



# Region 3 Medical and Public Health journal

---

*วารสารวิชาการแพทย์และสาธารณสุข  
เขตสุขภาพที่ 3*

# วารสารวิชาการแพทย์และสาธารณสุข เขตสุขภาพที่ 3

## Region 3 Medical and Public Health Journal

ปีที่ 21 ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม 2567  
Vol.21 No.1 January-March 2024

วัตถุประสงค์	1. เผยแพร่บทความทางวิชาการของบุคลากรทางการแพทย์ 2. เพื่อส่งเสริมการศึกษาวิจัยทางการแพทย์และสาธารณสุข	
เจ้าของ ที่ปรึกษา	โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ และเขตสุขภาพที่ 3 ผู้ตรวจราชการกระทรวงสาธารณสุข เขตสุขภาพที่ 3 สาธารณสุขนิเทศ เขตสุขภาพที่ 3 รองผู้อำนวยการฝ่ายการแพทย์ ผู้อำนวยการศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก	
บรรณาธิการ	ดร.นพ.ศุภเดช ตันรัตน์กุล	
กองบรรณาธิการ	พญ.มนทกานต์ โอประเสริฐสวัสดิ์ ดร.พญ.สมกัญญา ตั้งสง่า นพ.ภูริทัต เมืองบุญ พญ.ขวัญหทัย สุกุลสรเสรีญ นพ.วิพุธ เล้าสุขศรี นพ.นที พิภพนาถ พญ.นารี วรรณนิสสร นพ.ทศยพงษ์ อินตางาม ภญ.จันทกานต์ อภิสวัสดิ์ศักดิ์ น.ส.พรจันทร์ สุวรรณมนตรี นางกาญจนา กิจบุรณะ นายศุภชัย เรืองชัยเสรีพงษ์ ดร.จันทิมา นวะมะวัฒน์ น.ส.นพพรพงศ์ ว่องวิทย์การ นางจิราพร มณีพราย นายวรวิทย์ ขาวทอง	พญ.พิมพ์เพชร สุขุมาลไพบูลย์ ดร.พญ. รยากร มูลละ พญ.กীরดี ไตรศิริสถิต พญ.ธัญนุช สัตยชาติ พญ.วิศรุตตา วุฒผยากร พญ.เกศิณี หล่อนิมิตดี พญ.ณัฐชนภัทร์ เวชการณ ทพ.ฐาปกรณ์ สุรกิจวัฒนา ภ.ธีระวิทย์ บำรุงศรี น.ส.ประกอบพร ทิมทอง น.ส.วาสนา ขยันการนา น.ส.ดาริกา ธารบัวสวรรค์ นายวิสุทธิ์ โนนจิตต์ น.ส.จินดา ผุดผ่อง น.ส.อัญชลี ฉัตรแก้ว ดร.กฤษณา เหล็กเพชร
ศิลปกรรม	ธวัชชัย คำภีร์ทูล	
ฝ่ายจัดการ	ณัทธนพร กลิ่นเกลลา	
กำหนดออก	ปีละ 3 ฉบับ (ราย 4 เดือน)	
ประสานงาน	วานิสกร ยิ่งกำแหง	

กลุ่มงานพัฒนาทรัพยากรบุคคล  
งานเผยแพร่วารสารผลงานวิจัย  
โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ อำเภอเมือง  
จังหวัดนครสวรรค์ 60000  
โทร. (056) 219888 ต่อ 19861  
r3medjournal@spr.go.th

## สารบัญ

### นิพนธ์ต้นฉบับ (ORIGINAL ARTICLE)

- การศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะเยื่อปอดอักเสบจากเชื้อราจากการล้างไตทางหน้าท้องในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์  
อิติรัตน์ ลักษณะนันท์ 1-7
- อัตราการรักษาสำเร็จและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองการรักษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วยสารรังสีไอโอดีนแบบครั้งแรก ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี  
กรกฎ สิริเกรียงไกร 8-14
- การศึกษาทบทวนของโปรแกรมการคัดกรองการได้ยินในทารกแรกเกิดทุกรายในจังหวัดนครสวรรค์: คาดหวังผลลัพธ์ที่ดีขึ้น  
นรุตม์ วงศ์สาคร, นเรศ แดงใหญ่, ชวพล อิทธิพานิชพงศ์, พิชญ์ อมตมัทธนะ, พิมพ์เพชร สุขุมาลไพบูลย์ 15-22
- แนวโน้มอุบัติการณ์และการติดเชื้อแบคทีเรียที่หายากของผู้ป่วยในโรงพยาบาลสิชล จังหวัดนครศรีธรรมราช  
สนธยา ซีช้าง 23-30
- ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดของตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากค่า Fibrosis-4 index  
สุทัศน์ เรืองจตุโพธิ์พาน 31-39
- การศึกษาเปรียบเทียบ Nefopam และ Tramadol ต่อการระงับปวดหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง: การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม  
ชมพูนิก เจริญจิตพลชัย, จุฬาลักษณ์ ปิ่นวัฒนะ 40-47
- ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทระยะยาว ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์  
รัตติกร ถึงสุข 48-54
- รายงานผู้ป่วย (CASE REPORT)
- การใช้ยาเพนทอกซิฟิลลินและโทโคเฟอรอลก่อนนอนเพื่อป้องกันภาวะการเกิดกระดูกขากรรไกรตายในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ: รายงานผู้ป่วย  
ปาไลดา ชำนาญหมอ 55-66

# การศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อราจากการล้างไตทางหน้าท้องในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

## A Study of Factors Associated with the Mortality of Fungal Peritonitis at Sawanpracharak Hospital

ธิดารัตน์ ลักษณะานันท์, พ.บ.

Thidarat Luxsananon, M.D.

### Abstract

**Objective:** This study aims to investigate factors associated with mortality in patients who develop fungal peritonitis.

**Methods:** The study conducted a retrospective cross-sectional analysis of patients who underwent fungal peritonitis from January 1, 2007, to December 31, 2022. Data were collected from medical records in the computer system, including general information, symptoms of peritonitis, laboratory test results, treatments, and treatment outcomes.

**Results:** The total number of patients with fungal peritonitis among those with total Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) associated peritonitis was 44 out of 1,082 patients (4.1%). Among these, 12 patients (27.3%) died. When comparing the survival and non-survival groups, it was found that the group of patients who survived had a significantly lower proportion of patients with low serum albumin level (less than 3 grams/deciliter) compared to the non-survival group (60% vs. 100%, respectively;  $p$ -value=0.02). Additionally, the survival group had

a higher rate of catheter removal (100%) compared to the non-survival group (66.7%), which was also statistically significant ( $p$ -value<0.01). Furthermore, patients who survived tended to have lower proportion of patients with hypotension than those who did not survive (3.2% vs. 25%, respectively;  $p$ -value = 0.06). The median survival time for patients who did not have their catheter removed was 12.0 days, significantly different from the non-survival group, where it was greater than 4,169.4 days ( $p$ -value < 0.01).

**Conclusions:** Fungal peritonitis is not commonly encountered but can have severe consequences leading to patient mortality. Factors associated with patient mortality include lower blood albumin levels (less than 3 grams/deciliter) and not undergoing catheter removal.

**Keywords:** Fungal peritonitis, Mortality, Tenckhoff catheter removal

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อรา

**วิธีการศึกษา:** การศึกษาภาคตัดขวางแบบย้อนหลัง (Retrospective cross-sectional study) ของผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อรา มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ได้เข้ารับการรักษาตัวในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง 31 ธันวาคม 2565 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนในระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อเก็บข้อมูลทั่วไป อาการของภาวะผนังเยื่อช่องท้องอักเสบ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษาที่ได้รับ และผลการรักษา

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อราจำนวนทั้งหมด 44 ราย จากผู้ป่วยมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อทั้งหมด 1,082 ราย

วันที่รับ (received) 9 สิงหาคม 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 11 กันยายน 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 20 กันยายน 2566

Published online ahead of print 19 ธันวาคม 2566

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์  
Department of Medicine, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: ธิดารัตน์ ลักษณะานันท์

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: francine\_net@hotmail.com

doi: .....

คิดเป็นร้อยละ 4.1 มีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.3 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิตพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3 กรัม/เดซิลิตร น้อยกว่ากลุ่มที่เสียชีวิตคือ ร้อยละ 60 เทียบกับร้อยละ 100 ตามลำดับ ( $p$ -value= 0.02) และกลุ่มที่รอดชีวิตมีอัตราการรอดสายล้างไตทางหน้าท้องมากกว่า คือ ร้อยละ 100 เทียบกับกลุ่มที่เสียชีวิตคือ ร้อยละ 66.7 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value <0.01) และนอกจากนี้ผู้ป่วยที่รอดชีวิตมีแนวโน้มที่จะตรวจพบความดันโลหิตต่ำลงน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตคือ ร้อยละ 3.2 และ 25 ตามลำดับ ( $p$ -value= 0.06) และเมื่อติดตามผลการรักษาพบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่มีชีวิตรอดของผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้องอยู่ที่ 12.0 วัน ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้องคือ มากกว่า 4,169.4 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value < 0.01)

**สรุป:** ภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราจากการล้างไตทางหน้าท้องเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่มีความรุนแรงทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ซึ่งปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยคือ ระดับอัลบูมินในเลือดที่น้อยกว่า 3 กรัม/เดซิลิตร และการไม่ได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้อง

**คำสำคัญ:** ภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราจากการล้างไตทางหน้าท้อง, การเสียชีวิต, การถอดสายฟอกไตทางหน้าท้อง

## บทนำ

จำนวนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี ซึ่งการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายคือการบำบัดทดแทนไต ซึ่งเดิมการล้างไตทางหน้าท้องเป็นวิธีบำบัดทดแทนไตที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดตาม PD First Policy แต่หลังจากวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2565 ได้มีการประกาศให้ผู้ป่วยทุกสิทธิสามารถเลือกการบำบัดทดแทนไตได้ทุกวิธี ทำให้จำนวนผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องลดลงจากรายงานระบบสารสนเทศผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (CKD Web Report) ในปี พ.ศ. 2564 ประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องจำนวน 25,372 ราย ลดลงมาเหลือ 19,871 ราย ในปี พ.ศ. 2565 แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเป็นผู้ป่วยที่เลือกวิธีล้างไตทางหน้าท้องด้วยตัวเองเนื่องจากสะดวกกับวิธีนี้มากที่สุด หรือไม่สามารถเดินทางไปรับการฟอกเลือดที่ศูนย์ฟอกได้ การต้องเปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงสร้างความลำบากให้กับผู้ป่วยและผู้ดูแล แม้ภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีอุบัติการณ์ไม่สูงก็จากรายงานในประเทศอินเดีย<sup>1-4</sup>, จีน<sup>5,6</sup>, ออสเตรเลีย<sup>7,8</sup>, อเมริกา<sup>9,10</sup>, แคนาดา<sup>11</sup>, ซิลี<sup>12</sup>, ออสเตรเลีย<sup>13</sup>, ตุรกี<sup>14-16</sup>, ฝรั่งเศส<sup>17</sup> พบประมาณร้อยละ 2-15 ของผู้ป่วยภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบทั้งหมด แต่ส่งผลกระทบต่อ

การเสียชีวิตหรือทำให้ผู้ป่วยต้องเปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไตได้ มีผู้ป่วยเพียง 0-60% เท่านั้นที่สามารถกลับมาล้างไตทางช่องท้องได้หลังจากเกิดภาวะนี้ นอกจากนี้จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการเกิด ปัจจัยเสี่ยง และการรักษาแตกต่างกันค่อนข้างมาก ร่วมกับการศึกษาขนาดใหญ่ที่เคยศึกษาเป็นการศึกษาที่ทำมานานแล้ว ซึ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ความรุนแรงของเชื้อก่อโรครวมถึงแนวทางการรักษาแตกต่างจากปัจจุบันมาก ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาที่มีเพียงการศึกษาเล็กๆ ที่มีประชากร 10-20 ราย เท่านั้น ดังนั้นการศึกษาเพื่อทำความเข้าใจภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราทั้งปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรค อาการ การรักษา ผลการรักษาและปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ในปัจจุบัน จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อให้เกิดการดูแลผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องที่มีประสิทธิภาพสูงสุด

## วิธีการศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์แบบย้อนหลัง (Retrospective cross-sectional study) ทั้งนี้การศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ตามหนังสือ อนุมัติ เลขที่ 21/2566 วันที่ 6 มิถุนายน พ.ศ. 2566

ประชากรคือ ผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อรา ที่มีอายุ ตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้เข้ารับการรักษาด่วนในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง 31 ธันวาคม 2565

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อรา

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อรา ที่มีอายุ ตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ร่วมกับมีผลเพาะเชื้อจากน้ำยา Peritoneal Dialysis Fluid (PDF), เลือด, ปลายสาย Tenckhoff Catheter หรือสาย Transfer Set พบเชื้อรา เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ, เพศ, โรคประจำตัวอื่นๆ, สาเหตุของไตวาย, การเกิดภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบมาก่อน, การติดเชื้อหรือการรับยาฆ่าเชื้อในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา, การสูบบุหรี่ อาการของภาวะผนังเยื่อผนังช่องท้องอักเสบ ได้แก่ ปวดท้อง น้ำล้างไตขุ่น สายล้างไตอุดตัน อาเจียน ท้องเสีย ไข้ ความดันโลหิตต่ำ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผล PDF Cell Count, Cell Differential, Gram Stain, Culture, Blood Urea Nitrogen (BUN), Serum Creatinine (Cr), Serum

Potassium (K), Serum Albumin การรักษา ได้แก่ ยาฆ่าเชื้อราที่ได้รับและระยะเวลา, การถอดสายล้างไตทางหน้าท้อง, การฟอกเลือด, การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล และ ผลการรักษา

## คำนิยาม

ภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราจากการล้างไตทางหน้าท้อง หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบตามคำแนะนำของ 2022 International Society For Peritoneal Dialysis ISPD18 คือ พบอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อของ 1. อาการเข้าได้กับภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบ เช่น ปวดท้อง และ/หรือ พบน้ำล้างไตทางหน้าท้องขุ่น 2. ผลตรวจน้ำยา Peritoneal Dialysis Fluid (PDF) พบเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100 ตัว/ไมโครลิตร ร่วมกับพบสัดส่วนของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์มากกว่าร้อยละ 50 3. พบเชื้อก่อโรคจากการเพาะเชื้อจากน้ำยา PDF ร่วมกับมีผลเพาะเชื้อจากน้ำยา Peritoneal Dialysis Fluid (PDF), เลือด, ปลายสาย Tenckhoff Catheter หรือสาย Transfer Set พบเชื้อรา

การเสียชีวิตจากภาวะภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราจากการล้างไตทางหน้าท้อง หมายถึง ผู้ป่วยเสียชีวิตใน 30 วัน หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อรา หรือเสียชีวิตจากการนอนโรงพยาบาลเพื่อรักษาภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อรา ตามคำแนะนำของ 2022 International Society For Peritoneal Dialysis ISPD<sup>18</sup>

## สถิติที่ใช้ในการศึกษา

ข้อมูลในส่วน ที่เป็นวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive data) ใช้การแจกแจงความถี่ (Frequency) ร้อยละ (Percentage) ข้อมูลที่มีการแจกแจงข้อมูลแบบสมมาตร (Data with normal distribution) ใช้ ค่าเฉลี่ย (Mean) และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation (SD)) Independent t-test ในส่วนข้อมูลที่มีการแจกแจงข้อมูลแบบไม่สมมาตร (Data with non-normal distribution) ใช้ Median, Interquartile Range, Chi-square or Mann-Whitney U tests และ กราฟ Survival Analysis ใช้ Kaplan-Meier Analysis โดยสถิติที่ใช้คือ log-rank test โดยที่ ค่า Confidence Interval 95%, และ Statistical Significance ที่  $p$ -value < 0.05 คำณวนโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for Windows Version 17.0 (Statistical Package for Social Sciences version 17.0)

## ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องที่มีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราที่ได้รับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง 31 ธันวาคม 2565

จำนวนทั้งหมด 44 จากผู้ป่วยมีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อทั้งหมด 1,082 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.1 (รูปที่ 1) ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย คิดเป็นร้อยละ 54.5 มีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 59.14 ปี ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มทำการล้างไตทางหน้าท้องจนติดเชื้อราอยู่ที่ 30.13 เดือน มีโรคประจำตัวเป็น เบาหวานร้อยละ 40.9 ความดันโลหิตสูงร้อยละ 93.2 และโรคหัวใจร้อยละ 11.4 ผู้ป่วยส่วนมาก (ร้อยละ 56.8) ยังมีปัสสาวะอยู่ ผู้ป่วยร้อยละ 66.7 มีประวัติได้รับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียใน 3 เดือนที่ผ่านมา ผู้ป่วย 28 รายคิดเป็นร้อยละ 63.64 เคยมีประวัติมีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบมาก่อน

อาการและอาการแสดงพบว่ามีไข้จำนวน 22 รายคิดเป็นร้อยละ 50.0 ปวดท้องจำนวน 38 รายคิดเป็นร้อยละ 86.4 น้ำล้างไตขุ่นจำนวน 40 รายคิดเป็นร้อยละ 93.0 ความดันโลหิตต่ำจำนวน 4 รายคิดเป็นร้อยละ 9.3 และตรวจพบเชื้อราที่สายล้างไตทางหน้าท้อง จำนวน 11 รายคิดเป็นร้อยละ 26.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่ามัธยฐานของจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำล้างไตทางช่องท้องคือ 1,282 ตัว/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ร้อยละของนิวโทรฟิลล์ในน้ำล้างไตทางช่องท้อง 80.63 ระดับอัลบูมินในเลือดเฉลี่ยค่อนข้างต่ำคือ 2.31 กรัม/เดซิลิตร ดังแสดงในตารางที่ 1

เชื้อก่อโรคพบ *Candida glabrata* 7 ราย *Candida tropicalis* 6 ราย *Candida albicans* 4 ราย *Candida non albican* อื่นๆ 3 ราย *Aspergillus flavus* 3 ราย *Curvularia* spp. 3 ราย *Candida parapsilosis* 2 ราย *Aspergillus terreus* 1 ราย *Trichosporon* spp. 1 ราย *Cryptococcal* spp. 1 ราย *Bipolaris* spp. 1 ราย *Cladosporium* spp. 1 ราย *Aureobasidium* spp. 1 ราย *Curvularia* spp ร่วมกับ *Candida parapsilosis* 1 ราย *Exophiala* spp. 1 ราย Mold 5 ราย Yeast 3 ราย

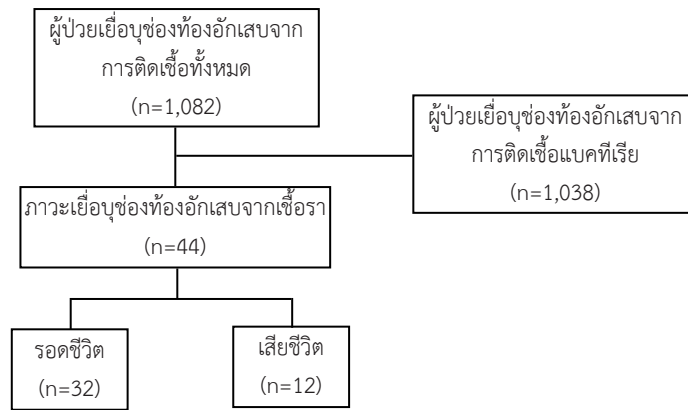
การรักษา ผู้ป่วย 42 รายได้เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลโดยผู้ป่วย 41 รายได้รับยาฆ่าเชื้อรา เป็น Amphotericin B 26 ราย ได้รับ Fluconazole 7 ราย ได้รับ Amphotericin B ร่วมกับ Fluconazole 5 ราย ได้รับ Amphoericin B ร่วมกับ Micafungin 1 ราย และได้รับ Voriconazole 2 ราย และมีผู้ป่วย 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 90.9 ได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้อง ซึ่งในกลุ่มนี้มีผู้ป่วย 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 41 ที่ได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้องใน 24 ชั่วโมง ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราจนได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้องอยู่ที่ 2 วัน ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 12 รายเสียชีวิต และผู้ป่วยจำนวน 32 รายรอดชีวิต โดยผู้ป่วยที่รอดชีวิตทั้งหมดได้เปลี่ยนวิธีบำบัดทดแทนไตเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิต และกลุ่มที่เสียชีวิตพบว่า ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง อายุ เพศ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มทำการ

ลำไส้ทางหน้าท้องจนติดเข็ร่า โรคประจำตัว การมีปัสสาวะอยู่  
 อาการแสดง เช่น ไข้ ปวดท้อง น้ำล้างไตขุ่น หรือ ตรวจพบเชื้อรา  
 ที่สายล้างไตทางหน้าท้อง รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น  
 จำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำล้างไตทางช่องท้อง ร้อยละของนิวโทร  
 ฟิลล์ในน้ำล้างไตทางช่องท้อง ค่า Blood Urea Nitrogen (BUN)  
 ค่าครีเอตินิน และระดับโพแทสเซียมในเลือดไม่ต่างกันระหว่าง  
 กลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต และเสียชีวิต มีเพียง สัดส่วนผู้ป่วยที่มี  
 ระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3 กรัม/เดซิลิตร ที่จะพบในกลุ่ม  
 ผู้ป่วยที่รอดชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่เสียชีวิตคือ ร้อยละ 60 เทียบกับ  
 ร้อยละ 100 ตามลำดับ ( $p$ -value= 0.02) และกลุ่มที่รอดชีวิต

มีอัตราการรอดสายล้างไตทางหน้าท้องมากกว่า คือ ร้อยละ 100  
 เทียบกับกลุ่มที่เสียชีวิตคือ ร้อยละ 66.7 ( $p$ -value= 0.004)  
 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตมีแนวโน้มที่จะพบระดับ  
 ความดันโลหิตต่ำลงน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตคือ ร้อยละ 3.2  
 และ 25 ตามลำดับ ( $p$ -value= 0.059)

จากการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยพบว่าค่ามัธยฐานระยะ  
 เวลาความอยู่รอดของผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับการถอดสายล้างไต  
 ทางหน้าท้องอยู่ที่ 12 วัน ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการถอดสาย  
 ล้างไตทางหน้าท้องคือ มากกว่า 4,169.4 วัน อย่างมีนัยสำคัญ  
 ทางสถิติ ( $p$ -value< 0.01)



ภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ข้อมูล	ทั้งหมด (n = 44)	รอดชีวิต (n = 32)	เสียชีวิต (n = 12)	p-value
อายุ (ปี), mean (SD)	59.1 (12.4)	57.6 (11.9)	63.3 (13.3)	0.18
เพศชาย, n (ร้อยละ)	24 (54.5)	18 (56.3)	6 (50.0)	0.71
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มทำการล้างไตทางหน้าท้องจนติดเข็ร่า (เดือน), median (IQR)	30.1 (11.2-45.0)	28.9 (13.1-45.0)	13.1 (6.5-50.3)	0.26
โรคประจำตัว				
เบาหวาน, n (ร้อยละ)	18 (40.9)	12 (37.5)	6 (50.0)	0.51
ความดันโลหิตสูง, n (ร้อยละ)	41 (93.2)	30 (93.8)	11 (91.7)	1.00
โรคหัวใจ, n (ร้อยละ)	5 (11.4)	4 (12.5)	1 (8.3)	1.00
การมีปัสสาวะที่เหลืออยู่ n (ร้อยละ)	25 (56.8)	20 (62.5)	5 (41.7)	0.21
ประวัติได้รับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียใน 3 เดือนที่ผ่านมา, n (ร้อยละ)	20 (66.7)	13 (59.1)	7 (87.5)	0.21
ประวัติมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบมาก่อน, n (ร้อยละ)	28 (65.1)	20 (64.5)	8 (66.7)	1.00
อาการและอาการแสดงไข้, n (ร้อยละ)	22 (50.0)	14 (43.8)	8 (66.7)	0.18
ปวดท้อง, n (ร้อยละ)	38 (86.4)	27 (84.4)	11 (91.7)	1.00
น้ำล้างไตขุ่น, n (ร้อยละ)	40 (93.0)	28 (90.3)	12 (100.0)	0.55
ความดันโลหิตต่ำ, n (ร้อยละ)	4 (9.3)	1 (3.2)	3 (25.0)	0.06
ตรวจพบเชื้อราที่สายล้างไตทางหน้าท้อง, n (ร้อยละ)	11 (26.2)	7 (23.3)	4 (33.3)	0.70
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
จำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำล้างไตทางช่องท้อง, median (IQR)	1282 (445-2320)	1526 (470-2320)	547 (297-2710)	0.37
ร้อยละของนิวโทรฟิลล์ในน้ำล้างไตทางช่องท้อง, mean (SD)	80.6 (19.6)	79.9 (19.5)	82.42 (20.7)	0.71

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ต่อ)

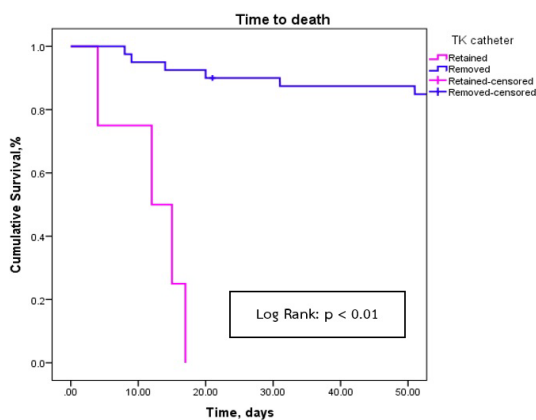
ข้อมูล	ทั้งหมด (n = 44)	รอดชีวิต (n = 32)	เสียชีวิต (n = 12)	p-value
อัลบูมินในเลือด mean (SD)	2.3 (0.6)	2.4 (0.6)	2.0 (0.6)	0.08
อัลบูมินในเลือด < 3 g/dL, n (ร้อยละ)	26 (72.2)	15 (60.0)	11 (100.0)	0.02
Blood Urea Nitrogen, mean (SD)	42 (14.0)	42.6 (13.5)	40.6 (15.0)	0.68
ครีเอตินิน, mean (SD)	8.3 (3.5)	8.6 (3.7)	7.7 (3.2)	0.49
โพแทสเซียม, mean (SD)	3.7 (0.7)	3.7 (0.6)	3.7 (0.8)	0.90

IQR; interquartile range, SD; standard deviation

ตารางที่ 2 แสดงการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

ข้อมูล	ทั้งหมด (n = 44)	รอดชีวิต (n = 32)	เสียชีวิต (n = 12)	p-value
รับไว้ในโรงพยาบาล, n (ร้อยละ)	42 (95.5)	30 (93.8)	12 (100.0)	1.00
ได้รับยาฆ่าเชื้อรา, n (ร้อยละ)	41 (97.6)	30 (100.0)	11 (91.7)	0.29
ได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้อง, n (ร้อยละ)	40 (90.9)	32 (100.0)	8 (66.7)	< 0.01
ถอดสายหน้าท้องออกใน 24 ชั่วโมง, n (ร้อยละ)	16 (41.0)	15 (48.4)	1 (12.5)	0.11
ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อราจนได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้อง (วัน), median (IQR)	2.0 (1-5)	2 (1-4)	4 (2-10)	0.11

IQR; interquartile range, SD; standard deviation



ภาพที่ 2 เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้องกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้อง

วิจารณ์

ภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยแต่ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตได้มาก โดยจากการศึกษาขนาดใหญ่ที่ผ่านมาในประเทศเกาหลี ในปี พ.ศ. 2554 โดย Chang TI และคณะ<sup>19</sup> เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง 17 ปี พบผู้ป่วยมีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อรา 94 ราย จากผู้ป่วยภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อทั้งหมด 1,926 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.0 ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ย 52.1 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 47.9 ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มทำการล้างไตทางหน้าท้องจนติดเชื้อรา

46.1 เดือน มีประวัติได้รับยาฆ่าเชื้อในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ร้อยละ 67.0 อาการแสดงพบใช้ร้อยละ 66.0 ปวดท้องร้อยละ 84.0 น้ำล้างไตขุ่นร้อยละ 93.6 จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบจำนวนเม็ดเลือดขาว ในน้ำล้างไตทางช่องท้องเฉลี่ยอยู่ที่ 1,405 ตัว/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยคือ การถอดสายล้างไตทางหน้าท้องช้ากว่า 24 ชั่วโมงหลังจากมีการวินิจฉัยภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อรา ซึ่งจากการศึกษาของเราพบว่า การถอดสายล้างไตทางหน้าท้องมีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา ที่ผ่านมานี้



ฮ่องกงของ Wang AY และคณะ<sup>7</sup> และ การศึกษาในอินเดียของ Ram R และคณะ<sup>3</sup> แต่การศึกษาของเราพบว่า การได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้องใน 24 ชั่วโมงในกลุ่มที่รอดชีวิตมากกว่า กลุ่มที่เสียชีวิต คือร้อยละ 48.4 และ 12.5 ตามลำดับ แต่ความแตกต่างนี้ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ ซึ่งสาเหตุอาจเป็นจากกลุ่มประชากรในการศึกษามีจำนวนน้อย ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการเสียชีวิตจากการศึกษาของโดย Chang TI และคณะ<sup>19</sup> คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำล้างไตทางช่องท้อง จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด และภาวะลำไส้อุดตัน ซึ่งความสัมพันธ์ของปัจจัยเหล่านี้ไม่พบในการศึกษาของเรา สาเหตุอาจเกิดจากจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำล้างไตทางช่องท้องขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ค้ำน้ำล้างไตในช่องท้อง ในปัจจุบันมาตรฐานในการเก็บตรวจน้ำล้างไตทางช่องท้องกำหนดเพียงให้ค้ำน้ำยาล้างไตไว้ในช่องท้องมากกว่า 2 ชั่วโมง จึงอาจทำให้ค่าที่ได้ไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้ ส่วนจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดจากการสืบค้นการศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่มีรายงานความสัมพันธ์ของจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดกับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ส่วนการพบภาวะลำไส้อุดตันจากการศึกษาของ Wang AY และคณะ<sup>7</sup> ในฮ่องกงก็พบว่า การพบภาวะลำไส้อุดตันร่วมด้วยเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราเช่นเดียวกัน แต่จากการศึกษาของเราในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ยังไม่มียาเรื่องลำไส้อุดตันในผู้ป่วยภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อรา นอกจากนี้ ปัจจัยอื่นที่พบสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากการศึกษาของเรา คือภาวะอัลบูมินในเลือด < 3 กรัม/เดซิลิตร ซึ่งสัมพันธ์กับการศึกษาที่ผ่านมาในอินเดียของ Ram R และคณะ<sup>3</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง 11 ปี พบผู้ป่วยมีภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อรา 43 ราย จากผู้ป่วยภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อทั้งหมด 137 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.88 ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ย 46.4 ปี ค่าอัลบูมินในเลือดเฉลี่ย 1.91 กรัม/เดซิลิตร ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับภาวะอัลบูมินในเลือด < 3 กรัม/เดซิลิตร ในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้รอดชีวิตมีชีวิตรอดมีผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินในเลือด < 3 กรัม/เดซิลิตร ร้อยละ 76.5 เทียบกับกลุ่มที่เสียชีวิต ร้อยละ 100 ( $p$ -value 0.02) ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของเราคือ ร้อยละ 60.0 และ ร้อยละ 100 ( $p$ -value 0.02) ในกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิตตามลำดับ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงไม่สามารถสืบค้นข้อมูลได้ทั้งหมด เช่น ข้อมูลเรื่องการเปลี่ยนแปลงของคุณสมบัติของเยื่อผนังหน้าท้องที่เกิดจากการอักเสบซึ่งมีผลทำให้การล้างไตทางหน้าท้องไม่มีประสิทธิภาพและเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเสียชีวิต และไม่สามารถควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต เช่น การเลือกใช้

ยาฆ่าเชื้อรา ระยะเวลาในการให้ยา หรือระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยหรือทราบผลเพาะเชื้อจนได้รับยาฆ่าเชื้อที่เหมาะสม และเนื่องจากภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยทำให้จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษานี้มีค่อนข้างน้อยทำให้การคำนวณหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยทำได้ยาก

## สรุป

ภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยแต่ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตได้มาก จากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากเชื้อราคือการไม่ได้รับการถอดสายล้างไตทางหน้าท้อง และ ระดับอัลบูมินในเลือด < 3 กรัม/เดซิลิตร

## เอกสารอ้างอิง

1. Prasad N, Gupta A. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005;25(3):207–22.
2. Prasad KN, Prasad N, Gupta A, Sharma RK, Verma AK, Ayyagari A. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a single centre Indian experience. *J Infect.* 2004 Jan;48(1):96–101.
3. Ram R, Swarnalatha G, Neela P, Dakshina Murty KV. Fungal Peritonitis in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: A Single-Centre Experience in India. *Nephron Clin Pract.* 2008 Oct 31;110(4):c207–12.
4. Kumar KV, Mallikarjuna HM, Gokulnath, Jayanthi S. Fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: The impact of antifungal prophylaxis on patient and technique outcomes. *Indian J Nephrol.* 2014;24(5):297–301.
5. Lo SHK, Chan C kit, Shum H ping, Chow VCC, Mo K leung, Wong K shing. Risk factors for poor outcome of fungal peritonitis in Chinese patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2003 Dec;23 Suppl 2:S123-126.
6. Li R, Zhang D, He J, Ou J, Zhang L, Hu X, et al. Characteristics Analysis, Clinical Outcome and Risk Factors for Fungal Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients : A 10-Year Case-Control Study. *Front Med.* 2021 Dec 1;8:774946.
7. Wang AY, Yu AW, Li PK, Lam PK, Leung CB, Lai KN, et al.

- Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis.* 2000 Dec;36(6):1183–92.
8. Cheng IK, Fang GX, Chan TM, Chan PC, Chan MK. Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis: report of 27 cases and review of treatment. *Q J Med.* 1989 May;71(265):407–16.
  9. Rubin J, Kirchner K, Walsh D, Green M, Bower J. Fungal peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis: a report of 17 cases. *Am J Kidney Dis.* 1987 Nov;10(5):361–8.
  10. Goldie SJ, Kiernan-Tridle L, Torres C, Gorban-Brennan N, Dunne D, Kliger AS, et al. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis.* 1996 Jul;28(1):86–91.
  11. Nadeau-Fredette AC, Bargman JM. Characteristics and Outcomes of Fungal Peritonitis in a Modern North American Cohort. *Perit Dial Int.* 2015 Jan;35(1):78–84.
  12. Hu S, Tong R, Bo Y, Ming P, Yang H. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: 5-year review from a North China center. *Infection.* 2019 Feb;47(1):35–43.
  13. Miles R, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, et al. Predictors and outcomes of fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Kidney International.* 2009 Sep 2;76(6):622–8.
  14. Unal A, Kocyigit I, Sipahioğlu MH, Tokgoz B, Oymak O, Utas C. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: an analysis of 21 cases. *Int Urol Nephrol.* 2011 Mar;43(1):211–3.
  15. Oygur DD, Altıparmak MR, Murtezaoglu A, Yalin AS, Ataman R, Serdengecti K. Fungal Peritonitis in Peritoneal Dialysis: Risk Factors and Prognosis. *Renal Failure.* 2009 Jan 1;31(1):25–8.
  16. Basturk T, Koc Y, Unsal A, Ahbap E, Sakaci T, Yildiz I, et al. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: a 10 year retrospective analysis in a single center. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Nov;16(12):1696–700.
  17. Michel C, Courdavault L, Khayat RA, Viron B, Roux P, Mignon F. Fungal Peritonitis in Patients on Peritoneal Dialysis. *American Journal of Nephrology.* 2008 Oct 28;14(2):113–20.
  18. Li PKT, Chow KM, Cho Y, Fan S, Figueiredo AE, Harris T, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2022 Mar;42(2):110–53.
  19. Chang TI, Kim HW, Park JT, Lee DH, Lee JH, Yoo TH, et al. Early Catheter Removal Improves Patient Survival in Peritoneal Dialysis Patients with Fungal Peritonitis: Results of Ninety-Four Episodes of Fungal Peritonitis at a Single Center. *Perit Dial Int.* 2011 Jan;31(1):60–6.

# อัตราการรักษาสำเร็จและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองการรักษาในผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์ด้วยสารรังสีไอโอดีนแบบครั้งแรก ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

## Success Rate and Related Factors After the First dose of Radioiodine Therapy for Graves' disease in Suratthani Hospital

กรกฎ สิริเกรียงไกร, พ.บ.

Korrakode Sirakriengkrai, M.D.

### Abstract

**Background:** The advantages of dose correction for thyroid gland size are simpler and more cost-effective for radioiodine (I-131) therapy in patients with Graves' disease. The success rate and related factors after this treatment choice remain unclear.

**Objective:** To determine the success rate and related factors after the first dose of radioiodine therapy in Suratthani Hospital.

**Material and methods:** A cross-sectional analytical study was conducted on patients with Graves' disease who received the first dose of I-131 therapy in Suratthani Hospital between August 2018 and January 2022. The dose of I-131 was categorized into 10, 15, 20, 25, and 30 mCi according to thyroid gland size of  $\leq 50$ , 50-100, 101-150, 151-200, and  $>200$  grams, respectively. Clinical data and related factors were analyzed by logistic regression analysis.

**Results:** Most patients were female (n= 257, 68.5%). The mean age was  $42.0 \pm 13.5$  years. The success rate after the first dose of radioiodine therapy was 62.9% (n= 236). Most of them were overt hypothyroidism (n=151, 40.3%). Multivariable analysis showed a

significant association between thyroid gland size 101-150 grams (adjusted OR 1.91, 95%CI 1.11-3.99, p-value=0.04) 151-200 grams (adjusted OR 6.50, 95%CI 2.19-19.33, p-value<0.001) and duration from diagnosis to I-131 therapy  $>18$  months (adjusted OR 1.91, 95%CI 1.17-3.14, p-value=0.01) and the treatment outcome.

**Conclusion:** The success rate after the first dose of radioiodine therapy for Graves' disease in Suratthani Hospital was 62.9%. Large thyroid gland size and longer duration from diagnosis to I-131 therapy were significantly associated with successful treatment.

**Keywords:** Success rate, Graves' disease, radioiodine, I-131

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** ถึงแม้ว่าข้อดีของการรักษาโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดไทรอยด์เกรฟส์ (Graves' disease) ด้วยวิธีกำหนดปริมาณ รังสีไอโอดีน-131 คงที่ตามขนาดของต่อมไทรอยด์คือ สะดวกและคุ้มค่า แต่อัตราการรักษาสำเร็จและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองการรักษาด้วยวิธีนี้ยังไม่ชัดเจน

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาอัตราการรักษาสำเร็จและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองการรักษาในผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์ ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรกในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

**วัสดุและวิธีการ:** เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบตัดขวาง ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไทรอยด์เกรฟส์ และได้รับการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ตั้งแต่ สิงหาคม 2561 ถึง มกราคม 2565 โดยประเมินจากการคลำขนาดต่อมไทรอยด์ของผู้ป่วย แบ่งเป็น ขนาดน้อยกว่าเท่ากับ 50 กรัม 51-100 กรัม 101-150 กรัม 151-200 กรัม และมากกว่า 200 กรัม จะได้รับการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ที่ปริมาณ 10 15 20 25 และ 30 มิลลิคูรี ตามลำดับ และมี

วันที่รับ (received) 9 กันยายน 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 14 พฤศจิกายน 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 27 พฤศจิกายน 2566

Published online ahead of print 26 ธันวาคม 2566

กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี จังหวัดสุราษฎร์ธานี  
Department of Radiology, Suratthani Hospital, Suratthani

Corresponding Author: กรกฎ สิริเกรียงไกร

กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี จังหวัดสุราษฎร์ธานี

Email: s.korrakode@gmail.com

doi: .....

การบันทึกข้อมูลทางคลินิกและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง มีการวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองการรักษาด้วย Logistic Regression Analysis

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์ที่ได้รับการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 257 ราย (ร้อยละ 68.5) อายุเฉลี่ย 42.0±13.5 ปี พบว่ามีผู้ป่วยที่รักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรกสำเร็จ 236 ราย (ร้อยละ 62.9) ส่วนใหญ่เป็นแบบ Overt Hypothyroid 151 ราย (ร้อยละ 40.3) เมื่อวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองการรักษา ได้แก่ ขนาดต่อมไทรอยด์ 101-150 กรัม (Adjusted OR 1.91, 95%CI 1.11-3.99,  $p$ -value=0.04) ขนาดต่อมไทรอยด์ 151-200 กรัม (Adjusted OR 6.50, 95%CI 2.19-19.33,  $p$ -value<0.001) และระยะเวลาตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 มากกว่า 18 เดือน (Adjusted OR 1.91, 95%CI 1.17-3.14,  $p$ -value=0.01)

**สรุป:** อัตราการรักษาสำเร็จของโรคไทรอยด์เกรฟส์ ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรกด้วยวิธีการรักษาแบบกำหนดปริมาณรังสีไอโอดีน-131 คงที่ตามขนาดของต่อมไทรอยด์ อยู่ที่ร้อยละ 62.9 ขนาดต่อมไทรอยด์ที่ใหญ่และระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ที่นานมากกว่า 18 เดือนเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา

**คำสำคัญ:** อัตราการรักษาสำเร็จ, โรคไทรอยด์เกรฟส์, สารรังสีไอโอดีน-131

## บทนำ

ภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ ที่เกิดจากต่อมไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติ (Hyperthyroidism) มีความชุกของโรคร้อยละ 1.2-1.6<sup>1,2</sup> สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากโรคไทรอยด์เกรฟส์ (Graves' disease) ซึ่งเป็นภาวะ Autoimmune ที่เกิดจากมีการสร้าง TSH Receptor Antibodies ไปจับและกระตุ้นต่อมไทรอยด์คิดเป็นอุบัติการณ์ของการเกิดโรค 20-30 คน ต่อประชากร 100,000 คน โดยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และพบความชุกเพิ่มขึ้นในบริเวณที่ขาดแคลนเกลือไอโอดีน<sup>2</sup> โรคไทรอยด์เกรฟส์ที่ไม่ได้รับการรักษา อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะที่สำคัญหลายอย่าง โดยเฉพาะ ผลต่อระบบหัวใจ ส่งผลต่อการเสียชีวิต การควบคุมอาการและรักษาโรคให้หายขาดจึงมีความสำคัญ<sup>3</sup> ในประเทศไทย วิธีการรักษาผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์จะเริ่มต้นด้วยยาต้านไทรอยด์หากไม่มีข้อห้าม ถ้าการรักษาด้วยยาดังกล่าวไม่ได้ผล การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 จะเข้ามาเป็นทางเลือก ซึ่งการรักษาวิธีนี้เป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับ เนื่องจากมีประสิทธิภาพ มีความปลอดภัย เหมาะกับผู้ป่วยที่มีข้อห้ามหรือผลข้างเคียงจากการใช้ยาต้านไทรอยด์ รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนที่ต้องการให้อาการไทรอยด์เป็นพิษหายขาด<sup>4</sup>

การกำหนดปริมาณสารรังสีไอโอดีน-131 ที่ใช้รักษาผู้ป่วยนั้นมีหลายวิธี<sup>1, 2, 5-7</sup> เนื่องจากโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีเป็นโรงพยาบาลศูนย์ที่รับการส่งต่อผู้ป่วยจากจังหวัดต่างๆของภาคใต้ตอนบน รวมถึงผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์ที่จำเป็นต้องรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ด้วยเพื่อให้เหมาะสมกับบริบทและความสะดวกของผู้ป่วย ได้เลือกใช้วิธีการรักษาแบบกำหนดปริมาณรังสีไอโอดีน-131 คงที่ตามขนาดของต่อมไทรอยด์<sup>7</sup> เพราะวิธีนี้ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจ Radioactive Iodine Uptake Test (RAIU) ที่ 3-4 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง จึงค่อนข้างสะดวกกับผู้ป่วยที่ถูกส่งมารักษาจากต่างอำเภอและต่างจังหวัด การศึกษาเรื่องอัตราการรักษาสำเร็จของการรักษาโรคไทรอยด์เกรฟส์ส่วนใหญ่ จะใช้วิธีการกำหนดปริมาณรังสีแบบคำนวณ ซึ่งต้องใช้ข้อมูล RAIU ด้วย ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงอัตราการรักษาสำเร็จของการรักษาโรคไทรอยด์เกรฟส์ ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรกในจังหวัดภาคใต้ตอนบนวิธีนี้ รวมถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรักษาสำเร็จในผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์ ซึ่งอาจจะเป็นข้อมูลที่มีประโยชน์เพื่อนำไปปรับใช้ และพยากรณ์ความสำเร็จของการรักษาได้

## วัสดุและวิธีการ

เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบตัดขวาง (Cross-sectional analytical study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคไทรอยด์เกรฟส์ที่ได้เข้ารับการรักษาที่คลินิกไทรอยด์และเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ตั้งแต่ สิงหาคม 2561 ถึง มกราคม 2565 โดยที่เกณฑ์การแยกออก (Exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการผ่าตัดก่อนรับการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ครั้งแรก หรือ ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 มาก่อน หรือ ผู้ป่วยที่มีภาวะเบี่ยงไม่ครบถ้วน

ที่คลินิกไทรอยด์และเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ได้เลือกใช้วิธีการรักษาแบบกำหนดปริมาณรังสีไอโอดีน-131 คงที่ตามขนาดของต่อมไทรอยด์ โดยประเมินจากการค้ำขนาดต่อมไทรอยด์ของผู้ป่วย โดยแบ่งเป็น ขนาดน้อยกว่าเท่ากับ 50 กรัม 51-100 กรัม 101-150 กรัม 151-200 กรัม และมากกว่า 200 กรัม จะได้รับการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ที่ปริมาณ 10 15 20 25 และ 30 มิลลิวินาที ตามลำดับขั้นตอนการเตรียมการรักษาผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ทุกราย ต้องมีการหยุดยาด้านไทรอยด์ 3-7 วันก่อนการรักษา และจำกัดการรับประทานอาหารที่มีเกลือไอโอดีน 7 วัน ก่อนและหลังการรักษา นอกจากนี้ก่อนการรักษาต้องมีการตรวจเลือดค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์ ได้แก่ Free Thyroxine (FT4) และ Thyroid Stimulating Hormone (TSH) ส่วนภายหลังจากการรักษา ผู้ป่วยจะได้รับยาด้าน

ไทรอยด์ภายหลังจากการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 3-7 วัน และมีการนัดตรวจติดตามเพื่อประเมินอาการและตรวจเลือดค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นระยะ

จุดประสงค์ของการรักษาโรคไทรอยด์เกรฟส์ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 คือ ต้องการให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคไทรอยด์เป็นพิษ การรักษาสำเร็จ จึงหมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามหลังการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ที่ระยะเวลา 6 เดือนขึ้นไปแล้วมีอาการและค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์ ดังนี้

-อาการปกติและค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นแบบปกติ (Euthyroidism) กล่าวคือ มีค่า FT4 และ TSH ปกติ

-ไม่มีอาการแต่มีค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นแบบต่ำ (Subclinical hypothyroidism) กล่าวคือ มีค่า FT4 ปกติ และ TSH สูง

-มีอาการและมีค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นแบบต่ำ (Overt hypothyroidism) กล่าวคือ มีค่า FT4 ต่ำ และ TSH สูง

การรักษาล้มเหลวในผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามหลังการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรก ที่ระยะเวลา 6 เดือนขึ้นไป แล้วมีอาการและค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์ ดังนี้

-ไม่มีอาการแต่มีค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นแบบสูง (Subclinical hyperthyroidism) กล่าวคือ มีค่า FT4 ปกติ และ TSH ต่ำ

-มีอาการและมีค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นแบบสูง (Overt hyperthyroidism) กล่าวคือ มีค่า FT4 สูง และ TSH ต่ำ

โดยที่ค่าปกติของ FT4 คือ 0.89-1.76 ng/dL และ TSH คือ 0.55-4.78 microlU/mL ขนาดตัวอย่างคำนวณจากสูตร Infinite Population Proportion

$$N = \frac{P(1 - P)Z^2}{d^2}$$

จากการศึกษาของ Hyunju และคณะ<sup>8</sup> พบว่าอัตราการรักษาสำเร็จในผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 อยู่ที่ร้อยละ 62.8 (P=0.628) ผู้วิจัยกำหนดความคลาดเคลื่อนของการสุ่มตัวอย่างที่ยอมรับได้ที่ระดับ d=0.05 และระดับความเชื่อมั่นที่ 0.05 (Z=1.96) คำนวณขนาดตัวอย่างได้ 359 ราย

บันทึกข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ เพศ อายุ ขนาดต่อมไทรอยด์ โดยจัดกลุ่มแยกตามขนาด ชนิดของยาด้านไทรอยด์ ที่ผู้ป่วยรับประทาน ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไทรอยด์เกรฟส์ระดับ FT4 ก่อนการรักษา และการตอบสนองภายหลังการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ใช้ Multivariate Logistic Regression Analysis ในการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่สนใจกับ ความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์

ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 โดยใช้ค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์ที่ได้รับการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 มีทั้งหมด 422 ราย แต่มีประวัติผ่าตัดต่อมไทรอยด์ 5 ราย และไม่ได้มารับการตรวจติดตามหลังการรักษา 42 ราย คงเหลือผู้ป่วยในการศึกษา 375 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 257 ราย (ร้อยละ 68.5) อายุเฉลี่ย 42.0 ± 13.5 ปี มีขนาดต่อมไทรอยด์น้อยกว่าเท่ากับ 50 กรัม จำนวน 169 ราย (ร้อยละ 45.1) ขนาด 51-100 กรัม จำนวน 142 ราย (ร้อยละ 37.9) ขนาด 101-150 กรัม จำนวน 40 ราย (ร้อยละ 10.7) ขนาด 151-200 กรัม จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 5.6) และ ขนาดมากกว่า 200 กรัม จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 0.8) ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยา Methimazole (MMI) 336 ราย (ร้อยละ 89.6) มีผู้ป่วย 7 รายที่ไม่ได้รับยา ด้านไทรอยด์ เนื่องจากมีผื่นคันขึ้นจากการใช้ยา MMI และ Propylthiouracil (PTU) 2 ราย มีค่าตับผิดปกติจากการใช้ยา MMI 3 ราย และ มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Agranulocytosis) จากการใช้ยา MMI 2 ราย จำนวนผู้ป่วยที่มีระยะเวลาในการได้รับการวินิจฉัยจนถึงการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 มากกว่า 18 เดือน คิดเป็น 250 ราย (ร้อยละ 66.7) ผู้ป่วยที่มี ผลเลือด FT4 ก่อนรักษาน้อยกว่าเท่ากับ 1.76 ng/dL จำนวน 162 ราย (ร้อยละ 43.2) ผลเลือดมีค่า 1.77-2.64 ng/dL จำนวน 83 ราย (ร้อยละ 22.1) และผลเลือดมากกว่า 2.64 ng/dL จำนวน 130 ราย (ร้อยละ 34.7) ตามตารางที่ 1 เมื่อตรวจติดตามพบว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรกสำเร็จ จำนวน 236 ราย (ร้อยละ 62.9) และเมื่อจำแนกผู้ป่วยที่รักษาสำเร็จตามอาการและค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์ พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นแบบ Overt Hypothyroid 151 ราย (ร้อยละ 40.3) ตามตารางที่ 2

การวิเคราะห์ถดถอยแบบตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความสำเร็จของการรักษาโรคไทรอยด์เกรฟส์ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ได้แก่ ขนาดต่อมไทรอยด์ 101-150 กรัม (Crude OR 2.04, 95%CI 1.01-4.10, p-value=0.04, Adjusted OR 1.91, 95%CI 1.11-3.99, p-value=0.04) ขนาดต่อมไทรอยด์ 151-200 กรัม (Crude OR 7.20, 95%CI 2.51-20.70, p-value<0.001, Adjusted OR 6.50, 95%CI 2.19-19.33, p-value<0.001) และระยะเวลาตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 มากกว่า 18 เดือน (Crude OR 1.97, 95%CI 1.24-3.14, p-value<0.001, Adjusted OR 1.91, 95%CI 1.17-3.14, p-value=0.01) ตามตารางที่ 3

## ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก

ปัจจัย	จำนวน = 375 (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	42.0 $\pm$ 13.5
เพศ	
หญิง	257 (68.5)
ชาย	118 (31.5)
ขนาดต่อมไทรอยด์ (กรัม)	
$\leq$ 50	169 (45.1)
50-100	142 (37.9)
101-150	40 (10.7)
151-200	21 (5.6)
> 200	3 (0.8)
ปริมาณรังสีไอโอดีน-131 ที่ใช้รักษา (มิลลิวรี)	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	14.0 $\pm$ 4.5
ชนิดของยาด้านไทรอยด์	
None	7 (1.9)
MMI	336 (89.6)
PTU	32 (8.5)
ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยถึงการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (เดือน)	
$\leq$ 18	125 (33.3)
> 18	250 (66.7)
ระดับ FT4 ก่อนการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (ng/dL)	
$\leq$ 1.76 (น้อยกว่าเท่ากับ ค่า UNL)	162 (43.2)
1.77-2.64	83 (22.1)
> 2.64 (มากกว่า 1.5 เท่า ของค่า UNL)	130 (34.7)
ระยะเวลาในการตรวจติดตาม (เดือน)	
ค่ามัธยฐาน	6
พิสัย	6-8

SD = standard deviation, MMI = Methimazole, PTU = Propylthiouracil, UNL = upper normal limit, ng/dL = nanogram per deciliter

## ตารางที่ 2 ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรก

ผลการตอบสนองต่อการรักษา	จำนวน = 375 (ร้อยละ)
การรักษาสำเร็จ	236 (62.9)
Euthyroid	45 (12.0)
Subclinical hypothyroid	40 (10.7)
Overt hypothyroid	151 (40.3)
การรักษาล้มเหลว	139 (37.1)
Subclinical hyperthyroid	60 (16.0)
Overt hyperthyroid	79 (21.1)

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรักษาสำเร็จด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรก เมื่อวิเคราะห์ด้วย Regression Analysis

ปัจจัย	Univariate		Multivariate	
	OR (95%CI)	ค่า p	OR (95%CI)	ค่า p
<b>เพศ</b>				
หญิง	Ref.		Ref.	
ชาย	0.60 (0.32-1.22)	0.10	0.71 (0.60-2.74)	0.27
<b>ขนาดต่อมไทรอยด์ (กรัม)</b>				
≤ 50	Ref.		Ref.	
50-100	1.26 (0.79-2.03)	0.34	1.28 (0.79-2.09)	0.32
101-150	2.04 (1.01-4.10)	0.04	1.91 (1.11-3.99)	0.04
151-200	7.20 (2.51-20.70)	<0.001	6.50 (2.19-19.33)	<0.001
> 200	4.50 (0.40-50.74)	0.22	5.77 (0.50-66.97)	0.16
<b>ชนิดของยาต้านไทรอยด์</b>				
None	Ref.		Ref.	
MMI	3.69 (0.44-31.0)	0.23	2.35 (0.26-20.84)	0.44
PTU	3.14 (0.34-29.50)	0.32	2.10 (0.21-20.92)	0.53
<b>ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยถึงการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (เดือน)</b>				
≤ 18	Ref.		Ref.	
> 18	1.97 (1.24-3.14)	<0.001	1.91 (1.17-3.14)	0.01
<b>ระดับ FT4 ก่อนการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 (ng/dL)</b>				
≤ 1.76	Ref.		Ref.	
1.77-2.64	1.45 (0.84-2.50)	0.18	1.38 (0.78-2.44)	0.27
> 2.64	1.11 (0.69-1.80)	0.68	1.12 (0.67-1.86)	0.68

OR = odds ratio, CI = confidence interval, Ref. = reference category, MMI = Methimazole, PTU = Propylthiouracil, ng/dL = nanogram per deciliter

### วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่า อัตราความสำเร็จของการรักษาโรคไทรอยด์เกรฟส์ ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรก อยู่ที่ร้อยละ 62.9 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ Park และคณะ<sup>9</sup> ที่ร้อยละ 62.8 ซึ่งใช้วิธีการรักษาแบบปริมาณรังสีคงที่ที่ 15 มิลลิคูรี แต่อัตราการรักษาสำเร็จนี้น้อยกว่าการศึกษาที่ใช้การรักษาแบบคำนวณปริมาณสารรังสีไอโอดีน-131 ที่มีอัตราการสำเร็จมากถึงร้อยละ 80<sup>9,10</sup> เนื่องจากการรักษาแบบวิธีคำนวณนี้จะต้องมีการตรวจ Radioactive Iodine Uptake Test (RAIU) คือ การวัดค่าการจับไอโอดีนของไทรอยด์ว่ามีค่าการจับรังสีที่ร้อยละเท่าไรที่ 3-4 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง แล้วนำมาคำนวณร่วมกับขนาดต่อมไทรอยด์ของผู้ป่วย จะเห็นว่าวิธีนี้จะได้ปริมาณรังสีไอโอดีนที่ใช้รักษามีค่าเฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วยรายนั้นๆ ซึ่งอาจจะเป็นเหตุผลที่ทำให้อัตราการรักษาสำเร็จสูงกว่าวิธีการรักษาแบบกำหนดปริมาณรังสีไอโอดีน-131 คงที่ตามขนาดของต่อมไทรอยด์ อย่างไรก็ตามวิธีการคำนวณนี้ผู้ป่วยต้องมารับการตรวจ

2 วัน ติดกัน ก่อนที่จะได้รับการรักษา ซึ่งอาจจะไม่ค่อยเหมาะสมกับการรักษาในบริบทของผู้ป่วยที่ส่งมารักษาจากต่างอำเภอและต่างจังหวัด

งานวิจัยนี้พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองการรักษาในผู้ป่วยโรคไทรอยด์เกรฟส์ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรก ได้แก่ ขนาดต่อมไทรอยด์ที่ใหญ่อยู่ที่ 101-150 กรัม และ 151-200 กรัม ซึ่งอาจจะขัดแย้งกับสมมติฐานและการศึกษาส่วนใหญ่ ที่พบว่าต่อมไทรอยด์ขนาดเล็ก จะมีความสัมพันธ์กับการรักษาสำเร็จมากกว่า อาจจะเป็นเนื่องจากผู้ป่วยที่มีขนาดต่อมไทรอยด์ที่ใหญ่ เมื่อตรวจร่างกายประเมินขนาดเพื่อกำหนดปริมาณรังสีไอโอดีน-131 ทำให้การประเมินขนาดยากกว่ามีการประมาณขนาดใหญ่กว่าความเป็นจริง จึงกำหนดปริมาณรังสีที่ใช้ในการรักษาค่อนข้างสูง ทำให้มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองของการรักษาในงานวิจัยนี้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sztal-Mazer และคณะ<sup>10</sup> ที่พบว่าปริมาณรังสีไอโอดีน-131 ที่ใช้รักษายังสูง จะมีอัตราการรักษาสำเร็จที่สูงขึ้นด้วย ส่วนขนาด

ต่อมไทรอยด์ที่มากกว่า 200 กรัม เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาน้อย ทำให้ไม่เห็นค่าความสัมพันธ์อย่างมีนัยทางสถิติ

นอกจากนี้ ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ที่มากกว่าเท่ากับ 18 เดือน มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา แต่การศึกษาของ Park และคณะ<sup>9</sup> พบว่าระยะเวลาที่น้อยกว่าเท่ากับ 5 ปี มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาสำเร็จ ส่วนการวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Shalaby และคณะ<sup>11</sup> พบว่าระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ที่มากกว่า 6 เดือนขึ้นไป มีความเสี่ยงในการรักษาที่ล้มเหลว ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายเหตุผลได้ แต่ในงานวิจัยนี้ผู้เขียนใช้ที่ระยะเวลา 18 เดือน เนื่องจากเป็นระยะเวลาที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 หลังจากที่รักษาด้วยยาต้านไทรอยด์แล้วโรคไทรอยด์เกรฟส์ยังไม่หาย ตามแนวทางของ American Thyroid Association ปี 2016 (ATA 2016)<sup>1</sup> กำหนด

งานวิจัยนี้พบว่า เพศไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาโรคไทรอยด์เกรฟส์ ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรก ซึ่งผลสอดคล้องกับหลายๆ การศึกษา<sup>8, 10, 12, 13</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถอธิบายถึงสาเหตุได้ นอกจากนี้ งานวิจัยนี้ยังพบว่าชนิดของยาต้านไทรอยด์ที่ใช้ก่อนรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ไม่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา ถึงแม้ว่ายังเป็นที่ยกเถียงกันในหลายๆ การศึกษา<sup>8, 11, 14-18</sup> แต่ตามแนวทางการรักษาของ American Thyroid Association ปี 2016 (ATA 2016)<sup>1</sup> และ European Thyroid Association ปี 2018 (ETA 2018)<sup>2</sup> ได้แนะนำให้งดยาต้านไทรอยด์เป็นระยะเวลา 3-7 วัน ก่อนที่จะรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 นอกจากนี้ปัจจัยดังกล่าวแล้ว ยังพบว่าระดับ FT4 ก่อนการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ไม่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งผลการศึกษาของ Park และคณะ<sup>9</sup> และ Shalaby และคณะ<sup>11</sup> พบว่าระดับ FT4 ที่สูงก่อนรักษา สัมพันธ์กับผลการรักษาแบบล้มเหลว

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ปัจจัยบางอย่างที่อาจจะมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาไม่ได้เก็บข้อมูลและวิเคราะห์ผล เช่น Thyroid Receptor Antibody ระดับฮอร์โมน FT3 และ TSH เป็นต้น ซึ่งอาจจะมีประโยชน์ในการพยากรณ์ความสำเร็จในการรักษาโรค นอกจากนี้การกำหนดปริมาณรังสีจากขนาดของต่อมไทรอยด์ที่ได้จากการคลำ อาจมีความคลาดเคลื่อนได้สูง เนื่องจากการคลำโดยแพทย์ต่างบุคคลกันอาจให้ขนาดที่แตกต่างกัน (Interpersonal variability) โดยเฉพาะในการประเมินขนาดที่ก้ำกึ่งระหว่างกลุ่ม เช่นไทรอยด์ขนาด 50 กรัม ที่อาจประเมินเป็น 60 กรัม ได้ เป็นต้น หรือ ขนาดของไทรอยด์ที่มากกว่า 100 กรัม อาจประเมินด้วยการคลำได้ยาก การประเมินขนาดของต่อมไทรอยด์

ด้วยวิธีที่เป็นมาตรฐานวิธีอื่นๆ เช่น การ Ultrasound อาจจะช่วยลดความคลาดเคลื่อนนี้ได้ ซึ่งอาจจะมีประโยชน์ต่อการรักษาในอนาคต

## สรุป

อัตราความสำเร็จของการรักษาโรคไทรอยด์เกรฟ ด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 แบบครั้งแรกด้วยวิธีการรักษาแบบกำหนดปริมาณรังสีไอโอดีน-131 คงที่ตามขนาดของต่อมไทรอยด์อยู่ที่ร้อยละ 62.9 ขนาดต่อมไทรอยด์ที่ 101-150 กรัม และ 151-200 กรัม และระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน-131 ที่มากกว่า 18 เดือน เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา

## เอกสารอ้างอิง

- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-421.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7: 167-86.
- Okosieme OE, Taylor PN, Evans C, Thayer D, Chai A, Khan I, et al. Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:278-87.
- Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta med Indones* 2018;50(2):177-82.
- Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0. *J Nucl Med* 2012;53:1633-51.
- Canto AU, Dominguez PN, Jimeno CA, Obaldo JM, Ogbac RV. Comparison of Fixed versus Calculated Activity of Radioiodine for the Treatment of Graves Disease in Adults. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)* 2016;31:168-73.
- Kalinyak JE, McDougall IR. How should the dose



- of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:975-7.
8. Park H, Kim HI, Park J, Park SY, Kim TH, Chung JH, et al. The success rate of radioactive iodine therapy for Graves' disease in iodine-replete area and affecting factors: a single-center study. *Nucl Med Commun* 2020;41:212-8.
  9. Wong KK, Shulkin BL, Gross MD, Avram AM. Efficacy of radioactive iodine treatment of graves' hyperthyroidism using a single calculated (131I) dose. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018;4:20.
  10. Sztal-Mazer S, Nakatani VY, Bortolini LG, Boguszewski CL, Graf H, de Carvalho GA. Evidence for higher success rates and successful treatment earlier in Graves' disease with higher radioactive iodine doses. *Thyroid* 2012;22:991-5.
  11. Shalaby M, Hadedeya D, Toraih EA, Razavi MA, Lee GS, Hussein MH, et al. Predictive factors of radioiodine therapy failure in Graves' Disease : A meta-analysis. *Am J Surg* 2022;223:287-96.
  12. Kuanrakcharoen P. Success Rates and their Related Factors in Patients Receiving Radioiodine (I-131) Treatment for Hyperthyroidism. *J Med Assoc Thai* 2017;100 Suppl 1:S183-91.
  13. Vija Racaru L, Fontan C, Bauriaud-Mallet M, Brillouet S, Caselles O, Zerdoud S, et al. Clinical outcomes 1 year after empiric 131I therapy for hyperthyroid disorders: real life experience and predictive factors of functional response. *Nucl Med Commun* 2017;38:756-63.
  14. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;334:514.
  15. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Propylthiouracil before 131I therapy of hyperthyroid diseases : effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4439-44.
  16. Pirnat E, Zaletel K, Gaberšček S, Hojker S. The outcome of 131I treatment in Graves' patients pretreated or not with methimazole. *Hell J Nucl Med* 2011;14:25-9.
  17. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 2012;33:920-80.
  18. Kobe C, Weber I, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, Dietlein M, et al. Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the choice of thyreostatic medication? *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 2008;47(4):153-6.

# การศึกษาทบทวนของโปรแกรมการคัดกรองการได้ยินในทารกแรกเกิดทุกราย ในจังหวัดนครสวรรค์: คาดหวังผลลัพธ์ที่ดีขึ้น

## Retrospective Study of Universal Neonatal Hearing Screening Program in Nakhonsawan: Anticipating Improved Outcomes

นรุตม์ วงศ์สาคร, พ.บ., นเรศ แดงใหญ่, พ.บ., ชวพล อธิพานิชพงศ์, พ.บ., พิชญ์ อมตมหัทธนะ, พ.บ., พิมพ์เพชร สุขุมาลไพบูลย์, พ.บ.  
Narut Wongsakorn, M.D., Naret Taengyai, M.D., Chaowaphon Ittiphanitphong, M.D., Pich Amatamahutana, M.D.,  
Pimpet Sukumalpaiboon, M.D.

### Abstract

**Introduction:** Newborn hearing loss is a significant health concern that can impact speech, language, and cognitive development. The Universal Neonatal Hearing Screening (UNHS) program aims to promptly identify hearing impairments in newborns for timely interventions and improved outcomes.

**Objectives:** This retrospective study assessed the effectiveness of the UNHS program in Nakhonsawan, specifically regarding coverage rate, identification of high-risk newborns, referral rates, prevalence of hearing loss, and audiological risk factors.

**Methods:** Data were collected from November 2021 to May 2023 at all 20 participating hospitals in the UNHS program. Newborns were screened using either Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAEs) or Automatic Auditory Brainstem Response (AABR) tests. Newborns with abnormal screening results underwent further diagnostic testing using Auditory Brainstem Response (ABR) or Auditory

Steady-State Response (ASSR) tests for confirmation.

**Results:** A total of 2,623 newborns were screened, with a coverage rate of 66.9%. Among the screened infants, 15.0% were classified as high-risk. The two-stage screening protocol significantly reduced referral rates from 18.6% to 6.6%. The most prevalent risk factors in Nakhonsawan were ototoxic medications (80.3%), preterm labor (32.5%), and NICU stays longer than five days (21.7%).

**Conclusion:** The UNHS program in Nakhonsawan plays a crucial role in improving outcomes for infants with hearing loss and provides valuable information to managers and healthcare personnel involved in public health. Continuing to implement and support the UNHS program is essential to ensure the improved well-being of newborns.

**Keywords:** Universal newborn hearing screening, Hearing loss, TEOAEs

### บทคัดย่อ

**ที่มา:** ปัญหาการสูญเสียการได้ยินของทารกแรกเกิดเป็นปัญหาที่สำคัญทางด้านสุขภาพที่มีผลกระทบต่อพัฒนาการ การสื่อสาร ภาษา การเรียนรู้และสติปัญญาของทารก โปรแกรมการคัดกรองการได้ยินในทารกแรกเกิดทุกราย (Universal Neonatal Hearing Screening: UNHS) มีเป้าหมายเพื่อตรวจพบปัญหาการได้ยินในทารกแรกเกิดในระยะแรก เพื่อให้มีการแก้ไขที่ทันเวลาและมีผลลัพธ์ที่ดีขึ้น

**วัตถุประสงค์:** การศึกษาทบทวนนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมิน ประสิทธิภาพของโปรแกรม UNHS ในจังหวัดนครสวรรค์ โดยเฉพาะเรื่องอัตราครอบคลุมการคัดกรอง การตรวจพบทารก

วันที่รับ (received) 21 กันยายน 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 11 พฤศจิกายน 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 24 พฤศจิกายน 2566

Published online ahead of print 17 มกราคม 2567

กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์  
Department of Ear nose throat, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: นรุตม์ วงศ์สาคร

กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: narutwongsakorn@gmail.com

doi: .....

แรกเกิดที่มีความเสี่ยงสูง อัตราการเกิดความผิดปกติทางการได้ยิน (Referral rate) อัตราส่วนของการสูญเสียการได้ยิน และ ปัจจัยเสี่ยงทางการได้ยิน

**วิธีการศึกษา:** สุ่มข้อมูลตั้งแต่พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2566 จากโรงพยาบาลทั้งหมด 20 แห่ง ที่ร่วมรายการ UNHS โดยทำการคัดกรองด้วยการทดสอบการวัดเสียงสะท้อนจากหูชั้นใน (Transient evoked otoacoustic emissions: TEOAEs) หรือเครื่องตรวจการได้ยินระดับก้านสมองอัตโนมัติ (Automatic auditory brain stem response: AABR) สำหรับทารกแรกเกิดที่มีผลตรวจคัดกรองผิดปกติ จะส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยเครื่องตรวจการได้ยินระดับก้านสมอง Auditory Brainstem Response/ Auditory steady-state response (ABR/ASSR) ต่อไป

**ผลการศึกษา:** ทารกแรกเกิดทั้งหมด 2,623 ราย ที่ผ่านการคัดกรอง ซึ่งเป็นสัดส่วนของการครอบคลุมอยู่ที่ 66.8% ในทารกที่ผ่านการคัดกรอง 15.0% ได้รับการจัดว่าเป็นเสียงสูง แนวทางการคัดกรองแบบสองขั้นตอนแสดงการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในอัตราส่วนการส่งต่อลดลงจาก 18.6% เป็น 6.63% ปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุดในจังหวัดนครสวรรค์คือ ยา Ototoxic ซึ่งมีสัดส่วน 80.3% การคลอดก่อนกำหนด (Preterm labor) ซึ่งมีสัดส่วน 32.50% และการอยู่ในห้อง NICU นานกว่า 5 วัน ซึ่งมีสัดส่วน 21.70%

**สรุป:** โปรแกรม UNHS ในจังหวัดนครสวรรค์มีบทบาทสำคัญในการเพิ่มผลลัพธ์ที่ดีขึ้นสำหรับทารกที่มีการสูญเสียการได้ยิน และให้ข้อมูลที่มีคุณค่าให้แก่ผู้บริหารและบุคลากรสาธารณสุขที่เกี่ยวข้อง การรักษาความสำเร็จและการสนับสนุนต่อไปของโปรแกรม UNHS เป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้มั่นใจในคุณภาพชีวิตของทารกแรกเกิดที่ดีขึ้น

**คำสำคัญ:** โปรแกรมการคัดกรองการได้ยินในทารกแรกเกิดทุกราย, การสูญเสียการได้ยิน, การทดสอบการวัดเสียงสะท้อนจากหูชั้นใน

## Introduction

Universal Neonatal Hearing Screening (UNHS) programs play a crucial role in the early detection and intervention of hearing loss among newborns. These programs aim to ensure that every infant can access timely screening, diagnosis, and appropriate interventions, ultimately improving their long-term developmental outcomes. While achieving high coverage rates in UNHS programs is essential, it is equally important to evaluate the effectiveness

and implications of these programs, even in regions where coverage may be less than optimal.

Hearing loss is a common issue among newborns, with approximately 1-2 out of every 1000 children being born profoundly deaf.<sup>1</sup> The prevalence of permanent congenital hearing loss, exceeding 25 dB HL in the poorer ear, is estimated to be at least three infants per thousand, and this prevalence increases as children grow.<sup>2</sup> High-risk infants have an estimated hearing loss prevalence ranging from 2.5% to 10%, while infants in neonatal intensive care units (NICU) are 10 to 20 times more likely to experience significant hearing loss compared to the general population.<sup>3,4</sup> It is important to note that only half of the cases of permanent congenital hearing loss occur in children with known risk factors.<sup>5</sup>

Hearing impairment can profoundly impact a child's ability to develop speech, language, and social skills.<sup>6</sup> Late diagnosis of hearing loss can significantly affect a child's future, leading to disabilities and associated high costs.<sup>4,7</sup> Early diagnosis and intervention for hearing loss before the age of 6 months have been shown to result in significantly better outcomes for speech and language development compared to untreated children.<sup>8,9</sup> Without a newborn hearing screening program, moderate to severe hearing loss may go undetected until around two years of age and remain untreated until around 40 months, while mild hearing impairment may not be identified until a child reaches school age.<sup>10</sup>

UNHS programs, initiated in 1994, strive to universally detect hearing loss in children, enabling early intervention with hearing aids and cochlear implants.<sup>11,12</sup> Studies have shown that UNHS is the most effective way to screen the majority of the population, avoiding undiagnosed hearing impairments in high-risk groups.<sup>13-17</sup>

The objective of this study was to assess the effectiveness of the UNHS program in Nakhonsawan, specifically regarding coverage rate, identification of high-risk newborns, referral rates, prevalence of hearing loss, and audiological risk factors.

### Materials and Methods

A retrospective review was conducted on newborns in Nakhonsawan from November 2021 to May 2023, following clearance from the institutional research and ethical committee, number COA.33/2566. All 20 birth centers and private hospitals in Nakhonsawan participated in a Universal Neonatal Hearing Screening (UNHS) program. The study included all newborns expected to undergo hearing screening, including both well newborns and those with known audiological risk factors. The screening process involved the use of transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) tests and automatic auditory brainstem response (AABR) audiometry. The number of screening stages and tests varied depending on the presence of audiological risk factors in the infants.

For well newborns, the TEOAEs/ AABR test was performed 2-3 days after birth by trained personnel (1st stage). If the test showed no issues in both ears (pass), the screening was considered complete. However, if the newborns failed the initial hearing test (refer), the same test was repeated at one month of age at the same birth center (2nd stage). If the newborns failed the second test as well, they were referred to the tertiary care center (Sawanpracharak Hospital) for further diagnostic ABR/ASSR testing (3rd stage) before the age of 6 months. Newborns with

refer results in the diagnostic test were then sent to the Queen Sirikit National Institute of Child Health for treatment with hearing aids or implanted prosthetic devices before the age of 3.

For high-risk newborns, the TEOAEs tests and AABR audiometry were performed as soon as possible after birth by trained personnel, considering the general conditions of the infants (1st stage). Performing AABR in all infants born with audiological risk factors was necessary to identify auditory neuropathy. If the test results were negative in both ears (pass), the screening was considered complete. However, if the newborns failed the second test, they were referred to the tertiary care center (Sawanpracharak Hospital) for further diagnostic ABR/ASSR testing (3rd stage) before the age of 6 months. Newborns with refer results in the diagnostic test were then sent to the Queen Sirikit National Institute of Child Health for treatment with hearing aids or implanted prosthetic devices before the age of 3.

For subjects in the high-risk category who passed the screening, audiological monitoring with biannual assessments was conducted until the age of 3 years. The screening protocol is depicted in Figure 1.

Data collection involved obtaining the necessary data for each care center from the HDC dashboard of the Ministry of Public Health and the data collection program.

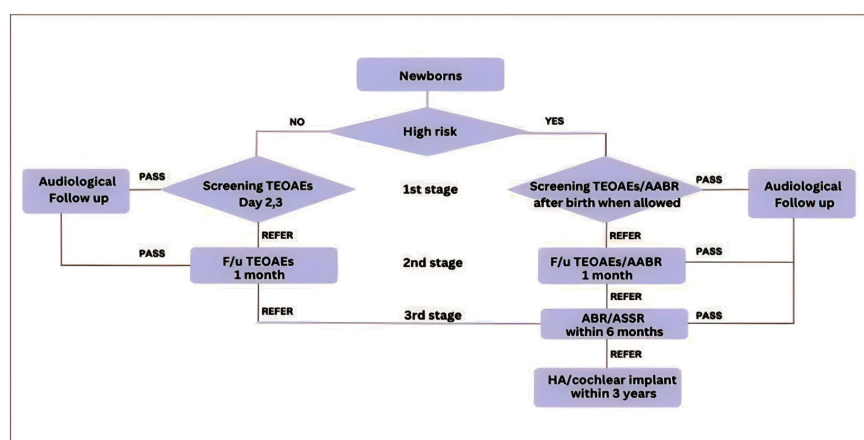


Figure 1 The screening protocol



**Figure 2** Illustrates the process of newborn hearing screening at Sawanpracharak hospital,including the measurement of TEOAEs

**Results**

A total of 7,058 newborns were delivered in Nakhonsawan from November 2021 to May 2023. Out of these, 2,623 newborns underwent hearing screening, resulting in a screening coverage rate of 66.9%. Among the screened newborns, 1,498 (57.1%) were male, and 1,125 (42.9%) were female, resulting in a male-to-female ratio of 1.3:1. Among the screened newborns, 393 (15.0%) were classified as high risk, while 2,230 (85.0%) were considered well newborns (Table 1).

During the first stage of screening, 358 newborns (13.7%) were referred for further evaluation in the right ear, and 487 newborns (18.6%) were referred in the left ear. In the second stage, the referral rates decreased, with 151 newborns (5.8%) referred in the right ear and 174 newborns (6.6%) referred in the left ear. Unilateral hearing loss was identified in 174 newborns (6.6%), while bilateral hearing loss was found in 54 newborns (2.1%).

Among the newborns diagnosed with hearing loss, 122 (6.6%) were diagnosed within 6 months using the diagnostic test ABR/ASSR. Four newborns received fitting for hearing aids, while no newborns met the inclusion criteria for cochlear implantation.

**Table 1** The key findings of the newborn hearing screening conducted in Nakhonsawan

	n (%)
Hearing screening	2,623 (66.9%)
Sex	
Male	1,498 (57.1%)
Female	1,125 (42.9%)
1st stage Refer	
Rt ear	358 (13.7%)
Lt ear	487 (18.6%)
2st stage Refer	
Rt ear	151 (5.8 %)
Lt ear	174 (6.6%)
Hearing loss	
Unilateral	174 (6.6%)
Bilateral	54 (2.1%)
Newborns	
Well	2,230 (85.0%)
High risk	393 (15.0%)
ABR/ASSR	174 (6.6%)
ABR/ASSR within 6 months	122
Fit HA(Hearing aid)	4
Cochlear implant	0

ABR: Auditory Brainstem Response, ASSR: Auditory Steady-State Response

**Table 2** Second stage screening in the birth centers of Nakhonsawan form from November 2021 and May 2023 (Per)

Birth centers	Care center	Born Alive	Tested	%Tested	PASS	Refer	% Refer
Sawanpracharak	Tertiary	3,921	2,623	66.9%	2,449	174	6.6%
Krok Phra	Secondary	50	0	0	-	-	-
Chum Saeng	Secondary	192	0	0	-	-	-
Nong Bua	Secondary	183	0	0	-	-	-
Banphot Phisai	Secondary	686	0	0	-	-	-
Kao Liao	Secondary	18	0	0	-	-	-
Takhli	Secondary	563	188	33.4%	176	12	6.4%
Tha Tako	Secondary	363	0	0	-	-	-
Phaisali	Secondary	21	0	0	-	-	-
Phayuha Khiri	Secondary	19	0	0	-	-	-
Lat Yao	Secondary	1,001	0	0	-	-	-
Tak Fa	Secondary	9	0	0	-	-	-
Mae Wong	Secondary	30	0	0	-	-	-
Chum Ta Bong	Secondary	2	0	0	-	-	-
Mae Poen	Secondary	0	0	0	-	-	-
Chiraprawat	Military	N/A	N/A	-	-	-	-
Srisawan	Private	N/A	N/A	-	-	-	-
Prince	Private	N/A	N/A	-	-	-	-
Ruam Phaet	Private	N/A	N/A	-	-	-	-
Romchat	Private	N/A	N/A	-	-	-	-

N/A: Not Available

**Table 3** Audiological risk factors according to the JCIH

Risk factor	Nakhonsawan	National
1. Birth weight less than 2,500 grams	30.8%	42.2%
2. Preterm labor (GA < 37 weeks)	32.5%	37.0%
3. Family history of hereditary childhood sensorineural hearing loss	0.3%	0.6%
4. NICU > 5 days	21.7%	29.1%
5. Hyperbilirubinemia at a serum level requiring exchange transfusion	1.2%	1.2%
6. Ototoxic medications, including but not limited to the aminoglycosides, used in multiple courses or in combination with loop diuretics	80.3%	60.3%
7. Severe birth asphyxia	12.2%	6.2%
8. ECMO	0.3%	0.4%
9. In utero infections (Herpes, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, zika)	3.1%	3.4%
10. Craniofacial anomalies, including pinna, ear canal, ear pits, temporal bone	1.3%	2.0%
11. Syndromes associated with hearing loss (Alport syndrome, CHARGE syndrome, Pendred syndrome, Jervell & Lange-Nielsen, Usher syndrome, Waardenburg syndrome)	0.4%	0.2%
12. Meningitis or Encephalitis (culture positive postnatal infections associated hearing loss)	0	0.2%
13. Head trauma (Temporal bone fracture, skull base fracture) and chemotherapy	0	0.4%
14. Caregiver concern regarding hearing, speech, language, delay development	0.8%	1.1%

GA: Gestational age, NICU: Neonatal Intensive Care Unit, ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation

At Sawanpracharak Hospital, a tertiary care center, out of 3,921 live births, 2,623 newborns were screened, representing a screening rate of 66.9%. Among these newborns, 2,449 passed the screening, while 174 (6.6%) were referred for additional evaluation.

Similarly, at Takhli Hospital, a secondary care center, out of 563 live births, 188 newborns were screened, representing a screening rate of 33.4%. Among these newborns, 176 passed the screening, while 12 (6.4%) were referred for further evaluation. Other Secondary, Military, and Private Birth Centers: no screening was conducted, and no data was available for those centers (Table 2).

In Nakhonsawan, the most prevalent risk factors were ototoxic medications (80.3%), followed by preterm labor (32.5%), and NICU stays longer than five days (21.7%). Other significant risk factors included severe birth asphyxia (12.2%), in in-utero infections (3.1%), and craniofacial anomalies (1.3%). It is important to note that some risk factors, such as ECMO, head trauma, and meningitis or encephalitis, were not observed in the cases analyzed in Nakhonsawan.

Nationally, the most common risk factor was low birth weight (42.2%), followed by preterm labor (37.0%) and NICU stays longer than five days (29.1%). The prevalence of ototoxic medications was slightly lower compared to Nakhonsawan (60.3%). Other notable risk factors included severe birth asphyxia (6.2%), in in-utero infections (3.4%), and craniofacial anomalies (2.0%). Similar to Nakhonsawan, certain risk factors like ECMO and head trauma were infrequent nationally (Table 3).

## Discussion

In this retrospective study, we assessed the outcomes and implications of the UNHS program in Nakhonsawan, despite a coverage rate of 66.9%. Although the coverage rate was slightly below the desired level, we want to emphasize the positive impact and benefits the program has brought to identified newborns. Our investigation into the effectiveness of the screening protocol and

subsequent interventions highlights the potential improvements that can be achieved with a comprehensive UNHS program.

The difference in screening rates between Sawanpracharak Hospital, a tertiary care center, and Takhli Hospital, a secondary care center, can be attributed to various factors. One significant factor is the variation in their available resources. Tertiary care centers like Sawanpracharak Hospital typically have more resources, including trained staff, advanced screening equipment, and a larger workforce. This allows them to efficiently screen a higher number of newborns.

The implementation of a two-stage screening protocol, commonly used in Western countries, has proven effective in improving specificity and reducing referral rates. Our study showed a significant reduction in referral rates from 18.6% to 6.63% after the second screening, consistent with previous research.<sup>18,19</sup> The first screening was performed within the first 48 hours of life or before discharge from the hospital.<sup>20</sup>

Furthermore, we explored the audio-logical risk factors associated with hearing loss in Nakhonsawan and their prevalence among the screened newborns. Understanding these risk factors emphasizes the importance of targeted care and ongoing monitoring for high-risk infants, ensuring early identification and intervention. Despite the coverage challenges, our study highlights the continued importance and support needed for the implementation of the UNHS program.

Our findings demonstrate that even with a coverage rate of 66.89%, the UNHS program in Nakhonsawan successfully identifies newborns at risk of hearing loss, facilitating early detection and intervention. These findings emphasize the significance of comprehensive UNHS programs in promoting improved outcomes for infants with hearing loss. By highlighting the need for targeted care and ongoing monitoring, our study provides valuable insights for policymakers, healthcare professionals, and stakeholders involved in newborn hearing screening programs.

## Conclusion

In conclusion, while acknowledging the coverage rate challenges, our study highlights the effectiveness and significance of the UNHS program in Nakhonsawan. The findings underscore the importance of early identification and intervention for newborn hearing loss and emphasize the need for continued implementation and support of the UNHS program. By sharing these insights, we aim to contribute to the ongoing efforts to improve the outcomes and well-being of newborns in Nakhonsawan and beyond.

## Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

## References

1. Connolly JL, Carron JD, Roark SD. Universal newborn hearing screening: are we achieving the Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) objectives? *Laryngoscope* 2005;115(2):232–6.
2. Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, Davis AC, Bamford JM. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *BMJ* 2001; 323;536–40.
3. Erenberg A, Lemons J, Sia C, Trunkel D, Ziring P. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing* 1999;103:527–30.
4. Robertson CM, Howarth TM, Bork DL, Dinu IA. Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study. *Pediatrics* 2009;123(5):797–807.
5. Jakubíková J, Z. Kaba'tova, Pavlovcinova'G, Profant M. Newborn hearing screening and strategy for early detection of hearing loss in infants. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(4): 607–12.
6. Isaacson G. Universal Newborn Hearing Screening and Intervention. *Advances in Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2001;15:1-19.
7. Molini E, Calzolaro L, Lapenna R, Ricci G. Universal newborn hearing screening in Umbria region, Italy. *International journal of pediatric Otorhinolaryngology* 2016;82:92-7.
8. Sloot F, Hoeve HL, de Kroon ML, Goedegebure A, Carlton J, Griffiths HJ, et al. Inventory of current EU paediatric vision and hearing screening programmes. *J Med Screen* 2015;22:55–64.
9. Mehl AL, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project 1992-1999: on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening. *Pediatrics* 2002;109: E7.
10. Bubbico L, Tognola G, Greco A, Grandori F. Universal newborn hearing screening programs in Italy: survey of year 2006, *Acta Otolaryngol* 2008; 128(12):1329–36.
11. ASHA: American Speech-Language-Hearing Association. Joint Committee on infant Hearing. Position Statement. *ASHA* 1994;36:38-41.
12. Wroblewska-Seniuk KE, Dabrowski P, Szyfter W, Mazela J. Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles, and benefits. *Pediatr Res* 2017;81:415–22.
13. Force USPST. Universal screening for hearing loss in newborns: US preventive services task force recommendation statement. *Pediatrics* 2008; 122:143–8.
14. Downs MP, Yoshinaga-Itano C. The efficacy of early identification and intervention for children with hearing impairment. *Pediatr Clin N Am* 1999; 46:79–87.
15. Caluraud S, Marcolla-Bouchetemple A, de Barros A, Moreau-Lenoir F, de Sevin E, Rerolle S, et al. Newborn hearing screening: analysis and outcomes after 100,000 births in upper-Normandy French region. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:829–33.
16. American Academy of Pediatrics JCIH. Year 2007



- position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007;120:898–921.
17. Joint Committee on Infant H, American Academy of A, American Academy of P, American Speech-Language-Hearing A, Directors of S, Hearing Programs in State H, Welfare A. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. *Pediatrics* 2000;106:798–817.
  18. Yang HC, Sung CM, Shin DJ, Cho YB, Jang CH, Cho HH. Newborn hearing screening in prematurity: fate of screening failures and auditory maturation. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(3): 661-7.
  19. Dommelen P, Straaten HM, Verkerk PH. NICU Neonatal Hearing Screening Working Group. Ten-year quality assurance of the nationwide hearing screening programme in Dutch neonatal intensive care units. *Acta Paediatr Oslo Nor* 2011;100(8): 1097-103.
  20. Iley KL, Addis RJ. Impact of technology choice on service provision for universal newborn hearing screening within a busy district hospital. *JPerinatol* 2000;20(8): 122-7.

# แนวโน้มอุบัติการณ์และการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาของผู้ป่วยในโรงพยาบาลสิชล จังหวัดนครศรีธรรมราช

## Trends in Incidence and Drug-Resistant on Bacterial Infection Among Patients in Sichon Hospital, Nakhon Si Thammarat Province

สนธยา ชีซ้าง, ท.น.

Sontaya Cheechang, M.T.

### Abstract

**Background:** Drug-resistant bacterial infections are a public health problem that continues to increase. There were leading causes of severe symptoms, longer hospital admission/ treatment, increased costs, and mortality.

**Objectives:** To study the incidence of drug-resistant infections and types of bacteria that cause drug-resistant infections in Sichon Hospital

**Methods:** This research was a cross-sectional descriptive study that studied trends in incidence and drug-resistant bacterial Infection among patients in Sichon Hospital, Nakhon Si Thammarat province. The 112 samples were collected between 1 January 2021 and 31 December 2021. Descriptive statistics were used to analyze the demographic data, incidence rate, and proportion of classified drug-resistant pathogens.

**Result:** The results showed that 55.4% were male, and 66.1% were over 60 years old at 66. 59.8% of

the Infections occurred in the internal medicine department. The average duration of admission was 18.2 days. The most common multidrug-resistant infections were found in the urinary tract at 42.9%. The most common drug-resistant pathogen was *Escherichia coli* at 38.0%. The type of drug-resistant was increasing in a trend of the multi-drug resistance and the incidence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) at 86.8%. Of the eight types of drug resistance, *Escherichia coli* was the most common at 91.1%, with the pathogen type of Infection at 76.7%. Moreover, the source of Infection was community-acquired Infection at 55.4%, and patients discharged from drug-resistant bacteria treatment with improvement at 76.7%

**Conclusion:** Drug-resistant bacterial infections were found to be more common in elderly patients. Most infections were found in the urinary tract; the most common drug-resistant bacteria was *Escherichia coli*.

**Keywords:** Incidence, Bacterial infection, Drug-resistant

วันที่รับ (received) 12 กรกฎาคม 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 3 พฤศจิกายน 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 9 ธันวาคม 2566

Published online ahead of print 22 มกราคม 2567

กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสิชล  
จังหวัดนครศรีธรรมราช

Department of Medical Technology, Sichon Hospital,  
Nakhon Si Thammarat

Corresponding Author: สนธยา ชีซ้าง

กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสิชล  
จังหวัดนครศรีธรรมราช

Email: nongluck8e88@hotmail.com

doi: .....

### บทคัดย่อ

**บทนำ:** การติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็นสาเหตุให้อาการของผู้ป่วยมีความรุนแรงขึ้นและต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น ใช้เวลารักษานานขึ้น เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นและโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้น

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อดื้อยาและประเภทของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลสิชล

**วิธีการศึกษา:** การศึกษาแนวโน้มอุบัติการณ์และการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาของผู้ป่วยในโรงพยาบาลสิชล จังหวัดนครศรีธรรมราช ในครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา (Cross-sectional descriptive study) โดยมีกลุ่มตัวอย่าง 112 ราย ดำเนินการเก็บข้อมูลระหว่าง 1 มกราคม 2564 – 31 ธันวาคม 2564 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา เพื่ออธิบายลักษณะทางประชากร อัตราอุบัติการณ์ (Incidence rate) และสัดส่วนของเชื้อจำแนกตามการดื้อยา

**ผลการศึกษา:** ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชาย ร้อยละ 55.4 อายุมากกว่า 60 ปี ร้อยละ 66.1 เป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ร้อยละ 59.8 ระยะเวลาการนอนเฉลี่ย 18.2 วัน การติดเชื้อดื้อยาลายขนานพบในระบบทางเดินปัสสาวะมากที่สุด ร้อยละ 42.9 ชนิดเชื้อดื้อยาที่พบมากที่สุดคือ เชื้อ *Escherichia coli* (*E.coli*) ร้อยละ 38.0 ประเภทการดื้อยาที่พบมากที่สุดและมีแนวโน้มสูงขึ้นคือ MDR (Multi-drug resistance) และ ESBL (Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases) ร้อยละ 86.8 การดื้อยาในกระแสเลือด 8 ชนิด พบเชื้อ *E.coli* มากที่สุด ร้อยละ 91.1 ประเภทการติดเชื้อที่พบมากที่สุดคือ เชื้อก่อโรค (Pathogen) ร้อยละ 76.7 แหล่งรับเชื้อที่พบมากที่สุดคือ โรคติดเชื้อที่เกิดในชุมชน (Community acquired Infection) ร้อยละ 55.4 และจำหน่ายผู้ป่วยจากการรักษาแบคทีเรียดื้อยาด้วยอาการดีขึ้น (Improve) ร้อยละ 76.7

**สรุป:** การติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาพบในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุและติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ โดยเชื้อที่พบการดื้อยามากที่สุดคือ เชื้อ *E.coli*

**คำสำคัญ:** อุบัติการณ์, การติดเชื้อแบคทีเรีย, การติดเชื้อดื้อยา

## บทนำ

การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียเป็นปัญหาวิกฤตร่วมกันของทุกประเทศที่ทวีความรุนแรงมากขึ้น ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา<sup>1</sup> สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุสมผล<sup>2</sup> ซึ่งในปัจจุบันยาปฏิชีวนะที่เคยใช้รักษาได้ผลมีแนวโน้มการดื้อยามากขึ้น ทำให้ต้องเปลี่ยนไปใช้ยาปฏิชีวนะตัวอื่นที่มีราคาสูงขึ้น ส่งผลให้มีค่าใช้จ่ายในการรักษามากขึ้น การติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพเป็นปัญหาการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีแนวโน้มสูงขึ้นในโรงพยาบาลต่างๆ จากการประมาณการในปี พ.ศ. 2557 ทั่วโลก มีคนเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาประมาณปีละ 700,000 คน หากไม่มีการแก้ไขปัญหอย่างจริงจัง คาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2593 การเสียชีวิตจะสูงถึง 10 ล้านคน<sup>3</sup> โดยในทวีปเอเชียและทวีปแอฟริกาจะมีคนเสียชีวิตมากที่สุดคือ 4.7 และ 4.2 ล้านคนตามลำดับ และส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจ

จากการติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพสูงถึงประมาณ 3.5 พันล้านบาท<sup>4</sup> เช่นเดียวกันกับการศึกษาระบาดวิทยาของการติดเชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) ของ Zhang Y และคณะ<sup>5</sup> พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อ CRE มีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 33.5 มีจำนวนวันนอนรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย 29 วัน และต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักถึงร้อยละ 56.9

สำหรับประเทศไทยก็ประสบปัญหาเชื้อดื้อยาเช่นกัน โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาเกือบทุกชนิดพร้อมกัน เช่น การดื้อยาในกลุ่ม Fluoroquinolones และ Third-generation Cephalosporins ของเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* และการดื้อยาในกลุ่ม Carbapenem ของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญของการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล<sup>6</sup> ศูนย์เฝ้าระวัง เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพแห่งชาติดำเนินการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพระหว่างปี พ.ศ. 2543-2561 จากโรงพยาบาล 85 แห่งในทุกภาคของประเทศไทยพบเชื้อ *A.calcoaceticus-baumannii* complex ที่ดื้อต่อยา Imipenem เพิ่มขึ้นในหอผู้ป่วยในเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 7.6 เป็นร้อยละ 72.2 หอผู้ป่วยหนักเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 14.2 เป็น 79.8 นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* มีการดื้อยาในกลุ่ม Carbapenem (Ertapenem, Imipenem และ Meropenem) เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง<sup>7</sup>

ในปี พ.ศ. 2564 พบว่า โรงพยาบาลสิชลมีผู้ป่วยติดเชื้อและดื้อยাজำนวน 521 ราย โดยมีผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยাজำนวน 147 ราย จากจำนวนผู้ป่วยที่รับเข้ารักษาและนอนในโรงพยาบาลทั้งหมด 27,731 ราย คิดเป็น 5.3 ต่อประชากรหนึ่งพันคนของจำนวนที่รับเข้ารักษาและนอนในโรงพยาบาลทั้งหมด และมีอัตราเฉลี่ยวันนอนรักษาในโรงพยาบาลเท่ากับ 3.9 วัน คิดเป็นอัตราครองเตียง 59.9<sup>8</sup> ซึ่งล้วนมีความสำคัญต่อการรักษาผู้ป่วย อีกทั้งส่งผลต่อการดื้อยาขณะรับไว้รักษาในโรงพยาบาล

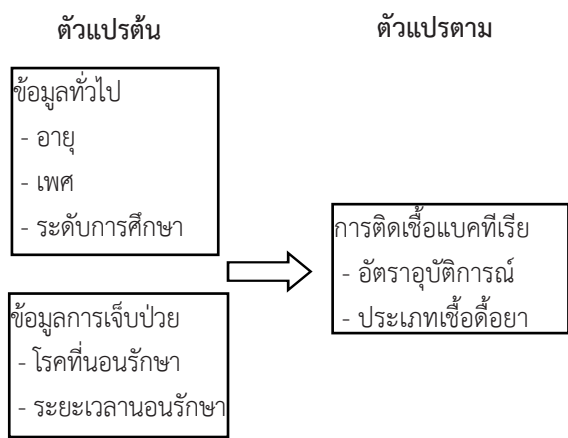
ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเชื้อแบคทีเรียที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาล เนื่องมาจากปัญหา การดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียในประเทศไทยค่อนข้างน่าเป็นห่วงเพราะเชื้อหลายชนิดมีแนวโน้มการดื้อยามากขึ้นประกอบกับการศึกษาการดื้อยาด้านแบคทีเรียในโรงพยาบาล เพื่อให้สามารถเข้าใจในสถานการณ์ของการดื้อยาดื้อยาติดเชื้อแบคทีเรียที่พบมากในปัจจุบัน และใช้ข้อมูลที่ได้เป็นแนวทางการป้องกันควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล และการควบคุมกำกับการใช้ยาต้านแบคทีเรียอย่างเหมาะสมต่อไป

### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อดื้อยาและประเภทของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลสิชล

### กรอบแนวคิด

จากการทบทวนการศึกษาที่เกี่ยวข้อง พบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อการติดเชื้อในแบคทีเรีย ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว โรคแทรกซ้อน จำนวนวันนอนในโรงพยาบาล<sup>9</sup> ขณะที่ความรู้มีผลต่อการปฏิบัติซึ่งการปฏิบัติ คือการป้องกันตนเองไม่ให้ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาขณะนอนรักษาในโรงพยาบาล จึงได้ความสัมพันธ์ของตัวแปรต้นและตัวแปรตาม ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

### วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional Descriptive study design)

**ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง** ประชากรที่ใช้ในการศึกษาค้างนี้ คือ ประชากรที่อาศัยอยู่ในอำเภอสิชล จังหวัดนครศรีธรรมราช ที่มารับบริการ ณ โรงพยาบาลสิชล มีจำนวนวันที่รับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลไม่น้อยกว่า 1 วัน และมีการติดเชื้อดื้อยาจำนวน 147 ราย<sup>9</sup>

ในการศึกษานี้ใช้การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างของ Krejcie & Morgan<sup>10</sup> โดยกำหนดความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (e) เท่ากับ 5 ระดับความเชื่อมั่น 95 % สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากร (p-value=0.05) ได้ขนาดของกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 106.5 ราย หรือประมาณ 107 ราย เพื่อให้ได้มาซึ่งความสมบูรณ์ของข้อมูล ผู้วิจัยได้ทำการเพิ่มสัดส่วนจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 5% โดยสรุปมีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 112 ราย ดำเนินการเก็บข้อมูลระหว่าง 1 มกราคม 2564 – 31 ธันวาคม 2564 โดยการสุ่มตัวอย่างอย่างง่ายในหอผู้ป่วยในจนครบตามขนาดกลุ่มตัวอย่างของการศึกษา

**เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย** เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล คือ แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาที่ได้จัดทำขึ้นประกอบด้วย รายการทางเวชระเบียนการรักษา และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยมีรายละเอียด ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เพศ อายุ ระดับการศึกษา
2. ข้อมูลการเจ็บป่วย ได้แก่ ประเภทหอผู้ป่วย โรคที่รับการรักษาในโรงพยาบาล และระยะเวลาอนรักษาในโรงพยาบาล
3. แบบบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ สิ่งส่งตรวจชนิดของเชื้อ (Organism) ประเภทการดื้อยา เชื้อดื้อยาในกระแสเลือด 8 ชนิด ประเภทการติดเชื้อ แหล่งรับเชื้อ ประเภทการจำหน่าย (Discharge Type)

**การเก็บรวบรวมข้อมูล** การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวาง โดยทำการเก็บข้อมูลจากเอกสารที่เกี่ยวข้องในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 112 ราย ซึ่งมีขั้นตอนดำเนินการ ดังนี้

1. ศึกษาสถานการณ์และอัตราอุบัติการณ์การติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาของโรงพยาบาลสิชล
2. ขอจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครศรีธรรมราช และได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมวิจัย หนังสือรับรองเลขที่ 018/2566
3. ประชุม ประสานงานกับหอผู้ป่วย และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในการดำเนินการเข้าเก็บข้อมูล
4. ขออนุญาตการใช้ข้อมูลทางเวชระเบียน
5. รวบรวมข้อมูลด้วยแบบบันทึกที่จัดทำขึ้นและจัดเก็บข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์ข้อมูล

**การวิเคราะห์ข้อมูล** การศึกษานี้หลังจากเก็บข้อมูลเสร็จสิ้นแล้ว ตรวจสอบความครบถ้วนของแบบสอบถามและลงรหัสในข้อคำถามรายชื่อโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูป วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) เพื่ออธิบายลักษณะทางประชากร อัตราอุบัติการณ์ และสัดส่วนของเชื้อจำแนกตามการดื้อยา

### ผลการศึกษา

**ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง** กลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชายร้อยละ 55.4 เพศหญิงร้อยละ 44.6 มีอายุมากกว่า 60 ปี ร้อยละ 66.1 รองลงมาได้แก่ ช่วงอายุ 46-59 ปี 15-45 ปี ร้อยละ 21.4 และ 12.5 ตามลำดับ ส่วนใหญ่มีระดับการศึกษามัธยมศึกษาร้อยละ 52.7 รองลงมาได้แก่ ประถมศึกษาและปริญญาตรีขึ้นไปร้อยละ 29.5 และ 17.8 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=112)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	62 (55.4)
หญิง	50 (44.6)
อายุ(ค่าเฉลี่ย (±SD))	64.8 (±7.6)
15-45 ปี	14 (12.5)
46-59 ปี	24 (21.4)
ระดับการศึกษา	
ประถมศึกษา	33 (29.5)
มัธยมศึกษา	59 (52.7)
ปริญญาตรีขึ้นไป	20 (17.8)

**ส่วนที่ 2 ข้อมูลการเจ็บป่วย**

ในด้านข้อมูลการเจ็บป่วยศึกษาในประเด็น ประเภทหอผู้ป่วย โรคที่รับการรักษาในโรงพยาบาล และระยะเวลาที่รับรักษาและนอนในโรงพยาบาล

ประเภทของหอผู้ป่วยที่พบผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา มากที่สุดคือ หอผู้ป่วยอายุรกรรมร้อยละ 59.8 รองลงมา ได้แก่ ศัลยกรรม หอผู้ป่วยพิเศษ 1 ICU NICU หอผู้ป่วยพิเศษ 2 และ สูตินรีเวชกรรม คิดเป็นร้อยละ 16.1, 10.7, 5.4, 3.6, 2.7 และ 1.7 ตามลำดับ จากการวิเคราะห์โรคที่รับการรักษาในโรงพยาบาลที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา พบว่า การติดเชื้อใน ระบบทางเดินปัสสาวะ (Urinary Tract Infection; UTI) มากที่สุดร้อยละ 45.5 รองลงมาคือ ปอดอักเสบติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล (Hospital Acquired Pneumonia; HAP) โรคปอดอักเสบชุมชน (Community-acquired Pneumonia; CAP) โรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-associated pneumonia; VAP) และโรคอื่น ๆ ร้อยละ 18.8, 17.9, 9.8 และ 8.0 ตามลำดับ ในด้านของระยะเวลาอนรักษ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างมีระยะเวลาการนอนรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย 18.2 วัน และนอนรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 11 วัน ร้อยละ 68.7 รองลงมา ได้แก่ การนอนรักษา 6-10 วัน และ 1-5 วัน ร้อยละ 18.8 และ 12.5 ตามลำดับ นอกจากนี้ ยังพบว่า มีจำนวนวันนอนมากที่สุดที่ 197 วัน ที่รักษาในหอผู้ป่วยหนัก (ICU) ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** ข้อมูลการเจ็บป่วยของกลุ่มตัวอย่าง (n=112)

หอผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
- อายุรกรรม	67 (59.8)
- ศัลยกรรม	18 (16.1)
- พิเศษ 1	12 (10.7)
- ICU	6 (5.4)

**ตารางที่ 2** ข้อมูลการเจ็บป่วยของกลุ่มตัวอย่าง (n=112)(ต่อ)

หอผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
- NICU	4 (3.6)
- พิเศษ 2	3 (2.7)
- สูตินรีเวชกรรม	2 (1.7)
โรคที่รับการรักษาในโรงพยาบาล	
- การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ	51 (45.5)
- ปอดอักเสบติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล	21 (18.8)
- โรคปอดอักเสบชุมชน	20 (17.9)
- โรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ	11 (9.8)
- โรคอื่น ๆ	9 (8.0)
ระยะเวลาอนรักษาในโรงพยาบาล (ค่าเฉลี่ย (±SD))/(Range)	18.2 (±11.4)/(2-197)
- 1-5 วัน	14 (12.5)
- 6-10 วัน	21 (18.8)
- 11 วันขึ้นไป	77 (68.7)

**ส่วนที่ 3 วิเคราะห์การติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา**

ในการวิเคราะห์การติดเชื้อในหอผู้ป่วยทำการศึกษาจากสิ่งส่งตรวจ, ชนิดของเชื้อ ประเภทการดื้อยาเชื้อดื้อยาในกระแสเลือด 8 ชนิด ประเภทการติดเชื้อ แหล่งรับเชื้อ ประเภทการจำหน่ายโดยมีรายละเอียด ดังนี้

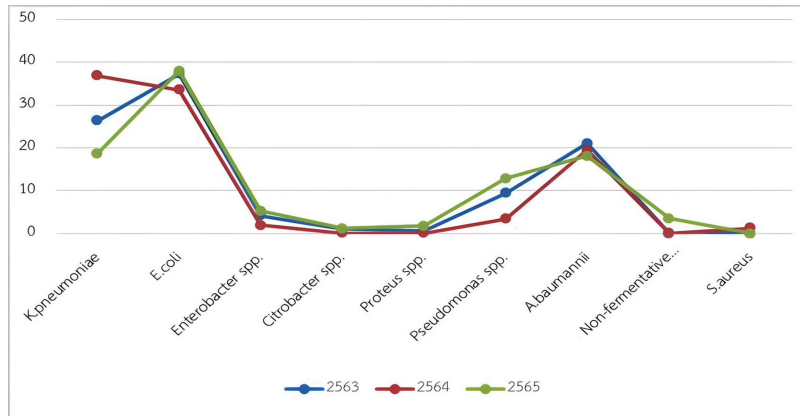
สิ่งส่งตรวจของกลุ่มตัวอย่างการศึกษานี้ประกอบด้วย เลือด เสมหะ ปัสสาวะ และหนองของผู้ป่วย พบว่าปัสสาวะพบเชื้อดื้อยามากที่สุด ร้อยละ 42.9 รองลงมาคือ เสมหะ เลือด และหนอง ร้อยละ 30.3, 22.3 และ 4.5 ตามลำดับ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** สิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการยืนยันการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา (n=112)

รายการ	จำนวน (ร้อยละ)
เลือด (Blood)	25 (22.3)
เสมหะ (Sputum)	34 (30.3)
ปัสสาวะ (Urine)	48 (42.9)
หนอง (Pus)	5 (4.5)

ชนิดเชื้อก่อโรคที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ย้อนหลัง 3 ปี ระหว่างปี พ.ศ. 2563-2565 พบเชื้อ *E.coli* มากที่สุดร้อยละ 37.3, 33.6 และ 38.0 ตามลำดับ โดยเชื้อก่อโรคที่สำคัญรองลงมา ได้แก่ *K.pneumoniae*, *A.baumannii* และ *Pseudomonas spp.* ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2

ร้อยละการติดเชื้อแบคทีเรีย



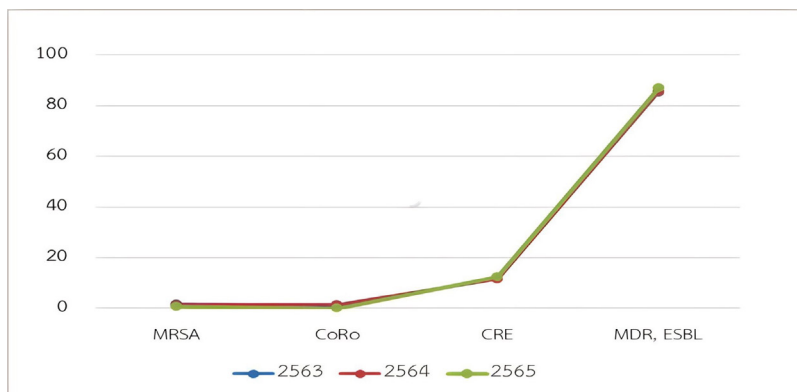
ชนิดเชื้อก่อโรคที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา

รูปที่ 2 แสดงแนวโน้มเชื้อก่อโรคดื้อยาของโรงพยาบาลสิชล

ประเภทการดื้อยา ปี พ.ศ. 2563- 2565 พบว่า Multi-drug resistance (MDR) และ Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) มีการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเพิ่มสูงขึ้น และเป็นประเภทที่มีการดื้อยามากที่สุดร้อยละ 85.6, 85.3

และ 86.8 ตามลำดับ รองลงมา คือ Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) และ Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 3

ร้อยละการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา



ประเภทของแบคทีเรียดื้อยา

รูปที่ 3 แสดงแนวโน้มประเภทการดื้อยา 3 ปีย้อนหลัง

ในด้านเชื้อดื้อยาในกระแสเลือด 8 ชนิด ตามโครงการ Antimicrobial Resistance (AMR) ตามนโยบายป้องกันและควบคุมการดื้อยาของกระทรวงสาธารณสุข พบเชื้อ *E.coli* มากที่สุดร้อยละ 91.1 รองลงมา คือ *K.pneumonia*, *A.baumannii* และ *P.aeruginosa* ร้อยละ 3.6, 3.6 และ 1.7 ตามลำดับ

ประเภทการติดเชื้อ พิจารณาจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยและผลการตรวจพบเชื้อทางห้องปฏิบัติการ พบว่าส่วนใหญ่ติดเชื้อด้วยเชื้อก่อโรค (Pathogen) มากที่สุด ร้อยละ 76.7 รองลงมาได้แก่ ภาวะที่มีเชื้อโรคในร่างกาย โดยไม่มีปฏิกิริยาตอบสนอง (Colonization) และการปนเปื้อน (Contamination) ร้อยละ 16.1 และ 6.3 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังไม่สามารถจำแนกประเภทของการติดเชื้อร้อยละ 0.9

แหล่งรับเชื้อพบว่า โรคติดเชื้อที่เกิดในชุมชน (Community acquired Infection) เป็นแหล่งพบเชื้อมากที่สุดร้อยละ 55.4 รองลงมาคือ การติดเชื้อในโรงพยาบาล (Nosocomial infection) และการรับส่งต่อ (Refer In) ร้อยละ 43.7 และ 0.9 ตามลำดับ

ประเภทของการจำหน่ายผู้ป่วย (Discharge Type) ของผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยา พบว่า มีการจำหน่ายผู้ป่วยด้วยอาการดีขึ้น (Improve) ร้อยละ 76.7 รองลงมาได้แก่ การตาย (Dead) การส่งต่อ (Refer) การปฏิเสธ (Against advice) และไม่สามารถติดตามได้ (Escape) ร้อยละ 19.8, 1.7, 0.9 และ 0.9 ตามลำดับ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** วิเคราะห์การดื้อยาจำแนกตามการดื้อยาในกระแสเลือด ประเภทการติดเชื้อ แหล่งรับเชื้อและการจำหน่ายผู้ป่วย (n=112)

รายการ	จำนวน (ร้อยละ)
<b>เชื้อดื้อยาในกระแสเลือด 8 ชนิด</b>	
Acinetobacter baumannii	4 (3.6)
Pseudomonas aeruginosa	2 (1.7)
Klebsiella pneumoniae	4 (3.6)
Staphylococcus aureus	0 (0)
Escherichia coli	102 (91.1)
Salmonella spp.	0 (0)
Enterococcus faecium	0 (0)
Streptococcus pneumoniae	0 (0)
<b>ประเภทการติดเชื้อ</b>	
Pathogen	86 (76.7)
Colonization	18 (16.1)
Contamination	7 (6.3)
สรุปไม่ได้	1 (0.9)
<b>แหล่งรับเชื้อ</b>	
Community acquired Infection	62 (55.4)
Nosocomial Infection	49 (43.7)
Refer In	1 (0.9)
<b>ประเภทของการจำหน่าย</b>	
Improve	86 (76.7)
Dead	22 (19.8)
Refer	2 (1.7)
Against advice	1 (0.9)
Escape	1 (0.9)

**อภิปรายผล**

จากการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อดื้อยาของโรงพยาบาลสิชล พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุมากกว่า 60 ปี รักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ร้อยละ 59.8 มีการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะพบมากที่สุด ร้อยละ 45.5 สอดคล้องกับการศึกษาของสุกัญญา บัวชุม และคณะ<sup>3</sup> ที่พบว่ามีการติดเชื้อที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมมากที่สุดร้อยละ 48.6 สอดคล้องกับการศึกษาของทองเปลว ชมจันทร์ และประภาพรณ สิงโต<sup>11</sup> ที่พบว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อดื้อยามีอายุมากกว่า 60 ปี และเป็นการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะร้อยละ 66.8 ในด้านการวิเคราะห์ชนิดของเชื้อพบเชื้อ *E.coli* มากที่สุด ร้อยละ 38.0 นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของสุพรรณิ ยิ่งขจร

และคณะ<sup>12</sup> ที่พบว่าเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะที่พบได้บ่อยมากที่สุดในโรงพยาบาล คือ เชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ ได้แก่ *E.coli* ร้อยละ 20.0 เนื่องจากเชื้อ *E.coli* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่พบได้ในลำไส้ของคนทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วง สาเหตุของการเกิดโรคนี้นักเกิดจากการไม่ระวังด้านสุขาภิบาลในโรงพยาบาล และส่วนหนึ่งมาจากการคาสายสวนปัสสาวะ โดยได้รับเชื้อดื้อยาในกระบวนการรักษาผู้ป่วย หรือได้รับเชื้อดื้อยาดังกล่าวจากสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล สอดคล้องกับผลการศึกษาของชุมพร บ้านกล้วย<sup>13</sup> ศึกษาในประเทศไทย พบเชื้อ *E.coli* ร้อยละ 22.2 และสอดคล้องกับ Mahmoudi S และคณะ<sup>14</sup> ศึกษาในประเทศอิหร่านพบเชื้อ *E.coli* ร้อยละ 20.1 และ Ma X และคณะ<sup>15</sup> ศึกษาในประเทศจีนพบเชื้อ *E.coli* ร้อยละ 21.5

จากการศึกษาประเภทของเชื้อแบคทีเรียต่อการก่อเชื้อดื้อยาของโรงพยาบาลสิชล พบว่า ประเภทการติดเชื้อที่ตรวจพบ MDR และ ESBL มีอัตราอุบัติการณ์มากที่สุดร้อยละ 86.8 เชื้อดื้อยาในกระแสเลือด 8 ชนิดพบว่าเชื้อ *E.coli* พบมากที่สุด ร้อยละ 91.1 ส่วนใหญ่ติดเชื้อด้วยเชื้อก่อโรคมามากที่สุดร้อยละ 76.7 สอดคล้องกับการศึกษาของชัยพร การะเกตุ ได้รายงานความชุกของเชื้อ *K.pneumoniae* และ *E.coli* producing ESBL ที่โรงพยาบาลเชิงคำ จังหวัดพะเยา ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2555 จากสิ่งส่งตรวจจำนวน 1,126 ตัวอย่าง พบเชื้อ *E.coli* จำนวน 787 ตัวอย่าง ซึ่งจัดเป็น *E.coli* producing ESBL จำนวน 239 ตัวอย่าง แสดงถึงความชุกของเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้คิดเป็นร้อยละ 30.37<sup>16</sup> ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของนิตยา อินทราวัฒนา และมูทิตา วนาภรณ์<sup>17</sup> พบว่าเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยคือ *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter baumannii*, *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) และ *Enterococci* แหล่งรับเชื้อพบว่าโรคติดเชื้อที่เกิดในชุมชนเป็นแหล่งพบเชื้อมากที่สุดร้อยละ 55.4 นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างกับการศึกษาของทองเปลว ชมจันทร์ และประภาพรณ สิงโต<sup>11</sup> ที่พบว่าร้อยละ 62.8 เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล และแตกต่างจากการศึกษาของปิยพัชร จึงสมานกุล<sup>18</sup> พบเป็นการติดเชื้อจากชุมชนและจากโรงพยาบาลร้อยละ 82.5 และ 17.5 ตามลำดับ ทั้งนี้ ปัจจัยที่เสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อได้แก่ผู้ป่วยสูงอายุ ระยะเวลาที่พักรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล การใส่สายสวนปัสสาวะ การใช้เครื่องช่วยหายใจนานมากกว่า 1 สัปดาห์ เป็นต้น ซึ่งอาจได้รับเชื้อดื้อยาในกระบวนการรักษาผู้ป่วยหรือได้รับเชื้อดื้อยาดังกล่าวจากสิ่งแวดล้อมขณะทำการรักษาในโรงพยาบาล

จากการศึกษานี้ พบว่าเชื้อดื้อยาที่สำคัญคือ *E.coli* ที่พบ

ได้มากในการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากเชื้อดื้อยาสามารถถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมดื้อยาไปสู่เชื้อสายพันธุ์อื่นๆ ก่อให้เกิดปัญหาการติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพที่มีความรุนแรงยิ่งขึ้นได้ ผู้ติดเชื้อที่ดื้อต่อยารักษาที่มีอยู่จึงมีโอกาสที่จะรักษาหายลดลง เชื้อดื้อยาบางชนิดยังไม่มียารักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ดีเพียงพอ ส่งผลให้ใช้เวลาในการรักษามากขึ้นและมีค่าใช้จ่ายด้านยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้น ทั้งนี้ เนื่องจากการศึกษาโดยใช้การเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยอาจมีข้อมูลบางส่วนที่ไม่สมบูรณ์ตลอดจนถึงการไม่สามารถระบุสาเหตุอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องในการติดเชื้อดื้อยา เช่น การใช้ยาของผู้ป่วยและการปฏิบัติตัวเมื่อเจ็บป่วยซึ่งส่งผลต่อการดื้อยาได้ ดังนั้นการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการดื้อยาจะสามารถทำให้ทราบถึงชนิดและประเภทของการดื้อยา นำไปสู่การรักษาไม่ให้เกิดการดื้อยาเพิ่มมากขึ้นได้ และเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาจนกระทั่งจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลอย่างปลอดภัย

## สรุป

การติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่พบได้ในโรงพยาบาลลิซลคือ เชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ *E. coli* พบมากในกลุ่มผู้สูงอายุ ที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม และพบการดื้อยาหลายขนานที่ระบบทางเดินปัสสาวะการดำเนินการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อระบุเชื้อดื้อยา และรักษาผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาเป็นสิ่งจำเป็นในการป้องกันและควบคุมไม่ให้เกิดการแพร่กระจายเชื้อไปยังผู้ป่วยรายอื่นในโรงพยาบาล

## ข้อเสนอแนะ

### ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

1. โรงพยาบาลควรมีการทบทวนแนวปฏิบัติในการควบคุมและป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา
2. การรวบรวมปัญหาและอุปสรรคจากการใช้แนวปฏิบัติฯ เพื่อเป็นข้อมูลสะท้อนกลับแก่ผู้บริหาร

### ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

1. การวิจัยในแผนกอื่น ๆ เพิ่มเติม เพื่อให้ทราบถึงปัจจัยในการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา
2. การพัฒนาแนวทางการประเมินความเสี่ยงในการติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพหลายขนานของผู้ป่วยแต่ละราย และแนวทางปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง
3. การศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครและระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ เพื่อให้ทราบถึงอัตราอุบัติการณ์ของติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาและอัตราการตายจากการดื้อยา

## เอกสารอ้างอิง

1. นิธิมา สุ่มประดิษฐ์, ศิริตรี สุทธิจิตต์, สิตานันท์ พูลผลทรัพย์, รุ่งทิพย์ ขวอนชื่น, ภูษิต ประคองสาย. ภูมิทัศน์ของสถานการณ์และการจัดการการดื้อยาด้านจุลชีพในประเทศไทย. กรุงเทพฯ สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2558.
2. รุ่งทิพย์ แก้วอ่อน, ขนิษฐา ไทยคานาม, พิภาภรณ์ สุทธิแสน, สโรชา วิสัย, บุญเลี้ยง สุพิมพ์. พฤติกรรมการใช้ยาด้านจุลชีพ: กรณีศึกษาประชาชนบ้านก้างปลา ตำบลชัยพฤกษ์ อำเภอเมือง จังหวัดเลย. วารสารวิจัยสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี. 2562;8(2):43-54.
3. สุกัญญา บัวชุม, ไพโรจน์ ไฉตระกุล, สุชาดา วงพระจันทร์. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา Carbapenem : CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลพิจิตร. วารสารวิจัยและวิชาการสาธารณสุขจังหวัดพิจิตร. 2563;1 :3-14.
4. Neill JO. Review on antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [Internet]. 2014 [Cited 20 May 2022]. Available from [https://amrreview.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amrreview.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)
5. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. Antimicrobial agent and chemotherapy. 2018;62:e01882-17.
6. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand (NARST). Antimicrobial Resistance 2000-2016 [Internet] 2017. [Cited 20 June 2023] Available from <http://narst.dmsc.moph.go.th>
7. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. สถานการณ์เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ 2000-2018 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี. 2561. [เข้าถึงเมื่อ 27 มีนาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก <http://narst.dmsc.moph.go.th>
8. โรงพยาบาลลิซล. เวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลลิซล. นครศรีธรรมราช; 2564.
9. ชาคริต ชันแข็ง, พิษานิกา ขอบจิตต์, อนุศักดิ์ เกิดสิน,



- เบญจวรรณ คำแพงพล. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาโคลิสตินของผู้ป่วยที่มารับการรักษาโรงพยาบาลร้อยเอ็ด. วารสารวิจัยสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี. 2565;11:66-78.
10. Krejcie R.V, Morgan D.W. Determining Sample Size for Research Activities. Educational and Psychological Measurement. 1970;30:607-10.
  11. ทองเปลว ชมจันทร์ และประภาพรรณ สิงโต. การติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพหลายขนานในผู้ป่วยแผนกอายุรกรรม. วารสารการพยาบาลและสุขภาพ สสอท. 2565;4:1-16.
  12. สุพรรณณี ยิ่งขจร, สตา สุทธิโชติ, นิธิกุล หงส์ทอง, ตัมบุญรอดม, วิชชาดา สิมลา, ศิริรัตน์ ศรีรักษา. การดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียในโรงพยาบาล. วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2564; 30 :9:16-27.
  13. ชุมพร บ้านกล้วย. การศึกษาความชุกของเชื้อจุลชีพที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและอัตราการดื้อยาด้านจุลชีพ. วารสารสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา. 2015;9:1-8.
  14. Mahmoudi S, Mahzari M, Banar M, Pourakbari B, Ash-tiani MTH, Mohammadi M, et al. Antimicrobial resistance patterns of Gram-negative bacteria isolated from blood-stream infections in an Iranian referral pediatric hospital: A 5.5-year study. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2017;11:17-22.
  15. Ma X, Cui J, Wang J, Chang Y, Fang Q, Bai C, et al. Multicentre investigation of pathogenic bacteria and antibiotic resistance genes in Chinese patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Journal of International Medical Research 2015;43:699-710.
  16. ชัยพร การะเกตุ. ความชุกของเชื้อ K. pneumoniae และ E. coli ชนิดสร้างเอนไซม์ extended spectrum  $\beta$ -lactamase ที่โรงพยาบาลเชียงใหม่ ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2555. วารสารโรงพยาบาลพิจิตร 2555;28 (Suppl 1) :21-30
  17. นิตยา อินทราวัฒนาและมูทิตา วนาภรณ์. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและสถานการณ์การดื้อยา. วารสารการแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ. 2015;22:81-92.
  18. ปิยพัชร จึงสมานกุล. อุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง อัตราตายและผลกระทบของการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดดื้อยาหลายขนานในกระแสเลือด โรงพยาบาลโพธาราม. วารสารแพทย์เขต 4-5. 2565;41:579-92.

# ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดของตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากค่า Fibrosis-4 index

## Risk for Liver Fibrosis Induced by Methotrexate in Rheumatoid Arthritis According to Fibrosis-4 index

สุทัศน์ เรืองจตุโพธิ์พาน, พ.บ., วว., อนุสาขาโรคอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

Sutat Ruangjutipopan, M.D., Dip., Thai Subspecialty Board of Rheumatology

### Abstract

**Introduction:** Methotrexate (MTX) is the most effective drug and has been used as the main drug in the treatment of rheumatoid arthritis to maintain remission of disease activity. However, long-term use of MTX may have side effects on liver function and cause liver fibrosis.

**Objectives:** To study the association of the risk of liver fibrosis from Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis by comparing the cumulative dose of more than 4 g with the cumulative dose of less than 4 g for at least three years. The amount of liver fibrosis was calculated using fibrosis-4 as the main indicator in the study.

**Methods:** This study was a prognostic factor research-observation retrospective cohort design in patients with rheumatoid arthritis at Sawanpracharak Hospital from 2012 to 2022. Data was collected from medical records in a computer system containing basic information on clinical manifestations, comorbidities, laboratory findings, liver function, complete blood count, and combination drug treatment information.

The primary outcome was factors associated with liver fibrosis, a comparison between low doses (< 4 grams) and high doses ( $\geq$  4 grams) of Methotrexate, and fibrosis-4 score in this population. Statistical analytic methods were the Chi-square test, Fisher's exact test, t-test, and multivariable logistic regression.

**Results:** Of the 335 rheumatoid arthritis patients who met the study criteria, 282 (84%) were female, and 53 (16%) were male, from 1,329 treated rheumatoid arthritis patients. There were patients with cumulative methotrexate doses for the less than 4 g group (115 patients) with a mean age of 61.3 years and a mean Methotrexate usage dose of 2.7 g. Among 220 patients who received Methotrexate greater than or equal to 4 g, the mean age was 60 years. In the latter group, the mean Methotrexate dose was 5.3 g, and the duration of treatment was 5.3 and 7 years, respectively. The association between the occurrence of liver fibrosis and treatment with Methotrexate for a total dose greater than or equal to 4 g and a dose less than 4 g, using the fibrosis-4 index to predict the likelihood of liver fibrosis. Methotrexate greater than or equal to 4 g increased the likelihood of liver fibrosis by 1.14 times (95% confidence interval: 0.8 - 1.5) but with no statistical significance ( $p$ -value = 0.490) from multivariable logistic regression analyses. Based on multivariate logistic regression analyses, patients taking Leflunomide significantly increased the likelihood of developing liver fibrosis by 1.46 times (95% confidence interval 1.1-1.9,  $p$ -value < 0.006) without dependent on body mass index, other comorbidities and the use of other disease-modifying

วันที่รับ (received) 28 ตุลาคม 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 19 ธันวาคม 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 20 ธันวาคม 2566

Published online ahead of print 26 มกราคม 2567

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรคภ์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์  
Department of Medicine, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: สุทัศน์ เรืองจตุโพธิ์พาน

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรคภ์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: jiewsutat@gmail.com

doi: .....

rheumatic drugs other than Leflunomide.

**Conclusion:** Rheumatoid arthritis patients who have been treated with Methotrexate for more than three years and with a total dose greater than 4 g had a fibrosis-4 index that was not different from those taking a dose less than 4 g. Using Methotrexate use was probably not associated with liver fibrosis. However, adding Leflunomide to Methotrexate increased the fibrosis-4 index. More further studies are required.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, Methotrexate, Liver fibrosis, The fibrosis-4 index

### บทคัดย่อ

**บทนำ:** Methotrexate เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงและถูกนำมาใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ทำให้ผู้ป่วยอาการสงบอย่างต่อเนื่อง แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยา Methotrexate เป็นระยะเวลานานอาจจะมีผลข้างเคียงต่อการทำงานของตับและทำให้เกิดพังผืดที่ตับ (Liver fibrosis)

**วัตถุประสงค์การวิจัย:** เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะพังผืดตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเปรียบเทียบในกลุ่มที่ใช้ปริมาณสะสมมากกว่า 4 กรัม กับกลุ่มที่ใช้ปริมาณสะสมน้อยกว่า 4 กรัม ในระยะเวลาอย่างน้อย 3 ปีขึ้นไป โดยคำนวณปริมาณพังผืดที่ตับโดยใช้ค่า The Fibrosis-4 เป็นตัวชี้วัดหลักในการศึกษา

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบ Prognostic factor research-Observational retrospective cohort design ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่างปี พ.ศ.2555-2565 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน ประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐาน อาการทางคลินิก โรคร่วม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะการทำงานของตับ และความสามารถของเม็ดเลือด ข้อมูลด้านการรักษาด้วยยาที่ใช้ร่วมกัน โดยใช้สถิติเชิงอนุมานได้แก่ Chi-square test หรือ Fisher's exact test, t-test และ Multivariable Logistic Regression ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

**ผลการศึกษา:** พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้าตามหลักเกณฑ์การทำวิจัยจำนวน 335 คน เป็นเพศหญิง 282 (84 %) เพศชาย 53 คน (16 %) จากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ทั้งหมด 1329 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับยา Methotrexate น้อยกว่า 4 กรัม จำนวน 115 คน อายุเฉลี่ย 61.3 ปี ปริมาณการใช้ยา Methotrexate สะสมสำหรับกลุ่มที่ใช้ยาน้อยกว่า 4 กรัม มีค่าเฉลี่ยการใช้ยา Methotrexate อยู่ที่ 2.7 กรัม และผู้ป่วยที่ได้รับยา Methotrexate มากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม จำนวน 220 คนอายุเฉลี่ย 60 ปี สำหรับ

กลุ่มที่ใช้ยามากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม มีค่าเฉลี่ยการใช้ยา Methotrexate เท่ากับ 5.3 กรัม ระยะเวลาการใช้ยาเท่ากับ 5.3 และ 7 ปี ตามลำดับความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะพังผืดของตับกับการรักษาด้วยยา Methotrexate ขนาดรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม และขนาดรวมน้อยกว่า 4 กรัม โดยใช้ค่า Fibrosis-4 index ในการทำนายโอกาสเกิดพังผืดของตับ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ Methotrexate มากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัมเพิ่มโอกาสการเกิดพังผืดของตับเป็น 1.14 เท่า (95% Confidence interval: 0.8 - 1.5) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.490) จากการทำ Multivariable Logistic Regression Analyses กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ร่วมกับยา Leflunomide จะเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะพังผืดของตับเป็น 1.46 เท่า (95% Confidence interval: 1.1 - 1.9) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.006) โดยไม่ขึ้นกับอายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคร่วมอื่นๆ และการใช้ยาปรับการดำเนินโรครูมาติกตัวอื่นนอกเหนือจาก Leflunomine

**สรุป:** ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่รักษาด้วยการใช้ยา Methotrexate ในระยะเวลานานกว่า 3 ปี และปริมาณรวมมากกว่า 4 กรัม มีค่า Fibrosis-4 index ที่ไม่ต่างกับผู้ใช้ในปริมาณที่น้อยกว่า 4 กรัม ดังนั้นการใช้ยา Methotrexate ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Liver fibrosis แต่พบว่าในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ใช้ Methotrexate ร่วมกับยา Leflunomine มีการเพิ่มขึ้นของค่า Fibrosis-4 index อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**คำสำคัญ:** โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, Methotrexate, Liver fibrosis, The Fibrosis-4 index

### บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) เป็นโรคข้ออักเสบที่พบได้มากที่สุดชนิดหนึ่งโดยพบว่ามีประมาณ 0.5-1% ของประชากรทั่วโลก โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเยื่อข้อนั้นสามารถรุกรานและทำลายกระดูกอ่อน และกระดูกบริเวณด้านใต้ต่อกระดูกอ่อน รวมถึงเส้นเอ็นและเอ็นยึดบริเวณข้างเคียง และเมื่อโดนทำลายแล้วจะไม่สามารถกลับคืนมาเหมือนเดิมได้ ดังนั้นการรีบให้การรักษาโดยเร็วตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรคจะสามารถลดการอักเสบและทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบ (Remission) หรือมีตัวชี้วัดการกำเริบของโรคลดลง (Low disease activity) เพื่อป้องกันการผิดรูป การสูญเสียการทำงาน ของข้อจนทำให้เกิดภาวะพิการที่จะเกิดขึ้นตามมา โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นี้มักเกิดในผู้สูงอายุซึ่งอาจมีโรคร่วมที่เกี่ยวกับโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่ก่อน ดังนั้นหากเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แล้วไม่ได้รับการรักษาที่สามารถหยุดการอักเสบทั้งที่ข้อและระบบอื่นๆทั่วร่างกายได้อย่างรวดเร็ว จะนำไปสู่ภาวะ

ความพิการและมีผลต่อการทำงาน การใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย รวมถึงการเกิดความผิดปกติที่ระบบหัวใจและหลอดเลือดนำมาซึ่งการเจ็บป่วยจนถึงขั้นเสียชีวิตได้<sup>1</sup>

จากคำแนะนำการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปี 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis การรักษาจะมุ่งไปที่การใช้ยาปรับการดำเนินโรคข้อรูมาติก (Conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)) สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ประกอบไปด้วย Methotrexate, Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, Leflunomide, Cyclosporin และยากดภูมิคุ้มกัน เช่น Azathioprine, Cyclophosphamide ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติก ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Biologic DMARDs, Targeted synthetic DMARDs, การใช้ยาสเตียรอยด์และการใช้ยา DMARDs ในกลุ่มเฉพาะที่มีความเสี่ยงสูงเช่น โรคตับ โรคหัวใจล้มเหลว กลุ่มโรคเลือดชนิด Lymphoproliferative และผู้ป่วยที่เคยมีการติดเชื้อรุนแรง การใช้ยา Methotrexate ถือเป็นยาตัวสำคัญ ในการรักษา โดยอาจจะมีการใช้เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นได้ตามความรุนแรงของโรค<sup>2</sup>

Methotrexate เป็นยาในกลุ่ม Folate Antagonist ที่ใช้ในการรักษาโรคแพ้ภูมิต่างได้หลายโรค โดยเฉพาะโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่การใช้ยา Methotrexate มีผลกระทบต่อตับ จากกลไกการเพิ่มขึ้นของ Myelofibroblast ภายในตับ ภาวะพร่อง Folate ที่ตับและการสะสมของสาร Homocysteine ซึ่งทำให้ลดการสร้างเซลล์ตับ เพิ่มการสะสม Fibrosis เช่น การศึกษาวิจัยเรื่อง Liver Stiffness Correlates with Methotrexate Cumulative dose in Patients with Rheumatoid Arthritis ของ U. Arena และคณะพบว่า ค่า Liver Stiffness ที่บ่งบอกถึงภาวะ Liver Fibrosis ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ Methotrexate ที่มีปริมาณสะสมมากกว่า 4 กรัม สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ปริมาณสะสมน้อยกว่า 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่เป็นการตรวจโดยใช้เครื่อง Fibroscan<sup>11</sup> และเกิดการสะสมของไขมันที่ตับในระยะยาว จนทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อตับจนเกิดภาวะพังผืดของตับ (Liver Fibrosis) และเกิดตับแข็งตามมาในที่สุด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคตับเดิมอยู่ก่อนแล้ว เช่น โรคไขมันพอกตับ ตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี โรคเบาหวาน โรคอ้วน กลุ่มโรค Metabolic Syndrome และการไม่ได้ให้ยา Folic Acid ร่วมในการรักษาด้วย<sup>3</sup>

ภาวะพังผืดของตับ (Liver fibrosis) เป็นภาวะที่มีการสะสมสารกลุ่มโปรตีน เช่น Collagen ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในกลุ่มโรคตับเรื้อรัง เกิดจากการที่ตับได้รับความเสียหายจาก

ภาวะต่างๆเป็นเวลานานจนทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง จึงเกิดการสร้างพังผืดตามมา หากปล่อยทิ้งไว้โดยไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้องจะทำให้เกิดภาวะตับแข็งในที่สุดสามารถเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นตามมาได้ เช่น ภาวะท้องมาน, ภาวะไตวาย, ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากภาวะตับแข็ง โดยจะเพิ่มอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย<sup>4</sup>

การวินิจฉัยภาวะพังผืดของตับ ทำได้หลายวิธี ได้แก่ การเจาะชิ้นเนื้อของตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา (Liver biopsy) การเจาะชิ้นเนื้อของตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา (Liver biopsy) ซึ่งเป็นการตรวจที่มีความแม่นยำสูงแต่เป็นการตรวจที่มีความเสี่ยงแก่ผู้ป่วยมาก ผลการตรวจขึ้นกับตำแหน่งชิ้นเนื้อที่เจาะและการแปลผล ของแพทย์พยาธิวิทยา การตรวจ Fibroscan ทาค่า Transient Elastography (TE) เป็นการตรวจที่ง่ายแต่มีค่าใช้จ่ายสูงและผลการตรวจขึ้นกับความชำนาญของผู้ตรวจและมีปัจจัยรบกวนเช่นน้ำหนักตัวของผู้ป่วยทำให้ผลการตรวจที่ได้ อาจไม่มีความแม่นยำเพียงพอ การตรวจหาค่า Parameter อื่น (Procollagen 3 Peptide (P3NP) การตรวจ FibroSURE หรือ FibroTest<sup>5</sup> ในต่างประเทศ ซึ่งยังไม่มีการใช้ในประเทศไทย ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ค่า Fibrosis-4 Index (FIB-4) ซึ่งเป็น Parameter ที่สามารถบ่งบอกภาวะ Liver fibrosis ทำได้โดยใช้เพียงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานมาคำนวณ ซึ่งมีค่าใช้จ่ายน้อย มีความน่าเชื่อถือได้ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะพังผืดของตับ (Liver fibrosis) กับการใช้ยา Methotrexate ในปริมาณมาก และใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เป็นประโยชน์ในการควบคุมปริมาณการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลและไม่ทำให้เกิดผลกระทบบ้างแรงต่อตัวผู้ป่วยทำได้โดยใช้เพียงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน โดยค่า FIB-4 คำนวณได้จาก อายุ (ปี) x AST (U/L) / Platelet ( 109/ L ) x  $\sqrt{ALT}$ <sup>6</sup>

จากการศึกษาวิจัย การใช้วิธีการ Non-invasive ในการทำนายการเกิด Liver fibrosis ในผู้ป่วย HIV/HCV Coinfection ที่จัดทำโดย Richard K. Sterling และคณะ พบว่า ค่า FIB-4 ใช้วินิจฉัยภาวะ Liver fibrosis ได้ดีในผู้ป่วยอายุมากกว่า 35 ปี โดยตัดที่ค่า FIB-4 ตั้งแต่ 1.45 เป็นต้นไป แต่ค่าความจำเพาะ (Specificity) จะต่ำมากในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปี อย่างยอมรับไม่ได้ทางสถิติ<sup>7</sup>

จากการศึกษาวิจัยเรื่อง Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis จัดทำโดย Stuart McPherson และคณะ พบว่า ค่า FIB-4 ใช้วินิจฉัยภาวะ Liver fibrosis มีค่าความจำเพาะ (Specificity) จะต่ำมากในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปี อย่างยอมรับไม่ได้ทางสถิติ จึงมีการปรับจุดตัด เพื่อเพิ่มค่าความจำเพาะ โดยในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปี ที่มีค่า FIB-4 ตั้งแต่

2.0 จะมีการเกิดภาวะ Liver fibrosis ที่มีค่าความจำเพาะ (Specificity) ร้อยละ 708

ดังนั้นจึงมีความสนใจที่จะศึกษาความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดของตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ในช่วง 10 ปี (พ.ศ.2555- พ.ศ.2565) โดยใช้ในการหาค่า Fibrosis-4 Index ใช้เพียงผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการมาคำนวณ ซึ่งเป็นการตรวจที่ทำเป็นประจำทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับการรักษาต่อเนื่อง การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะพังผืดของตับ (Liver fibrosis) กับการใช้ยา Methotrexate ในปริมาณมากและใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เป็นประโยชน์ในการควบคุมปริมาณการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลและไม่ทำให้เกิดผล กระทบร้ายแรงต่อตัวผู้ป่วยที่ใช้ยา Methotrexate ในระยะยาว

### วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาวิจัย: Prognostic Factor Research (Causal research), Observational Retrospective Cohort Design โดยการศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัย ในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ตามหนังสืออนุมัติเลขที่ 26/2565

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะพังผืดของตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเปรียบเทียบในกลุ่มที่ใช้ปริมาณสะสมตั้งแต่ 4 กรัม ขึ้นไป กับกลุ่มที่ใช้ปริมาณสะสมน้อยกว่า 4 กรัม

วัตถุประสงค์รองของการวิจัย: เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่มีความสัมพันธ์กับภาวะพังผืดของตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ประชากร คือ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้ามารับการรักษาในคลินิกโรคข้อทุกรายของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ระหว่างปีพ.ศ.2555-2565 จำนวน 1,993 คน โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Inclusion criteria) ได้แก่

1. ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่รักษาด้วย Methotrexate เป็นระยะเวลา 3 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 35 ปี
3. ก่อนเริ่มการรักษาด้วย Methotrexate (ผู้ป่วยอายุ 36-64 ปี มี Fibrosis-4 Index น้อยกว่า 1.45 และผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี มี Fibrosis-4 Index น้อยกว่า 2)

และมีเกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria) ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังรวมถึงโรคไวรัสตับอักเสบบ
2. ผู้ป่วยที่มีโรคในกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันตนเอง นอกเหนือจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
3. ผู้ป่วยที่มีโรคมาเรียมร่วม ทำให้สุดท้ายเหลือกลุ่มตัวอย่างจำนวน 335 คน แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา Methotrexate ปริมาณสะสมตั้งแต่ 4 กรัมขึ้นไป จำนวน 220 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา Methotrexate ปริมาณสะสมน้อยกว่า 4 กรัม จำนวน 115 คน ดังแสดงในแผนภาพที่ 1

ผลลัพธ์หลักของการศึกษาวิจัย (Primary outcome): ค่า FIB-4 Index ครั้งสุดท้ายที่ผู้ป่วยมาตรวจติดตามการรักษา หลังจากเริ่มต้นใช้ยา Methotrexate อย่างน้อย 3 ปี โดยค่า FIB-4 Index ที่บ่งบอกภาวะพังผืดของตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแบ่งตามช่วงอายุ ในผู้ป่วยอายุ 36-64 ปี ตัดที่ตั้งแต่ 1.45 และในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ตัดที่ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป

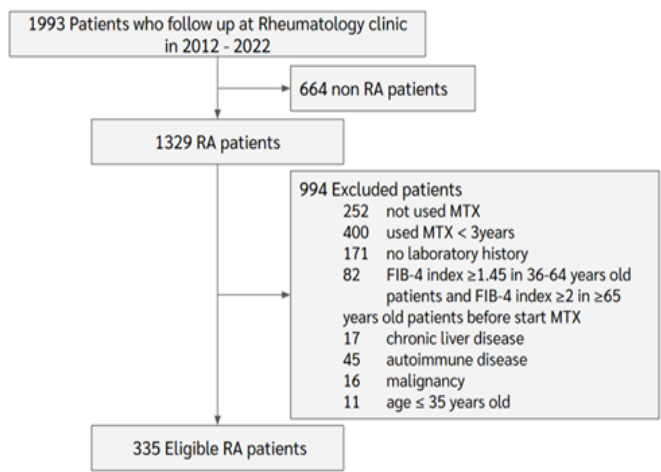
ผลลัพธ์รองของการศึกษาวิจัย (Secondary outcome) : ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ส่งผลต่อค่า FIB-4 Index ซึ่งบ่งบอกถึงภาวะพังผืดของตับ ได้แก่ ค่า Body Mass Index ตั้งแต่ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมัน การใช้ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ชนิดอื่นๆ ได้แก่ Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, Leflunomide, Cyclosporin, Corticosteroid

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ: วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for Windows Version 17.0 (Statistical Package for Social Sciences version 17.0)

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย และข้อมูลการเกิด Liver fibrosis จากค่า FIB-4 index ที่เป็นข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องใช้ Mean, SD กรณีที่เป็น Normal Distribution และใช้ Median, IQR กรณีเป็น Non-Normal Distribution ส่วนตัวแปรที่เป็นตัวแปรแบบจัดกลุ่มใช้ จำนวน และร้อยละ

- การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องใช้ t-test กรณีที่เป็น Normal Distribution และใช้ Mann-Whitney U test กรณีเป็น Non-Normal Distribution ส่วนตัวแปรที่เป็นตัวแปรแบบจัดกลุ่มใช้ Fisher's exact test

- การเปรียบเทียบข้อมูลการเกิด Liver fibrosis จากค่า FIB-4 Index ที่เป็นตัวแปรฐานสองใช้ Chi Square Test ในกรณี Simple Comparison และใช้ Risk Regression ในกรณี Multiple Analysis



แผนภาพที่ 1 แสดงจำนวนจำนวนผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย

**ผลการศึกษา**

พบว่าผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่ได้รับยา Methotrexate ในการวิจัยทั้งหมด 335 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยใช้ยา Methotrexate สะสมน้อยกว่า 4 กรัม มีจำนวน 115 คน (34%) อายุเฉลี่ย 60 ปี เป็นเพศหญิง 102 คน (88.7%) อายุมากกว่า 65 ปี จำนวน 33 คน (28.7%) และกลุ่มที่ใช้ยามากกว่า 4 กรัม มีจำนวน 220 คน (66%) อายุเฉลี่ย 61.3 ปี เป็นเพศหญิง 180 คน (81.8%) อายุมากกว่า 65 ปี จำนวน 78 คน (35.5%) ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ค่า Body Mass Index (BMI) ภาวะการมีโรคร่วมได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ในกลุ่มใช้ยา Methotrexate สะสมน้อยกว่า 4 กรัม และใช้ Methotrexate

มากกว่า 4 กรัมไม่มีความแตกต่างกัน ยกเว้นพบโรคไขมันในเลือดสูง ในกลุ่มใช้ยา Methotrexate สะสมน้อยกว่า 4 กรัม มากกว่า และพบว่าการใช้ยาปรับการดำเนินโรคข้อรูมาติกชนิดอื่นร่วมด้วย ในกลุ่มใช้ยา Methotrexate สะสมน้อยกว่า 4 กรัม มีการใช้ยา Sulfasalazine ร่วมกับยา Methotrexate มากกว่ากลุ่มใช้ยา Methotrexate สะสมน้อยกว่า 4 กรัม ปริมาณการใช้ยา Methotrexate สะสมสำหรับกลุ่มที่ใช้ยา Methotrexate น้อยกว่า 4 กรัม มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 2.7 กรัม และสำหรับกลุ่มที่ใช้ยา Methotrexate มากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 5.3 กรัม ระยะเวลาการใช้ยา Methotrexate เท่ากับ 5.3 และ 7 ปี ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างในการวิจัย

Population Characteristics	Patient with MTX < 4 gm (n=220), N(%)	Patient with MTX ≥ 4 gm (n=115), N(%)	p-value
Age (y), Mean (SD)	61.3 (9.5)	60.0 (9.6)	0.240
• age < 65 yr	142 (64.5)	82 (71.3)	
• age ≥ 65 yr	78 (35.5)	33 (28.7)	
Sex			
• Female	180 (81.8)	102 (88.7)	0.120
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mean (SD)	23.5 (8.8)	24.1 (11.3)	0.760
• BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup>	24 (10.9)	12 (10.4)	
• BMI 18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup>	146 (66.4)	72 (62.6)	
• BMI 25.0 - 29.9 kg/m <sup>2</sup>	32 (14.5)	22 (19.1)	
• BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	18 (8.2)	9 ( 7.8)	
Comorbidity			
• Diabetes mellitus	25 (11.4)	11 (9.6)	0.710
• Hypertension	47 (21.4)	23 (20.0)	0.890

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างในการวิจัย (ต่อ)

Population Characteristics	Patient with MTX < 4 gm (n=220), N(%)	Patient with MTX ≥ 4 gm (n=115), N(%)	p-value
• Dyslipidemia	32 (14.5)	7 (6.1)	0.030
Other csDMARDs	168 (76.4)	86 (74.8)	0.790
• Sulfasalazine	119 (54.1)	41 (35.7)	0.002
• Hydroxychloroquine	61 (27.7)	42 (36.5)	0.110
• Leflunomide	10 (4.5)	5 (4.3)	1.000
• Cyclosporin	136 (61.8)	66 (57.4)	0.480
Total dose MTX (g)	2.7 (0.8)	5.3 (1.1)	<0.001
• Mean (SD)	2.7 (2.2 - 3.3)	5.0 (4.2 - 5.8)	
• Median (IQR)			
Duration (y), Mean (SD)	5.3 (1.5)	7.0 (1.2)	<0.001

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะพังผืดของตับกับการรักษาด้วยยา Methotrexate ขนาดรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม และขนาดรบน้อยกว่า 4 กรัม โดยใช้ค่า FIB-4 Index ในการทำนายโอกาสเกิดภาวะพังผืดของตับ พบว่าผู้ป่วย

กลุ่มที่ใช้ Methotrexate มากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม เพิ่มโอกาสการเกิดพังผืดของตับเป็น 1.14 เท่า (95%CI 0.8 - 1.5) ยา Methotrexate ขนาดรบน้อยกว่า 4 กรัม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.49) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาสะสมและการเกิดภาวะพังผืดของตับ

FIB-4 index	Accumulative dose of methotrexate	
	< 4 gm, N(%)	≥ 4 gm, N(%)
Liver fibrosis excluded	138 (62.7)	66 (57.4)
Liver fibrosis likely	82 (37.3)	49 (42.6)
Total	220	115

	Univariable	Multivariable*
Risk ratio	1.1	1.1
p-value	0.340	0.490
95% Confident interval	0.9-1.5	0.8-1.5

จากการทำ Multivariate Analysis พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา Methotrexate ขนาดรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม ร่วมกับใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ Leflunomide ทำให้เพิ่มโอกาสใน

การเกิดภาวะพังผืดของตับเป็น 1.46 เท่า (95%CI 1.1 - 1.9) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.006) เมื่อเทียบกับปัจจัยด้านอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆกับการเกิดภาวะพังผืดของตับผ่านการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร

Factors	Risk ratio	p-value	95% Confident interval
Methotrexate ≥ 4 gm	1.1	0.490	0.8 - 1.5
Sex	1.0	0.890	0.7 - 1.4
Age > 65 years	1.2	0.150	0.9 - 1.6

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆกับการเกิดภาวะพังผืดของตับผ่านการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (ต่อ)

Factors	Risk ratio	p-value	95% Confident interval
BMI			
• BMI 18.5 - 24.9 kg/m2	0.8	0.230	0.5 - 1.2
• BMI 25.0 - 29.9 kg/m2	0.9	0.680	0.6 - 1.4
• BMI $\geq$ 30 kg/m2	0.7	0.200	0.3 - 1.3
Dyslipidemia	0.9	0.810	0.5 - 1.8
Diabetes mellitus	0.6	0.130	0.3 - 1.2
Hypertension	1.0	0.970	0.7-1.5
Hydroxychloroquine	1.0	0.970	0.8 - 1.3
Cyclosporin	0.6	0.180	0.3 - 1.3
Corticosteroid	1.0	0.980	0.8 - 1.3
Sulfasalazine	1.1	0.620	0.8-1.5
Leflunomide	1.5	0.006	1.1-1.9

### วิจารณ์

จากผลการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการใช้ยา Methotrexate น้อยกว่า 4 กรัม พบว่ามีพังผืดที่ตับ Liver fibrosis จำนวน 82 ราย (37.3%) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการใช้ยา Methotrexate มากกว่า 4 กรัม พบว่ามีพังผืดที่ตับ Liver fibrosis 49 ราย (42.6%) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ J. Avouac และคณะ<sup>10</sup> ซึ่งใช้ค่า FIB-4 Index เช่นเดียวกับงานวิจัยนี้ และพบว่าเกิดการเพิ่มขึ้นของภาวะพังผืดที่ตับในกลุ่มที่ใช้ยา Methotrexate ร่วมกับยา Lefunomide อย่างมีนัยทางสถิติเหมือนกัน ซึ่งสามารถนำผลงานวิจัยนี้มาใช้กับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ซึ่งเป็นผู้สูงอายุโดยอายุเฉลี่ยเกิน 60 ปี และอายุมากกว่า 65 ปีจำนวน 78 คน พบเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ในกลุ่มที่ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่มีการใช้ยา Methotrexate มากกว่า 4 กรัม มีบางรายใช้สูงสุดถึง 5.8 กรัม และระยะเวลาต่อเนื่องมากที่สุดถึง 7 ปี ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ใช้ยา Methotrexate น้อยกว่า 4 กรัม อย่างชัดเจน ค่าดัชนีมวลกายของทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ มีโรคร่วมเช่น โรคเบาหวาน ไชมันในเลือดสูง และความดันโลหิตสูง ส่วนใหญ่ใช้ยาปรับการดำเนินโรคข้อรูมาติก (Conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)) หลายชนิดร่วมกัน จึงได้ข้อสรุปว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการใช้ Methotrexate ในปริมาณยาสะสมที่มากกว่าหรือน้อยกว่า 4 กรัม ในระยะเวลามากกว่า 3 ปีขึ้นไปไม่ส่งผลต่อการเกิดภาวะพังผืดของตับในทางคลินิก เมื่อวัดจากค่า FIB-4 Index แต่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการใช้ยา Methotrexate

มากกว่า 4 กรัมร่วมกับ Leflunomide ซึ่งมีผลข้างเคียงต่อดับเหมือนยา Methotrexate ส่งผลให้ค่า FIB-4 Index เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.006) จึงควรระมัดระวังการใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน หรือมีการติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิดกว่ายาในกลุ่มอื่นหรือโรคร่วมอื่นๆด้วยเช่นเดียวกัน

จากผลการศึกษานี้ในเรื่อง Risk of liver fibrosis induced by methotrexate and other rheumatoid arthritis medications according to the Fibrosis-4 index ของ J. Avouac และคณะพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า FIB-4 ที่บ่งบอกถึงภาวะ Liver fibrosis ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่กำลังรักษาด้วย Methotrexate กลุ่มผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วย Methotrexate (ขนาดสะสมของยา Methotrexate < 5 กรัม หรือขนาดสะสมของยา Methotrexate 5-10 กรัม หรือขนาดสะสมของยา Methotrexate > 10 กรัม และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาด้วย Methotrexate มาก่อนเลย แต่พบว่าเกิดการเพิ่มขึ้นของภาวะพังผืดที่ตับในกลุ่มที่ใช้ยา Methotrexate ร่วมกับยา Lefunomide และ Methotrexate ร่วมกับยา Tocilizumab<sup>10</sup> ซึ่งผลการศึกษานี้เข้าได้กับผลการศึกษาที่ทำในครั้งนี้

จากผลการศึกษานี้ในเรื่อง Liver Stiffness Correlates with Methotrexate Cumulative dose in Patients with Rheumatoid Arthritis ของ U. Arena และคณะพบว่า ค่า Liver stiffness ที่บ่งบอกถึงภาวะ Liver fibrosis ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ Methotrexate ที่มีปริมาณสะสมมากกว่า 4 กรัม สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ปริมาณสะสมน้อยกว่า 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่เป็นการตรวจโดยใช้เครื่อง Fibroscan ซึ่งการแปลผลอาจจะต่างจากการใช้ค่า FIB4 Index และมีผู้ป่วยจำนวนหลายรายที่ใช้ยา Methotrexate



สูงเกินกว่า 10 กรัม<sup>11</sup>

จากการศึกษา Risk of liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis receiving methotrexate: A population-based study โดย Joel M Gelfand และคณะพบว่าผลข้างเคียงของยา Methotrexate พบในผู้ป่วยโรคผิวหนังสะเก็ดเงินและข้ออักเสบสะเก็ดเงินมากกว่าผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์<sup>12</sup> ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินและโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินจะมีภาวะไขมันพอกตับ (Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)) มากกว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

จากการศึกษาของ Jean-Paul Cervoni และคณะในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคลำไส้อักเสบชนิด Crohn's disease ที่ได้รับยา Methotrexate ด้วยการตรวจ Fibroscan และ Fibrometer พบว่าการได้รับยา Methotrexate เพียงอย่างเดียวไม่มีอิทธิพลต่อการเกิดพังผืดของตับ ปัจจัยที่อาจมีผลร่วมที่ทำให้เกิดพังผืดของตับคือ ผู้ป่วยสูงอายุ เพศชาย และภาวะ Metabolic Syndrome<sup>14</sup> แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ผลการศึกษาเกี่ยวกับ Incidence, Predictive factors and severity of methotrexate-related liver injury in rheumatoid arthritis: a longitudinal cohort study โดย Mori Shunsuke และคณะพบว่าการมีภาวะไขมันเกาะตับอักเสบ Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) และภาวะโรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะพังผืดที่ตับเพิ่มมากขึ้น<sup>15</sup> เมื่อเทียบกับการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว

การใช้ยาปรับการดำเนินโรคข้อรูมาติก (Conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)) หลายชนิดร่วมกันในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยเฉพาะการใช้ Methotrexate ร่วมกับ Leflunomide เป็นระยะเวลา นานอาจจะเพิ่มโอกาสพังผืดที่ตับ Liver fibrosis ได้มากขึ้น<sup>16</sup> เนื่องจากยาทั้งสองตัวมีผลต่อการทำงานของตับอาจจะทำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้มากขึ้นกว่าเดิมได้

จากผลการศึกษาแนะนำให้ใช้ FIB-4 Index เพื่อคัดกรองผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดของตับ ภายหลังจากการใช้ยา Methotrexate มาเป็นระยะเวลา นานกว่า 3 ปีและได้รับยาสะสมรวมมากกว่า 4 กรัม ซึ่งมีข้อดีคือ ไม่เสี่ยงต่อการเจาะชิ้นเนื้อตับ ไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มจากการรักษาทั่วไป ซึ่งหากพบค่าผิดปกติจึงใช้การตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยยืนยัน เช่น Fibroscan หรือการตรวจชิ้นเนื้อตับ Liver biopsy และการใช้ FIB-4 Index ยังมีข้อดีคือสามารถตรวจติดตามการเกิดพังผืดของตับได้อย่างสม่ำเสมอและไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อผู้ป่วย

สำหรับงานวิจัยในลำดับถัดไป อาจพิจารณาใช้ Fibroscan

ซึ่งมีความแม่นยำสูงขึ้นเพื่อเปรียบเทียบภาวะพังผืดของตับ รวมถึงทำการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณยา MTX สะสมในขนาดที่สูงขึ้นเกินกว่า 5.8 กรัมและในกลุ่มประชากรที่มีอายุมากกว่า งานวิจัยครั้งนี้ ข้อจำกัดของการศึกษา

เนื่องจากการการศึกษานี้ใช้ค่า Cut-off ของ FIB-4 score >1.45 ซึ่งเป็นตัวเลขที่สมาคมแพทย์ทางเดินอาหารของประเทศสหรัฐอเมริกา (American Gastroenterological Association) ซึ่งถือว่ามีความ Advanced Liver Fibrosis แต่ในผู้ป่วยที่เพิ่มมีพังผืดที่ตับในระยะเริ่มต้นจะไม่ถูกรวมอยู่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

## สรุป

การใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สามารถใช้ยา Methotrexate ได้ มากเกิน 4 กรัม อย่างต่อเนื่อง และปลอดภัยเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบโดยเร็วไม่ก่อให้เกิดการทำลายข้อและภาวะข้อผิดรูปจนถึงการตามมา การใช้ยา Methotrexate ไม่ก่อให้เกิดภาวะพังผืดของตับอย่างมีนัยสำคัญ แต่อาจมีข้อควรระวังเมื่อใช้ร่วมกับยา Leflunomide

## เอกสารอ้างอิง

1. Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, eleventh edition (2021) Rheumatoid arthritis page 1200-1283
2. Liana Fraenkel,1 Joan M. Bathon,et al 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Arthritis Care & Research 2021; pp 1–16
3. S A Bookbinder, L R Espinoza, N A Fenske, B F Germain, F B Vasey Methotrexate: its use in the rheumatic diseases Clin Exp Rheumatol 1984 Apr-Jun; 2(2):185-93.
4. Ramón Bataller 1, David A Brenner : Liver fibrosis J Clin Invest. 2005 Feb;115(2):209-18 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15690074/>
5. Jessica G Labadie , Manish Jain Noninvasive Tests to Monitor Methotrexate-Induced Liver Injury Review Clin Liver Dis (Hoboken) 2019 Mar 29;13(3):67-71
6. Fib 4 index : <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis#evidence>
7. Richard K., Eduardo L., Nathan C., Developmental of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients With HIV/HCV Coinfection
8. Stuart McPherson, Tim Hardy, Jean-Francois Dufour,

- Salvatore Petta, Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis
9. Masayuki Miyataa, Masahito Kurodaa, Masamitsu Unakamib, Kazuhiro Tasakic, Kiyoshi Migitad, Hiromasa Ohirae, Validation of the fibrosis-4 (FIB-4) index in the diagnosis of liver disease of rheumatoid arthritis patients treated with Methotrexate
  10. J. Avouac, R. Degraeve, H. Vergneault, Risk of liver fibrosis induced by Methotrexate and other rheumatoid arthritis medications according to the Fibrosis-4 index
  11. Umberto A., Cristina S., Alessandro M., Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis
  12. Gelfand JM, Wan J, Zhang H, Shin DB, Ogdie A, Syed MN, Egeberg A. Risk of liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis receiving Methotrexate: A population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jun;84(6):1636-1643.
  13. Harriet S Cheng , Marius Rademaker Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography *Psoriasis (Auckl)* 2018 May 9;8:21-29
  14. Jean-Paul Cervoni, Blandine Alby-Lepresle, Delphine Weil, Peng Zhong, François Aubin, Daniel Wendling, Eric Toussirot, Lucine Vuitton, Franck Carbonnel, Raphaële Blondet, Thierry Thévenot, Paul Calès , Elisabeth Monnet , Vincent Di Martino. A pragmatic non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with psoriasis, rheumatoid arthritis or Crohn's disease receiving methotrexate therapy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020 Jan-Jun;44S:100003
  15. Mori S, Arima N, Ito M, Ueki Y, Abe Y, Aoyagi K, Fujiyama S. Incidence, predictive factors and severity of methotrexate-related liver injury in rheumatoid arthritis: a longitudinal cohort study. *Rheumatol Adv Pract.* 2020 Jun 5;4(2)
  16. Lee SW, Park HJ, Kim BK, Han KH, Lee SK, Kim SU, Park YB. Leflunomide increases the risk of silent liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis receiving Methotrexate. *Arthritis Res Ther.* 2012 Oct 29;14(5)

# การศึกษาเปรียบเทียบ Nefopam และ Tramadol ต่อการระงับปวดหลังผ่าตัด ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง: การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

## Comparison of Intravenous Nefopam and Tramadol for Postoperative Analgesia in Patients Receiving Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Controlled Trial

ชมพูนิก เจียมจิตพลชัย, พ.บ., จุฬาลักษณ์ ปิ่นวัฒนะ, พย.บ.

Chompoonik Jiemjitpolchai, M.D., Chulalak Pinwattana, M.N.S.

### Abstract

**Objective:** To compare the effectiveness between nefopam vs. tramadol in reducing post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy surgery at Sawanpracharak Hospital and to compare the incidence rate of side effects from these drugs.

**Method:** This was a prospective randomized controlled trial study. We enrolled patients between the ages of 18 and 65 who had laparoscopic cholecystectomy scheduled at Sawanpracharak Hospital between July 2023 and October 2023. There were seventy patients in total. These patients were split into two groups: thirty-five patients were in the Nefopam group, and thirty-five patients were in the Tramadol group. We compared and evaluated the efficacy of tramadol and nefopam in lowering post-operative pain following laparoscopic cholecystectomy surgery using the Numeric Rating Scale (NRS).

**Results:** The pain score was significantly lower in the Nefopam group than in the Tramadol group. The difference in mean NRS scores between the two groups

was statistically significant at 30 min, three h, six h, 12 h, and 24 h after postoperatively ( $p$ -value<0.05). This study's three most common side effects were nausea/vomiting, dizziness, and dry mouth. The Nefopam group had a statistically significant lower incidence of nausea and vomiting (25.7%) than the Tramadol group, which had a 51.4% incidence ( $p$ -value=0.03). The rest of the side effects in this study showed no statistically significant difference in the incidence of side effects in both groups.

**Conclusion:** Intravenous nefopam (20 mg) provided better post-operative pain relief and reduced the incidence of nausea and vomiting during the first twenty-four hours after laparoscopic cholecystectomy surgery when compared to 50 mg of tramadol.

**Keywords:** Laparoscopic cholecystectomy, post-operative pain, nefopam, tramadol

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการระงับปวดหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องของยา Nefopam และ Tramadol และอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงที่อาจเกี่ยวข้องกับการใช้ยาดังกล่าว ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

**วิธีการศึกษา:** เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมโดยมีการปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (Double-blind randomized controlled trial) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยไทยอายุ 18-65 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2566 ถึง เดือนตุลาคม พ.ศ. 2566 ทั้งหมด 70 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่ม Tramadol จะได้รับยา Tramadol เพื่อควบคุมความปวดหลังผ่าตัด 35 คน และกลุ่ม Nefopam จะได้รับยา Nefopam

วันที่รับ (received) 20 พฤศจิกายน 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 19 ธันวาคม 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 20 ธันวาคม 2566

Published online ahead of print 20 กุมภาพันธ์ 2567

กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์  
Department of Anesthesiology, Sawanpracharak Hospital,  
Nakhonsawan

Corresponding Author: ชมพูนิก เจียมจิตพลชัย

กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: chompoonik.jiem@gmail.com

doi: .....

หลังผ่าตัด 35 คน และเปรียบเทียบประสิทธิผลจากยา 2 กลุ่ม โดยประเมินจากผู้ป่วยบอกคะแนนความปวดด้วยตัวเองโดยใช้ Numeric Rating Scales (NRS)

**ผลการศึกษา:** จากการประเมินความปวดหลังการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง พบว่าคะแนนความปวดขณะพักของกลุ่ม Nefopam ที่เวลา 30 นาที 3 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง 12 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดมีค่าเฉลี่ยต่ำกว่าคะแนนความปวดของกลุ่ม Tramadol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value<0.05) และพบว่าอาการข้างเคียงที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกในทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ และปากแห้ง โดยพบว่ากลุ่ม Nefopam มีอุบัติการณ์คลื่นไส้ อาเจียน ร้อยละ 25.7 ซึ่งต่ำกว่ากลุ่ม Tramadol ซึ่งมีอุบัติการณ์คลื่นไส้ อาเจียน ร้อยละ 51.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.03) ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม

**สรุป:** การให้ Nefopam 20 มิลลิกรัม มีประสิทธิผลสามารถลดระดับความปวด 24 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง และอุบัติการณ์เกิดคลื่นไส้ อาเจียน น้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ Tramadol 50 มิลลิกรัม

**คำสำคัญ:** ผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง, ความปวดหลังผ่าตัด, Nefopam, Tramadol

## บทนำ

การผ่าตัดถุงน้ำดีมี 2 วิธี คือ การผ่าตัดแบบเปิดหน้าท้อง (Open cholecystectomy) และการผ่าตัดโดยใช้กล้อง (Laparoscopic cholecystectomy) ปัจจุบันการผ่าตัดโดยใช้กล้องถือเป็น Gold Standard ในการรักษานิวในถุงน้ำดี<sup>1</sup> และยังถูกใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับถุงน้ำดี เช่น ถุงน้ำดีอักเสบ เนื่องจากถุงน้ำดี ทั้งนี้เนื่องจากการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องมีข้อดี คือ เป็นหัตถการที่มีแผลผ่าตัดขนาดเล็ก ความปวดหลังผ่าตัดน้อย ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลสั้น และการพักฟื้นหลังผ่าตัดเร็ว เมื่อเทียบกับการผ่าตัดแบบเปิดหน้าท้อง<sup>2-8</sup> จากข้อมูลปี พ.ศ.2564-2566 โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์มีการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง 256, 307 และ 336 ราย ตามลำดับ ซึ่งคิดเป็น ร้อยละ 55.17, 58.81 และ 61.76 ของการผ่าตัดถุงน้ำดีทั้งหมดในแต่ละปี โดยมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง

แม้ว่าการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องจะมีความปวดหลังผ่าตัดน้อยกว่าการผ่าตัดแบบเปิดหน้าท้อง แต่ผู้ป่วยหลายรายยังพบความปวดหลังผ่าตัดจนต้องได้รับยาแก้ปวดกลุ่ม Opioids และ Non-opioids ปริมาณมากในการบรรเทาความปวดนี้ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50-70 ที่ได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องมีความปวดหลังผ่าตัดระดับปานกลางถึงรุนแรง<sup>9</sup> การควบคุมความปวดหลังผ่าตัดที่ไม่เพียงพอจะเพิ่มโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ จำกัดการเคลื่อนไหวหลังผ่าตัด เพิ่ม

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolic events) ฟันตัวหลังผ่าตัดซ้ำ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา เป็นต้น<sup>10</sup>

ยาระงับปวดกลุ่ม Opioids ถูกใช้อย่างกว้างขวางเนื่องจากสามารถควบคุมความปวดหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องอย่างมีประสิทธิภาพ แต่มีผลข้างเคียงได้แก่ อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร อาการคัน การกดการหายใจ และเพิ่มระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาล<sup>11</sup> ส่วนยาระงับปวดกลุ่ม Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นยาระงับปวดที่มีประสิทธิภาพเช่นเดียวกัน แต่มีผลข้างเคียงได้แก่ เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ชัดขวางการทำงานของเกล็ดเลือด มีผลต่อการทำงานของไต และอาจทำให้แผลผ่าตัดหายช้าในบางการศึกษา<sup>12</sup>

Tramadol เป็นยาระงับปวดในกลุ่ม Weak opioid มี Onset หลังฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 30-60 นาที ฤทธิ์สูงสุดในการระงับปวด 2-3 ชั่วโมง (Time to peak effect) และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ง่วงซึม และกดการหายใจ<sup>13</sup> แต่กดการหายใจน้อยกว่า Morphine โดยมีการศึกษาพบว่าสามารถควบคุมความปวดหลังการผ่าตัดนิวในถุงน้ำดีโดยใช้กล้องได้ดี และมีผลต่อการคลื่นไส้ อาเจียนไม่ต่างจาก Ketorolac<sup>14</sup>

Nefopam เป็นยาระงับปวดในกลุ่มอนุพันธ์ Benzoxazocine ซึ่งไม่จัดอยู่ในกลุ่ม Opioids และ NSAIDs ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง Serotonin และ Norepinephrine Transporters มีฤทธิ์ Block Voltage Sensitive Sodium Channels (VSSCs) ยับยั้ง Voltage Sensitive Calcium Channels และ Calcium-mediated pathways มี onset หลังฉีดเข้าเส้นเลือดดำ 30-60 นาที ฤทธิ์สูงสุดในการระงับปวด 1-3 ชั่วโมง และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง<sup>15</sup> มีการศึกษาพบว่า Nefopam สามารถช่วยลดคะแนนความปวด และลดปริมาณการใช้ยา Opioids หลังผ่าตัดนิวในถุงน้ำดีโดยใช้กล้องได้<sup>10</sup> ที่ผ่านมามีทั้ง Nefopam และ Tramadol ได้ถูกนำมาศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการระงับปวดหลังการผ่าตัดช่องท้องโดยใช้กล้องในหลายชนิดการผ่าตัด<sup>16</sup> แต่ยังมีการศึกษาปริมาณน้อยสำหรับผู้ป่วยผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ

1. ศึกษาประสิทธิผลในการระงับปวดหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Nefopam และกลุ่ม Tramadol โดยวัดจากคะแนนความปวด (Numeric Rating Scale: NRS) ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
2. ศึกษาอุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงในการระงับปวดหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Nefopam และกลุ่ม Tramadol

## วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองทาง และมีกลุ่มควบคุม (Randomized double blind controlled trial) ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เลขที่เอกสารรับรอง COA.23/2566 และได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย สถานที่ทำการวิจัยคือ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ตั้งแต่ กรกฎาคม-ตุลาคม พ.ศ. 2566

## การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

อ้างอิงจากการศึกษาที่มีความใกล้เคียงกันที่ผ่านมา<sup>16</sup> คือ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการระงับปวดหลังผ่าตัดของยา Nefopam และ Tramadol ในผู้ป่วยผ่าตัดช่องท้อง โดยใช้กล้อง พบว่าค่า NRS ที่ 3 ชั่วโมงของกลุ่ม Nefopam และกลุ่ม Tramadol เท่ากับ 1.67 และ 2.41 ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value<0.05) โดยรายงานค่าความคลาดเคลื่อน (Standard deviation) อยู่ที่ 1.1 จากข้อมูลข้างต้นเมื่อใช้สูตรคำนวณ Parallel Design ใช้ค่าผลต่างที่คาดว่าจะพบ (Effect size) ขนาดของความแตกต่างที่มีความสำคัญทางคลินิก ( $\delta$ ) ของค่า VAS จากการใช้ยา 2 ชนิด ที่ 3 ชั่วโมงเป็น 2.41-1.67 ใช้ค่า Effect size 0.47 กำหนดค่า Type I error เท่ากับ 0.05 และค่า Power เท่ากับ 90% ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 70 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่ม Tramadol 35 ราย และกลุ่ม Nefopam 35 ราย

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครวิจัยเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria) ได้แก่

1. อายุ 18-65 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง
2. ผู้ป่วยที่มี ASA physical status I-III

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครวิจัยออกจากโครงการ (Exclusion criteria) ได้แก่

1. ปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา
2. มีประวัติได้รับยาระงับปวด ยานอนหลับ หรือยาต้านซึมเศร้าภายใน 24 ชั่วโมงก่อนผ่าตัด
3. เสพติดยาในกลุ่ม Opioids สารเสพติดอื่น หรือติดแอลกอฮอล์
4. มีประวัติเมารถง่าย หรือมีประวัติภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังการผ่าตัด
5. มีโรคประจำตัวเป็นโรคลมชัก ต้อหิน หรือมีโรคทางจิตเวช
6. มีประวัติแพ้ยาหรือมีข้อห้ามในการใช้ยาที่ใช้ในการศึกษา
7. หลงตั้งครุฑ หรือกำลังให้นมบุตร
8. มีประวัติได้รับยาที่เพิ่มระดับ Serotonin เช่น Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs), Serotonin Norepinephrine

Reuptake Inhibitors (SNRIs), Tricyclics Antidepressants (TCAs) เป็นต้น

เกณฑ์ให้อาสาสมัครวิจัยเลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria for participant) ได้แก่

1. พบผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงหลังได้รับยา
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถตัดสินใจถอนตัวได้อย่างอิสระในทุกขั้นตอนของการวิจัย และไม่มีผลต่อการรักษา

ก่อนระงับความรู้สึกผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจเย็บและประเมินอาการโดยวิสัญญีพยาบาล ผู้ป่วยจะได้รับการอธิบายขั้นตอนการระงับความรู้สึก การปฏิบัติตัว และอาการข้างเคียงที่อาจพบได้หลังการระงับความรู้สึก รวมทั้งจะได้รับการอธิบายเรื่องการประเมินระดับความปวด (Pain score) ด้วยวิธี Numeric Rating Scale (NRS) และให้ผู้ป่วยทดลองประเมินระดับความเจ็บปวด

วันผ่าตัดผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย โดยนำสลบด้วยยา Propofol 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ใส่ท่อช่วยหายใจด้วย Succinylchloride 1.5-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม รักษาระดับความลึกของการสลบด้วยยาดมสลบชนิดไอระเหย Sevoflurane จนกระทั่งความเข้มข้นของยาอยู่ที่ ร้อยละ 1-2 เปิด Oxygen 1 ลิตรต่อนาที เปิด Nitrous oxide 1 ลิตรต่อนาที ใช้ยาคลายกล้ามเนื้อ Cisatracurium 0.15-0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ให้ยาเพิ่ม 2 มิลลิกรัมทุก 30 นาที ยาระงับปวด Fentanyl 2 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม และยาแก้คลื่นไส้อาเจียน Ondansetron 8 มิลลิกรัม ในระยะฟื้นจากยาสลบผู้ป่วยจะได้รับ Neostigmine 2.5 มิลลิกรัม และ Atropine 1.2 มิลลิกรัม เมื่อผู้ป่วยตื่นดีจึงถอดท่อหายใจ ระหว่างการระงับความรู้สึกผู้ป่วยจะได้รับการเฝ้าระวัง ตามมาตรฐาน ได้แก่ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ความดันโลหิต ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด ค่าความเข้มข้นของคาร์บอนไดออกไซด์ ออกซิเจน และ Sevoflurane ในลมหายใจเข้าและออก หลังเสร็จผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับการดูแลที่ห้องพักฟื้นตามมาตรฐานการบริการทางวิสัญญีก่อนส่งกลับหอผู้ป่วย

ทำการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์ ได้แก่ กลุ่มที่ 1 กลุ่ม Tramadol (Tramadol group) ผู้ป่วยจะได้รับการฉีด Tramadol 50 มิลลิกรัมเจือจางกับ 0.9% NaCl เป็น 100 มิลลิลิตร ให้ต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำด้วยอัตราเร็วคงที่นาน 60 นาที

กลุ่มที่ 2 กลุ่ม Nefopam (Nefopam group) ผู้ป่วยจะได้รับการฉีด Nefopam 20 มิลลิกรัมเจือจางกับ 0.9% NaCl เป็น 100 มิลลิลิตร ให้ต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำด้วยอัตราเร็วคงที่นาน 60 นาที

วิสัญญีแพทย์จะเป็นผู้เตรียมและให้ยาวิจัยตามข้อมูลในช่องที่บรรจุชื่อยา ให้ยาทั้งหมด 3 ครั้ง ได้แก่ 1 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัดเสร็จ หลังการผ่าตัด 6 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมง วิสัญญีพยาบาลที่เป็นผู้บันทึกข้อมูลจะไม่ทราบชนิดของยา ผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย (BMI) และ ASA Physical Status ระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด บันทึกคะแนนความปวดขณะพักโดยใช้ Numeric Rating Scale (NRS) 0-10 คะแนน ที่ระยะเวลา 30 นาที 3 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง 12 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด โดยที่คะแนน 0 หมายถึง ไม่ปวด (No pain) คะแนน 1-3 หมายถึง ปวดระดับเล็กน้อย (Mild pain) คะแนน 4-6 หมายถึง ปวดระดับปานกลาง (Moderate pain) คะแนน 7-10 หมายถึง ปวดระดับรุนแรง (Severe pain) ผู้ป่วยที่ให้คะแนนมากกว่า 4 จะได้รับยาแก้ปวดเสริมด้วย Ketorolac 30 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง เฉพาะมีอาการปวด และทำการบันทึกเวลาที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเสริม ก่อนและหลังให้ยาหมดทุกครั้งผู้ป่วยจะได้รับการวัดและบันทึกข้อมูลสัญญาณชีพ ได้แก่ ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และอัตราการหายใจ บันทึกอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง หลังการผ่าตัด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ปากแห้ง คันตามร่างกาย ผื่นผิวหนัง เหงื่อออกมาก ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะความดันโลหิตต่ำ และภาวะหัวใจเต้นเร็ว

#### ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป (Demographic profile)

ข้อมูล	Tramadol group (n=35) mean±SD/n(%)	Nefopam group (n=35) mean±SD/n(%)	p-value
อายุ (ปี)	47.5±13.5	45.5±13.5	0.58
เพศ:			0.60
หญิง	24(68.8)	26(74.3)	-
ชาย	11(31.4)	9(25.7)	-
BMI (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	25.6±3.8	25.6±3.6	0.99
ASA physical status:			0.18
I	7(20.0)	12(34.3)	-
II	28(80.0)	23(65.7)	-
Operation time	68.6±18.9	71.6±20.9	0.27

\*SD - standard deviation; n - numbers; BMI - body mass index; ASA - American Association of Anesthesiologist

การประเมินความปวดหลังการผ่าตัดถูกน้ำดีโดยใช้กล้องที่เวลา 30 นาที 3 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง 12 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัด คะแนนความปวดเฉลี่ยขณะพักของกลุ่ม Nefopam มีค่า 1.9±1.1, 2.4±1.3, 2.5±1.2, 2.3±1.0 และ 2.0±1.1

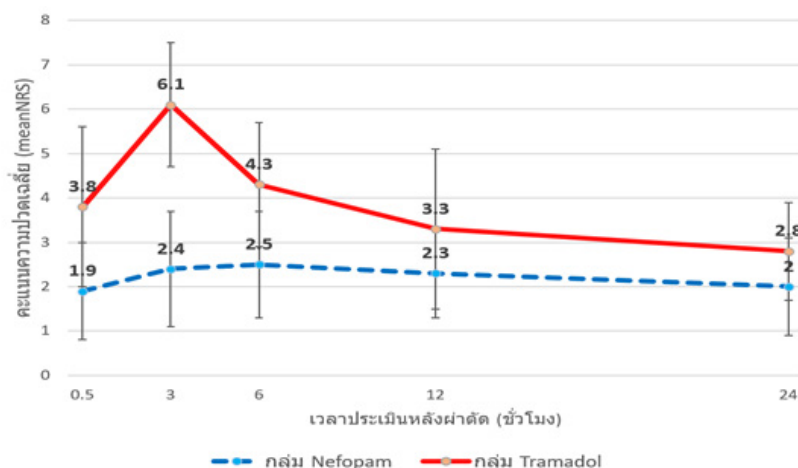
#### การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการศึกษา ส่วนที่เป็นข้อมูลไม่ต่อเนื่อง (Categorical variables) ใช้ Absolute Numbers, Percent การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test การวิเคราะห์ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ใช้สถิติ Student's t-test หรือ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation, S.D.) หรือค่ามัธยฐาน (Median) และ Interquartile Range ขึ้นอยู่กับลักษณะการกระจายตัวของข้อมูล โดยค่า Confidence Interval 95% และ Statistics Significant ที่ p-value น้อยกว่า 0.05 คำนวณโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ

#### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาวิจัยจำนวนทั้งหมด 70 คน ไม่พบกลุ่มตัวอย่างออกจากงานวิจัย แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม Tramadol จำนวน 35 คน และกลุ่ม Nefopam จำนวน 35 คน ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย (BMI) ASA physical status และระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1

ตามลำดับ โดยพบว่าคะแนนต่ำกว่าความปวดเฉลี่ยขณะพักของกลุ่ม Tramadol ซึ่งมีค่า 3.8±1.8, 6.1±1.4, 4.3±1.4, 3.3±1.8 และ 2.8±1.1 ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.01) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงคะแนนความปวดเฉลี่ย (NRS) ที่ช่วงเวลาต่าง ๆ หลังการผ่าตัด

จำนวนผู้ป่วยเฉลี่ยกลุ่ม Tramadol ที่ต้องได้รับยา Ketorolac 30 มิลลิกรัม เสริมที่เวลา 30 นาที 3 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมงหลังผ่าตัด พบร้อยละ 37.1, 97.1, 45.7 และ 28.6 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่ม Nefopam จำนวนผู้ป่วยเฉลี่ยได้รับยาเสริมมีเฉพาะที่เวลา 3 ชั่วโมงหลังผ่าตัดเท่านั้น พบ

ร้อยละ 5.7 ซึ่งน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value<0.01) ในขณะที่เวลา 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัดจำนวนผู้ป่วยเฉลี่ยมีเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม Tramadol ที่ต้องได้รับยาเสริม ร้อยละ 5.7 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม Nefopam ( $p$ -value=0.15) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ที่ได้รับยาแก้ปวดเสริมจากยารวิจัย (NRS>4)

ช่วงเวลาหลังผ่าตัด	Tramadol group (n=35) n(%)	Nefopam group (n=35) n(%)	p-value
30 นาที	13(37.1)	0	<0.01**
3 ชั่วโมง	34(97.1)	2(5.7)	<0.01**
6 ชั่วโมง	16(45.7)	0	<0.01**
12 ชั่วโมง	10(28.6)	0	<0.01**
24 ชั่วโมง	2(5.7)	0	0.15

\*n - numbers; \*\* p-value < 0.05

สัญญาณชีพได้แก่ ความดันโลหิตเฉลี่ย อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย และอัตราการหายใจเฉลี่ย ทั้งก่อนและหลังให้การ

ให้ยารวิจัยทั้ง 3 ช่วงเวลา ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สัญญาณชีพก่อนและหลังให้ยารวิจัย

สัญญาณชีพจร	Tramadol group (n=35) mean±SD	Nefopam group (n=35) mean±SD	p-value
<b>ก่อนให้ยา</b>			
ความดันซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	131.4±17.3	129.8±17.3	0.70
ความดันไดแอสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	83.3±11.5	79.3±12.7	0.17
อัตราการเต้นหัวใจ (ครั้งต่อนาที)	72.1±11.3	76.8±13.6	0.12
อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)	15.6±9.8	13.9±2.5	0.33
<b>หลังให้ยา</b>			
ความดันซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	122.7±13.5	119.8±7.4	0.26

ตารางที่ 3 สัญญาณชีพก่อนและหลังให้ยาวิจัย (ต่อ)

สัญญาณชีพ	Tramadol group (n=35) mean±SD	Nefopam group (n=35) mean±SD	p-value
ความดันโลหิต (มิลลิเมตรปรอท)	73.1±11.0	71.5±6.2	0.46
อัตราการเต้นหัวใจ (ครั้งต่อนาที)	71.8±6.4	70.5±9.2	0.51
อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)	16.9±1.3	16.9±1.1	0.85

\*SD - standard deviation; n - numbers

อาการข้างเคียงที่อาจเกี่ยวข้องกับยาวิจัยที่พบในการศึกษาครั้งนี้พบว่า อาการคลื่นไส้ อาเจียน กลุ่ม Nefopam พบอุบัติการณ์ 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.7 ต่ำกว่ากลุ่ม Tramadol ซึ่งพบอุบัติการณ์ 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.03) อาการเวียนศีรษะ ปากแห้ง ปวดศีรษะ

พบอุบัติการณ์รองลงมา แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม ในขณะที่ Hypertension กลุ่ม Nefopam พบอุบัติการณ์ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.6 แต่ไม่พบอุบัติการณ์ในกลุ่ม Tramadol อย่างไรก็ตามทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 อาการข้างเคียงที่อาจเกี่ยวข้องกับยาวิจัย

อาการข้างเคียง	Tramadol group (n=35) n(%)	Nefopam group (n=35) n(%)	p-value
ไม่มี	9(25.7)	14(40.0)	0.20
คลื่นไส้ อาเจียน	18(51.4)	9(25.7)	0.03**
ปวดศีรษะ	3(8.6)	1(2.9)	0.30
เวียนศีรษะ	11(31.4)	8(22.9)	0.42
ปากแห้ง	7(20.0)	12(34.3)	0.18
คันตามร่างกาย	0	0	-
ผื่นผิวหนัง	0	1(2.9)	0.31
เหงื่อออกมาก	0	0	-
ภาวะความดันโลหิตสูง	0	3(8.6)	0.08
ภาวะความดันโลหิตต่ำ	0	0	-
ภาวะหัวใจเต้นเร็ว	0	0	-

n - numbers; \*\*  $p$ -value < 0.05

## วิจารณ์

Nefopam เป็นยาระงับปวดระดับปานกลาง ใช้รักษาอาการปวดเฉียบพลันและอาการปวดหลังผ่าตัด จากการศึกษานี้พบว่า ที่เวลา 30 นาที หลังการผ่าตัดขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในห้องพักฟื้น ทั้งผู้ป่วยกลุ่ม Nefopam และกลุ่ม Tramadol มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดเล็กน้อย สาเหตุอาจเกิดจากยาระงับปวด Fentanyl ที่ให้ในระหว่างผ่าตัดยังมีฤทธิ์เหลืออยู่ และการให้ยาระงับปวดเป็นแบบ Pre-emptive analgesia คือ เริ่มบริหารยา เพื่อให้ออกฤทธิ์ระงับปวดก่อนมีการบาดเจ็บหรือก่อนมีอาการปวดเกิดขึ้น ซึ่งสามารถลดความรุนแรงและระยะเวลาของความปวดลง ซึ่งต่างจากการศึกษาที่ให้ยาระงับปวดหลังผ่าตัดที่ต้องรอยาออกฤทธิ์ 15-20 นาที ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับ

ยาเสริมปริมาณมาก

ที่เวลา 3 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่ม Tramadol มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดปานกลาง ในขณะที่กลุ่ม Nefopam มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดเล็กน้อย ซึ่งเป็นเวลาที่มึนคะแนนความปวดเฉลี่ยสูงสุดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มตลอด 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด สาเหตุอาจเกิดจากยาระงับปวด Fentanyl ที่ให้ในระหว่างผ่าตัดหมดฤทธิ์ และยาระงับปวดทั้ง Tramadol และ Nefopam ที่ให้ก่อนการผ่าตัดเสร็จเริ่มหมดฤทธิ์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า กลุ่ม Nefopam มีคะแนนความปวดเฉลี่ยหลังผ่าตัดต่ำกว่ากลุ่ม Tramadol ในผู้ป่วยผ่าตัดหน้าท้องโดยใช้กล้อง (Laparoscopic abdominal surgeries)<sup>16</sup>



ที่เวลา 6 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่ม Tramadol มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดปานกลาง ในขณะที่กลุ่ม Nefopam มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดเล็กน้อย แม้ว่าจะเป็นช่วงเวลาที่ให้ยาระงับปวดหลังผ่าตัดก็ตาม สาเหตุอาจเกิดจากผู้ป่วยเริ่มมีการเคลื่อนไหว ลุกจากเตียง (Ambulation) และยา Tramadol มีฤทธิ์สูงสุดในการระงับปวด 2-3 ชั่วโมงหลังจากให้ยา ซึ่งนานกว่ายา Nefopam ที่มีฤทธิ์สูงสุดในการระงับปวด 1-3 ชั่วโมง

ที่เวลา 12 และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีคะแนนความปวดเฉลี่ยลดลงอยู่ที่ระดับปวดเล็กน้อย สาเหตุอาจเกิดจากการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องเป็นการผ่าตัดแบบแผลเล็ก (Minimal invasive surgery) เป็นการผ่าตัดที่ฟื้นตัวได้ไว โดยเมื่อระยะเวลาผ่านไปนานขึ้นอาการปวดจะลดลง สอดคล้องกับการศึกษาการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องที่ประสบความสำเร็จในการผ่าตัดแบบวันเดียวกลับ (ODS) สามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ใน 24 ชั่วโมง ในกรณีหลังผ่าตัดถ้าผู้ป่วยยังมีการปวดมาก นานเกิน 24 ชม. ควรพิจารณาว่าความปวดนั้นอาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดมากกว่าประสิทธิภาพของยาในการรักษา<sup>17</sup>

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ Ketorolac เสริมพบมากในผู้ป่วยกลุ่ม Tramadol group ที่เวลา 3 และ 6 ชั่วโมงหลังผ่าตัด เป็นไปตามคะแนนความปวดเฉลี่ย ที่พบสูงสุดในกลุ่มและช่วงเวลานี้ ในขณะที่กลุ่ม Nefopam มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดเล็กน้อยตลอด 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด เนื่องจากการศึกษานี้ใช้วิธีให้ยาแก่ปวดตามเวลา (Around the clock) ซึ่งมีข้อดี คือได้รับยาต่อเนื่อง และระดับยาจะไม่ต่ำกว่าระดับรักษา และควบคุมความปวดได้ดีกว่าการให้ยาแบบเฉพาะเมื่อต้องการ (Pro re nanta) จึงพบผู้ป่วยเพียง 2 ราย ที่ต้องได้รับยาแก้ปวดเสริม (Breakthrough pain) มีการศึกษาพบว่า Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) เป็นยาที่ช่วยลดการบวมและการอักเสบรอบแผลผ่าตัดจึงเสริมฤทธิ์การระงับปวดได้ดี การให้ Strong Opioid หลังการผ่าตัด Laparoscopic จะสัมพันธ์กับระยะฟื้นตัวที่นานขึ้น และ พบอุบัติการณ์คลื่นไส้อาเจียนมากจึงควรหลีกเลี่ยง<sup>17</sup>

ในการศึกษานี้อาการคลื่นไส้อาเจียน พบได้ทั้ง 2 กลุ่ม เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด ได้แก่ จากตัวผู้ป่วยเอง จากการผ่าตัดโดยวิธีใช้กล้องจากการใช้ยา Opioid แก๊ส Nitrous oxide ยา Neostigmine ระหว่างการผ่าตัด<sup>18</sup> และจากความปวดหลังผ่าตัด พบว่ากลุ่ม Tramadol มีอุบัติการณ์มากกว่ากลุ่ม Nefopam เนื่องจากการรายงานผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารที่เกิดจากยา Tramadol พบคลื่นไส้ ร้อยละ 10-20 และ อาเจียน ร้อยละ 3-9<sup>19</sup>

การศึกษานี้พบ Hypertension ในกลุ่ม Nefopam แต่ไม่มีอาการรุนแรงและตรวจพบที่ห้องพักรักษา เนื่องจากมีไข้ ระวังตามมาตรฐาน แต่ไม่พบที่หอผู้ป่วยเนื่องจากไม่ได้ตรวจวัดความดันแบบต่อเนื่อง คล้ายกับการศึกษาที่พบ Tachycardia ระหว่างอยู่ห้องพักรักษา<sup>20</sup> สาเหตุอาจเกิดจากโรคประจำตัวของผู้ป่วย เนื่องจากยา Nefopam จะมีโอกาสเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง ปากแห้ง เหงื่อออกมากผิดปกติ แต่อาการจะลดลงถ้าให้ยาด้วยอัตราเร็วคงที่นาน 45-60 นาที จากการศึกษานี้ พบอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย เนื่องจากมีการควบคุมอัตราการให้ยานาน 60 นาทีอย่างเคร่งครัด โดยให้ผ่านทางเครื่องควบคุมให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ (Infusion pump)

### ข้อจำกัด

การศึกษานี้คือ ไม่ได้ลงรายละเอียดของโรคประจำตัวผู้ป่วย แต่ดูตาม ASA physical status ไม่ได้มีการเก็บข้อมูลระยะเวลาที่ใช้รักษาตัวในโรงพยาบาลไว้จึงไม่สามารถเปรียบเทียบผลลัพธ์ในส่วนนี้ได้ อีกทั้งทำการศึกษาที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์เพียงแห่งเดียว (Single center) อาจมีบริบทต่างจากโรงพยาบาลอื่น

### สรุป

การให้ Nefopam 20 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพสามารถลดระดับความปวด 24 ชั่วโมง แรกหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องและอุบัติการณ์การเกิด คลื่นไส้อาเจียนน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ Tramadol 50 มิลลิกรัม

### ข้อเสนอแนะ

ปัจจุบันมีการพัฒนาระบบบริการการผ่าตัดแบบวันเดียวกลับ (ODS) และการผ่าตัดแบบแผลเล็ก (Minimal invasive surgery) สามารถดำเนินการครอบคลุมโรคเพิ่มมากขึ้น โดยที่ความปวด และอาการคลื่นไส้อาเจียน เป็นปัจจัยหลักที่ทำให้ผู้ป่วยกลับบ้านช้าลง ดังนั้นในอนาคตจึงควรมีการศึกษาการระงับปวดด้วยวิธีผสมผสาน (Multimodal analgesia) เช่น การให้เทคนิคระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน การฉีดยาชาที่แผลผ่าตัด และการใช้ยาแก้ปวดอย่างน้อยสองตัว 2 ชนิด ขึ้นไป ในผู้ป่วยทุกราย เพื่อประสิทธิผลในการระงับปวดที่ดีขึ้นและอาการข้างเคียงที่ลดลง นอกจากนี้การเก็บข้อมูลลักษณะความปวดเพิ่ม อาจช่วยจำแนกประเภทความปวดจากการผ่าตัดถุงน้ำดีที่มีทั้งความปวดแบบ Somatic และ Visceral ซึ่งตอบสนองต่อยาระงับปวดต่างกันสำหรับการศึกษาในอนาคตได้

## กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลสุพรรณบุรีประจำรพช. และผู้วิจัยขอขอบคุณ ศัลยแพทย์ทั่วไป วิทยาลัยแพทย์ วิทยาลัยพยาบาลพยาบาลประจำหอผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีส่วนเกี่ยวข้องของทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

- Edward ND, Barclay K, Catling SJ, et al. Day care laparoscopy: A survey of post-operative pain and assessment of the value of diclofenac. *Anaesthesia* 1991;46:1077-80.
- Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, et al. Laparoscopic cholecystectomy. The new 'gold standard'? *Arch Surg* 1992;127:917.
- Schirmer BD, Edge SB, Dix J, et al. Laparoscopic cholecystectomy. Treatment of choice for symptomatic cholelithiasis. *Ann Surg* 1991;213:665.
- Wiesen SM, Unger SW, Barkin JS, et al. Laparoscopic cholecystectomy: the procedure of choice for acute cholecystitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:334.
- Wilson RG, Macintyre IM, Nixon SJ, et al. Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis. *BMJ* 1992;305:394.
- Rattner DW, Ferguson C, Warshaw AL. Factors associated with successful laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg* 1993;217:233.
- Johansson M, Thune A, Nelvin L, et al. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg* 2005;92:44.
- Yamashita Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:91.
- Zhao T, Shen Z, Sheng S. The efficacy and safety of nefopam for pain relief during laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0089.
- TobiasJD. Pain management following laparoscopy: Can we do better? *Saudi J Anaesth* 2013;7:3-4.
- Redan JA, Wells T, Reeder S, et al. Reducing opioid adverse events: A safe way to improve outcomes. *Surg Technol Int* 2016;28:101-9.
- Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 2015;8:105-18.
- Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Greenwood Village, Colorado: Truven Health Analytics; Vol. 167.
- Putland AJ, McCluskey A. The analgesic efficacy of tramadol versus ketorolac in day-case laparoscopic sterilisation. *Anaesthesia* 1999;54:382-5.
- Philippe G, Marcel C, Marc V. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016 Jan;43(1):3-12.
- Swarnkar YK, Gupta R, Arora AM, et al. Comparison of Intravenous Nefopam and Tramadol for Post-operative Analgesia in Adult Patients Scheduled for Laparoscopic Abdominal Surgeries under General Anesthesia: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *Indian Anaesth Forum* 2022;23:25-30.
- Sudsayam M, Aumjit W, Somboon T, et al. Perioperative Pain Management for One Day Surgery (ODS) and Minimally Invasive Surgery (MIS) by the Royal College of Anesthesiologists of Thailand. *Thai J Anesthesiol* 2021;47(4):395-407.
- Malinee W. Post-operative Nausea and Vomiting: An Update. *Srinagarind Med J* 2000;15(4):282-6.
- Palaian S, Mishra P, Chhetri AK, et al. Vomiting due to tramadol: a short report from the regional pharmacovigilance center, Western Nepal. *J Clin of Diagn Res.* 2008;2(1):709-711.
- Phakaporn C, Pityaporn C, Petcharat T. Analgesia after Administration of One or Two Dose of Nefopam for Appendectomy: a Randomized Controlled Trial. *Thai J Anesthesiol* 2019;45(1):27-33.

# ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับ การรักษาด้วยยาเมโธเทรกเซทระยะยาว ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

## Risk of Advanced Liver Fibrosis Associated with Long-term Methotrexate Therapy in Psoriatic Patients at Sawanpracharak hospital.

รัตติกกร ถึงสุข, พ.บ.

Rattikorn Thungsuk, M.D.,M.Sc

### Abstract

**Background:** Methotrexate-associated liver fibrosis is a well-established concern. Nonetheless, several studies stated that methotrexate is not the main culprit of liver fibrosis, but other risk factors including comorbid diseases such as diabetes, hypertension, and hyperlipidemia were identified as potential contributors. Nowadays transient elastography (TE) is becoming widely used since it is non-invasive, repeatable, and affordable. This study aimed to provide the association between advanced liver fibrosis evaluated by TE and previously mentioned risk factors in psoriatic patients with long-term methotrexate therapy for more than 6 months.

**Methods:** A single-center cross-sectional study was conducted between January 2020 to December 2022 at Sawanpracharak Hospital, Thailand. There were 272 psoriatic patients receiving methotrexate during this period. The patient characteristics and risk factors were analyzed. Advance-stage liver fibrosis was defined by TE  $\geq$  7.9 kPa.

**Results:** A total of 272 patients were included, out of which 59 patients exhibited advanced liver fibrosis. Within this group, there was a significant of having a Body Mass Index (BMI)  $\geq$  30 (44.1% vs. 14.6%,  $p$ -value

$<0.01$ ), hypertension (59.3% vs. 23.9%,  $p$ -value $<0.01$ ), hyperlipidemia (40.7% vs. 23.5%,  $p$ -value $<0.01$ ), diabetes mellitus (32.2% vs. 9.4%,  $p$ -value $<0.01$ ). However, factors such as the cumulative dose and duration of methotrexate use, gender, viral hepatitis infection, and alcohol consumption did not show a significant association with advanced liver fibrosis. According to multivariable analysis, BMI  $\geq$  30, hypertension, and diabetes mellitus were significant risk factors (Adjusted OR = 5.51, 3.32, and 3.02 respectively,  $p$ -value $<0.01$ )

**Conclusion:** In this study, the cumulative dose and duration of methotrexate use were not significantly associated with advanced liver fibrosis in psoriasis patients. However other risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, and morbid obesity played a major role in causing advanced liver fibrosis in this group. Transient elastography is recommended before methotrexate therapy, especially among patients with hypertension, diabetes mellitus, and BMI  $\geq$  30. However, larger participant studies may required to confirm our results.

**Keywords:** advanced liver fibrosis, methotrexate, psoriasis, transient elastography

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** เป็นที่ทราบกันดีว่ายามีโธเทรกเซท (Methotrexate) มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับ อย่างไรก็ตาม บางการศึกษาพบว่ายาเมโธเทรกเซท อาจไม่ใช่ปัจจัยหลักของการเกิดพังผืดตับในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ โดยเฉพาะโรคประจำตัวของผู้ป่วย ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง ที่ส่งผลให้เกิดภาวะพังผืดในตับ ในปัจจุบันเราสามารถตรวจพังผืดตับ ด้วยวิธี Transient Elastography (TE) ซึ่งเป็นการตรวจแบบใหม่ สะดวกปลอดภัย ทำซ้ำได้ ในราคาที่เหมาะสม และมีความแม่นยำสูง การศึกษา

วันที่รับ (received) 1 มกราคม 2567

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 13 มีนาคม 2567

วันที่ตอบรับ (accepted) 19 มีนาคม 2567

Published online ahead of print 25 มีนาคม 2567

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์  
Department of Medicine, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: รัตติกกร ถึงสุข

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: rchanatri@hotmail.com

doi: .....

จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของพังผืดในตับ ระยะเวลาของโรคที่เกิดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโธเทรกเซท

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบตัดขวางดำเนินการ ระหว่างเดือนมกราคม 2563 ถึงเดือนธันวาคม 2565 ที่โรงพยาบาล สวรรค์ประชารักษ์ ขณะทำการศึกษามีผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับ การรักษาด้วยยาเมโธเทรกเซทระยะยาวมากกว่า 6 เดือนทั้งสิ้น 272 ราย โดยวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะผู้ป่วยและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง และกำหนดค่า TE  $\geq 7.9$  kPa. เป็นภาวะพังผืดในตับระยะรุนแรง

**ผลการศึกษา:** จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 272 ราย โดยผู้ป่วย 59 ราย มีภาวะพังผืดในตับระยะรุนแรง พบว่าปัจจัยดังต่อไปนี้ ได้แก่ ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป (ร้อยละ 44.1 เทียบกับ ร้อยละ 14.6,  $p$ -value < 0.01) ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 59.3 เทียบกับ ร้อยละ 23.9,  $p$ -value < 0.01) ไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 40.7 เทียบกับ ร้อยละ 23.5,  $p$ -value < 0.01) และโรคเบาหวาน (ร้อยละ 32.2 เทียบกับ ร้อยละ 9.4,  $p$ -value < 0.01) สัมพันธ์กับ กลุ่มที่มีพังผืดในตับระยะรุนแรง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีพังผืดในตับระยะรุนแรง อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ได้แก่ ขนาดยาสะสม และระยะเวลาของการใช้ยาเมโธเทรกเซท เพศ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีรวมถึงการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ กลับไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง และจากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร พบว่าดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป ความดันโลหิตสูง และเบาหวาน เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญ (Adjusted OR = 5.51, 3.32 และ 3.02 ตามลำดับ,  $p$ -value < 0.01)

**สรุป:** ในการศึกษาครั้งนี้ ขนาดยาสะสม และระยะเวลาของการใช้ยาเมโธเทรกเซท ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และโรคอ้วน มีบทบาทสำคัญในการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยแนะนำให้ตรวจพังผืดในตับด้วยวิธี Transient Elastography ก่อนการรักษาด้วยยาเมโธเทรกเซท (Methotrexate) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และโรคอ้วนที่มีค่าดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป อย่างไรก็ตามอาจต้องการศึกษาที่มีประชากรมากกว่าเพื่อยืนยันผลการศึกษา

**คำสำคัญ:** พังผืดในตับ, ยาเมโธเทรกเซท, โรคสะเก็ดเงิน, วัดความยืดหยุ่นของตับ

## บทนำ

โรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของผิวหนังที่มีผลกระทบโดยตรงต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ปัจจุบัน

ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุการเกิดโรค ทราบเพียงว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน และปัจจัยภายนอก กระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังเร็วผิดปกติ<sup>1</sup> ความชุกของโรคสะเก็ดเงินพบได้ประมาณร้อยละ 1-2 ของประชากร<sup>2</sup> เกิดได้ทุกวัยทั้งเพศชายและหญิง อาจพบมีความผิดปกติของข้อร่วมด้วย ทั้งข้อขนาดเล็กและข้อขนาดใหญ่ แบบข้อเดียวหรือหลายข้อก็ได้ ซึ่งหากปล่อยทิ้งไว้เรื้อรังจะส่งผลให้เกิดข้อผิดรูป การรักษาหลายอย่างขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของโรค ตั้งแต่ยาทาภายนอก ยาชนิดรับประทาน จนถึงการใช้ยาฉีดชีวโมเลกุล<sup>3, 4</sup>

เมโธเทรกเซท (Methotrexate) เป็นยาต้านรูมาติกชนิดปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (Disease modifying anti-rheumatic drug ;DMARDs) ที่ปัจจุบันมีการนำมาใช้ในการรักษาหลายโรค ทั้งโรคมะเร็ง และโรคทางออโตอิมมูน (Autoimmune) เช่น โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (Inflammatory bowel disease) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์<sup>5, 6</sup> และโรคสะเก็ดเงิน เป็นต้น ซึ่ง American College of Rheumatology (ACR) และ European League against Rheumatism (EULAR)<sup>7</sup> มีคำแนะนำเรื่องการใช้ยาเมโธเทรกเซทเพื่อรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วย แม้ที่ผ่านมาจะมีการใช้ยาเมโธเทรกเซทมานานมากกว่า 50 ปี ข้อกังวลเรื่องผลข้างเคียงของยา เช่น ภาวะปอดอักเสบ ภาวะไขมันในตับ รวมถึงภาวะพังผืดในตับ<sup>8</sup> ยังคงเป็นปัญหาในเวชปฏิบัติ พบรายงานว่าการใช้ยาเมโธเทรกเซท ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน และมีปริมาณสะสมสูง โดยเฉพาะปริมาณยาสะสมตั้งแต่ 1,300-5,300 มิลลิกรัม สัมพันธ์กับอาการของโรคตับที่แย่งลง (Progressive disease) ร้อยละ 33 อีกทั้งผลข้างเคียงระยะยาว (Long-term side effects) ทำให้เกิดภาวะพังผืดในตับ ร้อยละ 5<sup>9</sup> ซึ่งการเกิดพังผืดในตับ ไม่มีความสัมพันธ์กับค่าเอนไซม์ตับที่ผิดปกติ (Liver enzyme levels) หรือผลการตรวจอัลตราซาวด์ (Ultrasound) อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่าปัจจัยเรื่องการใช้ยาเมโธเทรกเซทเพียงอย่างเดียว ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับ<sup>10</sup>

ปัจจุบันมีคำแนะนำให้ตรวจติดตามการเกิดพังผืดในตับ ภายหลังการใช้ยาเมโธเทรกเซทเป็นระยะๆ ซึ่งการตรวจภาวะพังผืดในตับมีหลายวิธี ได้แก่ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจด้วยเครื่อง Fibroscan® จนถึงการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ (Liver biopsy) โดยวิธีที่เป็นมาตรฐานคือ การตรวจด้วยเครื่อง Fibroscan® และการตรวจชิ้นเนื้อตับ อย่างไรก็ตาม การตรวจชิ้นเนื้อตับเป็นวิธีการตรวจชนิดรุกราน (Invasive procedure) และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการทำหัตถการได้ในขณะที่การตรวจด้วยเครื่อง Fibroscan® เป็นวิธีการตรวจที่มีความปลอดภัย มีความแม่นยำสูง จึงเป็นที่ยอมรับในวงกว้าง<sup>11</sup> โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์เป็นโรงพยาบาลศูนย์แห่งเดียวในเขตสุขภาพที่ 3 ที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วย

โรคสะเก็ดเงิน ทำให้มีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาเป็นจำนวนมาก และมีการใช้ยาเมโทเทรกเซทเพิ่มมากขึ้น อีกทั้งยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพังผืดในเนื้อตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทในระยะยาว จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ในกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทในระยะยาว
2. เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ในกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทในระยะยาว

### วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (Cross-sectional study) ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในคลินิกโรคข้อ และคลินิกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทระยะยาว ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป และได้รับการตรวจพังผืดในตับ ระหว่างเดือน มกราคม 2563-ธันวาคม 2565 โดย การศึกษานี้ได้ ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในคนของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์เลขที่ COA. 1/2566

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา (Inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซท ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป และได้รับการตรวจพังผืดในตับด้วยเครื่อง Fibroscan®

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) คือ 1. ผู้ป่วยมีโรคตับแข็งอยู่เดิม 2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถตรวจพังผืดในเนื้อตับได้ 3. ผู้ป่วยมีภาวะท้องมาน (Ascites) 4. ผู้ป่วย ตั้งครรภ์ 5. ผู้ป่วยที่ได้รับยา Amiodarone, Tamoxifen

ตัวแปรที่ศึกษาได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท (Methotrexate) รวมทั้ง ปริมาณยาสะสม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าการทำงานของตับ (Liver function test) และ เกร็ดเลือดรวมถึง การวัดความยืดหยุ่นของตับ (Transient Elastography: TE มีหน่วยเป็น กิโลปาสคาล: kPa) ด้วยเครื่อง Fibroscan® (Echosens, Paris, France) โดยพยาบาลที่ผ่านการรับรอง ซึ่ง จะทำการตรวจวัดทั้งหมด 10 ครั้ง และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (Interquartile range) น้อยกว่า 30

นิยามค่าความยืดหยุ่นของตับ Transient Elastography (TE)  $\geq 7$  kPa คือ เริ่มมีพังผืดในตับ และ TE  $\geq 7.9$  kPa มีพังผืดในตับระยะรุนแรง (Advanced liver fibrosis) และ TE  $\geq 14$  kPa ถือว่ามีตับแข็ง (Liver cirrhosis) โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ

Atallah จากการตรวจชิ้นเนื้อพังผืดตับในคนไข้โรคตับคั่งไขมัน<sup>10</sup>

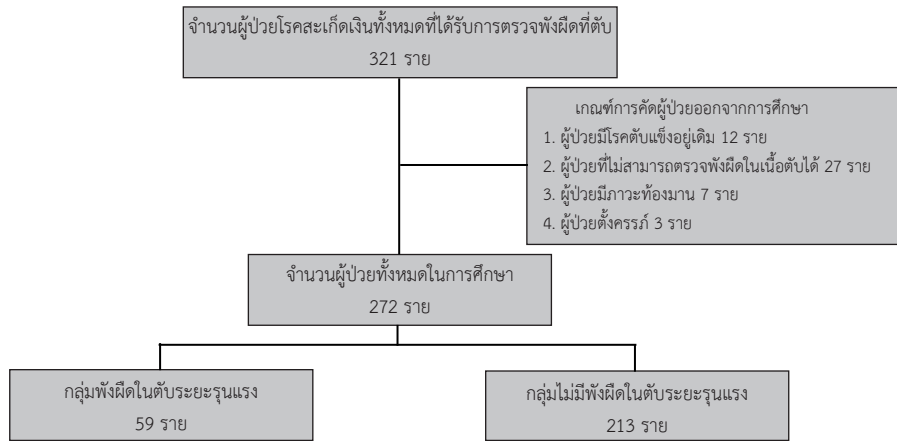
ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (Primary outcome): ความสัมพันธ์ของการใช้ยาเมโทเทรกเซทระยะยาวกับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน

ผลลัพธ์รองของการศึกษาวิจัย (Secondary outcome) : ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ส่งผลต่อภาวะพังผืดในตับ ได้แก่ ค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index) ตั้งแต่ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนา ในการอธิบายลักษณะประชากร โดยนำเสนอเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าต่ำสุด-สูงสุด และใช้สถิติเชิงอนุมาน ในการศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางคลินิก ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงจากการตรวจด้วยเครื่องไฟโบรสแกน โดยใช้ Chi-square test, t-test และ Mann-Whitney U test รวมทั้งใช้ Logistic regression analysis ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง โดยเฉพาะปัจจัยที่สนใจศึกษา คือ ขนาดสะสมของยาเมโทเทรกเซท และระยะเวลาที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท ค่า  $p$ -value $<0.05$  นับว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ โดยใช้โปรแกรม SPSS Version 21

### ผลการศึกษา

ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษาระหว่าง เดือน มกราคม 2563-ธันวาคม 2565 มีจำนวนผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่เข้าตามเกณฑ์การศึกษา และได้รับการตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกน (Fibroscan®) ทั้งหมด 321 ราย ภายหลัง จากผ่านเกณฑ์คัดออกแล้ว มีผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งสิ้น 272 ราย (ภาพที่ 1) พบผู้ป่วยที่มีพังผืดในตับระยะรุนแรง ค่า TE  $\geq 7.9$  kPa จำนวน 59 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.6 และผู้ป่วยตับแข็ง ค่า TE  $\geq 14$  kPa จำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.4 โดยในกลุ่มที่มีภาวะพังผืดในตับระยะรุนแรง มีอายุเฉลี่ย 56.4 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 13.7 และส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 52.5 ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับกลุ่มที่ไม่มีพังผืดในตับระยะรุนแรง เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยด้านโรคประจำตัว กลุ่มที่มีพังผืดในตับระยะรุนแรง (Advanced liver fibrosis) พบในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และเบาหวาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีพังผืดในตับไม่รุนแรง (Non-advanced liver fibrosis) ( $p$ -value $<0.01$ ) และยังพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไปกับการตรวจพบพังผืดในตับระยะรุนแรง 26 ราย ร้อยละ 44.1 ( $p$ -value $<0.01$ ) ส่วนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีชนิดเรื้อรัง ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)



ภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา

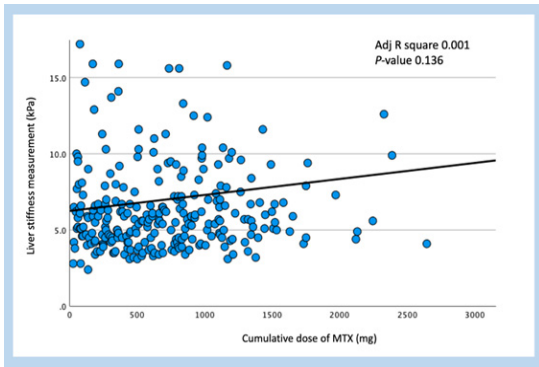
ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีฟังผดในตับระยะรุนแรงกับกลุ่มที่ไม่มีฟังผดในตับระยะรุนแรง

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย	ฟังผดในตับระยะรุนแรง (59 ราย)	ไม่มีฟังผดในตับระยะรุนแรง (213 ราย)	p-value
อายุ, ปี, ค่าเฉลี่ย, (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	56.4 (13.7)	50.7 (15.1)	0.01
เพศชาย, ราย (ร้อยละ)	31 (52.5)	110 (51.6)	1.00
ดัชนีมวลกาย $\geq 30$ , ราย (ร้อยละ)	26 (44.1)	31 (14.6)	<0.01
โรคประจำตัว, ราย (ร้อยละ)			
ความดันโลหิตสูง	35 (59.3)	51 (23.9)	<0.01
ไขมันในเลือดสูง	24 (40.7)	50 (23.5)	<0.01
เบาหวาน	19 (32.2)	20 (9.4)	<0.01
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง, ราย (ร้อยละ)	2 (4.5)	8(5.6)	1.00
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง, ราย (ร้อยละ)	2 (4.9)	3(2.6)	0.61
ดื่มสุรา, ราย (ร้อยละ)	19 (32.3)	77 (36.2)	0.65
Controlled Attenuation Parameter (CAP), ร้อยละ (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	265.7 (49.5)	231.9 (51.7)	<0.01
Aspartate Transaminase (AST),IU/L ค่าเฉลี่ย, (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	39.7 (19.2)	31 (12.6)	0.09
Alanine Transaminase (ALT),IU/L ค่าเฉลี่ย, (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	37.3 (19.9)	33.2 (17.6)	0.19
ขนาดของยาเมโทเทรกเซทสะสม, มิลลิกรัม, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	736.6 (543.3)	698.1 (495.3)	0.60
ระยะเวลาในการใช้ยาเมโทเทรกเซทสะสม, สัปดาห์ ค่าเฉลี่ย, (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	82 (53.1)	86 (54.8)	0.62

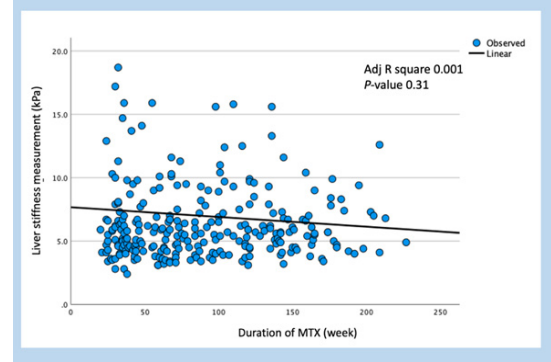
เมื่อเปรียบเทียบขนาดยาสะสมและระยะเวลาการใช้ของยาเมโทเทรกเซท พบว่ากลุ่มที่มีฟังผดในตับระยะรุนแรง มีขนาดยาเฉลี่ยสะสม อยู่ที่ 736.6 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ไม่มีฟังผดในตับระยะรุนแรง มีขนาดยาเฉลี่ยสะสม 698.1 มิลลิกรัม ( $p$ -value = 0.60) ส่วนระยะเวลาในการใช้ยาเมโทเทรกเซท กลุ่มที่มีฟังผดในตับรุนแรงมีระยะเวลาเฉลี่ยสะสม 82 สัปดาห์ และกลุ่มที่ไม่มีฟังผดในตับระยะรุนแรง มีระยะเวลาเฉลี่ยสะสม 86 สัปดาห์ ( $p$ -value=0.62) ซึ่งทั้งขนาดยาสะสมและระยะเวลาการใช้ของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเปรียบเทียบ ค่า Controlled Attenuation Parameter (CAP) พบว่ากลุ่มที่มีฟังผดในตับระยะรุนแรง มีค่า CAP สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (265.7 เปรียบเทียบกับ 231.9,  $p$ -value<0.01) ส่วน

ค่า Aspartate Transaminase และ Alanine Transaminase มีค่าสูงในกลุ่มที่มีฟังผดในตับระยะรุนแรง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาสะสมและระยะเวลาการใช้ยาเมโทเทรกเซท กับค่าความยืดหยุ่นของตับ ด้วยการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น (Linear regression analysis) พบว่า ขนาดยาสะสม ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับค่าความยืดหยุ่นของตับ (Adj. R2 = 0.001,  $p$ -value= 0.136) ดังแสดงในภาพ ที่ 2 และระยะเวลาการใช้ยาเมโทเทรกเซท ก็ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับค่าความยืดหยุ่นของตับเช่นเดียวกัน (Adj. R2 = 0.001,  $p$ -value= 0.31) ดังแสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 2 การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความยืดหยุ่นของตับกับขนาดยาเมโทเทรกเซทสะสม



ภาพที่ 3 การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความยืดหยุ่นของตับกับระยะเวลาการใช้ยาเมโทเทรกเซท

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆกับการเกิดภาวะพังผืดในตับระยะรุนแรงผ่านการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร

ตัวแปร	การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว		การวิเคราะห์พหุตัวแปร	
	OR (95% CI)	p-value	Adj.OR (95% CI)	p-value
เพศ	1.48 (0.75-2.95)	0.26		
ความดันโลหิตสูง	4.63 (2.52-8.50)	<0.01	3.32 (1.53-7.20)	<0.01
ไขมันในเลือดสูง	1.64 (0.73-3.69)	0.23		
เบาหวาน	4.58 (2.24-9.36)	0.02	3.02 (1.22-7.46)	0.02
ดัชนีมวลกาย $\geq 30$	4.62 (2.44-8.77)	<0.01	5.51 (2.62-11.58)	<0.01
ขนาดของยาเมโทเทรกเซทสะสม	0.99 (0.99-1.00)	0.40		
ระยะเวลาในการใช้ยาเมโทเทรกเซทสะสม	1.02 (1.00-1.03)	0.11		

จากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (Multivariable analysis) พบว่า ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะพังผืดในตับระยะรุนแรง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยค่า Adj.OR 3.32 (95%CI 1.53-7.20,  $p$ -value<0.01) , Adj.OR 3.02 (95%CI 1.22-7.46,  $p$ -value=0.02) และ Adj.OR 5.51 (95%CI 2.62-11.58,  $p$ -value<0.01) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ขนาดของยาเมโทเทรกเซทสะสมและระยะเวลาการใช้ยาเมโทเทรกเซท ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง (ตารางที่ 2)

**วิจารณ์**

ข้อมูลของยาเมโทเทรกเซทที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพังผืดในตับส่วนใหญ่มาจากการศึกษาในประเทศฝั่งตะวันตก มีเพียงส่วนน้อยที่ได้จากการศึกษาในฝั่งเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทย จากผลการศึกษาเรื่องปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับ การรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทระยะยาวในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ พบความชุกของการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงร้อยละ 21.6 และ ตับแข็งร้อยละ 4.4 เมื่อเปรียบเทียบกับการ

ศึกษาก่อนหน้านี้ พบความชุกของพังผืดในตับเพียงร้อยละ 16.0 และ ตับแข็งร้อยละ 2.0<sup>12</sup> โดยไม่นานมานี้มีการศึกษาในประเทศไทยพบความชุกของการเกิดพังผืดในตับร้อยละ 21.0 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ใช้ยาเมโทเทรกเซท<sup>13</sup> ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ และเมื่อเปรียบเทียบความชุกของการเกิดพังผืดในตับในประชากรทั่วไปที่มีการตรวจคัดกรองโดยใช้ Fibroscan® พบความชุกของการเกิดตับแข็ง ร้อยละ 0.8<sup>14</sup> และความชุกของพังผืดในตับระยะรุนแรง ร้อยละ 14.4<sup>15</sup> ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเมโทเทรกเซท เกิดพังผืดในตับมากกว่าประชากรทั่วไป

การศึกษาพบว่า มีหลายปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท โดยเฉพาะโรคประจำตัวของผู้ป่วย ได้แก่ เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิดเรื้อรัง รวมทั้งการดื่มสุรา<sup>16,17</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ที่พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ได้แก่ อายุ โรคประจำตัว โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป โดยเมื่อนำมาวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมี

3 ปัจจัย คือ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป ซึ่งปัจจัยดังกล่าวเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ Metabolic Syndrome ในขณะที่เดียวกันไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีชนิดเรื้อรัง ซึ่งอาจจะเกิดจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ก่อนเริ่มการรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ได้มีการตรวจคัดกรอง และรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทุกราย ซึ่งเป็นการตรวจพบ และให้รักษาอย่างรวดเร็ว เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่ได้มีการตรวจคัดกรอง

ภาวะไขมันในเลือดสูง เบาหวาน และดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป สัมพันธ์กับโรคตับคั่งไขมัน (Nonalcoholic steatohepatitis) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดพังผืดในตับได้<sup>18</sup> โดยมีการศึกษาของ Langman G และ คณะ<sup>19</sup> สอดคล้องกับการศึกษานี้ที่พบว่าปัจจัยดังกล่าวสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยามะโรเทรกเซท ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกับค่า CAP พบว่ากลุ่มที่มีพังผืดในตับรุนแรงมีค่า CAP สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีพังผืดในตับระยะรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งปัจจุบันมีคำแนะนำให้ตรวจพังผืดในตับ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีภาวะตับคั่งไขมัน และได้รับยามะโรเทรกเซทเป็นระยะๆ เพื่อตรวจดูว่ามีพังผืดที่ตับหรือไม่ และถ้าตรวจพบว่าค่า TE มากกว่า 9.5 kPa ให้พิจารณาตรวจชิ้นเนื้อตับเป็นลำดับต่อไป<sup>20</sup> ส่วนค่าเอนไซม์ตับ Aspartate Transaminase และ Alanine Transaminase ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีและไม่มีพังผืดตับระยะรุนแรง

Zachariae H. และคณะ<sup>12</sup> ศึกษาภาวะพังผืดตับโดยการตัดชิ้นเนื้อตับมาตรวจ พบว่าขนาดยาสะสม และ ระยะเวลาในการใช้ยามะโรเทรกเซท ไม่สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับ ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษานี้ที่พบว่า ทั้งขนาดและระยะเวลาสะสมในการใช้ยามะโรเทรกเซท ไม่สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง อย่างไรก็ตามเนื่องจากขนาดยาสะสมเฉลี่ยในการศึกษานี้คือ 736.6 มิลลิกรัม ในกลุ่มที่เกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง และ 698.1 มิลลิกรัม ในกลุ่มที่ไม่เกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าขนาดของยามะโรเทรกเซทสะสมที่มากกว่า 4 กรัมมีผลต่อการเกิดพังผืดในตับ<sup>21</sup> แต่เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของขนาดยามะโรเทรกเซทสะสมกับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง โดยใช้ Linear Regression Analysis ก็ยังไม่พบความสัมพันธ์แบบมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษานี้สนับสนุนว่าผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ใช้ยามะโรเทรกเซท ควรได้รับการตรวจคัดกรองพังผืดในตับก่อน โดยเฉพาะกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และโรคอ้วนที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงในการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดบางอย่าง ได้แก่ ประการที่หนึ่ง การศึกษาไม่ได้เป็นการศึกษาที่ศึกษาไปข้างหน้า (Prospective study) จึงทำให้มีข้อมูลจำกัด อาจได้ตัวแปรที่ต้องการไม่ครบถ้วน ประการที่สอง ระยะเวลาการใช้ยา รวมถึงปริมาณยามะโรเทรกเซทสะสมในการศึกษานี้ น้อยกว่าการศึกษาที่มีมาก่อนหน้า ทำให้ต้องระมัดระวังในการแปลผล ประการที่สาม มีผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันรวมอยู่ในการศึกษาด้วยซึ่งอาจทำให้ความชุกของพังผืดในตับระยะรุนแรงเพิ่มขึ้น และประการสุดท้าย คือ การวัดผลค่าพังผืดในตับเป็นเพียงการวัดเพียงครั้งเดียว ซึ่งหากมีการตรวจติดตามอาจทำให้ข้อมูลมีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

## สรุป

ผลของการศึกษานี้พบว่า ขนาดยาสะสมและระยะเวลาการใช้ยามะโรเทรกเซท ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน อย่างไรก็ตามปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และโรคอ้วน มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง โดยแนะนำให้ตรวจพังผืดในตับโดยใช้ Transient Elastography ก่อนการรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยยามะโรเทรกเซท ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงดังกล่าว อย่างไรก็ตามอาจต้องการศึกษาที่มีประชากรมากกว่าเพื่อยืนยันผลการศึกษา การศึกษานี้ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest) และไม่ได้รับทุนสนับสนุนวิจัย

## เอกสารอ้างอิง

1. Rendon A, Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
2. Christophers E. Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):314-20.
3. Ortonne J, Chimenti S, Luger T, Puig L, Reid F, Trueb RM. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(12):1435-44.
4. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol.* 2011;147(9):1031-9.
5. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol.*



- 2016;43(2):356-61.
6. Jo SJ, Baek YS, Kim TG, Jeong KH, Kim JE, Choi YS, et al. Basic Therapeutic Approach for Patients with Plaque Psoriasis: Korean Expert Consensus Using the Modified Delphi Method. *Ann Dermatol*. 2023;35(3):173-82.
  7. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-12.
  8. Bichenapally S, Khachatryan V, Muazzam A, Hamal C, Velugoti L, Tabowei G, et al. Risk of Liver Fibrosis in Methotrexate-Treated Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(10):e30910.
  9. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(3):478-85.
  10. Atallah E, Grove JI, Crooks C, Burden-Teh E, Abhishek A, Moreea S, et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol*. 2023;78(5):989-97.
  11. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1445-86.
  12. Zachariae H. Have methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis become rare? A matter for reappraisal of routine liver biopsies. *Dermatology*. 2005;211(4):307-8.
  13. Pinyok Srisansanee TW. Liver Stiffness by Transient Elastography (FibroScan®) in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate. *Medical journal of Sisaket Surin Buriram hospital*. 2020;35(1):197-209.
  14. Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *J Hepatol*. 2008;49(5):732-8.
  15. Baba M, Furuya K, Bandou H, Kasai K, Sadaoka K. Discrimination of individuals in a general population at high-risk for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease based on liver stiffness: a cross section study. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:70.
  16. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, Hultcrantz R. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46(6):1111-8.
  17. Berends MA, Snoek J, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Oijen MG, van Krieken JH, Drenth JP. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):805-11.
  18. Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia--as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(5):307-18.
  19. Langman G, Hall PM, Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(12):1395-401.
  20. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis : utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl)*. 2018;8:21-9.
  21. Arena U, Stasi C, Mannoni A, Benucci M, Maddali-Bongi S, Cammelli D, et al. Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis. *Dig Liver Dis*. 2012;44(2):149-53.

# การใช้ยาเพนทอกซิฟิลลินและโทโคเฟอรอลก่อนถอนฟันเพื่อป้องกันภาวะการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ : รายงานผู้ป่วย

## Using Pentoxifylline and Tocopherol Before Tooth Extraction to Prevent Osteonecrosis of Jaws in Patients Undergone Head and Neck Irradiation: Case Report

ปาไลดา ชำนาญหมอ, ท.บ.

Palida Chamnanmoh, D.D.S.

### Abstract

The objective of this case reports are to inform about the prevention guidelines of osteoradionecrosis after radiotherapy, including interventions in the oral cavity. Previously, prevention was primarily focused on high-pressure oxygen therapy after tooth extraction following radiation treatment. However, the theory proposed by Dalanian and colleagues in 2004 has gained prominence due to its alignment with various scientific studies. These studies cover topics such as the generation of free radicals from radiation, alterations in fibroblast cells in the extracellular matrix, and the occurrence of atherosclerosis in radiated areas, all of which are associated with osteoradionecrosis of the jaws. The case reports present patients who received pentoxifylline and tocopherol for prophylaxis against osteoradionecrosis of the jaws following multiple extractions based on this theory. Dental interventions

involving bone and soft tissue manipulation are the primary causes of osteoradionecrosis, as indicated by many reviews. Osteoradionecrosis is a severe event associated with head and neck radiotherapy that can lead to mortality. The use of pentoxifylline and tocopherol is one prophylactic method with a lower incidence of osteoradionecrosis compared to many other new treatments. Although controversial due to low-quality reports, it remains a popular treatment due to its ease of use and cost-effectiveness. This report addresses various aspects associated with osteoradionecrosis of jaws.

**Keywords:** Osteoradionecrosis of jaw ORN, head and neck radiotherapy

### บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการรายงานผู้ป่วยฉบับนี้ ต้องการนำเสนอแนวทางการป้องกันการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังรังสีรักษาถอนฟันรวมถึงศัลยกรรมในช่องปาก เนื่องจากการถอนฟันหลังรับรังสีรักษา พบได้ว่าเป็นสาเหตุหลักของการเกิดกระดูกขากรรไกรตายในบริเวณที่ถอนฟัน แทนการป้องกันการเกิดกระดูกขากรรไกรตายด้วยการใช้ออกซิเจนความดันบรรยากาศสูงเพียงอย่างเดียว ได้มีการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการจัดการเพื่อป้องกันการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟันในผู้ป่วยที่เคยรับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอและเพื่อรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการเพื่อป้องกันภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟันโดยการให้ยา แนวทางการจัดการนี้อ้างอิงจากแนวทางของ

วันที่รับ (received) 27 กันยายน 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 10 มกราคม 2567

วันที่ตอบรับ (accepted) 15 มกราคม 2567

Published online ahead of print 21 มีนาคม 2567

กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์  
Dental Division, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: ปาไลดา ชำนาญหมอ

กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: jeanpalida@gmail.com

doi: .....

Dalanian และคณะ ในปี 2015 ที่ได้ถูกนำเสนอ ซึ่งมีความสอดคล้องของผลการศึกษาทางวิทยาศาสตร์หลายประการ ทั้งการเกิดอนุมูลอิสระ การเกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ไฟโบร بلاสติกในเนื้อเยื่อในบริเวณที่ได้รับรังสีรักษา และการเกิด การอุดตันของเส้นเลือดในบริเวณที่ได้รับรังสีรักษาที่สัมพันธ์กับการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย รายงานผู้ป่วยแสดงผลของการใช้ยาเพนทอกซิฟิลลิน และโทโคเฟอรอลเพื่อป้องกันการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังการถอนฟันตามทฤษฎีนี้ แม้ในปัจจุบันการรายงานผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีอยู่อย่างจำกัด ทำให้ไม่สามารถหาข้อสรุปได้อย่างชัดเจน แม้ในการศึกษาโดยอภิมาน (Meta analysis) ว่าการป้องกันด้วยการใช้ยาดังกล่าวสามารถป้องกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่การใช้ ออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงก็เป็นวิธีการที่ไม่สามารถหาข้อสรุปได้อย่างชัดเจนเช่นกัน จากที่ผู้นิพนธ์ได้รายงานผู้ป่วยทั้งสองรายที่ได้รับยาดังกล่าวพบว่า สามารถป้องกันภาวะการเกิดกระดูกขากรรไกรตายได้แม้ถอนฟันหลังได้รับรังสีรักษาด้วยวิธีแบบเดิม โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยหลังฉายรังสี 112 เดือน และมีเหตุการณ์ถอนฟันในขากรรไกรล่าง

**คำสำคัญ:** กระดูกขากรรไกรตายภายหลังได้รับรังสีรักษา, รังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ

## บทนำ

ในปัจจุบันพบว่า อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอกำลังเพิ่มขึ้นโดยมีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ และการติดเชื้อ Human Papilloma Virus ซึ่งสัมพันธ์กับมะเร็งคอหอยหลังช่องปาก (Oropharynx cancer) อย่างมีนัยสำคัญ<sup>1</sup> โดยคาดว่าอุบัติการณ์มะเร็งช่องปากและคอหอยอยู่ที่ 0.12% พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงเป็นสองเท่า และพบได้บ่อยเป็นอันดับที่ 9 ในเพศชาย อุบัติการณ์มะเร็งทอนซิลและคอหอยหลังช่องปากสูงขึ้น 1.7% ต่อปี มะเร็งช่องปากสูงขึ้น 3.9% ต่อปี<sup>2,3</sup> จากข้อมูลกองยุทธศาสตร์และแผนงานกระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ. 2560 พบว่ามะเร็งช่องปากทำให้ผู้ป่วยไทยเสียชีวิต มากกว่า 3,000 ต่อปี ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์มีการรายงานผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ในปี พ.ศ. 2562-2564 เฉลี่ย 147 ราย โดยมะเร็งในช่องปาก (Oral cavity) เป็นมะเร็งชนิดที่พบมากที่สุดในมะเร็งศีรษะและลำคอ วิธีการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน ยังคงเป็นการผ่าตัด การให้เคมีบำบัดรวมกับการให้รังสีรักษา<sup>2</sup> การได้รับรังสีรักษา (Radiation therapy) เป็นหนึ่งในวิธีการรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ซึ่งเป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพสูง ผู้ป่วยประมาณ 50% จะได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว<sup>4</sup> มากกว่า 80% ของผู้ป่วยได้รับการรังสีรักษาควบคู่กับการให้เคมีบำบัด และ หรือ การผ่าตัด<sup>2,5</sup> ปัจจุบันโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์สามารถ

ทำการรักษาด้วยการผ่าตัด การให้เคมีบำบัดและการให้รังสีรักษา ข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 จนถึงปัจจุบัน มีอุบัติการณ์ผู้ป่วยกระดูกขากรรไกรตายหลังรับรังสีรักษาหลังการถอนฟันเพียง 1 ราย จากผู้ป่วยจำนวนประมาณ 40 ราย ที่ผ่านวิธีการเตรียมผู้ป่วยก่อนเข้ารับการถอนฟันหลังฉายรังสี ทันตแพทย์ยังคงให้ผู้ป่วยเลือกการรักษาโดยใช้ ออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง หรือการได้รับยาเพนทอกซิฟิลลินและโทโคเฟอรอลก่อนถอนฟัน และมีการแจ้งความเสี่ยงของการเกิดกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟันในแต่ละวิธีให้ผู้ป่วยทราบก่อน

## หลักการรักษามะเร็งด้วยวิธีให้รังสีรักษา

การให้รังสีรักษาหวังผลให้เซลล์มะเร็งมีการตายแบบ Apoptosis มีการตายของเซลล์ที่เกิดจากการทำให้เซลล์เข้าสู่ Mitotic phase อย่างไม่เหมาะสม (Mitotic catastrophe) การทำให้เซลล์อยู่ในระยะพักในระดับที่แบ่งตัวไม่ได้ (Senescence) และกระบวนการกลืนกินเซลล์ตัวเองจากเพราะความเสียหายของออร์แกเนล (Autophagy)<sup>5</sup> รังสีรักษาจะไปทำการเปลี่ยนแปลงสภาพสิ่งแวดล้อมในมะเร็งโดยเกิดการอักเสบและทำลายเส้นเลือดของก้อนมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามพบว่ารังสีรักษาได้ทำลายเซลล์ปกติรอบข้างเซลล์มะเร็งไปด้วย โดยความเสียหายที่เกิดขึ้นกับเซลล์ปกติจะขึ้นกับความไวต่อรังสีของเซลล์นั้น ตำแหน่งของเซลล์ในอวัยวะรวมถึง ปริมาณรังสีสะสมและเทคนิคการฉายรังสี ปัจจุบันด้วยเทคนิคของ เครื่องฉายรังสีรุ่นใหม่ คือเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) ที่สามารถปรับลำรังสีให้มีความแม่นยำ ปริมาณรังสีเหมาะสมต่อก้อนมะเร็งในระดับที่แม่นยำให้เข้ากับรูปสามมิติของมะเร็ง ปริมาณรังสีจะสูงในตำแหน่งมะเร็งและเนื้อเยื่อปกติที่ลำรังสีผ่านจะได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า ทำให้ผลกระทบต่อเนื้อเยื่อปกติไม่มากนัก<sup>2,5</sup> ซึ่งทางโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ได้นำเทคนิคการฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มมาใช้กับผู้ป่วย ตั้งแต่ ปี พ.ศ.2563 จนถึงปัจจุบัน

## ผลกระทบจากการได้รับรังสีระยะสั้น (Acute phase)

1. การเกิดเนื้อเยื่ออักเสบ (Mucositis) เกิดขึ้นหลังได้รับรังสี 1,000-2,000 เซนติเกรย์ เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ และสามารถหายได้หลังหยุดรับรังสี 2-3 สัปดาห์
2. การเปลี่ยนแปลงต่อมน้ำลาย เซลล์ต่อมน้ำลายชนิดในรีบผลกระทบมากกว่าต่อมน้ำลายชนิดเหนียวเมือก หลังหยุดฉายแสง 1-1 ½ ปี จะมีการฟื้นฟูบ้าง แต่การได้รับรังสี 4000-6000 เซนติเกรย์ จะไม่สามารถกลับคืนเป็นปกติ<sup>6-8</sup>
3. การรับรสที่เปลี่ยนไป: การรับรสจะดีขึ้นใน 3 เดือนหลังฉายแสงครบ

### ผลกระทบจากการได้รับรังสีแบบเรื้อรัง (Chronic phase) จะส่งผลต่อคุณภาพชีวิต

1. การติดเชื้อในช่องปากและลำคอ มีความเป็นไปได้ที่เกิดการติดเชื้อในช่องปากและลำคอ
2. ภาวะน้ำลายน้อย (Hyposalivation) ทำให้น้ำลายน้อยลง, ซึ่งเกิดจากการทำลายต่อมน้ำลาย
3. การเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของน้ำลาย เปลี่ยนแปลงเป็นกรดมากขึ้น<sup>7</sup>
4. การบำบัดเพอร์ลดลง: ความสามารถในการบำบัดเพอร์ลดลง<sup>7</sup>
5. ฟันผุ (Radiation Caries) การพบการผุบริเวณคอฟัน, รอยต่อรากฟันกับผิวเคลือบฟัน และปลายฟัน
6. อ้าปากจำกัด มีความเป็นไปได้ที่การเปิดปากจำกัด
7. การเกิดกระดูกขากรรไกรตายจากรังสีรักษา (Osteoradionecrosis of Jaws, ORN)

### การเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากรังสีรักษา (Osteoradionecrosis of jaws ,ORN )

นิยามภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากรังสีรักษาคือ ภาวะที่เกิดกระดูกขากรรไกรตายโดยไม่มีเนื้อเยื่อปกคลุม โดยเกิดขึ้นภายหลังการได้รับรังสีรักษาและแผลไม่หายในระยะเวลา มากกว่า 3 เดือน<sup>9</sup> อุบัติการณ์การเกิดกระดูกขากรรไกรตาย ภายหลังการรับรังสีรักษามีรายงานตั้งแต่ 0.89%<sup>9</sup> จนถึง 40% ค่าเฉลี่ย 12%<sup>9-10</sup> เกิดได้บ่อยในเพศชายที่อายุ 50 ปีขึ้นไป (ค่าเฉลี่ยอายุ 57.9 ปี) สัมพันธ์กับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ที่ได้รับรังสีรักษาที่มีประวัติการดื่ม แอลกอฮอล์ 63.4% และ ผู้สูบบุหรี่ 78.6%<sup>9</sup>

### สาเหตุของการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังรับรังสีรักษา

ในปี 1983 Marx ได้นำเสนอถึงสาเหตุการเกิดโรค ระยะของการเกิดโรคและวิธีการรักษา โดยเชื่อว่ารังสีรักษา ไปทำให้เกิดเยื่อหลอดเลือดแดงอักเสบ (Endarteritis) จนเกิดภาวะออกซิเจนต่ำ (Hypoxia) ทำให้หลอดเลือดมาเลี้ยงน้อย (Hypovascular) และมีจำนวนเซลล์ลดลง (Hypocellular)<sup>4,5</sup> จนทำให้เกิดภาวะกระดูกตายหลังรับรังสีในบริเวณที่ลำรังสีผ่าน ตำแหน่งที่เกิด มักพบว่าได้รับปริมาณรังสีสะสมมากกว่า 6,000 เซนติเกรย์<sup>11</sup> ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการปวดกระดูกตำแหน่งที่ไม่มีเนื้อเยื่อปกคลุมมีหนอง มีตุ่มหนองในช่องปากหรือที่ผิวหนังบริเวณหน้าและลำคอ โดยต้องไม่พบว่ามีกระดูกมะเร็งซ้ำในตำแหน่งนั้น<sup>5,12,13</sup> ภาวะกระดูกขากรรไกรตายสามารถเกิดขึ้นได้เอง (Spontaneous Osteoradionecrosis) หรือเกิดภายหลังการติดเชื้อจากโรคปริทันต์ มีการอักเสบติดเชื้อปลายรากฟัน รวมทั้งเกิดหลังศัลยกรรมช่องปาก ถอนฟัน การแต่งกระดูก และการผ่าตัดพิสูจน์ชิ้นเนื้อ (Biopsy) นอกจากนี้สามารถ

เกิดภายหลังการบาดเจ็บที่เนื้อเยื่ออ่อนจากการกดทับของ ฟันปลอม<sup>13</sup> ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากรังสีรักษาเกิดขึ้นได้บ่อยในขากรรไกรล่าง เนื่องจากมีเส้นเลือดมาเลี้ยงน้อยทำให้เกิดการตายของแผลที่ยากกว่าขากรรไกรบน หลักฐานทางวิทยาศาสตร์พบว่า การเกิดอุบัติการณ์นี้เกิดได้ในผู้ป่วยที่มี Transforming growth factor  $\beta$ 1 gene (TGF- $\beta$ 1 gene) จากทฤษฎีดังกล่าวจึงมีการนำเสนอให้ใช้การรักษาด้วยออกซิเจนแรงดันสูง (Hyperbaric Oxygen Therapy, HBOT) ว่าเป็นวิธีที่สามารถป้องกันและรักษาการเกิดกระดูกตายได้จาก การใช้ ออกซิเจนแรงดันสูงจะไปเพิ่มระดับของออกซิเจนและเพิ่ม การซึมซับของออกซิเจนในเนื้อเยื่อ เพิ่มการสร้างเส้นเลือด (Angiogenesis) การสร้างเนื้อเยื่อพังผืด (Fibroplasia) และคอลลาเจน เพื่อเพิ่มการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อได้<sup>5</sup> กระนั้นเองก็มีการศึกษาที่กล่าวว่าการใช้ออกซิเจนแรงดันสูง ไม่สามารถป้องกันการเกิดกระดูกตายภายหลังหัตถการศัลยกรรมช่องปาก ได้ด้วย<sup>10</sup> รวมถึงด้วยข้อจำกัดของการเข้าถึงเครื่องใช้ออกซิเจนแรงดันสูงที่มีเพียงไม่กี่ที่ในประเทศไทย ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึง การรักษายาก โดยในการรักษาแต่ละครั้งใช้เวลาการอบออกซิเจน นานถึง 20 ครั้ง ก่อนถอนฟันและ 10 ครั้ง หลังถอนฟัน ครั้งละ 90 นาที 5-6 ครั้ง ต่อสัปดาห์และค่าใช้จ่ายสูง<sup>11</sup>

### พยาธิวิทยาของการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังรับรังสีรักษา

Dalanian และคณะในปี 2004<sup>14</sup> กล่าวว่า การเกิดกระดูกตาย หลังรังสีรักษา เกิดจาก Radiation Induced Fibroatrophic Process แบ่งขั้นตอนการเกิดเป็น 3 ขั้นตอนตามพยาธิวิทยาคือ ขั้นที่หนึ่ง Pre-Fibrotic Phase ที่พบได้ว่าหลังการรับรังสี ตำแหน่งที่โดนจะมีการหลั่งของสารที่ส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ (Chemokines) มีเซลล์อักเสบมารวมตัวกัน จนมีอาการบวมแดง มีการอุดตันของหลอดเลือดและเกิดการตายของเนื้อเยื่อ ขั้นตอนที่สอง คือ การเกิด Constitutive Organize Phase เป็นช่วงที่ Fibroblast เปลี่ยนเป็น Myofibroblast จำนวนมาก และมี Extracellular Matrix (ECM) ออกมามาก ในขณะที่ Fibroblast ลดจำนวนลงและมีการ Apoptosis มากขึ้น การที่ เซลล์ลดจำนวนลง แต่มีการสร้างคอลลาเจนมากขึ้น ทำให้เกิด ภาวะ Fibrosis<sup>1</sup> ขั้นตอนที่สามท้าย เรียกว่า Late Fibroatrophic Phase ขั้นตอนนี้จะเกิดขึ้นหลายสิบปี เป็นขั้นตอนที่มีการตายของเซลล์ มีความเสียหายของเนื้อเยื่อเป็นบริเวณกว้าง เส้นเลือด มาเลี้ยงได้น้อย เซลล์มีชีวิตเหลือน้อยภายใน ECM ที่มีปริมาณ มากและเกิดการเปลี่ยนแปลงอื่นๆตามมา เช่น Atherosclerosis, Kidney, Liver, Lung fibrosis เมื่ออธิบายผ่านกลไกการเกิด อนุมูลอิสระหลังรับรังสีรักษาพบว่า รังสีไปทำให้เซลล์เยื่อ ผนังหลอดเลือดเสียหาย มีการปล่อย Cytokines, Growth

factor ที่มีผลต่อ Fibrotic Process มีการปล่อยอนุมูลอิสระออกมาจากเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดจนมีความผิดปกติของ fibroblast<sup>15</sup> โดยพบว่า TGF-  $\beta$ 1 มีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของ Fibroblast ให้เข้าสู่ระยะ Post-Mitotic Fibrocyte และเพิ่มความไวต่อรังสีจนเกิด Lung Fibrosis<sup>5</sup>

### การป้องกันและการรักษาภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังรับรังสีรักษา

Dalanian และหลายการศึกษา<sup>11,12,14</sup> ได้นำเสนอถึงการป้องกันการเกิดกระดูกขากรรไกรตายภายหลังการถอนฟันในคนไข้ที่ได้รับการรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอด้วยการกำจัดปัจจัยสนับสนุนต่างๆ เช่น การป้องกันการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อบริเวณที่รับรังสี เช่น ไม่ควรผ่าตัด ถอนฟัน การไม่ดื่มแอลกอฮอล์ การควบคุมเบาหวานและความดันสูงได้ ไม่ทำเคมีบำบัดด้วยยา Bleomycin ควบคุมการติดเชื้อและการอักเสบโดยการให้ยา Corticosteroids หรือ NSAIDs ได้ในระยะ Pre-fibrotic และ Constitutive Organized Phase แม้ในขณะนี้ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัด แต่จากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองหรือการศึกษาในท้องทดลอง พบว่าสามารถช่วยปกป้องเนื้อเยื่อปกติรอบๆได้<sup>5</sup> โดยพบว่า การถอนฟันหลังได้รับรังสีรักษาเป็นปัจจัยที่พบได้ทั่วไปทำให้มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายได้<sup>14</sup> ซึ่งมีการรายงานอุบัติการณ์ที่ความแตกต่างกันมากในแต่ละการศึกษา ในส่วนของหัตถการ ศัลยกรรมมีคำแนะนำให้ถอนฟันไม่เยอะมากในแต่ละครั้ง การผ่าตัดควรทำด้วยความนิ่มนวลไม่รบกวน Periosteum มาก ทำ Primary Closure ใช้ยาชาที่มีปริมาณ Adrenaline ไม่สูงและไม่มากเกินไป<sup>13</sup> ในส่วนของการป้องกันและการรักษามีการนำเสนอหลายวิธี เช่น การใช้การยาปฏิชีวนะ เป็นวิธีพื้นฐานที่ง่ายและใช้กันอย่างแพร่หลาย<sup>13</sup> การให้ออกซิเจนแรงดันสูง (Hyperbaric oxygen therapy) การให้ยาเพนทอกซิฟิลลิน และโทโคเฟอรอล (PENTO protocol)

### การรักษาด้วย PENTO protocol

Lyon และคณะปี 2008 ได้นำเสนอ Pentoxifylline และ Tocopherol (PENTO protocol) โดยเชื่อว่าสามารถต้านอนุมูลอิสระที่เกิดจากกลไกของ Fibroatrophic Process สามารถเพิ่มการไหลเวียนของเลือด และเป็น Anti-fibrotic agent ที่มีศักยภาพสูง<sup>15</sup>

Pentoxifylline เป็นยาอนุพันธ์ของ Methylxanthine มีสูตรทางเคมีคือ 1-(5-oxohexyl)-3,7-Dimethylxanthine ซึ่งมีคุณสมบัติที่ต้านต่อ TNF-alpha, IL-1,IL-6 ที่เป็น Pro-Inflammatory cytokines สามารถเพิ่มการขยายหลอดเลือด (Vasodilatation) เพิ่มความยืดหยุ่นของเม็ด

เลือดแดง (Erythrocyte flexibility) ลดความหนืดของเลือด (Blood viscosity) ยับยั้งการสร้าง Fibroblast และเพิ่ม Collagenase Activity<sup>11</sup> จากคุณสมบัติดังกล่าวจึงเชื่อว่า จะเพิ่มปริมาณออกซิเจนและเซลล์ในเส้นเลือดในบริเวณที่ถูก รังสีรักษาได้ ลดการเกิด Keloid, Radiation Fibrosis โดยวิธีการรับประทาน 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง<sup>16</sup> โดยมีคำแนะนำให้ใช้ต่อเนื่องอย่างน้อย 8 สัปดาห์จึงจะเห็นผล<sup>17</sup> แม้ว่ายานี้มีผลข้างเคียงน้อยแต่ก็มีข้อควรระวังโดยไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกในสมองหรือตา ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร และไม่ควรใช้ร่วมกับยา วาร์ฟาริน(Warfarin) เนื่องจาก ไปเพิ่ม Prothrombin Time อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถพบได้คือ ปวดหัว คลื่นไส้และอาเจียน<sup>11,18,19</sup>

Tocopherol หรือวิตามิน อี เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สกัดได้จากพืช มี 4 ชนิดคือ แอลฟา เบตา แกมมา และเดลตา โดยชนิดแอลฟาเป็นชนิดมีฤทธิ์ทำลายอนุมูลอิสระสูง สามารถชะลอความเสื่อมของอวัยวะอื่นได้ มีสมบัติละลายในไขมัน สามารถต้านต่อ TNF-  $\beta$  และ แสดง Procollagenase gene<sup>10</sup> คำแนะนำในการทานวิตามิน อีที่ได้ผลในการคุ้มครองกระดูกคือ ทาน 1,200 ยูนิต ต่อวัน<sup>20</sup>

ปัจจุบันมีการนำ PENTO Protocol มาใช้มากขึ้นเนื่องจากปลอดภัย ค่าใช้จ่ายต่ำ และให้ผลการรักษาที่ดี มีรายงานผลข้างเคียงเพียงความแปรปรวนของระบบอาหาร รู้สึกไม่สบายท้อง (Gastrointestinal tract disturbance) และปวดศีรษะ<sup>21</sup> ดังนั้น PENTO Protocol จึงถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันและรักษาภาวะกระดูกขากรรไกรตายภายหลังการศัลยกรรมในผู้ป่วยที่ผ่านการรังสีรักษาในบริเวณศีรษะและลำคอ<sup>2</sup> ในส่วนของการนำไปใช้เพื่อป้องกัน การเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังศัลยกรรมในผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอได้แนะนำให้ใช้ Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารร่วมกับ Tocopherol 1,000 ยูนิต ต่อวันหรือ 800 มิลลิกรัม ในบางประเทศที่ไม่มีขนาด 500 ยูนิตจำหน่าย โดยทาน 1 สัปดาห์ก่อนศัลยกรรมและทานต่ออีก 8 สัปดาห์หลังศัลยกรรม<sup>12</sup>

การศึกษาโดยอภิมานของ Paiva G L A และคณะ ในปี 2023<sup>11</sup> เลือกศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาแล้วต้องศัลยกรรมในช่องปาก ที่ได้รับ Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ Tocopherol 800-1,000 ยูนิตต่อวัน มีระยะเวลาการได้รับยาก่อนถอนฟัน 12 สัปดาห์และได้ยาต่อหลังถอนอีก 14 สัปดาห์ ศึกษาทั้งในผู้ป่วยที่ External Beam Radiation และ Intensity Modulated Radiation (IMRT) ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัด ได้รับยาฆ่าเชื้อ Amoxycillin หรือ Clindamycin หรือ Metronidazole ทั้งก่อนและหลังถอนฟัน มากกว่า 50% ของผู้ป่วยได้รับการศัลยกรรมในตำแหน่งเสี่ยงสูง ผล

การศึกษาพบว่า มีเพียง 3.1% ของผู้ป่วยทั้งหมด เป็นกระดูกขากรรไกรตายหลังศัลยกรรม แต่ด้วยผลการศึกษานี้พบว่า ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนเนื่องจาก การศึกษาที่ถูกนำมาวิเคราะห์ที่มีปริมาณน้อย มีความหลากหลายของวิธีการให้ยา เทคนิคการได้รับรังสี และระยะเวลาถอนฟันหลังวันได้รับรังสี มีความแตกต่างกันสูง<sup>11</sup>

ในส่วนของการรักษาในผู้ป่วยที่เป็น Refractory Mandibular Osteoradionecrosis คือ หลังจากพบว่าผู้ป่วยเป็นกระดูกขากรรไกรตายในขากรรไกรล่าง ก็ผ่าตัดเพื่อ Debridement แล้วให้ออกซิเจนแรงดันสูงต่อไม่สามารถทำให้แผลหายได้ ต่อมาก็รักษาด้วยการให้ PENTOCLO คือการให้ Pentoxifylline 800 มิลลิกรัม Tocopherol 1,000 ยูนิต Clodronate 1,600 มิลลิกรัม ต่อวัน ติดกัน 5 วัน แล้วต่อด้วย Prednisolone 20 มิลลิกรัม Ciprofloxacin 1,000 มิลลิกรัม 2 วันต่อสัปดาห์ร่วมกับทำ Sequestrectomy พบว่าผู้ป่วยหายจากกระดูกตายได้ในระยะเวลาเฉลี่ย 16 เดือน<sup>22</sup> แต่ก็พบรายงานการใช้เพียง PENTO ผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดี มีอาการข้างเคียงน้อย และมีรายงานการประสบความสำเร็จสูงในรายที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นเนื้อเยื่อตายหลังรับรังสีรักษา<sup>13</sup>

**รายงานผู้ป่วย**

**รายที่ 1** ผู้ป่วยชายไทยอายุ 37 ปี ปฏิเสธการมีโรคประจำตัวและปฏิเสธการแพ้ยา ได้มาติดต่อที่แผนก ทันตกรรมโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ด้วยอาการสำคัญ คือการปวดฟันกรามล่างซ้าย ระบุตำแหน่ง 36 มีอาการปวดฟันมาประมาณ 1 เดือน ประวัติทางทันตกรรม ก่อนได้รับรังสีรักษาเคยได้รับการอุดหินน้ำลาย การอุดฟัน และ ถอนฟันมาแล้วหลายซี่จากฟันผุ หลังถอนไม่มีประวัติแผลถอนฟันเลือดออกไม่หยุดหรือ แผลถอนฟันไม่หาย และไม่ได้เข้ารับการเตรียมช่องปากก่อนรังสีรักษา ประวัติทางการแพทย์ ปี 2559 เคยได้รับวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิดสควมัสเซลล์คาซิโนมาในตำแหน่ง ทอนซิล ด้วยระยะของมะเร็ง T1N2M0 ที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ได้รับการส่งต่อไปรับรังสีรักษาที่ศูนย์มะเร็งลพบุรี ด้วยเทคนิคการฉายรังสีชนิด VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) ด้วยขนาดรังสี 7,000 เซนติเกรย์ จำนวน 33 ครั้ง ได้รับรังสีรักษาครบ เมื่อวันที่ 21 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ไม่มีเคมีบำบัดร่วมด้วย มีประวัติสูบบุหรี่มาตั้งแต่วัยรุ่นแต่เลิกมานานแล้ว ไม่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์

**การตรวจภายนอกช่องปาก**

ไม่มีบวม แดง หรือมีตุ่มหนองเปิดในบริเวณศีรษะและลำคอ (รูปที่ 1)



**รูปที่ 1** ภาพถ่ายนอกช่องปาก (Extraoral Photograph)

**การตรวจในช่องปาก**

ตำแหน่งฟันซี่ 36 ซึ่งเป็นอาการสำคัญที่มาพบทันตแพทย์ เป็นฟันผุทะลุโพรงประสาทฟันในตำแหน่งกลาง โยกระดับ 1 ไม่มีฟันคู่สบ ไม่มีตุ่มหนองไม่มีบวมแดงบริเวณข้างเคียง พบตำแหน่งฟันซี่ 37 และ 46 เป็นฟันผุทะลุโพรงประสาทฟัน สูญเสียเนื้อฟันในระดับที่บูรณะไม่ได้ ไม่มีคู่สบ ไม่โยก ไม่มีตุ่มหนอง ไม่พบการบวมในบริเวณข้างเคียง ตำแหน่งฟันซี่ 45 โยกระดับ 2 หินปูนสะสมได้เหงือกมาก ไม่มีคู่สบ ตำแหน่งฟันซี่ 11และ21 เป็นรากฟันค้ำ สูญเสียเนื้อฟัน ในระดับที่บูรณะไม่ได้ มีสันเหงือกกว้างในตำแหน่ง 12, 14-18, 24-28, 38, 47-48 มีหินปูนสะสมทั่วไปในระดับปานกลาง (รูปที่ 2)



**รูปที่ 2** ภาพถ่ายในช่องปาก (Intraoral Photograph)

**การตรวจภายนอกช่องปาก**

จากภาพถ่ายรังสีพานอรามิคแสดงเงาดำรอบรากฟันซี่ 37 ขนาด 1X1 ตารางเซนติเมตร และฟันผุลึกในตำแหน่ง 36 และ 46 ซี่ 45 มีการสูญเสียกระดูกในแนวตั้งมากในตำแหน่งใกล้กลาง ซี่ 11 และ 21 เคยได้รับการรักษาคอนกรากฟันไว้แต่ตัวฟันสึกมากไม่มีวัสดุบูรณะ (รูปที่ 3)



**รูปที่ 3** ภาพรังสีพานอรามิคก่อนเตรียมช่องปาก

**การวินิจฉัย**

36, 37, 46 Pulp necrosis with asymptomatic apical periodontitis

45 Chronic periodontitis

11,21 Previously treated with asymptomatic apical periodontitis and unrestorable teeth

**แนวทางการรักษา**

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้คือ การถอนฟัน ทันตแพทย์แจ้งผู้ป่วยให้ทราบถึงอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย ภายหลังการถอนฟันในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา และให้ทางเลือก ในการเตรียมผู้ป่วยก่อนการถอนฟันที่สามารถทำได้ ได้แก่ การใช้ ออกซิเจนแรงดันสูงและการใช้ PENTO Protocol โดยแจ้ง ข้อดี ข้อเสีย และรายละเอียดกับผู้ป่วยเพื่อเป็นแนวทางในการ ตัดสินใจ ผู้ป่วยรายนี้เลือก PENTO Protocol เนื่องจาก มี ปัญหาด้านค่าใช้จ่ายในการเดินทางไปรับการออกซิเจนแรง ดันสูง ทันตแพทย์จึงทำการนัดวันถอนฟันและเตรียมช่องปาก

การเตรียมผู้ป่วยโดยใช้ PENTO Protocol ทำได้โดย ผู้ป่วยจะได้รับยา Amoxycillin 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลา ภายหลังอาหาร เป็นเวลา 7 วันและ Ibuprofen 400 มิลลิกรัม หนึ่งเม็ด 3 เวลาหลังอาหารทันทีจนกว่าจะไม่มีอาการปวด ตั้งแต่วันที่มาตรวจให้ Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลา ภายหลังอาหาร และ Tocopherol 400 ยูนิต 1 เม็ด 2 เวลา ภายหลังอาหาร เช้าและเย็น เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนถอนฟัน แล้วจึงนัดผู้ป่วยมาถอนฟัน หลังถอนฟันให้ยา Pentoxifylline และ Tocopherol ต่ออีก 2 เดือนหลังถอนฟัน ผู้ป่วยจะได้ยา บ้วนปากเพื่อลดปริมาณเชื้อในช่องปากเป็น Chlorhexidine 0.02% บ้วนปากวันละ 3 ครั้งหลังอาหาร 14 วัน หลังถอนฟัน และได้ยา Amoxycillin 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลาหลัง อาหาร 14 วันหลังการถอนฟัน จากการซักประวัติ ไม่พบว่า ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาหรือพบว่า ผู้ป่วยมีอาการแพ้ย ยา แบ่งการรักษาเป็น 3 ครั้ง ดังนี้

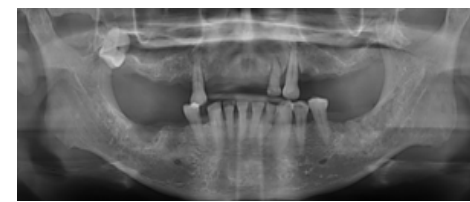
- ครั้งที่ 1** ผู้ป่วยได้รับการถอนฟันซี่ 36 และ 37 ภายใต้อาชาเฉพาะ ที่ 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 จำนวน 2 หลอด ด้วยวิธีการฉีดยาชา Inferior Alveolar Nerve Block ด้าน ซ้าย หลังถอนทำการล้างแผลด้วย น้ำเกลือ (0.9% NSS) จาก นั้นเย็บแผลถอนฟันด้วย silk 4-0 โดยวิธี Figure of eight
- ครั้งที่ 2** นัดห่างจากครั้งแรกสองสัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับการถอน ฟันซี่ 45 และ 46 ภายใต้อาชาเฉพาะที่ 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 2 หลอด ด้วยวิธีการฉีดยาชา Inferior alveolar nerve block ด้านขวา หลังถอนทำการล้างแผล ด้วย น้ำเกลือ (0.9% NSS) และเย็บแผลถอนฟัน ด้วย silk 4-0 ด้วยวิธี Figure of eight พร้อมตัดไหมในตำแหน่ง 36 และ 37
- ครั้งที่ 3** นัดห่างจากครั้งที่สองสองสัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับการถอนฟัน ซี่ 11และ 21 ภายใต้อาชา 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 2 หลอด ด้วยวิธีการฉีดยาชา Local Infiltrate

หลังถอนทำการล้างแผลด้วย น้ำเกลือ (0.9% NSS) และเย็บแผล ถอนฟัน ด้วย silk 4-0 โดยวิธี Figure of eight พร้อมตัดไหม ในตำแหน่ง 45และ 46

ติดตามการหายของแผลในแต่ละครั้ง มีอาการปวดแผล เล็กน้อยเพียง 1 วันหลังรักษาไม่พบว่ามีกรวมแดงของแผล ไม่มีมีหนอง มี Granulation Tissue มาปกคลุมแผล ในระดับ ปกติ นัดมาติดตามอาการ 3 เดือน และ 5 เดือน ภายหลังการรักษา พบว่า แผลหายดี มีเนื้อเยื่อปกคลุมปกติ ไม่มีตุ่มหนอง บวม แดง (รูปที่ 4 และ 5)



**รูปที่ 4** ภาพรังสีพานอรามิก, 5 เดือนหลังถอน แสดงในตำแหน่ง 36-37 ,11-21 พบว่ามีการหายของกระดูกขากรรไกรบนอยู่ แต่ตำแหน่ง 45 47 แผลกระดูกขากรรไกรบนยังไม่หายดี



**รูปที่ 5** แสดงภาพถ่ายผู้ป่วยและภาพถ่ายในช่องปาก 12เดือน หลังถอนฟัน พบว่า ตำแหน่ง 37 47 ยังคงพบว่า สันเหงือกปิด ไม่สนิท ไม่บวมแดง กัดไม่มีหนอง ภาพรังสีพานอรามิก แสดง ตำแหน่ง 45 47 เป็น radiopaque mix with radiolucency กระดูกขากรรไกรบนไม่หายดี

**รายงานผู้ป่วย**

**รายที่ 2** ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 43 ปี มาติดต่อที่แผนก ทันตกรรมโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

**ครั้งที่ 1** มาด้วยอาการสำคัญปวดฟันระยะซึ่ 46 ปวดมามากกว่า 1 เดือน มารับการตรวจในเดือนเมษายน พ.ศ. 2560 ประวัติ ทันตกรรม ก่อนได้รับรังสีรักษาเคยได้รับการอุดหินน้ำลาย การอุดฟัน และถอนฟันมาแล้วหลายซี่จากฟันผุ หลังถอนไม่มี ประวัติแผลถอนฟันเลือดออกไม่หยุดหรือแผลถอนฟันไม่หาย และไม่ได้เข้ารับการเตรียมช่องปากก่อนรังสีรักษา ประวัติทาง การแพทย์ ปี พ.ศ. 2552 (ขณะนั้นผู้ป่วย อายุ 28 ปี) เคยได้รับ วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิดสควมัสเซลล์คาร์ซิโนมาในตำแหน่ง ทอนซิล ด้วยระยะของมะเร็ง T4N1M0 ที่โรงพยาบาลสวรรค์ ประชารักษ์ และได้รับการส่งต่อไปรับรังสีรักษาที่ศูนย์มะเร็งลพบุรี ด้วยเทคนิคการฉายรังสีชนิด Conventional ด้วยขนาดรังสี

7,000 เซนติเมตร จำนวน 33 ครั้ง ได้รับรังสีรักษาครบวันที่ 10 สิงหาคม พ.ศ. 2552 มีเคมีบำบัดร่วมด้วย ไม่แพ้ยา มีประวัติสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์

**การตรวจภายนอกช่องปาก (เดือน เมษายน 2560)**

ไม่พบว่ามีอาการบวมแดงหรือมีตุ่มหนองภายนอกช่องปาก

**การตรวจภายในช่องปาก**

ตามอาการสำคัญพบว่า ตำแหน่งซี่ 46 มีฟันผุทะลุโพรงประสาทฟันในด้านก้นคุด ฟันไมโยก มีบวมแดง ที่บริเวณ Vestibule เล็กน้อย คลำเจ็บ ตำแหน่งซี่ 47 โยกระดับ 2 มีหินปูนสะสมมากรอบซี่ ไม่บวมแดง ไม่มีตุ่มหนอง และจากการตรวจเพิ่มเติม ตำแหน่งซี่ 23 เป็นฟันผุทะลุโพรงประสาทฟันในด้านใกล้กลางไมโยก บวมแดงเล็กน้อยในตำแหน่งเหงือก ยึด คลำเจ็บ ไม่พบว่ามีตุ่มหนองในบริเวณใกล้เคียง มีฟันผุ ทะลุโพรงประสาทฟัน ในตำแหน่งซี่ 16, 17, 26, 22 ไม่บวม ไม่แดง มีฟันสึกใกล้ทะลุโพรงประสาทฟันในซี่ 12, 11 และ 21

**การตรวจจากภาพถ่ายรังสี**

จากภาพถ่ายรังสีพานอรามิกแสดงซี่ 46 มีวัสดุอุดฟันขนาดใหญ่ทะลุโพรงประสาทฟัน ปลายรากฟันมีเงาดำรอบราก Mesial ซี่ 47 มีการสูญเสียกระดูกในแนวตั้ง มีเงาดำรอบราก Mesial และ Distal มีฟันผุลึกทะลุโพรงประสาทฟันซี่ 16 และ ฟันผุเหลือแต่รากฟันซี่ 26 (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 ภาพรังสีพานอรามิก ก่อนถอนฟันในเดือนเมษายน พ.ศ. 2560

**การวินิจฉัย**

- 46 symptomatic irreversible pulpitis with asymptomatic apical periodontitis
- 47 chronic periodontitis
- 16 asymptomatic irreversible pulpitis with asymptomatic apical periodontitis
- 12 11 21 dental caries
- 22 asymptomatic irreversible pulpitis
- 26 pulp necrosis

**แนวทางการรักษา**

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้คือ การถอนฟัน ทันตแพทย์แจ้งผู้ป่วยให้ทราบถึงอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย

ภายหลังการถอนฟันในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา และให้ทางเลือกในการเตรียมผู้ป่วยก่อนการถอนฟันที่สามารถทำได้ ได้แก่การใช้ ออกซิเจนแรงดันสูงและการใช้ PENTO Protocol โดยแจ้งข้อดี ข้อเสีย โดยละเอียดกับผู้ป่วยเพื่อเป็นแนวทางในการตัดสินใจแก่ผู้ป่วย ผู้ป่วยรายนี้เลือก PENTO Protocol เนื่องจาก มีปัญหาด้านค่าใช้จ่ายในการเดินทางไปใช้ออกซิเจนแรงดันสูง ทันตแพทย์จึงทำการนัดวันถอนฟันและเตรียมช่องปาก

ผู้ป่วยขอถอนฟันในตำแหน่ง 46 และ 47 เท่านั้น เนื่องจากกังวลเรื่อง ความเจ็บปวด เรื่องการหายของแผล,ค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาคลองราก จึงนัดวันถอนฟันโดยมีการเตรียมผู้ป่วย ได้รับยา Amoxycillin 500 มิลลิกรัม ทาน 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร Paracetamol 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด ทานซ้ำได้ทุก 6 ชั่วโมงเมื่อมีอาการปวด เป็นเวลา 7 วัน ให้ Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม หนึ่งเม็ด สามเวลาหลังอาหาร และ Tocopherol 400 ยูนิต 1 เม็ด 2 เวลา หลังอาหาร เข้าเย็น ให้อา เป็นเวลา 4 สัปดาห์ก่อนถอนฟัน (ผู้ป่วยสะดวกเดินทางมาโรงพยาบาล ในช่วงเวลาดังกล่าว) แล้วจึงนัดผู้ป่วยมาถอนฟันในเดือน มิถุนายน ปี พ.ศ. 2560 ผู้ป่วยได้รับการถอนฟัน ภายใต้อาชา 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 ด้วยวิธี Local infiltrate ล้างด้วยน้ำเกลือ 0.9% NSS เย็บด้วย silk 4-0 โดยวิธี Figure of eight การถอนฟันห่างจากวันที่ทำการรับรังสีรักษาครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 94 เดือน หลังถอนฟันให้ยา Amoxycillin และ Paracetamol ต่ออีก 10 วันหลังถอนฟัน ผู้ป่วยจะได้น้ำยาบ้วนปากเพื่อลดปริมาณเชื้อในช่องปากเป็น Chlorhexidine 0.02% บ้วนปากสามเวลา หลังอาหาร 14 วัน หลังถอนฟัน และได้ยา Pentoxifylline และ Natural Vitamin E 2 เดือน หลังการถอนด้วยขนาดยาเท่าเดิม จากการซักประวัติ ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงจากการใช้ยา หรือพบว่า ผู้ป่วยมีอาการแพ้ยา เมื่อทำการนัดติดตามอาการ หลังถอนฟันที่ 10 วันหลังการถอนฟัน ผู้ป่วยไม่มารับการรักษา และไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยได้

**ครั้งที่ 2** ผู้ป่วยมาติดต่อที่แผนกทันตกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ ประชาธิปไตยอีกครั้งหนึ่งในเดือน พฤศจิกายน ปี 2564 ด้วยอาการสำคัญ คือ การปวดฟัน ระบุซี่ 22 มานาน 1 สัปดาห์

**การตรวจภายนอกช่องปาก**

ไม่พบว่ามีอาการบวม แดง หรือมีตุ่มหนองภายนอกช่องปาก

**การตรวจภายในช่องปาก**

จากอาการสำคัญ พบว่าซี่ 22 เป็นฟันผุทะลุโพรงประสาทฟัน สูญเสียเนื้อฟันมากไม่สามารถบูรณะได้ จากการตรวจเพิ่มเติม พบฟันผุเหลือแต่รากฟันในตำแหน่ง 16, 17, 14, 26, 27, 35, 41 ไม่มีการบวม ไมโยก ไม่มีตุ่มหนอง มีฟันผุทะลุโพรงประสาทฟัน



ในตำแหน่ง 31,32 ในตำแหน่งซี่ 46 และ 47 ที่ถอนในครั้งที่ผ่านมาเป็นสันเหงือกกว้างไม่พบว่ามีตุ่มหนองเปิดออก (รูปที่ 7)



รูปที่ 7 ภาพถ่ายในช่องปาก ในเดือน มกราคม 2567

**การตรวจจากภาพถ่ายรังสี**

แสดงภาพรังสีพานอรามิกแสดงภาพรังสีหลังถอนฟันในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2566 เป็นระยะเวลา 4 ปีหลังจากถอนฟันครั้งแรก พบว่าตำแหน่ง 46 และ 47 เป็นลักษณะ Radiolucent mix with radiopaque area with corticated bone คล้ายกับลักษณะของแผลถอนฟันที่กำลังหาย ฟันซี่ 22, 14, 16, 17, 26, 27, 35 และ 41 ผุเหลือแต่รากฟัน (รูปที่ 8)



รูปที่ 8 ภาพรังสีพานอรามิก แสดงภาพรังสีหลังถอนฟัน ในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2565

**วินิจฉัย**

- 16, 17, 14, 26, 27, 35, 41 Pulp necrosis with asymptomatic apical periodontitis
- 22,31,32 Irreversible pulpitis with symptomatic apical periodontitis
- 46 47 Area delayed healing extraction socket

**การวางแผนการรักษา**

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้คือ การถอนฟัน ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาคลองรากฟัน ปฏิเสธการใช้ออกซิเจนแรงดันสูงขอเลือกการทานยาก่อนและหลังถอนฟันเหมือนครั้งที่ผ่านมา จึงเตรียมผู้ป่วยโดยการให้ยา Amoxycillin 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลา หลังอาหาร Paracetamol 500 มิลลิกรัม 1 เม็ดและทานน้ำได้ทุก 6 ชั่วโมง เมื่อมีอาการปวด ให้ยา Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร และ Tocopherol 400

ยูนิต 2 เวลาหลังอาหาร เข้าและเย็น เป็นระยะเวลา 1 เดือนก่อนถอนฟัน โดยแบ่งการรักษาออกเป็น 2 ครั้ง ครั้งที่หนึ่ง ผู้ป่วยได้รับการถอนฟันเป็นจำนวน 7 ซี่ ได้แก่ซี่ 14, 15, 16, 17, 22, 26, 27 ภายใต้ยาชา 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 จำนวน 5 หลอด ล้างแผลด้วยน้ำเกลือ 0.9% NSS เย็บด้วย silk 4-0 โดยวิธี Figure of eight นัดครั้งที่ 2 ในอีก 7 วันต่อมาเพื่อทำการตัดไหมในตำแหน่งขากรรไกรบนทั้งหมด และถอนฟันในตำแหน่ง 31, 32, 35 ภายใต้ยาชา 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 1 หลอด ด้วยวิธี Inferior Alveolar Nerve Block ล้างแผลด้วยน้ำเกลือ 0.9% NSS เย็บด้วย silk 4-0 โดยวิธี Figure of eight การถอนครั้งนี้ นับว่าเป็นเวลา 148 เดือน หลังรับรังสีรักษา ให้ยา Amoxycillin 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร และ Paracetamol 500 มิลลิกรัม 10 วันหลังถอน ให้ยา Pentoxifylline และ Tocopherol ขนาดเท่ากับก่อนถอนฟัน อีกสองเดือน เมื่อนัดติดตามอาการ 7 วัน เพื่อมาตัดไหม แผลหายดี

เมื่อนัดติดตามอาการ 3 เดือน ผู้ป่วยแจ้งว่า ไม่มีการบวมแดง ไม่มีตุ่มหนอง แผลหายดี แต่ไม่สะดวกมารับการตรวจหรือถ่ายภาพรังสีติดตามอาการ เนื่องจากย้ายไปต่างจังหวัด ในอีก 6 เดือนต่อมา ขอนัดติดตามอาการ พบว่าไม่สามารถติดต่อได้ทั้งจากโทรศัพท์และจดหมาย

**วิจารณ์**

จากการศึกษาอย่างเป็นระบบ (Systematic review) พบว่ามี การรายงาน ว่าค่าเฉลี่ยของการเกิดอุบัติเหตุการกระดูกขากรรไกรตายภายหลังการถอนฟันสามารถพบได้ประมาณ 7% แต่หากมีการให้ออกซิเจนแรงดันสูงก่อนถอนฟัน พบว่ามีอุบัติการณ์เหลือเพียง 4% นอกจากนี้หากมีการให้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วยก่อนถอนฟัน พบอุบัติการณ์การเกิดประมาณ 6% ในคนไข้ที่ได้รับรังสีมากกว่า 6000 เซนติเกรย์<sup>13</sup> และจากการศึกษาอย่างเป็นระบบ พบว่า การให้ยา Pentoxifylline กับ Tocopherol ก่อนการถอนฟันในคนไข้ที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ มีอุบัติการณ์การเกิดกระดูกขากรรไกรตายประมาณ 3.1%<sup>11</sup> จากการติดตามผลในรายงานผู้ป่วยฉบับนี้ ไม่พบการเกิดกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟันในผู้ป่วยทั้งสองราย

**หลายการศึกษาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกตาย มีหลายๆปัจจัยเช่น**

1. ปัจจัยจากฟัน หากต้องถอนฟันในขากรรไกรล่างจะเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกตาย มากกว่าขากรรไกรบน<sup>23,24</sup> ซึ่งในการศึกษานี้ ด้วยวินิจฉัย Symptomatic/Asymptomatic Apical Periodontitis และ Chronic Periodontitis ซึ่งเป็นโรคที่มีการทำลายอวัยวะปริทันต์มาก ดังการศึกษาว่า ฟันที่มีการทำลาย

อวัยวะปริทันต์มากเร็วจริง จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายมากกว่าโรคอื่น<sup>4</sup> และเป็นโรคที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นสาเหตุแห่งการถูกถอนมากที่สุด<sup>25</sup> และการถูกถอนฟันที่ละลายซี่ นับว่ามีความเสี่ยงมากกว่ากลุ่มที่ถอนที่ละลายซี่<sup>24</sup> ซึ่งในการศึกษานี้เป็นการถอนที่ละลายซี่ เนื่องจากปัจจัยด้านค่าใช้จ่ายในการมาพบแพทย์ และความสะดวกของผู้ป่วย แต่ก็ไม่พบว่ามีอาการกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟัน

**2. ปัจจัยจากมะเร็ง** ตำแหน่งของมะเร็งที่ได้รับรังสีรักษาพบว่าคนไข้ที่เป็นมะเร็งคอหอยหลังช่องปาก ได้รับรังสีมากกว่าการเป็นมะเร็งช่องปากเนื่องจากขากรรไกรได้รับรังสีมากกว่า<sup>26</sup> ทั้งนี้ ตำแหน่งที่ทันตแพทย์ให้ความสำคัญมาก คือในตำแหน่งที่อยู่ในขากรรไกรล่าง หรือใกล้เคียง เช่นมะเร็งช่องปาก เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่มีโอกาสเกิดอาการแทรกซ้อนมาก อย่างมีนัยสำคัญเนื่องจาก ปริมาณรังสีสะสมที่มากกว่าขากรรไกรบน มีความหนาแน่นของกระดูกมากกว่า<sup>27</sup> จากบางรายงานพบได้มากในผู้ป่วยมะเร็งทอนซิลว่าหากมีการถอนฟันในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสสูงที่จะเป็นกระดูกขากรรไกรตาย<sup>9</sup> จากการศึกษาพบว่า 60% เป็นตำแหน่งที่มีความเสี่ยงสูงคือมะเร็งคอหอยหลังช่องปากและมะเร็งทอนซิล

**3. ปัจจัยจากความเสียหายของผู้ป่วย** การมีสภาวะปริทันต์ในช่องปากที่ไม่ดี หรือการติ่มแอลกอฮอล์ เป็นปัจจัยที่ทำให้คนไข้เสี่ยงต่อการเกิดกระดูกขากรรไกรตายมากกว่า กลุ่มอื่น<sup>28</sup> หรือการที่เป็นมะเร็งที่ลุกลามเข้าไปในขากรรไกรล่างที่ได้รับการผ่าตัดขากรรไกรเป็นปัจจัยที่เอื้อต่อการเกิดกระดูกขากรรไกรตายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการลุกลาม<sup>25</sup> ดังในรายงานนี้ผู้ป่วยทั้งสองสภาวะนี้

**4. ปัจจัยระยะเวลาจากวันสุดท้ายที่ได้รับรังสีรักษาจนถึงวันที่ได้รับการถอนฟัน** พบว่าหากมีระยะเวลาที่ยาวนานกว่าจะมีความเสี่ยงสูง ดังการศึกษาที่พบว่า ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาของกลุ่มที่เกิดกระดูกขากรรไกรตายมีระยะเวลาจากวันสุดท้ายที่ฉายแสงถึงวันถอนฟันประมาณ 55 เดือน ในขณะที่กลุ่มที่ไม่เกิดกระดูกขากรรไกรตายมีระยะเวลาประมาณ 39 เดือน<sup>15</sup> ซึ่งหลายๆการศึกษาจะกล่าวถึงการเกิดกระดูกขากรรไกรตายได้ตลอดและความเสี่ยงมากขึ้นตามเวลาที่มากขึ้น จากการศึกษาพบว่า แม้ระยะเวลาหลังจากวันสุดท้ายหลังฉายรังสีจนถึงวันถอนของทั้งสองรายมีระยะเวลาเฉลี่ย 112 เดือน พบได้ว่าการหายของแผลในบางตำแหน่งหายดี แต่ในตำแหน่งจากกรรไกรล่างแสดงลักษณะการหายของแผลที่ช้าแต่ยังไม่พบการเกิดกระดูกงอกเข้าฟันตาย (จากคนไข้รายที่หนึ่งมีระยะเวลาหลังฉายรังสี 76 เดือน และในคนไข้รายที่สอง ในการถอนครั้งแรกที่มีการหายของแผลดี ในการถอนครั้งแรกมีระยะเวลาหลังฉาย 94 เดือน ส่วนในการถอนครั้งที่สอง ระยะเวลาหลังฉาย 148 เดือน เมื่อติดตามอาการทางโทรศัพท์ ผู้ป่วยแจ้งว่าไม่มีอาการ) มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่มีภาวะขากรรไกรตายหลังฉายแสงพบได้ใน

2-22 เดือน หลังฉายแสง ค่าเฉลี่ย 13 เดือน<sup>29</sup>

**5. ปัจจัยจากขนาดของยาและวิธีการให้ยา** จากการศึกษา Lombardi N และคณะใน ปี 2022<sup>12</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับ Tocopherol 800 ยูนิต ต่อวันร่วมกับ Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม 2 เวลา หลังอาหาร พบว่า อัตราการเกิดกระดูกตาย สูงกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Petal และคณะ ที่มีการใช้ Tocopherol ในขนาดที่สูงกว่าคือ 1000 ยูนิต<sup>30</sup> วิธีการให้ยา พบว่าของ Lombardi และคณะในปี 2022 ให้คนไข้ทานยา 1 สัปดาห์ ก่อนศัลยกรรมแล้วต่ออีก 2 เดือน หลังศัลยกรรม ในขณะที่ ในการศึกษานี้ให้ยา 4 สัปดาห์ ก่อนถอนฟัน แล้วไม่ให้อีก ก็ไม่พบการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย โดยมีการติดตามการรักษาเฉลี่ย 19 เดือน ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ Aggreval และคณะ<sup>25</sup> Petal และคณะ<sup>30</sup>

ในการศึกษานี้ให้ยาปฏิชีวนะ Amoxycillin 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร เป็นเวลา 1สัปดาห์ หลังได้รับการตรวจและ ได้รับอีกครั้งในวันที่ศัลยกรรมและให้ต่ออีก 2 สัปดาห์ ซึ่งต่างจากวิธีการให้ยา จากการศึกษาของ Lombardi N และคณะ ปี 2008 ที่มีการให้ยา ก่อนหัตถการเฉลี่ย 12 สัปดาห์และหลังหัตถการเฉลี่ย 14 สัปดาห์

**6. ปัจจัยขนาดของรังสีรักษาและเครื่องรังสีรักษา** พบว่าคนไข้ที่ได้รับ ปริมาณรังสีสะสม (Cumulative dose) ที่ให้ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอจะได้รับอยู่ประมาณ 5,000-7,000 เซนติเกรย์ ใน 5-7 สัปดาห์ จะมีภาวะเนื้อเยื่อกระดูกขากรรไกรตายมากกว่า กลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีสะสมน้อย<sup>32</sup> จากการศึกษาของ Paiva GLA และคณะในปี 2023 พบว่า หากคนไข้ได้รับปริมาณรังสี ต่ำกว่า 6000 เซนติเกรย์ คนไข้จะมีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตาย<sup>11</sup> ทั้งนี้ ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกขากรรไกรตายจึงขึ้นกับทั้งตำแหน่ง ระยะโรคและแนวทางการรักษา และปริมาณรังสี ที่มีผลต่อการทำลายต่อเส้นเลือดและเนื้อเยื่อบริเวณที่โดนรังสีมากกว่า กลุ่มคนไข้ที่ได้รับรังสีขนาดสูง เป็นบางตำแหน่ง (Max dose point) มีการศึกษา ที่พบว่า การเกิดกระดูกตายเกิดในช่วงเวลาไหนก็ได้หลังได้รับรังสีรักษา คนไข้ที่ได้รับรังสีด้วยเทคนิค VMRT, IMRT ที่มีการปรับรังสีให้สูงในตำแหน่งมะเร็งแต่มีปริมาณรังสีสะสมต่ำในขากรรไกรล่าง มีการเกิดอุบัติการณ์กระดูกตายหลังถอนต่ำกว่ากลุ่มคนไข้ที่ได้รับรังสีรักษาแบบ Conventional ที่ให้ปริมาณรังสีสะสมสูงในเนื้อเยื่อใกล้เคียง (ปริมาณรังสี 180-200เซนติเกรย์ ต่อครั้ง วันละครั้ง ติดกัน 5-7 สัปดาห์<sup>6</sup> แสดงถึง เทคนิคการฉายมีผลต่ออุบัติการณ์การเกิดกระดูกตาย<sup>18</sup> การแบ่งปริมาณรังสีเป็นแบบหลายครั้งก็จะควบคุมมะเร็งได้ดีกว่า ไม่ทำให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อตายและเกิดผลต่อเนื้อเยื่อข้างเคียงน้อยกว่า<sup>2</sup> ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยหลักการให้รังสี ที่สามารถให้เกิดการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อที่ได้รับออกซิเจนซ้ำ การเพิ่มจำนวนของเซลล์และ การกระจาย

ของเซลล์ ในระยะต่างๆ ในการศึกษาในรายแรก ได้ใช้เทคนิค VMAT ที่มีการควบคุมรังสีให้โดนเนื้อเยื่อข้างเคียงต่ำ แต่ในรายที่สอง แม้จะได้รับการฉายรังสีแบบ Conventional ก็ไม่พบการเกิดกระดูกขากรรไกรตายหลังถอน

**7. ปัจจัยวิธีการถอนฟัน** พบว่าคนไข้ที่ได้รับการถอนฟัน เตรียมช่องปากก่อนรับรังสีรักษา มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกตายต่ำกว่า คนไข้กลุ่มที่ได้รับการถอนฟันหลังรับรังสี<sup>31</sup> การถอนฟันก่อนรับรังสีไม่ได้สร้างความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกตายที่มากขึ้นรวมถึง การถอนฟันหลังรับรังสีเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกตายมากในช่วง 4-5 ปี แรกหลังรับรังสี<sup>33</sup> และวิธีการถอนฟัน ควรทำด้วยความนุ่มนวล มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อปริทันต์น้อยๆก็จะป้องกันการเกิดกระดูกขากรรไกรตายได้ตามรายงานการศึกษาที่ผ่านมาและการศึกษานี้

**8. ผลข้างเคียงจากยา** เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Marx และคณะ ในปี พ.ศ. 1985 ที่ใช้การใช้ออกซิเจนแรงดันสูง (HBO) เพื่อการป้องกันการเกิดกระดูกตายพบว่า 5.4% เกิด กระดูกตายหลังถอนฟัน และกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว 29% มีการเกิดกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟัน<sup>34</sup>

ในกรณีที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายในคนไข้ที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอแล้ว มีรายงานถึงความประสบความสำเร็จในการใช้ HBOT เพื่อป้องกันการเกิดกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟัน แต่รายงานการรักษาภาวะกระดูกขากรรไกรตาย ยังไม่มีหลักฐานทางคลินิกมากพอจะบอกได้ว่าการใช้ออกซิเจนแรงดันสูง ช่วยชะลอหรือแก้ไข Fibroatrophic Process ได้<sup>1</sup> เมื่อพบว่ามีกระดูกขากรรไกรตายภายหลังศัลยกรรม การรักษาในเบื้องต้นจะเริ่มจากการรักษาโดยการอนุรักษ์ (Conservative treatment) ด้วยการให้ดแอลกอฮอล์บูหรี่ ดูแลอนามัยช่องปากให้ดีและควบคุมการติดเชื้อโดยการใส่ยาฆ่าเชื้อ บางรายให้ทำ Sequestrectomy หรือให้ออกซิเจนแรงดันสูงร่วมด้วย ส่วนการรักษาด้วยการให้ออกซิเจนแรงดันสูงเพียงอย่างเดียว ก็สามารถทำให้หายได้ 60%<sup>10</sup> มีการศึกษาที่แนะนำให้ผู้ป่วยที่เป็นระยะที่ 2 ที่พบว่ามีกระดูกขากรรไกรตายและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย HBO ให้ทำ Sequestrectomy หรือ Marginal Mandibular Resection<sup>9</sup>

## สรุป

การใช้ Pentoxifylline และ Tocopherol เป็นยาที่สามารถนำมาใช้ในการป้องกันการเกิดกระดูกขากรรไกรตายในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอก่อนการถอนฟันได้อย่าง ปลอดภัย ใช้งานง่าย หาได้ง่ายและเข้าถึงง่าย แต่เนื่องจากการศึกษาในปัจจุบันยังมีรายงานผู้ป่วยน้อย จึงควรรอศึกษาเพิ่มเติมในการศึกษาอื่นที่มีขนาดประชากรศึกษามากกว่านี้และมีการติดตามการรักษาในระยะยาว

## เอกสารอ้างอิง

1. Urquhart O, DeLong HR, Ziegler KM, Pilcher L, Pahlke S, Tampi MP, et al. Effect of preradiation dental intervention on incidence of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2022;153(10):931-42.e32.
2. Paiva GLA, de Campos WG, Rocha AC, Júnior CAL, Migliorati CA, Dos Santos Silva AR. Can the prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol before dental extractions prevent osteoradionecrosis? A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023; 136(1):33-41.
3. Singh A, Huryn JM, Kronstadt KL, Yom SK, Randazzo JR, Estilo CL. Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. *Front Oral Health.* 2022;3 :980786.
4. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):119-31.
5. Roman BR, Aragones A. Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *J Surg Oncol.* 2021;124(6):920-2.
6. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol.* 2010;46(11):795-801.
7. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018;30(4):381-95.
8. Olivares-Urbano MA, Griñán-Lisón C, Marchal JA, Núñez MI. CSC Radioresistance: A Therapeutic Challenge to Improve Radiotherapy Effectiveness in Cancer. *Cells.* 2020;9(7).
9. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:79-92.
10. Huber MA, Terezhalmay GT. The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence Int.* 2003;34(9):693-717.
11. Luitje ME, Israel AK, Cummings MA, Giampoli EJ, Allen

- PD, Newlands SD, et al. Long-Term Maintenance of Acinar Cells in Human Submandibular Glands After Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(4):1028-39.
12. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Aust Dent J.* 2001;46(2):88-94.
  13. Gevorgyan A, Wong K, Poon I, Blanas N, Enepekides DJ, Higgins KM. Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;42(1):46.
  14. Borrás JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol.* 2015; 116(1):45-50.
  15. Lombardi N, Varoni E, Villa G, Salis A, Lodi G. Pentoxifylline and tocopherol for prevention of osteoradionecrosis in patients who underwent oral surgery: A clinical audit. *Spec Care Dentist.* 2023;43(2):136-43.
  16. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):229-43.
  17. Lyons AJ, West CM, Risk JM, Slevin NJ, Chan C, Crichton S, et al. Osteoradionecrosis in head-and-neck cancer has a distinct genotype-dependent cause. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(4) :1479-84.
  18. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(8):653-60.
  19. Fan H, Kim SM, Cho YJ, Eo MY, Lee SK, Woo KM. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomater Res.* 2014;18:13.
  20. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs.* 1987; 34(1):50-97.
  21. Balazic E, Axler E, Konisky H, Khanna U, Kobets K. Pentoxifylline in dermatology. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(2):410-7.
  22. Packer L. Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(4 Suppl):1050s-5s.
  23. Schroter GT, Stopiglia RMM, Carvalho GL, Morimoto S, Mota ME, Alves FA, et al. Osteoradionecrosis treatment in head and neck cancer patients: An overview of systematic reviews. *Spec Care Dentist.* 2023.
  24. Arqueros-Lemus M, Mariño-Recabarren D, Niklander S, Martínez-Flores R, Moraga V. Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2023;28(3):e293-e300.
  25. Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, Tang AL, Krishnan DG, Takiar V. Osteoradionecrosis: Exposing the Evidence Not the Bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1206-18.
  26. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J.* 2018;68(1):22-30.
  27. Aggarwal K, Goutam M, Singh M, Kharat N, Singh V, Vyas S, et al. Prophylactic Use of Pentoxifylline and Tocopherol in Patients Undergoing Dental Extractions Following Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Niger J Surg.* 2017;23(2):130-3.
  28. Monnier Y, Broome M, Betz M, Bouferrache K, Ozsahin M, Jaques B. Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(5):726-32.
  29. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2000;8(1) :68-71.
  30. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol.* 2017;64:44-51.
  31. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J,

- McGurk M. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54 (5):547-50.
32. Garg AK, Malo M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *J Am Dent Assoc.* 1997;128(8):1128-33.
33. Wang TH, Liu CJ, Chao TF, Chen TJ, Hu YW. Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: A national-based cohort study. *Head Neck.* 2017;39(7):1313-21.
34. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985;111(1):49-54.

