. Neonatal screening for hypothyroidism at a university hospital in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(Suppl 2):25–7.
6. Ratrisawadi V, Horpaopan S, Chotigeat U, et al. Neonatal screening program in Rajavithi Hospital, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(Suppl 2):28–32.
7. Churesigaew S, Ratrisawasdi S, Thaeramanophab S. Thyrotropin screening for congenital hypothyroidism in Queen Sirikit National Institute of Child Health, Thailand (during year 1995–2000). *J Med Assoc Thai* 2002;85:782–8.
8. Panamonta O, Tuksapun S, Kiatchoosakun P, Jirapradittha J, Kirdpon W, Loapaiboon M. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Khon Kaen University Hospital, for the first three years, a preliminary report. *J Med Assoc Thai* 2003;86:932–7.
9. Charoensiriwatana V, Janejai N, Boonwanich W, Krasao P, Chaisomchit S, Waiyasilp S. Neonatal screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3): 94–100.
10. Somchit Jaruratanasirikul, Jutarat Piriyaaphan, Tansit Saengkaew, Waricha Janjindamai and Hutchia Sriplung The etiologies and incidences of congenital hypothyroidism before and after neonatal TSH screening program implementation: a study in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31: 609–17.
11. Rovert JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocr Dev* 2014;26:26–43.
12. Kreisner E, Schermann L, Camargo-Neto E, et al. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2004;60:250–5.
13. Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res* 2004;61:228–33.
14. Seo MK, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Intellectual development in preschool children with early treated congenital hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:102–7.
15. Salerno M, Militeri R, Maio SD, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:105–10.
16. Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, et al. Intelligence quotient at the age of six years of Iranian children with congenital hypothyroidism. *Indian Pediatr* 2018;55:121–4.
17. Rovet J. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics* 2005;115:e52–7.

ผลลัพธ์ทางสติปัญญาในเด็ก ที่ได้รับการรักษาตั้งแต่แรก ในผู้ป่วยภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด

ปฏิภากร ดิสนิเวทย์

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดเป็นสาเหตุหนึ่งที่สามารถป้องกันความพิการทางสติปัญญา การรักษาด้วยยา L-thyroxine สามารถทำให้สมองมีพัฒนาการและการทำงานที่ปกติ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของสติปัญญาในผู้ป่วยขาดไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดที่ได้รับการรักษาครั้งแรกในช่วงก่อนวัยเรียน

วัสดุและวิธีการ: การศึกษาแบบย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่มีภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดจำนวน 27 ราย วินิจฉัยจากโปรแกรมการตรวจคัดกรองในทารกแรกเกิดระหว่างปี พ.ศ.2541 - พ.ศ. 2560 ที่ได้รับการตรวจระดับทางสติปัญญา (IQ test) ที่อายุ 6-8 ปี ข้อมูลที่ศึกษาประกอบด้วย เพศ น้ำหนักแรกเกิด อายุที่เริ่มให้ยา L-thyroxine ระดับ Free T4 และ TSH ก่อนรักษา ขนาดยา L-thyroxine ที่เริ่มรักษา ชนิดของภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด อายุขณะที่ตรวจ IQ test ผล IQ test ประกอบด้วย full scale IQ, verbal IQ และ performance IQ

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด 27 ราย พบว่า 7 รายได้รับการรักษาด้วย L-thyroxine ก่อนอายุ 14 วัน 20 รายได้รับการรักษาด้วย L-thyroxine ที่อายุมากกว่า 14 วัน ระดับ free T4, TSH น้ำหนักขณะเริ่มรักษา ขนาดยา L-thyroxine ที่เริ่มรักษาไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม ค่าเฉลี่ยคะแนน full IQ มีค่าแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$) แต่ไม่พบความแตกต่างของ verbal IQ และ performance IQ ของทั้ง 2 กลุ่ม ผล thyroid scan พบ dysmorphogenesis 12 ราย agenesis/hypoplasia 5 ราย ectopic 10 ราย ค่าเฉลี่ยคะแนน full IQ ในกลุ่ม dysmorphogenesis สูงกว่ากลุ่มที่เหลือ การศึกษานี้พบว่า อายุที่เริ่มให้การรักษาและชนิดของภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนมีผลต่อพัฒนาการทางสติปัญญาปกติ (full IQ score ≥ 90) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$)

สรุป: ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดได้รับการรักษาก่อนอายุ 14 วัน พบว่ามีค่าระดับสติปัญญาปกติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาหลังอายุ 14 วัน ระยะเวลาที่ให้การรักษาและชนิดของภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดมีบทบาทสำคัญต่อพัฒนาการทางสติปัญญาของผู้ป่วย

Quality of Life of Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

Nanwadee Prombungkird, Sarinna Aruncharoen, Sirinya Thepharak

**Department of Pediatrics, Bhumibol Adulyadej hospital, Bangkok, Thailand*

Background: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common chronic mental illnesses in childhood and adolescence. There are many impacts of ADHD on children in several domain of quality of life (QoL).

Objective: To determine the QoL of children with ADHD aged 6-15 years.

Materials and Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted at Bhumibol Adulyadej Hospital (BAH) between July 2019 and December 2021. Children aged 6-15 years with ADHD were recruited from the child development clinic. The child's parent completed a demographic questionnaire, Thai version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 Core Scales (PedsQL): parent-proxy report. The Parenting Stress Index-Short Form (PSI-SF) were also measured. Data of ADHD treatment and comorbidities were collected from medical records.

Results: One hundred and ten children were enrolled. The mean PedsQL score of children with ADHD was 64.9 ± 13.02 . The physical health summary score was higher than the psychosocial health summary score. Children with no comorbidity and behavioral treatment had higher PedsQL score when compared to those with comorbidity as well as both medical and behavioral treatments. Also, there was higher PedsQL score in children whose parents living with a partner or not having physical health conditions. Moreover, a statically significant negative relationship was noted between level of parenting stress and child's PedsQL score ($r = -0.541$, $p < 0.001$).

Conclusion: Children with ADHD have worse psychological rather than physical domain QoL, with the poorest QoL in school functioning. Parental stress was negatively correlated with quality of life in ADHD children. Holistic assessment and care for ADHD children and their families may result in a better quality of life for these pediatric patients.

Keywords: Quality of life, Attention-deficit/hyperactivity disorder

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common chronic mental illnesses in childhood and adolescence. It is characterized by inappropriate hyperactivity, impulsivity, and inattention development⁽¹⁾. The epidemiological prevalence of ADHD is 5.3% worldwide⁽²⁾ and 8.1% in Thailand^(3,4). Children with ADHD are more likely to have poor concentration, high levels of activity, impulsiveness, poor intensity behavioural advice, and greater risk for longer term negative outcomes⁽⁵⁾. In previous studies, it was suggested

that a significant symptom of disorders could continue in 30–60% of affected individuals into adulthood.^(6,7)

World Health Organization (WHO) defines quality of life (QoL) as an individual's perception of life in the context of culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards, and concerns⁽⁸⁾. QoL is overall the assessment of one's life which can be measured by several sub-dimensions (physical and psychosocial domains). It is a broad, complex, multidimensional concept, covering both physical

and mental health issues, as well as level of thoughts, relationships, beliefs, and relationships with the environment. Meanwhile, health is a state of complete physical health. Therefore, the QoL is a measurement of health outcome with an assessment of diseases and treatment from the perspectives of patients or caregivers.

The general questionnaires for children QoL measurement in Thailand currently include: Thai version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 Core Scales (PedsQL) and Thai Quality of Life in Children (TQOLC). Besides, there are QoL questionnaires for specific diseases, including the Pediatric Quality of Life Inventory™ Cerebral Palsy Module (PedsQL™ Cerebral Palsy Module) and the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ). In this study, Thai version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 Core Scales (PedsQL) was applied for health-related quality of life (HRQoL) measurement in children with ADHD.

In a previous report by Pongwilairat K⁽⁹⁾ in Chiangmai, there was an assessment of HRQoL between school-age children with ADHD and those without physical or mental disorders. The results showed that children with ADHD and their parents had a significantly lower QoL score than the controls and their parents.

Bhumibol Adulyadaj Hospital is a large tertiary hospital in north Bangkok and a pediatric care center for a large number of children with developmental disorders and other chronic diseases. However, there is a lack of data on the QoL assessment, especially in pediatric patients with ADHD. Thus, this study aims to determine the QoL of children with ADHD for the improvement of HRQoL towards a future comprehensive holistic ADHD child care center.

Materials and Methods

The present study protocol was approved by the Bhumibol Adulyadaj Hospital (BAH) Ethics Committee (IRB no.44/63). All children with ADHD and their parents received information of the study and thoroughly understood the study protocol. Their written informed consents were

also obtained. Due to COVID-19 pandemic, the study information was explained by the researcher via telephone. Electronic documentation of study information, consent, and questionnaires were sent to parents, using mobile phone application.

A descriptive cross-sectional study was conducted between July 2019 and December 2021 in the child development clinic at Bhumibol Adulyadaj Hospital. Participants were children aged 6-15 years with ADHD diagnosed by developmental and behavioral pediatricians according to the Diagnostic and Statistical Manual 5th edition (DSM-V) diagnostic criteria ⁽¹⁰⁾.

The Thai version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 Core Scales (PedsQL) was used for assessment of child's QoL, with Cronbach's alpha coefficient 0.88⁽¹¹⁾. The parent-proxy report version of the PedsQL for young children (ages 5-7), children (ages 8-12), and teens (ages 13-18) were applied in the present study. The questionnaire consisted of 23 items, addressing in 4 dimensions (physical, emotional, social and school functioning). The sum of subscale scores was used for calculation of a mean total score. Psychosocial health summary scores comprised emotional, social, and school functioning subscale items. The physical functioning subscale items were included in physical health summary scores. The higher scores indicated better QoL.

The Parenting Stress Index-Short Form (PSI-SF), a self-report questionnaire, was utilized to assess magnitude of parental stress in the parent-child system. The PSI-SF was a 36-item, self-report measurement with 3 subscales: Parental Distress (PD), Parent-Child Dysfunctional Interaction (PCDI), and Difficult Child (DC). The Thai version of the PSI-SF was validated with Cronbach's alpha coefficient of 0.904). Parent with total stress scale score of 86 or above was considered to have clinically significant levels of stress ⁽¹³⁾.

There were 113 participants during the study period. Three participants were excluded. Thus, total number of sample size in this study was 110 cases.

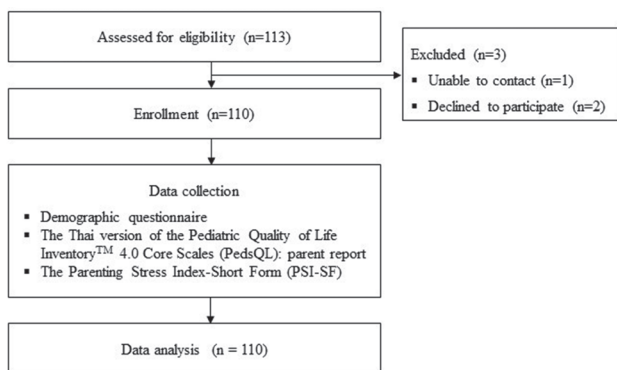


Figure 1 Flow diagram of participants' progress through phases of the present study

Statistical data analysis

Continuous variable was calculated and presented as mean and standard deviation using SPSS version 26 (IBM SPSS Statistics 26.0) for statistical analysis. A p-value of < 0.05 was considered statistical significant.

Results

One hundred and ten children with ADHD participated in this study. Child's parent completed all questionnaires. Demographic information of children with ADHD and their parents were shown in Table 1. The average age of children with ADHD was 9.9 years, mostly boys (91.8%), and 83.6% of them were currently at primary school level. The average age of parents was 43.8 years, and 80% of them were father or mother. Half of the parents had bachelor's degree (55.5%).

Table 1. Demographic characteristics of children with ADHD and parents

Characteristics	n (%)
Children with ADHD (n=110)	
Age (years, months), mean $\pm$ SD*	9.9 $\pm$ 2.2
Male gender	101 (91.8)
Education	
• Kindergarten	2 (1.8)
• Primary School	92 (83.6)
• High school	16 (14.5)
Parents (n=110)	
Age (years, months), mean $\pm$ SD	43.8 $\pm$ 9.6
Relationship to child	
• Father or mother	88 (80.0)
• Others	22 (20.0)
Education	
• Less than Bachelor's degree	49 (44.5)
• Bachelor's degree or above	61 (55.5)

*SD = Standard deviation

The PedsQL scores were shown in Table 2. Mean total PedsQL score was 64.90 ± 13.02 . The psychosocial health summary scores were markedly lower than the physical health summary scores (59.19 ± 19.16 and 76.29 ± 19.10 , respectively).

Table 2 PedsQL scores of children with ADHD (n=110)

Scale	Mean $\pm$ SD*
Total score	64.90 $\pm$ 13.02
Physical health summary score	76.29 $\pm$ 19.10
• Physical Functioning	
Psychosocial health summary score	59.19 $\pm$ 19.16
• Emotional Functioning	62.64 $\pm$ 16.76
• Social Functioning	63.34 $\pm$ 23.28
• School Functioning	51.59 $\pm$ 17.44

*Standard deviation

One fourth of children with ADHD were diagnosed with comorbidity and had lower PedsQL score than those without comorbidity. Children with ADHD diagnosed with learning disorders had higher PedsQL score than those

with intellectual disability, autism, and aggressive behaviors (65.74 ± 14.79 , 51.45 ± 2.26 , 60.25 ± 9.50 and 63.45 ± 12.40 , respectively).

All children with ADHD received behavioral treatment. One-fourth of them received both behavioral and medical treatment. The PedsQL score of children with only behavioral treatment was higher than those with both behavioral and medical treatments. Children with ADHD whose parents lived with a partner, no physical health conditions, had a higher PedsQL score than those whose parents had these problems.

Table 3 Children and parental factors and PedsQL scores

	n (%)	Total PedsQL score (Mean $\pm$ SD*)
Children with ADHD (n=110)		
Comorbidity		
• No comorbidity	89 (80.9)	65.71 ± 13.14
• ≥ 1 comorbidity	21 (19.1)	60.22 ± 9.73
Treatment		
• Behavioral treatment	27 (24.5)	65.53 ± 15.32
• Behavioral and medical treatment	83 (75.5)	64.77 ± 12.27
Parents (n=110)		
Marital status		
• Living with partner	78 (70.9)	65.88 ± 12.16
• Separated, divorced, widowed	32 (29.1)	62.7 ± 14.86
Physical health problem		
• No	71 (71.8)	65.64 ± 12.79
• Yes	31 (28.2)	63.22 ± 13.62
Mental health problem		
• No	108 (98.2)	64.89 ± 13.04
• Yes	2 (1.8)	68.58 ± 15.37

*Standard deviation

There was a statically significant negative relationship between magnitude of parenting stress and child's PedsQL score ($r = -0.541$, $p < 0.001$). (Table 4)

Table 4. Parenting stress and total PedsQL score (n=110)

Level of stress	n (%)	Total PedsQL score (Mean $\pm$ SD)	p-value
Clinically significant stress**	67 (60.9)	60.34 ± 11.46	<0.001 ($r = -0.541$)
Not clinically significant stress	43 (39.1)	72.26 ± 12.24	

*Standard deviation,

**Clinically significant stress = Total stress scale scores of 86 or above

Discussion

There are different domains in PedsQL scores, which corresponds to other previous studies. A study by Pongwilairat K⁽⁹⁾ in Chiangmai yielded children with similar demographics but different characteristics of report. In this study, the parental report version was applied because we included young children and those with comorbidity which may prevent self-reporting accuracy. In meta-analysis study, there were nine studies which compared the HRQoL between children or adolescents with ADHD and those with typical development, using both child self-reports and parent proxy-reports PedsQLTM. No significant difference of overall HRQOL was reported between parent-ratings and child-ratings⁽¹⁴⁾.

In previous studies of Pongwilairat K⁽⁹⁾, Kandemir et al.⁽¹⁵⁾, and Limbers CA et al.⁽¹⁶⁾ to determine QoL in children with ADHD by using PedQL, the findings demonstrated worse psychological than physical QoL, as well as psychologically worse QoL in school functioning rather than social and emotional functioning, compatible to our study.

Nonetheless, children with ADHD are more likely to have school difficulties, disruptive behaviors, and negative interactions with their peers, teachers, and parents, but rarely with physical problems, resulting in a high PedsQL score in physical functioning. Thus, there should be a concern for QoL improvement in ADHD as an important holistic care.

In our study, children with ADHD and comorbidities had a lower PedsQL score than those without comorbidities. Likewise, Danckaerts M Marija et al.⁽¹⁷⁾ found that children with ADHD and comorbidities experienced higher rates of peer problems and poorer QoL than those with ADHD alone. Episodes of anger and aggression was reported in children and likely to contribute to psychosocial stress and low QoL. The presence of comorbidities is significant because it complicates the diagnostic process and affects the course, prognosis, and therapeutic processes. Assessment and support in comorbid disorders are often as important as the assessment and treatment of ADHD symptoms. In this study, children with ADHD and learning disorder had better QoL than those with other comorbid conditions. This possibly may be due to ongoing clinical surveillance and screening of learning disorder in children with ADHD. Also, treatment is provided with comprehensive educational interventions for children and coordination of care between families and schools.

In this study, treatment in behavioral intervention group had higher PedsQL score than that with medication and behavioral intervention group. This may be because children with only behavior treatment were likely to have less severe symptoms. However, this study did not assess the severity of ADHD symptoms, which may provide more definitive information in a future study.

In the parental factors, parents living together, without physical health problems had higher PedsQL score than those with problems of familial structure or physical health conditions. Thus, parents and family should be the most important for caring children with ADHD. Danckaerts M. et al.⁽¹⁷⁾ reported that familial factors such as a parent with a physical or mental health problems could be significantly associated with a poorer QoL. Therefore, they should be ready both physically and mentally to help children control themselves with better adjustment.

In this study, the significant parenting stress group demonstrated a significantly lower

PedsQL score than the non-significant parenting stress group. Nuri et al.⁽¹⁸⁾ reported that parents who rated their child's lower QoL had a higher perceived stress score. Parenting stress was a unique predictor of child QoL from parent proxy rated. Therefore, parenting stress should be assessed with interventions to promote positive parenting practice in parents of children with ADHD, which may have a positive impact on good children's outcomes. Interventions that target parenting stress may contribute to improvements in the child's QoL.⁽¹⁹⁾

Conclusion

Children with ADHD have worse psychological rather than physical domain QoL, with the poorest QoL in school functioning. Parental stress was negatively correlated with quality of life in ADHD children. Holistic assessment and care for ADHD children and their families may result in a better quality of life for these pediatric patients.

Limitation

Limitations of the current study was on clinical samples from one clinical setting. So, its generalization could not be guaranteed. However, to the best of authors' knowledge, this was the first study with assessment of QoL in children with ADHD in Bhumibol Adulyadej Hospital.

Acknowledgement

The present study was funded and supported by Bhumibol Adulyadej Hospital research fund and the authors would like to thank all BAH personnel. Authors acknowledged the help of Gp. Capt. Napaporn Jiraphongsa M.D., M.Sc., Gp. Capt. Sasawan Chinratanapisit M.D. Ph.D, Ms. Suwittra Huanraluck, Assoc. Prof. Wg. Cdr. Komsun Suwannarurk M.D. and Assoc. Prof. Dr. Kornkarn Bhamarapratana Ph.D for data analysis and manuscript preparation.

Potential conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest

References

1. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019;144:e20192528.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 ;164:942-8.
3. Visanuyothin T, Pavasuthipaisit C, Wachiradilok P, Arunruang P, Buranasuksakul T. The Prevalence of Attention deficit/Hyperactivity Disorder in Thailand. *J Ment Health Thai* 2013;21:66-75.
4. Wacharasindhu A, Panyyayong B. Psychiatric disorders in Thai school-aged children: Prevalence. *J Med Assoc Thai*. 2002;85:125-36.
5. Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:149-159.
6. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:192-202.
7. Gnanavel S, Sharma P, Kaushal P, Hussain S. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: A review of literature. *World J Clin Cases*. 2019;7:2420-2426.
8. World Health Organization [Internet]. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL); 2012 [cited 2021 Dec 15] . World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-HSI-Rev.2012.03>
9. Pongwilairat K, Louthrenoo O, Charmsil C, Witoonchart C. Quality of life of children with attention-deficit/hyper activity disorder. *J Med Assoc Thai*. 2005; 88:1062-6.
10. Rockville. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016 Jun. 3, DSM-5 Child Mental Disorder Classification. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519712/>
11. Sritipsukho P, Wisai M, Thavorncharoensap M. Reliability and validity of the Thai version of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0. *Qual Life Res*. 2013;22:551-7.
12. Abidin, Richard R. Parenting Stress Index: Manual (PSI). Charlottesville, Va: Pediatric Psychology Press, 1990.
13. Srikosai S. Validity and reliability of the Parenting Stress Index of children aged 1 month to 12 years. *Journal of Mental Health of Thailand* 2020;28:56-71.
14. Lee YC, Yang HJ, Chen VC, Lee WT, Teng MJ, Lin CH, Gossop M. Meta-analysis of quality of life in children and adolescents with ADHD: By both parent proxy-report and child self-report using PedsQL™. *Research in Developmental Disabilities* 2016;51-52:160-72.
15. Kandemir H, Kiliç BG , Ekinçi S, Yüce M. An evaluation of the quality of life of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and their families. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2014;15: 265-271.
16. Limbers CA, Ripperger-Suhler J, Boutton K, Ransom D, Varni JW. A comparative analysis of health-related quality of life and family impact between children with ADHD treated in a general pediatric clinic and a psychiatric clinic utilizing the PedsQL. *Journal of Attention Disorders*. 2011;15:392-402.
17. Danckaerts M, Sonuga-Barke EJ, Banaschewski T, et al. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;19:83-105.

18. NURI, Cahit; AKÇAMETE, Gönül; DIREKTÖR, Cemaliye. The quality of life and stress levels in parents of children with with attention deficit hyperactivity disorder. European Journal of Special Education. 2019[cited 2022 Feb 14] Available from :<https://oapub.org/edu/index.php/ejse/article/view/2450>
19. Galloway H, Newman E, Miller N, Yuill C. Does Parent Stress Predict the Quality of Life of Children with a Diagnosis of ADHD, A Comparison of Parent and Child Perspectives. J Atten Disord. 2019;23:435-450.
20. Benaroya-Milshtein N, Shmuel-Baruch S, Apter A et al. Aggressive symptoms in children with tic disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2020;29:617-624.
21. Becker SP, Pfiffner LJ, Stein MA, Burns GL, McBurnett K. Sleep habits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive type and associations with comorbid psychopathology symptoms. Sleep Med. 2016;21:151-9.
22. Mundal I, Laake P, Mezzich J, Bjørkly SK, Lara-Cabrera ML. Assessment of the Quality of Life in Parents of Children With ADHD: Validation of the Multicultural Quality of Life Index in Norwegian Pediatric Mental Health Settings. Frontiers in Psychology. 2021;12:638006.

การศึกษาคุณภาพชีวิต ของผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้น

นันท์วดี พรหมบังเกิด, สรินนา อรุณเจริญ, ศิริรินทร์ญา เทพรัญ

ความเป็นมา: โรคสมาธิสั้น (Attention-deficit/hyperactivity disorder) เป็นหนึ่งในโรคเรื้อรังทางด้านพัฒนาการและพฤติกรรมที่พบบ่อยในเด็กและวัยรุ่น เกิดจากความผิดปกติของพัฒนาการทางสมองซึ่งส่งผลต่อพฤติกรรม อารมณ์ การเรียน การทำงาน หรือการเข้าสังคม นอกเหนือจากประสิทธิภาพในการรักษาโรคที่ดีแล้ว การช่วยให้ผู้ป่วยเด็กเหล่านี้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นจึงเป็นเป้าหมายในการรักษาที่สำคัญ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้น อายุ 6 – 15 ปี

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง ผู้เข้าร่วมการศึกษา คือ ผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นอายุ 6-15 ปี ที่มารับบริการในคลินิกพัฒนาการเด็ก โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ทำการศึกษาระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2562 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 เก็บข้อมูลจากการตอบแบบสอบถามโดยผู้ปกครอง ได้แก่ แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคลทั่วไป, Pediatric Quality of Life InventoryTM 4.0 Core Scales (PedsQL) ฉบับภาษาไทย และ Parenting Stress Index-Short Form (PSI-SF)

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 110 ราย คะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตโดยรวม 64.9 ± 13.02 คะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตด้านกายภาพสูงกว่าด้านจิตสังคม ผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นที่ไม่มีโรคร่วมหรือได้รับการรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัดมีคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตโดยรวมสูงกว่าผู้ป่วยเด็กที่มีโรคร่วมหรือได้รับการรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัดร่วมกับยา คะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยเด็กที่ผู้ปกครองอยู่ร่วมกับสามี/ภรรยา ไม่มีโรคทางกายสูงกว่าผู้ป่วยเด็กที่ผู้ปกครองมีปัญหาดังกล่าว ความเครียดของผู้ปกครองมีความสัมพันธ์เชิงลบกับคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นมีคุณภาพชีวิตด้านจิตสังคมต่ำกว่าด้านกายภาพ และคุณภาพชีวิตด้านโรงเรียนต่ำที่สุด ความเครียดของผู้ปกครองมีความสัมพันธ์เชิงลบกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้น การประเมินและดูแลผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นและครอบครัวอย่างองค์รวม อาจส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กเหล่านี้ดีขึ้น

คำสำคัญ: คุณภาพชีวิต, โรคสมาธิสั้น

The assessment of ultrasound confirmation of umbilical venous catheter positioning by thoracoabdominal x-ray in newborns

Chalisa Thamkittikun, Vasita Jirasakuldech, Rattawanlop Somanundana,
Chanunporn Leekumnerdthai

¹Department of Pediatrics, Bhumibol Adulyadej Hospital, The directorate
of The Medical Services, The Royal Thai Air Force, Bangkok, Thailand

²Pediatric Neonatologist Division, Department of Pediatrics, Bhumibol Adulyadej Hospital,
The Directorate of The Medical Services, The Royal Thai Air Force, Bangkok, Thailand

Background: Umbilical venous catheter (UVC) is the most common and convenient method of central venous access in sick newborn infants. Thoracoabdominal x-ray (TAX) is the most widely used method to confirm UVC position. However, serious complications could be found despite the correct position as seen on TAX, supported that TAX only might not be adequate to evaluate UVC tip position.

Nowadays, the availability of bedside ultrasound allowed its place in many NICUs and the recent studies had evaluated the superior role of ultrasound in UVC positioning in comparison to the gold standard TAX

Objective: To evaluate the ultrasound confirmation of umbilical venous catheter positioning by thoracoabdominal x-ray in newborns

Method: A single-center-based retrospective study. Patients are all neonates admitted in NICU, Bhumibol Adulyadej Hospital who require umbilical venous catheter insertion during November 2019 to September 2021. All UVC insertions were evaluated the position both by thoracoabdominal x-ray (TAX) and ultrasound. The correct UVC tip position was at IVC-RA junction determined by ultrasound. The protocol was approved by the ethic review committee.

Results: The estimated correct UVC tip position in IVC-RA junction by using ultrasound confirmation was 22 from 74 catheter insertions (29.7%), T8 level had the highest rate of correct position (13.5%) and the other incorrect positions were the most common at RA (51.3%). In addition, the result of ≤ 1500 and >1500 g birth weight newborns were similar which was the percentage of incorrect UVC positioning at 70.5 and 70% respectively with no statistically significance.

Conclusion: This study supported that the use of TAX alone was not adequate in determining the proper position of UVC tip in neonates. Regardless of the birth weight. The use of ultrasound assisted clinicians in the proper placement of the UVC tips by providing appropriate visual anatomical detail in the image.

Keywords: umbilical venous catheter, UVC, newborn infants

Introduction

The sick newborn infants, especially preterm infants, usually required central venous access to administer intravenous (IV) medication, TPN and fluid during neonatal resuscitation in neonatal intensive care unit (NICU). Umbilical venous catheter (UVC) is the most common and convenient method which is done by inserting the catheter through umbilical vein then entering the newborn's inferior vena cava (IVC) via the venous portal system and the ductus venosus (DV)¹

The ideal position of UVC's tip calculated by Shuka's formula or Dunn's method (shoulder-umbilicus length)² is the junction of inferior vena cava (IVC) and the right atrium (RA). Malposition of UVC was reported to cause various complications in newborns, namely pericardial effusion, pleural effusion, cardiac arrhythmia, thrombosis, diffuse liver injury and portal hypertension³.

After the UVC insertion, a thoraco-abdominal x-ray (TAX) is the most common and widely used method to confirm UVC position. However, serious complications could be found despite the correct position as seen on TAX. Studies had been found that TAX alone could not evaluate UVC's tip accurately.

Ultrasound had been used to identify the position of UVC since 1982 with a better accuracy than TAX⁴. Nowadays, the availability of bedside ultrasound allowed its place in many NICUs. The use of bedside ultrasound in BAH NICU and its use to assist the correct placement of UVC with TAX was introduced to BAH prior to 2019. More recent studies had evaluated the role of ultrasound in UVC positioning in comparison to the gold standard TAX^{5,6,7}.

The objective of current study was to evaluate the precision of UVC tip positioning using ultrasound and TAX in newborn infants admitted in NICU, Bhumibol Adulyadej Hospital (BAH). Precision of UVC placement identified by TAX would be confirmed by the use of ultrasound.

Materials and Methods

Study Population

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of BAH affiliated (IRB 46/63). A single-center-based retrospective study, all newborn infants admitted in NICU, BAH between November 2019 and September 2021 who required UVC insertion were recruited for the study. Infants with major congenital heart disease, abdominal wall defects, congenital diaphragmatic hernia and others anomaly of diaphragm, hydrops fetalis and those with documented the UVC tip position below T10 level on TAX were excluded.

The process of UVC insertion was performed using sterile technique by trained pediatric resident and supervised by NICU's pediatric certified staff. The UVC depth was calculated by Dunn's method (shoulder-umbilicus length) plus the length of stump's remnant. After catheter placement, the depth scale was checked before and after the suture of UVC in place. Then an additional medical tape was used to attach UVC to the infant's abdomen.

TAX was performed with a portable X-ray machine using G.E. optima (XR220, NY, USA) to evaluate the UVC position according to the vertebra level. If the UVC position was below the T10 level, a reinsertion of the catheter and a subsequent TAX was carried out. If the UVC position was above the T7 level, reposition the catheter and subsequent TAX was also performed. The TAX was read by the pediatric radiologist and NICU's staff.

Bedside ultrasound using LOGIQ V5 with 3S, 6S ultrasound probe (GE Healthcare, Chi, USA) was done as soon as possible after TAX by an ultrasound trained pediatric resident. The UVC scale attached to the infants' skin was rechecked before taking ultrasound. A subxyphoid right parasagittal view was used to assess the UVC course and position. The ultrasound pictures and videos were recorded and reviewed separately by

pediatric cardiologist and pediatric radiologist. The exact position of UVC tip was evaluated as related to IVC-RA junction, RA, IVC and hepatic vein (HV).

Data Collection

Data referring to demographic characteristics, TAX, ultrasound and echocardiographic results were obtained including gestational age, birth weight, length, gender, timing of radiograph and ultrasound, time interval between x-ray and ultrasound.

The results of UVC tip position by TAX were described as T7, T8, T9 and T10 vertebral level.

The results of UVC tip position by ultrasound were recorded (described as inferior vena cava-right atrium (IVC-RA), right atrium (RA), left atrium (LA), branch of portal vein (BPV), inferior vena cava (IVC))

Statistical Analysis

SPSS statistical software package, version 27.0J (SPSS Inc, Chi, USA) was used for statistical analyses. Continuous variables were summarized using mean and standard deviation (mean $\pm$ SD) or using frequencies (%) of patients to describe categorical variables and Chi square test for categorical data.

Results

Demographic and Clinical Manifestations

Among 75 newborn infants placed with

UVC, 74 neonates were included and one of them was excluded due to major congenital heart disease. The newborn infants were divided into two groups; ≤ 1500 g and > 1500 g. Gestation age, mean birth weight, length, mean gestational age and time interval between x-ray and ultrasound were presented in Table 1.

Table 1 Baseline demographic characteristics (n=74)

	≤ 1500 g (n=44)*	> 1500 g (n=30)*
BW (grams)	1015.8 $\pm$ 252	2139.56 $\pm$ 852
GA (weeks)	28.15 $\pm$ 2.76	33.4 $\pm$ 3.3
Length (cm)	36.3 $\pm$ 3.4	45 $\pm$ 4.2
TTU (hours)	6.82 $\pm$ 7	7.3 ($\pm$ 9)

BW: body weight, *mean standard $\pm$ deviation (SD), TTU: time interval between thoracoabdominal x-ray and ultrasound

The estimated correct UVC tip position at IVC-RA junction determined by ultrasound was 22 from 74 catheter insertions (29.7%). T8 level had the highest rate of correct position (13.5%). The other incorrect positions were at RA, BPV, IVC at 51.3, 2.7 and 16.2% respectively. Among all the percentage of correct position of UVC tip according to the TAX (100%), correct position was placed at the highest rate in T8 vertebral level (45.5%), and in T10, T9, and T7 at 22.7, 18.2, and 13.6% respectively (table 2).

Table 2 UVC tip position defined by TAX and ultrasound (n=74) in group of BW ≤ 1000 g. and 1001-1500g

	UVC tip position on ultrasound, n (%)									
	≤ 1500 g (n= 44)					>1500 g(n=30)				
	IVC-RA	RA	LA	BPV	IVC	IVC-RA	RA	LA	BPV	IVC
T7	1 (2.3)	3 (6.8)			1 (2.3)	3 (10)	3 (10)			1 (3.3)
T8	6 (13.6)	8 (18.2)			2 (4.5)	4 (13.3)	5 (16.6)			(3.3)
T9	2 (4.5)	6 (13.6)			2 (4.5)	1 (3.3)	8 (26.6)			
T10	4 (9.0)	5 (11.4)		2 (4.5)	3 (6.8)	1 (3.3)				3 (10)
Total	13 (29.5)	22 (50)		2 (4.5)	8(18.2)	9 (30)	16 (53.3)			5 (16.7)

UVC: umbilical venous catheter, **TAX:** thoracoabdominal x-ray, **IVC-RA:** inferior vena cava-right atrium junction, **RA:** right atrium, **LA:** left atrium, **BPV:** branch of portal vein, **IVC:** inferior vena cava

There was no complication associated with UVC insertion during the study period.

The result of correct UVC insertion position identified by TAX as verified by ultrasound was shown in Table 3. The assessment of incorrect UVC position by ultrasound were revealed similar percentage of incorrect UVC positioning at 70.5 and 70% in ≤ 1500 and >1500 g birth weight newborns respectively with no statistically significance.

Table 3 Identification of correct UVC insertion position identified by TAX as verified by ultrasound.

	Position, n (%)	
	Correct	Incorrect
$\leq 1000 - 1500$ g	13 (29.5)	31 (70.5)
$1500 - >2000$ g	9 (30)	21 (70)

UVC: umbilical venous catheter, TAX: thoracoabdominal x-ray
P ≥ 0.05

Discussion

UVC insertion is the most common and convenient method of central venous access in sick newborn infants especially in preterm infants. The depth of UVC insertion is calculated by using Shoulder-umbilicus length or Shuka's formula was the method that had generally been used⁸. However, the estimate depth of UVC tip had always been difficult to assess and serious complications from misplacement were found. TAX was used to confirm the proper position of UVC tip at T 7-10. The improper position of UVC placement despite of the correct position confirmed by TAX might be from anatomical variation of the newborn infants and the inability of 2D TAX image to reveal organ detail. Ultrasound which has no radiation exposure is an imaging device found at NICU bedsides nowadays. Ultrasound allowed clinicians to evaluate the position of UVC tip by the surrounding anatomical structures namely RA, IVC, HV. These organ detail obtained in real time by ultrasound allowed clinicians more

information to target the UVC tip insertion with higher accuracy.

In Ades A. et.al. study, among 53 newborn infants who required UVC insertion, ultrasound revealed only 12 of 53 patients (23%) that UVC tip position were located in an ideal position and the sensitivity and specificity of AP chest x-ray in evaluating inappropriate positions were 32% and 89% respectively⁹. In addition, the study of EL-madaawy et.al show the high sensitivity and specificity of ultrasound which were 91.3 and 94.2% respectively⁶.

Accordingly, in Franta J. et.al, the UVC tip positioning was evaluated by ultrasound in 65 newborn infants and the ultrasound confirmed correct position of UVC tips in 38.5% of patients. Among the malposition of catheter tip, the majority was located in right atrium and they also reported a poor correlation between thoracic level by radiograph and catheter position by ultrasound⁵.

In our study, we considered the ultrasound a better visual tool for accurate placement of UVC tips in newborn infants. The ideal position of UVC tip was the IVC-RA junction. From 74 of UVC tip position at T7-10 identified by TAX, only 22 of 74 UVC tip (29.7%) were in the proper position at IVC-RA junction as seen by ultrasound. Although some institutions continued to accept catheter location in the RA but that might be due to the lack of an adequate method to ensure the accurate between RA and IVC-RA junction during or after UVC insertion.

The correlation of ideal UVC tip position in ultrasound with the thoracic vertebral level (T7-T10) on TAX showed no association. This might be the result of wide variability in atrial size and the atrium position in newborn infants affecting radiographic landmarks thus made it impossible to correlate the UVC tip position as seen in TAX with intracardiac anatomy.

In our results there was no percentage difference among correct placement of UVC tips as seen by ultrasound in ≤ 1500 (70.7%) and >1500 (70%) g birth weight newborns. It is

believed that if real time ultrasound is used as a visual tool the UVC tip placement accuracy will be improved tremendously.

In our study period, there was no complication associated with UVC insertion in newborn participants. However, asymptomatic complications cannot be rule out because routine screening for such was not included in the study objective.

Study limitation

The lag time between TAX and the ultrasound procedure could not be controlled.

Suggestion

The research using real time ultrasound as a guiding tool for UVC tip insertion in newborns.

Conclusion

This study supported that the use of TAX alone was not adequate in determining the proper position of UVC tip in neonates. The UVC tip placement accuracy was similar regardless of the birth weight. The use of ultrasound assisted clinicians in the proper placement of the UVC tips by providing appropriate visual anatomical detail in the image.

Acknowledgements

The authors would like to thank to (1) Gp.Capt. Napaporn Jiraphongsa M.D., M.Sc., Division of Clinical Epidemiology, Department of Pediatrics, Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand (2) Gp.Capt. Sasawan Chinratapisit M.D. Ph.D., Division of Allergy & Immunology, Department of Pediatrics, Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand (3) Ms. Pangpawinee Saybung and (4) Ms. Suwittra Huanraluck for help on statistical analysis of the data. The authors acknowledged the help of Assoc. Prof. Wg. Cdr. Komsun Suwannaruk M.D. and Assoc. Prof. Dr. Kornkarn Bhamarapravatan Ph.D. Department of Preclinical Sciences, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand for their assistance in data analysis and manuscript preparation.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Reference

1. Richard JM, Fanaroff A, Walsh MC, Neonatal-Perinatal Medicine : Diseases of the Fetus and Infant. Philadelphia, PA :Elsevier/Saunders, 2015.
2. Sharma D, Farahbakhsh N, Tabatabaie SA. Role of ultrasound for central catheter tip localization in neonates: a review of the current evidence. J Matern Fetal Neonatal Med 2019; 32: 2429-37.
3. Selvam S, Humphrey T, Woodley H, English S, Kraft JK. Sonographic features of umbilical catheter-related complications. Pediatr Radiol 2018; 48: 1964-70.
4. George L, Waldman JD, Cohen ML, et.al. Umbilical vascular catheters: localization by two-dimensional echocardiography. Pediatr Cardiol. 1982;2:237-43.
5. Franta J, Harabor A, Soraisham AS. Ultrasound assessment of umbilical venous catheter migration in preterm infants: a prospective study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102: F251-5.
6. El-Maadawy SM, EL-Atawi KM, Elhalik MS. Role of bedside ultrasound in determining the position of umbilical venous catheters. J chin Neonatol 2015; 4: 173.
7. Cao J, Zhang Y, Yin Y, Liu Y. Accuracy of chest radiography compared to ultrasound for positioning the umbilical venous catheter in neonates: A meta-analysis and systematic review. J Vasc Access 2021: 11297298211046755.
8. Taeusch H, BALLARD R, Avery M, Gleason C, Avery's diseases of the newborn. Philadelphia, Pa, W.B. Saunders, 2021.
9. Ades A, Sable C, Cummings S, Cross R, Markle B, Martin G. Echocardiographic evaluation of umbilical venous catheter placement. J Perinatol 2003; 23(1): 24-8.

10. Michel F, Brevaut-Malaty V, Pasquali R, et al. Comparison of ultrasound and X-ray in determining the position of umbilical venous catheters. *Resuscitation* 2012; 83: 705-9.
11. Derinkuyu BE, Boyunaga OL, Damar C, et al. Hepatic Complications of Umbilical Venous Catheters in the Neonatal Period: The Ultrasound Spectrum. *J Ultrasound Med.* 2018; 37: 1335-44.
12. Rubortone SA, Costa S, Perri A, D'Andrea V, Vento G, Barone G. Real-time ultrasound for tip location of umbilical venous catheter in neonates: a pre/post intervention study. *Ital J Pediatr* 2021; 47: 68.
13. Brady JM. Kamath-Rayne B, Neonatal resuscitation and delivery room emergencies, Kliegman R, Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier, 2021.

การศึกษาตำแหน่งของสายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือโดยใช้อัลตราซาวด์เปรียบเทียบกับ การใช้เอกซเรย์

ชาลิสา รัชกิตติคุณ, วาสิตา จิรสกุลเดช, รัฐวัลลภ โสมะนันท์

ความเป็นมา: สายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือ (Umbilical venous catheter) เป็นวิธีการใส่สายทางหลอดเลือดดำใหญ่ในทารกแรกเกิดป่วยหนักที่ใช้กันโดยทั่วไป โดยใช้เอกซเรย์เป็นเครื่องมือในการยืนยันตำแหน่งที่ถูกต้องของสาย อย่างไรก็ตามพบว่ายังมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงเกิดขึ้นแม้ว่าตำแหน่งในเอกซเรย์จะเหมาะสมแล้ว ปัจจุบันจึงมีการนำอัลตราซาวด์เข้ามาใช้ในการยืนยันตำแหน่งของสายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือมากขึ้น เนื่องจากมีการศึกษาแสดงถึงความแม่นยำที่มากกว่า

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินตำแหน่งในภาพเอกซเรย์ของสายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือโดยใช้ อัลตราซาวด์

วิธีการศึกษา: การศึกษาเชิงพรรณนาแบบการศึกษาย้อนหลัง ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือทารกแรกเกิดที่ เข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชที่ต้องได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือในช่วงเดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2562 ถึง กันยายน พ.ศ. 2564 โดยผู้เข้าร่วม การศึกษาทุกคนจะได้รับการประเมินตำแหน่งของสายสวนโดยใช้เอกซเรย์และอัลตราซาวด์ ซึ่ง ตำแหน่งที่เหมาะสมคือบริเวณของรอยต่อระหว่างหลอดเลือดดำ Inferior vena cava (IVC) และ หัวใจห้องบนขวา (right atrium) (IVC-RA junction)

ผลการศึกษา: พบตำแหน่งของสายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือในภาพเอกซเรย์ที่อยู่บริเวณตำแหน่ง ที่เหมาะสมบริเวณ IVC-RA junction จากการประเมินโดยใช้อัลตราซาวด์ทั้งหมดเท่ากับ 22 จาก 74 ของการใส่สายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือ (29.7%) โดยที่ระดับกระดูกสันหลัง T8 เป็นตำแหน่งที่ถูกต้อง มากที่สุด (13.5%) และพบว่าตำแหน่งที่ไม่ถูกต้องนั้นส่วนใหญ่อยู่ใน Right atrium (51.3%)

นอกจากนี้ในการศึกษาระหว่างกลุ่มทารกแรกเกิดน้ำหนัก ≤ 1500 และ >1500 กรัม จากการประเมิน ตำแหน่งของสายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือในภาพเอกซเรย์ด้วยอัลตราซาวด์พบว่าเปอร์เซ็นต์ของ ตำแหน่งสายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือที่ไม่อยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้องไม่ได้มีความแตกต่างกันทางสถิติ (70.5% และ 70%)

สรุป: การศึกษานี้สนับสนุนว่าการใช้เอกซเรย์เพียงอย่างเดียวในการประเมินตำแหน่งของสายสวน หลอดเลือดดำทางสะดือนั้นไม่เพียงพอ ทั้งในทารกแรกเกิดที่น้ำหนัก ≤ 1500 และ >1500 กรัม นอกจากนี้การใช้อัลตราซาวด์ร่วมประเมินตำแหน่งของสายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือยังช่วยให้แพทย์ สามารถประเมินตำแหน่งของสายสวนได้ละเอียดถูกต้องมากขึ้นเนื่องจากการประเมินภาพจุดตำแหน่ง จากอวัยวะข้างเคียงได้โดยตรง

คำสำคัญ: สายสวนหลอดเลือดดำทางสะดือ, ทารกแรกเกิด



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/WI38 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 D0, 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: ศส 1520/2560

โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา

บริษัท ซาโนฟี่ ปาสเตอร์ จำกัด

87/2 อาคารซีอาร์ซี 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 (HDNA), 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 (HDNA), poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (adsorbed) presented as suspension for injection in pre-filled syringe. 2. THERAPEUTIC INDICATIONS: 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. PHARMACOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION: Administer via intramuscular route, preferably the antero-lateral area of the upper thigh and the deltoid muscle in older children (possibly from 15 months of age). Do not administer by intravascular, intradermal or subcutaneous injection. For dosage and schedule, please see full prescribing information. 4. CONTRA-INDICATIONS: Individuals with history of an anaphylactic reaction after a previous administration. Hypersensitivity to the active substances or any of the excipients (glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin and polymyxin B). Hypersensitivity after previous administration of Hexaxim or a vaccine containing the components of Hexaxim. 5. SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE: Hexaxim should not be administered to individuals with uncontrolled neurological disorders or severe immunodeficiency. Hexaxim should not be administered to individuals with a history of severe allergic reaction within 48 hours following administration of a vaccine containing similar components. The decision to give further doses should be carefully considered if any of the following events: temperature of $\geq 40^{\circ}\text{C}$ within 48 hours not due to another identifiable cause, collapse or shock-like state within 48 hours of vaccination, inconsolable crying lasting 2-3 hours within 48 hours of vaccination and convulsions with or without fever within 3 days of vaccination have occurred after receiving any pertussis containing vaccine. Individuals with a history of febrile convulsions should be closely followed up as adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination. The decision to give any vaccine containing tetanus toxoid should be based on careful consideration if Guillain-Barre syndrome or brachial neuritis has occurred following receipt of prior vaccine containing tetanus toxoid. It is recommended to postpone vaccination until the end of the acute phase of the illness. 6. DRUG 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, vomiting, injection-site pain, injection-site erythema, injection-site swelling, irritability, fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$). Common: prolonged crying, diarrhoea, injection-site induration. For uncommon, rare and very rare side effects, see full prescribing information. 9. OVERDOSAGE: No cases of overdoses have been reported. 10. PHARMACODYNAMIC PROPERTIES: Vaccines. Bacterial and viral vaccines combined (ATC code: J07CA09) (Version V01 - 18) For more information, please see full prescribing information.

ข้อมูลสารบัญและข้อมูลอื่นที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นฉบับสมบูรณ์และถูกต้องตามที่ปรากฏ
ในเอกสารฉบับนี้เท่านั้น 133/2562 MAT-TH-2100047-V1.0 (01/21)

SANOI PASTEUR