

การเขียน PM แจ่มขนาด

กับปนาท ภัคติกุล

คณะวิทยาศาสตร์สิ่งแวดล้อมและทรัพยากรมนุษย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เรียนบรรณาธิการวารสารประสาทวิทยาศาสตร์
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

เนื่องจากได้พบเห็นการเขียนอักษรย่อ
(acronym) ของฝุ่นอนุภาค PM แจ่มขนาด
ในวารสารและสิ่งพิมพ์ทางวิชาการยังสับสนกันอยู่
2 แบบ แบบหนึ่งเขียนแจ่มขนาดอนุภาคด้วย
อักษรขนาดเดียวกันกับ PM เรียงกันบนบรรทัด
เดียวกันเช่น PM₁₀, PM_{2.5} และอีกแบบหนึ่งเขียน
ตัวเลขบอกขนาดอนุภาคด้วยตัวเลขขนาดเล็กลง
ห้อยอยู่ท้ายอักษร PM เช่น PM₁₀, PM_{2.5}

จึงขอเรียนมาทางจดหมายถึงบรรณาธิการ
เพื่อลงพิมพ์ในวารสาร เพื่อให้ นักวิชาการ
สิ่งแวดล้อมที่สนใจความถูกต้องได้ทราบรูปแบบ
ที่ถูกต้องคือ PM₁₀ และ PM_{2.5} ดังแสดงอยู่ใน
An official website of the United States
government EPA ในบทความชื่อ Particulate
Matter (PM) Basics จาก <https://www.epa.gov/pm-pollution/particulate-matter-pm-basics> เปิดอ่านเมื่อวันที่ 3 มกราคม พ.ศ. 2564

มลภาวะทางอากาศกับโรคหลอดเลือดสมอง

สมศักดิ์ เกียมเก้^{1,2,3}, กรรณิการ์ คงบุญเกียรติ^{1,3}

¹สาขาสรีรวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ประธาน service plan โรคหลอดเลือดสมองเขตบริการสุขภาพที่ 7

³กลุ่มวิจัยโรคหลอดเลือดสมอง ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและส่งเสริมสุขภาพ

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อย และส่งผลกระทบต่อ การดำรงชีวิต ก่อให้เกิดความพิการและเสียชีวิต เป็นสาเหตุอันดับต้นๆ ของประเทศไทย ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases: NCDs) เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง ภาวะอ้วน รวมถึงโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ การสูบบุหรี่ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับมลภาวะทางอากาศ (air pollution) จำนวนมากว่าส่งผลเสียต่อร่างกาย และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งเรื่องนี้ได้รับความสนใจอย่างมากในประเทศไทย เนื่องจากมีภาวะมลภาวะทางอากาศเกิดขึ้นในประเทศไทยทั้งในกรุงเทพ และเมืองใหญ่ๆ ทั่วทุกภูมิภาค เกิดภาวะฝุ่นปกคลุมจนทำให้คนไทยสนใจอันตรายของของฝุ่น PM2.5 ต่อสุขภาพ ทั้งระบบโรคทางเดินหายใจและโรคหลอดเลือดสมอง¹ ทีมนักวิจัยไทยได้ให้ความสนใจถึงปัญหามลภาวะทางอากาศในกรุงเทพ

ได้เผยแพร่ข้อมูลในวารสารระดับนานาชาติ² โดยศึกษาผลของ PM2.5 ต่ออัตราการเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และโรคมะเร็งปอด โดยวิธี Environmental Benefits Mapping and Analysis Program (BenMAP) พบว่า PM2.5 ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตด้วยโรคดังกล่าว และสามารถลดความรุนแรงของมลภาวะทางอากาศให้ได้ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก พบว่า จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคดังกล่าวลงได้ร้อยละ 33 และ 75 ตามลำดับ

มลภาวะทางอากาศ ประกอบไปด้วยสารต่างๆ จำนวนมาก โดยสารพิษที่ปัจจุบันระบุอยู่ในดัชนีคุณภาพอากาศ (Air Quality Index: AQI) ได้แก่ ฝุ่นละออง (particulate matter; PM) ก๊าซชนิดต่างๆ ได้แก่ ก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ (CO) ก๊าซไนโตรเจนไดออกไซด์ (NO₂) ก๊าซซัลเฟอร์ไดออกไซด์ (SO₂) และก๊าซโอโซน (O₃)³ ฝุ่นละออง PM เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรครวมถึงการเสียชีวิตด้วยโรคหลายชนิดได้แก่ โรคระบบทางเดินหายใจ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง และโรคมะเร็งเป็นต้น⁴⁻⁷ โดย PM ขนาดเล็กจะ

รับต้นฉบับ 1 ธันวาคม 2563, ปรับปรุงต้นฉบับ 18 ธันวาคม 2563, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 20 ธันวาคม 2563

เข้าไปตามการหายใจ ผ่านไปตามหลอดเลือด ไปที่ปอด เข้าไปที่ถุงลม และแทรกซึมเข้าไปยังหลอดเลือด capillaries เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดและก่อให้เกิดโรคในที่สุด โดย PM ขนาดต่างๆ นั้นก่อให้เกิดกระบวนการ oxidative stress, activated immune cells และ neurohormonal activation จนก่อให้เกิดโรคทางระบบประสาทและจิตประสาท (neurological and mental disorder)⁸

PM ถูกแบ่งเป็นชนิดตามขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง (aerodynamic diameter) ขนาดของ PM ที่มีการศึกษาทางระบาดวิทยาอย่างกว้างขวางว่ามีผลต่อโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ coarse particles หรือ PM 10 (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 10 ไมครอนหรือน้อยกว่า) fine particles หรือ PM 2.5 (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2.5 ไมครอนหรือน้อยกว่า) แต่สำหรับ ultrafine particle หรือ PM 0.1 (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.1 ไมครอนหรือน้อยกว่า) ยังไม่ค่อยมีข้อมูลในการศึกษามากนัก เนื่องจากมีข้อจำกัดของอุปกรณ์ในการวัดอนุภาคขนาดเล็กมากนี้ในพื้นที่ใหญ่ๆ ในภาพรวม

สำหรับโรคหลอดเลือดสมองจากการศึกษา systematic review และ meta-analysis พบว่า PM 2.5 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตมากกว่า PM 10⁴ โดยทุกๆ ปริมาณที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร ของ PM 2.5 จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ร้อยละ 3.49-35^{4,8-11} จากสมมติฐานเชื่อว่า PM ที่มีขนาดเล็กจะมีความสัมพันธ์กับการป่วยและการเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมองมากกว่า PM ขนาดใหญ่ เนื่องจาก PM ยังมีขนาดเล็ก จะยังสามารถ

แทรกซึมผ่านผนังถุงลมเข้าสู่กระแสเลือดและมีผลต่อระบบหลอดเลือดได้มากยิ่งขึ้น¹² การศึกษา systematic review และ meta-analysis พบว่า PM ขนาดต่างๆ และสารอื่นที่พบในมลภาวะทางอากาศส่งผลให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นกว่าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศต่ำกว่า¹³

ค่า PM 2.5 ได้รับการวัดอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 โดยมีจำนวนสถานีภาคพื้นดิน 12 สถานีกระจายใน 10 จังหวัดทั่วประเทศ¹⁴ ในปี พ.ศ. 2558 ประเทศไทยมีเครื่องวัดคุณภาพอากาศรวมทั้งหมด 61 สถานี กระจายอยู่ใน 29 จังหวัดตามภูมิภาคต่างๆ ทั่วประเทศไทย และมีการรายงานคุณภาพอากาศเป็นรายชั่วโมงที่ www.Air4thai.pcd.go.th รวมถึงสามารถดูได้จากแอปพลิเคชันในโทรศัพท์เคลื่อนที่แบบสมาร์ตโฟน (แอปพลิเคชัน Air4Thai ทั้งระบบ iOS และ Android) เนื่องจากสถานีภาคพื้นดินสำหรับวัดคุณภาพอากาศมีเพียงบางจังหวัดเท่านั้น ทำให้การวิเคราะห์มลภาวะทางอากาศในภาพรวมของทั้งประเทศไทยยังทำได้ในพื้นที่จำกัด การศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้เรื่อง PM 2.5 เป็นการศึกษาอัตราการเสียชีวิตของโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงโรคหลอดเลือดสมองโดยใช้เฉพาะข้อมูลจากสถานีภาคพื้นดิน ยังไม่ได้ใช้ข้อมูลจากดาวเทียมให้ครอบคลุมพื้นที่ทั้งประเทศ¹⁵

การใช้ข้อมูลจากดาวเทียมเพื่อจะหาค่า PM 2.5 ให้ครอบคลุมพื้นที่ที่ต้องการ พบว่าได้ค่า PM 2.5 ที่น่าเชื่อถือเมื่อเปรียบเทียบกับค่าวัดค่า PM 2.5 จากสถานีภาคพื้นดิน^{16,17} ดังนั้นกลุ่มวิจัย

โรคหลอดเลือดสมอง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ร่วมกับโครงการชะลอไตเรื้อรังในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (Chronic Kidney Disease Prevention in the Northeast of Thailand; CKDNET) จึงได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับมลภาวะทางอากาศและโรคหลอดเลือดสมองโดยเลือกใช้ข้อมูลจาก The Modern-Era Retrospective Analysis for Research and Applications, version 2 (MERRA-2) atmospheric reanalysis of the modern satellite era ขององค์การนาซา (NASA's Global Modeling and Assimilation Office; GMAO)¹⁸ โดยได้นำข้อมูลมลภาวะทางอากาศ ทั้ง PM และสารอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น ก๊าซต่างๆ รวมทั้งชนิดของฝุ่น โดยศึกษาความสัมพันธ์ของมลภาวะทางอากาศกับโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทย

การศึกษาในประเทศอังกฤษพบว่าทุกๆ การเพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรของ PM 2.5 จะเพิ่มความเสี่ยงของการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 3.49 (95% CI 0.09-5.18)¹² มีการศึกษาที่ติดตามผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนในสหรัฐอเมริกาเป็นเวลา 6 ปี พบว่าการเพิ่มขึ้นของ PM 2.5 สัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 1.35; 95% CI 1.08-1.68)¹¹ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าประชากรที่อาศัยอยู่ใกล้ถนนหลักหรือบริเวณที่มีการเพิ่มขึ้นของมลภาวะทางอากาศ จะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น¹⁹⁻²¹ รวมทั้งการได้รับมลภาวะทางอากาศระยะสั้น ก็มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองด้วย²²

การศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) ในประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลางจำนวน 6 ประเทศ ได้แก่ จีน กาน่า อินเดีย เม็กซิโก รัสเซีย และแอฟริกาใต้ พบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น 1.12 เท่าในทุกๆ การเพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรของ PM 2.5 โดยได้ทำการควบคุมอายุ เพศ การสูบบุหรี่ และอื่นๆ (adjusted odds ratio 1.12; 95% CI 1.04-1.21)²³

สำหรับการศึกษาในเอเชีย มีการศึกษาในไต้หวันและจีนเป็นการศึกษาผลกระทบระยะสั้นของการมานอนโรงพยาบาลฉุกเฉินของโรคหลอดเลือดสมองพบว่า PM 2.5 มีทั้งเพิ่มและไม่ได้เพิ่มอัตราการเกิด stroke^{6,24,25} นอกจากนี้การศึกษาในประเทศจีนพบว่า PM 2.5 สัมพันธ์กับการเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมอง²⁶

มีหลักฐานที่สนับสนุนว่า PM ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยมีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ ได้แก่ การศึกษาในหนู mice ที่ได้รับการสูดดมไอเสียดีเซล พบว่ามีการหลั่งสาร Interleukin-6 รวมถึง pro-inflammatory โมเลกุลอื่นๆ ซึ่งสัมพันธ์กับการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด มีการเพิ่มระดับของสารที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดจับตัว ได้แก่ fibrinogen, factor VIII และ tissue factor²⁷ การศึกษาในผู้ใหญ่สุขภาพปกติ พบว่าการสูดดมไอเสียดีเซล เพิ่มการจับตัวของลิ่มเลือดในหลอดเลือด และกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดในร่างกาย²⁸ การศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้สูงอายุ พบว่าการเพิ่มขึ้นของ PM 2.5 สัมพันธ์กับการเพิ่มแรงดันในหลอดเลือดสมอง ชะงักและลดความเร็วของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง

ซึ่งวัดได้จากเครื่องอัลตราซาวด์หลอดเลือดสมอง²⁹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า PM 2.5 ทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นอีกด้วย ซึ่งอาจเป็นเหตุของการเกิดทั้งโรคหลอดเลือดสมองแตก และโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดได้³⁰

กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจาก PM 2.5 อธิบายได้จากหลายกลไก ได้แก่ การเกิดกระบวนการอักเสบ การเกิด oxidative stress และ lipid modification โดย PM กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบเฉพาะที่ภายในปอด และกระตุ้นให้เกิดสารเคมีของการอักเสบ (inflammatory mediators) เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดของร่างกายตามมา ซึ่งส่งผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในที่สุด³¹ การค้นพบ PM ที่มีขนาดเล็กมากระดับ nanoparticle ทำให้เกิดสมมติฐานว่า PM ขนาด nanoparticle นี้สามารถผ่าน alveolar-capillary barrier เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดและมีผลกระทบโดยตรงกับหลอดเลือดและเม็ดเลือด³² ได้แก่ endothelial function การกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด และส่งผลกระทบต่อระดับความดันเลือดอีกด้วย³³⁻³⁵ การศึกษาโดย Shao Q และคณะ³⁶ พบว่ามลภาวะทางอากาศนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Rhinehart ZJ และคณะ³⁷ ก็ให้ผลการศึกษาสอดคล้องกัน ซึ่งส่งผลให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มมากขึ้น และเสียชีวิตสูงขึ้น

แม้ว่าการศึกษาทางระบาดวิทยามีข้อจำกัดในการพิสูจน์ว่าการสัมผัสมลภาวะทางอากาศชนิดต่างๆ เป็นสาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองอย่างไรก็ตาม การศึกษาในระดับเซลล์ สัตว์ทดลอง

และการศึกษาทางคลินิกระยะยาว สามารถช่วยอธิบายและพอจะเป็นหลักฐานสำหรับความน่าเชื่อถือเชิงชีวภาพ (biological plausibility) ของมลภาวะทางอากาศกับโรคหลอดเลือดสมองได้³⁸ มีการศึกษาที่น่าสนใจอย่างยิ่งในประเทศออสเตรเลียพบว่าผู้สูงอายุถ้ามีการพักอาศัยในเขตพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศต่ำๆ เป็นเวลานานจะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมอง และทุกสาเหตุต่ำกว่าผู้สูงอายุที่พักอาศัยในพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศอย่างชัดเจน³⁹ ซึ่งการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Nzwallo H และคณะ⁴⁰ พบว่าในพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศต่ำๆ จะพบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในเนื้อสมอง (hemorrhagic stroke) ต่ำ และยังพบว่าถ้าผู้สูงอายุที่อ้วนพักอาศัยในพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศสูงก็มีโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในเนื้อสมอง (hemorrhagic stroke) สูงกว่า⁴¹

จากผลการศึกษาในประเทศไทยพบว่าทุกๆ การเพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรของ PM 2.5 ในระยะยาวจะเพิ่มความเสี่ยงของการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันเพิ่มขึ้นร้อยละ 31 และโรคหลอดเลือดสมองแตกเพิ่มขึ้นร้อยละ 39 โดยข้อมูลอยู่ในระหว่างรอการตีพิมพ์

มลภาวะทางอากาศควรได้รับการตระหนักถึงว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองที่สามารถป้องกันได้ บุคลากรทางสาธารณสุขจะมีบทบาทสำคัญในการให้ความรู้ประชาชน ไปจนถึงเป็นส่วนหนึ่งในการผลักดันนโยบายระดับประเทศ

จากหลักฐานที่มี โดยเฉพาะพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศสูง เพื่อหาแนวทางในการป้องกันและแก้ปัญหาดังกล่าวต่อไป

สรุป

การเพิ่มขึ้นของฝุ่น PM 2.5 สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญการศึกษาที่จะทำเพิ่มต่อไปคือ การศึกษาถึงส่วนประกอบของ PM 2.5 เพื่อหาแหล่งกำเนิดของฝุ่นที่มีผลต่อโรคหลอดเลือดสมอง และสารอื่นที่จัดเป็นมลภาวะทางอากาศว่ามีความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองแบบใด รวมทั้งประชากรกลุ่มเสี่ยงที่จะได้รับผลกระทบ เพื่อจะได้วางแผนในการแก้ปัญหามลภาวะทางอากาศได้ดียิ่งขึ้น เพราะ PM 2.5 จัดเป็นปัจจัยที่สามารถป้องกันและแก้ไขได้ ดังนั้นทุกฝ่ายทั้งภาครัฐและประชาชนควรมีส่วนร่วมในการจัดการปัญหานี้ร่วมกัน

References

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-544.
2. Fold NR, Allison MR, Wood BC, Thao TB, Bonnet S, Garivait S, et al. An assessment of annual mortality attributable to ambient PM_{2.5} in Bangkok, Thailand. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 7298; doi:10.3390/ijerph17197298.
3. Lee KK, Miller MR, Shah AS V. Air pollution and stroke. *J stroke* 2018; 20:2-11.
4. Shah AS V, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:1295.
5. Pope III CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132.
6. Chan CC, Chuang KJ, Chien LC, Chen WJ, Chang WT. Urban air pollution and emergency admissions for cerebrovascular diseases in Taipei, Taiwan. *Eur Heart J* 2006;27:1238-44.
7. Fischer PH, Marra M, Ameling CB, Hoek G, Beelen R, de Hoogh K, et al. Air pollution and mortality in seven million adults: The Dutch Environmental Longitudinal Study (DUELS). *Environ Health Perspect* 2015;123:697-704.
8. Hahad O, Lelieveld J, Berklein F, Lieb K, Daiber A, Munzel T. Ambient air pollution increases the risk of cerebro-

- vascular and neuropsychiatric disorders through induction of inflammation and oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21:4306.
9. Lipsett MJ, Ostro BD, Reynolds P, Goldberg D, Hertz A, Jerrett M, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the California teachers study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:828-35.
 10. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007;356:447-58.
 11. Kloog I, Coull BA, Zanobetti A, Koutrakis P, Schwartz JD. Acute and chronic effects of particles on hospital admissions in New-England. Gravenor MB, editor. *PLoS One* 2012;7:e34664.
 12. Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, McLean SG, Samutrtai P, Connell SP, et al. Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease. *ACS Nano* 2017;11:4542-52.
 13. Orellano P, Reynoso J, Quaranta N, Bardach A, Ciapponi A. Short-term exposure to particulate matter (PM₁₀ and PM_{2.5}), nitrogen dioxide (NO₂), and ozone (O₃) and all-cause and cause-specific mortality: Systematic review and meta-analysis. *Environment International* 2020;142:105876.
 14. Pollution Control Department Ministry of Natural Resources and Environment. State of Air Quality and Noise Level. Thailand State of Pollution. 2015.
 15. Pinichka C, Makka N, Sukkumnoed D, Chariyalertsak S, Inchai P, Bundhamcharoen K. Burden of disease attributed to ambient air pollution in Thailand: A GIS-based approach. Cormier SA, editor. *PLoS One* 2017;12:e0189909.
 16. Liu Y, Sarnat JA, Kilaru V, Jacob DJ, Koutrakis P. Estimating ground-level PM_{2.5} in the eastern United States using satellite remote sensing. *Environ Sci Technol* 2005;39:3269-78.
 17. van Donkelaar A, Martin RV, Park RJ. Estimating ground-level PM_{2.5} using aerosol optical depth determined from satellite remote sensing. *J Geophys Res Atmos* 2006;111:1-10.
 18. Randles CA, da Silva AM, Buchard V, Colarco PR, Darmenov A, Govindaraju R, et al. The MERRA-2 aerosol reanalysis, 1980 onward. Part I: System description and data assimilation evaluation. *J Clim* 2017;30:6823-50.
 19. Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the air: a review of the effects of particulate matter air

- pollution on human health. *J Med Toxicol* 2012;8:166-75.
20. Maheswaran R, Haining RP, Brindley P, Law J, Pearson T, Fryers PR, et al. Outdoor air pollution and stroke in Sheffield, United Kingdom: a small-area level geographical study. *Stroke* 2005;36:239-43.
 21. Maheswaran R, Elliott P. Stroke mortality associated with living near main roads in England and wales: a geographical study. *Stroke* 2003;34:2776-80.
 22. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke* 2005;36: 2549-53.
 23. Lin H, Guo Y, Di Q, Zheng Y, Kowal P, Xiao J, et al. Ambient PM_{2.5} and stroke: effect modifiers and population attributable risk in six low- and middle-income countries. *Stroke* 2017;48:1191-7.
 24. Guo P, Wang Y, Feng W, Wu J, Fu C, Deng H, et al. Ambient air pollution and risk for ischemic stroke: a short-term exposure assessment in South China. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:6-8.
 25. Yang HC, Chang SH, Lu R, Liou DM. The effect of particulate matter size on cardiovascular health in Taipei Basin, Taiwan. *Comput Methods Programs Biomed* 2016;137:261-8.
 26. Feng L, Ye B, Feng H, Ren F, Huang S, Zhang X, et al. Spatiotemporal changes in fine particulate matter pollution and the associated mortality burden in China between 2015 and 2016. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:1-15.
 27. Fujimaki H, Kurokawa Y, Yamamoto S, Satoh M. Distinct requirements for interleukin-6 in airway inflammation induced by diesel exhaust in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2006;28:703-14.
 28. Lucking AJ, Lundback M, Mills NL, Faratian D, Barath SL, Pourazar J, et al. Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *Eur Heart J* 2008;29:3043-51.
 29. Wellenius GA, Boyle LD, Wilker EH, Sorond FA, Coull BA, Koutrakis P, et al. Ambient fine particulate matter alters cerebral hemodynamics in the elderly. *Stroke* 2013;44:1532-6.
 30. Chan SH, Van Hee VC, Bergen S, Szpiro AA, DeRoo LA, London SJ, et al. Long-term air pollution exposure and blood pressure in the Sister Study. *Environ Health Perspect* 2015;123:951-8.
 31. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995;345: 176-8.

32. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, et al. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65: 1531-43.
33. Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Polidori A, Arhami M, Gillen DL, et al. Circulating biomarkers of inflammation, antioxidant activity, and platelet activation are associated with primary combustion aerosols in subjects with coronary artery disease. *Environ Health Perspect* 2008;116:898-906.
34. Zanobetti A, Canner MJ, Stone PH, Schwartz J, Sher D, Eagan-Bengston E, et al. Ambient pollution and blood pressure in cardiac rehabilitation patients. *Circulation* 2004;110:2184-9.
35. O'Neill MS, Veves A, Zanobetti A, Samat JA, Gold DR, Economides PA, et al. Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution-associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. *Circulation* 2005; 111:2913-20.
36. Shao Q, Liu T, Korantzopoulos, Zhang Z, Zhao J, Li G. Association between air pollution and development of atrial fibrillation: A meta-analysis of observational studies. *Heart & Lung* 2016;45:557-62.
37. Rhinehart ZJ, Kinnee E, Essien UR, Saul M, Guhl E, Clougherty JE, et al. Association of fine particulate matter and risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA Network Open* 2020;3:e2011760. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11760.
38. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, Boon NA, MacNee W, Cassee FR, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:36-44.
39. Dirgawati M, Hinwood A, Nedkoff L, Hankey GJ, Yeap BB, Flicker L, et al. Long-term exposure to low air pollutant concentrations and the relationship with all-cause mortality and stroke in older men. *Epidemiology* 2019;30:S82-S89.
40. Nzwalo H, Guilherme P, Nogueira J, Félix C, André A, Teles J, et al. Fine particulate air pollution and occurrence of spontaneous intracerebral hemorrhage in an area of low air pollution. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2019;176:67-72.
41. Noh J, Sohn J, Han M, Kang DR, Choi J, Kim HC, et al. Long-term effects of Cumulative average PM_{2.5} exposure on the risk of hemorrhagic stroke. *Epidemiology* 2019;30:S90-S98.

การใช้ยาพราโซซินในการรักษาอาการฝันร้าย

จันทนา กรัพย์มันคงทวี, จุฑามาศ ดึกองงาม

เกสINGER พายเคสIGRRSS โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับผิดชอบบทความ: จันทนา กรัพย์มันคงทวี พายเคสIGRRSS โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยาพราโซซิน (prazosin) เป็นยาที่มีการใช้มาอย่างยาวนานและเป็นที่แพร่หลายในข้อบ่งใช้คือการรักษาโรคความดันโลหิตสูงเป็นหลัก นอกจากนี้ยังมีการใช้ยานอกเหนือข้อบ่งใช้ (off-label) อีกมากมาย ได้แก่ การรักษาภาวะต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hyperplasia) รักษาภาวะผิดปกติของการไหลเวียนเลือดที่มีเลือดไปเลี้ยงนิ้วมือนิ้วเท้าไม่เพียงพอ (Raynaud's phenomenon) รวมไปถึงการรักษาอาการฝันร้ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการกระทบกระเทือนทางจิตใจอย่างรุนแรง (posttraumatic

stress disorder, PTSD) ซึ่งในปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในการใช้ยา prazosin เพื่อรักษาอาการฝันร้ายเพิ่มมากขึ้น เนื่องด้วยเป็นยายับยั้งการทำงานของ alpha-1 adrenergic receptor ที่สมองด้วย จึงสามารถลดระดับของสารสื่อประสาท norepinephrine ในระบบประสาทส่วนกลาง จึงมีผลช่วยลดอาการฝันร้าย นอกจากนี้ยาให้ผลการรักษาที่ดี มีราคาถูก ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ง่ายและพบผลข้างเคียงน้อย ดังนั้นยา prazosin จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการใช้เพื่อรักษาอาการฝันร้ายได้

บทนำ

ฝันร้าย (nightmare)^{1,2} เป็นความฝันที่เลวร้ายทำให้เกิดความหวาดกลัว วิตกกังวล และเศร้าเสียใจ อาจส่งผลให้รู้สึกตัวขึ้นกลางดึก รวมไปถึงการกลับไปสู่การนอนหลับอีกครั้งที่ยากลำบากขึ้น พบว่ามีสารสื่อประสาทชนิดหนึ่งคือ norepinephrine ได้มีบทบาทสำคัญต่อการนอนหลับ หากมีในปริมาณที่มากเกินไปจะทำให้

เกิดอาการนอนไม่หลับหรือฝันร้ายขึ้นได้ โดยตัวยาพราโซซิน (prazosin) จะไปมีผลยับยั้งการทำงานของ alpha-1 adrenergic receptor ที่สมอง มีผลไปลดระดับของสารสื่อประสาท norepinephrine ในระบบประสาทส่วนกลางทำให้ลดอาการฝันร้ายลงได้ และจากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systemic review) จะพบว่าตัวยา

รับต้นฉบับ 21 ตุลาคม 2563, ปรับปรุงต้นฉบับ 15 ธันวาคม 2563, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 20 ธันวาคม 2563

prazosin สามารถช่วยลดการกลับมาเป็นซ้ำของอาการฝันร้ายลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกและพบอาการข้างเคียงที่เหมือนกันคืออาการเวียนศีรษะชั่วคราว (Transient dizziness) ซึ่งเป็นอาการที่ไม่รุนแรง

อุบัติการณ์การเกิด^{1,2}

จากข้อมูลที่มีการเผยแพร่พบว่าในวัยเด็กจะพบความถี่ในการเกิดฝันร้ายได้บ่อยกว่าวัยผู้ใหญ่ โดยคิดเป็นร้อยละ 50 ของเด็กจะเคยเกิดอาการฝันร้ายขึ้นและมากถึงร้อยละ 20 ของวัยเด็กมักมีอาการฝันร้ายบ่อยๆ ส่วนในวัยผู้ใหญ่ร้อยละ 85 จะพบการเกิดฝันร้ายขึ้นประมาณปีละ 1 ครั้ง และคิดเป็นร้อยละ 2-6 ของวัยผู้ใหญ่จะมีความถี่ของการเกิดฝันร้ายที่เพิ่มขึ้นเป็นทุกสัปดาห์ และจากข้อมูลการศึกษาและการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบได้มีรายงานการศึกษาไว้มากกว่า 100 การศึกษา พบว่ามีการเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในช่วงวัยรุ่นจนถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้นเป็นอัตราส่วน (ratio of approximately) เท่ากับ 1.5 ต่อ 1 แต่จะไม่มี ความแตกต่างของเพศมาเกี่ยวข้องในช่วงวัยเด็กหรือในวัยผู้สูงอายุคือมีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป อาการฝันร้ายโดยทั่วไปแล้วจะหายได้เอง ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา แต่ฝันร้ายนั้นอาจมีความรุนแรงมากขึ้นได้เมื่อร่างกายต้องเผชิญกับเหตุการณ์ที่ทำให้ตกใจกลัวรุนแรง เกิดภาวะเครียด นอนไม่หลับ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคทางจิตเวช อาทิเช่น โรคซึมเศร้า ปัญหาบุคลิกภาพผิดปกติ หรือผู้ที่ได้รับยาบางประเภทที่ออกฤทธิ์กระตุ้นให้ร่างกายหลั่งสาร norepinephrine, serotonin,

dopamine เป็นต้น ซึ่งสารเคมีดังกล่าวมานี้ล้วนเกี่ยวข้องกับโรคทางจิตเวชทั้งสิ้น

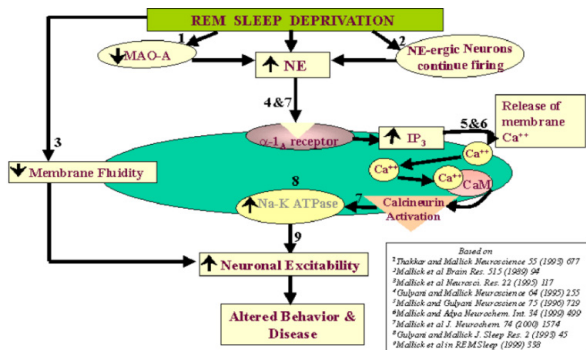
อาการ Nightmare²

ฝันร้ายมักมีอาการดังต่อไปนี้ ได้แก่ ฝันถึงเหตุการณ์ที่น่าหวาดกลัว ซึ่งส่งผลกระทบต่อความอยู่รอด ความมั่นคงหรือความภาคภูมิใจในชีวิต ผู้ป่วยมักจะรู้สึกตัวและจำเหตุการณ์หลังจากตื่นได้โดยไม่มีอาการสับสน การตื่นจากหลับสามารถเกิดขึ้นได้ทุกช่วงเวลาของการนอน แต่โดยส่วนใหญ่มักพบในช่วงครึ่งหลังของการนอนหลับ เหตุการณ์ฝันร้ายที่รุนแรงอาจส่งผลกระทบต่อ การนอนหลับ และการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยอย่างมากได้

พยาธิสภาพของการเกิด Nightmare³

Norepinephrine เป็นสารสื่อประสาทส่วนกลางที่ถูกสร้างอยู่บริเวณ locus ceruleus ที่มีบทบาทสำคัญต่อการนอนหลับของมนุษย์ สารสื่อประสาท norepinephrine ควบคุมทั้ง tonic และ phasic ของในระยะ rapid eye movement (REM) sleep การลดลงของ REM จะเพิ่มระดับ norepinephrine ในสมอง ซึ่งส่งผลต่อการเพิ่มการทำงานของ Na-K ATPase และมีผลต่อการลดลงของของเหลวในเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane fluidity) ซึ่งทั้งการเพิ่มการทำงานของ Na-K ATPase และการลดลงของของเหลวในเยื่อหุ้มเซลล์จะส่งผลต่อการทำงานของเซลล์ประสาทที่เพิ่มขึ้นและเกิดการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมที่ผิดปกติจากเดิม เกิดการนอนไม่หลับ ตื่นง่ายและฝันร้าย นอกจากนี้การลดลงของ REM sleep

อาจส่งผลต่อการเกิด lipid peroxidation ลดลง บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท ซึ่งจะไปเหนี่ยวนำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ norepinephrine ผ่านทาง alpha-1 adrenergic receptor ทั้งสิ้น (ตามรูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงกลไกของสารสื่อประสาทที่มีผล กระทบต่อการนอนหลับในระยะ REM Sleep³

ฝันร้าย^{2,4} คือความฝันอันเลวร้ายที่ส่งผลกระทบต่อการนอนหลับในเชิงลบทำให้เกิดความหวาดกลัว วิตกกังวล และความรู้สึกเสียใจ อาจส่งผลให้รู้สึกตัวขึ้นกลางดึกรวมไปถึงการกลับไปสู่การนอนหลับอีกครั้งที่ยากลำบากขึ้น ฝันร้ายจะเกิดขึ้นในช่วงหลังของการนอนหลับในช่วงที่นอนหลับลึก (deep sleep) คือ ในระยะการนอนหลับที่เรียกว่า REM (rapid eye movement) เป็นช่วงที่มีการหยุดการทำงานของกล้ามเนื้อต่างๆ ยกเว้นกล้ามเนื้อตา กล้ามเนื้อเรียบ หัวใจ และกระบังลม โดยความถี่ของฝันร้ายอาจเพิ่มขึ้นเมื่อมีปัจจัยต่างๆ มาประกอบ เช่น ภาวะเครียด การได้รับการกระทบกระเทือนทางจิตใจที่รุนแรง จนส่งผลต่อพฤติกรรมการดำเนินชีวิตและการทำงานที่ผิดปกติขึ้นได้

โรค posttraumatic stress disorder (PTSD)⁵ เป็นโรคจิตเภทชนิดหนึ่งที่เกิดจากสภาวะจิตใจของผู้ป่วยได้รับการกระทบกระเทือนอย่างรุนแรงจากเหตุการณ์เลวร้าย เช่น การเกิดอุบัติเหตุที่รุนแรง ประสบภัยพิบัติ การเกิดสงคราม การถูกข่มขืนหรือถูกทำร้ายร่างกาย เป็นต้น อาจเกิดขึ้นโดยตรงกับผู้ป่วยหรือเกิดขึ้นจากการสูญเสียบุคคลในครอบครัวในเหตุการณ์เลวร้ายนั้นๆ ทำให้เกิดอาการเครียด นอนไม่หลับ ฝันร้าย ฝันเห็นแต่ภาพเหตุการณ์อันเลวร้ายเกิดขึ้นซ้ำๆ โดยอาการดังกล่าวเชื่อว่าเป็นเพราะการปรับตัวเพื่อตอบสนองต่อเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นของสารสื่อประสาทในสมอง คือ norepinephrine ซึ่งควบคุมโดย alpha-1 adrenergic receptor พบว่าระบบประสาทส่วนกลางของผู้ป่วยโรค posttraumatic stress disorder (PTSD) จะตอบสนองต่อการกระตุ้นของ norepinephrine ที่มากเกินไป โดยการทำงานตรงกันข้ามกับของ presynaptic alpha-2 autoreceptor และเกิดการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นได้หลายชนิด⁶

แนวทางการรักษา (treatment guideline)⁷

จาก The American Academy of Sleep Medicine (AASM) ในวารสาร Journal of Clinical Sleep Medicine ได้แบ่งการรักษาออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1) Behavioral and psychological treatment เป็นการบำบัดรักษาแบบความคิดและพฤติกรรมบำบัดโดยวิธีที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาทั้ง PTSD และ nightmare disorder คือ การบำบัดด้วยวิธีจินตนาการ (image rehearsal

therapy, IRT)^{7,8} เป็นเทคนิคการปรับพฤติกรรม การฝันร้ายด้วยการสร้างภาพความคิดในรูปแบบที่ดี วิธีการนี้สามารถทำได้โดยให้ผู้ป่วยจินตนาการถึงเหตุการณ์ในฝันร้ายนั้น โดยเมื่อตื่นจากฝันร้าย จะให้บันทึกลงในกระดาษและค่อยๆ จินตนาการเพื่อปรับเปลี่ยนเหตุการณ์ในฝันนั้นให้มีความเลวร้ายลดลง มีเรื่องราวในฝันที่จบลงอย่างสวยงามมากขึ้นแล้วบันทึกเหตุการณ์ในฝันนั้นขึ้นใหม่ลงในกระดาษอีกครั้งแล้วนำกลับมาอ่านใหม่ซ้ำๆ ก่อนเข้านอนด้วยเรื่องราวที่เขียนขึ้นใหม่นี้ โดยผู้ป่วยจะต้องอาศัยการฝึกจินตนาการเช่นนี้ซ้ำๆ จนสุดท้ายผู้ป่วยสามารถกำจัดเหตุการณ์ในฝันที่ไม่ต้องการออกไปได้ ซึ่งนักวิจัยเชื่อว่าจากวิธีการนี้น่าจะทำให้สามารถเปลี่ยนฝันร้ายให้กลายเป็นฝันดีได้ จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดด้วยวิธีจินตนาการและกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการบำบัดด้วยจินตนาการ พบว่ากลุ่มที่ได้รับการบำบัดด้วยวิธีจินตนาการเกิดอาการนอนไม่หลับต่อสัปดาห์ 3.88 ± 2.06 ครั้ง ภายหลัง 6 เดือนลดลงเหลือ 1.33 ± 2.06 ครั้ง ส่วนกลุ่มควบคุมเกิดอาการนอนไม่หลับ 3.68 ± 2.06 ครั้ง ภายหลัง 6 เดือนลดลงน้อยกว่าเหลือ 3.28 ± 2.31 ครั้ง⁹

2) Pharmacologic treatment⁷ เป็นการบำบัดด้วยยา

2.1) ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยกลุ่ม PTSD ได้แก่ atypical antipsychotics (olanzapine, risperidone และ aripiprazole), clonidine, cyproheptadine, fluvoxamine, gabapentin,

nabilone, phenelzine, prazosin, topiramate, trazodone และ TCA

2.2) ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วย nightmare disorder กลุ่มอื่นๆ ได้แก่ nitrazepam, prazosin และ triazolam

2.3) ยาที่ไม่แนะนำให้ใช้รักษาอาการฝันร้าย (nightmares) คือ clonazepam และ venlafaxine ด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

- Clonazepam⁷ มีข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมปกปิดหนึ่งทาง (randomized, single-blind) เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยมีการศึกษาแบบข้ามกลุ่ม (crossover) พบว่าไม่ได้ให้ผลในการรักษาอาการนอนไม่หลับในผู้ป่วย PTSD ทั้งทางด้านคุณภาพและความถี่ของการเกิดอาการฝันร้ายอย่างมีนัยสำคัญ

- Venlafaxine⁷ มีข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองทาง (2 randomized, double-blind) เปรียบเทียบยา Venlafaxine ER กับยาหลอกในผู้ป่วย PTSD จำนวน 340 คน โดยใช้ยา Venlafaxine ในขนาด 37.5-300 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าผลที่ได้รับในการรักษาอาการนอนไม่หลับไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

Prazosin treat nightmare

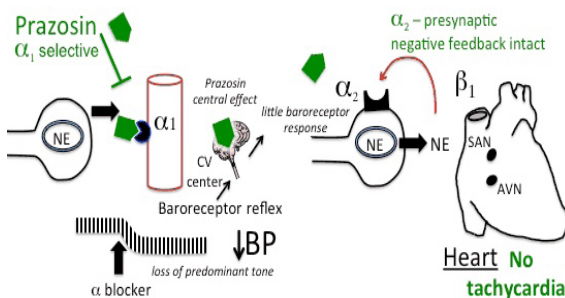
1) ข้อมูลทั่วไป¹⁰

Prazosin เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง (hypertension) ภาวะต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hyperplasia) รักษาภาวะผิดปกติของการไหลเวียนเลือดที่มีเลือดไปเลี้ยง

นิ้วมือนิ้วเท้าไม่เพียงพอ (Raynaud's phenomenon) และภาวะป่วยทางจิตจากเหตุการณ์รุนแรง

กลไกการออกฤทธิ์¹¹

Prazosin มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการไปยับยั้ง α_1 adrenergic receptor อย่างจำเพาะเจาะจงที่ตำแหน่ง postsynaptic ของเซลล์ประสาทที่บริเวณกล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดแดง หลอดเลือดดำ รวมทั้งกระเพาะปัสสาวะ ส่งผลให้หลอดเลือดมีการขยายตัว ลดแรงต้านของหลอดเลือด ทำให้ความดันโลหิตลดลง ทำให้กล้ามเนื้อบริเวณกระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะคลายตัวจึงสามารถปัสสาวะได้คล่องขึ้นจึงนำมาใช้รักษาโรคของทางเดินปัสสาวะ เช่น ต่อมลูกหมากโตได้ด้วย การที่ยาไม่ได้ไปยับยั้ง α_2 adrenergic receptor ที่เซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (presynaptic) ของระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้มี negative feedback ของ norepinephrine รวมทั้งระบบประสาทส่วนกลาง กด baroreceptor feedback จึงไม่เกิด reflex tachycardia ที่หัวใจ (ตามรูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา prazosin ที่บริเวณตัวรับ (receptor)¹¹

เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์¹⁰

การดูดซึมยา (Absorption)	1) มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 56-63 2) อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา
การกระจายยา (Distribution)	1) ยาจับกับโปรตีนในพลาสมา (protein binding) ร้อยละ 92-97 2) มีค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายตัวยา เมื่อระดับยาในเลือดคงที่ (Vd) เท่ากับ 0.57 ลิตรต่อกิโลกรัม
การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)	1) ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยกระบวนการ demethylation และ conjugation เป็นหลัก
การกำจัดยา (Excretion)	1) กำจัดผ่านทางน้ำดีและอุจจาระ เป็นหลัก มีบางส่วนที่กำจัดผ่านทางไตซึ่งพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 2) มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ในการกำจัดยาอยู่ที่ประมาณ 2-3 ชั่วโมง

ขนาดยา¹⁰ :

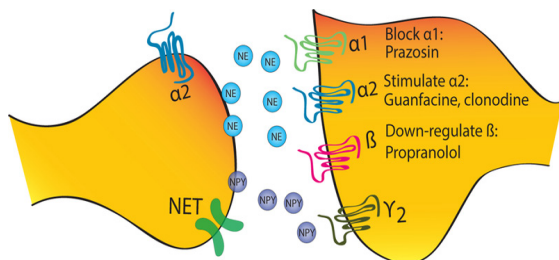
- ความดันโลหิตสูง (hypertension): 1 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้งต่อวัน สามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 20 มิลลิกรัมต่อวัน (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน)
- ภาวะต่อมลูกหมากโต (BPH): เริ่มต้นที่ 0.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยขนาดที่ใช้รักษา คือ 2 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
- อาการที่เกิดจากเลือดไปเลี้ยงปลายนิ้วมือนิ้วเท้าได้น้อยซึ่งมักมีอาการปวดชา่วมด้วย (Raynaud's phenomenon): ขนาดยาที่เหมาะสม คือ 3 มิลลิกรัมต่อวัน
- PTSD-related nightmares and sleep disruption (off-label use) : เริ่มต้นที่ 1 มิลลิกรัม ก่อนนอน ขนาดยาสามารถปรับให้ได้ถึง

15 มิลลิกรัมต่อวัน โดยค่อยๆ ปรับยาเพิ่มขึ้นทุก 10 วัน

อาการข้างเคียงจากยา ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ความดันต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypertension) คิดเป็นร้อยละ 1-4 ใจสั่น (palpitations) คิดเป็นร้อยละ 5.3 คลื่นไส้ (nausea) คิดเป็นร้อยละ 4.9 เวียนศีรษะ (dizziness) คิดเป็นร้อยละ 10.3 ปวดศีรษะ (headache) คิดเป็นร้อยละ 7.8 และง่วงซึม (somnolence) คิดเป็นร้อยละ 7.6

2) กลไกการออกฤทธิ์ของยา prazosin ในการรักษาอาการฝันร้าย (nightmares)¹²

เนื่องจาก prazosin มีกลไกการออกฤทธิ์คือ ยับยั้งการทำงานของ alpha-1 adrenergic receptor ที่สมองด้วยจึงสามารถลดระดับของสารสื่อประสาท norepinephrine ในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) ให้ลดลงได้ ซึ่งการที่สมองมีสารสื่อประสาท norepinephrine ที่มากเกินไปจะส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางและกระตุ้นให้เกิดอาการฝันร้ายขึ้นได้ โดยเฉพาะอาการฝันร้ายที่เกิดจากการได้รับบาดเจ็บทางจิตใจอย่างรุนแรง ดังนั้นด้วย prazosin จึงมีผลช่วยลดอาการฝันร้ายลงได้ (ตามรูปที่ 1 และ 3)



รูปที่ 3 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา prazosin ที่สมอง¹³

3) ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก¹⁴

ในปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา prazosin ในการรักษาอาการฝันร้าย จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic reviews) โดยการรวบรวมการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) 4 การศึกษา ได้แก่ การทดลองแบบเปิด (open-label studies) 4 การศึกษา การทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง (retrospective chart reviews) 4 การศึกษา และการรายงานกรณีการศึกษาเดี่ยว (single case reports) ในยา prazosin ขนาด 1-16 มิลลิกรัมต่อวัน โดยการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) มีค่าที่ใช้วัดในการศึกษานี้ได้แก่ 1) The Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) ประกอบด้วยค่า B2 ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการกลับมาฝันร้ายซ้ำ (0 = ไม่เคย, 1 = เคยเกิด 1-2 ครั้ง, 2 = 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์, 3 = หลายครั้งต่อสัปดาห์, 4 = เกิดขึ้นทุกวันหรือเกือบทุกวัน) และค่า D1 แสดงถึงความยากลำบากในการนอนหลับโดยแสดงเป็นช่วงเวลาที่ใช้ในการเข้านอน (0 = ไม่มี, 1 = ไม่รุนแรง ใช้เวลา 30 นาทีในการนอนหลับ, 2 = ปานกลาง ใช้เวลา 30-90 นาทีในการนอนหลับ, 3 = รุนแรง ใช้เวลา 90 นาที-3 ชั่วโมงในการนอนหลับ, 4 = รุนแรงมาก ใช้เวลามากกว่า 3 ชั่วโมงในการนอนหลับ และ 2) The Clinical Global Impression of Change Scale (CGIC) เป็นค่าที่แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกหลังได้รับยา prazosin (1 = ดีขึ้นอย่างมาก, 2 = ดีขึ้นปานกลาง, 3 = ดีขึ้นเล็กน้อย, 4 = ไม่

เปลี่ยนแปลง, 5 = แย่ลงเล็กน้อย, 6 = แย่ลงปานกลาง, 7 = แย่ลงอย่างมาก)

ประเมินผลลัพธ์คือ การทำประวัติการนอนหลับ (sleep diary) และจำนวนครั้งที่ฝันร้ายและตื่นกลางดึก โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ ได้รับยา prazosin ได้รับยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุมและการบำบัดพฤติกรรมการนอนหลับ พบว่ายา prazosin และการบำบัดพฤติกรรมการนอนหลับมีประสิทธิภาพมากกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่ลดความถี่ในการเกิดฝันร้าย ข้อมูลพื้นฐานค่าเฉลี่ยความถี่ของการฝันร้ายในการศึกษา (baseline frequency of nightmare) ทั้ง 3 กลุ่ม คือระหว่าง 0.09-1 ครั้งต่อคืนแต่ไม่ประเมินความรุนแรงของฝันร้าย ข้อสรุปจากการศึกษาคือยา prazosin สามารถลดความรุนแรงของการเกิดฝันร้ายทั้งในการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม การทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังและการ

รายงานกรณีการศึกษาเดี่ยว

อย่างไรก็ตามจากข้อมูลพบว่างานวิจัยที่เป็น randomized controlled trials ยังมีค่อนข้างน้อย และยังมีข้อจำกัดของการศึกษาอยู่มาก เช่น จำนวนตัวอย่างที่น้อยในบางการศึกษา ตัวอย่างในการศึกษาส่วนใหญ่มีโรคร่วมทำให้ได้รับยามากกว่า 1 ชนิด ซึ่งยาบางชนิดนั้นอาจส่งผลให้เสริมฤทธิ์หรือลดฤทธิ์ของยา prazosin ที่ทำการรักษาได้ แต่อย่างไรก็ตามจะพบว่า ยา prazosin ยังคงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ในการรักษา เนื่องด้วยยามีราคาที่ย่อมเยา ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงได้ง่าย อาการข้างเคียงที่แสดงในการศึกษาก็พบไม่มากและไม่ได้อันตราย และจากการศึกษาของ Germain ยังพบว่ามีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการรักษาหลักนั่นคือการบำบัดด้วยการปรับพฤติกรรมนั่นเอง (ตามตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 งานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา Prazosin ในการรักษาอาการฝันร้าย

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง /อายุ	ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อวัน)	ผลข้างเคียงจากยา	กลุ่ม ควบคุม	ผลการศึกษา	ข้อจำกัดของการศึกษา
Raskind et al (2003) ¹⁵	การทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทาง (Randomized, double blind) เปรียบเทียบกลุ่มที่ ได้รับยา prazosin และยาหลอก มีการ ศึกษาข้ามกลุ่ม (crossover) ในช่วง เวลา 20 สัปดาห์	10 คน (อายุ 53±3 ปี)	9.5 Titration schedule (d): 1 mg x 3 วัน 2 mg x 4 วัน 4 mg x 7 วัน 6 mg x 7 วัน 10 mg max	ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี พบเพียง 2 รายที่มีความดันโลหิตเวลาหัวใจบีบตัวขณะนั่ง (Orthostatic systolic blood pressure) ลดลงเล็กน้อยเพียง 10-20 mmHg	ยาหลอก	1. การกลับมาเป็นซ้ำเมื่อเปรียบเทียบ กับค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ ยาหลอก (CAPS-B2: improvement of 3.3 vs placebo 0.4; P<.001) 2. ความยากลำบากในการนอนหลับ เมื่อเปรียบเทียบค่าพื้นฐานเดิม ของผู้ป่วยดีกว่ายาหลอกอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (CAPS-D1: improvement of 3.4 vs placebo 0.2; P<.01) 3. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกดีกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CGI-C: 2.0±0.5 vs placebo 4.5±1.8; P<.01)	1. จำนวนตัวอย่างค่อนข้างน้อยเพียง 10 คน 2. มีผู้ป่วยบางส่วน (n=7) ได้รับยาเกี่ยวกับ จิตเวชที่รักษาอยู่ก่อนร่วมด้วย 3. มีผู้ป่วยบางส่วนที่ออกไปจากการ ศึกษา (n=5) หลังได้ยาหลอกเป็นยา ชนิดที่ 2 แต่ยังไม่ได้ออกแบบ label prazosin therapy แทนพบว่าคนไข้ มีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว 4. ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีพบเพียง 2 ราย ที่มีความดันโลหิตเวลาหัวใจบีบตัว ขณะนั่ง (Orthostatic systolic blood pressure) ลดลงเล็กน้อยเพียง 10-20 mmHg

ตารางที่ 1 งานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา Prazosin ในการรักษาอาการฝันร้าย (ต่อ)

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง /อายุ	ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อวัน)	ผลข้างเคียงจากยา	กลุ่ม ควบคุม	ผลการศึกษา	ข้อจำกัดของการศึกษา
Raskind et al (2007) ⁹	การทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทาง (Randomized, double blind) เปรียบเทียบกลุ่มที่ ได้รับยา prazosin และยาหลอก มีการ ศึกษาข้ามกลุ่ม มี ระยะเวลาศึกษา 8 สัปดาห์	40 คน (อายุ 56±9 ปี)	13±3 Titration schedule (d): 1 mg x 3 วัน 2 mg x 4 วัน 4 mg x 7 วัน 6 mg x 7 วัน 10 mg x 7 วัน 15 mg max	พบอาการเวียน ศีรษะชั่วคราว (Transient dizziness) 15 คน เป็นผู้ที่ได้รับยา prazosin 9 คนและ ยาหลอก 6 คน โดย มีผู้ป่วย 2 คนขอ ถอนตัวออกจากกร ศึกษา	ยาหลอก	1. การกลับมาเป็นซ้ำเมื่อเปรียบเทียบ กับค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบ กับยาหลอก (CAPS-B2: improvement of 3.3 vs placebo 0.9; P=.02) 2. คุณภาพในการนอนหลับเมื่อเปรียบ เทียบกับค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยดี กว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (PSQI: improvement of 3.8 vs placebo 0.8; P=.008) 3. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกดีกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CGI-C: 2.41±1.1 vs placebo 3.65±1.2; P=.002)	1. พบอาการเวียนศีรษะชั่วคราว (Transient dizziness) 15 คน เป็น ผู้ที่ได้รับยา prazosin 9 คนและยา หลอก 6 คน 2. มีคนใช้ขอถอนตัวจากการศึกษา 6 คน โดย 4 คนเกิดจากการข้าง เคียงและมี 2 คนติดตามไม่ได้ 3. จากข้อมูลการศึกษาพบว่า prazosin มีประสิทธิภาพในการรักษา ที่ดีเมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติแค่ช่วงการรักษาที่ 8 สัปดาห์ แต่ช่วงการรักษาที่ 4 สัปดาห์แรกกับไม่แตกต่างจากยา หลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Taylor et al (2008) ¹⁰	Randomized, double blind, Placebo controlled; 7 wk with washout/ crossover after 3 wk	13 คน (อายุ 49±10 ปี)	3.1±3 Titration schedule (d): 1 mg initial dose, then increase by 1mg every 2-3 d 6 mg max	เกิดอาการเวียน ศีรษะ 3 ครั้ง ทั้งใน กลุ่มที่ได้รับยา prazosin และยา หลอก โดยความดัน เวลาหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure) ขณะนั่งไม่แตกต่าง กัน ผู้ป่วยที่ได้รับยา prazosin มีความ ดันเวลาหัวใจคลาย ตัว (diastolic blood pressure) ต่ำกว่ายาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ (78±6 vs 82±5 mmHg, p=0.03) และมีอัตรา การเต้นของหัวใจ ขณะพักสูงกว่ายา หลอกอย่างมีนัย สำคัญ (73±3 vs 70±3 mmHg, p=0.03)	ยาหลอก	1. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา prazosin มีช่วงเวลาการนอนยาวกว่ากลุ่มยา หลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (374±86 vs 280±105 นาที, p<0.01) และมีช่วง REM sleep ยาวนานกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (138±63 vs 97±70 นาที, p<0.01) 2. การกลับมาเป็นซ้ำลดลงอย่างมีนัย สำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (CAPS-B2: improvement of 1.5 vs placebo 0; P=.04) 3. ความยากลำบากในการนอนหลับ ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก (CAPS-D1: improvement of 1.2 vs placebo 0.5; P=.35) 4. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกดีกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CGI-I: 2.6±0.9 vs placebo 4.1±1.1; P=.002) 5. NNDA (non-nightmare distressed awakenings) แสดงถึง การรู้สึกตัวตื่นแล้วมีความยากลำบาก ของการนอนหลับดีขึ้นกว่ายาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.8 vs placebo 0.1, p=0.05) 6. เมื่อเปรียบเทียบค่า PDRS กับค่า พื้นฐานเดิมของผู้ป่วยได้ชี้ให้เห็นถึง การเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นของ การกลับมาเป็นเป็นปกติอย่างมีนัย สำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (10.6 vs placebo 0.5, p=0.006)	1. มีจำนวนตัวอย่างที่น้อย (n=13) 2. มีคนส่วนใหญ่ได้รับยาเกี่ยวกับ จิตเวช (n=11) ที่รักษาอยู่ก่อนซึ่งมี ความหลากหลายร่วมด้วย ซึ่งอาจมี ผลกระทบทำให้ค้นใช้มี baseline ของ การนอนหลับและ noradrenergic function ที่แตกต่างกันได้ 3. ตัวอย่างทั้งหมดมีความแตกต่างทั้ง ในแง่ของประเภทและระยะเวลาของ เหตุการณ์เลวร้ายที่เกิดขึ้นกับคนไข้ (trauma stress)

ตารางที่ 1 งานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา Prazosin ในการรักษาอาการฝันร้าย (ต่อ)

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง /อายุ	ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อวัน)	ผลข้างเคียงจากยา	กลุ่ม ควบคุม	ผลการศึกษา	ข้อจำกัดของการศึกษา
Germain et al (2012) ¹⁷	Randomized, placebo comparison; 8 wk	50 คน (อายุ 40.9 ± 13.2 ปี)	8.9±5.7 Titration schedule (d): 1 mg x 7 2 mg x 7 4 mg x 7 6 mg x 7 10 mg x 7 15 mg max	1. มีรายงานความ ดันขณะเปลี่ยนท่า แบบไม่รุนแรงใน ผู้ป่วย 13 คน 2. ความดันเวลา หัวใจบีบตัวและ คลายตัวไม่แตกต่าง กันระหว่างกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับยา prazosin และยา หลอก 3. รายงานเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์ที่พบ บ่อย คือ ง่วงซึม ปวดศีรษะ ร่างกาย อ่อนเพลีย และปาก แห้ง	ยาหลอก และการ ปรับ พฤติกรรม บำบัด (Behav- ioral Sleep Inter- vention, BSI)	1. ที่ 8 สัปดาห์ พบว่าการลดลงของ ความรุนแรงของการนอนไม่หลับ (ISI) ของ BSI และ prazosin มากกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ [$F(2,37) = 6.06, p < 0.01$] แต่หลังติดตามการรักษาใน 4 เดือน ถัดมาพบว่า BSI ให้ผลลดมากกว่า prazosin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$F(2,71) = 3.47, p < 0.04$] 2. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิก (CGI-I) ไม่แตกต่างกันระหว่างวิธี BSI ร่วมกับ prazosin และยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [BSI และ prazosin (61.6%; 95%CI = 40.8-79.3%)] vs ยาหลอก (25%; 95%CI = 8.3-53.9%) 3. มีการปรับปรุงการนอนที่ดีขึ้นทั้งใน วิธี BSI และ prazosin คิดเป็น 61.9%, 95%CI=40.8-79.3% ส่วนยาหลอก คิดเป็น 25%, 95%CI=8.3-53.9%	1. มีคนใช้บางส่วนได้รับยาเกี่ยวกับ จิตเวชและยาอื่นร่วมด้วย (n=17) 2. มีคนใช้ที่วิธี BSI คิดเป็น 17 คน, ได้รับยา prazosin คิดเป็น 18 คน และได้รับยาหลอกอีก 15 คน 3. ผลลัพธ์ที่เป็นเหตุยภูมิ (ผลลัพธ์รอง) ได้วัดผลด้วยวิธีการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ร่วมด้วย

CAPS = Clinician-Administered PTSD Scale, item B2 = recurrent distressing dreams of the event, item D1 = difficulty falling or staying asleep, CGI-C = Clinical Global Impression of Change, CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, PDRS = PTSD Dream Rating Scale, ISI = Insomnia Severity Index

สรุป

ยาพราโซซิน (prazosin) เป็นยาที่มีการใช้มาอย่างยาวนานและเป็นที่แพร่หลายในข้อบ่งใช้หลัก คือ การรักษาโรคความดันโลหิตสูง¹⁸ นอกจากนี้ในปัจจุบันยังมีการนำมาใช้ในการรักษาอาการฝันร้ายในผู้ป่วยกลุ่มอาการทางจิตเวชมากขึ้นโดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มโรค posttraumatic stress disorder (PTSD) แต่เนื่องจากข้อมูลการศึกษายังมีค่อนข้างน้อย บทความนี้จึงได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยรวบรวมข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่มีอยู่ พบว่ายา prazosin สามารถลดความรุนแรงและการกลับเป็นซ้ำของ

การเกิดฝันร้ายลงได้และจากการศึกษาของ Germain¹⁷ ได้แสดงให้เห็นว่ายา prazosin มีประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่ากับการรักษาหลัก คือ การบำบัดด้วยการปรับพฤติกรรมอีกด้วย รวมถึงอาการข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ คือ อาการเวียนศีรษะชั่วคราว (transient dizziness) ซึ่งเป็นอาการที่ไม่รุนแรง ดังนั้นยา prazosin จึงยังเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการนำมาใช้ในการรักษาอาการฝันร้ายได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ เกียรติกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วนแพ้ย้า ฝ่ายเภสัชกรรม

โรงพยาบาลศิริราช ที่ช่วยเหลือข้อมูลและ
รายละเอียดเพิ่มเติม รวมถึงคำแนะนำต่างๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Nightmares and nightmare disorder in adults [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/nightmares-and-nightmare-disorder-in-adults>.
2. กรมสุขภาพจิต. ฝันร้าย (nightmare) นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2562 [cited 26 พ.ค. 2563]. Available from: <https://www.dmh.go.th/news/view.asp?id=1248>.
3. Mallick BN, Majumdar S, Faisal M, Yadav V, Madan V, Pal D. Role of norepinephrine in the regulation of rapid eye movement sleep. *J Biosci* 2002;27:539-51.
4. Nightmares [Internet]. 2020 Jan 6 [cited 2020 Jan 26]. Available from: <https://www.psychologytoday.com/intl/conditions/nightmares>.
5. รามาแซนแนล. PTSD ภาวะป่วยทางจิตจากเหตุการณ์รุนแรง (PTSD ตอนที่ 1) กรุงเทพฯ: คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี; [cited 26 พ.ค. 2563]. Available from: <https://www.rama.mahidol.ac.th/ramachannel/home/article/ptsd>.
6. Geraciotti Jr TD, Baker DG, Ekhtator NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1227-30.
7. Aurora RN, Zak RS, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karippot A, et al. Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults. *J Clin Sleep Med* 2010;6:389-401.
8. Abueg F. A brief guide to imagery rehearsal therapy (IRT) for nightmare disorders for clinicians and patients [Internet]. 2018 [updated 2018 Jun 18; cited 2020 Aug 31]. Available from: <https://psychcentral.com/blog/a-brief-guide-to-imagery-rehearsal-therapy-irt-for-nightmare-disorders-for-clinicians-and-patients/>.
9. Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, Hart KL, Holmes HA, Warren D, et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61:928-34.
10. Prazosin [Internet]. In: Drugdex System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analysis. 2019 [cited 2020 Jul 13]. Available from: www.micromedexsolutions.com.

11. Prazosin [Internet]. Pharmwiki 2016 [cited 2020 Jun 23]. Available from: <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/prazosin>.
12. Hudson SM, Whiteside TE, Lorenz RA, Wargo KA. Prazosin for the treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14:PCC.11r01222.
13. Kelmendi B, Adams TG, Southwick S, Abdallah CG, Krystal JH. Posttraumatic stress disorder: an integrated overview and neurobiological rationale for pharmacology. *Clin Psychol (New York)* 2017;24:281-97.
14. Kung S, Espinel Z, Lapid MI, editors. Treatment of nightmares with prazosin: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2012;87:890-900.
15. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2003;160:371-3.
16. Taylor FB, Martin P, Thompson C, Williams J, Mellman TA, Gross C, et al. Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2008;63:629-32.
17. Germain A, Richardson R, Moul DE, Mammen O, Haas G, Forman SD, et al. Placebo-controlled comparison of prazosin and cognitive-behavioral treatments for sleep disturbances in US Military Veterans. *J Psychosom Res*. 2012;72:89-96.
18. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาจิตเวชศาสตร์. คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ยาที่ใช้ทางจิตเวชศาสตร์. สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2559; 7-10.

อุบัติเหตุที่เกิดจากการชัก

สมศักดิ์ เกียมเก๋า^{1,3}, สนิทญา พรานบุญ^{2,3}

¹สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²หน่วยตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง งานบริการพยาบาล โรงพยาบาลศรีนครินทร์

³กลุ่มวิจัยโรคสมองอักเสบแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติเหตุที่เกิดจากการชักมีแนวโน้มมากขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยโรคลมชักมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดอุบัติเหตุและเสียชีวิตสูงกว่าคนปกติทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ และผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวมีอาการหมดสติ ล้มลงทันที โดยไม่มีอาการเตือน อาการชักแบบเหม่อลอยทำอะไรโดยไม่รู้ตัว ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถป้องกันอันตรายที่จะเกิดขึ้นได้^{1,2} อุบัติเหตุที่เกิดจากการชักที่พบบ่อย ได้แก่ บาดเจ็บที่ศีรษะ กระดูกหักและข้อต่อเคลื่อนหลุด จมน้ำ ไฟไหม้ น้ำร้อนลวก โดยอุบัติเหตุที่เกิดจากการชักที่ส่งผลกระทบต่อรุนแรงถึงขั้นพิการหรือเสียชีวิต คือ การเกิดอุบัติเหตุทางจราจร ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยเป็นอันดับต้นๆ ของการเสียชีวิตในประเทศไทย นอกจากนี้ ผลข้างเคียงจากยากันชักทำให้ผู้ป่วยมีอาการมือสั่น เดินเซ เห็นภาพซ้อน ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดอุบัติเหตุต่างๆ มากขึ้น ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถดำรงชีวิตได้อย่างคนทั่วไป ต้องถูกห้ามทำกิจกรรมบางอย่าง เช่น

ห้ามขับรถ ทำงานในที่สูงและเสี่ยงอันตราย รวมทั้งห้ามอาบน้ำในอ่างอาบน้ำ ซึ่งสิ่งเหล่านี้มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย³

บทความนี้ มีวัตถุประสงค์ในการนำเสนอผลการศึกษเกี่ยวกับอุบัติเหตุที่เกิดจากการชักในผู้ป่วยโรคลมชัก เพื่อให้เกิดองค์ความรู้ในการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักและแนวทางในการป้องกันการเกิดอุบัติเหตุจากการชัก

อุบัติเหตุที่เกิดจากการชักในผู้ป่วยโรคลมชัก

อุบัติเหตุที่เกิดจากการชักในผู้ป่วยโรคลมชักที่พบบ่อย ดังนี้

1. อุบัติเหตุต่อศีรษะ (head injury)

อุบัติเหตุต่อศีรษะเป็นอุบัติเหตุที่พบบ่อยที่สุด เนื่องจากการล้มลงขณะที่ชัก ส่วนใหญ่บาดเจ็บไม่รุนแรง และไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา เพียงให้คำแนะนำและสังเกตอาการเท่านั้น มีเพียงร้อยละ 1.7-ร้อยละ 3.8 เท่านั้นที่ต้องนอนรักษาในโรงพยาบาล⁴ การศึกษาในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ของ

รับต้นฉบับ 1 ธันวาคม 2563, ปรับปรุงต้นฉบับ 20 ธันวาคม 2563, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 21 ธันวาคม 2563

ประเทศไทย ในผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 300 ราย พบอุบัติเหตุที่ศีรษะร้อยละ 22⁵ และการศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional) โรงพยาบาลชุมชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 316 คน พบว่าเกิดอุบัติเหตุขณะชักจำนวน 122 ราย (ร้อยละ 38.6) การบาดเจ็บที่สัมพันธ์กับการชักที่พบบ่อยที่สุด คือ แผลถลอก ฟกช้ำ ร้อยละ 69.4 และกะโหลกศีรษะแตกร้อยละ 4.2⁶ การศึกษาในยุโรป (The European cohort study)¹ พบอุบัติเหตุต่อศีรษะในผู้ป่วยโรคลมชักร้อยละ 10 การศึกษา prospective study ของ Russell Jones และ Shorvon⁷ ศึกษาผู้ป่วยที่ศูนย์รักษาโรคลมชักแห่งประเทศอังกฤษ ในระยะเวลา 1 ปี พบผู้ป่วยที่ประสบอุบัติเหตุต่อศีรษะ จำนวน 298 ราย พบการชักทั้งหมด 27,934 ครั้งใน 1 ปี ผู้ป่วยมีอาการล้มลงขณะชัก 12,626 ครั้ง หรือประมาณร้อยละ 45.2 ซึ่งก่อให้เกิดอุบัติเหตุที่ศีรษะ 766 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 2.7 และมีโอกาสน้อยมากเพียงร้อยละ 0.001 ที่จะก่อให้เกิดอันตรายรุนแรง สอดคล้องกับการศึกษา Nakken และ Lossius⁸ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักที่ควบคุมการชักไม่ได้ (intractable epilepsy) พบว่าเกิดอุบัติเหตุต่อศีรษะ 58 ครั้ง กะโหลกศีรษะแตก 1 ราย เลือดออกใต้ชั้นดura 1 ราย และ cerebral contusion 1 ราย จากการศึกษาแบบ cohort study ของ Friedman และคณะ⁹ ศึกษาผลของการบาดเจ็บต่อศีรษะ (seizure-related head injuries; SRHI) มีผลต่อความถี่ของการชัก (seizure frequency) และรูปแบบของอาการชัก (seizure semiology) ในศูนย์รักษาโรคลมชักประเทศสหรัฐอเมริกา ระยะเวลา 2 ปี พบ SRHI

ร้อยละ 18.1 ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 91) เป็นการบาดเจ็บที่ไม่รุนแรง และพบว่าไม่มีผลต่อความถี่ของการชักและรูปแบบของอาการชัก นอกจากนี้ การศึกษาของ สมศักดิ์ เทียมเก่า และ Shorvon พบว่าผู้ป่วย 27 ราย เกิดอุบัติเหตุจากการชัก 222 ครั้ง มีอาการชัก 4,459 ครั้ง ใน 1 ปี โดย 1,094 ครั้งที่ชักแล้วมีการล้มลง (ร้อยละ 24.5) มีอุบัติเหตุต่อศีรษะ ร้อยละ 14¹⁰ ส่วนการศึกษาของ Buck และคณะ พบการเกิดอุบัติเหตุต่อศีรษะ ร้อยละ 24¹¹ โดยปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอุบัติเหตุคือการชักชนิดเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic seizures; GTC) การชักชนิดล้มลงกับพื้น (atonic seizures) และจำนวนครั้งของการชัก^{3,5,10-14}

2. จมน้ำ (drowning)

การจมน้ำเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบได้บ่อยของผู้ป่วยโรคลมชัก การศึกษาของ Livanainen และ Lehtinen พบเป็นสาเหตุการตายร้อยละ 16.2¹⁵ ผู้ป่วยโรคลมชักมีความเสี่ยงจากการจมน้ำเพิ่มขึ้น 15-19 เท่าเมื่อเทียบกับคนทั่วไป¹³ และเด็กโรคลมชักมีความเสี่ยงจมน้ำและเสียชีวิต 7.5-13.9 เท่า² การศึกษาของ Diekema และคณะ พบว่า ผู้ป่วยโรคลมชักอายุระหว่าง 5-19 ปี มีโอกาสเสี่ยงต่อการจมน้ำในอ่างอาบน้ำประมาณ 96 เท่า และมีโอกาสเสี่ยงต่อการจมน้ำในสระว่ายน้ำประมาณ 23.4 เท่าตามลำดับเมื่อเทียบกับคนทั่วไป และพบว่าถ้าผู้ป่วยอาบน้ำหรือว่ายน้ำภายใต้การดูแลของผู้ปกครองอย่างใกล้ชิดมีโอกาสเสี่ยงไม่แตกต่างจากคนทั่วไป¹⁶ การศึกษา Buck และคณะ¹¹ พบว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคลมชัก ร้อยละ 14 มีอาการชัก

ขณะอาบน้ำหรือว่ายน้ำในระยะเวลา 1 ปี โดยปัจจัยเสี่ยงการเกิดอุบัติเหตุจมน้ำ คือ เพศชาย¹⁷ การชักชนิด tonic seizures¹⁸

3. ไฟไหม้ น้ำร้อนลวก (burns)

อุบัติเหตุไฟไหม้ น้ำร้อนลวกเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคลมชัก การศึกษาของ Tellez-Zenteno และคณะ¹⁹ พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักเสี่ยงต่อการเกิดอุบัติเหตุไฟไหม้ น้ำร้อนลวก (ร้อยละ 6.9) มากกว่าเมื่อเทียบกับคนทั่วไป (ร้อยละ 3.9) การศึกษาของ Spitz และคณะ²⁰ ในผู้ป่วย 244 ราย พบ 25 รายที่เคยประสบอุบัติเหตุดังกล่าว 12 รายต้องนอนรักษาในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่ผู้ป่วยเกิดอุบัติเหตุขณะทำกิจกรรมต่างๆ ในบ้าน ซึ่งสามารถป้องกันได้ เช่น ระหว่างปรุงอาหาร รีดผ้า เป็นต้น สอดคล้องกับการศึกษาของ Buck และคณะ¹¹ พบว่าร้อยละ 16 ของผู้ป่วยโรคลมชักเคยประสบอุบัติเหตุไฟไหม้ น้ำร้อนลวก

4. อุบัติเหตุทางการจราจร (traffic accidents)

ผู้ป่วยโรคลมชักมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดอุบัติเหตุและเสียชีวิตสูงกว่าคนปกติทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ จากการศึกษาของ Lings²¹ พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักมีความเสี่ยงต่อการเกิดอุบัติเหตุจราจรมากกว่าคนปกติทั่วไปถึง 7 เท่า ซึ่งปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอุบัติเหตุในผู้ป่วยโรคลมชักพบว่า การชักชนิด generalized tonic-clonic เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอุบัติเหตุในผู้ป่วยโรคลมชัก^{6,10,12,14,22} นอกจากนี้ มีรายงานพบว่าการชักชนิด myoclonic seizures และ

atonic seizures ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงด้วยเช่นกัน^{9,23} ทั้งนี้เนื่องจากการเกิดอาการชักดังกล่าวมักไม่มีอาการเตือน ผู้ป่วยไม่สามารถป้องกันอุบัติเหตุที่เกิดขึ้นได้ บางครั้งอาจทำให้เกิดการบาดเจ็บหรืออุบัติเหตุที่รุนแรงถึงขั้นพิการหรือเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอุบัติเหตุที่เกิดจากการชักในขณะ que ผู้ป่วยโรคลมชักกำลังขับขี่ยานยนต์ รถจักรยานยนต์ ซึ่งไม่เพียงแต่ผู้ป่วยโรคลมชักเท่านั้นที่ได้รับอุบัติเหตุ แต่รวมถึงประชาชนทั่วไปที่อาจจะได้รับผลกระทบดังกล่าวด้วย

โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยโรคลมชัก จะถูกห้ามขับรถยนต์อย่างน้อย 6 เดือน หลังจากไม่มีอาการชัก และที่ดีที่สุดคือ ต้องไม่มีอาการชักอย่างน้อย 2 ปี แต่เนื่องจากปัจจุบัน ประเทศไทยยังไม่มีกฎหมายบังคับห้ามมิให้ผู้ป่วยโรคลมชักขับรถ แตกต่างจากประเทศฝั่งตะวันตก เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศแคนาดา มีกฎหมายบังคับ ผู้ป่วยโรคลมชักต้องไม่มีอาการชัก (seizure-free) อย่างน้อย 3-12 เดือน จึงจะสามารถขับรถได้²⁴ ส่วนในประเทศอังกฤษ กฎหมายระบุว่า ผู้ป่วยโรคลมชักต้องไม่มีอาการชัก (seizure-free) อย่างน้อย 12 เดือน และดีที่สุดคือไม่มีอาการชักในเวลา 2 ปี²⁵ ดังนั้น จึงยังพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทยเกิดอุบัติเหตุทางรถยนต์เนื่องจากมีอาการชักขณะขับรถ จากการศึกษาของ สมศักดิ์ เทียมเก่าและคณะ²² พบว่าผู้ป่วยมีอาการชักขณะขับรถ ถึงร้อยละ 57 โดยร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่เกิดอุบัติเหตุต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (รายละเอียดดังตารางที่ 1) และการศึกษาของ เจริญจิตร์ แสงสุวรรณและคณะ²⁶ ศึกษาการเกิดอุบัติเหตุจราจรในผู้ป่วยโรคลมชัก ภาคตะวันออก

เฉียงเหนือ พบว่าร้อยละ 43.3 เกิดอุบัติเหตุจากการชัก โดยเกิดจากยานพาหนะชนิดรถจักรยานยนต์ ร้อยละ 81.8 รถยนต์ร้อยละ 25.0 และรถจักรยาน

ร้อยละ 6.8 ร้อยละ 13.6 ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และร้อยละ 28.4 ได้รับบาดเจ็บปานกลาง (รายละเอียดดังตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลด้านผลการรักษาและการขับชี่ยานพาหนะ²²

	มีอาการชัก (จำนวน 69) (ร้อยละ)	ไม่มีอาการชัก (จำนวน 176) (ร้อยละ)	F/Chi square value	P value
ควบคุมอาการชัก			0.04	0.833
ได้	37 (53.62)	79 (44.89)		
ไม่ได้	32 (46.38)	97 (55.11)		
พึงพอใจในการรักษา			<0.01	0.002
ใช่	61 (88.41)	161 (92.00)		
เฉยๆ	2 (2.90)	13 (7.43)		
ไม่พอใจ	6 (8.70)	1 (0.57)		
ขับชี่รถก่อนวินิจฉัยโรคลมชัก			6.54	0.011
ใช่	54 (78.26)	103 (60.95)		
ไม่ใช่	15 (10.14)	66 (39.05)		
ขับชี่รถหลังจากวินิจฉัยโรคลมชัก			0.33	0.568
ใช่	62 (89.86)	150 (87.21)		
ไม่ใช่	7 (10.14)	22 (12.79)		
ขับชี่รถก่อน-หลังวินิจฉัยโรคลมชัก			6.08	0.108
ขับต่อ	51 (73.91)	98 (58.68)		
เลิกขับหลังวินิจฉัย	3 (4.35)	5 (2.99)		
เริ่มขับหลังวินิจฉัย	11 (15.94)	48 (28.74)		
ไม่ขับเลย	4 (5.80)	16 (9.58)		
ยานพาหนะ			0.15	0.703
มอเตอร์ไซด์	39 (73.85)	109 (76.22)		
รถยนต์	14 (26.42)	34 (23.78)		
ความบ่อยในการขับชี่			1.37	0.505
ทุกวัน	40 (60.61)	114 (67.06)		
3 ครั้ง/สัปดาห์	16 (24.24)	30 (17.65)		
น้อยกว่า 3 ครั้ง/สัปดาห์	10 (15.15)	26 (15.29)		

หมายเหตุ : จำนวนหน่วยแต่ละกลุ่มอาจไม่ครบ 69 และ 176 เพราะมีข้อมูลที่ไม่สมบูรณ์, F; Fisher exact probability

ตารางที่ 2 อุบัติเหตุและอุบัติเหตุจากรางจากการชัก²⁶

ชนิดอุบัติเหตุ	จำนวน	ร้อยละ
อุบัติเหตุจากการชัก (จำนวน 203)		
เคย	88	43.3
ไม่เคย	115	56.7
ชนิดอุบัติเหตุ (ผู้ป่วย 1 รายมีอุบัติเหตุได้มากกว่า 1 ชนิด) (จำนวน 88)		
อุบัติเหตุจากราง	44	50.0
ล้ม	52	59.1
ยานพาหนะ (ผู้ป่วย 1 รายมีอุบัติเหตุได้มากกว่า 1 ชนิด) (จำนวน 44)		
มอเตอร์ไซด์	36	81.8
รถยนต์	11	25.0
รถจักรยาน	3	6.8
ความรุนแรง (ผู้ป่วย 1 รายมีอุบัติเหตุได้มากกว่า 1 ชนิด) (จำนวน 88)		
เล็กน้อย	51	58.0
ปานกลาง (ผู้ป่วยนอก)	25	28.4
รุนแรง (รักษาในโรงพยาบาล)	12	13.6

นอกจากนี้ การศึกษาในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 300 ราย พบว่ามีอาการชักจำนวน 8,525 ครั้งในระยะเวลา 1 ปี ส่วนใหญ่มีอาการชักชนิด generalized tonic-clonic seizures ร้อยละ 26⁵ และการศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional) โรงพยาบาลชุมชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ในผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 316 คน พบว่าเกิดอุบัติเหตุขณะชักจำนวน 122 ราย (ร้อยละ 38.6) โดยเกิดอุบัติเหตุจากราง ร้อยละ 28.9⁶ การศึกษาของ สมศักดิ์ เทียมเก่า และ Shorvon¹⁰ พบว่าผู้ป่วย 27 ราย เกิดอุบัติเหตุจากการชัก 222 ครั้ง มีอาการชัก 4,459 ครั้งใน 1 ปี โดย 1,094 ครั้งที่ชักแล้วมีการล้มลง (ร้อยละ 24.5) สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ได้แก่ ประเทศเนเธอร์แลนด์²⁷ ศึกษาการเกิดอุบัติเหตุ

จากรางจำนวน 203 ครั้ง พบว่า 155 ครั้ง เกิดจากมีอาการชักขณะขับรถ โดยร้อยละ 80 ขับรถยนต์ และในประเทศอเมริกา²⁸ พบว่าโอกาสเสี่ยง (relative risk) ของการเกิดอุบัติเหตุจากการชัก 8.6/100,000 เมื่อเปรียบเทียบพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักมีโอกาสเกิดอุบัติเหตุมากกว่าผู้ป่วยโรคทางอายุรกรรมอื่นๆ ซึ่งอุบัติเหตุที่เกิดจากการชักและการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคลมชักมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค⁴

4. กระดูกหัก และข้อต่อเคลื่อนหลุด (fractures and joint dislocation)

กระดูกหักและข้อต่อเคลื่อนหลุด เป็นอีกอุบัติเหตุหนึ่งที่พบได้ในผู้ป่วยโรคลมชัก จากการศึกษานี้ของ Buck และคณะ¹¹ พบผู้ป่วยโรคลมชักเกิดกระดูกหักและข้อต่อเคลื่อนหลุด 16 ราย จาก 278 ราย (ร้อยละ 5.8) และการศึกษาของ

Kruitbosch และคณะ²⁹ เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดที่ต่อการรักษา พบว่ามีความเสี่ยงการเกิดการบาดเจ็บต่อไขสันหลังระดับคอ (cervical spinal cord injury) มากกว่าคนทั่วไปถึง 30-40 เท่า แตกต่างจากการศึกษาของ Beghi และ Cornaggia¹ พบว่าไม่มีความเสี่ยงทำให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคหลอดเลือด (ร้อยละ 3 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือด และ ร้อยละ 2 ในกลุ่มควบคุม)

การศึกษาของ Ahmad และคณะ³⁰ ศึกษาการเกิดอุบัติเหตุทุกล้มและกระดูกหักในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดที่ได้รับยากันชัก 150 ราย เปรียบเทียบ

กับกลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคหลอดเลือดและไม่ได้รับยากันชัก 506 ราย พบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดที่รับประทานยากันชักมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหัก (fracture spine) 3.92 เท่า (OR 3.92; CI 1.08-14.16; p=0.037) กระดูกไหปลาร้าหัก (clavicle) 3.75 เท่า (OR 3.75; CI 1.24-11.34; p=0.019) และข้อเท้า 2.34 เท่า (OR 2.34; CI 1.01-5.42; p=0.048) มีความเสี่ยงเกิดโรคกระดูกพรุน (OR 4.62; CI 1.29-5.43; p=0.008) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดมีโอกาสเสี่ยงเกิดกระดูกหักมากกว่าคนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักมาเป็นเวลานาน

ตารางที่ 3 การศึกษาเกิดอุบัติเหตุจากการชักในผู้ป่วยโรคหลอดเลือด

ผู้ศึกษา	ชนิดการศึกษา	ประชากร	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	การเกิดอุบัติเหตุ
Nakken และ Lossius ⁸	Prospective	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดที่ควบคุมอาการไม่ได้ และมีความพิการ	62	ผู้ป่วยเกิดอุบัติเหตุจากการชักร้อยละ 32.3 ในระยะเวลา 13 เดือน
Buck และ คณะ ¹¹	Retrospective population-base survey	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดที่ควบคุมอาการไม่ได้ แต่ไม่มีความพิการ	696	ผู้ป่วยร้อยละ 35 ยังคงเกิดอุบัติเหตุจากการชักใน 1 ปีที่ผ่านมา
Beghi และ Cornaggia ¹	Prospective case-control	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือด	951 (ศึกษา) / 909 (ควบคุม)	ระยะเวลา 12 เดือน พบการเกิดอุบัติเหตุจากการชักในกลุ่มที่ศึกษา ร้อยละ 17 และร้อยละ 12 ในกลุ่มควบคุม ระยะเวลา 24 เดือน พบการเกิดอุบัติเหตุจากการชักในกลุ่มที่ศึกษา ร้อยละ 27 และร้อยละ 17 ในกลุ่มควบคุม
Lawn และ คณะ ³	Retrospective	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดวินิจฉัยระหว่าง พ.ศ. 2518-2527	247	ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาทั้งหมด 2,714 ครั้ง ในระยะเวลา 1 ปี พบว่าเกิดอุบัติเหตุจากการชัก 62 ครั้งในผู้ป่วย 39 ราย (ร้อยละ 16)

ตารางที่ 3 การศึกษาเกิดอุบัติเหตุจากการชักในผู้ป่วยโรคลมชัก (ต่อ)

ผู้ศึกษา	ชนิดการศึกษา	ประชากร	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	การเกิดอุบัติเหตุ
Tellez-Zenteno และคณะ ¹⁹	Retrospective survey	ผู้ป่วยโรคลมชักและคนทั่วไป (ควบคุม)	835 (ศึกษา)/ 130,882 (ควบคุม)	ระยะเวลา 12 เดือน ผู้ป่วยโรคลมชักเกิดอุบัติเหตุร้อยละ 14.9 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไปพบร้อยละ 13.34
Asadi-Pooya และคณะ ¹⁴	Retrospective cohort study	ผู้ป่วยโรคลมชักวินิจฉัยอย่างน้อย 1 ปี และคนทั่วไป (ควบคุม)	264 (ศึกษา)/ 289 (ควบคุม)	ร้อยละ 8.7 มีอุบัติเหตุนรุนแรง ร้อยละ 44.3 มีอุบัติเหตุเล็กน้อย ผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ GTCS มีโอกาสเกิดอุบัติเหตุมากกว่ากลุ่มคนปกติทั่วไป 10.3 เท่า ($p=0.001$)
Bellon และคณะ ²³	Longitudinal survey	ผู้ป่วยโรคลมชัก	343	ร้อยละ 64 พบอุบัติเหตุจากการชักต้องนอนรักษาในโรงพยาบาล บัณฑิตเสี่ยงที่ทำให้เกิดอุบัติเหตุ คือ myoclonic seizures atonic seizures และยากันชักมากกว่า 3 ตัว

ปัจจัยเสี่ยง

1. ชนิดของการชัก การศึกษาพบว่า การชักชนิด generalized tonic-clonic seizures เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอุบัติเหตุในผู้ป่วยโรคลมชัก^{6,10,12,14,22} นอกจากนี้ มีรายงานพบว่าการชักชนิด myoclonic seizures และ atonic seizures ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงด้วยเช่นกัน^{9,23} ทั้งนี้เนื่องจากการเกิดอาการชักดังกล่าวมักไม่มีอาการเตือน ผู้ป่วยไม่สามารถป้องกันอุบัติเหตุที่เกิดขึ้นได้ บางครั้งอาจทำให้เกิดการบาดเจ็บหรืออุบัติเหตุที่รุนแรงถึงขั้นพิการหรือเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอุบัติเหตุที่เกิดจากการชักในขณะที่ผู้ป่วยโรคลมชักกำลังขับซัรถยนต์ รถมอเตอร์ไซด์ ซึ่งไม่เพียงแต่ผู้ป่วยโรคลมชักเท่านั้นที่ได้รับอุบัติเหตุ แต่รวมถึงประชาชนทั่วไปที่อาจจะได้รับผลกระทบดังกล่าวด้วย

2. ความถี่ของการชัก ผู้ป่วยที่มีการชักมากกว่า 1 ครั้งต่อเดือนจะมีโอกาสสูงที่จะเกิดอุบัติเหตุ^{11,12,26,31}

3. ผลข้างเคียงของยากันชัก ผลข้างเคียงจากยากันชักทำให้ผู้ป่วยมีอาการมึนงง เดินเซ เห็นภาพซ้อน ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดอุบัติเหตุต่างๆ มากขึ้น การศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักมากกว่า 3 ชนิดขึ้นไป เป็นปัจจัยทำให้เกิดอุบัติเหตุจากการชักได้มากกว่า^{12,23}

4. ระยะเวลาที่ไม่มีอาการชัก ถ้าไม่มีอาการชักติดต่อกันนานมากกว่า 6 เดือน โอกาสการเกิดอุบัติเหตุลดลงได้ร้อยละ 85 และถ้าไม่ชักติดต่อกันนานมากกว่า 12 เดือน โอกาสเกิดอุบัติเหตุลดลงได้ถึงร้อยละ 93⁴

5. ผู้ป่วยที่มีช่วงอายุ 18-25 ปี มีโอกาสเกิดอุบัติเหตุทางจราจรเป็น 3-4 เท่าของกลุ่มอายุ

อื่น และพบว่า ผู้ป่วยโรคลมชักที่เกิดอุบัติเหตุไม่
สวมหมวกนิรภัยถึงร้อยละ 41³³

6. การชักครั้งแรก พบว่าร้อยละ 18 ของ
การเกิดอุบัติเหตุในผู้ป่วยโรคลมชัก เกิดในการชัก
ครั้งแรก

7. ผู้ชายพบการเกิดอุบัติเหตุจากการชัก
ได้บ่อยกว่าผู้หญิง

8. ประวัติอุบัติเหตุจากการชักก่อนหน้านี้
พบว่ร้อยละ 28 ของผู้ป่วยโรคลมชักเกิดอุบัติเหตุ
มากกว่า 1 ครั้ง

แนวทางการป้องกัน

1. ให้การรักษาโรคลมชักอย่างดี หลักการ
ดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก นอกจากการรักษาด้วย
ยากันชักแล้ว แพทย์ผู้ดูแลจะแนะนำผู้ป่วยโรค
ลมชักทุกรายให้หลีกเลี่ยงกิจกรรมที่อาจก่อให้เกิด
อุบัติเหตุ และนอกจากนี้ สมศักดิ์ เทียมเก่าและ
คณะ³¹ ได้การพัฒนาเครื่องมือในการช่วยทำนาย
โอกาสการเกิดอุบัติเหตุจากการชักโดยศึกษาใน
โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ซึ่งผ่านการทดสอบพบ
ว่ามีความไว (sensitivity) มากถึงร้อยละ 90.3
มีความเฉพาะ (specificity) ร้อยละ 46.7 และได้
ทำการกำหนดสูตรเพื่อใช้ทำนายโอกาสในการเกิด
ภยันตรายที่เกิดจากโรคลมชัก ไว้ในสื่อทาง
อินเทอร์เน็ต <http://sribykku.webs.com> และ
เมื่อศึกษาในโรงพยาบาลชุมชนพบว่าค่าความไว
และความเฉพาะร้อยละ 93.44 และ 43.30 ตาม
ลำดับ³² จะเห็นได้ว่าสูตรดังกล่าวนี้มีความน่าเชื่อ
ถือและมีความไวเพียงพอที่จะสามารถนำมาใช้
พยากรณ์โอกาสการเกิดอุบัติเหตุของผู้ป่วยโรค
ลมชักที่รักษาในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิและ

โรงพยาบาลตติยภูมิ ซึ่งทำให้แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย
โรคลมชักสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการดูแล
รักษาและให้คำแนะนำได้อย่างเหมาะสมในผู้ป่วย
แต่ละราย

2. การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยโรคลมชักและ
ผู้ดูแลเกี่ยวกับการป้องกันอุบัติเหตุที่เกิดจากการ
ชัก เพื่อลดอัตราการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล
โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการชักขณะขับรถแล้วเกิด
อุบัติเหตุจราจร กล่าวคือ ควรหยุดขับรถอย่างน้อย
3 ปี ถ้ามีอาการชักเฉพาะกลางคืน แต่ถ้ามีอาการ
ชักช่วงกลางวันร่วมด้วย ควรควบคุมอาการชักได้
อย่างน้อย 1 ปี หลังจากการชักครั้งสุดท้าย³ แต่ถ้า
จำเป็นต้องขับรถจริงๆ เช่น จำเป็นต้องขับรถไป
ทำงานเพราะไม่มีรถโดยสาร อาจพิจารณาเป็น
กรณีได้ แต่ควรขับรถเป็นระยะทางใกล้ๆ และควร
ควบคุมอาการชักได้อย่างน้อยเป็นระยะเวลา
6 เดือน นอกจากนี้พบว่า ผู้ป่วยโรคลมชักที่เกิด
อุบัติเหตุไม่สวมหมวกนิรภัยถึงร้อยละ 41³³ ดังนั้น
ควรรณรงค์ให้ผู้ป่วยสวมหมวกนิรภัย เพื่อป้องกัน
และลดความรุนแรงการเกิดอุบัติเหตุจากการชัก

3. หลีกเลี่ยงยากันชักที่มีอาการข้างเคียง
มาก เช่น มือสั่น ชีพเต้นเร็ว เห็นภาพซ้อน เป็นต้น
หากมีอาการดังกล่าว ควรแจ้งให้แพทย์ เภสัชกร
ทราบเพื่อให้การรักษาที่เหมาะสม

4. ระหว่างที่มีการปรับเปลี่ยนขนาดของยา
ผู้ป่วยไม่ควรขับรถ

5. ควรทานยาสม่ำเสมอ ถ้าวันใดลืมทาน
ยา ควรดื่มน้ำวันนั้น

6. ผู้ป่วยที่มีอาการเตือนนำมาก่อนการชัก
ควรหยุดทำกิจกรรมหรือหยุดรถทันทีที่มีอาการ
เตือนเกิดขึ้น ไม่ควรรีบขับรถเพื่อให้ถึงจุดหมาย

ปลายทางเพราะจะเกิดอุบัติเหตุก่อนถึงได้

7. ไม่ควรขับรถในที่ที่มีการจราจรติดขัดมาก ๆ และควรขับในช่องจราจรที่สามารถหยุดรถได้ทันทีหรือในช่วงเวลาที่รถไม่มาก

8. ควรให้ข้อมูลที่เป็นจริงกับแพทย์ผู้รักษา เพื่อป้องกันอันตรายที่จะเกิดกับผู้อื่นและตนเอง

กิจกรรมในชีวิตประจำวัน

1. การอาบน้ำ หลีกเลี่ยงการอาบน้ำในอ่างอาบน้ำ สระน้ำ หรือลำคลอง

2. การเตรียมอาหาร หลีกเลี่ยงการเตรียมอาหารหน้าเตาแก๊สหรือเตาถ่านที่มีความร้อนสูง ตลอดจนน้ำมันทอดที่ร้อน หากมีอาการเตือนควรหยุดทำกิจกรรมทันที

3. การเดินทาง ควรเดินทางโดยการเดินหรือรถสาธารณะ งดขับรถจนกว่าจะสามารถควบคุม อาการชักได้และแพทย์อนุญาต

4. การเข้าสังคม ผู้ป่วยควรใช้ชีวิตประจำวันอย่างปกติมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ การได้พบปะหรือสมาคมกับผู้อื่นตามปกติ ไม่ควรหลีกเลี่ยงสังคม เพราะจะมีผลต่อจิตใจและอารมณ์

5. การปรับตัวด้านอารมณ์และจิตใจ ความเครียดเป็นสิ่งที่กระตุ้นให้เกิดอาการชักได้ ผู้ป่วยควรเรียนรู้และหาวิธีปรับตัวกับความเครียดที่อาจเกิดขึ้น เช่น มีนันทนาการ เล่นกีฬา ศึกษาธรรมะ นั่งสมาธิ พูดคุยกับผู้ที่เข้าใจ เพื่อเปิดโอกาสได้ระบายความรู้สึก

การออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคลมชัก

ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการชักได้อย่างน้อย 1 ปี สามารถเล่นกีฬาได้ แต่ควรหลีกเลี่ยงกีฬาที่มีความเสี่ยงสูง ควรมีอุปกรณ์ป้องกันและมีผู้ดูแลโดยแบ่งความเสี่ยงของชนิดกีฬา ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 4 ความเสี่ยงของชนิดกีฬา

กีฬาที่มีความเสี่ยงต่ำ	กีฬาที่มีความเสี่ยงปานกลาง	กีฬาที่มีความเสี่ยงสูง
เบสบอล	บาสเกตบอล	ชกมวย
โบว์ลิ่ง	เล่นเรือ	ยิมนาสติก (กับอุปกรณ์บนที่สูง)
กอล์ฟ	ฟุตบอล	สอกกี
บิงปอ	ยิมนาสติก (บนพื้น)	กีฬาผาดโผน
เวท เทรนนิ่ง (weight training)	ขี่ม้า	ปีนเขา
โยคะ	สเก็ตบอร์ด	ดำน้ำ
	ว่ายน้ำระยะไกล	ว่ายน้ำระยะไกล

สรุป

อุบัติเหตุที่เกิดจากการชัก โดยส่วนใหญ่เป็นอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรงและส่วนใหญ่สามารถป้องกัน

ได้โดยการควบคุมการชักให้ดี พยายามไม่ให้มีผลแทรกซ้อนจากยากันชัก ผู้ป่วยโรคลมชักมีความเสี่ยงในการเกิดอุบัติเหตุจราจรที่เกิดจากการชัก

ส่งผลให้เกิดความพิการหรือรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต ดังนั้น จึงควรมีมาตรการในการป้องกันการเกิดอุบัติเหตุจากการชัก โดยเน้นการให้คำแนะนำให้ผู้ป่วยปฏิบัติตัวอย่างเคร่งครัด หากไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ ไม่ควรขับรถ รวมทั้งหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการพิจารณาออกใบอนุญาตขับรถ นอกจากนี้ การพัฒนาระบบขนส่งมวลชนก็เป็นสิ่งสำคัญ ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถมีช่องทางในการเดินทางที่สะดวก ปลอดภัยและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Beghi E, Cornaggia C, for the RESt-1 Group. Morbidity and accidents in patients with epilepsy: results of a European cohort study. *Epilepsia* 2002; 43:1076-83.
2. Wirrell EC. Epilepsy-related injuries. *Epilepsia* 2006;47:79-86.
3. Tiamkao S. Seizure-related injuries. *Srinagarind Med J* 2001;111-4.
4. Nei M, Bagla R. Seizure-related injury and death. *Current Neurology AND Neuroscience Reports* 2007;7:335-41.
5. Tiamkao S, Amornsing O, Pongchaiyakul C, Asawavichienjinda T, Yaudnopakao P, Jitpimolmard S, et al. Seizure-related injuries in Northeast Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:608-13.
6. สุภัฏญา ทองดี, สมศักดิ์ เทียมเก่า. การบาดเจ็บที่สัมพันธ์กับการชักในโรงพยาบาลชุมชน. *ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น*. 2555.
7. Russell-Jones DL, Shorvon SD: The frequency and consequences of head injury in epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989, 52:659-662.
8. Nakken KO, Lossius R. Seizure-related injuries in multihandicapped patients with therapy-resistant epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:836-40.
9. Friedman ED, Chiang S, Toblas RS. Do recurrent seizure-related head injuries affect seizures in people with epilepsy?. *Epilepsy & Behavior* 2012;23:159-61.
10. Tiamkao S, Shorvon SD. Seizure-related injury in an adult tertiary epilepsy clinic. *Hong Kong Med J* 2006;12:260-3.
11. Buck D, Baker GA, Jacobey A, Smith DF, Chadwick DW. Patients' experiences of injury as a result of epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:439-44.
12. Lawn ND, Bamlet WR, Radhakrishnan K, O'Brien PC, So EL. Injuries due to seizures in persons with epilepsy: a population-based study. *Neurology* 2004;63:1565-70.
13. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Drowning in people with epilepsy: how great is the risk? *Neurology* 2008;71:578-82.

14. Asadi-Pooya AA, Nikseresht A, Yaghoubi E, Nei M. Physical injuries in patients with epilepsy and their associated risk factors. *Seizure* 2012; 21:165-8.
15. Livanainen M, Lehtinen J . Causes of death in institutionalize epileptics. *Epilepsia* 1979;20:485-91.
16. Diekema DS, Quan L, Holt VL. Epilepsy as a risk factor for submersion injury in children. *Pediatrics* 1993;91:612-6.
17. Mu J, Liu L, Zhang Q, et al. Causes of death among people with convulsive epilepsy in rural West China: a prospective study. *Neurology* 2011;77:132-7.
18. Besag FM. Lesson of the week: tonic seizures are a particular risk factor for drowning in people with epilepsy. *BMJ*. 2001;322:975-6.
19. Tellez-Zenteno JF, Hunter G, Wiebe S. Injuries in people with self-reported epilepsy: a population-based study. *Epilepsia* 2008;49:954-61.
20. Spitz MC, Towbin JA, Shantz D, Adler LE. Risk factors for burns as a consequence of seizures in persons with epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:764-7.
21. Lings S. Increased driving accident frequency in Danish patients with epilepsy. *Neurology* 2001;57:435-9.
22. Tiamkao S, Sawanyawisuth K, Towanabut S, Visudhipun P. Seizure attacks while driving: Quality of life in persons with epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2009; 36: 475-9.
23. Bellon M, Walker C, Peterson C. Seizure-related injuries and hospitalization: Self-report data from the 2010 Australian Epilepsy Longitudinal survey. *Epilepsy & Behavior* 2013;26:7-10.
24. Nguyen R, Tellez Zenteno JF. Injuries in epilepsy: a review of its prevalence, risk factors, type of injuries and prevention *Neurology International* 2009;1:72-8.
25. Beghi E, Sander JW. Epilepsy and driving. *BMJ* 2005;331:60-1.
26. Saengsuwan J, Laohasiriwong W, Boonyaleepan S, et al. Seizure-related vehicular crashes and falls with injuries for people with epilepsy in northeastern Thailand. *Epilepsy & Behavior* 2014;32: 49-54.
27. van der Lugt PJ. Traffic accidents caused by epilepsy. *Epilepsia* 1975;16: 747-51.
28. Sheth SG, Krauss G, Krumholz A, Li G. Mortality in epilepsy: driving fatalities vs other causes of death in patients with epilepsy. *Neurology* 2004;63:1002-7.

29. Kruitbosch JM, Schouten EJ, Tan IY, et al. Cervical spinal cord injuries in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2006;15:633-6.
30. Ahmad S, Hill KD, O'Brien TJ et al. Fall and fractures in patients chronically treated with antiepileptic drugs. *Neurology* 2012;79:145-51.
31. Tiamkao S, Sawanyawisuth K, Asawavichienjinda T, et al. Predictive risk factors of seizure-related injury in persons with epilepsy. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;285:59-61.
32. Tiamkao S, Kaewkiow N, Pranbul S, Sawanyawisuth K, on behalf of Integrated Epilepsy Research group. Validation of a seizure-related injury model. *Journal of the Neurological Sciences* 2014;15:113-5.
33. Deekollu D, Besag FMC, Aylett SE. Seizure-related injuries in a group of young people with epilepsy wearing protective helmets: Incidence, types and circumstance. *Seizure* 2005;14:347-53.

The Anti-nociceptive Effect and the Reduction of Muscle Hardness of the Combined Extract of *Z. officinale* and *P. amarus* in Animal Model of Myofascial Pain

Sinthuporn Maharan¹, Supaporn Muchimapura^{2,3}, Wipawee Thukhummee^{2,3}, Terdthai Thong-Un^{2,3}, Panakaporn Wannanon^{2,3}

¹Department of Physiology (Neuroscience Program) and Graduate School, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002, +66-43-348394.

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002, +66-43-348394.

³Research Institute for Human High Performance and Health Promotion, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002, +66-43-348394.

Corresponding author : Supaporn Muchimapura, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002, +66-43-348394 supmuc@kku.ac.th

Abstract

Background : *Z. officinale* and *P. amarus* are famous herbs and used as a traditional medicine for a long time. Both herbs have anti-nociceptive and antioxidant properties. However, there is a few data on the development of herbal cream contained both *Z. officinale* and *P. amarus* extract (the combined extract) for dermal application especially

in musculoskeletal condition.

Objective : This study was set up to determine the anti-nociceptive effect and its possible underlying mechanisms of the topical combined extract in hyperalgesic rat.

Material and Methods : 56 male Sprague Dawley rats were randomly divided into the following seven group: 1) control naive, 2) control 3) vehicle 4) positive control (Diclofenac sodium

รับต้นฉบับ 7 มกราคม 2564, ปรับปรุงต้นฉบับ 11 มกราคม 2564, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 13 มกราคม 2564

cream) 5) 25 mg/kg.BW of the combined extract (low dose) 6) 125 mg/kg.BW of the combined extract (medium dose) and 7) 500 mg/kg.BW (high dose) of the combined extract groups. All groups (except control naïve) were induction bilateral hyperalgesic condition via repeated injection of acidic saline pH 4.0 at left gastrocnemius muscle. Then, the three various doses of the combined extract, positive control and vehicle were applied at both left and right gastrocnemius 5 days/week continually for 4 weeks. The nociceptive test was assessed via using mechanical (von Frey filament test), hyperalgesia was evaluated at day 1, 7, 14, 21 and 28. At the end of experiment, left gastrocnemius was collected for evaluate the pathohistological change related oxidative damage occurring in the tissue. All data were express in mean (SD) with p -value < 0.05.

Results : Repeated topical applied of the combined extract 5 times a week, the combined extract could mitigate the effect of acidic saline induced mechanical hyperalgesia in both the ipsilateral (left side) and the contralateral (right side) side when compare with control group. The hyperalgesic rats showed a significantly increase in muscle hardness both side when compared with naïve control group. The combined

extract medium dose (500 mg) showed significant decreased muscle hardness after 28 days of treatment when compared with hyperalgesic control rats. After 28 days of treatment period, infiltration of inflammation cells, cell injuries and fibrous tissue were less observed in diclofenac and all doses of the combined extract than the control hyperalgesic group. The hyperalgesic rats were increase in MDA level of left gastrocnemius. While, treated with diclofenac, three doses of the combined extract could significantly decrease the level of MDA. The rat which treated with diclofenac and low dose of the combined extract could significantly increase the level of GPx and SOD scavenging enzymes. The mean level of serum CPK of diclofenac and all doses of the combined extract were significantly reduced mean serum CPK when compared to hyperalgesic control rats.

Conclusion : In conclusion, the innovative topical cream that contain combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* had anti-nociceptive effect against acidic saline induced hyperalgesia in rats. By exert its effect via reduction of tissue injury and restored oxidative status.

Keywords : Anti-nociceptive effect, Muscle hardness, *P. amarus*, *Z. officinale*

Introduction

Hyperalgesia is one of important abnormal signs that presence in pain conditions including myofascial pain syndrome (MPS) that disturbs the quality of life and decreases the quality of work.¹ Nowadays, there are many therapeutic interventions that have been used for relieving the pain hypersensitization in MPS. Unfortunately, the long term used of medicine such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), muscle relaxants etc. usually produce the gastrointestinal side effects.^{2,3} Therefore, numerous complementary and alternative medicines are raised and studied for a decade.

Zingiber officinale (*Z. officinale*) and *Phyllanthus amarus* (*P. amarus*) had been extensively used in traditional medicine. Either *Z. officinale* or *P. amarus* have analgesic effects.⁴⁻⁸ Thus, both *Z. officinale* and *P. amarus* extract were combined and developed as health product to relieve hyperalgesic condition in myofascial pain syndrome in the form of topical cream. The herbal cream contained the combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* has been proved for its safety, the results showed that the LD₅₀ toxicity of both acute and sub-acute dermal is more than 2,000

mg/kg.BW.⁹ So, it is highly safe for transdermal application. Therefore, this study aimed to determine the anti-nociceptive, anti-oxidative effect and its possible underlying mechanisms of the combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* in animal model of myofascial pain.

Material and Method

Experimental animal

Adult male Sprague Dawley rats (10-14 weeks old), were used as experiment animals. They were obtained from National Laboratory Animal Center, Salaya, Nakorn Pathom. The weights of the animals on the first day of experiment were 200-350 grams. They were housed 5 rats per cage in the standard metal cages at 22±2 °C on 12:12 h light: dark cycle. All animals were given access to food and water ad libitum. The experiments were performed to minimize animal suffering as followed the experimental protocols approved by the Institutional Animal Care and Use Committee Khon Kaen University, Thailand (Ethic No. MDKKU 3/2559).

The animals were randomized into 7 groups as following; Group I (G I) was naïve control group, Group II (G II) was hyperalgesic rats that received

no-treatment, Group III (G III) was vehicle treated group, Group IV (G IV) was diclofenac treated group which use as positive control, Group V (G V) was low dose of the combined cream extract treated group, Group VI (G VI) was medium dose of the combined extract treated group, Group VII (G VII) is high dose of the combined extract treated group.

All groups (except naïve control) were induced hyperalgesia with the repeated injection (day 0 and day 5) of acidic saline (pH 4.0) at the left lateral gastrocnemius muscle. This method produces bilateral mechanical hyperalgesia of the paw that lasts more than 4 weeks.¹⁰ Then, the assigned treatment cream from each treatment group was applied topically on both left and right legs at volume of 0.1 ml for 5 times per week continuously for 4 weeks.

Testing mechanical hyperalgesia by von Frey filament apparatus

30 minutes after the assigned treatment cream was applied topically on both legs, the rats were subjected to test for mechanical hyperalgesia. A series of 15 von Frey filaments start with 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.0, 1.2, 1.5, 2.5, 3.6 and 4.0 grams (IITC Life Science Inc., USA) were used to evoke paw withdrawal response. The testing starts with the lowest filament for 5 trials

per side. Each trial, the filaments were perpendicularly applied to the paw at 10 seconds intervals. The threshold of paw withdrawal response was recorded when the frequency response of the paw withdrawal more than 60%.¹¹

The determination of muscle hardness

Muscle hardness meter or commander™ algometry (J-TECH Medical; USA) was used to evaluate the hardness of muscle after repeated injection of acidic saline pH 4.0. Briefly, digital algometry (diameter 0.5 mm²) was perpendicular applied at both side of lateral gastrocnemius of the rat after irradiation of the Laser for 3 trails. During each trial, the position of both left/right knee and ankle joint of the rat were fixed and maintained in 90° in recumbent by well train physiotherapist (PT license No. 2962, Thailand). The hardness of muscle was shown in real-time with the digital operated numeric from 0-10 LBS after press in muscle. Mean average of the hardness of muscle were conducted to determine.

Histomorphology study

At the end of the experiment, after an anesthesia with sodium pentobarbital (60 mg/kg BW), the animals were perfused with 0.9% normal saline. Injection site of gastrocnemius muscle were collected and immersed sequentially for 24 h each in 10%

formalin. The frozen sample was immersed in a stainless-steel container which is suitable for the tissue size and filled with optimal cutting temperature (OCT) compound. The specimens were frozen rapidly and 5-10 μm thick sections will be made using cryostat and stain with H&E to determine the inflammation cell.

Biochemical assays

Malondialdehyde level

Malondialdehyde (MDA) was determined by quantifying the reaction product with thiobarbituric acid in tissue.¹² The colored end product was read at 540 nm. Results were expressed as nmole MDA/mg protein.

Scavenging enzymes activity

In this study, the defensive occurring of oxygen free radical species was set up to determine the anti-oxidative role of laser acupuncture in three basically pathway form of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and catalase (CAT). In brief, the quantifying enzymatic reaction SOD via xanthine/xanthine oxidase method and GPx via were evaluated by 415 nm microplate reader as describe by Weydert and Cullen in 2010.¹³ While, CAT scavenge H_2O_2 was determined by 490

nm.^{12,13} Results were expressed as unit/mg protein.

Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Science (SPSS) version 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used to analyze the parameters. The results were presented as mean $\pm$ S.E.M. Statistical significance of differences between groups was detected by one-way ANOVA followed by Tukey and LSD post hoc test. *P*-values lower than 0.05 ($p < 0.05$) were considered significant.

Results

The effect of the combined extract on mechanical hyperalgesia

Repeated topical applied of the combined extract 5 times a week, the combined extract (medium dose) could mitigate the effect of acidic saline induced mechanical hyperalgesia in the ipsilateral side (left side) on day 21st and 28th of treatment (figure 1 A). While the effect of the combined extract (low and medium dose) in the contralateral side (right side), showed a significant improve mechanical hyperalgesia that induced by acidic saline injection on day 14th, 21st and 28th of treatment when compare with control group (figure 1 B).

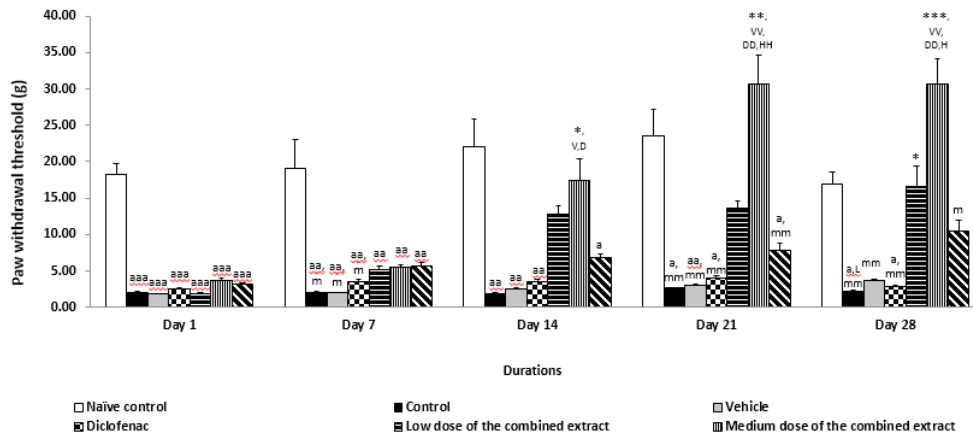


Figure 1-A The effect of the combined extract on mechanical hyperalgesia test in hyperalgesic rats in left side. 30 minutes after the assigned treatment cream was applied topically on both legs, the rats were subjected to test for mechanical hyperalgesia. A series of 15 von Frey filaments start with 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.0, 1.2, 1.5, 2.5, 3.6 and 4.0 grams were used to evoke paw withdrawal response. ^a $p < 0.05$ versus Naïve control group; ^{aa} $p < 0.01$ versus Naïve control group; ^{aaa} $p < 0.001$ versus Naïve control group; ^{*} $p < 0.05$ versus Control group; ^{**} $p < 0.01$ versus Control group; ^{***} $p < 0.001$ versus Control group; ^v $p < 0.05$ versus Vehicle group; ^{vv} $p < 0.01$ versus Vehicle group; ^D $p < 0.05$ versus Diclofenac group; ^{DD} $p < 0.01$ versus Diclofenac group; ^L $p < 0.05$ versus Low dose of the combined extract group; ^{m, mm, mmm} $p < 0.05, p < 0.01, p < 0.001$ versus Medium dose of the combined extract group respectively; ^H $p < 0.05$ versus High dose of the combined extract group.

The effect of the combined extract on the mean muscle hardness.

All groups (except naïve control) were induced hyperalgesia and the assigned treatment cream was applied topically on both left and right legs at volume of 0.1 ml for 5 times per week continuously for 4 weeks. The results in figure 2 revealed that the rat in control group which induction

hyperalgesia and received no treatment show a significantly increase in muscle hardness both left and right side when compared with naïve control group ($p < 0.05$ and 0.01 , respectively). Only the medium dose (500 mg) showed significant decreased muscle hardness after 28 days of treatment when compared with hyperalgesic control rats ($p < 0.05$) (figure 2).

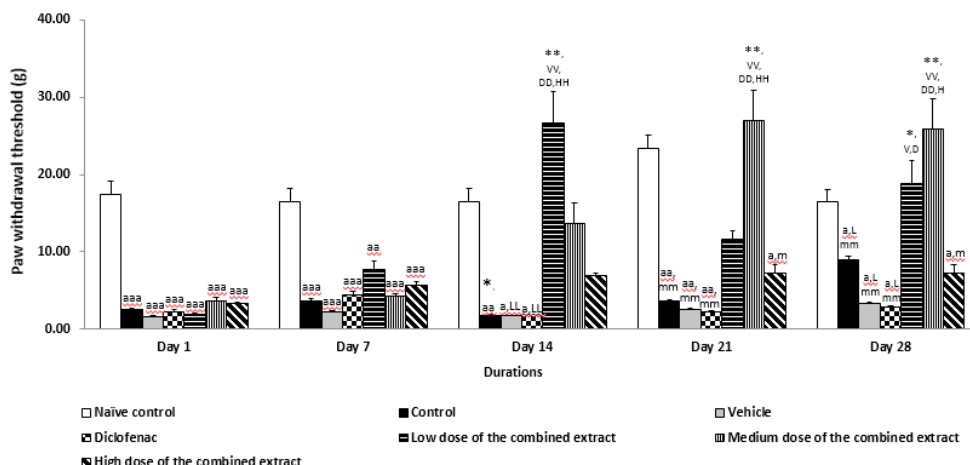


Figure 1-B The effect of the combined extract on mechanical hyperalgesia test in hyperalgesic rats in Right side. 30 minutes after the assigned treatment cream was applied topically on both legs, the rats were subjected to test for mechanical hyperalgesia. A series of 15 von Frey filaments start with 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.0, 1.2, 1.5, 2.5, 3.6 and 4.0 grams were used to evoke paw withdrawal response. ^a $p < 0.05$ versus Naïve control group; ^{aa} $p < 0.01$ versus Naïve control group; ^{aaa} $p < 0.001$ versus Naïve control group; ^{*} $p < 0.05$ versus Control group; ^{**} $p < 0.01$ versus Control group; ^{***} $p < 0.001$ versus Control group; ^v $p < 0.05$ versus Vehicle group; ^{vv} $p < 0.01$ versus Vehicle group; ^D $p < 0.05$ versus Diclofenac group; ^{DD} $p < 0.01$ versus Diclofenac group; ^L $p < 0.05$ versus Low dose of the combined extract group; ^{m, mm, mmm} $p < 0.05, p < 0.01, p < 0.001$ versus Medium dose of the combined extract group respectively; ^H $p < 0.05$ versus High dose of the combined extract group.

Histology of the ipsilateral gastrocnemius

Figure 3 A represented the normal muscle cell with peripheral nuclei in naïve control rat. Whereas figure 3 B-G represented the histology of hyperalgesic rats induced by repeated injection of acidic saline pH 4.0, in various conditions of treatment. Firstly, B was the control hyperalgesic rat that received no treatment. It was revealed that low pH saline injection caused infiltrate of inflammation cells with

high magnitude of cell injuries and fibrous tissue presented. C and D were represented of vehicle and diclofenac (positive control) treated group respectively. Lastly E-G were represented of cross section of muscle which treated with low, medium and high dose of the combined extract, respectively. After 28 days of treatment period, infiltration of inflammation cells, cell injuries and fibrous tissue were less observed in diclofenac and all doses of the combined extract than the control hyperalgesic group.

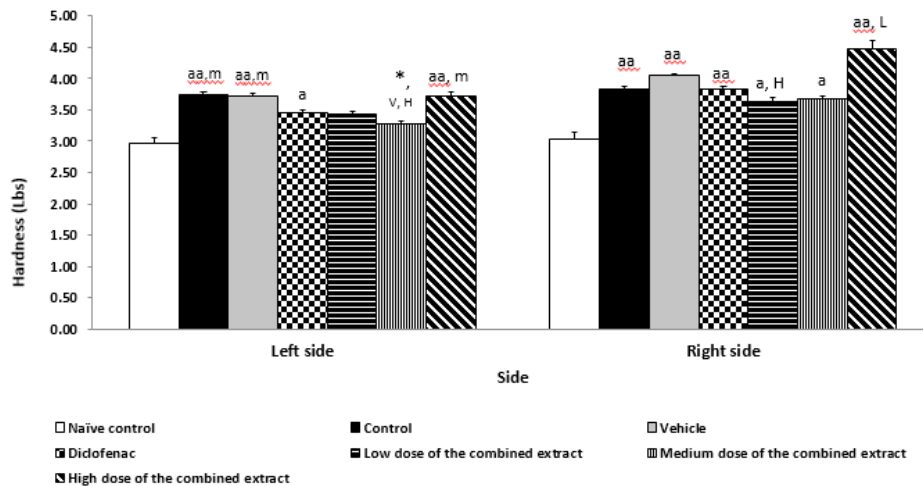


Figure 2 The effect of the combined extract on the mean muscle hardness in hyperalgesic rats on left and right gastrocnemius muscles. After 28 days of treatment of the assigned treatment cream that was applied topically on both legs, the rats were subjected to evaluate muscle hardness. ^{a, aa} $p < 0.05, 0.01$, respectively, versus Naïve control group * $p < 0.05$ versus Control group.

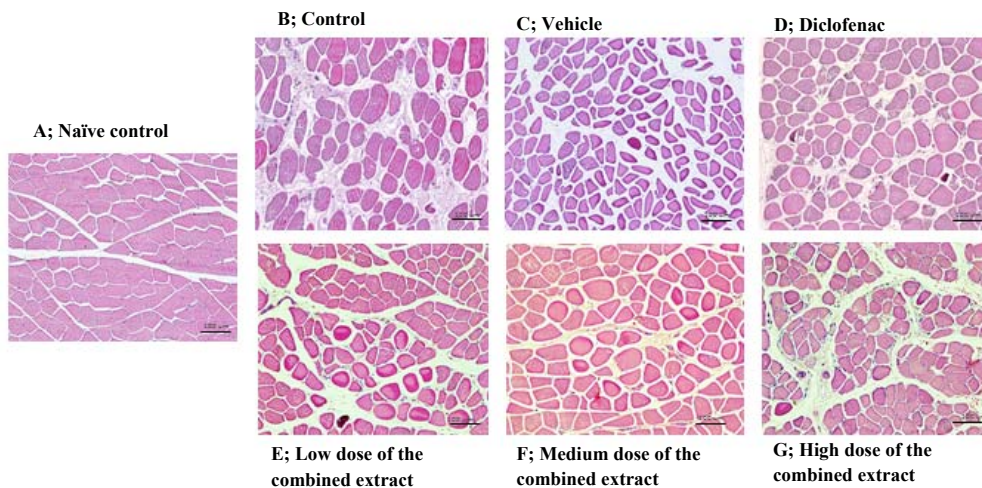


Figure 3 Cross section of the ipsilateral gastrocnemius muscle after treated with the innovative combined extract. A) naïve control rat, B) hyperalgesic control rats, C) hyperalgesic vehicle treated rats, D) hyperalgesic diclofenac treated rats, E)-G) hyperalgesic rats treated with low, medium and high dose of the combined extract respectively. (scale bar 100 μ m, 20x of Light microscopy) (ปกหลัง)

Determination of the oxidative status

The effect of the combined extract on the recovery of tissue damage after induction hyperalgesia with low pH injection via measuring of Malondialdehyde-TBARs method. It was found that repeated injection of acidic saline pH 4.0 causes of

the significantly increase in MDA level of left gastrocnemius (control group; $p<0.05$). While, treated with diclofenac, three doses of the combined extract could significantly decrease the level of MDA as same as vehicle treated rat (figure 4).

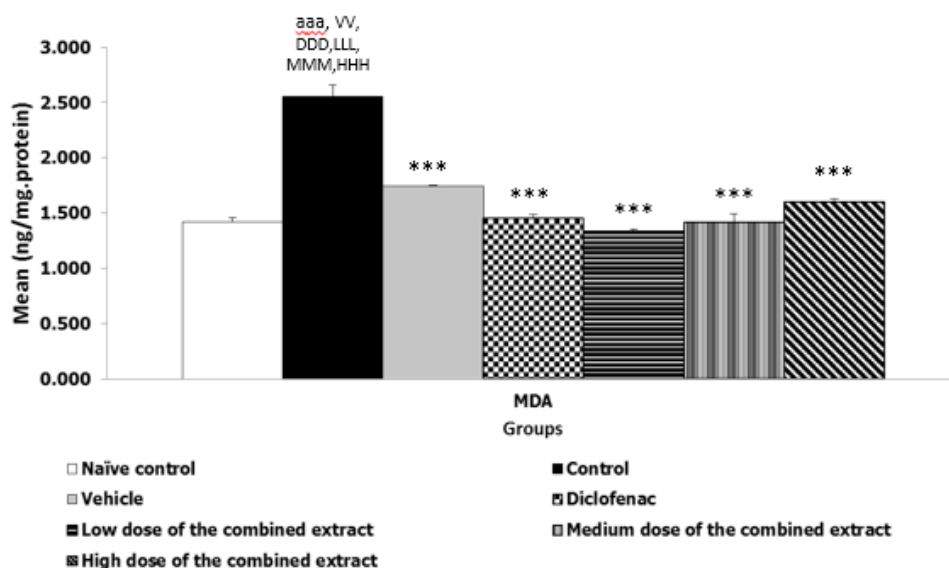


Figure 4 The effect of the combined extract on Malondialdehyde level. All groups (except naïve control) were induced hyperalgesia with the repeated injection (day 0 and day 5) of acidic saline (pH 4.0) at the left lateral gastrocnemius muscle. The assigned treatment cream from each treatment group was applied topically on left leg at volume of 0.1 ml for 5 times per week continuously for 4 weeks. AT the end of experiment, left gastrocnemius was collected and determined MDA level.

Note; ^{aaa} $p<0.010$ versus naïve control group; ^{***} $p<0.001$ versus control group; ^{vv} $p<0.01$ versus Vehicle group; ^{DDD} $p<0.001$ versus Diclofenac group; ^{LLL} $p<0.001$ versus Low dose of the combined extract group; ^{mmm} $p<0.001$ versus Medium dose of the combined extract group r; ^{HHH} $p<0.00$ versus High dose of the combined extract group

Table 1 The effect of the combined extracts on scavenging enzymes.

Groups	Types of scavenging enzyme		
	SOD	GPx	CAT
	<i>unit/mg.protein</i>	<i>unit/mg.protein</i>	<i>unit/mg.protein</i>
Naïve control	0.015±0.000	0.432±0.009	22.336±0.890
Control	0.011±0.000 ^{aaa}	0.332±0.005 ^{a,D,L}	13.855±0.370 ^{aa}
Vehicle	0.012±0.000 ^{aa}	0.355±0.009 ^{aa}	15.698±0.990 ^a
Diclofenac	0.012±0.000	0.444±0.020 [*]	17.957±0.610
Low dose of the combined extract	0.013±0.000 ^{a,*}	0.421±0.005 ^{*,H}	15.789±0.760
Medium dose of the combined extract	0.012±0.000	0.363±0.004	15.034±0.900
High dose of the combined extract	0.012±0.000 ^{aa}	0.359±0.012 ^D	18.090±1.660

Note; ^a $p < 0.05$ versus naïve control group ^{aa} $p < 0.01$ versus naïve control group; ^{aaa} $p < 0.001$ versus naïve control group; ^{*} $p < 0.05$ versus control group; ^D $p < 0.05$ versus Diclofenac group; ^L $p < 0.05$ versus Low dose of the combined extract group; ^H $p < 0.00$ versus High dose of the combined extract group

Table 1 showed the potent of low pH injection on the production of ROS relate defensive working of SOD, GPx and CAT scavenging enzymes. It was found that low pH could significantly decrease the level of three scavenging enzyme production in control rat. However, the rat which treated with diclofenac and low dose of the combined extract could significantly increase the level of GPx scavenging production ($p < 0.05$ both). Moreover, the low dose of the combined extract could also significantly increase the level of SOD scavenging enzyme ($p < 0.05$).

Determination of the mean serum creatinine phosphokinase (CPK) level.

Effect of combined cream treatment on creatinine phosphokinase (CPK), a diagnostic marker for muscle injury showed in figure 5. It was found that the mean level of serum CPK of hyperalgesic control rats had significantly increased when compare with naïve control group ($p < 0.05$). However, the mean different of hyperalgesic control group and vehicle group showed no significant different. While, the mean serum CPK of diclofenac and all doses of the combined extract were significantly reduced mean serum CPK when compared to hyperalgesic control rats ($p < 0.05$).

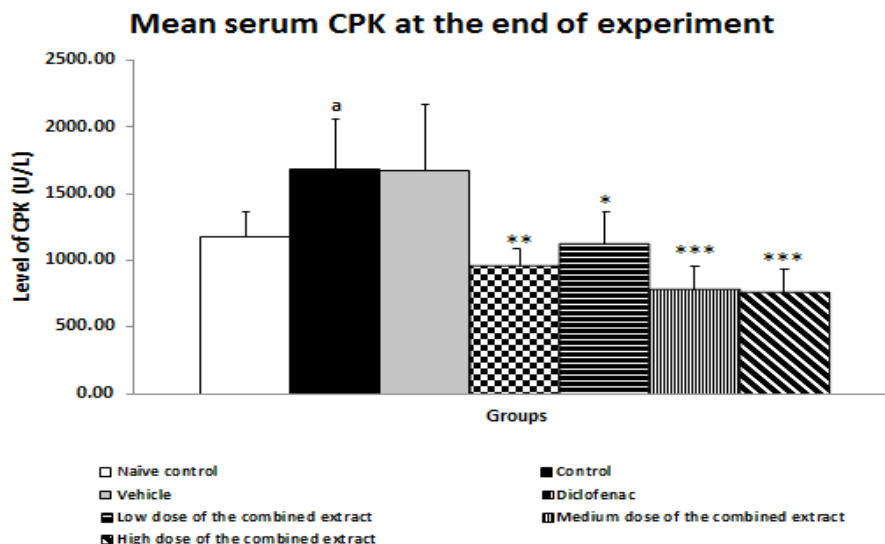


Figure 5 The effect of the combined extract on the mean serum creatinine phosphokinase (CPK) level. All groups (except naïve control) were induced hyperalgesia with the repeated injection (day 0 and day 5) of acidic saline (pH 4.0) at the left lateral gastrocnemius muscle. The assigned treatment cream from each treatment group was applied topically on left leg at volume of 0.1 ml for 5 times per week continuously for 4 weeks. At the end of experiment, the mean serum creatinine phosphokinase (CPK) level was determined. ^a = $p < 0.05$ when compare with naïve control (Mean $\pm$ SEM). *, **, *** = $p < 0.05, 0.01, 0.001$, respectively, when compare with control (Mean $\pm$ SEM).

Discussion

The combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* has anti-nociceptive and anti-oxidative effects. Its possible underlying mechanisms of the combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* in animal model of myofascial pain were partly via reduction of tissue injury as showed by a reduction of CPK level. Moreover, the combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* was also reduced MDA level and enhanced activity

of SOD and GPx. Furthermore, it was also decreased mechanical hyperalgesia and muscle hardness.

The active compounds of the combined extract *Z. officinale* and *P. amarus* are phyllanthin and 6-gingerol. Phyllanthin is one type of lignans that riches in *P. amarus* extract.¹⁴ Previous study reported that *P. amarus* extract showed anti-hyperalgesic activity, as it elevated thermal and mechanical threshold in a model of chronic

musculoskeletal inflammatory pain induced by carrageenan injection.¹⁵ Moreover, the anti-inflammatory properties of *P. amarus* were reported in various conditions.¹⁶⁻¹⁹ However, hexanic extract of *Phyllanthus amarus* containing phyllanthin, niranthin, and 5-demethoxyniranthin failed to show antihypernociceptive activity in experimental autoimmune encephalomyelitis.²⁰ For the 6-gingerol, Young and coworkers were suggested that 6-gingerol could inhibit writhing response induced by acetic acid injection and formalin-induced licking time (Young et al., 2005). 6-Gingerol also produced an inhibition of paw edema induced by carrageenan.²⁰ Moreover, ginger oil contained a high content of sesquiterpene hydrocarbons, in particular, 6-gingerol, α -curcumene, β -bisabolene, and β -sesquiphellandrene, and the monoterpenoids geranial, neral, and camphene in ginger oil,²¹ and there was evidence that ginger oil possessed analgesic effect.²² All of this information supported the efficacy of the combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus*, rich in phyllanthin and 6-gingerol, that used in this study. Thus, this innovative topical herbal cream contains the combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* may clinically useful for the treatment of hyperalgesic conditions, such as MFP.

The combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* has anti-oxidative effects as it reduced MDA level and enhanced activity of SOD and GPx. Scavenging enzymes including glutathione, SOD and CAT protect the cell constituents from oxidative damage. Despite these extensive defense systems, biomolecule damage may still occur in hyperalgesic rats induced by acidic saline injection and persist within the muscle. The significant increase in the activities of SOD and GPx suggests a greater level of endogenous antioxidant associated with the combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* treatment resulting in an enhanced free radical scavenging activity. Plants are the sources for a wide variety of compounds like flavonoids and polyphenols. These compounds may be responsible for increasing antioxidant status. These findings were confirmed by the previous studies, *Z. officinale* extracts contain polyphenol compounds, 6-gingerol and its derivatives, which have a high antioxidant activity,²³⁻²⁵ In addition, *P. amarus* extract potent in Phyllanthin also exhibited antioxidant activity.^{15, 26}

It has been generally accepted that raised levels of CK are still closely associated with cell damage, muscle cell disruption, or

disease. These cellular disturbances can cause CK to leak from cells into blood serum.^{27,28} After repeatedly injected of acidic saline into left gastrocnemius muscle in this study, acidic condition induced muscle damage thus muscle cell loss its integrity, subsequently raised serum CPK. Treated with the combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* in animal model of myofascial pain, serum CPK level was significantly reduced, this may imply combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* reduced tissue injury.

In conclusion, the innovative topical cream that contain combined extract of *Z. officinale* and *P. amarus* had anti-nociceptive effect against acidic saline induced hyperalgesia in rats. By exert its effect via reduction of tissue injury and restored oxidative status.

References

1. Yazdi-Ravandi S, Taslimi Z, Jamshidian N, Saberi H, Shams J, Haghparast A. prediction of quality of life by self-efficacy, pain intensity and pain duration in patient with pain disorders. Basic and Clinical Neuroscience 2013; 2:117-24.
2. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:121-32.
3. Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. Gastroenterology 1993;104:1832-47.
4. Mishra RK, Kumar An, Kumar AS. Review; Pharmacological activity of Zingiber officinale. International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences 2012;1:1422-7.
5. Verma S, Sharma H, Garg M. Phyllanthus Amarus: a review. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry 2014;3: 18-32.
6. Afzal M, Al-Hadidi D, Menon M, Pesek J, Dhami MS. Ginger: an ethnomedical, chemical and pharmacological review. Drug Metab. Drug Interact 2001;18: 159-90.
7. Grzanna R, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger - an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. J Med Food 2005;8:125-32.
8. Iranloye BO, Arikawe AP, Rotimi G, Sobade AO. Anti-diabetic and antioxidant effects of Zingiber officinale on alloxan-induced and insulin resistant diabetic male rats. Nig J Physiol Sci 2011;26:89-96.

9. Maharan S, Muchimapura S, Wattana-thorn J, Thukhummee W, Thong-Un T, Wannanon P. Dermal toxicity studies of an herbal cream contained zingiber officinale roscoe and phyllanthus amarus extracts in sprague-dawley rats. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2019;102:52-56.
10. Sluka KA, Kalra A, Moore SA. Unilateral intramuscular injections of acidic saline procedure a bilateral, long-lasting hyperalgesia. *Muscle & Nerve* 2001;37-46.
11. Yoshinori Hayashi, Kodai Kawaji, Li Sun,1 Xinwen Zhang, Kiyoshi Koyano, Takeshi Yokoyama, Shinichi Kohsaka, Kazuhide Inoue, and Hiroshi Nakanishi. Microglial Ca^{2+} -activated K^+ channels are possible molecular targets for the analgesic effects of S-ketamine on neuropathic pain. *Neurobiology of Disease. The Journal of Neuroscience* 2011;31:17370-82.
12. Hou X, Zhang J, Ahmad H, Zhang H, Xu Z, Wang T. Evaluation of antioxidant activities of Ampelopsin and its protective effect in lipopolysaccharide-induced oxidative stress Piglets. *Plos one* 2014, 9; e108314: 1-10.
13. Weydert, Christine, Cullen, Joseph. Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *Nature protocols* 2010;5:51-66.
14. Chopade AR, Sayyad FJ. Pain Modulation by Lignans (Phyllanthin and Hypophyllanthin) and Tannin (Corilagin) Rich Extracts of *Phyllanthus amarus* in Carrageenan-induced thermal and mechanical chronic muscle hyperalgesia. *Planta Med* 2005;71:721-6.
15. Chopade AR, Sayyad FJ. Antifibromyalgic activity of standardized extracts of *Phyllanthus amarus* and *Phyllanthus fraternus* in acidic saline induced chronic muscle pain. *The Journal of Biomedicine and Aging pathology* 2014;4:123-30.
16. Pradit W, Chomdej S, Nganvongpanit K, Ongchai S. Chondroprotective potential of *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. in experimentally induced cartilage degradation in the explants culture model. *Cellular & Developmental Biology-Animal* 2015;51:336-44.
17. Kandhare AD, Ghosh P, Ghule AE, Zambare GN, Bodhankar SL. Protective effect of *Phyllanthus amarus* by modulation of endogenous biomarkers and DNA damage in acetic acid induced ulcerative colitis: Role of phyllanthin and hypophyllanthin. *Apollo Medicine* 2013;10:87-97.

18. Mali SM, Sinnathambi A, Kapase CU, Bodhankar SL, Mahadik KR. Anti-arthritic activity of standardized extract of *Phyllanthus amarus* in Freund's complete adjuvant induced arthritis. *Biomedicine & Aging Pathology* 2011;1:185-90.
19. Chouhan HS, Singh SK. Phytochemical analysis, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Phyllanthus simplex*. *J Ethnopharm* 2011;137:1337-44.
20. Molska GR, Negri G, Paula-Freire LI, Araujo LP, Kohn DO, Basso AS, Carlini EA. *Phyllanthus amarus* does not affect hypernociception in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Planta Medica* 2014;80:277-82.
20. Young HY, Luo YL, Cheng HY, Hsieh WC, Liao JC, Peng WH. Analgesic and anti-inflammatory activities of [6]-gingerol. *J Ethnopharm* 2005; 96: 207-10.
21. Martins DF, Turnes BL, Cidral-Filho FJ, Bobinski F, Rosas RF, Danielski LG, Petronilho F, Santos AR. Light-emitting diode therapy reduces persistent inflammatory pain: Role of interleukin 10 and antioxidant enzymes. *Neuroscience* 2016;324:485-95.
22. Jia YL, Zhao JM, Zhang LH, Sun BS, Bao MJ, Li FF, Shen J, Shen HJ, Zhao YQ, Xie QM. Analgesic and anti-inflammatory effects of ginger oil. *Chinese Herb Med* 2011; 3: 150-5.
23. Chen CH, Kuo M, Wu Ch, Ho Ch. Pungent compounds of ginger (*Zingiber officinale* (L) Rosc) extracted by liquid carbon dioxide. *J Agri Food Chem* 1986;34:477-80.
24. Herrmann K. Antioxidativ wirksame Pflanzenphenole sowie Carotinoide als wichtige Inhaltsstoffe von Gewürzen. *Gordian* 1994;94:113-7.
25. Aruoma OI, Spencer JP, Warren D, Jenner P, Butler J, Halliwell B. Characterization of food antioxidants, illustrated using commercial garlic and ginger preparations. *Food Chem* 1997; 60:49-156.
26. Karuna R, Reddy SS, Baskar R, Saralakumari D. Antioxidant potential of aqueous extract of *Phyllanthus amarus* in rats. *Indian J Pharmacol* 2009;41:64-7.
27. Totsuka M, Nakaji S, Suzuki K, Sugawara K, Sato K. Break point of serum creatine kinase release after endurance exercise. *J Applied Physio* 2002;93:1280-6.
28. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *British Medical Bulletin* 2007;81-82:209-30.

ความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่อง ในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม และความสัมพันธ์กับ การเกิดโรคฟันผุในเด็กก่อนวัยเรียน อำเภอภูเวียง จังหวัดขอนแก่น

ไรดา อินทริภา¹, วิลาวัลย์ วีระอาชากุล²

¹นักศึกษาระดับปริญญาโท วิชาเอกทันตสาธารณสุข ชั้นปีที่ 2 คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²แขนงวิชาทันตสาธารณสุข คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์ : เคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม เป็นรอยโรคที่มีภาวะเคลือบฟันเจริญพร่อง หรือเคลือบฟันมีลักษณะขาวขุ่น ส่งผลต่อเด็กทั้งในด้านความสวยงามและการเสียวฟัน วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาความชุกและความสัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมในเด็กก่อนวัยเรียน อำเภอภูเวียง จังหวัดขอนแก่น

วิธีดำเนินการวิจัย : การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวางในช่วงเดือนตุลาคม ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2562 ประชากรที่ศึกษาเป็นเด็กอายุ 3-5 ปีในศูนย์พัฒนาเด็กเล็ก เขตอำเภอภูเวียง ทำการสุ่มเลือกตัวอย่างแบบหลาย

ขั้นตอน ได้จำนวนตัวอย่าง 350 คน การเก็บรวบรวมข้อมูลใช้แบบบันทึกการตรวจสุขภาพช่องปาก และแบบสอบถาม วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมกับการเกิดโรคฟันผุโดยใช้สถิติวิเคราะห์พหุปัจจัยแบบโลจิสติก

ผลการศึกษา : กลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชาย ร้อยละ 46.3 และเพศหญิง ร้อยละ 53.7 พบความชุกของโรคฟันผุร้อยละ 74.3 และความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมจำนวน 57 คนคิดเป็น ร้อยละ 16.3 โดยชนิดของเคลือบฟันบกพร่องที่พบมากที่สุดคือเคลือบฟันทึบแสงที่มีขอบเขตชัดเจน ร้อยละ 42.11 (N =57) การศึกษานี้พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคฟันผุกับการเกิดเคลือบฟัน

รับต้นฉบับ 11 มิถุนายน 2563, ปรับปรุงต้นฉบับ 1 สิงหาคม 2563, ตอบรับต้นฉบับตีพิมพ์ 5 สิงหาคม 2563

บกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม นั่นคือเด็กที่มีค่าเฉลี่ยฟันผุอุดถอน 1-3 ซี่/คน 4-5 ซี่/คน และมากกว่า 5-20 ซี่/คน เกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมมากกว่าเด็กที่ไม่มีฟันผุอุดถอน เป็น 2.73 เท่า (95%CI = 1.04-7.16) 4.21 เท่า (95%CI = 1.55 - 11.37) และ 2.60 เท่า (95%CI = 1.02 - 6.63) ตามลำดับ

บทนำ

การเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนา (developmental defects of enamel: DDE) เกิดจากความผิดปกติขณะที่มีการสร้างเคลือบฟันทำให้เกิดการสะสมแร่ธาตุน้อยเกิน (hypomineralization) เกิดเป็นเคลือบฟันทึบแสง (enamel opacities) โดยที่เคลือบฟันจะมีลักษณะเป็นสีขาวขุ่น สีครีม สีเหลือง หรือสีน้ำตาล แต่ความหนาของเคลือบฟันเท่าเดิม หรือเกิดเป็นภาวะเคลือบฟันเจริญพร่อง (enamel hypoplasia) ซึ่งจะมีเคลือบฟันที่มีความหนาลดลง เป็นหลุม ร่อง มีการกะเทาะออกบางส่วนหรือทั้งหมด^{1,2} สาเหตุของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยทางระบบ และปัจจัยเฉพาะที่³⁻⁶ แต่ยังไม่สามารถสรุปเกี่ยวกับปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาได้อย่างชัดเจน

การเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนา ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของเด็กทั้งในด้านความสวยงามทำให้ฟันสึก มีอาการเสียวฟัน ส่งผลต่อการรับประทานอาหารของเด็ก อีกทั้งทำให้เสียเวลาและค่าใช้จ่ายในการเข้ารับการรักษา^{3,4,6} นอกจากนี้ยังพบว่าฟันที่มีเคลือบฟันบกพร่องใน

สรุปผล : การศึกษาครั้งนี้พบความชุกของการเกิดโรคฟันผุสูง และพบเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดโรคฟันผุ

คำสำคัญ : การเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนา, โรคฟันผุ

ช่วงกำลังพัฒนาจะมีความทนต่อการกรดของแบคทีเรียได้น้อยและทำความสะอาดได้ยาก ทำให้ฟันที่มีเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาเกิดการสูญเสียแร่ธาตุ (demineralization) ได้เร็วกว่าฟันปกติ^{4,6} เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคฟันผุได้ง่าย มีการศึกษาในอดีตที่พบว่าเด็กที่มีฟันน้ำนมที่มีเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาเสี่ยงต่อการเกิดโรคฟันผุมากกว่าฟันปกติ 3.32 เท่า⁷ และพบความชุกของโรคฟันผุในเด็กปฐมวัย (Early childhood caries: ECC) สูงขึ้น^{4,8,9}

รายงานความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมพบได้ตั้งแต่ ร้อยละ 22.3 ถึงร้อยละ 81.3⁸⁻²¹ ซึ่งผลการศึกษาความชุกในแต่ละพื้นที่ไม่เท่ากัน เนื่องจากมีความแตกต่างกันของประชากรที่ศึกษา สิ่งแวดล้อม พฤติกรรมสุขภาพ วิธีการศึกษา และดัชนีที่ใช้ในการตรวจ^{10,17,22-24} ข้อมูลของโรงพยาบาลกุเวียง จังหวัดขอนแก่น ปี พ.ศ. 2559 รายงานว่าเด็กอายุ 3 ปีพบฟันผุ ร้อยละ 47.87 ซึ่งใกล้เคียงกับผลการสำรวจสภาวะสุขภาพช่องปากแห่งชาติครั้งที่ 8 ในปี 2560 ที่พบว่า เด็กอายุ 3 ปี มีฟันผุร้อยละ 52.9²⁵ แต่ไม่มีรายงานผลการสำรวจสภาวะเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม ประกอบกับการศึกษาเกี่ยวกับ

เคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟัน
น้ำนมในประเทศไทยยังมีจำนวนน้อย การศึกษา
ครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุก และ
ความสัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุของการเกิด
เคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟัน
น้ำนมในเด็กก่อนวัยเรียนอายุ 3-5 ปี อำเภอกุเวียง
จังหวัดขอนแก่น เพื่อนำผลที่ได้ไปใช้ในการ
วางแผนส่งเสริม และป้องกันสุขภาพช่องปากใน
เด็กก่อนวัยเรียน อำเภอกุเวียง จังหวัดขอนแก่น

วิธีดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบที่ศึกษา และประชากรที่ศึกษา

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์
แบบภาคตัดขวาง (analytical cross-sectional
study) ทำการเก็บข้อมูลในผู้ปกครองและเด็กอายุ
3-5 ปี ในศูนย์พัฒนาเด็กเล็ก อำเภอกุเวียง จังหวัด
ขอนแก่น ในช่วงเดือนตุลาคม ถึง เดือนธันวาคม
พ.ศ. 2562 จำนวน 350 คน การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้สุ่ม
เลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบหลาย
ขั้นตอน (multi-stage random sampling) โดย
มีขั้นตอนดังต่อไปนี้ ขั้นตอนที่ 1 : ทำการแบ่งเขต
อำเภอกุเวียงออกเป็น 5 เขตตามภูมิประเทศได้แก่
เขตที่ 1 ตำบลกุเวียง เขตที่ 2 ตำบลบ้านเรือ และ
ตำบลหนองกงธนาสาร เขตที่ 3 ตำบลดินดำ ตำบล
หัวทอง และตำบลทุ่งชมพู เขตที่ 4 ตำบลนาหว้า
ตำบลหนองกงเขิน และตำบลกุดขอนแก่น เขตที่ 5
ตำบลสงเปือย และตำบลนาชุมแสง ทำการจับ
สลากสุ่มตำบลมาเขตละ 1 ตำบล ขั้นตอนที่ 2 :
แต่ละตำบลที่ถูกเลือก ทำการสุ่มเลือกศูนย์พัฒนา
เด็กเล็กโดยการจับสลากมาตำบลละ 1 ศูนย์
ยกเว้นในเขตตำบลกุเวียงจะทำการสุ่มศูนย์พัฒนา
เด็กเล็ก 2 ศูนย์ ขั้นตอนที่ 3 : ทำการเลือกเด็กและ

ผู้ปกครองจากศูนย์พัฒนาเด็กเล็กทุกคนที่ยินยอม
เข้าร่วมโครงการครั้งนี้ เขต 1 จำนวน 133 คน : เขต 2
จำนวน 47 คน : เขต 3 จำนวน 60 คน : เขต 4
จำนวน 77 คน : เขต 5 จำนวน 33 คน รวม 350 คน
โดยมีเกณฑ์ในการคัดเข้าคือ เด็กที่ผู้ปกครอง
ยินยอมให้เข้าร่วมโครงการ ส่วนเกณฑ์ในการคัด
ออกคือ เด็กที่ไม่ให้ความร่วมมือ เด็กที่มีโรค
ประจำตัวที่มีอาการรุนแรงจนตรวจไม่ได้ เด็กที่
มารดาไม่ได้อาศัยอยู่ในพื้นที่อำเภอกุเวียงในช่วง
ตั้งครรภ์ และเด็กที่ไม่ได้อาศัยอยู่ในพื้นที่อำเภอ
กุเวียงในช่วงอายุ 3 ปีแรก โครงการได้ผ่านการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัย
ขอนแก่น เลขที่ HE622171

2. การเก็บรวบรวมข้อมูล

2.1 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวม

ข้อมูล ได้แก่ 2.1.1) แบบบันทึกการตรวจสุขภาพ
ช่องปาก ประกอบด้วย (1) แบบตรวจเคลือบฟัน
บกพร่องในช่วงกำลังพัฒนา จะใช้ดัชนีการเกิด
เคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาแบบ
ดัดแปลง (Modified DDE index)²⁶ (2) แบบตรวจ
สภาวะฟันผุใช้ดัชนีฟันผุถอนอุดในฟันน้ำนม
(dmft index)²⁵ และ (3) แบบตรวจแผ่นคราบ
จุลินทรีย์ใช้ดัชนีคราบจุลินทรีย์ (debris index)¹⁷
2.1.2) แบบสอบถาม ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป
ประวัติสุขภาพของมารดา ประวัติสุขภาพของเด็ก
ในช่วง 3 ปีแรก และพฤติกรรมบริโภคอาหาร
การดูแลสุขภาพช่องปาก และการได้รับฟลูออไรด์

2.2 การควบคุมคุณภาพของเครื่องมือ ที่ใช้ในการวิจัย

2.2.1 ช่วงเตรียมการ

- แบบสอบถาม: นำแบบสอบถาม
ไปทดสอบความตรง (validity) ของเนื้อหาโดยให้

ทันตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่านอ่าน เพื่อให้คำแนะนำและทำการปรับปรุงแก้ไข จากนั้นนำแบบสอบถามไปทดลองใช้กับผู้ปกครองจำนวน 20 คน เพื่อการู้ใช้ภาษาและประเมินความเป็นไปได้ในการใช้

- การฝึกปรับมาตรฐานการตรวจ

เคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนา : ผู้ตรวจเป็นทันตแพทย์ 1 คนที่ผ่านการฝึกปฏิบัติการปรับมาตรฐานการตรวจเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนากับทันตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยการใช้รูปภาพจำนวน 16 รูป ซึ่งได้ค่าความตรง ร้อยละความสอดคล้อง (% of agreement) = 87.5

2.2.2 ช่วงดำเนินการ

ทำการสุ่มตรวจสุขภาพช่องปากซ้ำในกลุ่มตัวอย่างเดิมจำนวนร้อยละ 10 โดยเว้นระยะห่างจากการตรวจครั้งแรกประมาณ 30 นาที จากนั้นนำผลมาประเมินความเที่ยงของข้อมูลภายในคนเดียวกัน (intra-examiner reliability) การตรวจฟันผู้ได้ค่า Kappa = 0.89 (min-max = 0.61-1.00) การตรวจเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม ได้ค่า Kappa = 0.98 (min-max = 0.77-1.00) และการตรวจแผ่นคราบจุลินทรีย์ได้ค่า สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ $r = 0.92$ (min-max = 0.5-1.00) ตามลำดับ

2.3 ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล

ติดต่อประสานงานกับศูนย์พัฒนาเด็กเล็กเพื่อขออนุญาตเก็บข้อมูล เมื่อทำการเก็บรวบรวมข้อมูล ผู้ช่วยวิจัยจะทำการเข้าพบผู้ปกครองและขออนุญาตชี้แจงรายละเอียดโครงการและขอความยินยอมด้วยตนเองพร้อมๆกับมอบแบบคำชี้แจงอาสาสมัครและแบบยินยอมเพื่อให้ผู้ปกครองลงลายมือชื่อแสดงความยินยอม

นักเรียนที่ผู้ปกครองยินยอมให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะได้รับการชั่งน้ำหนักและวัดส่วนสูง และตรวจสุขภาพช่องปาก คณะผู้วิจัยได้ทำการส่งหนังสือแจ้งผลการตรวจสุขภาพช่องปากให้ผู้ปกครองทราบทุกราย และให้คำแนะนำเพื่อนำเด็กเข้ารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลในรายที่จำเป็น ส่วนการเก็บข้อมูลแบบสอบถามจากผู้ปกครอง ดำเนินการร่วมกับใช้ข้อมูลจากสมุดบันทึกสุขภาพแม่และเด็กของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติมาประกอบกัน

3. การวิเคราะห์ข้อมูล ในการวิเคราะห์ข้อมูล สถิติที่ใช้อธิบายลักษณะของตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variable) ใช้สถิติจำนวน ร้อยละ เช่น ตัวแปร เพศ ระดับการศึกษาผู้ปกครอง อาชีพ ผู้ปกครอง การมีโรคประจำตัวของเด็ก และการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม เป็นต้น สถิติที่ใช้อธิบายลักษณะของตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) ใช้สถิติค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เช่น ตัวแปรอายุ รายได้ ดัชนีวัดแผ่นคราบจุลินทรีย์ ค่าเฉลี่ยฟันผุถอนอุด เป็นต้น ส่วนสถิติที่ใช้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมกับโรคฟันผุ คือ สถิติวิเคราะห์ทวิปัจจัย (bivariable analysis) และสถิติวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแบบพหุปัจจัย (multivariable logistic regression analysis)

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป

การศึกษาความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม ในเด็กก่อนวัยเรียน อายุ 3-5 ปี อำเภอกุเวียง จังหวัด

ขอนแก่น มีกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้นจำนวน 350 คน เป็นเพศชาย ร้อยละ 46.3 และเพศหญิง ร้อยละ 53.7 โดยกลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 3.65 ± 0.71 ปี มีรายได้ครอบครัวเฉลี่ย $13,981.43 \pm 21,200.24$ บาท (ต่ำสุด-สูงสุด: 1,000 - 300,000) ซึ่งครอบครัวส่วนใหญ่มีรายได้เฉลี่ยน้อยกว่า 10,000 บาท คิดเป็นร้อยละ 68.9 ผู้ปกครองส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับประถมศึกษา ร้อยละ 47.7 กลุ่มตัวอย่างมีความชุกของโรคฟันผุ ร้อยละ 74.3 ค่าเฉลี่ยฟันผุอุดถอนในฟันน้ำนม (dmft) เท่ากับ 4.17 ± 4.13 ซึ่งต่อคน ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ของกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่อยู่ในระดับดี ร้อยละ 67.1 และกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีภาวะโภชนาการอยู่ในเกณฑ์น้ำหนักปกติ ร้อยละ 64.6

2. ข้อมูลความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม

จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 350 คน พบความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม ร้อยละ 16.3 เมื่อจำแนกตามชนิดของเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม จากจำนวนเด็กทั้งหมดที่มีรอยโรค 57 คน พบว่า ชนิดเคลือบฟันที่บดแสงที่มีขอบเขตชัดเจน (demarcated opacity) พบมากที่สุด ร้อยละ 42.11 (แผนภูมิที่ 1) และ เมื่อจำแนกตามชนิดของเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม จากจำนวนซี่ฟันทั้งหมดที่มีรอยโรค 127 ซี่ พบว่า ชนิดเคลือบฟันที่บดแสงที่มีขอบเขตชัดเจน พบมากที่สุด ร้อยละ 32.28 รองลงมาคือ ภาวะเคลือบฟันเจริญพร่อง (enamel hypoplasia) ร้อยละ 31.49 (แผนภูมิที่ 2) ซี่ฟันที่พบเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมมากที่สุดคือฟันตัดซี่ข้างบนขวา (#52) ร้อยละ 33.33

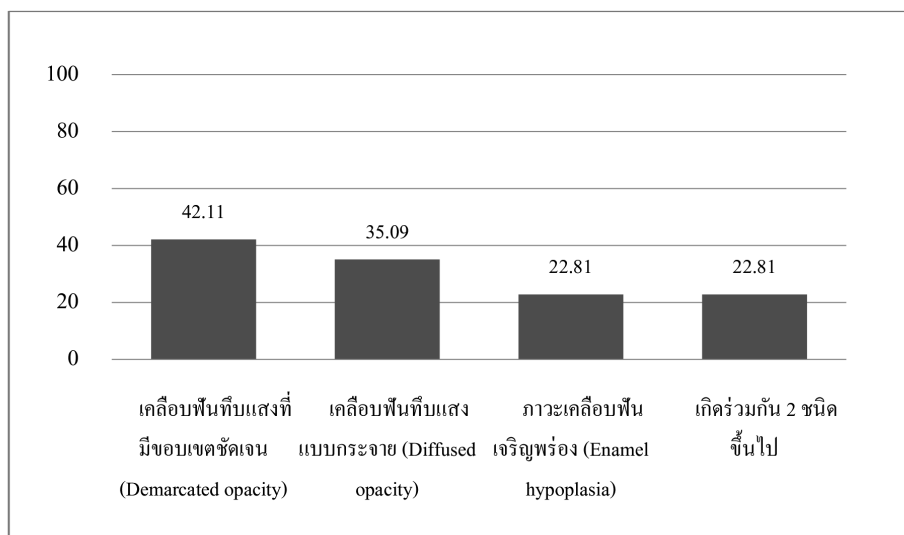
รองลงมาคือฟันตัดซี่ข้างบนซ้าย (#62) ร้อยละ 31.58 และฟันตัดซี่กลางบนซ้าย (#61) ร้อยละ 29.82 ตามลำดับ (แผนภูมิที่ 3-4) ตำแหน่งของผิวฟันที่พบรอยโรคมากที่สุดคือบริเวณด้านแก้ม ร้อยละ 89.47 และซี่ฟันบริเวณรอยโรคที่พบมากที่สุดคือซี่เหลียงน้ำตาล ร้อยละ 68.42

3. ข้อมูลปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม

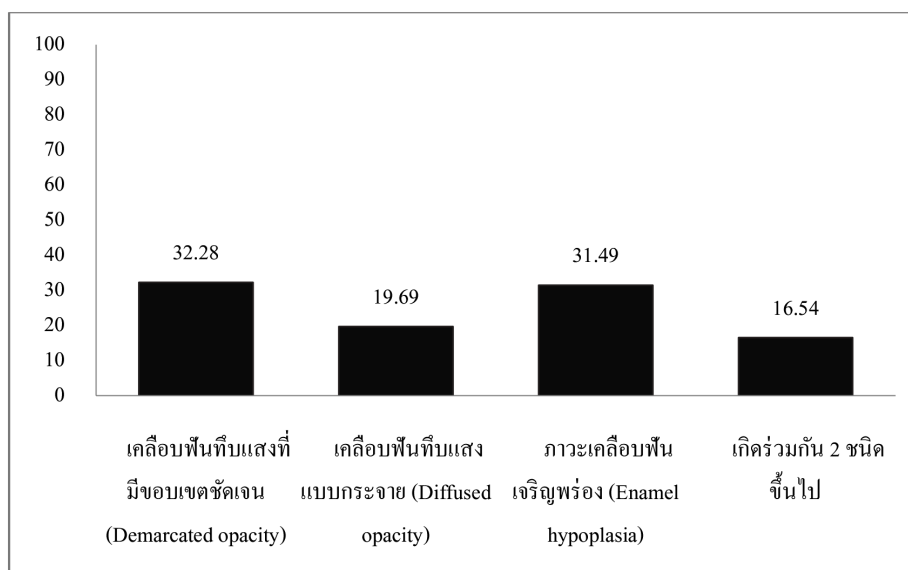
เมื่อนำปัจจัยข้อมูลทั่วไป ข้อมูลมารดาขณะตั้งครรภ์ ระหว่างคลอดและหลังคลอด ข้อมูลสุขภาพเด็ก ข้อมูลโรคฟันผุ และข้อมูลพฤติกรรม การบริโภคอาหาร การดูแลสุขภาพช่องปาก การได้รับฟลูออไรด์ ของเด็ก มาหาความสัมพันธ์กับการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม โดยใช้สถิติวิเคราะห์หาค่าความสัมพันธ์และสถิติวิเคราะห์พหุปัจจัยแบบโลจิสติก พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $P < 0.05$ คือปัจจัย อายุ การเกิดโรคฟันผุ และโรคประจำตัวของเด็ก นั่นคือ เด็กอายุ 4 ปี มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำมน้อยกว่าเด็กอายุ 3 ปี คิดเป็น 0.32 เท่า (95%CI = 0.15-0.67; $p = 0.003$) เมื่อพิจารณาการเกิดโรคฟันผุ พบว่า เด็กที่มีค่าเฉลี่ยฟันผุอุดถอน 1-3 ซี่/คน 4-5 ซี่/คน และมากกว่า 5 ซี่/คน มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมมากกว่าเด็กที่ไม่มีฟันผุ (ค่าเฉลี่ยฟันผุอุดถอน: dmft = 0 ซี่/คน) คิดเป็น 2.73 เท่า (95%CI = 1.04-7.16) 4.21 เท่า (95%CI = 1.55 - 11.37) และ 2.60 เท่า (95%CI = 1.02 - 6.63) ตามลำดับ

และเมื่อพิจารณาโรคประจำตัวของเด็ก พบว่าเด็กที่มีโรคประจำตัวมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมมากกว่าเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว คิดเป็น 2.39 เท่า (95%CI = 1.18-4.80) (ตารางที่ 1) โดย

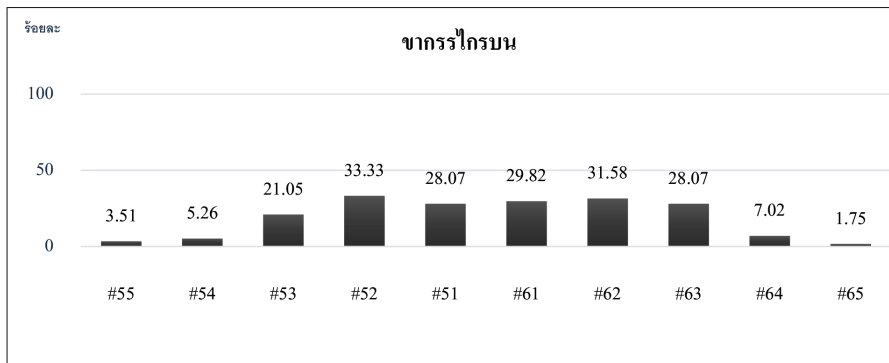
โรคประจำตัวของเด็กที่พบส่วนใหญ่ คือ หอบหืด ร้อยละ 10 รองลงมาคือโรคพร่องเอนไซม์จีชีกพีดี (Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: G6PD) ร้อยละ 2.3 และโรคภูมิแพ้ ร้อยละ 1.4



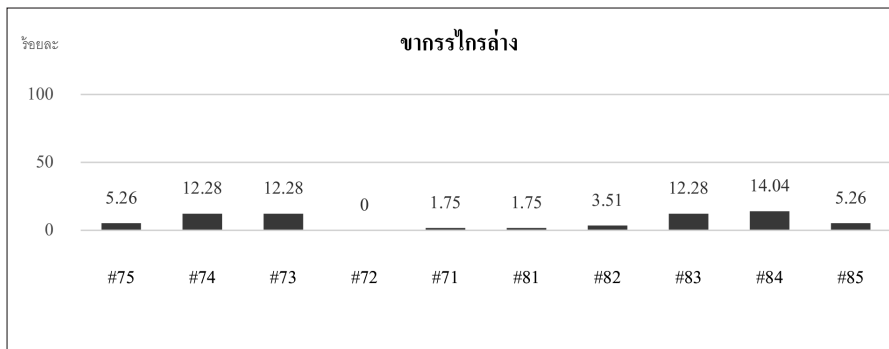
แผนภูมิที่ 1 ร้อยละของเด็กจำแนกตามชนิดของเคลือบฟันบกพร่อง (n=57)



แผนภูมิที่ 2 ร้อยละฟันจำแนกตามชนิดของเคลือบฟันบกพร่อง (n=127)



แผนภูมิที่ 3 ร้อยละของเด็กที่มีเคลือบฟันบกพร่องจำแนกตามซี่ฟันในชากรไกรบน (n=57)



แผนภูมิที่ 4 ร้อยละของเด็กที่มีเคลือบฟันบกพร่องจำแนกตามซี่ฟันในชากรไกรล่าง (n=57)

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม ในเด็กก่อนวัยเรียน อำเภอภูเวียง จังหวัดขอนแก่น โดยใช้สถิติวิเคราะห์หูปัจจัยแบบโลจิสติก (Multivariable logistic regression : Forward stepwise)

ตัวแปร	เคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนม		Crude Odd ratio 95% CI	Adjusted Odd ratio 95% CI	P - value
	ไม่มี	มี			
อายุ					
- 3 ปี	134 (77.9%)	38 (22.1%)	1	1	
- 4 ปี	119 (91.5%)	11(8.5%)	0.32 (0.15- 0.66) *	0.32 (0.15-0.67)	0.003*
- 5 ปี	40 (83.3%)	8 (16.7%)	0.70 (0.30-1.63)	0.74 (0.31-1.77)	0.507
ค่าเฉลี่ยฟันผุถอนออก (ซี่/คน)					
- 0	83 (92.2%)	7 (7.8%)	1	1	
- 1-3	73 (82.0%)	16 (18.0%)	2.59 (1.01-6.66) *	2.73 (1.04-7.16)	0.041*
- 4-5	43 (4.1%)	15 (25.9%)	4.13 (1.56-10.90) *	4.21 (1.55-11.37)	0.005*
- > 5-20	94 (83.2%)	19 (16.8%)	2.39 (0.95-5.98)	2.60 (1.02-6.63)	0.044*
เด็กมีโรคประจำตัว					
- ไม่มี	248(85.8)	41(14.2)	1	1	
- มี	44(73.3)	16(26.7)	2.20 (1.13 -4.25) *	2.39 (1.18-4.80)	0.014*

* = มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < 0.05$

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้ศึกษาในเด็กอายุ 3-5 ปี ทำการสุ่มตัวอย่างแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probability sampling) ชนิดการสุ่มแบบหลายขั้นตอน เพื่อลดการเกิดอคติจากการเลือกกลุ่มตัวอย่าง (selection bias) พบความชุกของการเกิดโรคฟันผุร้อยละ 74.3 และมีค่าเฉลี่ยฟันผุถอนอุดในฟันน้ำนม เท่ากับ 4.17 ± 4.13 ซึ่งต่อคน ซึ่งมีค่าต่ำกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับผลการสำรวจสภาวะสุขภาพช่องปากแห่งชาติครั้งที่ 8 ในปี 2560²⁵ อย่างไรก็ตามความชุกของโรคฟันผุที่พบในการศึกษาครั้งนี้ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมา ซึ่งมีความชุกอยู่ในช่วงร้อยละ 25 - 44.2^{8,10,14,18,21} และเมื่อพิจารณาจากค่าเฉลี่ยฟันผุและฟันถอนในการศึกษาครั้งนี้พบว่าเด็กกลุ่มนี้เข้าถึงบริการทางทันตกรรมค่อนข้างน้อย

ความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมในการศึกษาครั้งนี้พบร้อยละ 16.3 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาในอดีตที่พบความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมอยู่ในช่วงร้อยละ 22.3 - 81.3⁸⁻²¹ แต่การเปรียบเทียบผลควรเปรียบเทียบอย่างระมัดระวังเนื่องจากแต่ละงานวิจัยมีความแตกต่างกัน ทั้งเรื่องประชากร สิ่งแวดล้อม วิธีการศึกษารวมไปถึงดัชนีที่ใช้ในการตรวจ

การศึกษานี้พบความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำมน้อยกว่าการศึกษาอื่น อธิบายได้ว่าเนื่องจากการศึกษาครั้งนี้มีการตรวจพบฟันผุสูง อาจทำให้ฟันที่เคยมีเคลือบฟันบกพร่องมาก่อนแต่เกิดฟันผุแล้วจนไม่เห็นรอยโรคที่เป็นเคลือบฟันบกพร่อง

ทำให้การตรวจพบเคลือบฟันบกพร่องมีค่าน้อยกว่าความเป็นจริง (underestimate) ได้

การศึกษาครั้งนี้พบความสัมพันธ์ระหว่างโรคฟันผุกับการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเด็กที่มีโรคฟันผุพบการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมมากกว่าเด็กที่ไม่มีโรคฟันผุ สอดคล้องกับการศึกษาของ Yadav และคณะในปี 2015¹⁹ และ Correa-Faria และคณะในปี 2015¹⁸ เนื่องจากฟันที่มีเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมเคลือบฟันจะมีโครงสร้างที่มีความพรุนมากกว่าเคลือบฟันปกติ โดยจะมีปริซึมเคลือบฟัน (enamel prism) ที่เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ และผลึกคริสตัลที่อยู่แบบหลวม (loosely packed crystallite)^{27,28} ประกอบกับฟันที่มีเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาจะมีความทนต่อการกร่อนของแบคทีเรียได้น้อยและทำความสะอาดได้ยาก ทำให้ฟันที่มีเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาเกิดการสูญเสียแร่ธาตุ (demineralization) ได้เร็วกว่าฟันปกติ⁴ จึงทำให้เกิดโรคฟันผุได้ง่ายกว่า

ส่วนปัจจัยอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมในการศึกษานี้ ได้แก่ อายุ และโรคประจำตัวของเด็ก โดยเด็กที่มีอายุน้อยมีความเสี่ยงต่อการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมมากกว่าเด็กที่อายุมาก สอดคล้องกับการศึกษาของ Lunardelli และ Peres ในปี 2005¹² ที่อธิบายไว้ว่าเด็กที่อายุมากฟันจะเกิดโรคฟันผุไปแล้ว ทำให้สามารถตรวจพบเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมในเด็กที่อายุน้อยได้

มากกว่าเด็กที่มีอายุมาก ส่วนเด็กที่มีโรคประจำตัวมีความเสี่ยงต่อการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมมากกว่าเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว โดยโรคประจำตัวที่พบมากที่สุดในการศึกษาครั้งนี้คือ โรคหอบหืด สอดคล้องกับการศึกษาของ Guergolette และคณะในปี 2009²⁹ ที่รายงานว่าปัญหาทางสุขภาพ เช่น โรคหอบหืดมีผลต่อการทำงานของอิมูโนโกลบูลินในขณะที่มีการสะสมแร่ธาตุของเคลือบฟัน ซึ่งการมีระดับออกซิเจนที่ผิดปกติจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ย่อยโปรตีน (proteolytic enzyme) และการพัฒนาของผลึกคริสตัลไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) ทำให้เกิดการสะสมแร่ธาตุน้อยเกิน (hypomineralization)³⁰

นอกจากนี้ยังพบว่ามีรายงานการศึกษาในอดีตอธิบายไว้ว่าเด็กที่มีน้ำหนักแรกคลอดต่ำสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด ส่งผลให้ระยะเวลาที่เด็กอยู่ในครรภ์สั้นลง ทำให้เด็กขาดสารอาหาร และมีภาวะแคลเซียมต่ำ (hypocalcemia)¹⁵ อีกทั้งเด็กที่มีน้ำหนักแรกคลอดต่ำมักจะมีคามผิดปกติทางระบบอื่นๆ รวมด้วย ซึ่งสัมพันธ์กับกระบวนการสะสมแร่ธาตุของฟัน⁴ ทำให้เกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมได้ง่าย แต่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว อาจเป็นเพราะกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีน้ำหนักแรกคลอดปกติ (normal birth weight) จึงทำให้ไม่พบความสัมพันธ์

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือการเก็บข้อมูลแบบสอบถามเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังไปในอดีตจึงอาจทำให้เกิดอคติเกี่ยวกับความทรงจำ (recall bias) ซึ่งผู้วิจัยพยายามลดอคติเกี่ยวกับ

ความทรงจำโดยการเก็บข้อมูลจากประวัติสุขภาพของแม่และเด็กจากสมุดบันทึกสุขภาพแม่และเด็กของสภสช.เพิ่มเติม เพื่อยืนยันความถูกต้องของข้อมูลจากแบบสอบถาม

ข้อเสนอแนะ : จากการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวางจึงไม่อาจทราบปัจจัยที่แท้จริงที่เป็นสาเหตุของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมได้ เนื่องจากเป็นการวัดปัจจัยและผล ณ ช่วงเวลาเดียวกัน จึงควรมีการศึกษาไปข้างหน้า (cohort study) จากเหตุไปหาผลเพิ่มเติม เพื่อให้ทราบปัจจัยที่ทำให้เกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมที่แท้จริง และมีการติดตามเป็นระยะเมื่อฟันแต่ละซี่โผล่ขึ้นมาในช่องปาก เพื่อให้ได้ค่าความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมที่ใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุดและฟันไม่ผุไปก่อน และผลการศึกษานี้พบความชุกของโรคฟันผุสูง และเด็กมีการเข้าถึงบริการทางทันตกรรมค่อนข้างน้อย ซึ่งข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการพัฒนาระบบการให้บริการทันตกรรม และวางแผนโครงการส่งเสริมสุขภาพช่องปากในเด็กก่อนวัยเรียนกลุ่มนี้ต่อไปได้

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้พบความชุกของการเกิดเคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมร้อยละ 16.3 และ เคลือบฟันบกพร่องในช่วงกำลังพัฒนาชุดฟันน้ำนมมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดโรคฟันผุ ข้อมูลที่ได้นำไปใช้ในการส่งเสริมสุขภาพช่องปาก และป้องกันโรคในช่องปาก

ของเด็กเล็กในศูนย์พัฒนาเด็กเล็ก อำเภอภูเวียง จังหวัดขอนแก่นได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการศูนย์พัฒนาเด็กเล็กบ้านโนนเพ็ก ศูนย์พัฒนาเด็กเล็กอบต.หนองกุงชนสาร ศูนย์พัฒนาเด็กเล็กวัดอาคเนย์ ศูนย์พัฒนาเด็กเล็กวัดบูรพา ศูนย์พัฒนาเด็กเล็กวัดโนนอุดม-โนนสว่าง ศูนย์พัฒนาเด็กเล็กวัดสามัคคี ศูนย์พัฒนาเด็กเล็กวัดศรีสะอาดโนนงาม ศูนย์พัฒนาเด็กเล็กนาชุมแสง ศูนย์พัฒนาเด็กเล็กวัดศรีชมชื่น โรงเรียนอนุบาลพัฒนาเด็กศรีวิสุทธิ และโรงเรียนโรจน์วิมลศึกษา เด็กอายุ 3-5 ปี ผู้ปกครอง ทันตาทิบาล และผู้ช่วยทันตแพทย์ในพื้นที่อำเภอภูเวียงทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการเก็บรวบรวมข้อมูลทำให้การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. J Dent Educ 2001;65:896-905.
2. Basha S, Mohamed RN, Swamy HS. Prevalence and associated factors to developmental defects of enamel in primary and permanent dentition. Oral Health Dent Manag 2014;13:588-94.
3. Wong HM. Aetiological Factors for Developmental Defects of Enamel. Austin J Anat 2014;1:1003.
4. Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. Aust Dent J 2013;58:133-40; quiz 266.
5. Anthonappa RP, King NM. Enamel Defects in the Permanent Dentition: Prevalence and Etiology. Planning and care for children and adolescents with dental enamel defects: Etiology, research and contemporary management 2015. p. 15-30.
6. Seow WK. Etiology of developmental enamel defects in the primary dentition. Clinical Dentistry Reviewed 2017;1:7.
7. Costa FS, Silveira ER, Pinto GS, Nascimento GG, Thomson WM, Demarco FF. Developmental defects of enamel and dental caries in the primary dentition: A systematic review and meta-analysis. J Dent 2017;60:1-7.
8. Oliveira AF, Chaves AM, Rosenblatt A. The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in a population with low socioeconomic status: a longitudinal study. Caries Res 2006;40:296-302.
9. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B. Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary second molars: a cohort study. Caries Res 2009;43:345-53.

10. Kanchanakamol U, Tuongratanaphan S, Tuongratanaphan S, Lertpoonvilaikul W, Chittaisong C, Pattanaporn K, et al. Prevalence of developmental enamel defects and dental caries in rural pre-school Thai children. *Community Dent Health* 1996;13:204-7.
11. Li Y, Navia JM, Bian JY. Caries experience in deciduous dentition of rural Chinese children 3-5 years old in relation to the presence or absence of enamel hypoplasia. *Caries Res* 1996; 30:8-15.
12. Lunardelli SE, Peres MA. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in the primary dentition of pre-school children. *Braz Oral Res* 2005;19:144-9.
13. Farsi N. Developmental Enamel Defects and Their Association with Dental Caries in Preschoolers in Jeddah, Saudi Arabia. *Oral Health & Preventive Dentistry* 2010;8:85-92.
14. Targino AG, Rosenblatt A, Oliveira AF, Chaves AM, Santos VE. The relationship of enamel defects and caries: a cohort study. *Oral Dis* 2011;17:420-6.
15. Correa-Faria P, Martins-Junior PA, Vieira-Andrade RG, Oliveira-Ferreira F, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Developmental defects of enamel in primary teeth: prevalence and associated factors. *Int J Paediatr Dent* 2012;23:173-9.
16. Masumo R, Bardsen A, Astrom AN. Developmental defects of enamel in primary teeth and association with early life course events: a study of 6-36 month old children in Manyara, Tanzania. *BMC Oral Health* 2013;13:21.
17. Weraarchakul W, Weraarchakul Wb, Wisanuyotin S, Panamonta M. Enamel defect and gingival enlargement in pediatric patients with kidney disease at Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2014;97 Suppl 10:S75-81.
18. Corrêa-Faria P, Paixão-Gonçalves S, Paiva SM, Pordeus IA, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Association between developmental defects of enamel and early childhood caries: a cross-sectional study. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2015;25:103-9.
19. Yadav PK, Saha S, Jagannath GV, Singh S. Prevalence and Association of Developmental Defects of Enamel with, Dental- Caries and Nutritional Status in Pre-School Children, Lucknow. *J Clin Diagn Res* 2015;9: ZC71-4.
20. Alkhtib A, Ghanim A, Temple-Smith M, Messer LB, Pirotta M, Morgan M. Prevalence of early childhood caries

- and enamel defects in four and five-year old Qatari preschool children. *BMC Oral Health* 2016;16:73.
21. Naidu RS, Nunn JH. Prevalence of Enamel Developmental Defects and Relationship with Early Childhood Caries in Trinidad. *J Dent Child (Chic)* 2016;83:108-13.
 22. Pitiphat W, Savisit R, Chansamak N, Subarnbhesaj A. Molar incisor hypomineralization and dental caries in six- to seven-year-old Thai children. *Pediatr Dent* 2014;36:478-82.
 23. Pitiphat W, Luangchaichaweng S, Pungchanchaikul P, Angwaravong O, Chansamak N. Factors associated with molar incisor hypomineralization in Thai children. *Eur J Oral Sci* 2014;122: 265-70.
 24. Nakornchai S, Hopattaraput P, Vichayanrat T. Prevalence, Severity and Factors Associated with Dental Fluorosis among Children Aged 8-10 Years in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2016;47:1105-11.
 25. สำนักทันตสาธารณสุข กรมอนามัย. รายงานการสำรวจสภาวะสุขภาพช่องปากแห่งชาติ ครั้งที่ 8 ประเทศไทย พ.ศ. 2560. นนทบุรี: บริษัท สามเจริญพาณิชย์ (กรุงเทพ) จำกัด; 2561.
 26. Federation Dentaire Internationale. Commission on Oral Health Research and Epidemiology. A review of the developmental defects of dental index (DDE index). *Int Dent J* 1992; 42: 411-26.
 27. Caruso S, Bernardi S, Pasini M, Giuca MR, Docimo R, Continenza MA, et al. The process of mineralisation in the development of human tooth. *Eur J Paediatr Dent* 2016;17:322-6.
 28. Jalevik B, Noren JG. Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent* 2000;10:278-89.
 29. Guergolette RP, Dezan CC, Frossard WT, Ferreira FB, Cerci Neto A, Fernandes KB. Prevalence of developmental defects of enamel in children and adolescents with asthma. *J Bras Pneumol* 2009;35:295-300.
 30. Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OA. Molar incisor hypomineralization, prevalence, and etiology. *Int J Dent* 2014;2014:234-508.

ผลของการใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่าน ทางเดินอาหารต่อการได้รับพลังงานและโปรตีน ในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม

ธิดารัตน์ เกษแก้วกาญจน์¹, คำพล สัตยวงษ์², ชวัญแก้ว ตัญถิวงษ์³, วีระเดช พิศประเสริฐ⁴

¹หอผู้ป่วยกึ่งวิกฤตอายุรกรรมชายหญิง 4ย3 งานบริการพยาบาล โรงพยาบาลศรีนครินทร์

²หอผู้ป่วยกึ่งวิกฤตอายุรกรรมชายหญิง 4ย2 งานบริการพยาบาล โรงพยาบาลศรีนครินทร์

³หอผู้ป่วยกึ่งวิกฤตอายุรกรรมชายหญิง 4ย1 งานบริการพยาบาล โรงพยาบาลศรีนครินทร์

⁴ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ: นางธิดารัตน์ เกษแก้วกาญจน์ หัวหน้าหอผู้ป่วยกึ่งวิกฤตอายุรกรรมชายหญิง 4ย3 แผนกการพยาบาลอายุรกรรม
งานบริการพยาบาล โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : ภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยวิกฤตเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยการให้โภชนาบำบัดหลัก คือ การให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร หอผู้ป่วยกึ่งวิกฤตอายุรกรรม 4ย ได้พัฒนาแนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมขึ้น การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลลัพธ์ของการใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมต่อการได้รับพลังงานและโปรตีน

วิธีการศึกษา : การศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง และใช้ข้อมูลย้อนหลังเป็นกลุ่มควบคุมกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมที่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหารตามปกติ ในช่วงเดือน

เมษายน-สิงหาคม 2561จำนวน 26 คน โดยศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียน ส่วนกลุ่มทดลอง คือ ผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหารระหว่างเดือนเมษายน-สิงหาคม 2562 จำนวน 26 คนติดตามผลลัพธ์ของการใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารเป็นเวลา 4 วัน วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถี่ร้อยละและเปรียบเทียบความแตกต่างของการได้รับพลังงานและโปรตีนของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองโดยใช้สถิติอ้างอิง Mann-Whitney U test

ผลการวิจัย : ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการดูแลโดยใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารได้รับพลังงานและโปรตีน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการดูแลตามปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ.05

รับต้นฉบับ 1 พฤศจิกายน 2563, ปรับปรุงต้นฉบับ 11 มกราคม 2564, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 25 มกราคม 2564

สรุป : แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดี ควรนำแนวปฏิบัติไปใช้เพื่อพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

คำสำคัญ : ผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม, ผลลัพธ์, แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร

บทนำ

ภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยวิกฤตเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยความชุกของภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วยก่อนเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยระยะวิกฤต สูงถึงร้อยละ 37 - 100¹⁻³ ภาวะทุพโภชนาการที่เกิดขึ้นมีผลต่อผู้ป่วยหลายประการ เช่น แผลกดทับ⁴ ระยะเวลาการอยู่รักษาในโรงพยาบาลนานขึ้น⁵ ค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้น⁶ และเสี่ยงต่อการติดเชื้อ^{7,8} ทำให้อัตราการตายเพิ่มขึ้น⁹ ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยวิกฤตให้มีโภชนาบำบัดที่เหมาะสมจะช่วยให้ร่างกายได้รับพลังงานและสารอาหารเพียงพอกับความต้องการ¹⁰ ช่วยลดการสลายโปรตีนจากเนื้อเยื่อ คงไว้ซึ่งภูมิคุ้มกันของร่างกาย และลดการตอบสนองต่อความเครียดของร่างกายลง¹¹ วิธีการให้โภชนาบำบัดสำหรับผู้ป่วยวิกฤตสามารถทำได้ทั้งการให้ผ่านทางเดินอาหาร (enteral nutrition) และการให้ผ่านทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition) การให้ผ่านทางเดินอาหารเป็นวิธีแรกที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารเป็นการให้อาหารในรูปแบบของเหลวผ่านทางท่อสายยางให้อาหารเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารโดยไม่ผ่านปากของผู้ป่วย ผลของการให้อาหารโดยวิธีนี้จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารเพื่อป้องกันขาดโปรตีนและพลังงาน รวมทั้งรักษาภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติในทางเดินอาหารของผู้ป่วย¹² เป็นวิธีการที่ง่าย

สะดวก สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อย ลดระยะเวลาอยู่รักษาในโรงพยาบาล¹³ ลดความเสี่ยงของการติดเชื้อ และภาวะน้ำตาลในเลือดสูง¹⁴ เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้อาหารผ่านทางหลอดเลือดดำ แต่ปัญหาของการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตพบว่า ได้รับพลังงานน้อยกว่าความต้องการของร่างกาย¹⁵ จากการศึกษาของไรช์ และคณะ¹⁶ การให้อาหารผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤต จากหอผู้ป่วยวิกฤต 4 แห่งในโรงพยาบาลเดียวกันเป็นเวลา 6 วัน พบว่า ผู้ป่วยวิกฤตที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ ได้รับพลังงานจากการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร เพียงร้อยละ 50-66 ของเป้าหมายความต้องการของร่างกายเท่านั้น

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤต จะทำให้ผู้ป่วยได้รับพลังงานและสารอาหารที่เหมาะสม ได้รับประโยชน์สูงสุด และยังลดความเสี่ยงที่อาจเกิดจากการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารอีกด้วย การศึกษาของ Heyland และคณะ¹⁷ ศึกษาการใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารในผู้ป่วยวิกฤตจำนวน 5,497 รายในหอผู้ป่วยวิกฤต 269 แห่ง จาก 28 ประเทศ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการดูแลโดยใช้แนวปฏิบัติมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับพลังงานตามเป้าหมายของความต้องการของร่างกาย มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้แนวปฏิบัติ โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับพลังงาน

ตามเป้าหมายของความต้องการของร่างกาย ร้อยละ 45.4 ขณะที่กลุ่มที่ไม่ใช้แนวปฏิบัติ มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับพลังงานตามเป้าหมายของความต้องการของร่างกายเพียงร้อยละ 4.7 เท่านั้น ผู้วิจัยได้พัฒนาแนวปฏิบัติปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารของ Soukup¹⁸ ประกอบด้วย การประเมินความพร้อมของผู้ป่วยก่อนการรับอาหารทางสายยาง การประเมินความต้องการพลังงานและสารอาหาร วิธีการให้อาหารทางสายยาง การป้องกันภาวะแทรกซ้อนและการจัดการ และการประเมินผลลัพธ์ภายหลังได้รับอาหาร ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการประเมินผลการใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารต่อการได้รับพลังงานและโปรตีน ในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม เพื่อนำไปสู่การพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมให้มีคุณภาพต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาผลของการใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร ต่อการได้รับพลังงานและโปรตีน ในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม

กรอบแนวคิดในการวิจัย

แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร ในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมที่ผู้วิจัยและพยาบาลในหน่วยงานพัฒนาขึ้น โดยใช้รูปแบบการปฏิบัติการพยาบาลตามหลักฐานเชิงประจักษ์ของศูนย์ปฏิบัติการพยาบาลขั้นสูง (The Center for Advanced Nursing Practice Model) ของซุคัพ (Soukup, 2000)¹⁸ ซึ่งการพัฒนา มี 4 ระยะได้แก่ระยะที่ 1 การ

ค้นหาปัญหาทางคลินิก (evidence - triggered phase) ตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดการกำหนดปัญหาทางคลินิกมาจาก 2 แหล่ง คือ ตัวกระตุ้นจากการปฏิบัติ (practice triggers) และตัวกระตุ้นจากความรู้ (knowledge triggers) ระยะที่ 2 ระยะการค้นหาลักษณะเชิงประจักษ์ที่เกี่ยวข้อง (evidence - supported phase) ทั้งจากงานวิจัย แนวปฏิบัติที่มีผู้สร้างไว้ แล้วนำมาวิเคราะห์ สังเคราะห์ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ดี และ เหมาะสม แล้วนำมาสร้างแนวปฏิบัติ เพื่อแก้ไขปัญหาของผู้ป่วยระยะที่ 3 นำแนวปฏิบัติไปทดลองใช้ในหน่วยงาน (evidence - observed phase) เป็นการนำแนวปฏิบัติที่พัฒนาขึ้นไปทดลองใช้กับผู้ป่วย 10 ราย แล้วประเมินความเป็นไปได้ในการใช้แนวปฏิบัติ นำผลที่ได้มาปรับปรุงแนวปฏิบัติจนสามารถนำไปใช้ได้จริง ระยะที่ 4 การนำแนวปฏิบัติที่ปรับปรุงแล้วไปใช้จริงในหน่วยงาน (evidence - based phase) ซึ่งงานวิจัยครั้งนี้อยู่ในระยะที่ 4 ของการพัฒนา

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง ใช้ข้อมูลย้อนหลังเป็นกลุ่มควบคุม เพื่อศึกษาผลของการใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารต่อการได้รับพลังงานและโปรตีนในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร เป็นผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมที่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหาร ในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์

กลุ่มตัวอย่าง เป็นผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมที่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหาร ในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยกลุ่มควบคุม เป็นผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมที่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหารตามปกติ ระหว่างเดือนเมษายน-สิงหาคม 2561 จำนวน 26 คน โดยศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียน กลุ่มทดลอง เป็นผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหาร ที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วย 4ข1-4ข3 โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างเดือนเมษายน-สิงหาคม 2562 มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด จำนวน 26 คน

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุ มากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. มีความรุนแรงของการเจ็บป่วยซึ่งประเมินด้วย Acute Physiological and Chronic Health Evaluation (APACHEII score) มากกว่าหรือเท่ากับ 11 คะแนน¹⁹
3. ไม่มีการเจ็บป่วยด้วยโรคของระบบทางเดินอาหารก่อนเข้ารับการรักษา
4. จำเป็นต้องได้รับอาหารทางสายยางผ่านทางเดินอาหาร และไม่มีข้อห้ามของการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. รับประทานอาหารได้เองทางปาก
2. เจ็บป่วยด้วยอาการ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย การย่อยและการดูดซึมผิดปกติ

3. มีภาวะอุดตันหรือทะลุของทางเดินอาหาร
4. ช้องท้องอักเสบ
5. ตับอ่อนอักเสบ
6. ได้รับอาหารผ่านทางหลอดเลือดดำ

ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อทดสอบสมมติฐาน เปรียบเทียบพลังงานที่ได้รับจากการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร ในประชากร 2 กลุ่ม โดยใช้ข้อมูลจากการทำ pilot study โดยนำแนวปฏิบัติไปทดลองใช้กับผู้ป่วยจำนวน 20 ราย พบว่าผู้ป่วย 10 ราย ที่ได้รับการดูแลโดยใช้แนวปฏิบัติได้รับพลังงานเฉลี่ย 1,106.97 kcal ขณะที่ผู้ป่วย 10 รายที่ได้รับการดูแลตามปกติ ได้รับพลังงานเฉลี่ย 906.97 kcal ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 252.88 kcal โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SSize.exe โดยใช้กลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม hypothesis tests for two population means (two side test) ได้กลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 26 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย ได้แก่ แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมที่พัฒนาขึ้นโดยใช้รูปแบบการปฏิบัติตามหลักฐานเชิงประจักษ์ของศูนย์การปฏิบัติการพยาบาลขั้นสูง ของ Soukup
2. เครื่องมือในการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่
 - 2.1 แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลและการเจ็บป่วยของผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม ประกอบด้วย เพศ อายุ ภาวะโภชนาการ ดัชนีมวลกาย คะแนนความรุนแรงของการเจ็บป่วย (APACHE II score) และการวินิจฉัยโรค

2.2 แบบบันทึกข้อมูลการได้รับอาหารทางสายยาง ประกอบด้วย เป้าหมายพลังงานและโปรตีนที่ผู้ป่วยควรได้รับต่อวัน พลังงาน และโปรตีนจากอาหารที่ได้รับจริง ปริมาณอาหารที่ให้แต่ละครั้ง ปริมาณและลักษณะของของเหลวที่เหลือค้างในกระเพาะอาหารก่อนให้อาหาร

นิยามคำศัพท์เฉพาะ

1. แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม หมายถึง ข้อความที่จัดทำขึ้นอย่างเป็นระบบที่ระบุถึงแนวทางปฏิบัติเพื่อชี้แนะให้สามารถตัดสินใจในการปฏิบัติ เกี่ยวกับการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร โดยใช้กรอบการพัฒนาโดยใช้รูปแบบการปฏิบัติตามหลักฐานเชิงประจักษ์ของศูนย์การปฏิบัติการพยาบาลขั้นสูง¹⁸ ประกอบด้วย การให้อาหารเหลวผ่านทางสายยางให้อาหาร เพื่อเข้าสู่กระเพาะอาหาร โดยสายยางที่ใส่ผ่านจมูกหรือปากลงสู่กระเพาะอาหาร ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานอาหารทางปากและระบบทางเดินอาหารยังคงสามารถย่อยและดูดซึมอาหารได้ การปฏิบัติพยาบาลประกอบด้วย การประเมินความพร้อมของผู้ป่วยก่อนการรับอาหารทางสายยาง โดยประเมินจากสัญญาณชีพที่บันทึกไว้ในแบบบันทึกทางการพยาบาล การประเมินความต้องการพลังงานและสารอาหาร ใช้สูตรคำนวณ คือ ช่วงที่เข้ารับการรักษาในระยะแรกๆ (24-96 ชม.) ควรได้รับสารอาหารที่ให้พลังงานไม่เกิน 20-25 กิโลแคลอรี/กก./วัน และในระยะฟื้นฟู ควรได้รับสารอาหารที่ให้พลังงาน 25-30 กิโลแคลอรี/กก./วัน น้ำหนักตัวที่ใช้คำนวณ ใช้น้ำหนักจริง หรือน้ำหนัก

ในอุดมคติได้ วิธีการให้อาหารทางสายยาง การป้องกัน ภาวะแทรกซ้อนและการจัดการ และการประเมินผลลัพธ์ภายหลังได้รับอาหาร ซึ่งรวบรวมข้อมูลได้จากแบบบันทึกทางการพยาบาล

2. ผู้ป่วยวิกฤตหมายถึง ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย 4ข1-4ข3 มีภาวะวิกฤตของระบบหายใจ หัวใจและหลอดเลือดหรือระบบประสาทมีความรุนแรงของการเจ็บป่วย ประเมินด้วย APACHE II score คะแนนตั้งแต่ 11 คะแนนขึ้นไป ที่ได้รับอาหารทางสายยางผ่านทางเดินอาหาร และไม่มีประวัติการเจ็บป่วยด้วยปัญหาของระบบทางเดินอาหารก่อนเข้ารับการรักษา

3. ผลลัพธ์ทางโภชนาการพลังงานและโปรตีนที่ผู้ป่วยได้รับจากการให้อาหารทางสายยางผ่านทางเดินอาหารหมายถึง พลังงาน และโปรตีนที่ผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมได้รับจากการให้อาหารทางสายยาง ผ่านทางเดินอาหาร โดยดูข้อมูลจากคำสั่งการรักษาของแพทย์ และ ข้อมูลการได้รับอาหารจริงจากบันทึกทางการพยาบาลในแต่ละวัน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยได้รับอนุมัติจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ให้เก็บรวบรวมข้อมูล ผู้วิจัยได้ขอความร่วมมือกับผู้เกี่ยวข้องในหอผู้ป่วยเพื่อชี้แจงวัตถุประสงค์วิธีการดำเนินการวิจัย ขั้นตอนการรวบรวมข้อมูล รวมทั้งชี้แจงการนำแนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมไปใช้ โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. กลุ่มควบคุม เป็นผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมที่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหารตามปกติ ผู้วิจัยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน

ผู้ป่วยโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลและการเจ็บป่วยของผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม และแบบบันทึกข้อมูลการได้รับอาหารทางสายยาง ระหว่างเดือน เมษายน-สิงหาคม 2561 จำนวน 26 คน

2. กลุ่มทดลอง เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้แนวปฏิบัติฯ เมื่อมีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตามเกณฑ์ที่กำหนด ผู้วิจัยชี้แจงวัตถุประสงค์ของการวิจัย เมื่อผู้ป่วยยินดียินยอมเข้าร่วมการวิจัยให้ลงนามยินยอม ประเมินผู้ป่วยและให้การพยาบาลตามแนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารและเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลและการเจ็บป่วยของผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม และแบบบันทึกข้อมูลการได้รับอาหารทางสายยาง ระหว่างเดือนเมษายน-สิงหาคม 2562 จำนวน 26 คน โดยติดตามประเมินผลลัพธ์เป็นเวลา 4 วัน

จริยธรรมในการวิจัย

ผู้วิจัยขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ HE621150 รับรองเมื่อ 18 มีนาคม 2562 มีการพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง กลุ่มทดลอง เข้าร่วมการศึกษาด้วยความสมัครใจ โดยให้ผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรม แสดงความยินยอมด้วยการลงนามในแบบแสดงความยินยอม การนำเสนอผลการศึกษานำเสนอโดยภาพรวมเท่านั้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลและการเจ็บป่วยของผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม โดยใช้สถิติเชิงบรรยาย จำนวน ร้อยละ ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัย

ระหว่างควอร์ไทล์ (Interquartile range)

2. เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนการได้รับพลังงาน และโปรตีนของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

กลุ่มตัวอย่าง กลุ่มควบคุม เป็นผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมที่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหารตามปกติและกลุ่มทดลองเป็นผู้ป่วยที่ใช้แนวปฏิบัติกลุ่มละ 26 ราย ในกลุ่มควบคุม เป็นเพศหญิงเท่ากับเพศชาย ร้อยละ 50 ภาวะโภชนาการส่วนมากอยู่ในระดับ severe malnutrition ร้อยละ 69.23 รองลงมาอยู่ในระดับ moderate malnutrition ร้อยละ 30.77 การวินิจฉัยโรคส่วนใหญ่ เป็น pneumonia ร้อยละ 26.92 รองลงมา เป็น sepsis / septic shock ร้อยละ 19.23 ในกลุ่มทดลอง ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 53.85 รองลงมาเป็นเพศชาย ร้อยละ 46.15 ภาวะโภชนาการ ส่วนมากอยู่ในระดับ severe malnutrition ร้อยละ 73.08 รองลงมาอยู่ในระดับ moderate malnutrition ร้อยละ 26.92 การวินิจฉัยโรค ส่วนใหญ่ เป็น pneumonia ร้อยละ 30.77 รองลงมา เป็น sepsis / septic shock ร้อยละ 15.38 (ตารางที่ 1) กลุ่มควบคุม ค่ามัธยฐานของอายุ 66 ปี ค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกาย 19.0 กลุ่มทดลอง 65 ปี ค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกาย 19.9 ความรุนแรงของการเจ็บป่วยคือมีค่ามัธยฐานของ APACHE II score เท่ากับ 19 ทั้งสองกลุ่มเท่ากัน (ตารางที่ 2)

2. เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนการได้รับพลังงาน และโปรตีนของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test

ผลการวิเคราะห์พบว่า การได้รับอาหารทางสายยางผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการดูแลตามปกติ มีค่ามัธยฐานของการได้รับพลังงาน 975 กิโลแคลอรีต่อวัน เมื่อเทียบกับน้ำหนักตัว คิดเป็น 19.0 กิโลแคลอรีต่อกิโลกรัมต่อวัน ค่ามัธยฐานของการได้รับโปรตีน 36.1 กรัมต่อวัน เมื่อเทียบกับน้ำหนักตัว คิดเป็น 0.8 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการดูแล

โดยใช้แนวปฏิบัติ มีค่ามัธยฐานของการได้รับพลังงาน 1,300 กิโลแคลอรีต่อวัน เมื่อเทียบกับน้ำหนักตัว คิดเป็น 23.4 กิโลแคลอรีต่อกิโลกรัมต่อวัน ค่ามัธยฐานของการได้รับโปรตีน 58.3 กรัมต่อวันเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัว คิดเป็น 1.1 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เปรียบเทียบพลังงานและโปรตีนที่ผู้ป่วยได้รับของทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้สถิติทดสอบ Mann-Whitney U พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้แนวปฏิบัติ ได้รับพลังงานและโปรตีน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการดูแลตามปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .05 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม (n=26)		กลุ่มทดลอง (n=26)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ				
หญิง	13	50	14	53.85
ชาย	13	50	12	46.15
ภาวะโภชนาการ				
Mild malnutrition	0	0	0	0
Moderate malnutrition	8	30.77	7	26.92
Severe malnutrition	18	69.23	19	73.08
การวินิจฉัยโรค (n)				
Pneumonia	7	26.92	8	30.77
Sepsis / septic shock	5	19.23	4	15.38
ESRD	3	11.54	3	11.54
Cancer	3	11.54	3	11.54
Stroke	3	11.54	2	7.69
UGIB	3	11.54	3	11.54
Cirrhosis	2	7.69	3	11.54

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง	
	Median	IQR	Median	IQR
อายุ (ปี)	66	13.5	65	17.8
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	19	3.1	19.9	0.6
ความรุนแรงของการเจ็บป่วย	19	6.0	19.0	17.4

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่ามัธยฐานของคะแนนการได้รับพลังงาน และโปรตีนที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง (n=52คน)

ลักษณะผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง		P value
	Median	IQR	Median	IQR	
พลังงาน kcal/day	975	256.5	1,300	237.5	0.007*
พลังงาน kcal/kg/day	19.0	4.3	23.4	5.5	
โปรตีน grams/day	36.1	8.0	58.3	8.4	0.001*
โปรตีน grams/kg/day	0.8	0.2	1.1	0.2	

สรุปและวิจารณ์

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม ได้รับพลังงานและโปรตีนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการดูแลตามปกติ เนื่องจากในโรงพยาบาลมีสูตรอาหารทางการแพทย์ และอาหารปั่นผสมที่มีความหลากหลายของสัดส่วนพลังงานและโปรตีนการมีแนวปฏิบัติ สร้างความมั่นใจให้พยาบาลมีการสื่อสารกับแพทย์และนักโภชนาการ ในการเลือกสูตรอาหารให้เหมาะสมกับภาวะโภชนาการ และความต้องการของผู้ป่วย ส่งผลให้ได้ผู้ป่วยได้รับพลังงานและโปรตีนเหมาะสม ตรงตามแผนการรักษา สอดคล้องกับการศึกษาของคิมและคณะ²⁰ ที่ทำการศึกษา ผลลัพธ์ของการใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดิน

อาหารในผู้ป่วยวิกฤตต่ออาการทางคลินิก (clinical outcomes) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้แนวปฏิบัติในการดูแล ได้รับพลังงานถึงเป้าหมายที่ร่างกายต้องการ (caloric goal) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการดูแลตามปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (52.2% vs 38.3%, p=0.037) ถึงแม้ผลลัพธ์ทางคลินิก ได้แก่ อัตราการตาย ระยะเวลารักษาในโรงพยาบาลและในไอซียู จะไม่แตกต่างกัน ก็ตาม เนื่องจากมีปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย

ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

1. ด้านการปฏิบัติการพยาบาล การนำแนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารไปใช้ ในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม ควรเตรียมความพร้อม

บุคลากรที่เกี่ยวข้องให้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารและนำกลยุทธ์ต่างๆ เช่น การอบรมเชิงปฏิบัติการ การนิเทศ การแลกเปลี่ยนเรียนรู้แนวทางปฏิบัติฯ ติดตามประเมินผล รวมทั้งจัดเตรียมอุปกรณ์ที่จำเป็นเพื่อให้สามารถนำแนวปฏิบัติไปใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและมีการเปลี่ยนแปลงสู่การปฏิบัติได้

2. ด้านบริหาร นำข้อมูลไปใช้กับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยการประเมินภาวะโภชนาการและให้โภชนบำบัดที่เหมาะสมกับภาวะสุขภาพ สามารถใช้เป็นข้อมูลในการขอรับค่าบริการทางการแพทย์ในภาวะ malnutrition ตามหลักเกณฑ์การเบิกจ่ายของ Thai DRG version 6.2 นอกจากนี้ ยังเป็นการประกันคุณภาพการพยาบาลตามมาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ ตอนที่ III-4.3 ค อาหารและโภชนบำบัดอีกด้วย

3. ด้านการศึกษาวิจัย แนวปฏิบัติการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร ใช้เป็นแนวทางในการศึกษาอบรมเฉพาะทางการดูแลผู้ป่วยวิกฤตสามารถศึกษาวิจัยในประเด็นอื่นๆ เช่น การให้ผ่านทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition) เป็นต้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร.เอื้อนจิต พานทองวิริยะกุล ผู้บริหารและพยาบาลในแผนกการพยาบาล อายุรกรรมที่สนับสนุนการทำวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณอาจารย์อุบล จ๋วงพานิช ที่ให้คำแนะนำ ตั้งแต่การเขียนโครงร่างการวิจัย ตลอดจนการทำวิจัยและการเขียนรายงานการวิจัยเพื่อเผยแพร่

ให้ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ ให้แรงบันดาลใจจนสามารถดำเนินการวิจัยได้สำเร็จ

เอกสารอ้างอิง

1. Barr J, Hecht M, Flavin K, Khorana A, Gould M. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. Chest 2004;125:1446-57.
2. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Oner O, Okke D. Nutrition assessment in critically ill patients. Nutr Clin Pract 2008;23:635-41.
3. Kim H, Choi-Kwon S. Changes in nutritional status in ICU patients receiving enteral tube feeding: a prospective descriptive study. Intensive Crit Care Nurs 2011;27:194-201.
4. Thomas DR. Improving outcome of pressure ulcers with nutritional interventions: a review of the evidence. Nutrition 2001;17:121-5.
5. Rodriguez L. Nutritional status: assessing and understanding its value in the critical care setting. Crit Care Nurs Clin North Am 2004;16:509-14.
6. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ, Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster-randomized clinical

- trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy. *CMAJ* 2004;170:197-204.
7. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 2003;124:297-305.
 8. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux RNMC, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005;24:502-9.
 9. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009;35:1728-37.
 10. Araujo-Junqueira L, De-Souza DA. Enteral nutrition therapy for critically ill adult patients: critical review and algorithm creation. *Nutrici   Hospitalaria* 2012;27:999-1008.
 11. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:277-316.
 12. Kang W, Kudsk KA. Is there evidence that the gut contributes to mucosal immunity in humans? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:246-58.
 13. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P, Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
 14. Jeejeebhoy KN. Enteral nutrition versus parenteral nutrition--the risks and benefits. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:260-5.
 15. Parrish CR. Enteral feeding: the art and the science. *Nutr Clin Pract* 2003;18:76-85.
 16. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011;306:1574-81.

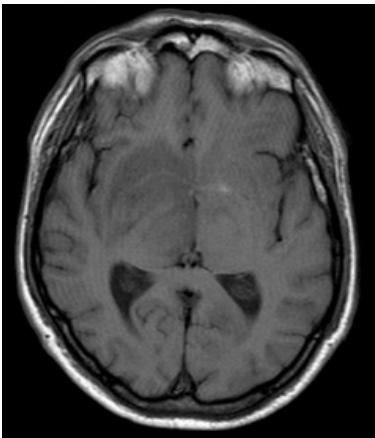
17. Heyland DK, Cahill NE, Dhaliwal R, Sun X, Day AG, McClave SA. Impact of enteral feeding protocols on enteral nutrition delivery: results of a multicenter observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:675-84.
18. Soukup SM. The center for advanced nursing practice evidence-based practice model: promoting the scholarship of practice. *Nurs Clin North Am* 2000;35: 301-9.
19. Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:4-8.
20. Seoung-Hyun Kim, Chi-Min Park, Jeong-Meen Seo, Mingew Choi, Dae-Sang Lee, Dong Kyung Chang, et al. The impact of implementation of an enteral feeding protocol on the improvement of enteral nutrition in critically ill adults. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2017;26:27-35.

Cerebral Toxoplasmosis

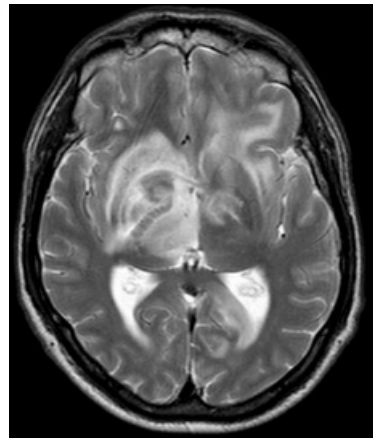
วรินทร์ พุทธรักษ์

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

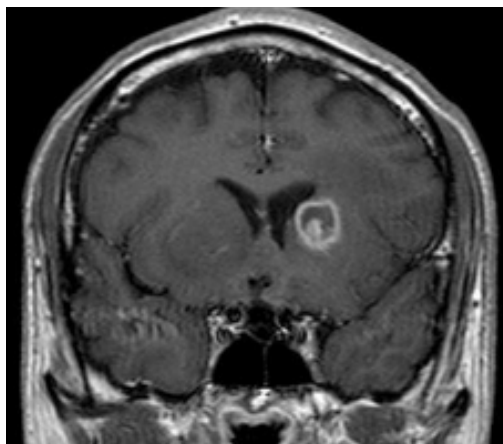
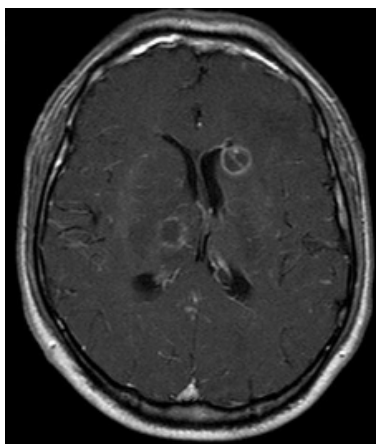
ผู้ป่วยชาย อายุ 29 ปี เป็น HIV -positive มาด้วยอาการ ปวดศีรษะ ชักเกร็งกระตุก ได้รับการส่งตรวจภาพรังสีวินิจฉัยเอ็มอาร์ไอ ดังภาพด้านล่างนี้



T1W (ปกหน้า)



T2W (ปกหน้า)



Post contrast images (ปกหน้า)

ท่านคิดถึงภาวะใดในผู้ป่วยรายนี้

Answer

จากภาพ MRI พบ multiple ring enhancing lesions with internal small dense enhancing eccentric nodules ทำให้ดูเหมือน target lesions ที่ตำแหน่งของ basal ganglia และ thalamus พบ vasogenic brain edema รอบๆ lesions เนื่องจากเป็นผู้ป่วย HIV ดังนั้นคงต้องนึกถึง opportunistic infection ขึ้นก่อน และที่สามารถให้ลักษณะทางภาพ MRI แบบนี้ได้ก็คือ **Cerebral Toxoplasmosis**

Cerebral Toxoplasmosis

เป็น opportunistic infection ที่เกิดจากเชื้อ *Toxoplasma gondii* ที่มักพบในผู้ป่วย HIV โดยจะพบลักษณะรอยโรคที่มี coagulative necrosis ตรงกลาง และพบ organism นี้ในชั้นถัดออกมาด้านนอก ในลักษณะทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางภาพรังสีวินิจฉัย

CT scan : จะพบ multiple hypodense areas ที่ตำแหน่งของ basal ganglia และ corticomedullary junction หรือ อาจพบที่ posterior fossa ได้ ซึ่งจะพบ ring หรือ nodular enhancement โดย rim มักบางและเรียบ

MRI : อาจพบ heterogeneous signal intensity ในตัว lesions ทั้งใน T1W, T2W images พบ ring หรือ nodular enhancement แบบ “eccentric target sign” ใน post contrast study และมี vasogenic brain edema รอบๆ lesion ดังในภาพผู้ป่วยรายนี้

อาจต้องวินิจฉัยแยกโรค กับ CNS lymphoma ใน immunocompromised host ที่สามารถให้ลักษณะเป็น ring enhancing lesions ได้ ซึ่งอาจจะประกอบกับผล toxoplasmosis titer หรือ การ follow up study หลังการรักษา ถ้าเป็น toxoplasmosis ตัว lesions และภาวะ brain edema รอบๆ ก็ต้องดีขึ้น แต่ในบางราย อาจไม่ typical ทำให้แยกจากกันยาก ก็อาจต้องอาศัย advanced neuroimaging เช่น MR spectroscopy, PET CT scan มาช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้

บรรณานุกรม

1. Chang L, Cornford ME, Chiang FL et-al. Radiologic-pathologic correlation. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS. AJNR Am J Neuroradiol. 1995;16:1653-63.
2. Kumar GG, Mahadevan A, Guruprasad AS, et-al. Eccentric target sign in cerebral toxoplasmosis: neuropathological correlate to the imaging feature. J Magn Reson Imaging 2010;31:1469-72.

Common Pitfalls in Myasthenia Gravis

สมศักดิ์ เกียมมณี

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Myasthenia Gravis (MG) เป็นโรคของ neuromuscular junction (NMJ) ที่พบบ่อยที่สุด มีความผิดปกติของ neuromuscular junction (NMJ) โดยพบว่า acetylcholine receptor antibody (Ach R-Ab) ทำลาย postjunctional fold และ synaptic cleft ทำให้ Ach ที่หลั่งออกมาจาก pre-synaptic vesicle มี receptor จับที่ post-synaptic ลดลง ผู้ป่วยจึงมีอาการล้า (fatigue) หลังจากออกแรงไปได้ระยะเวลาหนึ่ง และดีขึ้นเมื่อได้พัก อาการจึงเป็นๆ หายๆ ในระหว่างวัน (fluctuation) โรคนี้เกิดจากความผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งพิสูจน์ได้จาก

1. ตรวจพบ Ach R-Ab ในผู้ป่วย MG ประมาณร้อยละ 80
2. เมื่อฉีด Ach R-Ab เข้าไปในสัตว์ทดลอง ทำให้เกิดโรคนี้ได้
3. อาการผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อระดับของ Ach R-Ab ลดต่ำลง

แต่ด้วยระยะเวลาที่นักศึกษาแพทย์เรียนในช่วงที่ผ่านภาควิชาอายุรศาสตร์เพียง 12 สัปดาห์ ซึ่งจัดการเรียนการสอนโรคทางระบบประสาทเพียง 3 เรื่องหลักคือ อาการชัก อาการปวดศีรษะ และอาการอ่อนแรง โดยโรค MG อยู่ในส่วนหนึ่งของ

การสอนเรื่องอาการอ่อนแรง และมีโอกาสให้การรักษาผู้ป่วย MG ที่เป็นผู้ป่วยในอีกครั้งช่วงเป็น extern ซึ่งก็มีนักศึกษาแพทย์ส่วนน้อยเท่านั้นที่มีโอกาสได้ดูแลผู้ป่วย MG ดังนั้นนักศึกษาแพทย์จึงมีความรู้และประสบการณ์โรค MG น้อยมาก เมื่อจบเป็นแพทย์ปฏิบัติงานจริงพบผู้ป่วย MG จึงไม่สามารถให้การวินิจฉัย และรักษาได้ถูกต้อง อาจส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม

การเรียบเรียงบทความนี้ได้จากประสบการณ์จริงเกือบทั้งหมด อาจไม่มีเอกสารอ้างอิง วัตถุประสงค์ของบทความนี้ต้องการนำเสนอข้อผิดพลาดที่พบบ่อยในการดูแลผู้ป่วย MG และวิธีการแก้ไข เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความผิดพลาดซ้ำอีก โดยแบ่งความผิดพลาดเป็น การวินิจฉัย การตรวจค้นทางห้องปฏิบัติการ การรักษาและการแนะนำผู้ป่วย

การวินิจฉัย

MG เป็นโรคที่มีลักษณะสำคัญ คือ fatigue และ fluctuation ของกล้ามเนื้อบริเวณ ตา แขนขา รวมทั้งการพูดและกลืนอาหาร ผู้ป่วยจะมีอาการมากขึ้นเมื่อได้ใช้งานหนักที่นั้นๆ ไประยะหนึ่ง และอาการรุนแรงในช่วงเวลาที่ต่างกัน โดยมีอาการมาก

รับต้นฉบับ 5 ธันวาคม 2563, ปรับปรุงต้นฉบับ 12 ธันวาคม 2563, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 13 ธันวาคม 2563

ช่วงบ่ายๆ บางครั้งผู้ป่วยมาพบแพทย์ช่วงที่ไม่มีอาการ แพทย์ก็ตรวจไม่พบความผิดปกติ จึงไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ และอาจวินิจฉัยผิดพลาดว่าเป็น anxiety เป็นต้น ดังนั้นแพทย์ต้องคิดถึงโรค MG ไว้เสมอ กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติที่มีลักษณะ fatigue และ fluctuation ถ้าการตรวจร่างกายปกติ ก็ต้องทำ bed side test เช่น entranced ptosis, ice test

กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเฉพาะ ptosis แพทย์อาจสับสนกับภาวะที่กล้ามเนื้อเปลือกตา orbicularis occuli ทำงานมากกว่าปกติในผู้ป่วย blepharospasm เนื่องจากผู้ป่วยจะมีอาการคล้ายกัน คือ ลืมตาลำบากหรือลืมตาไม่ขึ้น ดังนั้นแพทย์ต้องแยกให้ได้ว่าอาการลืมตาไม่ขึ้นนั้นเป็น ptosis หรือ blepharospasm

กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการกลืนอาหารลำบาก อาจสับสนกับโรคกระเพาะอาหาร แพทย์จึงส่งตรวจเพิ่มเติมไม่ถูกต้อง และอาจก่อให้เกิดอันตรายได้ เช่น ส่งตรวจกลืนแป้ง barium swallowing ในผู้ป่วย MG ผู้ป่วย MG จะมีปัญหาการกลืนของเหลวลำบากกว่าของแข็ง และสำคัญได้ง่ายจึงสำคัญ barium ก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิต อาการกลืนลำบากนั้นแพทย์ควรต้องซักประวัติให้ได้ว่ามีการกลืนสำคัญหรือไม่ ของแข็งหรือของเหลวกลืนยากกว่ากัน มีอาการหนังตาตกมองเห็นภาพซ้อนหรือไม่ ถ้ามีควรก็ควรคิดถึง MG มากกว่า ก็ไม่ควรส่งตรวจ barium swallowing

วินิจฉัยแยกโรค

โดยทั่วไปแล้วถ้าแพทย์ซักประวัติอย่างละเอียดในผู้ป่วย MG จะได้ลักษณะจำเพาะ คือมี

fatigue และ fluctuation ของอาการข้างต้นก็สามารถให้การวินิจฉัยได้โดยแทบจะไม่มีโรคอื่น ๆ ที่มีลักษณะดังกล่าว โรคที่มีลักษณะทางคลินิกใกล้เคียงกับ MG ได้แก่

1. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) เป็นโรคที่มีความผิดปกติบริเวณ NMJ เช่นเดียวกับ MG แต่เป็นความผิดปกติบริเวณ pre-synaptic ส่วนใหญ่จะพบร่วมกับโรคมะเร็ง เช่น มะเร็งปอด มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแขนขาส่วนต้น และมักพบร่วมกับอาการปากแห้ง คอแห้ง ความรู้สึกทางเพศลดลง ตรวจพบลักษณะเด่น คือ รีเฟล็กซ์ลดลง และเมื่อให้ผู้ป่วยออกแรง แล้วตรวจรีเฟล็กซ์ใหม่จะพบรีเฟล็กซ์ไวขึ้น (post-tetanic contraction)

2. Periodic paralysis เช่น hypokalemic periodic paralysis (HPP) ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงเป็นๆ หายๆ เช่นกัน แต่ลักษณะการอ่อนแรงที่เป็นๆ หายๆ นั้นมีความแตกต่างกัน คือ ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของแขนขาหลังจากตื่นนอน โดยวันก่อนหน้านี้ผู้ป่วยอาจทำงานหนักหรือรับประทานอาหารมื้อใหญ่ หรืองานเลี้ยง อาการอ่อนแรงจะค่อยๆ ดีขึ้นภายในเวลา 1-2 วัน ซึ่งแตกต่างจาก MG พักสักครู่อาการอ่อนแรงก็ดีขึ้น นอกจากนี้ ผู้ป่วย HPP จะไม่มีอาการทางตาและกลืนอาหารลำบาก ตรวจพบรีเฟล็กซ์ลดลงได้

3. Multiple sclerosis (MS) ผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนแรงและมองเห็นภาพซ้อนได้ เพราะมีรอยโรคในสมองไขสันหลัง และบริเวณก้านสมอง ซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการกลอกตาผิดปกติและแขนขาอ่อนแรงได้ แต่ลักษณะที่ตรวจพบจะเป็นแบบ

upper motor neuron แตกต่างจาก MG ซึ่งเป็นโรคของ lower motor neuron และ MS มักตรวจพบความผิดปกติของ optic nerve ร่วมด้วย

4. Inflammatory myopathy ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของต้นแขน ต้นขาเหมือนกัน อาจพบการกลืนอาหารลำบาก แต่ไม่พบอาการหนังตาตกหรือกลอกตาไม่ได้ และจะมีอาการปวดกล้ามเนื้อร่วมด้วย

5. Hyperthyroidism ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของต้นแขน ขา กล้ามเนื้อลีบ ไม่มีอาการหนังตาตก แต่จะมีตาโปน (exophthalmos) ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการของ sympathetic over activity ซึ่งทำให้วินิจฉัยได้ยาก ลักษณะทางคลินิกที่ช่วยได้ คือ ตรวจพบรีเฟล็กซ์ไว กล้ามเนื้อลีบ และอาการเป็นก้อนข้างเร็ว ในผู้ป่วยบางรายอาจพบทั้งภาวะธัยรอยด์เป็นพิษและ MG ร่วมกันได้ถึงร้อยละ 18

6. Botulism ผู้ป่วยมีอาการแขนขาอ่อนแรง กลอกตาไม่ได้ และมีประวัติเป็นอย่างรวดเร็ว หลังจากรับประทานอาหารกระป๋อง

7. Blepharospasm มีลักษณะคล้ายกับผู้ป่วย ocular MG แต่เมื่อพิจารณาโดยละเอียด จะพบว่าผู้ป่วย ocular MG ที่มีอาการลืมตาไม่ขึ้นนั้นจะพบอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ levator palpebrae หรือ orbicularis oculi จึงตรวจพบการอ่อนแรงของการลืมตาและหลับตา ซึ่งต่างจาก blepharospasm ผู้ป่วยลืมตาไม่ขึ้นเพราะมีการเกร็งกระตุกของกล้ามเนื้อ orbicularis oculi รวมทั้งกล้ามเนื้อ frontalis บริเวณหน้าผากด้วย จึงตรวจไม่พบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อการหลับตา

8. Guillain-Barre' syndrome (GBS) ผู้ป่วยมีลักษณะอ่อนแรงแขนขาส่วนต้น อ่อนแรงของกล้ามเนื้อใบหน้าคล้ายกับผู้ป่วย MG แต่สิ่งที่ต่างกัน คือ ผู้ป่วย GBS มีลักษณะการดำเนินโรคแบบรวดเร็ว มีอาการชาปลายมือ ปลายเท้า ร่วมด้วยและตรวจพบรีเฟล็กซ์ลดลง ซึ่งผู้ป่วย MG ตรวจรีเฟล็กซ์ปกติ ผู้ป่วย Miller Fisher syndrome จะมีอาการกลอกตาไม่ได้ (ophthalmoparesis) ร่วมกับ ataxia และรีเฟล็กซ์ลดลง รูม่านตาไม่ตอบสนองต่อแสง ซึ่งแตกต่างจาก MG รูม่านตาจะตอบสนองต่อแสงปกติ ไม่พบ ataxia และรีเฟล็กซ์ปกติ

การวินิจฉัย

การให้การวินิจฉัยโรค MG ทำได้ไม่ยากในผู้ป่วยส่วนใหญ่เพราะมีลักษณะจำเพาะทางคลินิกที่กล่าวมาแล้วข้างต้น การตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนและในรายที่อาการไม่ชัดเจน ได้แก่

1. การตรวจ fatigability ได้แก่ การให้ผู้ป่วยได้ทำกิจกรรมต่อเนื่องที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงได้ เช่น การมองขึ้นนาน 1 นาที แล้วตรวจว่าผู้ป่วยมี ptosis เพิ่มขึ้นหรือไม่ โดยวัดความกว้างของ palpable fissure ที่ตาทั้ง 2 ข้าง การให้ผู้ป่วยเดินขึ้นบันได หรือลูก-นั่ง สลับกันเป็นระยะเวลาหนึ่ง ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงขึ้นอย่างชัดเจน และอาการอ่อนแรงดีขึ้นเมื่อพักสักครู่ การให้ผู้ป่วยพูดหรืออ่านออกเสียงดังๆ ผู้ป่วยจะมีอาการเสียงแหบหรือหายไปเมื่อพักแล้วดีขึ้น

2. Ice test โดยการนำน้ำแข็งห่อใส่วัสดุ เช่น นิ้วของถุงมือยาง แล้วนำไปวางที่เปลือกตาของผู้ป่วยนาน 2 นาที ประเมินอาการ ptosis ว่าดีขึ้นหรือไม่ ผู้ป่วย MG จะให้ผลบวก

3. Prostigmin test โดยการฉีด prostigmin ขนาด 1-1.5 มก. ฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อแล้วประเมินที่ 15, 20, 25 และ 30 นาทีโดยประเมินอาการ ptosis อาการอ่อนแรงหรือเสียงแหบให้ผลบวกประมาณร้อยละ 90 คือ ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน ผู้ป่วยอาจเกิดอาการปวดท้องอย่างรุนแรงหรือหัวใจเต้นช้าลงจากฤทธิ์ของยาวิธีแก้ไขคือ ฉีดยา atropine 0.6 มก. ทางหลอดเลือดดำซึ่งแพทย์บางท่านแนะนำให้ฉีดยา atropine ก่อนที่จะทำการทดสอบ

4. Electromyography การตรวจ repetitive nerve stimulation (RNS) ที่ 3 Hz จะพบการลดลงของ amplitude ของ motor unit action potential มากกว่าร้อยละ 10 และการตรวจ single fiber electromyogram (SFEMG)

5. Acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab) ตรวจพบร้อยละ 45-65 ในผู้ป่วย ocular MG และร้อยละ 85-90 ในผู้ป่วย generalized MG ผู้ป่วยที่เหลื้ออาจตรวจพบ muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) โดยทั่วไปจะไม่ได้ส่งตรวจ AChR-Ab และ MuSK ยกเว้นในกรณีที่การตรวจข้างต้นในข้อ 1-4 ให้ผลลบ และต้องการยืนยันการวินิจฉัยให้แน่นอน

6. การส่งตรวจเพื่อหาโรคหรือภาวะที่อาจพบร่วมกับผู้ป่วย MG ได้แก่ thyroid function test, antinuclear antibody (ANA), rheumatoid factor (RF) เอกซเรย์ปอดและ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด เนื่องจากโรค MG พบร่วมกับภาวะธัยรอยด์เป็นพิษได้ประมาณ

ร้อยละ 18 โรค SLE, rheumatoid arthritis, thymic hyperplasia และ thymoma

7. การส่งตรวจเพื่อเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยในการใช้ยา steroid หรือยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ CBC, stool occult blood และ liver function test (LFT) เป็นต้น

การตรวจค้นทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วย MG ประกอบด้วยการตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ได้การวินิจฉัยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อจากแผนการรักษา

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยเช่นการตรวจ prostigmine test, RNS เป็นการตรวจเพื่อยืนยันว่าเป็นโรคของ neuromuscular junction หรือไม่ การตรวจ RNS ในผู้ป่วย MG มีลักษณะ decremental respond ซึ่งการตรวจจะต้องหยุดยา mestinon อย่างน้อย 6-12 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามผลการตรวจก็มีข้อจำกัดด้านความไวและความจำเพาะ ดังนั้นการที่ RNS ให้ผลลบ ก็ไม่สามารถสรุปว่าผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรค MG ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับ MG แต่ผลการตรวจเบื้องต้นรวมทั้ง RNS ให้ผลลบ อาจมีความจำเป็นต้องตรวจ Ach receptor antibody เพื่อยืนยันว่าเป็น MG หรือไม่ อย่างไรก็ตามผู้ป่วย MG ก็ตรวจพบ Ach receptor antibody ร้อยละ 70 เท่านั้น ถ้าตรวจพบก็สรุปได้ว่าเป็น MG แต่ถ้าผลตรวจเป็นลบก็อาจเป็นกลุ่ม seronegative MG

การส่งตรวจ barium swallowing ในผู้ป่วยที่มีการกลืนลำบาก มีโอกาสสำคัญ barium เกิดภาวะแทรกซ้อน aspiration pneumonia

การตรวจ CT - chest ถ้าไม่พบ thymoma ไม่ได้หมายความว่าไม่ต้องรักษาโดยการผ่าตัด thymectomy เพราะการผ่าตัด thymectomy นั้นมีข้อบ่งชี้ กรณีที่เป็น generalized MG ถึงแม้จะไม่มี thymoma ก็ตาม

ผู้ป่วย MG ทุกรายควรตรวจ thyroid function test เพราะเป็นภาวะที่พบร่วมกันได้เกือบร้อยละ 20 ถ้าพบต้องให้การรักษาทั้ง 2 โรคร่วมกัน

การรักษา

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วย MG คือ การที่ผู้ป่วยหายจากอาการโดยไม่ต้องรับประทานยา ซึ่งมีกลไกในการรักษา 2 ประการคือ

1. เพิ่มการทำงานของ neuromuscular transmission
 2. ลดผลของ autoimmunity ต่อโรค
- การรักษาจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มซึ่งมีแนวทางการรักษาแตกต่างกัน

1. Ocular MG ควรเริ่มต้นด้วยยา acetylcholinesterase inhibitors เช่น pyridostigmine (mestinon) ขนาดเม็ดละ 60 มก. ครึ่งถึง 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร แล้วดูการตอบสนองว่าอาการหนังตาตก ลืมตาลำบาก ดีขึ้นมากน้อยเพียงใด มีผลแทรกซ้อนจากยาหรือไม่ ผลแทรกซ้อนที่พบบ่อย คือ ปวดท้อง คลื่นไส้ ท้องเสีย น้ำลายมาก ถ้าอาการยังไม่ดีขึ้นควรเพิ่มยา prednisolone ขนาดประมาณ 15-30 มก. ต่อวัน และร่วมกับการปรับขนาดยา mestinon ตามอาการ ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะใช้ยาขนาดไม่สูงประมาณ 180-240 มก. ต่อวัน (3-4 เม็ดต่อวัน)

การผ่าตัด thymectomy ในผู้ป่วย ocular MG ไม่นิยมปฏิบัติเพราะผลการรักษาอาจไม่ได้ผลดีและไม่มีความจำเป็น ส่วนใหญ่จะตอบสนองดีต่อยา mestinon และ prednisolone เมื่ออาการดีขึ้นจนเป็นปกติระยะเวลาหนึ่งประมาณ 3-6 เดือนค่อยๆ ลดยา prednisolone ลงอย่างช้าๆ ประมาณ 5 มก. ทุกๆ เดือนจนหยุดยาพร้อมกับ mestinon การลดผลแทรกซ้อนของยา prednisolone โดยการให้ยาวันเว้นวันในผู้ป่วย MG ให้ผลดีเช่นเดียวกัน แต่ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้ยา prednisolone อาจมีอาการของโรค MG ได้ ในกรณีดังกล่าวอาจต้องให้ยา prednisolone 5 มก. 1 เม็ดในวันดังกล่าว ผู้ป่วยบางรายอาจมีการดำเนินโรคเป็น generalized MG โดยมักเกิดขึ้นในปีแรก ก็จะต้องให้การรักษาแบบ generalized MG ต่อไป

2. Generalized MG การรักษาประกอบด้วยยา mestinon ยากดภูมิคุ้มกันและการผ่าตัด thymectomy มีแนวทางการปฏิบัติดังนี้

- 2.1 ผู้ป่วยทุกคนต้องได้รับยา mestinon ขนาดเริ่มต้น 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหารแล้วประเมินผลการตอบสนองว่าดีหรือไม่โดยการประเมินช่วงยาออกฤทธิ์สูงสุดช่วงชั่วโมงที่ 1 และ 2 หลังรับประทานยาและประเมินช่วงก่อนรับประทานยาเม็ดต่อไป เพื่อที่จะได้ทราบว่าขนาดของยาและความถี่ของการรับประทานยาเหมาะสมหรือไม่ตามลำดับ สิ่งที่จะประเมิน คือ อาการของผู้ป่วย เช่น อาการลืมตาลำบาก อาการอ่อนแรง พุดแล้วเสียงแหบ ควรปรับขนาดยาและความถี่ทุก 2-4 สัปดาห์ ขนาดยาส่วนใหญ่ประมาณ 6-8 เม็ดต่อวัน ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 16 เม็ดต่อวัน

2.2 การผ่าตัด thymectomy ผู้ป่วย generalized MG ที่มีอายุน้อยกว่า 45 ปีทุกราย ควรแนะนำให้ผ่าตัด thymectomy ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยได้ผลดี ประมาณร้อยละ 40 สามารถหยุดยา mestinon หลังผ่าตัดได้ ร้อยละ 50 ลดยา mestinon ลงได้ เพียงร้อยละ 10 เท่านั้นที่ไม่ได้ผล ช่วงเวลาที่ผ่าตัดควรทำในช่วงแรกของการรักษา

2.3 การให้ยากดภูมิคุ้มกัน ที่ใช้บ่อย ได้แก่ prednisolone และ azathioprine (immuran) การให้ยาดังกล่าวมีข้อบ่งชี้ในกรณี

2.3.1 การผ่าตัด thymectomy แล้วไม่ได้ผล ระยะเวลาที่ประเมินว่าการผ่าตัดไม่ได้ผลคือประมาณ 1 ปี หลังผ่าตัด ไม่สามารถลดยา mestinon ลงได้หรืออาการไม่ดีขึ้น ยาที่ใช้ได้ผลทั้ง prednisolone และ azathioprine

2.3.2 ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด โดยใช้ร่วมกับยา mestinon ยาที่ใช้ได้ผลคือ prednisolone และ azathioprine

2.3.3 ผู้ป่วยที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวจากการดำเนินโรคที่รุนแรง ยาที่ใช้ได้ผลคือ dexamethazone และ prednisolone

การใช้ยา prednisolone มีข้อแนะนำดังนี้

1. การเริ่มให้ในผู้ป่วย generalized MG ควรเริ่มขนาด 5 มก. ต่อวัน และปรับครั้งละ 5 มก. ทุก 4-7 วัน จนกระทั่งอาการเป็นที่พอใจหรือขนาดยาถึง 1-1.5 มก./ก./วัน ถ้าให้ยาขนาดสูงตั้งแต่ต้นผู้ป่วยอาจแย่ลงได้ในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก เมื่อขนาดยา prednisolone ได้ตามที่ต้องการให้คงขนาดนี้ไว้ 2 เดือน โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมี

อาการดีขึ้นหลังได้ยาประมาณ 1-2 เดือน หลังจากนั้นเปลี่ยนวิธีให้เป็นแบบวันเว้นวัน และเมื่ออาการดีแล้วค่อยๆ ลดขนาดยา prednisolone ลง 5 มก. ต่อวัน ทุกเดือนจนหยุดยา แต่ผู้ป่วยบางรายต้องได้ยาขนาดต่ำๆ ไว้ตลอด ถาลดยาเร็วผู้ป่วยอาจมีอาการกลับเป็นซ้ำได้

2. การใช้ยา steroid กรณีผู้ป่วยมีอาการหายใจล้มเหลว สามารถให้ยา dexamethazone ฉีดทางหลอดเลือดดำขนาด 4-5 มก. ทุก 6 ชั่วโมง และเมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้น จึงเปลี่ยนเป็น prednisolone ขนาด 60 มก. ต่อวัน การให้ยาขนาดสูงในกรณีนี้ไม่ต้องกลัวอาการผู้ป่วยจะทรุดลง เนื่องจากผู้ป่วยได้ใส่ท่อหายใจและเครื่องช่วยหายใจแล้ว

3. ควรเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนจากยา steroid เช่น ระดับน้ำตาลในเลือดสูง เลือดออกในกระเพาะอาหาร การติดเชื้อ strongyloid และเชื้ออื่นๆ รวมทั้ง steroid myopathy กระดูกพรุน ความดันโลหิตสูง

การใช้ยา azathioprine มีข้อแนะนำดังนี้

1. พิจารณาตามข้อบ่งชี้ข้างต้นอย่างเคร่งครัด โดยส่วนใหญ่มีวัตถุประสงค์เพื่อลดผลแทรกซ้อนของ steroid โดยการลดขนาดยา steroid ลง

2. การให้ยาควรค่อยๆ เริ่มขนาด 50 มก. ต่อวัน (1 เม็ดวันละครั้ง) และปรับเพิ่มขึ้นเป็น 100 มก. และ 150 มก. ตามลำดับ ทุกๆ 2-4 สัปดาห์

3. การประเมินผลของยา azathioprine ต้องรอระยะเวลานานประมาณ 6-12 เดือน จึงไม่ควรใช้ควบคุมโรคในระยะแรก

4. ควรเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนของยา azathioprine ซึ่งพบบ่อย ได้แก่ การกดไขกระดูก ก่อให้เกิด neutropenia และ LFT ผิดปกติจากการทำลายเซลล์ตับ จึงควรตรวจ CBC และ LFT เป็นระยะๆ โดยเฉพาะช่วงแรก ผลแทรกซ้อนที่อาจพบได้เมื่อเริ่มให้ยา คือ การแพ้ยา

ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ที่ใช้ได้ผล เช่น cyclosporine, cyclophosphamide, methotrexate และ mycophenolate mofetil ข้อที่ควรทราบเกี่ยวกับการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน คือ ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์

2.4 การรักษาด้วย plasmapheresis โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อขจัด Ach R-Ab ออกจากร่างกาย ข้อบ่งชี้เมื่อผู้ป่วยเกิด myasthenic crisis

2.5 การรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIg) วัตถุประสงค์และข้อบ่งชี้ เช่นเดียวกับ plasmapheresis ซึ่งสะดวก และได้ผลดีกว่า ข้อเสีย คือ ค่าใช้จ่ายสูงประมาณ 160,000-200,000 บาท

3. Myasthenic crisis คือ ภาวะที่ผู้ป่วย MG มีภาวะหายใจล้มเหลว ซึ่งเกิดจากโรคที่รุนแรง และส่วนใหญ่มีสิ่งกระตุ้น คือ การติดเชื้อ โดยเฉพาะการติดเชื้อที่ปอด ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อการกลืน กระบังลมและกล้ามเนื้อทรวงอกที่ทำหน้าที่การหายใจทำให้ผู้ป่วยหายใจตื้นเร็ว เหนื่อยมากเนื่องจากไอไม่ออก และต่อมาหายใจไม่เพียงพอ เกิดการหายใจล้มเหลวต้องใส่ท่อหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ ซึ่งภาวะ myasthenic crisis คล้ายคลึงกับภาวะ cholinergic crisis ซึ่งเกิดจากได้ยา mestinon

มากเกินไป ซึ่งอาการต่างๆ ใกล้เคียงกันมาก มีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกัน คือ ผู้ป่วย cholinergic crisis ต้องมีประวัติการใช้ยา mestinon ชัดเจน ขนาดสูง รับประทานเล็ก มีอาการกล้ามเนื้อเต้นกระตุก (fasciculation) ท้องเสีย ส่วนอาการเสมหะ น้ำลายมากไม่สามารถใช้แยก 2 ภาวะดังกล่าวได้ การรักษา คือ การใส่ท่อช่วยหายใจ เครื่องช่วยหายใจและถ้าไม่แน่ใจในการแยก 2 ภาวะดังกล่าวให้หยุดยา mestinon ไว้ก่อน เพราะอย่างไรก็ตามผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ ที่สำคัญ คือ ต้องหาปัจจัยกระตุ้น และรีบให้การรักษาปัจจัยกระตุ้น การรักษาอื่นๆ ถ้าอยู่ในโรงพยาบาลที่สามารถให้ยา IVIg หรือ plasmapheresis ได้ ก็เป็นการรักษาที่ได้ประโยชน์

4. ผู้ป่วย MG ในบางสถานการณ์เช่นยาที่ควรระวังในการใช้เพราะอาจก่อให้เกิดอาการที่แยกลงเมื่อได้รับยาดังกล่าว รายละเอียดดังตารางที่ 1 อีกภาวะหนึ่งที่พบในผู้ป่วย MG คือ การตั้งครรภ์ พบว่าผู้ป่วย MG สามารถตั้งครรภ์ได้ถ้าไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เมื่อตั้งครรภ์ผู้ป่วยอาจมีอาการดีขึ้น เลวลงหรือคงเดิมก็ได้ ยาที่ผู้ป่วยได้รับ คือ mestinon อาจส่งผลกระตุ้นให้มดลูกมีการบีบตัวและอาจคลอดก่อนกำหนดได้ ส่วน prednisolone สามารถให้ได้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ การคลอดนั้นสามารถทำได้ตามปกติและให้นมบุตรได้ ทารกที่คลอดออกมาบางรายอาจเกิดอาการอ่อนแรงชั่วคราวไม่เกิน 2 สัปดาห์ (transient neonatal myasthenia) ดังนั้นควรต้องมีการวางแผนในการดูแลเด็กที่คลอดออกมาด้วย

ตารางที่ 1 แสดงยาที่มีผลทำให้ผู้ป่วย MG มีอาการทรุดลง

Anti-infective Agents	Cardiovascular Agents	Other Agents
Aminoglycosides	Acebutolol hydrochloride	Chloroquine
Ampicillin	Oxprenolol hydrochloride	Corticosteroids
Ciprofloxacin	Practolol	d-penicillamine
Erythromycin	Procainamide hydrochloride	Interferon α (INF- α)
Imipenem	Propafenone hydrochloride	Mydriatics
Kanamycin	Propranolol hydrochloride	Phenytoin sodium
	Quinidine	Trihexyphenidyl hydrochloride
	Timolol maleate	
	Verapamil hydrochloride	Trimethadione

แนวทางการรักษาผู้ป่วย MG แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. Ocular MG 2. Generalized MG และ 3. Myasthenia crisis

1. การรักษาผู้ป่วย ocular MG มักต้องได้ยา mestinon 1-3 เม็ดร่วมกับ prednisolone 15 มก/วัน ข้อผิดพลาดที่พบ คือ การใช้ mestinon ขนาดสูงโดยไม่ได้ให้ร่วมกับ prednisolone หรือการให้ prednisolone ขนาดสูงเกิน จนเกิดภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษาเลย ก็อาจหยุดยาเพราะถ้าให้ยาก็ไม่ได้ประโยชน์ แต่มีผลแทรกซ้อนจากการรักษา

2. การรักษา generalized MG กรณีความรุนแรงระดับ Osserman grade IIa มักจะตอบสนองดีต่อ mestinon ไม่ค่อยจำเป็นต้องให้ steroid หรือ immunosuppressive drug และ ไม่จำเป็นต้องทำ thymectomy ทุก ราย ให้พิจารณาเป็นรายๆ เช่น ต้องใช้ยา mestinon ขนาดสูง และตอบสนองไม่ค่อยดีการให้ยา

immunosuppressive drug ควรพิจารณาหลังจากผ่าตัด thymectomy แล้ว 1 ปี แต่อาการไม่ดีขึ้น ไม่สามารถลดขนาดยา mestinon ลงได้

การแยกระหว่าง myasthenia crisis กับ cholinergic crisis คือ การหยุดยา mestinon และ on respirator ถ้าเป็น cholinergic crisis อาการก็จะดีขึ้น ไม่แนะนำให้ฉีด prostigmin แล้วประเมินว่าดีขึ้นหรือไม่ ถ้าดีขึ้นวินิจฉัยเป็น myasthenia crisis เพราะการทดสอบอาจให้ผลลบได้บ่อยใน myasthenia crisis ที่รุนแรง จึงทำให้แปลผลผิดได้ ผู้ป่วยที่เป็น myasthenia crisis ส่วนใหญ่จะมีภาวะติดเชื้อเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญ ได้แก่ pneumonia ช่วงแรกของการรักษา นั้น คือ การให้ antibiotic และคงขนาดยา mestinon เท่าเดิมไว้ก่อน ถึงแม้อาการจะยังไม่ดีขึ้น ไม่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา mestinon ให้รักษาภาวะ pneumonia ให้ดีขึ้น เมื่อ pneumonia ดีแล้ว แต่ยังไม่สามารถ wean respirator ได้ จึงค่อยปรับยา mestinon หรือร่วมกับการให้ยา steroid หรือ IVIg หรือ plasmapheresis

การแนะนำ

การแนะนำโรคลักษณะการดำเนินโรค และการรักษาเป็นสิ่งที่สำคัญข้อผิดพลาดที่พบบ่อยคือการแนะนำวิธีการรักษาด้วย thymectomy เพราะผู้ป่วยจะเข้าใจว่าเมื่อผ่าตัดจะหายขาด ซึ่งจริงๆ แล้วการตอบสนองต่อการทำ thymectomy ร้อยละ 50 ตอบสนองดีหยุดยา mestinon ได้ ร้อยละ 25-30 สามารถลดยาลงได้ ร้อยละ 10-20 ไม่ตอบสนองต่อการผ่าตัด

ผู้ป่วย MG อาจมีอาการรุนแรงมากขึ้นช่วงมีรอบเดือน หรือมีปัจจัยกระตุ้นผู้ป่วยสามารถปรับเพิ่มยา mestinon ได้ตามอาการ ก็จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น แต่ต้องบอกด้วยว่าขนาดยาแค่ไหนที่อาจก่อให้เกิดอันตราย เช่น ถ้าเพิ่มขนาดแล้วมีอาการปวดท้อง ถ่ายเหลว มีกล้ามเนื้อกระตุก ก็ไม่ควรเพิ่มยาอีก

สรุป

แพทย์ควรต้องคิดถึงโรค MG ในผู้ป่วยที่มีอาการ ptosis, dysphagia หรือ motor weakness ที่มีลักษณะ fatigue และ fluctuation ของอาการ การวินิจฉัยสามารถทำได้ง่ายโดยการทำ bedside เช่น enhanced ptosis, ice test หรือ fatigue ability test ไม่ควรทำ barium swallowing ในผู้ป่วยที่มี dysphagia ร่วมกับอาการสาหัส

เอกสารอ้างอิง

1. สมศักดิ์ เทียมเก่า, ศิริพร เทียมเก่า, วีรจิตต์ โชติมงคล, สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ. ความชุกและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย myasthenia gravis อย่างเดียว และ myasthenia gravis ที่มี hyperthyroidism. Srinagarind Med J 1994;9:8-13.
2. Ciafaloni E, Massey JM. The management of myasthenia gravis in pregnancy. Semin Neurol 2004;24:95-100.
3. Dillon FX. Anesthesia issues in the perioperative management of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004;24:83-94.
4. Hughes BW, Moro De Casillas ML, Kaminski HJ. Pathophysiology of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004; 24:21-30.
5. Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004; 24:49-62.
6. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. Semin Neurol 2004;24:75-81.
7. Kothari MJ. Myasthenia gravis. JAOA 2004;104:377-84.
8. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004; 24:17-20.
9. Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: diagnosis. Semin Neurol 2004;24:31-9.
10. Saperstein DS, Barohn RJ. Management of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004;24:41-8.

วารสารประสาทวิทยาศาสตร์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

คำแนะนำสำหรับผู้เขียน

วารสารประสาทวิทยาศาสตร์เป็นวารสารที่จัดทำขึ้น เพื่อเผยแพร่ความรู้โรคทางระบบประสาท และความรู้ทางประสาทวิทยาศาสตร์ในทุกสาขาที่เกี่ยวข้อง เช่น การเรียนรู้ พฤติกรรม สารสนเทศ ความปวด จิตเวชศาสตร์ และอื่นๆ ต่อสมาชิกสมาคมฯ แพทย์สาขาวิชาที่เกี่ยวข้อง นักวิทยาศาสตร์ ผู้สนใจด้านประสาทวิทยาศาสตร์ เป็นสื่อกลางระหว่างสมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ เผยแพร่ผลงานทาง วิชาการและผลงานวิจัยของสมาชิกสมาคมฯ นักศึกษาสาขาประสาทวิทยาศาสตร์ และเพื่อพัฒนาองค์ความรู้ ใหม่ ส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง โดยกองบรรณาธิการสงวนสิทธิ์ในการตรวจทางแก้ไขต้นฉบับและพิจารณา ตีพิมพ์ตามความเหมาะสมบทความทุกประเภท จะได้รับการพิจารณาถึงความถูกต้อง ความน่าเชื่อถือ ความน่าสนใจ ตลอดจนความเหมาะสมของเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิจากในหรือนอกกองบรรณาธิการ วารสารมีหลักเกณฑ์และคำแนะนำทั่วไป ดังต่อไปนี้

1. ประเภทของบทความ บทความที่จะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารอาจเป็นบทความประเภทใด ประเภทหนึ่งดังต่อไปนี้

1.1. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทความสั้น ๆ ที่บรรณาธิการและผู้ทรงคุณวุฒิที่ กองบรรณาธิการเห็นสมควร เขียนแสดงความคิดเห็นในแง่มุมต่าง ๆ เกี่ยวกับบทความในวารสารหรือ เรื่องที่บุคคลนั้นเชี่ยวชาญ

1.2 บทความทั่วไป (General article) เป็นบทความวิชาการด้านประสาทวิทยาศาสตร์ และ สาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง ไม่เน้นวิชาการเรื่องใดเรื่องหนึ่งเป็นการเฉพาะที่คนทั่วไปสามารถอ่านเข้าใจได้

1.3 บทความปริทัศน์ (Review article) เป็นบทความที่เขียนจากการรวบรวมความรู้ในเรื่อง ใดเรื่องหนึ่งทางประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง ที่ผู้เขียนได้จากการอ่านและวิเคราะห์ จากวารสารต่าง ๆ ควรเป็นบทความที่รวบรวมความรู้ใหม่ ๆ ที่น่าสนใจที่ผู้อ่านสามารถนำไปประยุกต์ได้ โดยอาจมีบทสรุปหรือข้อคิดเห็นของผู้เขียนด้วยก็ได้ บทความประเภทนี้ประกอบด้วยบทคัดย่อภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมคำรหัส “key word” บทนำ เนื้อเรื่อง และเอกสารอ้างอิง

1.4 นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article) เป็นเรื่องราวงานผลการศึกษาวิจัยทางประสาท วิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้องของผู้เขียนเองประกอบด้วยบทคัดย่อ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา และเอกสารอ้างอิง

1.5 ย่อบทความ (Abstract) เป็นเรื่องย่อของบทความที่น่าสนใจทางประสาทวิทยาศาสตร์และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

1.6 วิทยาการก้าวหน้า (Progress news) เป็นบทความสั้น ๆ ที่น่าสนใจแสดงถึงความรู้ความก้าวหน้าทางวิชาการด้านประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

1.7 จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to the editor) อาจเป็นข้อคิดเห็นเกี่ยวกับบทความที่ตีพิมพ์ไปแล้วในวารสารและกองบรรณาธิการได้พิจารณาเห็นว่าจะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่านท่านอื่น หรืออาจเป็นผลการศึกษาค้นพบความรู้ใหม่ ๆ ที่สั้นและสมบูรณ์ในตัว

1.8 บทความอื่น ๆ ที่กองบรรณาธิการเห็นสมควรเผยแพร่

2. การเตรียมต้นฉบับ

2.1 ให้พิมพ์ต้นฉบับในกระดาษขาวขนาด A 4 (8.5 x 11 นิ้ว) โดยพิมพ์หน้าเดียวเว้นระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่วง (double space) เหลือขอบกระดาษแต่ละด้านไม่น้อยกว่า 1 นิ้ว และใส่เลขหน้ากำกับไว้ทุกหน้า

2.2 หน้าแรกประกอบด้วย ชื่อเรื่อง ชื่อผู้เขียนและสถานที่ทำงานภาษาไทยและภาษาอังกฤษ และระบุชื่อผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อ (corresponding author) ไว้ให้ชัดเจน ชื่อเรื่องควรสั้นและได้ใจความตรงตามเนื้อเรื่อง

2.3 เนื้อเรื่องและการใช้ภาษา เนื้อเรื่องอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยให้ยึดหลักพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถานและควรใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ยกเว้นคำภาษาอังกฤษที่แปลแล้วได้ใจความไม่ชัดเจน

2.4 รูปภาพและตาราง ให้พิมพ์แยกต่างหาก หน้าละ 1 รายการ โดยมีคำอธิบายรูปภาพเขียนแยกไว้ต่างหาก รูปภาพที่ใช้ถ้าเป็นรูปจริงให้ใช้รูปถ่ายขาว-ดำ ขนาด 3" x 5" ถ้าเป็นภาพเขียนให้เขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษมันสีขาว

2.5 นิพนธ์ต้นฉบับให้เรียงลำดับเนื้อหาดังนี้

บทคัดย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษพร้อมคำรหัส (Keg word) ไม่เกิน 5 คำ บทนำ (Introduction) วัสดุและวิธีการ (Material and Methods) ผลการศึกษา (Results) สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา (Conclusion and Discussion) กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement) และเอกสารอ้างอิง (References)

2.6 เอกสารอ้างอิงใช้ตามระบบ Vancouver's International Committee of Medical Journal โดยใส่หมายเลขเรียงลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง (Superscript) โดยบทความที่มีผู้เขียนจำนวน

6 คน หรือน้อยกว่าให้ใส่ชื่อผู้เขียนทุกคน ถ้ามากกว่า 6 คน ให้ใส่ชื่อเฉพาะ 6 คนแรก ตามด้วยอักษร et al ดังตัวอย่าง

วารสารภาษาอังกฤษ

Leelayuwat C, Hollinsworth P, Pummer S, Lertmemongkolchai G, Graeme T, Mullberg J, et al. Antibody reactivity profiles following immunisation with diverse peptides of the PERB11 (MIC) family. Clin Exp Immunol 1996;106:568-76.

วารสารที่มีบรรณาธิการ

Solberg He. Establishment and use of reference values with an introduction to statistical technique. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987:202-12.

3. การส่งต้นฉบับ

ส่งต้นฉบับ 1 ชุด ของบทความทุกประเทศพร้อมไฟล์เอกสารไปที่ อีเมลล์ของผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวรินทร์ พุทธิรักษ์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002 พร้อมระบุรายละเอียดเกี่ยวกับโปรแกรมที่ใช้ และชื่อไฟล์เอกสารของบทความให้ละเอียดและชัดเจน

4. เงื่อนไขในการพิมพ์

4.1 เรื่องที่ส่งมาลงพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอตีพิมพ์ในวารสารอื่น หากเคยนำเสนอในที่ประชุมวิชาการได้ให้ระบุเป็นเชิงอรรถ (foot note) ไว้ในหน้าแรกของบทความ ลิขสิทธิ์ในการพิมพ์เผยแพร่ของบทความที่ได้รับการตีพิมพ์เป็นของวารสาร

4.2 ข้อความหรือข้อคิดเห็นต่าง ๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้น ๆ ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการหรือของวารสาร และไม่ใช้ความเห็นของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

4.3 วารสารจะมอบวารสาร 1 เล่ม ให้กับผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อเป็นอภิธานนาการ



พิมพ์ที่ : โรงพิมพ์คลังงานาวิทยา 232/199 ถ.ศรีจันทร์ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40000
Tel. 0-4346-6444, 0-4346-6860, 0-4346-6861 Fax. 0-4346-6863 E-mail : klungpress@hotmail.com 2562 สัปดาห์ 08