

# ทำไม PM 2.5 ถึงมีผลเสียต่อหลายอวัยวะ

ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย

สาขาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

องค์การอนามัยโลกได้รายงานว่ามีมลพิษทางอากาศอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงด้านสิ่งแวดล้อมที่มีผลกระทบต่อสุขภาพมากที่สุดในโลก<sup>1</sup> จากการประเมินผลของโรคที่เกิดขึ้นในปี ค.ศ. 2016 พบว่า PM 2.5 ในอากาศภายนอกอาคาร เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตอันดับที่ 5 ของโลก ซึ่งก่อให้เกิดการเสียชีวิตประมาณ 4.2 ล้านคน (ร้อยละ 7.6 ของการเสียชีวิตทั่วโลก)<sup>1-3</sup> และมลพิษของอากาศภายในอาคารที่เกิดจากการใช้เชื้อเพลิงสำหรับประกอบอาหารและการทำความร้อน ส่งผลต่อการ

เสียชีวิตประมาณ 3.8 ล้านคนทั่วโลก ซึ่งผลกระทบในกลุ่มประเทศที่มีรายได้ต่ำและปานกลางจะมากกว่ากลุ่มประเทศที่มีรายได้สูง และผลกระทบเกิดมากสุดในประชากรกลุ่มเสี่ยง<sup>4</sup> ได้แก่ เด็ก ผู้สูงอายุ หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรัง เช่น โรคปอด โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคมะเร็ง โรคเบาหวาน และโรคไตเรื้อรัง เป็นต้น และผู้ที่ทำงานหรือออกกำลังกายกลางแจ้งเป็นเวลานาน หรืออยู่ในอาคารที่ไม่ได้ปิดมิดชิด

ผลกระทบของมลพิษทางอากาศต่อสุขภาพ และปัจจัยที่เกี่ยวข้องแสดงในตาราง<sup>5</sup>

| สารมลพิษ                                                   | ปัจจัยที่กำหนดความรุนแรง                                   | เนื้อเยื่อของร่างกายที่ได้รับผลกระทบ                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ก๊าซซัลเฟอร์ไดออกไซด์                                      |                                                            | อันตรายต่อทางเดินหายใจส่วนบนและผิวหนัง                                                                                                                        |
| ก๊าซไนโตรเจนไดออกไซด์                                      | ความสามารถในการละลายน้ำน้อยกว่าก๊าซซัลเฟอร์ไดออกไซด์       | สามารถเข้าไปในส่วนลึกของปอดและทำอันตรายต่อหลอดลมขนาดใหญ่และขนาดเล็ก                                                                                           |
| ก๊าซโอโซน                                                  | ออกไซด์ (ทำให้เกิดการระคายเคือง)                           |                                                                                                                                                               |
| ก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์                                       | ความสามารถในการละลายน้ำสูง                                 | เข้าสู่กระแสเลือดและแย่งออกซิเจนจับกับฮีโมโกลบิน ส่งผลให้เนื้อเยื่อขาดออกซิเจน                                                                                |
| ฝุ่นอนุภาคแขวนลอย (Particulate matter: PM10, PM2.5, PM0.1) | ขนาด, โครงสร้าง และส่วนประกอบ ส่งผลต่อความรุนแรงด้านสุขภาพ | ขนาดใหญ่: มีผลต่อเยื่อบุทางเดินหายใจส่วนบน<br>ขนาดเล็ก: มีผลต่อหลอดลมขนาดเล็กและถุงลมในปอด<br>ขนาดเล็กมาก (ultrafine particles): มีผลต่อเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย |

หมายเหตุ: PM10, PM2.5, PM0.1 หมายถึงอนุภาคแขวนลอยในอากาศที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 10, 2.5 และ 0.1 ไมครอน ตามลำดับ

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า PM 2.5 และสารอื่นๆ ที่ก่อมลพิษทางอากาศ สัมพันธ์กับการเสียชีวิตและการเจ็บป่วยจากโรคหลากหลายอวัยวะ เช่น โรคระบบทางเดินหายใจ โรคสมอง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็ง โรคผิวหนัง โรคเบาหวาน โรคไต ความผิดปกติทางจิตและเซ็กซ์ปัญหา และการเจริญเติบโตผิดปกติของทารกในครรภ์ เป็นต้น<sup>5,6</sup> สารก่อมลพิษสามารถเข้าสู่ร่างกายทางการหายใจ การรับประทาน และการสัมผัสทางผิวหนัง<sup>7,8</sup> ซึ่งปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลเสียต่อหลายอวัยวะของฝุ่นอนุภาคแขวนลอย (PM) ขึ้นกับ ขนาด โครงสร้างและส่วนประกอบ กล่าวคือ ฝุ่นขนาดใหญ่ (coarse particle; PM 2.5-10) จะมีผลเสียต่อเยื่อปอดและทางเดินหายใจส่วนบนทำให้เกิดการระคายเคือง น้ำตาไหลและไอ ส่วนฝุ่นขนาดเล็ก (fine particle; PM 2.5) สามารถเคลื่อนลึกลงไปในทางเดินหายใจส่วนล่างและถุงลมของปอด และฝุ่นขนาดเล็กมาก (ultrafine particles; PM0.1) สามารถผ่านผนังของหลอดเลือดฝอยที่ถุงลม และถูกเม็ดเลือดขาวจับและพาไปตามกระแสเลือดทำให้สามารถสัมผัสทุกเซลล์และอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย เช่น ตับ ไต ดังนั้นขนาดอนุภาคยิ่งเล็กมากจะเกิดความเป็นพิษต่อระบบต่างๆ มากกว่าขนาดที่ใหญ่กว่า นอกจากขนาดอนุภาคที่มีความเป็นกรดสูงจะมีฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น และส่วนประกอบบางชนิดที่อยู่พื้นผิวของอนุภาค PM ที่มาจากการเผาไหม้เชื้อเพลิงหรือถ่านหิน เช่น กลุ่มโลหะหนัก (อาร์เซนิก ตะกั่ว แคดเมียม) หรือสารกลุ่มกรดซัลฟูริก และไฮโดรคาร์บอน (polycyclic aromatic

hydrocarbons; PAH) จะเพิ่มอันตรายต่อร่างกายมากขึ้น นอกจากนี้อนุภาค PM 2.5 สามารถทำปฏิกิริยากับสารที่ก่อภูมิแพ้ในอากาศ จึงส่งเสริมการเกิดโรคหอบหืดในผู้ที่มีความไวต่อสิ่งกระตุ้น<sup>5</sup>

กลไกที่ทำลายอวัยวะต่างๆ ของ PM 2.5 เกิดจากความเป็นพิษของสารที่สัมผัสและทำอันตรายเซลล์และอวัยวะต่างๆ โดยตรง (direct effect) และเกิดจาก PM 2.5 กระตุ้นกระบวนการอักเสบทำให้มีผลต่อทั้งร่างกาย (systemic effect) โดยการอักเสบที่ส่วนใหญ่อยู่ที่ปอดส่งผลให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันเพิ่มปริมาณสารอนุมูลอิสระและตามมาด้วยกระบวนการอักเสบที่มากขึ้นและการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันจึงมีผลต่ออวัยวะที่อยู่ห่างออกไป ผลลูกโซ่ที่เกิดตามมาจากการอักเสบทำให้เกิดการทำลายเซลล์บุหลอดเลือด หลอดเลือดแข็งและอุดตัน ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลงจึงส่งผลเสียด้านโครงสร้างและการเสื่อมหน้าที่ของอวัยวะต่างๆ นอกจากนี้อุดซึ่งเปรียบเสมือนเครื่องฟอกอากาศของร่างกายและเป็นอวัยวะที่เผชิญกับการทำลายของ PM 2.5 โดยตรง ถ้าร่างกายได้รับสาร PM 2.5 ปริมาณมากหรือนาน เม็ดเลือดขาวและระบบน้ำเหลืองในปอดจะไม่สามารถขจัด PM 2.5 ออกจากร่างกายได้หมดและกลายเป็นแหล่งของเขม่า PM 2.5 ที่สะสมอยู่บริเวณหลอดลมขนาดเล็กซึ่งก่อให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง ผังพืดและเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปอด ดังนั้นความสามารถในการขจัดสารของปอดจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญในการกำหนดความรุนแรงของผลมลพิษทางอากาศต่อร่างกาย นอกจากนี้สาร PM 2.5 มีผลต่อการแสดงออกของ

ยีน (gene) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและภูมิคุ้มกัน ทำให้ผู้ที่สัมผัสสารอาจเกิดอาการแสดงหรือความไวต่อสารที่สัมผัสไม่เท่ากัน<sup>5,10</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Ambient Air Pollution. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
2. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 2017;389:1907-18.
3. Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:9592-7.
4. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) Data, Mortality From Household Air Pollution. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
5. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest* 2019;155:409-16.
6. Bazyar J, Pourvakhshoori N, Khankeh H, et al. A comprehensive evaluation of the association between ambient air pollution and adverse health outcomes of major organ systems: a systematic review with a worldwide approach. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019;26:12648-61.
7. Ngoc LTN, Park D, Lee Y, Lee Y-C. Systematic review and metaanalysis of human skin diseases due to particulate matter. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14:1458.
8. International Agency for Research on Cancer. Outdoor air pollution. IARC monographs. World Health Organization International Agency for Research on Cancer, France, 2015; pp 1-449.
9. Li D, Li Y, Li G, Zhang Y, Li J, Chen H. Fluorescent reconstitution on deposition of PM<sub>2.5</sub> in lung and extrapulmonary organs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116:2488-93.
10. Pope III CA, Bhatnagar A, McCracken JP, et al. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. *Circulation Research* 2016;119:1204-14.

# ไขความลับของโพลีฟินอลในการเสริมสร้างความจำ

Mukesh Kumar Jha<sup>1</sup>, จินตนาภรณ์ วัฒนธร<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาสรีรวิทยาและพันธุศาสตร์ (หลักสูตรประสาทวิทยาศาสตร์), คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และ สถาบันวิจัยพัฒนาสมรรถนะมนุษย์และการสร้างเสริมสุขภาพ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และ สถาบันวิจัยพัฒนาสมรรถนะมนุษย์และการสร้างเสริมสุขภาพ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โดยทั่วไปแล้วมนุษย์เราทุกคนอยากมีความจำที่ดีโดยเฉพาะความจำขณะทำงานเพราะความจำขณะทำงานนั้นจัดเป็นปัจจัยสำคัญในการเรียน การศึกษาและความสำเร็จในการประกอบอาชีพ ยิ่งไปกว่านั้นยังมีบทบาทสำคัญในการดำรงชีวิตประจำวันอีกด้วย ความจำขณะทำงานนั้นจัดเป็นทักษะความจำที่เก็บข้อมูลที่ได้เห็นหรือได้ยินในระยะเวลาสั้นๆ เพื่อนำมาแปลผลและปฏิบัติ การต่อ ใช้ประมวลผลกิจกรรมที่ต้องใช้ทักษะซับซ้อน เช่น ความเข้าใจทางภาษา การคิด (thinking) การอ่าน (reading) การเรียน (learning) หรือการใช้เหตุผล ความจำขณะทำงานทำให้เราสามารถที่จะสามารถทำสองสิ่งไปพร้อมๆ กันได้ เช่น การจดจำและตอบโต้ต่อข้อมูลที่พูดในระหว่างการสนทนา เชื่อมโยงแนวคิดใหม่และแนวคิดเดิม ทำให้เราเกิดการเรียนรู้และเข้าใจ เก็บรักษาข้อมูลไว้ในขณะที่เราใส่ใจกับสิ่งอื่นอยู่ เช่น เราสามารถจำและจัดเตรียมส่วนผสมของอาหารได้ ในขณะที่คุกกี้ทอดอยู่ ยับยั้งข้อมูลที่ไม่

เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานและให้ความสนใจ ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการทำงานขณะนั้นได้

## สมองและความจำขณะทำงาน

ข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความจำขณะทำงานนั้นจะเกี่ยวข้องอย่างมากกับโครงสร้างของสมองส่วนที่เรียกว่า prefrontal cortex<sup>1</sup> และ hippocampus<sup>1</sup> และนอกจากนี้ข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาเมื่อเร็วๆ นี้พบว่าความจำขณะทำงานของสิ่งที่คุ้นเคย (familiar information) และความจำขณะทำงานที่เกี่ยวข้องกับสิ่งใหม่ (novel information) จะเป็นคนละวงจร โดยพบว่า prefrontal cortex, hippocampus และ parietal cortex จะเกี่ยวข้องกับความจำขณะทำงานของสิ่งที่คุ้นเคย ในขณะที่การทำงานของโครงสร้างที่กล่าวมาข้างต้นยังไม่เพียงพอต่อการเกิดความจำขณะทำงานของสิ่งใหม่ เนื่องจากจำเป็นต้องเกี่ยวข้องกับการทำงานของสมองส่วนที่เรียกว่า parahippocampus<sup>2</sup> รวมด้วยและ

ส่งต้นฉบับ 7 เมษายน 2563, แก้ไขบทความ 8 เมษายน 2563, ตอรับต้นฉบับ 8 เมษายน 2563

ยังจำเป็นต้องอาศัยการทำงานของระบบประสาทโคลิเนอร์จิก (cholinergic system)<sup>2</sup> นอกจากนั้นยังพบว่าการเกิด interaction ระหว่างของสมองส่วน CA1 ของ hippocampus และ prefrontal cortex นั้นจะเกี่ยวข้องกับความจำที่เกี่ยวข้องกับทิศทาง (spatial memory) โดยการเกิดปฏิสัมพันธ์นี้จะมีบทบาทสำคัญในการนำความจำมาขึ้นนำพฤติกรรม (memory guided behavior) โดยในสมองส่วน hippocampus นั้นจะมีกลุ่มเซลล์ที่เรียกว่า place cell ซึ่งจะมีการทำงานในขณะที่ยืนสำรวจทิศทาง และเป็นตัวที่เกี่ยวข้องกับสัญญาณของคลื่นสมองที่เรียกว่าธิตา (theta) ซึ่งมีความถี่ประมาณ 8 Hz<sup>3,4</sup> สำหรับความจำอื่นโดยเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับ declarative memory หรือ explicit memory ซึ่งไม่ใช่ความจำที่เกี่ยวข้องกับความชำนาญ ความจำนี้จะเกี่ยวข้องกับการทำงานของ prefrontal cortex และ hippocampus<sup>5</sup> และอาจเกี่ยวข้องกับ association area ที่เกี่ยวข้องอื่นๆ เช่น visual, parietal, inferior temporal cortex (ITC), fusiform face area (FFA)<sup>6,7</sup> การปฏิสัมพันธ์ของสมองส่วน hippocampus กับ association cortex ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับ declarative memory ในส่วนที่ไม่เกี่ยวกับทิศทางเองก็ทำให้เกิดคลื่นสมองธิตาซึ่งมีความถี่ประมาณ 4-12 Hz<sup>8-10</sup>

การเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาทในสมองนั้นจะมีบทบาทต่อการทำงานของความจำขณะทำงานอย่างมาก สารสื่อประสาทที่มีบทบาทสำคัญต่อกลไกการเกิดความจำขณะทำงานใน prefrontal cortex นั้นจะเป็นสารสื่อประสาทกลุ่ม

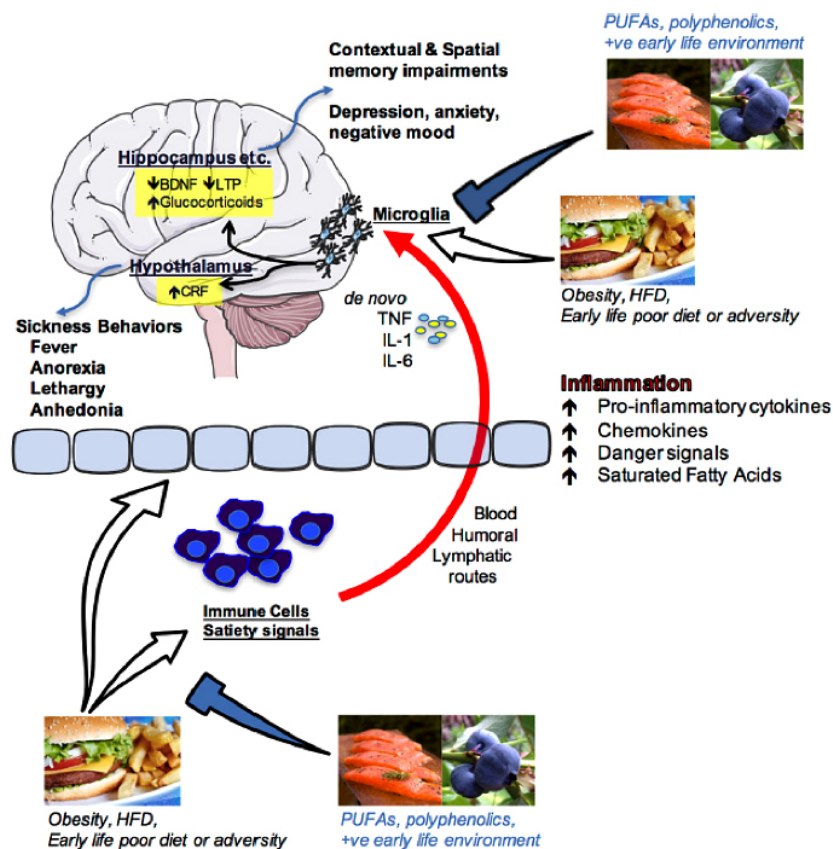
กลูตาเมต (glutamate; Glu) โดยออกฤทธิ์ผ่านตัวรับกลุ่ม NMDA และ AMPA<sup>11</sup> อเซทิลโคลีน (acetylcholine; Ach) เองก็มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการให้ความสนใจต่อสิ่งเร้า (attention) และความจำขณะทำงาน<sup>12</sup> มีรายงานว่าสารออกฤทธิ์โคลีนในสมองส่วน prefrontal cortex<sup>13</sup> หรือการใช้สารยับยั้งการทำงานของสารดังกล่าวผ่านตัวรับชนิดมัสคารินิก (muscarinic receptor)<sup>14</sup> จะมีผลทำให้เกิดความบกพร่องของความจำขณะทำงาน นอกจากสารสื่อประสาททั้งสองชนิดที่กล่าวไปแล้วสารสื่อประสาทกลุ่มโมโนเอมีนเองก็มีบทบาทสำคัญต่อความจำขณะทำงานเช่นกัน โดพามีนนั้นจะมีผลเพิ่มความจำขณะทำงานเนื่องจากการขาดโดพามีนจะทำให้ความจำขณะทำงานบกพร่อง โดยกลุ่มตัวรับที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความจำขณะทำงานนั้นจะเป็น DA1 receptor เนื่องจากการให้ systemic injection DA1 receptor agonist จะให้ผลเพิ่มความจำขณะทำงาน<sup>15</sup> ส่วนตัวรับ DA2 receptor โดยเฉพาะ systemic injection DA2 receptor นั้นจะให้ผลแบบ biphasic effect<sup>16</sup> นอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine; NE) เองก็มีบทบาทต่อความจำขณะทำงานเช่นกัน การขาด catecholamine จะทำให้ความจำขณะทำงานบกพร่องสามารถแก้ไขได้ด้วย  $\alpha 2$  receptor-agonist<sup>17</sup> นอกจากนั้นการให้ systemic injection  $\alpha 2$  receptor-agonist จะให้ผลเพิ่มความจำ<sup>18</sup> โดยสารสื่อประสาทในกลุ่มของโดพามีนและนอร์อีพิเนฟรินจะออกฤทธิ์ผ่านกลุ่ม G-protein coupling receptor

นอกจากกลไกผ่านสารสื่อประสาทดังที่กล่าวข้างต้นยังพบว่าการเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณผ่านจุดประสานประสาท (synapse) เองหรือที่เรียกว่า synaptic plasticity ก็สามารถเปลี่ยนแปลงความจำระยะทำงานได้ การเปลี่ยนแปลง synaptic plasticity ที่เกิดขึ้นในระยะเวลายาวๆ เกิดได้รวดเร็ว มักเป็นการปรับแต่งประสิทธิภาพการถ่ายทอดสัญญาณประสาทในวงจรประสาท (neuronal circuit) เช่น การเกิด long-term potentiation หรือการที่กระตุ้นที่เซลล์ก่อนจุดประสานประสาทด้วยความถี่สูงทำให้มีการคัดหลั่งสารสื่อประสาทเพิ่มมากขึ้นจึงเกิดการเปลี่ยนที่เซลล์หลังจุดประสานประสาทเพิ่มมากขึ้น การเกิด LTP ในช่วงแรกหรือประมาณช่วง 30-60 นาทีแรกจะเกิดผ่านการทำงานของกลูตาเมตผ่าน NMDA receptor<sup>19</sup> แต่หลังจากนั้นจะเกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างจุดประสานที่บริเวณเดนไดรต์และนิวเคลียส<sup>20,21</sup> โดยการสร้างโปรตีนนี้จะมีผลผ่านกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณซึ่งเกี่ยวข้องกับกลุ่ม protein kinase ได้แก่ protein kinase A (PKA), CaMK IV และ Erk-MAPK โดยเอนไซม์เหล่านี้จะมีผลกระตุ้น transcriptional factor ที่สำคัญ ได้แก่ cAMP response element-binding protein และกลุ่ม immediate-early genes such as c-Fos and Zif268/Egr-1<sup>22</sup> และ transcriptional complex

นี้จะมีผลกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจุดประสานประสาท<sup>23</sup> นอกจากการเพิ่มจุดประสานประสาทแล้วยังพบว่าการเพิ่มความจำนั้นยังเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนเซลล์ประสาทที่มีชีวิตรอด (survival neuron) ตลอดจนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วน hippocampus ด้วย<sup>24</sup>

## อาหารและความจำ

อาหารจะมีบทบาทสำคัญต่อความจำ ดังแสดงในรูปที่ 1 การกินมากกว่าปกติ ภาวะอ้วน การบริโภคอาหารที่มีไขมันสูง การได้รับอาหารคุณภาพต่ำในช่วงแรกของชีวิต โดยจะทำให้เกิดการอักเสบโดยกระตุ้นการสร้าง proinflammatory molecules สารเหล่านี้นอกจากจะมีผลในระบบ peripheral system แล้วยังมีผลต่อสมองโดยมีผลต่อกระตุ้นการทำงานของ microglia ทำให้มีการเพิ่มการสร้าง interleukin-1beta (IL1 $\beta$ ), IL-6, และ tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) ในสมองส่วน hippocampus ซึ่งเป็นบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำทำให้เกิดการอักเสบมากขึ้นและเกิดความบกพร่องของความจำ ในทางตรงกันข้ามอาหารกลุ่มกรดไขมันไม่อิ่มตัว (polyunsaturated fatty acid; PUFA), สารโพลีฟีนอล (polyphenol) จะมีผลลดการอักเสบและทำให้ความจำดีขึ้น<sup>25</sup>



รูปที่ 1 บทบาทอาหารต่อความจำ

(Spencer SJ, Korosi A, Layè S, Shukitt-Hale B, Barrientos. Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. npj Sci Food 2017;1:7.)

สารโพลีฟีนอลนั้นจะสามารถเพิ่มความจำได้โดยการปรับแต่งกลไกต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับความจำ ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น โดยสารโพลีฟีนอลแต่ละกลุ่มจะออกฤทธิ์ที่เป้าหมายได้ต่างกัน

1. การออกฤทธิ์ลดความเครียดออกซิเดชัน สารโพลีฟีนอลหลายตัวจะมีบทบาทในการกระตุ้น transcription factor NF-E2 related factor (Nrf2) ทำให้ไปจับกับ antioxidant responsive element (ARE) ทำให้ไปมีผลต่อการเพิ่ม

การแสดงออกของสารที่มีบทบาทปกป้องเซลล์จากความเครียดออกซิเดชัน โดยพบว่าภายใต้ภาวะปกติ Nrf2 จะจับอยู่กับโปรตีน cytosolic repressor protein Keap1 (Kelch ECH associated protein) เมื่อเซลล์ได้รับความเครียด จะมีผลทำให้ Nrf2 เคลื่อนตัวหลุดจาก Keap1 และเคลื่อนมายังนิวเคลียสมีผลกระตุ้น ARE และ ARE-dependent transcription ของ phase II enzyme และ antioxidant enzymes

ได้แก่ glutathione-s-transferase (GST), glutathione peroxidase (GPx) และ heme oxygenase-1 (HO-1)<sup>26</sup> ตัวอย่างสารโพลีฟีนอลที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ได้แก่ resveratrol<sup>27</sup>, caffeic acid<sup>28</sup>, ethyl ferulic<sup>29</sup> และ epicatechin<sup>30</sup> เป็นต้น

2. กระตุ้นการถ่ายทอดสัญญาณผ่าน Erk pathway ทำให้กระตุ้นการสร้าง cAMP-responsive element-binding protein (CREB) ทำให้เพิ่ม<sup>31,32</sup> การสร้าง brain-derived nerve growth factor (BDNF) ส่งผลให้มีการรอดชีวิตอยู่ของเซลล์ประสาทและมี plasticity เพิ่มขึ้น<sup>33-35</sup> ตัวอย่างของโพลีฟีนอลที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ได้แก่ บลูเบอร์รี่<sup>36</sup>

3. การเพิ่มสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ โดยยับยั้งการทำให้สารสื่อประสาทเหล่านั้นหมดฤทธิ์ เช่น การกีดการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase (AChE) และ monoamine oxidase (MAO) ตัวอย่างของการทำงานของสารโพลีฟีนอลลกลุ่มนี้ได้แก่ หม่อน<sup>37,38</sup> และชิง<sup>39,40</sup> เป็นต้น

4 การลดการอักเสบและการตายของเซลล์ประสาทผ่านการลด inflammatory cytokine เช่น interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) และ NF- $\kappa$ B (NF-kB)<sup>41</sup> ตัวอย่างเช่น สารที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ได้แก่ข้าวเจ้าและผักชีลาว

ถึงแม้ว่าอาหารจะเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อความจำขณะทำงาน แต่ก็ยังมีปัจจัยอื่นที่มีอิทธิพลต่อความจำขณะทำงานเช่นกัน เช่น

การออกกำลังกาย และ lifestyle ของแต่ละคน ดังนั้นอาหารชนิดเดียวกันแต่อาจให้ผลต่อแต่ละคนได้ไม่เหมือนกันได้เช่นกันทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยที่กล่าวข้างต้นนั้นจะมีอิทธิพลต่อการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับความจำขณะทำงานโดยผ่านกลไกอีพิเจเนติก เช่นการปรับแต่งการทำงานของโปรตีนฮิสโตน หรือการทำงานของเอนไซม์กลุ่ม DNA methyl transferase หรือการทำงานผ่าน RNA interference (RNAi)<sup>42</sup> ดังนั้นการพัฒนาอาหารที่เหมาะสมกับแต่ละบุคคลหรือที่เรียกว่า personalized nutrition จึงเป็นเรื่องจำเป็น

## References

1. Yoon T, Okada J, Jung MW, Kim JJ. Prefrontal cortex and hippocampus subserve different components of working memory in rats. *Learn Mem* 2008;15:97-105.
2. Hasselmo ME, Stern CE. Mechanisms underlying working memory for novel information. *Trends Cogn Sci* 2006;10: 487-93.
3. Gordon JA. Oscillations and hippocampal-prefrontal cortex synchrony. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21:486-91.
4. Mark C. Zielinski, Justin D. Shin and Shantanu P. Jadhav. Coherent coding of spatial position mediated by Theta oscillations in the hippocampus and

- prefrontal cortex. *J Neurosci* 2019;39: 4550-65.
5. Sapiurka M, Squire LR, Clark RE. Distinct roles of hippocampus and medial prefrontal cortex in spatial and nonspatial memory. *Hippocampus* 2016;26:1515-24.
  6. Gosseries O, Yu Q, LaRocque JJ, et al. Parietal-occipital interactions underlying control- and representation-related processes in working memory for nonspatial visual features. *J Neurosci* 2018;38:4357-66.
  7. Rissman J, Gazzaley A, D'Esposito M. Dynamic adjustments in prefrontal, hippocampal, and inferior temporal interactions with increasing visual working memory load. *Cereb Cortex* 2008;18:1618-29.
  8. Bastiaansen M, Hagoort P. Event-induced theta responses as a window on the dynamics of memory. *Cortex* 2003;39:967-92.
  9. Kirk IJ, Mackay JC. The role of theta-range oscillations in synchronising and integrating activity in distributed mnemonic networks. *Cortex* 2003;39: 993-1008.
  10. Guderian S, Duzel E. Induced theta oscillations mediate large-scale synchrony with mediotemporal areas during recollection in humans. *Hippocampus* 2005;15:901-12.
  11. Wang M, Yang Y, Wang CJ, Gamo NJ, Jin LE, Mazer JA, et al. NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron* 2013;77:736-49.
  12. Sarter M, Bruno JP, Turchi J. Basal forebrain afferent projections modulating cortical acetylcholine, attention, and implications for neuropsychiatric disorders. *Ann.N.Y.Acad.Sci* 1999;877: 368-82.
  13. Croxson PL, Kyriazis, D A, Baxter MG. Cholinergic modulation of a specific memory function of prefrontal cortex. *Nat. Neurosci* 2011;14:1510-2.
  14. Bartus RT, Johnson HR. Short-term memory in the rhesus monkey: disruption from the anti-cholinergic scopolamine. *Pharmacol. Biochem. Behav* 1976;5:39-46.
  15. Arnsten AF, Cai JX, Murphy BL, Goldman-Rakic PS. Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology* 1994; 116:43.

16. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979;205:929-32.
17. Cai JX, Ma YY, Xu L, Hu XT. Reserpine impairs spatial working memory performance in monkeys: reversal by the alpha 2-adrenergic agonist clonidine. *Brain Res* 1993;614:191-6.
18. Franowicz JS, Arnsten AF. Treatment with the noradrenergic alpha-2 agonist clonidine, but not diazepam, improves spatial working memory in normal young rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:611-21.
19. Reymann KG, Frey JU. The late maintenance of hippocampal LTP: requirements, phases, 'synaptic tagging', 'late-associativity' and implications. *Neuropharmacology* 2007;52:24-40.
20. Sutton MA, Schuman EM. Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory. *Cell* 2006;127:49-58.
21. Zhou Y, Wu H, Li S, Chen Q, Cheng XW, Zheng J et al. Requirement of TORC1 for Late-Phase Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *PLoS ONE* 2006;1: E16.
22. Thomas GM, Huganir RL. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2004;5: 173-83.
23. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:18-41.
24. Sisti HM, Glass AL, Shors TJ. Neurogenesis and the spacing effect: learning over time enhances memory and the survival of new neurons. *Learn Mem* 2007;14:368-75.
25. Spencer SJ, Korosi A, Layê S, Shukitt-Hale B, Barrientos RM. Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. *npj Sci Food* 2017;1:7.
26. Nguyen T, Sherratt PJ, Pickett CB. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* 2003;43:233-60.
27. Chen CY, Jang JH, Li MH, Surh YJ. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331:993-1000.
28. Kurauchi Y, Hisatsune A, Isohama Y, Mishima S, Katsuki H. Caffeic acid

- phenethyl ester protects nigral dopaminergic neurons via dual mechanisms involving haem oxygenase-1 and brain-derived neurotrophic factor. *Br J Pharmacol* 2012;166:1151-68.
29. Scapagnini G, Butterfield DA, Colombrita C, Sultana R, Pascale A, Calabrese V. Ethyl ferulate, a lipophilic polyphenol, induces HO-1 and protects rat neurons against oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:811-8.
  30. Shah ZA, Li RC, Ahmad AS, et al. The flavanol (-)-epicatechin prevents stroke damage through the Nrf2/HO1 pathway [published correction appears in *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34:735]. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1951-61.
  31. Impey S, Smith DM, Obrietan K, Donahue R, Wade C, Storm DR. Stimulation of cAMP response element (CRE)-mediated transcription during contextual learning. *Nat Neurosci* 1998;1:595-601.
  32. Bourtchouladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva AJ. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell* 1994;79:59-68.
  33. Finkbeiner S. CREB couples neurotrophin signals to survival messages. *Neuron*. 2000;25:11-4.
  34. Tully T, Bourtchouladze R, Scott R, Tallman J. Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:267-77.
  35. Finkbeiner S, Tavazoie SF, Maloratsky A, Jacobs KM, Harris KM, Greenberg ME. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron* 1997;19:1031-47.
  36. Goyarzu P, Malin DH, Lau FC, Taglialatela G, Moon WD, Jennings R, et al. Blueberry supplemented diet: effects on object recognition memory and nuclear factor-kappa B levels in aged rats. *Nutr Neurosci* 2004;7:75-83.
  37. Kawvised S, Wattanathorn J, Thukham-Mee W. Neuroprotective and cognitive-enhancing effects of microencapsulation of mulberry fruit extract in animal model of menopausal women with metabolic syndrome. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:2962316.
  38. Kaewkaen P, Tong-Un T, Wattanathorn J, Muchimapura S, Kaewrueng W, Wongcharoenwanakit S. Mulberry fruit extract protects against memory impairment and hippocampal damage

- in animal model of vascular dementia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:263520.
39. Jittiwat J, Wattanathorn J. Ginger pharmacopuncture improves cognitive impairment and oxidative stress following cerebral ischemia. *J Acupunct Meridian Stud* 2012;5:295-300.
  40. Wattanathorn J, Jittiwat J, Tongun T, Muchimapura S, Ingkaninan K. *Zingiber officinale* mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:429505.
  41. Ohnon W, Wattanathorn J, Thukham-Mee W, Muchimapura S, Wannanon P, Tong-Un T. The combined extract of black sticky rice and dill improves poststroke cognitive impairment in metabolic syndrome condition. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:9089035.
  42. Frolinger T, Herman F, Sharma A, Sims S, Wang J, Pasinetti GM. Epigenetic modifications by polyphenolic compounds alter gene expression in the hippocampus. *Biol Open* 2018;7: bio035196.

# ข้อควรพิจารณาการใช้ยากันชัก levetiracetam ชนิดชื่อสามัญอย่างปลอดภัย

สมศักดิ์ เกียมเก่า<sup>1,2</sup>, ศิริรส เกียมเก่า<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>สาขาสรีรวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>กลุ่มวิจัยโรคสมองกับแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>3</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ พศ.พณ. ศิริรส เกียมเก่า

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น Email: tisirip@kku.ac.th

การรักษาโรคลมชักด้วยยากันชักเป็นวิธีที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับเนื่องจากเป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดี และผู้ป่วยส่วนใหญ่มักสะดวกต่อการรักษาด้วยยากันชัก ยากันชักในปัจจุบันนั้นมีเป็นจำนวนหลากหลายชนิด ซึ่งยากันชักชื่อ levetiracetam นั้นเป็นยากันชักรุ่นใหม่ (new antiepileptic drugs: new AEDs) ที่นิยมใช้กันมากในปัจจุบันเนื่องจากมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ดี มีประสิทธิภาพดี ผลข้างเคียงที่พบค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับยากันชักชนิดอื่นๆ และมี drug interaction กับยาหรืออาหารน้อยมาก สามารถใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่มีโรคร่วมได้ รวมทั้งผู้สูงอายุ และหญิงตั้งครรภ์

ถึงแม้ว่ายากันชักชื่อ levetiracetam นี้จะเป็นยาที่ดี มีประสิทธิภาพและอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติก็ตาม แต่ก็มีข้อจำกัดในการเข้าถึงยากันชักชนิดนี้ เพราะราคาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องใช้นั้นมีมูลค่าสูงกว่ายากันชักชนิดอื่น ทำให้การเข้าถึง

ของผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่สิทธิการรักษาบัตรทองนั้นไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยากันชักชนิดนี้ได้

หลักการพิจารณาเลือกใช้อากันชักชนิดนี้นั้น มีหลักการพิจารณาจากองค์ประกอบ ดังนี้

1. ข้อบ่งชี้ของการใช้ยา และหลักฐานการศึกษาประสิทธิภาพของยานี้ว่าได้ประโยชน์หรือไม่

2. ปัจจัยด้านผู้ป่วย ได้แก่ อายุ อาชีพ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ ความต้องการของผู้ป่วย และสิทธิการรักษา

3. ชนิดของยาได้แก่ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ประวัติการแพ้ยา drug interaction และการเข้าถึงยาของผู้ป่วย

4. ความคุ้มค่า และประสิทธิภาพของยานั้น

ปัจจุบันยากันชักชื่อ levetiracetam นี้มีทั้งยาต้นแบบ (originator) ชื่อ keppra และยากันชักชื่อสามัญ (generic) อีกหลายยี่ห้อ ซึ่งมีราคา

ต่ำกว่ายากันชักชนิดต้นแบบพอสมควร แต่แพทย์และผู้ป่วย ผู้ปกครองมีความกังวลใจ ไม่มั่นใจในประสิทธิภาพของยากันชักชื่อ levetiracetam ชนิดชื่อสามัญว่าจะสามารถใช้ทดแทนกันได้หรือไม่ เพราะเป็นที่ทราบกันดีว่าการเปลี่ยนยากันชักจากชนิดต้นแบบไปเป็นชนิดชื่อสามัญนั้น ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการชักซ้ำขึ้นได้บ่อย สิ่งที่แพทย์และผู้ป่วยต้องตระหนักในการเลือกใช้ยากันชัก original หรือ generic คือประสิทธิภาพของยาเป็นที่ทราบกันดีว่ายาก generic ทุกชนิดก่อนที่จะนำมาใช้ได้นั้นจะต้องมีการศึกษา bioequivalence (BE) ของยาก่อนเสมอว่าต้องมีค่า BE อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้คือ 80-120% แต่ในกรณียากันชักเป็นยาที่มี therapeutic index แคบนั้นอาจต้องพิจารณาค่า BE ที่แคบกว่า เช่น 90-100 % เป็นต้น

สำหรับในประเทศไทย คณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ได้ออกกฎข้อบังคับให้บริษัทผู้ผลิตยา generic ใหม่ ต้องทำการศึกษาชีวสมมูลของยาหรือศึกษา comparative clinical study เพื่อยืนยันว่ายากที่ผลิตนั้นเทียบเท่ากับยา original จึงจะผ่านการขึ้นทะเบียนยาได้ โดยทั่วไปวิธีการที่ใช้ศึกษาว่ายาที่มีตัวยาสสำคัญ ขนาด และรูปแบบเหมือนกัน แต่ผลิตด้วยกรรมวิธีและผู้ผลิตที่แตกต่างกัน ให้ผลการรักษาเท่าเทียมกัน (therapeutic equivalence) จึงจะสามารถนำมาใช้ทดแทนกันได้นั้นมี 4 วิธี อันได้แก่

1. วิธีเปรียบเทียบการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (in vivo bioequivalence)
2. วิธีเปรียบเทียบการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ในมนุษย์ (pharmacodynamic studies)

3. วิธีเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิก (comparative clinical studies) และ

4. วิธีเปรียบเทียบผลการศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง (in vitro dissolution/release profiles)

วิธีเปรียบเทียบการศึกษาข้อมูลทางชีวสมมูลในมนุษย์ (bioequivalence study) เป็นวิธีที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากสามารถตรวจวัดการปลดปล่อยตัวยาจากยาสำเร็จรูปจนกระทั่งยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้โดยตรง ซึ่งคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ได้ประกาศให้ผู้ผลิตยา generic ต้องศึกษาชีวสมมูลให้เป็นไปตาม ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Study ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2553 เป็นต้นมา ซึ่งยาที่มีดัชนีการรักษาแคบก็ต้องได้รับการศึกษาชีวสมมูลด้วยเช่นกัน ส่วนวิธีเปรียบเทียบผลการทดสอบในหลอดทดลอง (dissolution test) สามารถใช้แทนการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้ในบางกรณีเท่านั้น โดยให้ประโยชน์ในด้านความสะดวก รวดเร็ว และประหยัดค่าใช้จ่าย

การให้การรักษาผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ ต้องอาศัยการพิจารณาอย่างรอบคอบในการพิจารณาเลือกใช้ขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย และมีความจำเป็นในการประเมินผลและเฝ้าติดตามทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด การบริหารยาให้มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงของการรักษา (therapeutic window) อาจทำได้ยาก เนื่องจากมีปัจจัยหลายประการที่มี

ผลกระทบต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ ปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องนี้สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ปัจจัยหลัก ได้แก่ สภาวะโรคของผู้ป่วย กระบวนการให้การรักษา เช่น การให้ความรู้เกี่ยวกับโรคและการเฝ้าติดตามผู้ป่วย และยาที่ผู้ป่วยได้รับ ความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายจากการใช้ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ มีความสัมพันธ์ต่อขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาในขนาดเดียวกัน อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกันได้ ซึ่งสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุอาจมีเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไป ทำให้มีการตอบสนองต่อยาแตกต่างไปจากผู้ป่วยเด็กและวัยกลางคนได้ นอกจากนี้แล้ว อันตรกิริยา (drug interaction) ระหว่างอาหารกับยาหรือยากับยา พฤติกรรมสุขภาพ ความร่วมมือในการใช้ยา ก็ล้วนแล้วแต่มีความเกี่ยวข้องและเป็นปัจจัยที่ควบคุมได้ยาก ส่วนปัจจัยด้านกระบวนการให้การรักษา ควรจะต้องมีความสะดวกและคล่องตัวในการบริหารจัดการ เช่น ผู้ที่มีความเกี่ยวข้องกับการให้การรักษา การบริหารจัดการที่เป็นระบบชัดเจน คุณภาพและความสม่ำเสมอในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ ระดับการศึกษาของผู้ป่วย ส่วนปัจจัยสุดท้าย อันได้แก่ ปัจจัยด้านยา เช่น ค่าชีวประสิทธิผลของยา (bioavailability) ค่าชีวสมมูลของยา (bioequivalence) และรูปแบบยาเตรียม (dosage formulation) ซึ่งล้วนแล้วแต่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละรายได้

ยากันชักแบบ generic ที่มีอยู่ในท้องตลาดปัจจุบันมีหลายชนิด เช่น phenytoin, carbamazepine, sodium valproate, phenobarbital, gabapentin และ lamotrigine ซึ่งยากันชักเหล่านี้มีปัจจัยร่วมหลายประการที่อาจส่งผลให้การควบคุมอาการชักในผู้ป่วยโรคลมชักนั้นไม่ประสบความสำเร็จ ได้แก่ low water solubility, narrow therapeutic range และ non-linear pharmacokinetic ด้วยปัจจัยที่กล่าวมา ทำให้มีคำถามที่น่าสนใจเกิดขึ้นว่าการเปลี่ยนแปลงการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักจากการใช้ยา original ไปเป็น generic สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกสถานการณ์ (clinical circumstances) หรือไม่ เนื่องจากมีรายงานการศึกษาหลายฉบับได้ระบุถึงอัตราการเปลี่ยนยากันชักที่เป็น generic กลับมาเป็น original สูงถึงร้อยละ 20-30 ซึ่งมากกว่ายาชนิดอื่นๆ ทั้งนี้ อาจเกิดจากธรรมชาติของโรคและคุณสมบัติเฉพาะของยากันชักแต่ละรายการ รวมทั้งผลกระทบของการชักซ้ำ ดังนั้นการพิจารณาว่าจะเลือกใช้ยากันชัก original หรือ generic นั้นควรต้องมองประเด็นต่างๆ ให้รอบด้าน การพิจารณานั้นอาจต้องมองให้รอบด้าน ได้แก่

## 1. ธรรมชาติของโรค

ผู้ป่วยโรคลมชักมีการตอบสนองต่อยากันชักแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดการชัก และการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละรายก็มีความแตกต่างกันทั้งขนาดของยา เนื่องมาจากสาเหตุการเกิดโรค เภสัชพันธุศาสตร์ โรคประจำตัวอื่นที่ต้องรับ

ประทานครวกรรวมด้วย จิงอจกอใหเกิดอทรกรยาระหวางยาได

## 2. คุณสมบัติของยากันชัก

ยากันชักส่วนใหญมี therapeutic index คอขางแคบ บางชนดิมีเภสัชจลนศาสตร์แบบที่ไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetic) นอกจกนียากันชักที่มีจำหน่ยในทองตลาดอจมีรูปแบบหลกหลาย เช่น immediate release, slow release, long acting หรือ sustained release การใชต้องคออยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นเพื่อลดผลแทรกซ้อน และการเกิด drug interaction ระหวางยา

## 3. การประเมินยากันชักที่เป็นยา generic

ยา generic ที่ดีต้องมีคุณสมบัติต่างๆ เหมือนกับยา original ทุกอย่ง ได้แก่ ส่วผสมของยา และเมื่อเข้าสู่ตัวผู้ป่วยในขนาดเดียวกันก็ต้องสามารถใหปริมาณยาในร่กกายที่เท่เทียมกัน คือ ต้องมีชีวสมมูล (bioequivalence : BE) กับยา original ตามข้อกำหนดของคณะกรรมการอาหารและยากำหนดให้ส่วส่วนของค่า area under the curve (AUC) และ maximum concentration (C max) ระหวางยา generic ที่ทดสอบกับยา original ที่เป็นตำรับยาอั่งอิงต้องมิด่าแตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 20 จิงจะถือว่ามีชีวสมมูลซึ่งกันและกัน การที่ยา generic มี BE แตกต่างจากยา original นั้นจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้

โดยทั่วไปการศึกษา BE ส่วใหญ่จะเป็นการศึกษาที่เรียกว่า population BE (PBE) โดยจะทำการศึกษาแบบสุ่มไขว้สลับที่ในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยอาสาสมัครจะได้รับยาตำรับทดสอบ (generic) และตำรับอั่งอิง (original) เพียงตำรับละหนึ่งครั้ง ซึ่งผลที่ได้จากการทดลองแบบนี้สามารถใช้บ่งบอกถึง prescribability เพื่อให้แพทย์สามารถใช้ยา generic ที่มี PBE กับ original ในคนไข้ใหม่ที่ยังไม่เคยได้ยา original มาก่อนได้อย่างคอขางมั่นใจว่ายา generic นั้นจะให้ผลในการรักษาที่ดี แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับยา original หรือยา generic ยี่ห้อหนึ่งอยู่ก่อนแล้ว แพทย์ต้องการเปลี่ยนยาไปเป็นยาอีกยี่ห้อหนึ่ง อจมีปัญหาวายาที่เปลี่ยนให้ผู้ป่วยใหม่นั้นให้ระดับยาไม่เท่เทียมกับยาที่เคยได้รับเดิม ดังนั้นเพื่อให้มั่นใจว่าแพทย์สามารถเปลี่ยนไปใช้ยา generic แทนยา original (switchability) ได้ โดยที่ยังคงรักษาระดับยาในร่กกายไว้ให้คงเดิม ยา generic นั้นจะต้องทำการทดสอบความเท่เทียมหรือชีวสมมูลแบบที่เรียกว่า individual bioequivalence (IBE) โดยการศึกษา IBE นี้ อาสาสมัครแต่ละคนจะต้องได้รับยา original และ generic อย่างน้อยชนดิละ 2 ครั้ง ทั้งนี้เพื่อศึกษาว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา original และ generic เมื่อใช้ในอาสาสมัครรายเดียวกันมีความแตกต่างกันหรือแปรปรวนเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาแต่ละครั้งหรือไม่ อย่งไร นอกจากนียังเป็นการศึกษาว่าระดับยาจะอยู่ในช่วง therapeutic window เหมือนกับ original หรือไม่

กรณียาที่เป็นรูปแบบ sustain released ยา generic ต้องทำการศึกษา BE แบบที่เป็น steady state BE และ fed condition ด้วย เพื่อประเมินการแก้ของระดับยาและความสามารถในการปลดปล่อยตัวยาว่าเท่าเทียมกับยา original หรือไม่ โดยเฉพาะในภาวะที่มีอาหารร่วมด้วย

อีกประเด็นหนึ่งที่สำคัญคือยา generic มีเพียงการศึกษา BE แต่ไม่มีการศึกษา therapeutic equivalence ของยา ดังนั้นจากประสบการณ์ของแพทย์และการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 10-35 มีอาการชักหลังจากเปลี่ยนยา original เป็นยา generic

ปัญหาอีกอย่างหนึ่งคือยา generic นั้นมีรูปร่างของเม็ดยาและสีแตกต่างจากยา original รวมทั้งชื่อยา (ยี่ห้อ) ก็มีความหลากหลายขึ้นอยู่กับการแต่ละบริษัท ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความสับสน

ในยาที่รับประทาน นอกจากนั้นการผลิตและจำหน่ายยาของบริษัท generic บางบริษัทอาจไม่ต่อเนื่องก่อให้เกิดปัญหาต้องเปลี่ยนยาบ่อยครั้ง และถ้ามีปัญหาการใช้ยาก็คงยากต่อการติดตามจากการศึกษาของ Andermann F และคณะพบว่าอัตราการเปลี่ยนจากยา generic เป็นยา original ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยา original มาก่อน ในผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่มต่างๆ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา sodium valproate มีอัตราการเปลี่ยนยากลับร้อยละ 20.9 ยา clobazam ร้อยละ 20.6 ยา lamotrigine ร้อยละ 12.9 ยา statin ร้อยละ 1.5 ยา SSRI เพียงร้อยละ 2.9 เท่านั้น

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: MHRA ประเทศอังกฤษ แบ่งกลุ่มยากันชักเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

| Advice for doctors |                                                                                                                                                                                                              | Antiepileptic drugs in category                                                                                                          |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Category 1</b>  | Doctor are advised to ensure that their patient is maintained on a specific manufacturer's product                                                                                                           | Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone                                                                                       |
| <b>Category 2</b>  | Doctors are advised to use their judgement (in consultation with their patient and/or their carer) to determine whether it would be advisable for them to be maintained on a specific manufacture's product. | Valproate, lamotrigine, perampanel, retigabine, rufinamide, clobazam, clonazepam, oxcarbazepine, eslicarbazepine, zonisamide, topiramate |
| <b>Category 3</b>  | Doctors are advised that is usually unnecessary to ensure that their patients are maintained on a specific manufacture's product.                                                                            | Levetiracetam, lacosamide, tiagabine, gabapentin, pregabalin, ethosuximide, vigabatrin                                                   |

จากตารางข้างต้นแสดงให้เห็นว่ายากันชักนั้นมีความปลอดภัยในการเปลี่ยนจากยา original เป็นยา generic กรณียากันชักนั้นอยู่ในกลุ่มที่ 3 ได้แก่ levetiracetam, lacosamide, gabapentin, pregabalin, vigabatrin (มีจำหน่ายในประเทศไทย) และยา tiagabine, ethosuximide (ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย)

ดังนั้นการเปลี่ยนชนิดของยากันชักนั้นควรเป็นไปตามคำแนะนำข้างต้นร่วมกับการพิจารณาประเด็นอื่นร่วมด้วย เพราะโรคลมชักนั้นเมื่อเกิดการชักซ้ำ ส่งผลกระทบแตกต่างกับโรคอื่นๆ

#### 4. ผลกระทบจากตัวโรค

เป็นที่ทราบกันดีว่าการรักษาโรคลมชักต้องควบคุมการชักอย่างน้อย 2 ปี ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีการชักซ้ำก็จะต้องเริ่มนับเวลาเริ่มต้นใหม่ทุกครั้ง และเมื่อผู้ป่วยมีอาการชักย่อมเกิดผลกระทบตามมาหลายอย่าง เช่น เกิดอุบัติเหตุจากการชัก อุบัติเหตุทางการจราจร ถูกห้ามขับรถ ขาดความมั่นใจว่าตนเองจะชักซ้ำอีกหรือไม่ รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการรักษาถ้าต้องไปโรงพยาบาล จากการศึกษาค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ใช้ยากันชัก original และ generic ที่ประเทศแคนาดา พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา generic มีค่าใช้จ่ายที่สูงกว่า คือ 7902 เหรียญแคนาดา กลุ่ม original มีค่าใช้จ่ายเพียง 6149 เหรียญแคนาดา การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบลักษณะเดียวกันโดยผู้ป่วยมาใช้บริการแผนกผู้ป่วยฉุกเฉิน โรงพยาบาลและการนอนรักษาสูงขึ้นเมื่อมีการเปลี่ยนยากันชักจากยา original เป็น generic

ผลกระทบทางด้านจิตใจซึ่งยากต่อการประเมิน เพราะผลที่เกิดขึ้นไม่ได้มีเฉพาะตัวผู้ป่วยเองแต่ครอบครัวก็ได้รับผลกระทบดังกล่าวด้วย เพราะพ่อ-แม่เกิดความทุกข์ใจ ไม่สบายใจต้องเฝ้าระวังลูกตลอดเวลาแม้กระทั่งนอนหลับ พ่อ-แม่ก็ต้องเฝ้ากลัวจะชักขณะนอน แพทย์เองก็ได้รับผลกระทบจากการชักซ้ำ ทำให้ขาดความเชื่อมั่นขาดความเชื่อถือ และอาจเกิดปัญหาฟ้องร้องขึ้นมาได้ ถ้าผู้ป่วยไม่พึงพอใจเมื่อมีการชักซ้ำ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผลกระทบรุนแรงมากกว่าที่คิด จึงไม่น่าแปลกใจที่ผลการศึกษาของ Haskins LS และคณะ พบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยจำนวน 974 ราย ไม่ต้องการเปลี่ยนยาจาก original เช่นเดียวกับร้อยละ 89 ของแพทย์จำนวน 435 คน ต้องการให้เภสัชกรแจ้งให้ทราบและแพทย์ต้องยินยอมจึงจะเปลี่ยนยาได้ เนื่องจากกลัวผลกระทบดังกล่าวข้างต้น ซึ่งในกรณีของผู้ป่วย neuropathic pain นั้นถึงแม้จะมีผลกระทบไม่เท่าโรคลมชัก แต่อาการปวดก็ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตเป็นอย่างมากเช่นเดียวกัน

#### 5. นโยบายระดับประเทศ

ประเทศในทวีปยุโรปและอเมริกาได้กำหนดนโยบายไว้ชัดเจนว่าจะต้องแจ้งให้ผู้ป่วยและแพทย์ทราบ และเห็นด้วยก่อนการเปลี่ยนยาเสมอ เพราะต้องยึดความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นหลัก ในประเทศไทยยังไม่มีข้อกำหนดออกมาเป็นนโยบายของประเทศชัดเจน

## 6. สิทธิผู้ป่วย

ผู้ป่วยทุกคนควรมีสิทธิได้รับการรักษาที่เหมาะสมที่สุด ไม่ควรคำนึงเพียงด้านเดียวว่าต้องได้รับการรักษาที่ราคาถูกที่สุด ทั้งที่จริงแล้วยังไม่มีการศึกษาเลยว่ายา generic จะคุ้มค่ากว่ายา original รวมทั้งไม่ควรมีการแบ่งกลุ่มการใช้ยาโดยพิจารณาจากสิทธิ์การรักษา เพราะเหมือนการแบ่งชนชั้นวรรณะ ซึ่งไม่มีในหลักการรักษาพยาบาลที่เล่าเรียนกันมา

## 7. ความคุ้มค่าของการใช้ยา original และยา generic

การพิจารณาถึงความคุ้มค่าของการรักษา นั้นเป็นอีกประเด็นหนึ่งที่ต้องนำมาพิจารณาร่วมด้วย การรักษาโรคใดนั้น ความคุ้มค่าหรือประสิทธิผลของการรักษานั้นเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเสมอ เพราะที่แพทย์เราเลือกใช้ยา generic นั้นก็เพื่อลดค่าใช้จ่ายในการรักษา โดยหวังว่าจะก่อให้เกิดความคุ้มค่าในการรักษา

การประเมินความคุ้มค่าในการรักษานั้น ต้องมองให้รอบคอบทุกประเด็นของค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น ได้แก่ ค่ายาที่ใช้รักษา ค่าเดินทาง ค่าใช้จ่ายในการพบแพทย์แต่ละครั้ง ค่าตรวจรักษา ค่าเสียเวลาแต่ละครั้งที่มีการเจ็บป่วย ค่านอนรักษาในโรงพยาบาล ค่าตรวจรักษาที่ห้องฉุกเฉิน การเสียโอกาส รวมทั้งความพิการหรือการเสียชีวิต จะเห็นได้ว่าการพิจารณาความคุ้มค่าของการเลือกใช้การรักษาใดนั้น มีใช้การพิจารณาเฉพาะค่ายาที่ใช้รักษาเพียงอย่างเดียว

จากการศึกษาของ สมศักดิ์ เทียมเก่าและคณะ ได้ศึกษาถึงผลกระทบด้านค่ารักษาพยาบาลของการใช้ยากันชัก phenytoin ชนิด immediate release เทียบกับชนิด extended release ซึ่งมีการประเมินความคุ้มค่าจากผลกระทบต่างจากโรคลมชักอย่างรอบด้าน พบว่าการใช้ยากันชัก phenytoin ชนิด extended release นั้นมีความคุ้มค่ามากกว่าการใช้ยากันชัก phenytoin ชนิด immediate release

กรณีการรักษาผู้ป่วย status epilepticus หรือ acute repetitive convulsive seizure ด้วยยากันชัก levetiracetam ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา original กับยา generic ชื่อ Focale พบว่ายากันชักทั้ง 2 ยี่ห้อนั้นให้ผลการรักษา และมีผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน สรุปสามารถใช้ยากันชัก levetiracetam ยี่ห้อ Focale ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำแทนยากันชัก levetiracetam ได้ ซึ่งลดค่าใช้จ่ายลงได้อย่างมาก เพิ่มการเข้าถึงของผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยากันชัก levetiracetam ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้

ยากันชัก levetiracetam นั้นมีการศึกษาจากหลายประเทศ ได้แก่ การศึกษาจากประเทศโปแลนด์ โดย Bosak M และคณะในปี 2560 ผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 159 คน ได้เปลี่ยนยาชนิด original เป็นยา generic จำนวน 151 คน ด้วยเหตุผลเรื่องค่ายาที่สูง พบว่าผู้ป่วยจำนวน 9 คน ร้อยละ 6 มีอาการชักมากขึ้นกว่าเดิม และผู้ป่วย 2 คนต้องกลับมาใช้ยาชนิด original ผู้ป่วย 6 คน ร้อยละ 4 เกิดผลข้างเคียง ชีเม วิงเวียนศีรษะ

รายละเอียดของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาชนิด original ต่อและกลุ่มที่เปลี่ยนเป็นยา generic

การศึกษาในประเทศสวีเดน โดย Olsson P และคณะในปี 2562 ศึกษาคุณภาพชีวิตด้วยแบบประเมินเฉพาะโรคลมชัก QOLIE-31 ของผู้ป่วยโรคลมชักที่ใช้ยา levetiracetam ชนิด original และเปลี่ยนยาจาก original เป็นยา generic ในผู้ป่วยจำนวน 32 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มๆ ละ 16 คน กลุ่ม 1 เปลี่ยนเป็นยา generic กลุ่มที่ 2 เป็นยา original แบบเดิม พบว่าทั้ง 2 กลุ่มนั้นมีความคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกันในทุกด้าน รวมทั้งความกังวลเวลาการชัก

การศึกษาจากประเทศอิตาลี โดย Trimboli M และคณะในปี 2561 ผู้ป่วยจำนวน 180 ราย ใช้ยากันชัก levetiracetam ชนิด original และมีผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 125 คนเปลี่ยนเป็นยาชนิด generic ซึ่ง 59 ร้อยละ 47 คน ใช้ยาแบบ monotherapy และ 66 ร้อยละ 53 คน ใช้ยาแบบ polytherapy ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 55 คน ยังคงใช้ยา levetiracetam ชนิด original ต่อไปโดยไม่เปลี่ยนยา พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้นมีความผลการรักษาไม่แตกต่างกันทั้งจำนวนครั้งการชัก และผลข้างเคียงของยากันชัก รายละเอียด ดังตารางที่ 3 และ ตารางที่ 4 แสดงผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยา levetiracetam เพียงชนิดเดียว ด้วยยาชนิด original เทียบกับชนิด generic เป็นระยะเวลา นานเฉลี่ย 24-48 เดือน พบว่าผลการรักษาของทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน เมื่อพิจารณาเฉพาะผลข้างเคียงของยากันชัก levetiracetam ชนิด original และ generic พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

การศึกษาในประเทศเกาหลี โดย Lee GH และคณะในปี 2561 ผู้ป่วย 109 จาก 148 คน ร้อยละ 73.6 ไม่มีอาการชักก่อนที่จะเปลี่ยนเป็นยา generic พบว่าผู้ป่วยจำนวน 105 คนไม่มีอาการชักแบบเดิมภายหลังการเปลี่ยนยา มีผู้ป่วยจำนวน 7 จาก 148 คน ร้อยละ 4.8 มีอาการชักเพิ่มขึ้น และ 10 จาก 148 คน ร้อยละ 6.8 มีอาการชักลดลง จากรูปที่ 1 จะพบว่าผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่มี seizure free และไม่มี seizure free เมื่อมีการเปลี่ยนยากันชัก levetiracetam จากชนิด original เป็นชนิด generic นั้น พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มี seizure free มี seizure free เพิ่มขึ้น และเมื่อติดตามเป็นระยะเวลานาน พบว่าผู้ป่วยจาก seizure free จาก 109 เป็น 113 คน และไม่มี seizure free ลดลงจาก 39 เป็น 35 คน

การศึกษาที่สำคัญอีกการศึกษาหนึ่งในประเทศอิตาลี โดย Contin M และคณะในปี 2559 คือ การตรวจวัดระดับยากันชักในผู้ป่วยคนเดียวกันในเวลาที่ใช้ยา original และ generic จำนวน 362 คน พบว่าระดับยาในช่วงเวลาใช้ยา levetiracetam ทั้ง 2 ชนิดนั้นไม่แตกต่างกัน

การศึกษาในประเทศอิตาลี โดย Fanella M และคณะในปี 2560 ผู้ป่วย 36 จาก 37 คนเปลี่ยนยา original เป็น generic พบว่าผู้ป่วยจำนวน 3 จาก 36 คนมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น ผู้ป่วยอีก 33 คน อาการคงเดิม ไม่มีผลข้างเคียง และเมื่อติดตามระดับยากันชักพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน มีอัตราการเปลี่ยนกลับมาเป็นยา original ร้อยละ 8

การศึกษาโดย Fitzgerald CF และคณะในปี 2554 พบผู้ป่วย 4 รายที่มีอาการชักเพิ่มขึ้นเมื่อ

มีการเปลี่ยนยาจาก original เป็นยา generic และจำเป็นต้องเปลี่ยนกลับมาเป็นยาชนิด original แบบเดิม นอกจากนี้ยังมีการศึกษาขนาดใหญ่ในสหรัฐอเมริกา โดย Chaluvadi S และคณะ เผยแพร่ในวารสาร Epilepsia ในปี 2554 เนื่องจากนโยบายของประเทศให้มีการเปลี่ยนยา original เป็นชนิด generic ทั้งหมดตั้งแต่ปี 2551 เป็นต้น

มาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 760 คน เมื่อเปลี่ยนยาเป็น generic พบว่ามีอัตราการเปลี่ยนกลับเป็น original (rate of switch back) สูงถึง ร้อยละ 42.9 ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนกลับยา คือ การใช้ยากันชักหลายชนิดร่วมกัน ตารางที่ 1 แสดงผลการศึกษาของทั้ง 8 การศึกษาข้างต้น

**ตารางที่ 1** แสดงรายละเอียด 8 การศึกษาที่เปลี่ยนยากันชัก levetiracetam ชนิด original เป็น generic

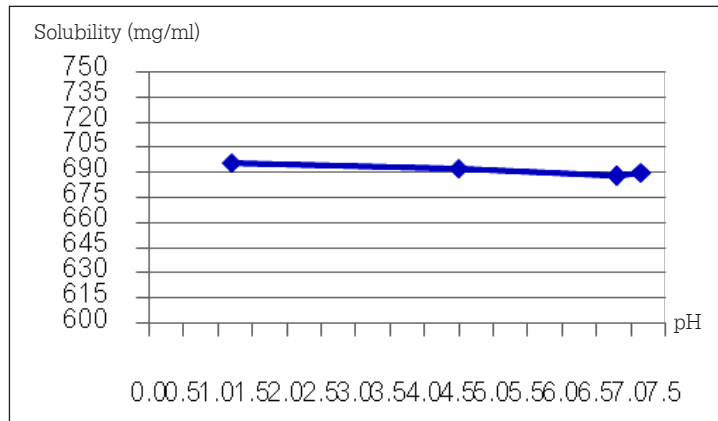
| การศึกษา               | Bosak M | Olsson P | Trimboli M | Lee GH          | Contin M   | Fanella M  | Fitzgerald CF | Chaluvadi S |
|------------------------|---------|----------|------------|-----------------|------------|------------|---------------|-------------|
| จำนวนผู้ป่วย           | 159     | 32       | 125        | 148             | 147        | 36         | 4             | 760         |
| ลมชัก : คน             |         |          |            |                 |            |            |               |             |
| ยากันชักชนิดเดียว      | 9.9%    | 15 คน    | 47%        | 45.3%           | -          | -          | -             | -           |
| ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด | 90.1%   | 17 คน    | 53%        | 54.7%           | -          | -          | -             | -           |
| อัตราการเปลี่ยนกลับยา  | 6%      | ไม่มี    | ไม่มี      | 4.8% ชักมากขึ้น | -          | 8%         | 4 คน          | 42.9%       |
| ผลข้างเคียง            | 4%      | ไม่มี    | ไม่แตกต่าง | ไม่แตกต่าง      | -          | 3 คน       | -             | -           |
| คุณภาพชีวิต            | -       | เท่ากัน  | -          | -               | -          | -          | -             | -           |
| ระดับยากันชัก          | -       | -        | -          | -               | ไม่แตกต่าง | ไม่แตกต่าง | -             | -           |

ยา Levetiracetam ชนิด generic ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีหลายยี่ห้อ เช่น Lecetam, Letta บทความนี้นำเสนอรายละเอียดของยา Levetiracetam ชื่อ Letta 500 ตัวยาสำคัญ Levetiracetam ผลิตโดย M/s. SMS Pharmaceuticals Ltd. ประเทศอินเดีย ด้วยมาตรฐานการผลิตที่ดีตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก (Good Manufacturing Practices as recommended by the World Health Organization) และเป็นไปตามข้อกำหนด

มาตรฐานตำรายาของสหรัฐอเมริกา (United State Pharmacopoeia Specification)

Levetiracetam มีคุณสมบัติตาม Biopharmaceutics classification system (BCS) ในกลุ่ม 1 (BCS Class I) ซึ่งตัวยามีการละลายน้ำดี (highly soluble) และมีการซึมผ่านเซลล์ดี (highly permeable) โดย Levetiracetam มีค่าการซึมผ่านเซลล์ (Permeability value ( $P_{eff}$ )) 0.86 cm/h และมี oral bioavailability 100% อีกด้วย ยา Letta ได้ทำการศึกษาการละลาย (Solubility) ของ

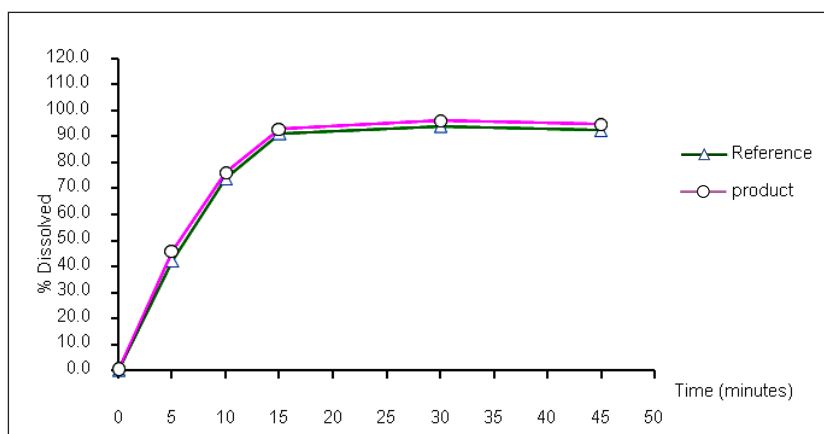
Levetiracetam ที่ขนาดยา 1,000 มิลลิกรัม ใน มีการละลายน้ำดี (highly solubility) ดังภาพที่ 1  
ตัวกลางช่วง pH 1.0 - 7.0 แล้วพบว่า Levetiracetam



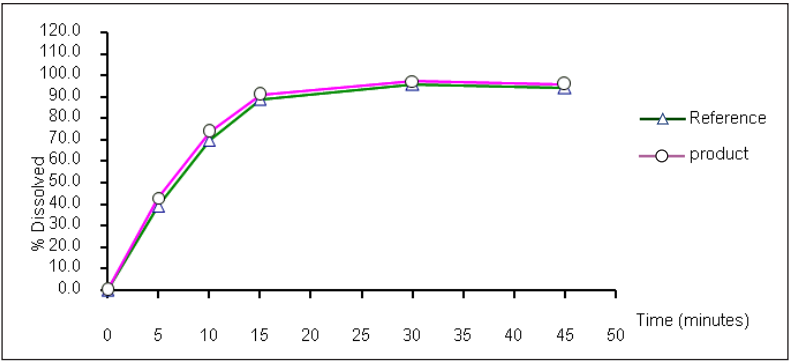
ภาพที่ 1 Graphical presentation of pH-solubility profile

นอกจากนี้ยังพบว่าการปลดปล่อยยา (Dissolution profile) ของ Letta 500 เปรียบเทียบกับ Keppra 500 ที่ pH 1.2, 4.5, 6.8 และ water เพื่อแสดงถึงการปลดปล่อยยาตามสภาวะในทางเดินอาหาร พบว่า Letta 500 มีการปลด

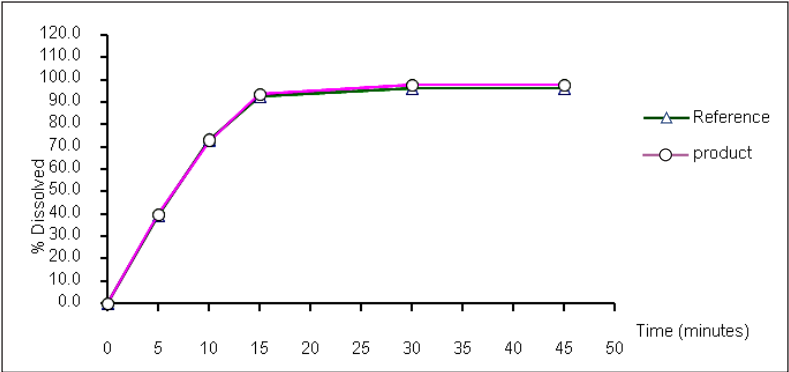
ปล่อยยาแบบ rapidly dissolved นั่นคือมีการปลดปล่อยยามากกว่าร้อยละ 85 ภายใน 15 นาที ในทุกช่วงสภาวะทดสอบ (pH 1.2, 4.5, 6.8 และ water) โดยมีรูปแบบการปลดปล่อยยาเหมือนกับยาต้นแบบ Keppra 500 ดังภาพที่ 2-5



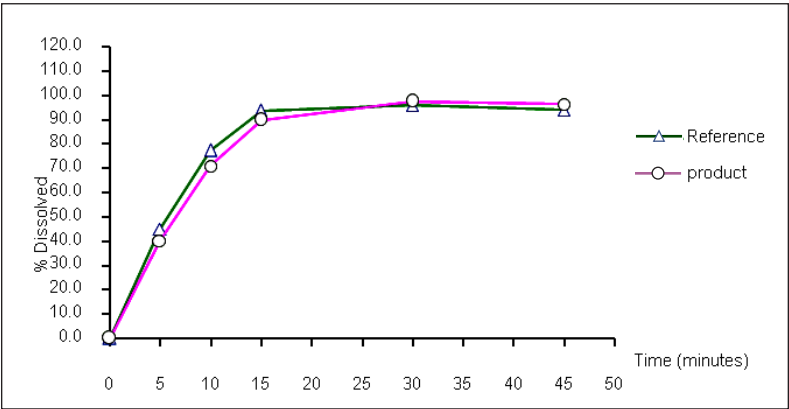
ภาพที่ 2 In vitro dissolution profiles between Keppra 500 mg (reference product) and Letta 500 (test product) in 0.1 N HCl buffer (pH 1.2)



ภาพที่ 3 In vitro dissolution profiles between Keppra 500 mg (reference product) and Letta 500 (test product) in acetate buffer (pH 4.5)



ภาพที่ 4 In vitro dissolution profiles between Keppra 500 mg (reference product) and Letta 500 (test product) in phosphate buffer (pH 6.8)



ภาพที่ 5 In vitro dissolution profiles between Keppra 500 mg (reference product) and Letta 500 (test product) in water

อีกทั้ง Letta 500 เป็นไปตามหลักเกณฑ์ Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system ของสหรัฐอเมริกา (U.S.CDER) และผ่านการพิจารณาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเมื่อ 20 ตุลาคม 2560

การศึกษาชีวสมมูลของยา Letta 500 เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ Keppra 500 เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพของยา Letta 500 โดยทำการศึกษาตามหลักเกณฑ์อาเซียนและ ICH guideline โดยผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ยา Letta 500 มีชีวสมมูลกับยา Keppra ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** ยา Letta มีชีวสมมูลเทียบเท่ากับยา Keppra

| Parameters                | Ratio of Least Square Mean (%) | 90% CI       |
|---------------------------|--------------------------------|--------------|
| ln C <sub>max</sub>       | 98.56                          | 92.41-105.12 |
| ln AUC <sub>0-tlast</sub> | 99.06                          | 96.53-101.65 |
| ln AUC <sub>0-∞</sub>     | 98.97                          | 96.36-101.66 |

## สรุป

จากข้อมูลข้างต้นจะพบว่าการเปลี่ยนยากันชัก levetiracetam จากชนิด original เป็นชนิด generic นั้นสามารถทำได้ตามคำแนะนำของ MHRA ประเทศอังกฤษ มีความปลอดภัยมากที่สุดเมื่อเทียบกับยากันชักในกลุ่มมาตรฐาน phenytoin, carbamazepine, valproate และ phenobarbital ซึ่งยาทั้ง 4 ชนิดนั้นอยู่ในกลุ่มที่ 1 คือไม่ควรปรับเปลี่ยนชนิดหรือยี่ห้อของยาเลย แต่เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยต้องมีการติดตามเฝ้าระวังอาการชัก และผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด เนื่องจากในทางปฏิบัตินั้นก็มีความเสี่ยงผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่พบว่าเมื่อมีการเปลี่ยนกลับยาจาก original เป็น generic และต้องเปลี่ยนกลับมาเป็นยา original อีก เนื่องจากมีอาการชักซ้ำ หรืออาการชักเพิ่มขึ้น หรือเกิดผลข้างเคียงของการใช้ยา generic ดังนั้นจึงต้องมีการแนะนำผู้ป่วย ญาติให้สังเกตอาการ

ช่วงแรกของการเปลี่ยนยา โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักหลายชนิดร่วมกัน และยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ดี

## บรรณานุกรม

1. การศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence Study). กองควบคุมยา. <http://www.app1.fda.moph.go.th/be/rule.htm>
2. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, et al. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007;48:464-9.
3. Benet LZ, Goyan JE. Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs. *Pharmacotherapy* 1995;15:433-40.

4. Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs?: A call action. *Neurology* 2007;68:1245-6.
5. Bosak M, Slowik A, Turaj W. Safety of switching from brand-name to generic levetiracetam in patients with epilepsy. *Drug Design, Development and Therapy* 2017;11 2287-91.
6. Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence of the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25: S31-S35.
7. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia*, 2011;52:810-5.
8. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S4-S11.
9. Contin M, Alberghini L, Candela C, et al. Inpatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Research* 2016 ;122:79-83.
10. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006;15:165-76.
11. Dickenson AH, Matthews EA, Suzuki K. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. *Eur J Pain* 2002; 61 (Suppl A); S951-S960.
12. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al . Advances in Neuropathic pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003: 60:1524-34.
13. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60:1274-83.
14. Fanella M, Morano A, Fattouch J, et al. Switch from originator to equivalent drug in the era of generic antiepileptic drugs: study of keppra versus epitiram clinical equivalence. *Clin Neuropharm* 2017;40: 239-42.
15. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother* 2011; 45:e27.
16. Gidal BE, Tomson T, Debate: substitution of generic drugs in epilepsy: Is there cause for concern? *Epilepsia* 2008; 49(suppl9):56-62.

17. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, Gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352 :1324-34.
18. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalences studies for orally administered drug products-general considerations. FDA center for drug evaluation and research. March.
19. Available at <http://www.fda.gov/cder/guidance/5356fnl.pdf>. Accessed April 29, 2010 Wittayaalertpanya S. Bioequivalence study. *Thai J Pharmacol* 2002;24: 2-3:97-100.
20. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005;98-105.
21. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Neurology* 2007;6:465-8.
22. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002; 6 (Suppl A): S61-8.
23. Johnson L. The nursing role in recognizing and assessing neuropathic pain. *Br J Nurs* 2004; 13 : 1092-7.
24. Kalso E, Edwards JE, Moore A, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-80.
25. Kulkantrakorn K. The role of antiepileptic drugs in neuropathic pain management. *Neurology J Thai* 2003; 3:39-44.
26. Lee GH, Jung DS. Brand name to generic substitution of levetiracetam in patients with epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 2018;60: 127-31.
27. Lesser H, Sharma U, La Moreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy : a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-10.
28. McKenzie LE, Kimberlin CL, Pendergrast JF, et al. Potential drug interventions in a high risk ambulatory elderly population. *J Geriatr Drug Ther* 1994;8137:49-63.
29. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Antiepileptic drugs: changing between different manufacturers' products. 11 November 2013.
30. Olsson P, Reimers A, Källén K. Quality of life after switching to generic levetiracetam - A prospective comparative study. *Epilepsy & Behavior* 2019; 96: 169-74.

31. Papagallo M. Newer antiepileptic drugs: possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine. *Clin Ther* 2003;25: 2506-38.
32. Pivdiro AS. Managing medication in the elderly. *Hosp Direct* 1995;59-64.
33. Raja SN, Haythornthwaite JA. Combination therapy for neuropathic pain- which drugs, which combination, which patients? *N Engl J Med* 2005; 352:1373-5.
34. Report 2 of the Council on Sciences and Public Health. Generic substitution of narrow therapeutic index drugs. June 2007. Available at <http://www.ama-assn.org/ama/no-index/about-ama/17731.shtml>. Accessed April 29, 2010.
35. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study group. Topiramate in migraine prevention : results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61:490-5.
36. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55:915-20.
37. Tiamkoa S. Generic vs original antiepileptic drugs. *North-Eastern Thai Journal of Neuroscience* 2007;2:1-7.
38. Tiamkao S, Thanasatirakul P, Kongbunkiat K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Patient adherence to generic gabapentin: A pragmatic study. *First Journal of Generic Medicine* : Published September 23, 2014.
39. Tiamkao S, Suthipinijtham P. Budget impact analysis of extended-release phenytoin capsules compared with immediate-release phenytoin capsules for epilepsy patients in Thailand. *Value Health Reg Issues* 2019 18;21:22-8.
40. Trimboli M, Russo E, Mumoli L, et al. Brand-to-generic levetiracetam switching: a 4-year prospective observational real-life study. *European Journal of Neurology* 2018, 25: 666-71.
41. Wolfe GI, Trivedi JR. Painful peripheral neuropathy and its nonsurgical treatment. *Muscle Nerve* 2004; 30:3 -19.
42. Wongjirattikarn R, Sawanyawisuth K, Pranboon S, Tiamkao S, Tiamkao S. Can generic intravenous levetiracetam be used for acute repetitive convulsive seizure or status epilepticus? A randomized controlled trial. *Neurol Ther* 2019;8:425-431.

# ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควันบุหรี่มือสอง ในบ้าน กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ ของเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษา ตำบลบ้านเป็ด อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น

กาญจนา สีหาราช<sup>1</sup>, วิลาวัลย์ วีระฮากุล<sup>2</sup>

<sup>1</sup>นักศึกษาระดับปริญญาโท วิชาเอกทันตสาธารณสุข คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>ภาควิชาทันตกรรมชุมชน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับฟังขอบบทความ สร.ภณ.วิลาวัลย์ วีระฮากุล ภาควิชาทันตกรรมชุมชน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โทรศัพท์ : 089-8419615 โทรสาร : 043-362104 Email : wilwee@kku.ac.th

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้าน กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ของเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษา ตำบลบ้านเป็ด อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น

**วิธีดำเนินการวิจัย :** การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวาง (cross - sectional analytical study) โดยทำการเก็บข้อมูลในเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษาชั้นปีที่ 1-6 ทุกคนในโรงเรียนประถมศึกษาของรัฐบาลในเขตพื้นที่ตำบลบ้านเป็ด อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น จำนวน 392 คน ในช่วงเดือน กันยายน ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2562 การเก็บรวบรวมข้อมูลใช้แบบสอบถาม และแบบบันทึกการตรวจสุขภาพ

ช่องปาก สถิติที่ใช้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านกับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ใช้สถิติวิเคราะห์หาค่าความสัมพันธ์โดยถดถอยโลจิสติก

**ผลการศึกษา :** กลุ่มตัวอย่างเป็นเด็กนักเรียนหญิงร้อยละ 52.3 เป็นนักเรียนชายร้อยละ 47.7 ผู้ปกครองส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับชั้นมัธยมศึกษาร้อยละ 37.7 รองลงมาคือ จบการศึกษาระดับชั้นประถมศึกษาร้อยละ 36.5 รายได้ครอบครัวเฉลี่ยต่อเดือน เท่ากับ  $16,150.89 \pm 11,157.99$  บาท (ต่ำสุด-สูงสุด 1,000-90,000 บาท) มีบุคคลในครอบครัวที่ปัจจุบันยังสูบบุหรี่อยู่จำนวน 259 ครอบครัว คิดเป็นร้อยละ 66.1 ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านกับการเกิดฟันผุในฟันแท้ในเด็กนักเรียนชั้น

ส่งต้นฉบับ 14 มกราคม 2563, แก้ไขต้นฉบับ 31 มีนาคม 2563, ตอบรับตีพิมพ์ 2 เมษายน 2563

ประณตศึกษาพบว่า นักเรียนที่ได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านเป็นเวลามากกว่า 10 ปีขึ้นไปมีโอกาสเกิดฟันผุในฟันแท้มากกว่าเด็กนักเรียนที่ได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านเป็นเวลา 0-5 ปีคิดเป็น 3.50 เท่า (95% CI= 1.19-10.24)

**สรุป :** การศึกษานี้พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านกับการเกิดฟันผุในฟันแท้ในเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษา

**คำสำคัญ :** การได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้าน ฟันผุในฟันแท้

## หลักการและวัตถุประสงค์

บุหรี่ยับเป็นสิ่งเสพติดเพียงชนิดเดียวในปัจจุบันที่ยังมีการซื้อขายและเสพกันอย่างถูกกฎหมาย คนไทยจำนวนมากยังคงสูบบุหรี่แม้ว่าจะทราบดีถึงพิษภัยอันสืบเนื่องมาจากบุหรี่เป็นอย่างดี บุหรี่มีสารพิษเกือบ 4,000 ชนิด สารพิษที่กล่าวถึงมากที่สุดคือ นิโคติน (nicotine) นิโคตินเป็นสารที่เป็นต้นเหตุหลักของการเสพติดบุหรี่พบได้มากถึง 1,000-2,500 ไมโครกรัมต่อควันบุหรี่ 1 มวน เมื่อผู้สูบบุหรี่สูดเอาควันบุหรี่เข้าไปในร่างกาย นิโคตินในควันบุหรี่จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตอย่างรวดเร็ว ภายในเวลาเพียง 6 วินาทีเท่านั้น กระตุ้นให้มีการหลั่งสารก่อความสุข เช่น เอ็นดอร์ฟิน โดปามีน เป็นต้น ทำให้ผู้สูบบุหรี่รู้สึกเป็นสุขขณะที่ได้เสพบุหรี่ เมื่อใดก็ตามที่ระดับของนิโคตินในกระแสโลหิตลดต่ำลง ผู้เสพก็จะรู้สึกหงุดหงิด ไม่สบายตัว ต้องการหาบุหรี่ยับต่อไปมาเสพเพื่อระงับอาการเหล่านี้และกระตุ้นให้เกิดความสุขขึ้นอีก สารนิโคตินเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกทำลายที่ตับ โดยร้อยละ 70 ของสารนิโคตินในร่างกายจะถูกเมตาบอลิซึมโดย cytochrome P-450 และ aldehyde oxidase เปลี่ยนสภาพไปเป็นสารที่เรียกว่า โคตินีน (cotinine) แทน<sup>1</sup>

การได้รับพิษจากควันบุหรี่ มี 2 ทางคือ 1. ควันบุหรี่ในมวน (mainstream smoke) หมายถึง ควันที่ผู้สูบบุหรี่สูดจากตัวมวนบุหรี่เข้าสู่ร่างกายโดยตรงและพ่นกลับออกมาภายนอก 2. ควันบุหรี่นอกมวน (sidestream smoke) หมายถึง ควันบุหรี่ที่ลอยออกมาสู่สิ่งแวดล้อมภายนอกสำหรับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่โดยตรงมักจะได้รับทั้งควันบุหรี่ในมวนและนอกมวนเข้าไป ในขณะที่คนรอบข้างหรือผู้ที่ไม่สูบบุหรี่เลย แต่จำต้องมาอยู่ในบริเวณเดียวกันกับผู้สูบบุหรี่ก็มีโอกาสรับควันบุหรี่เข้าสู่ร่างกายได้เช่นเดียวกัน เรียกว่า “การได้รับควันบุหรี่มือสอง (secondhand smoking-SHS)” หรือ “การสัมผัสควันบุหรี่จากสิ่งแวดล้อม (environmental tobacco smoke-ETS)” รวมไปถึงการได้รับควันบุหรี่ในบ้าน (household smoking) ด้วย<sup>2</sup> หากผู้ที่อยู่รอบข้างได้รับควันบุหรี่วันละ 3 ชั่วโมงขึ้นไปจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งที่ลำคอมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับควันบุหรี่ถึง 2 เท่า เสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจเพิ่มร้อยละ 25-30 เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดเพิ่มร้อยละ 20-30 หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับควันบุหรี่อย่างต่อเนื่องเสี่ยงต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษ แท้ง คลอดก่อนกำหนด และ ทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้าได้สูงกว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้รับควันบุหรี่<sup>2-4</sup>

การศึกษาความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่และโรคในช่องปาก มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการสูบบุหรี่ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในช่องปาก<sup>5</sup> และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบในผู้ใหญ่ โดยผู้ที่สูบบุหรี่เสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ เป็น 3.31 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ ส่วนผู้ที่ไม่สูบบุหรี่แต่สูดดมควันบุหรี่จากผู้สูบบุหรี่ในบ้าน เสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ เป็น 3.14 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่<sup>6</sup> Aligne และคณะ ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างควันบุหรี่มือสองกับฟันผุ พบว่าผู้ที่ได้รับควันบุหรี่มือสองมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุในฟันน้ำนมเป็น 1.8 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับควันบุหรี่มือสอง<sup>7</sup> และ Al-Homaidhi ได้รวบรวมรายงานเกี่ยวกับกลไกความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคฟันผุ กับการได้รับควันบุหรี่มือสอง แล้วอธิบายว่าอาจเกิดจาก 1. นิโคตินเชื้อให้เชื้อ กลุ่มมิวแทนส์สเตรปโตค็อกไค (mutans streptococci หรือ MS) เติบโตได้ดี 2. การได้รับควันบุหรี่มือสองส่งผลให้ภูมิคุ้มกันต่ำลง ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายใน cranial organ เช่น otitis ดังนั้นก็มีโอกาสทำให้เกิดการติดเชื้อในช่องปากได้ง่ายเช่นกัน<sup>8</sup> 3. การได้รับควันบุหรี่มือสองทำให้ระดับซีรั่มวิตามินซีลดลง ระดับวิตามินซีที่ลดลง สัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนกลุ่มมิวแทนส์สเตรปโตค็อกไค (mutans streptococci หรือ MS)<sup>8-11</sup> 4. การได้รับควันบุหรี่มือสองทำให้การหลั่งน้ำลาย ลดลง จากการศึกษาของ Avsar ปี พ.ศ. 2008 พบว่า เด็กที่สัมผัสควันบุหรี่มือสอง มีการหลั่งน้ำลาย ลดลง ทำให้ความสามารถการบัพเฟอร์ในช่องปากลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>12</sup>

ส่วนการศึกษาของนิตยาและคณะ ปีพ.ศ.2556 ได้ทำการวิเคราะห์เมตต้า (meta analysis) เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่ในบ้าน (household smoking) กับการเกิดโรคฟันผุในเด็กวัยเรียน รายงานว่า ความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่ในบ้าน (household smoking) กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ในเด็กวัยเรียน ยังไม่ชัดเจน<sup>13</sup>

ตำบลบ้านเป็ด เป็นตำบลหนึ่งใน อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น อยู่ในเป็นพื้นที่ที่รับผิดชอบในการส่งเสริมสุขภาพช่องปาก ของเทศบาลตำบลบ้านเป็ด จากรายงานการสำรวจสภาวะสุขภาพช่องปากของเด็กนักเรียนโรงเรียนบ้านโคกพันโปง และโรงเรียนบ้านขามประชาบำรุง ตำบลบ้านเป็ด ปี พ.ศ.2560 พบเด็กนักเรียนอายุ 6-7 ปี มีค่าเฉลี่ยฟันผุ อุด ถอนในฟันน้ำนม เท่ากับ 6.38 ซี่/คนและ 5.2 ซี่/คนตามลำดับ<sup>14,15</sup> ส่วนเด็กนักเรียนอายุ 12 ปี มีค่าเฉลี่ยฟันผุ อุด ถอนในแท้ เท่ากับ 2.0 ซี่/คน และ 2.41 ซี่/คน ตามลำดับ<sup>14,15</sup> สูงกว่าผลการสำรวจสภาวะสุขภาพช่องปากของประเทศไทยปี พ.ศ.2560<sup>16</sup> จากการสัมภาษณ์นักร้องในเด็กนักเรียน ในโรงเรียน บ้านขามประชาบำรุง จำนวน 70 คน พบว่า มีผู้สูบบุหรี่ในบ้านจำนวน 47 คน คิดเป็นร้อยละ 67.14 และโรงเรียนบ้านโคกพันโปง จำนวน 81 คน พบว่า มีผู้สูบบุหรี่ในบ้านจำนวน 58 คน คิดเป็นร้อยละ 71.60 เพื่อให้ได้ข้อมูลที่จำเป็นต่อการส่งเสริมสุขภาพช่องปากและลดการสัมผัสควันบุหรี่มือสอง จากบุคคลในครอบครัวในกลุ่มเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษา ตำบลบ้านเป็ด อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น ประกอบกับผลการศึกษาในอดีตเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการสูบ

บุหรี่ในบ้าน (household smoking) กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ของเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษา ยังไม่ชัดเจน

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ คือ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้าน (household smoking) กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ของเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษา ตำบลบ้านเป็ด อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น

## วิธีดำเนินการวิจัย

**1. รูปแบบการศึกษา และประชากรที่ศึกษา** การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวาง (cross - sectional analytical study) โดยทำการเก็บข้อมูลในเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษาชั้นปีที่ 1-6 ทุกคนในโรงเรียนประถมศึกษาของรัฐบาล ในเขตพื้นที่ตำบลบ้านเป็ด อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น จำนวน 392 คน ในช่วงเดือน กันยายน พ.ศ. 2562 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2562 ทั้งนี้โรงเรียนทั้งหมดประกอบด้วย โรงเรียนโคกพันโนง บ้านเป็ด คำไฮหัวทุ่งประชาบำรุง บ้านกอก และบ้านขามประชาบำรุง โครงการได้รับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นแล้ว เลขที่โครงการ **HE622159**

**2. การเก็บรวบรวมข้อมูล** เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลคือ 1. แบบสอบถามประกอบด้วยข้อมูลทั่วไป ข้อมูลพฤติกรรมการบริโภคอาหาร และการดูแลสุขภาพช่องปาก และการสูบบุหรี่ในบ้าน 2. แบบบันทึกการตรวจสุขภาพช่องปาก ประกอบด้วย การตรวจสถานะฟันผุ (dental caries status) รอยวิการเคลือบฟัน (enamel defect) และการตรวจคราบจุลินทรีย์

(dental plaque) ในการวัดการเกิดโรคฟันผุใช้ดัชนีดีเอ็มเอฟที (DMFT) และร้อยละการเกิดโรคฟันผุ โดยมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยฟันผุดังนี้ ฟันผุ หมายถึง รอยโรคบนตัวฟันที่มีสีน้ำตาลหรือสีดำที่มีลักษณะพื้นผิวตั้งแต่อ่อนนุ่มจนกระทั่งเป็นโพรงฟันผุชัดเจน<sup>17</sup>

## 2.1 การควบคุมคุณภาพของเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

### - ช่วงเตรียมการ

ผู้ตรวจเป็นทันตบุคลากร (ทันตภิบาล) จำนวน 3 คนที่ผ่านการฝึกปรับมาตรฐานการตรวจในเด็กนักเรียนโรงเรียนบ้านหนองขามประชาบำรุง อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น ประเมินความเที่ยงของผู้ตรวจระหว่างบุคคล (inter - examiner) ในการวัดโรคฟันผุ ได้ค่า kappa = 0.8-1.0 และประเมินความเที่ยงของการตรวจรอยวิการเคลือบฟัน ได้ค่า kappa = 0.7- 0.8 ประเมินความเที่ยงของการตรวจคราบจุลินทรีย์ ได้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) = 0.69-0.8 แบบสอบถาม ถูกนำไปทดสอบความตรงโดยให้ทันตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่านอ่าน แล้วทำการแก้ไขตามคำแนะนำ จากนั้นนำไปทดสอบใช้จริงในผู้ปกครองของเด็กนักเรียนโรงเรียนบ้านโคกพันโนง อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น จำนวน 30 คน เพื่อดูความครอบคลุมของเนื้อหาและการใช้ภาษา ก่อนนำไปใช้จริง

**- ช่วงดำเนินการ** ส่วนประเมินค่าความเที่ยงภายในผู้ตรวจคนเดียว (intra - examiner) โดยการตรวจซ้ำร้อยละ 10 ของเด็กนักเรียนที่ได้รับการตรวจทั้งหมด ค่าการประเมินความเที่ยงของผู้ตรวจคนเดียวในการวัดโรคฟันผุได้ค่า kappa = 1.0 และประเมินความเที่ยง

ของการตรวจรอยวิธีการเคลื่อนฟันได้ ค่า  $kappa = 0.8-0.9$  ประเมินความเที่ยงของการตรวจคราบจุลินทรีย์ได้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ ( $r$ ) =  $0.8-0.9$

## 2.2 ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล

ติดต่อประสานงานกับโรงเรียนเพื่อขออนุญาตเก็บข้อมูล ผู้วิจัยขออนุญาตครูประจำชั้นขอรายชื่อนักเรียนกับคุณครูประจำชั้น เพื่อชี้แจงนักเรียนด้วยตนเองและแจกแบบคำชี้แจงอาสาสมัคร แบบยินยอมและแบบสอบถามให้กับเด็กนักเรียนทุกคนนำกลับไปให้ผู้ปกครองพิจารณา หลังจากนั้นทำการตรวจช่องปากเก็บแบบสอบถามผู้ปกครองและสัมภาษณ์เด็กนักเรียนจนครบ

## 3. การวิเคราะห์ข้อมูล

ในการวิเคราะห์ข้อมูล สถิติที่ใช้อธิบายคุณลักษณะของตัวแปรคุณภาพใช้จำนวน และร้อยละ สถิติที่ใช้อธิบายคุณลักษณะของตัวแปรต่อเนื่อง ใช้ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ส่วนสถิติที่ใช้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับฟันหรือมือสองในบ้านกับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ คือ สถิติวิเคราะห์ทวิปัจจัย (bivariable analysis) และ สถิติวิเคราะห์พหุปัจจัยแบบถดถอยโลจิสติก (multivariate logistic regression analysis) กำหนดตัวแปรต้นคือปัจจัยต่างๆ ตัวแปรตามคือ การเกิดโรคฟันผุ จำแนกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มเด็กนักเรียนที่ไม่มีความชุกของการเกิดโรคฟันผุมีค่าเฉลี่ย  $DMFT = 0$  ชี/คน และกลุ่มเด็กนักเรียนที่มีความชุกของการเกิดโรคฟันผุมีค่าเฉลี่ย  $DMFT > 0$  ชี/คน

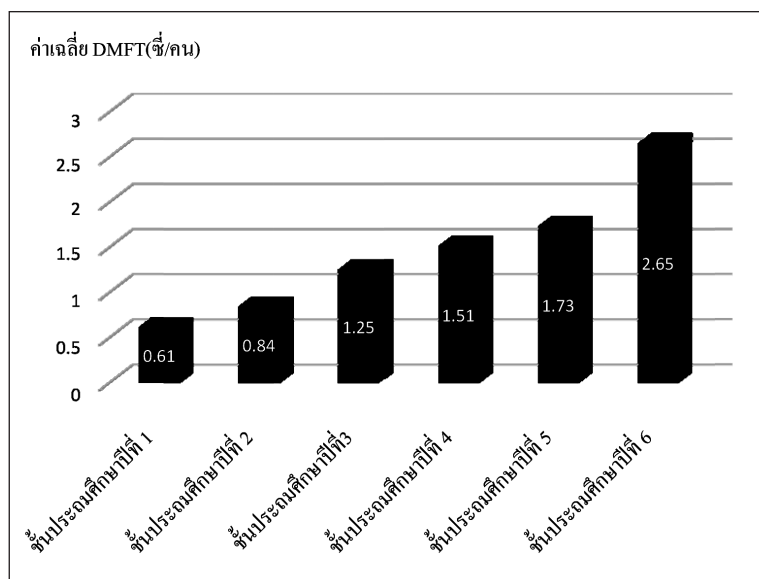
## ผลการศึกษา

### 1. ข้อมูลทั่วไป

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างเป็นเด็กนักเรียนหญิงร้อยละ 52.3 เป็นนักเรียนชายร้อยละ 47.7 ผู้ปกครองส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับชั้นมัธยมศึกษาร้อยละ 37.7 รองลงมา คือ จบการศึกษาระดับชั้นประถมศึกษาร้อยละ 36.5 ผู้ปกครองส่วนใหญ่มีสถานภาพคู่ร้อยละ 68.1 รองลงมา คือ หย่าร้างร้อยละ 14.8 และแยกกันอยู่ร้อยละ 13.8 ตามลำดับ รายได้ครอบครัวเฉลี่ยต่อเดือน เท่ากับ  $16,150.89 \pm 11,157.99$  บาท (ต่ำสุด-สูงสุด 1,000 - 90,000 บาท) ส่วนใหญ่ เด็กนักเรียนรับประทานขนมปังกรอบ ขนมถุง ลูกก๊วยเล่ เค้ก เป็นประจำ ร้อยละ 98.2 รองลงมาคือนมหวาน น้ำอัดลม น้ำหวาน ร้อยละ 55.6 เด็กนักเรียนส่วนใหญ่ แปรงฟันทุกวัน วันละ 2 ครั้ง ร้อยละ 52.8 รองลงมา คือ แปรงทุกวันๆ 1 ครั้ง ร้อยละ 20.9 การบ้วนปากหรือแปรงฟันหลังรับประทานอาหารว่าง พบว่าเด็กนักเรียนส่วนใหญ่ทำบ้างไม่ทำบ้างร้อยละ 66.6 รองลงมา คือ ไม่เคยทำเลย ร้อยละ 24.7

### 2. ข้อมูลสถานะฟันผุในฟันแท้

ข้อมูลสถานะฟันผุในฟันแท้จำแนกตามระดับชั้นพบว่าค่าเฉลี่ยฟันผุดูดถอนในระดับชั้นประถมศึกษาปีที่ 6 มีค่าเท่ากับ  $2.65 \pm 3.40$  ชี/คน ระดับชั้นประถมศึกษาปีที่ 5 มีค่าเท่ากับ  $1.73 \pm 1.84$  ชี/คน ระดับชั้นประถมศึกษาปีที่ 4 มีค่าเท่ากับ  $1.51 \pm 1.35$  ชี/คน ระดับชั้นประถมศึกษาปีที่ 3 มีค่าเท่ากับ  $1.25 \pm 1.35$  ชี/คน ระดับชั้นประถมศึกษาปีที่ 2 มีค่าเท่ากับ  $0.84 \pm 1.26$  ชี/คน และชั้นประถมศึกษาปีที่ 1  $0.61 \pm 0.95$  ชี/คน (แผนภูมิที่ 1) อัตราความชุกของโรคฟันผุในฟันแท้ของนักเรียนระดับชั้นประถมศึกษาปีที่ 1-6 คิดเป็นร้อยละ 53.3



**แผนภูมิที่ 1** แสดงค่าเฉลี่ยฟันผุ ถอน อุดในฟันแท้ (DMFT) จำแนกตามระดับชั้นเรียน

### 3. ข้อมูลการสูบบุหรี่ในบ้าน

มีบุคคลในครอบครัวที่ปัจจุบันยังสูบบุหรี่อยู่ จำนวน 259 ครอบครัว คิดเป็นร้อยละ 66.1 ไม่สูบบุหรี่ คิดเป็นร้อยละ 30.9 และ เคยสูบแต่ปัจจุบันหยุดสูบแล้ว คิดเป็นร้อยละ 3.0 ส่วนใหญ่บุคคลในครอบครัวมักสูบบุหรี่ในบ้าน บริเวณนอกอาคารคิดเป็นร้อยละ 60.2 รองลงมา คือ สูบบุหรี่ในบ้าน บริเวณในตัวอาคาร ร้อยละ 21.4

### 4. ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้าน (household smoking) กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้

เมื่อนำตัวแปร อายุ เพศ รายได้เฉลี่ยของครอบครัวต่อเดือน การเคยได้รับฟลูออไรด์ การรับประทานอาหารว่างเป็นประจำ เช่น การดื่มน้ำอัดลม นมหวาน และน้ำหวาน ดื่มนมเปรี้ยว การรับประทานขนมปังกรอบ ขนมถุง ลูกก๊วยเล่

เค้ก และรับประทานผลไม้ รอยวิการของเคลือบฟัน ค่าเฉลี่ยดัชนีวัดแผ่นคราบจุลินทรีย์ ค่าดัชนีมวลกาย การได้รับควันบุหรี่มือสองภายในบ้านในตัวอาคาร การได้รับควันบุหรี่มือสองภายในบ้านนอกตัวอาคาร สถานที่ได้รับการได้รับควันบุหรี่มือสองภายในบ้าน จำนวนระยะเวลาที่เฉลี่ยที่เด็กได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านต่อวัน และจำนวนปีเฉลี่ยที่ได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้าน มาหาความสัมพันธ์กับการเกิดฟันผุในฟันแท้โดยใช้สถิติวิเคราะห์ทวิปัจจัย ผลการศึกษา พบว่าปัจจัยที่มีสัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ  $p < 0.05$  คือ อายุ รอยวิการของเคลือบฟัน รายได้เฉลี่ยของครอบครัวต่อเดือน และจำนวนปีเฉลี่ยที่ได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้าน (ตารางที่ 1)

**ตารางที่ 1** ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ในเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษา ตำบลบ้านเป็ด อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น โดยใช้สถิติวิเคราะห์หิพปัจจัย (bivariable analysis)

| ตัวแปร                                                        | ฟันแท้ผุ                               |                                     | สถิติที่ใช้       | P-value |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|---------|
|                                                               | ไม่มีฟันผุ<br>(DMFT = 0)<br>N (ร้อยละ) | มีฟันผุ<br>(DMFT > 0)<br>N (ร้อยละ) |                   |         |
| เพศ                                                           |                                        |                                     |                   |         |
| - ชาย                                                         | 86 (45.7)                              | 102 (54.3)                          | $\chi^2 = 0.128$  | 0.721   |
| - หญิง                                                        | 97 (47.5)                              | 107 (52.5)                          |                   |         |
| อายุ                                                          |                                        |                                     |                   |         |
| - 6-9 ปี                                                      | 134 (56.8)                             | 102 (43.2)                          | $\chi^2 = 24.285$ | 0.001*  |
| - 10-12 ปี                                                    | 49 (31.4)                              | 107 (68.6)                          |                   |         |
| รายได้ครอบครัวเฉลี่ย (บาท/เดือน)                              |                                        |                                     |                   |         |
| - 1-10000                                                     | 74 (41.3)                              | 105 (58.7)                          | $\chi^2 = 10.282$ | 0.006*  |
| - 10001-20000                                                 | 65 (45.1)                              | 79 (54.9)                           |                   |         |
| - >20000                                                      | 44 (63.8)                              | 25 (36.2)                           |                   |         |
| อาหารว่างที่รับประทานเป็นประจำ<br>น้ำอัดลม น้ำหวาน น้ำชาเขียว |                                        |                                     |                   |         |
| - รับประทาน                                                   | 101 (46.3)                             | 117 (53.7)                          | $\chi^2 = 0.44$   | 0.833   |
| - ไม่รับประทาน                                                | 82 (47.4)                              | 91 (52.6)                           |                   |         |
| นมเปรี้ยว นมหวาน                                              |                                        |                                     |                   |         |
| - รับประทาน                                                   | 91 (48.4)                              | 97 (51.6)                           | $\chi^2 = 0.373$  | 0.541   |
| - ไม่รับประทาน                                                | 92 (45.3)                              | 111 (54.7)                          |                   |         |
| ขนมปังกรอบ ขนมถุง ลูกเกด เยลลี่ เค้ก                          |                                        |                                     |                   |         |
| - รับประทาน                                                   | 180 (46.9)                             | 204 (53.1)                          | $\chi^2 = 0.45$   | 0.833   |
| - ไม่รับประทาน                                                | 3 (42.9)                               | 4 (57.1)                            |                   |         |
| ลูกอม ท็อฟฟี่ ลูกกวาด                                         |                                        |                                     |                   |         |
| - รับประทาน                                                   | 63 (48.8)                              | 66 (51.2)                           | $\chi^2 = 0.320$  | 0.572   |
| - ไม่รับประทาน                                                | 120 (45.8)                             | 142 (54.2)                          |                   |         |
| ผลไม้                                                         |                                        |                                     |                   |         |
| - รับประทาน                                                   | 76 (51.4)                              | 72 (48.6)                           | $\chi^2 = 1.979$  | 0.160   |
| - ไม่รับประทาน                                                | 107 (44.0)                             | 136 (56.0)                          |                   |         |
| การเคยได้รับฟลูออไรด์                                         |                                        |                                     |                   |         |
| - ไม่เคยได้รับ                                                | 41 (45.6)                              | 49 (54.4)                           | $\chi^2 = 0.060$  | 0.807   |
| - เคยได้รับ                                                   | 142 (47.0)                             | 160 (53.0)                          |                   |         |
| แปรงฟันหลังรับประทานอาหารว่าง                                 |                                        |                                     |                   |         |
| - ไม่แปรงฟัน                                                  | 8 (38.1)                               | 13 (61.9)                           | $\chi^2 = 0.658$  | 0.417   |
| - แปรงฟัน                                                     | 175 (47.2)                             | 196 (52.8)                          |                   |         |

\*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ  $p < 0.05$

**ตารางที่ 1** ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ในเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษา ตำบลบ้านเปิด อำเภอมือง จังหวัดขอนแก่น โดยใช้สถิติวิเคราะห์หิพปัจจัย (bivariable analysis) (ต่อ)

| ตัวแปร                                                                | ฟันแท้ผุ                               |                                     | สถิติที่ใช้       | P-value |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|---------|
|                                                                       | ไม่มีฟันผุ<br>(DMFT = 0)<br>N (ร้อยละ) | มีฟันผุ<br>(DMFT > 0)<br>N (ร้อยละ) |                   |         |
| ค่าดัชนีวัดแผนการสุขภาพฟัน (DI)                                       |                                        |                                     |                   |         |
| - 0                                                                   | 47 (54.7)                              | 39 (45.3)                           | $\chi^2 = 3.533$  | 0.171   |
| - 0.01-1.0                                                            | 92 (45.5)                              | 110 (54.5)                          |                   |         |
| - > 1                                                                 | 42 (41.2)                              | 60 (58.8)                           |                   |         |
| การได้รับควันทูหรือมือสองในบ้าน                                       |                                        |                                     |                   |         |
| พฤติกรรมกรสูบบุหรี่ในครอบครัว                                         |                                        |                                     |                   |         |
| 1) การสูบบุหรี่ในบ้าน ในตัวอาคาร                                      |                                        |                                     |                   |         |
| - ไม่สูบ                                                              | 147 (47.7)                             | 161 (52.3)                          | $\chi^2 = 0.629$  | 0.428   |
| - สูบ                                                                 | 36 (42.9)                              | 48 (57.1)                           |                   |         |
| 2) การสูบบุหรี่ในบ้าน นอกตัวอาคาร                                     |                                        |                                     |                   |         |
| - ไม่สูบ                                                              | 80 (51.3)                              | 76 (48.7)                           | $\chi^2 = 2.201$  | 0.138   |
| - สูบ                                                                 | 103 (43.6)                             | 133 (56.4)                          |                   |         |
| สถานที่ได้รับควันทูหรือมือสองในบ้าน                                   |                                        |                                     |                   |         |
| เป็นประจำ                                                             |                                        |                                     |                   |         |
| - ไม่สูบ                                                              | 67 (50.0)                              | 67 (50.0)                           | $\chi^2 = 2.009$  | 0.366   |
| - สูบในห้องนอนและ ห้องนั่งเล่น                                        | 22 (52.4)                              | 20 (47.6)                           |                   |         |
| - บริเวณ รอบๆ บ้าน                                                    | 94 (43.5)                              | 122 (56.5)                          |                   |         |
| จำนวนปีเฉลี่ยที่เด็กได้รับควันทูหรือมือสองในบ้าน                      |                                        |                                     |                   |         |
| - 0-5 ปี                                                              | 104 (50.5)                             | 102 (49.5)                          | $\chi^2 = 12.933$ | 0.002*  |
| - 5.1-10 ปี                                                           | 74 (48.1)                              | 80 (51.9)                           |                   |         |
| - >10 ปี                                                              | 5 (16.1)                               | 26 (83.9)                           |                   |         |
| จำนวนระยะเวลาที่เฉลี่ยที่เด็กได้รับควันทูหรือมือสองในบ้านต่อวัน (นาท) |                                        |                                     |                   |         |
| - 0 - 5 นาที                                                          | 73 (47.7)                              | 80 (52.3)                           | $\chi^2 = 0.107$  | 0.744   |
| - > 5 นาที                                                            | 110 (46.0)                             | 129 (54.0)                          |                   |         |
| ดัชนีมวลกาย (BMI)                                                     |                                        |                                     |                   |         |
| - เริ่มอ้วน - อ้วน                                                    | 27 (52.9)                              | 24 (47.1)                           | $\chi^2 = 1.253$  | 0.534   |
| - สมส่วน                                                              | 135 (46.4)                             | 156 (53.6)                          |                   |         |
| - ค่อนข้างผอม - ผอม                                                   | 21 (42.0)                              | 29 (58.0)                           |                   |         |
| รอยวิการของเคลือบฟัน                                                  |                                        |                                     |                   |         |
| - ไม่มี                                                               | 176 (48.2)                             | 189 (51.8)                          | $\chi^2 = 5.020$  | 0.025*  |
| - มี                                                                  | 7 (25.9)                               | 20 (74.1)                           |                   |         |

\*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ  $p < 0.05$

จากนั้นวิเคราะห์ปัจจัยที่มีสัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ  $p < 0.05$  โดยใช้สถิติวิเคราะห์พหุปัจจัยแบบถดถอยโลจิสติก เพื่อควบคุมตัวแปรกวน พบว่าปัจจัยที่มีสัมพันธ์กับฟันผุในฟันแท้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ  $p < 0.05$  คือ อายุ รอยวิการของเคลือบฟัน รายได้เฉลี่ยของครอบครัวต่อเดือน และจำนวนปีเฉลี่ยที่เด็กได้รับควันทูหรือสองในบ้าน นั่นคือนักเรียนที่มีอายุ 10-12 ปีมีโอกาสเกิดฟันผุในฟันแท้มากกว่าเด็กนักเรียนที่มีอายุ 6-9 ปี คิดเป็น 2.56 เท่า (95% CI= 1.57-4.19) นักเรียนที่ครอบครัวมีรายได้เฉลี่ยต่อเดือน 10,000-20,000

บาทมีโอกาสเกิดฟันผุในฟันแท้มากกว่าเด็กนักเรียนที่มีนักเรียนที่ครอบครัวมีรายได้เฉลี่ยต่อเดือน  $>20,000$  คิดเป็น 1.96 เท่า (95% CI= 1.05-3.65)) นักเรียนที่มีรอยวิการของเคลือบฟันมีโอกาสเกิดฟันผุในฟันแท้มากกว่าเด็กนักเรียนที่ไม่มีรอยวิการของเคลือบฟันคิดเป็น 2.67 เท่า (95% CI= 1.05-6.79) และนักเรียนที่ได้รับควันทูหรือสองในบ้านเป็นเวลา  $> 10$  ปีขึ้นไปมีโอกาสเกิดฟันผุในฟันแท้มากกว่าเด็กนักเรียนที่ได้รับควันทูหรือสองในบ้านเป็นเวลา 0-5 ปีคิดเป็น 3.50 เท่า (95% CI= 1.19-10.24) (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2** ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ในเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษา ตำบลบ้านเป็ด อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น โดยใช้สถิติวิเคราะห์พหุปัจจัยแบบถดถอยโลจิสติก (multivariable logistic regression)

| ตัวแปร                                            | ฟันแท้                                |                                       | Crude Odds ratio<br>95% CI | Adjusted Odds<br>ratio 95% CI | P-value |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------|
|                                                   | ไม่มีฟันผุ<br>(DMFT =0)<br>N (ร้อยละ) | ไม่มีฟันผุ<br>(DMFT >0)<br>N (ร้อยละ) |                            |                               |         |
| อายุ                                              |                                       |                                       |                            |                               |         |
| - 6-9 ปี                                          | 134 (56.8)                            | 102 (43.2)                            | 1                          | 1                             |         |
| - 10-12 ปี                                        | 49 (31.4)                             | 107 (68.6)                            | 2.869(1.875-4.388)*        | 2.565(1.570-4.191)*           | 0.001*  |
| รายได้ครอบครัวเฉลี่ย<br>(บาท/เดือน)               |                                       |                                       |                            |                               |         |
| - $>20000$                                        | 74 (41.3)                             | 105 (58.7)                            | 1                          | 1                             |         |
| - 10001-20000                                     | 65 (45.1)                             | 79 (54.9)                             | 2.497(1.407-4.433)*        | 1.967(1.059-3.653)*           | 0.032*  |
| - 1-10000                                         | 44 (63.8)                             | 25 (36.2)                             | 2.139(1.815-3.861)*        | 1.820(0.966-3.429)            | 0.064   |
| จำนวนปีเฉลี่ยที่เด็กได้รับ<br>ควันทูหรือสองในบ้าน |                                       |                                       |                            |                               |         |
| - 0-5 ปี                                          | 104 (50.5)                            | 102 (49.5)                            | 1                          | 1                             |         |
| - 5.1-10 ปี                                       | 74 (48.1)                             | 80 (51.9)                             | 1.102(0.726-1.674)         | 1.064(0.675-1.665)            | 0.788   |
| - $>10$ ปี                                        | 5 (16.1)                              | 26 (83.9)                             | 5.302(1.96-14.345)*        | 3.503(1.198-10.245)           | 0.022*  |
| รอยวิการของเคลือบฟัน                              |                                       |                                       |                            |                               |         |
| - ไม่มี                                           | 176 (48.2)                            | 189 (51.8)                            | 1                          | 1                             |         |
| - มี                                              | 7 (25.9)                              | 20 (74.1)                             | 2.616(1.098-6.441)*        | 2.678(1.056-6.795)*           | 0.038*  |

\*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ  $p < 0.05$

ดังนั้นผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านกับการเกิดฟันผุในฟันแท้ในเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษาในเขตเทศบาลบ้านเบ็ด จังหวัดขอนแก่น เมื่อควบคุมตัวแปรกวนแล้วพบว่า นักเรียนที่ได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านเป็นเวลา > 10 ปีขึ้นไปมีโอกาสเกิดฟันผุในฟันแท้มากกว่าเด็กนักเรียนที่ได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านเป็นเวลา 0-5 ปี คิดเป็น 3.50 เท่า (95% CI= 1.19-10.24) (ตารางที่ 2)

## อภิปรายผล

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาในเด็กนักเรียนโรงเรียนในสังกัดของรัฐบาลทั้งหมด 5 โรงเรียนในเขตเทศบาลบ้านเบ็ด จังหวัดขอนแก่น นักเรียนส่วนใหญ่ (ร้อยละ 45.7) ครอบครัวมีอาชีพรับจ้างทั่วไป รายได้เฉลี่ยต่อเดือนอยู่ระหว่าง 1,000 - 10,000 บาท ซึ่งค่อนข้างต่ำ และผู้ปกครองส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับมัธยมศึกษาคิดเป็นร้อยละ 37.7 และประถมศึกษา คิดเป็น ร้อยละ 36.5 เด็กนักเรียนมีโอกาสได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านคิดเป็น ร้อยละ 66.1 สภาวะฟันผุในฟันแท้ในการศึกษานี้พบว่าในเด็กอายุ 12 ปี มีค่าเฉลี่ยฟันผุถอนอด 2.6 ซึ่งต่อคน สูงกว่าผลการสำรวจสภาวะฟันผุในฟันแท้ระดับประเทศ (เด็กอายุ 12 ปี มีค่าเฉลี่ยฟันผุถอนอด 1.4 ซึ่งต่อคน) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Nayani และคณะปี ค.ศ. 2018 ที่ปากีสถาน ได้อภิปรายว่าเด็กที่อาศัยอยู่นอกเขตเมือง พ่อแม่มีการศึกษาต่ำมักได้รับควันบุหรี่มือสองสูง และมีฟันผุสูง<sup>18</sup>

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านกับการเกิดฟันผุในฟันแท้พบว่านักเรียนที่ได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านเป็นเวลา > 10 ปีขึ้นไปมีโอกาสเกิดฟันผุในฟันแท้มากกว่าเด็กนักเรียนที่ได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านเป็นเวลา 0-5 ปีคิดเป็น 3.50 เท่า ในขณะที่มีรายงานการศึกษาของ Tanaka และคณะปี ค.ศ. 2010 รายงานว่าเด็กที่ได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านที่มีบุคคลในครอบครัวสูบบุหรี่ในบ้านมากกว่า 7 ของต่อวันสัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้เป็น 1.04 เท่า (95%CI = 1.01-1.07) เมื่อเทียบกับเด็กที่ไม่มีการสูบบุหรี่ในบ้าน<sup>19</sup> และการศึกษาของ Nayani และคณะปี ค.ศ.2018 พบว่าเด็กนักเรียนที่ได้รับควันบุหรี่จากสิ่งแวดล้อม (environmental tobacco smoke) น้อยกว่า 30 นาทีมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุเป็น 1.25 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ไม่ได้รับเลย<sup>18</sup> ส่วนการศึกษาของ Goto และคณะ ปี ค.ศ.2019 พบว่าการที่แม่สูบบุหรี่สัมพันธ์กับการเกิดฟันผุในฟันน้ำนมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>20</sup> แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับควันบุหรี่มือสองในบ้านไม่สัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้ Al-Homaidhi ได้อธิบายกลไกความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคฟันผุกับการได้รับควันบุหรี่มือสองไว้ว่า เกิดจากนิโคตินเอื้อให้เชื้อกลุ่มมิวแทนส์สเตรปโตค็อกไค (mutans streptococci หรือ MS) เติบโตได้ดี และ การได้รับควันบุหรี่มือสองส่งผลให้ภูมิคุ้มกันต่ำลง ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายใน cranial organ เช่น otitis ดังนั้นก็อาจ

ติดเชื้อในช่องปากได้ง่ายเช่นกัน<sup>8</sup> นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาของ Strauss ปี ค.ศ.2001 พบว่าการได้รับควินูหรือมือสองทำให้ระดับซีรั่มวิตามินซีลดลง ระดับวิตามินซีที่ลดลง สัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนกลุ่มมิวแทนส์สเตรปโตค็อกไค (mutans streptococci หรือ MS)<sup>8-11</sup> ทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุสูง และ การศึกษาของ Avşar ปี ค.ศ.2008 การได้รับควินูหรือมือสองทำให้การหลั่งน้ำลาย ลดลง<sup>12</sup> เมื่อน้ำลายหลั่งน้อยลงทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุสูงขึ้นเช่นกัน

การศึกษานี้ใช้สถิติโดยใช้สถิติวิเคราะห์ พหุปัจจัยแบบถดถอยโลจิสติก เพื่อควบคุมตัวแปรกวน เช่น การรับประทานอาหารที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคฟันผุ เช่น การรับประทานขนมปังกรอบคุกกี้ เยลลี่ เด็ก นมเปรี้ยว น้ำอัดลม ลูกอม เครื่องหวาน การใช้ฟลูออไรด์เสริม และแผ่นคราบจุลินทรีย์ในช่องปาก เพื่อให้ผลการศึกษาศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควินูหรือมือสองในบ้านกับการเกิดฟันผุในฟันแท้ ถูกต้องยิ่งขึ้น

การศึกษานี้พบปัจจัยอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุในฟันแท้คือ รอยวิธีการเคลือบฟัน รายได้ครอบครัวเฉลี่ยต่อเดือนและอายุ สอดคล้องกับการศึกษาของ Velasco และคณะปี ค.ศ.2018 ที่ศึกษาในประเทศบราซิลพบว่า เด็กนักเรียนที่มีรอยวิธีการเคลือบฟัน ลักษณะชาวชนมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุได้ 1.87 เท่าเมื่อเทียบกับเด็กนักเรียนที่ไม่มีรอยวิธีการเคลือบฟัน และ ยังพบว่า ค่าเฉลี่ยฟันผุอุดถอนในเด็กนักเรียน แปรผกผันกับรายได้ นั่นคือถ้ารายได้สูง ค่าเฉลี่ย ฟันผุอุดถอนจะต่ำ รายได้ต่ำค่าเฉลี่ยฟันผุอุดถอนจะสูง<sup>21</sup>

ส่วนตัวแปรอายุที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดฟันผุในฟันแท้มากขึ้น อาจเป็นเพราะเมื่ออายุมากขึ้น ฟันแท้ในช่องปากมีโอกาสสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมในช่องปากมากขึ้น ถ้าทำความสะอาดช่องปากไม่ดีก็มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุสูงขึ้นตามอายุ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ การสอบถามหรือสัมภาษณ์การได้รับควินูหรือมือสองในบ้าน จากเด็กนักเรียนและผู้ปกครองด้วยคำถามเดียวกัน บางคำตอบได้ไม่ตรงกัน ทำให้ทีมวิจัยต้องทำการสัมภาษณ์เชิงลึกในเด็กนักเรียนเพื่อยืนยันผล

ข้อเสนอแนะ จากผลการศึกษาที่ได้ จะนำไปวางแผนโครงการส่งเสริมสุขภาพช่องปาก และ มาตรการไม่สูบบุหรี่ในบ้าน โดยจัดทำโครงการรณรงค์บ้านปลอดบุหรี่ เพื่อช่วยให้เด็กมีสุขภาพแข็งแรงและสุขภาพช่องปากดี และยังช่วยให้ผู้ปกครอง ลด เลิกการสูบบุหรี่ ส่งผลให้ทุกคนในครอบครัวมีสุขภาพดียิ่งขึ้น

## สรุปผล

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับควินูหรือมือสองในบ้านกับการเกิดฟันผุในฟันแท้ในเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษาในเขตเทศบาลบ้านเป็ด จังหวัดขอนแก่น เมื่อควบคุมตัวแปรกวนแล้วพบว่า นักเรียนที่ได้รับควินูหรือมือสองในบ้านเป็นเวลา > 10 ปีขึ้นไปมีโอกาสเกิดฟันผุในฟันแท้มากกว่าเด็กนักเรียนที่ได้รับควินูหรือมือสองในบ้านเป็นเวลา 0-5 ปี คิดเป็น 3.50 เท่า (95% CI= 1.19-10.24)

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงเรียนคุณครูประจำชั้นประถมศึกษาปีที่ 1-6 เด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษาปีที่ 1-6 และผู้ปกครองของเด็กนักเรียนชั้นประถมศึกษาปีที่ 1-6 โรงเรียนในเขตพื้นที่ตำบลบ้านเปิด ได้แก่ โรงเรียนบ้านเปิด โรงเรียนบ้านโคกพันโปง โรงเรียนบ้านคำไฮหัวทุ่งประชาบำรุง โรงเรียนบ้านหนองขามประชาบำรุง และโรงเรียนบ้านกอกทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการเก็บรวบรวมข้อมูล ทำให้การศึกษาค้นคว้าสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

1. สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา และ รณชัย คงสกนธ์. พิษภัยและการรักษาโรคติดบุหรี่. กรุงเทพฯ : สหประชาพานิชย์, 2552.
2. Scientific Committee on Tobacco and Health (SCOTH). Second hand smoke: review of evidence since 1998. Update of evidence on health effects of second hand smoke. London: Department of Health Press, 2004.
3. ยุวลักษณ์ ชันอาสา. ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อพฤติกรรมการสูบบุหรี่และ ไม่สูบบุหรี่ของนักเรียนหญิงในมัธยมศึกษาตอนปลายและประกาศนียบัตรวิชาชีพ. วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สาธารณสุขศาสตร์) วิชาเอกสุขศึกษาและพฤติกรรมศาสตร์ บัณฑิต วิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล, 2541.
4. มุลนิธิรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่. คำนวณบุหรี่มือสองภัยจากบุหรี่ที่เรา ไม่ได้สูบ. เข้าถึงเมื่อ 17 มีนาคม, 2554 จาก <http://www.thaihealth.or.th>.
5. Nirmala CJ, Hemanth T, Murthy NS. Oral cancer and tobacco: a case control study in southern India. Int J Community Med Public Health 2017;4:4706-11.
6. Ueno M, Ohara S, Sawada N, Inoue M, Tsugane S, Kawaguchi Y. The association of active and secondhand smoking with oral health in adults: Japan public health center-based study. Tobacco Induced Diseases 2015;13:19. doi:10.1186/s12971-015-0047-6.
7. Aligne CA, Moss ME, Auinger P, Weitzman M. Association of pediatric dental caries with passive smoking. JAMA 2003; 289: 1258-64.
8. Al-Homaidhi MA. Passive smoking and dental caries in children: A review. J Middle East North Afr Sci 2017;3:20-3.
9. Lindemeyer RG, Baum RH, Hsu SC, Going RE. In vitro effect of tobacco on the growth of oral cariogenic streptococci. J Am Dent Assoc 1981;103:719-22.
10. Edwards K, Braun KM, Evans G, Sureka AO, Fan S. Mainstream and sidestream cigarette smoke condensates suppress macrophage responsiveness to

- interferon gamma. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:233-40.
11. Strauss RS. Environmental tobacco smoke and serum vitamin C levels in children. *Pediatrics* 2001; 107:540-2.
  12. Avsar A, Darka O, Topaloglu B, Bek Y. Association of passive smoking with caries and related salivary biomarkers in young children. *Archives of Oral Biology* 2008;53:969-74.
  13. นิตยา พงราช. อิทธิพลของเงินค่าขนมที่มีต่อปริมาณฟันผุ ถอน อุด ในเด็กอายุ 12 ปี โรงเรียนประถมศึกษา อำเภอคูเมือง จังหวัดบุรีรัมย์. *วิทยานิพนธ์ปริญญาสาธารณสุขศาสตรมหาบัณฑิต มหาวิทยาลัยขอนแก่น*, 2556: 34-35.
  14. รายงานผลการดำเนินโครงการทันตกรรมโรงเรียนบ้านโคกพันโปง ปี พ.ศ.2560. ขอนแก่น : ภาควิชาทันตกรรมชุมชน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2560.
  15. รายงานผลการดำเนินโครงการทันตกรรมโรงเรียนบ้านบ้านขามประชาบำรุง ปี พ.ศ. 2560. ขอนแก่น : ภาควิชาทันตกรรมชุมชน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2560.
  16. สำนักทันตสาธารณสุข กรมอนามัย. รายงานผลการสำรวจ สภาวะสุขภาพช่องปากแห่งชาติ ครั้งที่ 8 ประเทศไทย พ.ศ. 2560. นนทบุรี: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2561.
  17. World Health Organisation. *Oral Health Survey, Basis Methods*. 4th ed. Geneva: WHO; 1997.
  18. Nayani AA, Iqbal R, Azam SI, Khan FR, Khan AH, Janjua N, et al. Association between environmental tobacco smoke and dental caries amongst 5-14 years old children in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2018;68:203-9. doi: 8555 [pii]. pmid:29479094.
  19. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Household smoking and dental caries in schoolchildren: the Ryukyus Child Health Study. *BMC Public Health* 2010;10: 335 doi:10.1186/1471-2458-10-335.
  20. Goto Y, Wada K, Konishi K, Uji T, Koda S, Mizuta F, et al. Association between exposure to household smoking and dental caries in preschool children: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 2019;24:9. doi: 10.1186/s12199-019-0764-1.
  21. Velasco SRM, Bastos RDS, Silva RM, Navarro MFL. Association between presence of enamel defects, dental caries and socioeconomic conditions on Brazilian children. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr* 2018;18:e3727.

# ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ภายหลังได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์

นนทเกียรติ สมกรพิทย์<sup>1</sup>, ธนฤต เบนจรรสมุนนั<sup>1</sup>, ปิยะชาติ ทองทามธรรม<sup>1</sup>, สหัชชัย ปราบมน<sup>1</sup>,  
รักษิตา ตรี<sup>1</sup>, สโรชา ตั้งเสถียรภาพ<sup>1</sup>, สมพงษ์ ศรีเสนปาง<sup>2</sup>, พสสร โนนชัย<sup>2</sup>

<sup>1</sup>นักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 5 ปีการศึกษา 2562 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ สก.บว.สมพงษ์ ศรีเสนปาง ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

หมายเลขโทรศัพท์: 0-4336-3588 หมายเลขโทรสาร: 0-4320-2488

## บทคัดย่อ

**หลักการและวัตถุประสงค์ :** โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสามของประเทศไทย การรักษามาตรฐานคือ การใช้ยา rt-PA ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อค่าใช้จ่ายที่ตามมา วัตถุประสงค์เพื่อศึกษา ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดภายหลังได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA

**วิธีการศึกษา :** การศึกษาเชิงพรรณนาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ได้รับบริการระบบช่องทางด่วนโรคหลอดเลือดสมองโรงพยาบาลศรีนครินทร์ปี 2557 - 2562 เก็บข้อมูลจากประชากรศึกษาทั้งหมด 307 คน ด้วยแบบสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์และเวชระเบียน รายงานผลเป็นค่ามัธยฐาน พิสัยควอไทล์ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ความถี่ ร้อยละ และ 95% CI

**ผลการศึกษา :** อัตราการตอบกลับ ร้อยละ

29.6 (91/307) เป็นกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA ร้อยละ 70.3 (64/91)

มีค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายรายเดือนโดยรวมเป็น 300 บาทต่อเดือน (IQR 550, 95% CI 100-400) และค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายครั้งเดียวโดยรวมเป็น 0 บาท (IQR 3,800, 95% CI 0-500) ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA ค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายรายเดือนโดยรวมเป็น 175 บาทต่อเดือน (IQR 530, 95% CI 100-500) และค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายครั้งเดียวโดยรวมเป็น 250 บาท (IQR 5,175, 95% CI 0-3,500)

**สรุป :** ในกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA ค่าใช้จ่ายรายเดือนโดยรวมเป็นเดือนละ 100-400 บาท และค่าใช้จ่ายครั้งเดียวโดยรวมเป็น 0-500 บาท ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA ค่าใช้จ่ายรายเดือนโดย

ส่งต้นฉบับ 11 พฤศจิกายน 2562, แก้ไขต้นฉบับ 3 มีนาคม 2563, ตอบรับตีพิมพ์ 6 มีนาคม 2563

รวมเป็นเดือนละ 100-500 บาท และค่าใช้จ่ายครั้งเดียวโดยรวมเป็น 0-3,500 บาท

**คำสำคัญ :** โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด, ค่าใช้จ่าย, ยา rt-PA, ระบบช่องทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง, โรงพยาบาลศรีนครินทร์

## บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเป็นโรคที่มีความสำคัญ และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสามของประเทศไทย<sup>1,2</sup> ซึ่งทำให้เกิดผลกระทบที่ตามมาทั้งต่อตัวผู้ป่วยและผู้ดูแลในหลายๆ ด้าน เช่น ผลกระทบด้านร่างกาย การฟื้นตัว ผลแทรกซ้อน และการค่าใช้จ่ายต่างๆ เป็นต้น ทั้งนี้วิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด คือ การให้ยา rt-PA ภายในระยะเวลา 4.5 ชั่วโมง<sup>3-5</sup> โดยการให้ยา rt-PA เป็นตัวแปรสำคัญในการฟื้นตัวของระบบประสาทและความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวันเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA<sup>6-8</sup> ซึ่งร้อยละ 56 ของผู้ที่ไม่ได้รับยา rt-PA มีสาเหตุมาจากผู้ป่วยและญาติไม่ยินยอมรับการรักษา<sup>9</sup>

จากการศึกษาค้นคว้างานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าในประเทศไทยมีงานวิจัยศึกษาข้อมูลช่วงอายุที่มีผลต่อผลลัพธ์ในการรักษาของผู้ป่วย และผลลัพธ์ทางด้านคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย<sup>2</sup> มาก่อนแล้ว และในต่างประเทศมีงานวิจัยของ Chiumente M ประเทศอิตาลีพบว่าการใช้ยา rt-PA ช่วยลดค่าใช้จ่ายและลดระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลให้สั้นลง<sup>7</sup> แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงด้านค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและผู้ดูแลภายหลังจากการรับการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา rt-PA มาก่อนในประเทศไทย

ทางผู้วิจัยได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของผลกระทบทางด้านค่าใช้จ่าย โดยค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยหลังรับการรักษามีค่าใช้จ่ายทั้งทางการแพทย์และไม่ใชทางการแพทย์ ซึ่งในทางการแพทย์ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สิทธิการรักษาเป็นสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าจึงไม่มีค่าใช้จ่ายในส่วนดังกล่าว ดังนั้นจึงได้ทำงานศึกษาวิจัยโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดภายหลังได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลแม่ข่ายในระบบทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง<sup>10</sup> เพื่อนำผลจากการศึกษาไปใช้เป็นเหตุผลประกอบการตัดสินใจในการรับการรักษาด้วย rt-PA ของผู้ป่วยและญาติ และใช้วางแผนเตรียมพร้อมและบริหารค่าใช้จ่ายได้อย่างเหมาะสมภายหลังจากการรักษา

## นิยามเชิงปฏิบัติการ

**ค่าใช้จ่าย<sup>11</sup>** คือ ค่าใช้จ่ายทางตรง (direct cost) ที่เป็นค่าใช้จ่ายที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (non-medical cost) โดยแบ่ง 2 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1 ค่าใช้จ่ายครั้งเดียว (one-time expense) ประกอบด้วย ค่าปรับปรุงที่พักอาศัย แก้อักรถเข็นสำหรับผู้พิการ อุปกรณ์ช่วยเดิน ไม่ค้ำพุงเดิน เตียงเสริมทางการแพทย์ กระโถน และอุปกรณ์

กายภาพบำบัด ส่วนที่ 2 ค่าใช้จ่ายรายเดือน (monthly expense) ประกอบด้วย ค่าอาหารทางการแพทย์ เช่น อาหารเสริมวิตามินต่างๆ ค่าเดินทางมาติดตามการรักษาพยาบาล ค่าที่พักที่ใช้ในการเดินทางมาติดตามการรักษา ค่าผ้าอ้อม และค่าจ้างผู้ดูแล ที่เพิ่มขึ้นภายหลังการเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดภายหลังออกจากโรงพยาบาล โดยงานวิจัยนี้ไม่รวมถึงค่าใช้จ่ายทางตรง (direct cost) ที่เป็นทางการแพทย์ (medical cost) เช่น ค่ายา ค่ารักษาพยาบาล หรือค่าใช้จ่ายทางอ้อม (indirect cost)<sup>10</sup> เช่น ค่าเสียโอกาส ผู้ให้ข้อมูลด้านค่าใช้จ่าย คือ ผู้ที่สามารถให้ข้อมูลทางด้านค่าใช้จ่ายต่างๆ ที่ผู้จัดศึกษาได้

## วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ซึ่งมีเกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรกที่ได้เข้ารับการบริการระบบช่องทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง (stroke fast track) ที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในช่วง 1 ตุลาคม 2557 ถึง 30 กันยายน 2562 และมีเบอร์โทรศัพท์ติดต่อได้ประชากรเป้าหมาย 802 คน โดยมีเกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA และ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายในโรงพยาบาล ได้ประชากรศึกษาทั้งสิ้น 307 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA 193 คน (ข้อมูลจากรายงานสถิติผู้ป่วยประจำปีโรงพยาบาลศรีนครินทร์

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตั้งแต่ปี 2557 ถึง 2562)

**ขนาดตัวอย่างและการคัดเลือกตัวอย่าง:** โดยใช้โปรแกรม WinPepi version 11.65 แบบ simple random sampling กำหนด confidence level = 95%, population size = 307 คน, allow for loss of 60% of subject, acceptable difference = 10% ของ assumed SD โดยได้ SD=1,405 จากการทำ pilot study เนื่องจากไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับคำถามในงานวิจัยชิ้นนี้มาก่อน ได้ทำการหาค่าใช้จ่ายเฉลี่ยในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในปี 2561 จำนวน 50 คน ได้ค่า SD = 1,405 และมี missing 60% จึงนำค่าดังกล่าวไปคำนวณใน WinPepi 11.65 จึงได้ค่า sample size ที่มากพอที่จะศึกษาเรื่องค่าใช้จ่ายของผู้ป่วย จะทำให้ได้ขนาดตัวอย่างสูงสุดคือ ได้ขนาดตัวอย่างสูงสุด 432 คน จาก 307 คน พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีขนาดที่มากกว่าขนาดของประชากรศึกษา จึงทำการศึกษาในประชากรศึกษาทั้งหมด

**เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล:** เป็นแบบเก็บข้อมูลและแบบสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์ที่ผู้วิจัยพัฒนาจากการทบทวนวรรณกรรม โดยมีการตรวจสอบความถูกต้องและสมบูรณ์ของแบบสัมภาษณ์โดยการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่านที่เกี่ยวข้อง และผ่านการทดสอบในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ปี 2561 ก่อนนำมาใช้งานจริง เครื่องมือแบ่งเป็น 4 ส่วน ประกอบด้วย 1) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย 2) ข้อมูลทั่วไปของผู้ให้ข้อมูลค่าใช้จ่าย 3) ข้อมูลค่าใช้จ่าย 4) ข้อมูลส่วนเสริม

**การเก็บรวบรวมข้อมูล:** ก่อนการเก็บข้อมูล นักศึกษาแพทย์ชั้นปี 5 กองเวชศาสตร์ชุมชน กองที่ 7 ปีการศึกษา 2562 จำนวน 6 คน (ผู้วิจัย) ได้กำหนดวัตถุประสงค์และคำชี้แจงให้เข้าใจตรงกัน ก่อนที่จะเริ่มเก็บข้อมูล หลังจากนั้นจึงทำการติดต่อผู้ป่วยทางโทรศัพท์ด้วยเบอร์โทรศัพท์ที่มีในเวชระเบียน โดยหากติดต่อไม่ได้ในครั้งแรก จะทำการโทรศัพท์อีกครั้งในอีก 1 ชั่วโมง หากยังติดต่อไม่ได้ จะถือว่า ติดต่อไม่ได้ หรือในกรณีที่ผู้ให้ข้อมูลไม่สะดวกให้ข้อมูลในขณะนั้น จะนัดหมายเวลาที่ผู้ให้ข้อมูลสะดวกต่อไป นอกจากนี้ในกรณีที่ผู้ให้ข้อมูลไม่ยินยอมให้ข้อมูล หรือ ผู้ป่วยเสียชีวิตแล้ว จะถือว่าไม่สามารถเก็บข้อมูลได้

**การวิเคราะห์ข้อมูล:** ผู้วิจัยได้สร้างฐานข้อมูลและบันทึกข้อมูลด้วยวิธี double data entry และตรวจสอบความถูกต้องและครบถ้วนของฐานข้อมูล โดยใช้ SPSS PC version 26.0 และคำนวณหาค่ามัธยฐาน พิสัยควอไทล์ของค่าใช้ง่าย โดยแบ่งกลุ่มตามรายรับครอบครัวด้วยมัธยฐาน เนื่องจากข้อมูลกระจายตัวไม่ปกติ โดยคาดว่าค่าใช้ง่ายจะแปรผันตรงต่อรายรับครอบครัว และใช้ OpenEpi version 3.01 เพื่อคำนวณ 95%CI

## ข้อพิจารณาทางจริยธรรมในด้าน การวิจัยในมนุษย์

งานวิจัยครั้งนี้มีการแจ้งจุดประสงค์ในการทำวิจัยที่ชัดเจนแก่โรงพยาบาลที่ไปขอข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยและญาติที่ให้การสัมภาษณ์ โดยได้รับความยินยอมจากผู้อำนวยการโรงพยาบาล

และผู้รับผิดชอบข้อมูล และมีการขอความยินยอมทางวาจาโดยให้สิทธิ์ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีสิทธิ์ในการเลือกตอบคำถามด้วยความสมัครใจและมีสิทธิ์ไม่ตอบคำถามข้อใดข้อหนึ่งได้ การเก็บข้อมูลเป็นแบบสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์และไม่มีการบันทึกข้อมูลที่ระบุตัวบุคคล ไม่มีการบันทึกเสียงขณะสัมภาษณ์ และนำเสนอผลงานวิจัยเป็นภาพรวม โดยโครงการวิจัยได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์สำหรับโครงการวิจัยด้านสังคมศาสตร์/มนุษยวิทยา จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## ผลการศึกษา

จากประชากรศึกษาทั้งหมด 307 คน มีการตอบกลับ 91 คน คิดเป็นอัตราการตอบกลับร้อยละ 29.6 โดยมีข้อมูลสูญหายทั้งหมด 216 คน ประกอบด้วย ไม่สามารถติดต่อได้ 161 คน, เสียชีวิต 48 คน และปฏิเสธในการให้ข้อมูล 7 คน คิดเป็นร้อยละ 52.4, 15.6 และ 2.3 ตามลำดับ ดังตารางที่ 1 นอกจากนี้ข้อมูลมีแนวโน้มที่จะสูญหายเพิ่มขึ้นในการเก็บข้อมูลย้อนหลังนานมากขึ้น

โดยในกลุ่มที่ข้อมูลสูญหายจากการเสียชีวิต แบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับ rt-PA 29 คน คิดเป็นร้อยละ 15.0 จากผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA ทั้งหมด และไม่ได้รับ rt-PA 19 คน คิดเป็นร้อยละ 16.7 จากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ rt-PA ทั้งหมด

**ตารางที่ 1** การเก็บข้อมูลและข้อมูลสูญหาย

|                  |               | ได้รับ rt-PA |        | ไม่ได้รับ rt-PA |        | รวม        |        |
|------------------|---------------|--------------|--------|-----------------|--------|------------|--------|
|                  |               | จำนวน (คน)   | ร้อยละ | จำนวน (คน)      | ร้อยละ | จำนวน (คน) | ร้อยละ |
| เก็บข้อมูลไม่ได้ | เก็บข้อมูลได้ | 63           | 32.6   | 28              | 24.6   | 91         | 29.6   |
|                  | ติดตามไม่ได้  | 97           | 50.3   | 64              | 56.1   | 161        | 52.4   |
|                  | เสียชีวิต     | 29           | 15.0   | 19              | 16.7   | 48         | 15.6   |
|                  | ปฏิเสธ        | 4            | 2.1    | 3               | 2.6    | 7          | 2.3    |
|                  | รวม           | 130          | 67.4   | 86              | 75.4   | 216        | 70.4   |
| รวม              |               | 193          | 100    | 114             | 100    | 304        | 100    |

### ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

กลุ่มตัวอย่างที่สามารถเก็บข้อมูลได้เป็นชาย 56 ราย (ร้อยละ 61.5) และ หญิง 35 ราย (ร้อยละ 38.5) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA 63 คน (ร้อยละ 69.23) ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA 28 คน (ร้อยละ 30.77) ค่าเฉลี่ยอายุของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย rt-PA 62.92 ปี และค่าเฉลี่ยอายุของกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย rt-PA 61.79 ปี ส่วนใหญ่ใช้สิทธิการรักษาเป็นสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าทั้งหมดจำนวน 66 ราย (ร้อยละ 72.5) โรคประจำตัวส่วนมากเป็นโรคความดันโลหิตสูง 48 คน (ร้อยละ 52.7) ดังแสดงในตารางที่ 2

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ rt-PA มี NIHSS เฉลี่ย 10.33 และมี Barthel index เฉลี่ย 17.67 ส่วนในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่ได้รับ rt-PA มี NIHSS เฉลี่ย 8.36 และมี Barthel index เฉลี่ย 18.36 ดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อนำผลการศึกษามาแบ่งตามรายรับ ครอบครัวต่อเดือนพบว่า กลุ่มที่ได้รับ rt-PA ที่มีรายรับน้อยกว่า 20,000 บาท มีจำนวน 32 คน รายรับมากกว่า 20,000 บาท มีจำนวน 31 คน คิดเป็นร้อยละ 35.16 และ 34.06 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับ rt-PA ที่มีรายรับน้อยกว่า 20,000 บาท มีจำนวน 11 คน รายรับมากกว่า 20,000 บาท มีจำนวน 17 คน คิดเป็นร้อยละ 12.08 และ 18.68 ตามลำดับ

### ข้อมูลค่าใช้จ่าย

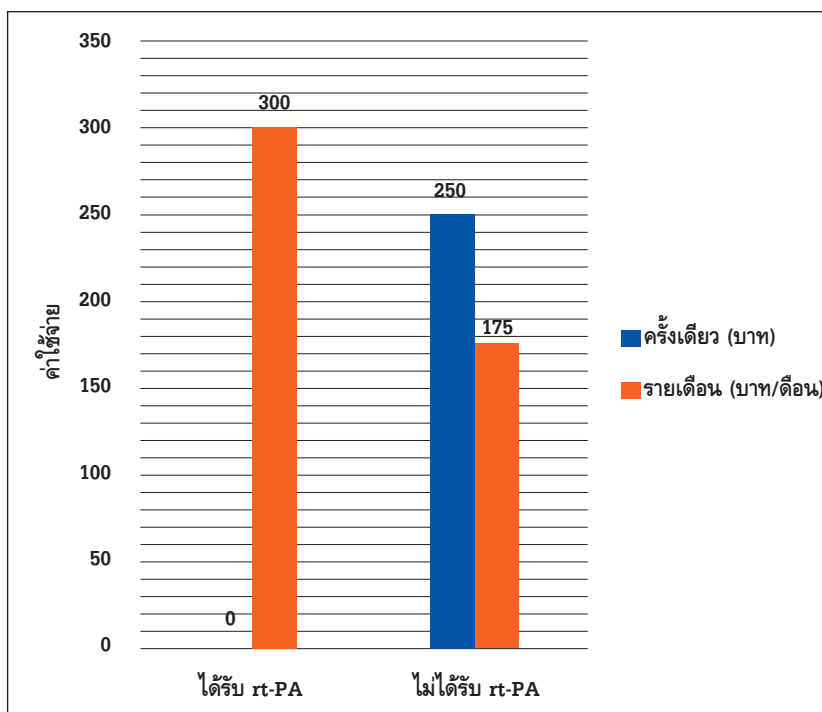
จากศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA ค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายรายเดือนโดยรวมเป็น 300 บาทต่อเดือน (IQR 550, 95% CI 100-400) และค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายครั้งเดียวโดยรวมเป็น 0 บาท (IQR 3,800, 95% CI 0-500) ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA ค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายรายเดือนโดยรวมเป็น 175 บาทต่อเดือน (IQR 530, 95% CI 100-500) และค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายครั้งเดียวโดยรวมเป็น 250 บาท (IQR 5175, 95% CI 0-3,500) ดังตารางที่ 3 และรูปที่ 1

**ตารางที่ 2** ข้อมูลส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่าง

|                            |             | ได้รับ rt-PA |           | ไม่ได้รับ rt-PA |           | รวม        |           |
|----------------------------|-------------|--------------|-----------|-----------------|-----------|------------|-----------|
|                            |             | จำนวน (คน)   | ร้อยละ    | จำนวน (คน)      | ร้อยละ    | จำนวน (คน) | ร้อยละ    |
| เพศ                        | รวม         | 63           | 100       | 28              | 100       | 91         | 100       |
|                            | ชาย         | 37           | 58.7      | 19              | 67.9      | 56         | 61.5      |
|                            | หญิง        | 26           | 41.3      | 9               | 32.1      | 35         | 38.5      |
|                            | บัตรทอง     | 50           | 79.4      | 16              | 57.1      | 66         | 72.5      |
| สิทธิ                      | ข้าราชการ   | 12           | 19        | 10              | 35.7      | 22         | 24.2      |
|                            | ประกันสังคม | 1            | 1.6       | 1               | 3.6       | 2          | 2.2       |
|                            | จ่ายเอง     | 0            | 0         | 1               | 3.6       | 1          | 1.1       |
|                            | HT          | 36           | 57.1      | 12              | 42.9      | 48         | 52.7      |
| โรคประจำตัว                | DLD         | 19           | 30.2      | 6               | 21.4      | 25         | 27.5      |
|                            | DM          | 15           | 23.8      | 5               | 17.9      | 20         | 22        |
|                            | AF          | 13           | 20.6      | 2               | 7.1       | 15         | 16.5      |
|                            |             | ค่าเฉลี่ย    | SD        | ค่าเฉลี่ย       | SD        | ค่าเฉลี่ย  | SD        |
| อายุ (ปี)                  |             | 62.92        | 13.74     | 61.79           | 13.84     | 62.57      | 13.70     |
| NIHSS แกร็บ (คะแนน)        |             | 10.33        | 5.98      | 8.36            | 5.08      | 9.73       | 5.76      |
| Barthel index (คะแนน)      |             | 17.67        | 4.50      | 18.36           | 3.54      | 17.88      | 4.22      |
| รายรับครอบครัว (บาท/เดือน) |             | 25,952.37    | 30,791.27 | 30,732.14       | 20,590.58 | 27,423.08  | 28,022.30 |

**ตารางที่ 3** ค่าใช้จ่ายรายเดือนและค่าใช้จ่ายแบบครั้งเดียวโดยรวมของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองแยกตามกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ rt-PA

|                      |  | ได้รับ rt-PA |              |           |           |           | ไม่ได้รับ rt-PA |              |           |           |           |
|----------------------|--|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|--------------|-----------|-----------|-----------|
|                      |  | มัธยฐาน      | พิสัยควอไทล์ | 95%CI     | ค่าเฉลี่ย | SD        | มัธยฐาน         | พิสัยควอไทล์ | 95%CI     | ค่าเฉลี่ย | SD        |
| ครั้งเดียว (บาท)     |  | 0            | 3,800        | (0-500)   | 5,003.49  | 11,178.97 | 250             | 5,175        | (0-3,500) | 12,075    | 42,629.49 |
| รายเดือน (บาท/เดือน) |  | 300          | 550          | (100-400) | 1,166.63  | 2,926.94  | 175             | 530          | (100-500) | 1,568.80  | 3,898.21  |



**รูปที่ 1** ค่าใช้จ่ายรายเดือนและค่าใช้จ่ายแบบครั้งเดียวโดยรวมของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองแยกตามกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ rt-PA

จากการศึกษาค้นคว้าพบว่า รายได้ต่อครัวเรือนต่อเดือนเฉลี่ยในจังหวัดขอนแก่นปี 2560 จากสำนักงานสถิติแห่งชาติมีรายได้เป็น 19,848 บาท<sup>12</sup> ผู้วิจัยจึงแบ่งกลุ่มรายรับครอบครัวในการศึกษาเป็นกลุ่มที่ได้รับ rt-PA ที่มีรายรับครอบครัวน้อยกว่า 20,000 บาท มีค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายหลังได้รับการรักษาต่อเดือน 300 บาท (95% CI = 100-500) ค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายหลังได้รับการรักษาที่เกิดขึ้นครั้งเดียว 0 บาท (95% CI = 0-3,000) ในกลุ่มที่ได้รับ rt-PA ที่มีรายรับครอบครัวมากกว่า 20,000 บาท มีค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายหลังได้รับการรักษาต่อเดือน 200 บาท (95% CI = 100-400) ค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายหลัง

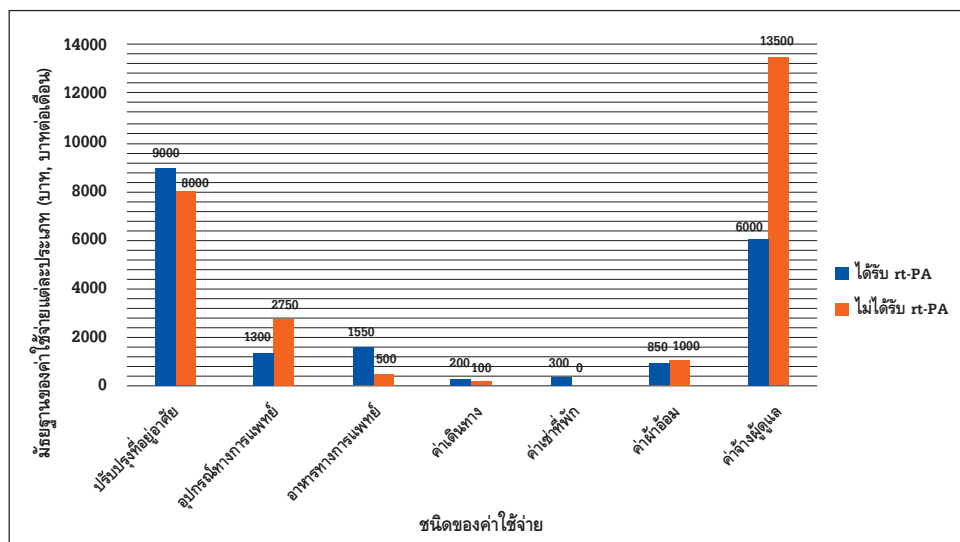
ได้รับการรักษาที่เกิดขึ้นครั้งเดียว 300 บาท (95% CI = 0-4,400) กลุ่มที่ไม่ได้รับ rt-PA ที่มีรายรับครอบครัวน้อยกว่า 20,000 บาท มีค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายหลังได้รับการรักษาต่อเดือน 150 บาท (95% CI = 30-600) ค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายหลังได้รับการรักษาที่เกิดขึ้นครั้งเดียว 0 บาท (95% CI = 0-10,000) ในกลุ่มไม่ได้รับ rt-PA ที่มีรายรับครอบครัวมากกว่า 20,000 บาท มีค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายหลังได้รับการรักษาต่อเดือน 250 บาท (95% CI = 100-2,000) ค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายหลังได้รับการรักษาที่เกิดขึ้นครั้งเดียว 700 บาท (95% CI = 0-15,000) ดังตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** ค่าใช้จ่ายรายเดือนและค่าใช้จ่ายแบบครั้งเดียวของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองแยกตามกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ rt-PA และตามรายรับครอบครัวต่อเดือน

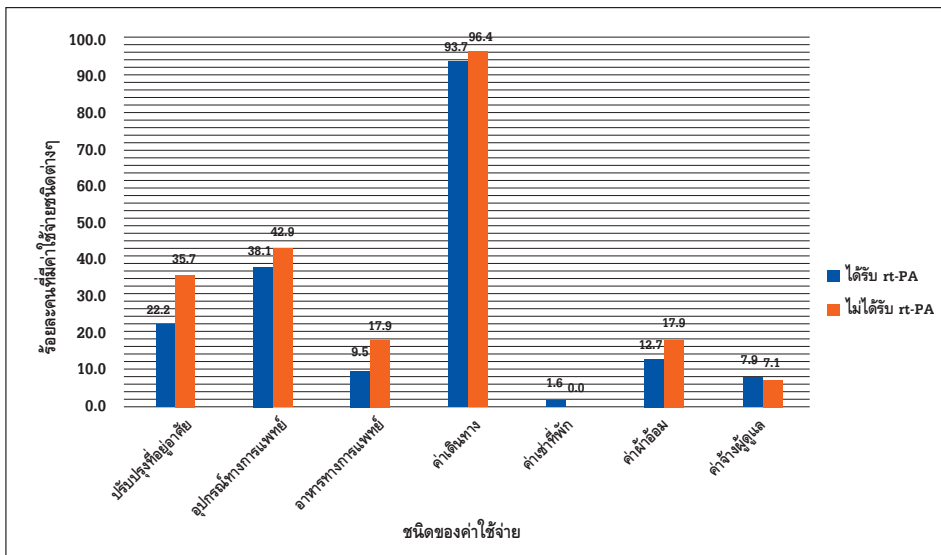
| รายรับครอบครัว     | ค่าใช้จ่าย           | ได้รับ rt-PA |              |         |           |          | ไม่ได้รับ rt-PA |              |           |           |           |
|--------------------|----------------------|--------------|--------------|---------|-----------|----------|-----------------|--------------|-----------|-----------|-----------|
|                    |                      | มัธยฐาน      | พิสัยควอไทล์ | 95%CI   | ค่าเฉลี่ย | SD       | มัธยฐาน         | พิสัยควอไทล์ | 95%CI     | ค่าเฉลี่ย | SD        |
| <20,000 บาท/เดือน  | ครั้งเดียว (บาท)     | 0            | 3,500        | 0-3,000 | 4003.13   | 9552.08  | 0               | 3,890        | 0-10,000  | 2,572.73  | 3,894.64  |
|                    | รายเดือน (บาท/เดือน) | 300          | 550          | 100-500 | 1437.64   | 3485.56  | 150             | 450          | 30-600    | 356.91    | 434.88    |
| >=20,000 บาท/เดือน | ครั้งเดียว (บาท)     | 300          | 9,000        | 0-4,400 | 6036.13   | 12720.73 | 700             | 10,250       | 0-15,000  | 18,223.53 | 54,359.22 |
|                    | รายเดือน (บาท/เดือน) | 200          | 450          | 100-400 | 886.88    | 2234.22  | 250             | 1,200        | 100-2,000 | 2,352.96  | 4,884.89  |

จากการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ rt-PA มัธยฐานของค่าใช้จ่ายที่มากที่สุด คือ ค่าใช้จ่ายในการปรับปรุงที่อยู่อาศัย มีค่าเป็น 9,000 บาท และค่าใช้จ่ายที่พบมากที่สุดเป็นค่าใช้จ่ายประเภทเดินทาง คิดเป็น ร้อยละ 93.7 ส่วนในกลุ่มที่

ไม่ได้รับ rt-PA มัธยฐานของค่าใช้จ่ายที่มากที่สุด คือ ค่าใช้จ่ายในการจ้างผู้ดูแล มีค่าเป็น 13,500 บาท และค่าใช้จ่ายที่พบมากที่สุดเป็นค่าใช้จ่ายประเภทเดินทาง คิดเป็น ร้อยละ 96.4 ดังรูปที่ 2 และ 3 ตามลำดับ



**รูปที่ 2** มัธยฐานของค่าใช้จ่ายแต่ละประเภท



รูปที่ 3 ร้อยละของคนที่มีค่าใช้จ่ายแต่ละประเภท

## อภิปรายผลการศึกษา

ในการศึกษาวิจัยนี้ใช้วิธีการศึกษาเป็นแบบเชิงพรรณนาซึ่งเหมาะกับการศึกษาเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด มีอัตราตอบกลับร้อยละ 29.6 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาอื่นๆ เนื่องจากเก็บข้อมูลย้อนหลังเป็นระยะเวลานาน และข้อมูลที่ใช้ติดต่อเป็นข้อมูลจากเวชระเบียนที่ถูกจัดบันทึกไว้ อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้มากในช่วงระยะเวลาห้าปี (จากรูปที่ 1 พบว่าจากปีพ.ศ. 2558 ถึง 2562 มีแนวโน้มการเก็บข้อมูลได้ลดลงเมื่อย้อนกลับไปหลายปีมากขึ้น) สำหรับเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเป็นแบบเก็บข้อมูลและแบบสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์ที่ผู้วิจัยพัฒนาจากการทบทวนวรรณกรรม โดยมีการตรวจสอบความถูกต้องและสมบูรณ์ของแบบสัมภาษณ์โดยการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้อง และผ่านการทดสอบในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ปี 2561 ก่อนนำมาใช้งานจริง ทำให้มี

ความเหมาะสมในการใช้แบบสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์ แต่ทั้งนี้อาจมีการบิดเบือนของข้อมูลเนื่องจากความไม่ไว้วางใจของผู้ให้ข้อมูลต่อผู้สัมภาษณ์ทางโทรศัพท์

จากการศึกษาวิจัยครั้งนี้พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA ค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายรายเดือนโดยรวมเป็นเดือนละ 300 บาท และค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายครั้งเดียวโดยรวมเป็น 0 บาท ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA ค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายรายเดือนโดยรวมเป็นเดือนละ 175 บาท และค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายครั้งเดียวโดยรวมเป็น 250 บาท ในส่วนที่ไม่มีค่าใช้จ่ายนั้น ทางผู้วิจัยมีความเห็นว่าเกิดจาก มีผู้ป่วยบางคนที่ไม่มีความจำเป็นต้องใช้อุปกรณ์ทางการแพทย์ หรือปรับปรุงที่พักอาศัย เช่น ในผู้ป่วยที่มีการฟื้นตัวดีหลังได้รับการรักษา ส่วนในกลุ่มที่มีความจำเป็นต้องใช้อุปกรณ์ทางการแพทย์ และ/หรือปรับปรุงที่พักอาศัย แต่มีรายรับครอบคลุมคร่าวๆ ก็สามารถจัดหาอุปกรณ์

ทางการแพทย์ และ/หรือปรับปรุงที่พิกอาศัยได้ โดยเสียค่าใช้จ่ายน้อย หรือไม่เสียค่าใช้จ่ายเลย ด้วยการสนับสนุนจากทางภาครัฐ หน่วยงานต่างๆ และญาติ นอกจากนี้ผู้ป่วยและญาติบางรายยังมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตให้เหมาะสม เช่น การประกอบอาหารเองแทนการซื้ออาหารทางการแพทย์ การให้ญาติพี่น้องมาช่วยดูแลผู้ป่วยแทนการจ้างผู้ดูแล และการประยุกต์ใช้ไม้เท้าแทนราวจับหรือไม้เท้า และข้อสำคัญอีกประการหนึ่งคือเรื่องของค่าใช้จ่ายรายเดือนของกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA มีค่ามากกว่า กลุ่มที่ไม่ได้รับ rt-PA ทางผู้วิจัยมีความเห็นว่าอาจเกิดจากข้อมูลที่ผู้ให้ข้อมูลให้ อาจเป็นช่วง 3 เดือนหลังจากได้รับยา rt-PA ซึ่งเป็นช่วงที่มีโอกาสที่ระบบประสาทยังไม่ฟื้นฟู ทำให้ระบบประสาทและความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA

นอกจากนี้รายรับของครอบครัวต่อเดือน มีผลต่อค่าใช้จ่ายภายหลังรับการรักษา โดยพบว่าในกลุ่มที่มีรายรับของครอบครัวต่อเดือนสูงกว่าค่าเฉลี่ยของรายได้ต่อครัวเรือนต่อเดือนเฉลี่ยจากสำนักงานสถิติแห่งชาติ<sup>12</sup> มีค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายทั้งแบบครั้งเดียวและรายเดือน มากกว่ากลุ่มที่มีรายรับของครอบครัวต่อเดือนต่ำกว่าค่าเฉลี่ย ซึ่งผู้วิจัยคาดว่าเป็นผลมาจากพฤติกรรมการใช้จ่ายของผู้ที่มีรายรับสูงกว่า จะเลือกใช้อุปกรณ์ที่คุณภาพดีกว่าและราคาสูงกว่า

จากผลการศึกษาของ Chiumente M และคณะ<sup>7</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rt-PA สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ rt-PA ซึ่งสอดคล้องกับค่าใช้จ่ายโดยแบ่งตามรายรับ

ครอบครัวต่อเดือน แต่ไม่สอดคล้องกับค่าใช้จ่ายโดยรวม ทางผู้วิจัยคาดว่าอาจเกิดจาก จำนวนข้อมูลที่เก็บได้ในงานวิจัยนี้ไม่เพียงพอที่จะเป็นตัวแทนของประชากรศึกษา

ในกลุ่มที่ได้รับ rt-PA ค่าใช้จ่ายที่มากที่สุด คือ ค่าใช้จ่ายในการปรับปรุงที่อยู่อาศัย และเป็นค่าใช้จ่ายประเภทค่าเดินทางมากที่สุด ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับ rt-PA ค่าใช้จ่ายที่มากที่สุด คือ ค่าใช้จ่ายในการจ้างผู้ดูแล และเป็นค่าใช้จ่ายประเภทค่าเดินทางมากที่สุด ทางผู้วิจัยคาดว่าเกิดจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเป็นโรคที่ต้องอาศัยเวลาในการฟื้นตัว และจำเป็นต้องได้รับการติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ จึงส่งผลให้พบค่าใช้จ่ายประเภทค่าเดินทางมากที่สุด

จากข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ แบ่งเป็นสาเหตุ 3 ประการ ได้แก่ ไม่สามารถติดต่อได้ 161 คน ร้อยละ 52.4 เสียชีวิตภายหลังออกจากโรงพยาบาล 48 คน ร้อยละ 15.6 และปฏิเสธการให้ข้อมูล 7 คน ร้อยละ 2.3 ซึ่งเป็นข้อจำกัดในงานวิจัยนี้ ที่มีข้อจำกัดด้านระยะเวลาในการศึกษา ไม่สามารถทำเป็นแบบ prospective study ที่จะมีข้อมูลสูญหายน้อยกว่าได้

ความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดขึ้นได้ในการศึกษาครั้งนี้ ประการที่ 1 คือ recall bias ที่อาจเกิดขึ้นจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลาหลายปี ทำให้ผู้ให้ข้อมูลอาจจะจำได้ไม่แม่นยำนัก ซึ่งเป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ ในการเก็บข้อมูล เนื่องด้วยระยะเวลาที่จำกัดในการทำวิจัย ประการที่ 2 คือ จำนวนข้อมูลสูญหายที่สูงมาก เนื่องจากการโทรสอบถามข้อมูลผ่านทางโทรศัพท์ ที่ได้ข้อมูลการติดต่อมาจากเวชระเบียน ที่อาจผิดพลาดหรือ

เปลี่ยนแปลงได้ในระยะเวลาที่ผ่านมาถึง 5 ปี ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ เป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ในการทำงานวิจัยนี้ ประการที่ 3 ขนาดตัวอย่างศึกษาที่เล็ก เนื่องจากได้ทำในโรงพยาบาลเพียงโรงพยาบาลเดียว ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เข้าสู่ระบบช่องทางด่วนโรคหลอดเลือดสมองน้อยกว่าขนาดกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้จากโปรแกรม WinPepi 11.65 จึงทำให้ไม่ได้ทำการสุ่ม เนื่องจากต้องใช้ประชากรศึกษาทั้งหมดในการศึกษา จึงเกิด selection bias ประการที่ 4 คือ ค่ากลางของข้อมูลที่ใช้ในการนำเสนอเป็นมัธยฐาน ซึ่งผลออกมาเป็นค่าเป็น 0 หลายค่า ผู้วิจัยคาดว่าเกิดจากจำนวนประชากรศึกษาที่น้อยเกินไป ประการที่ 5 ค่าใช้จ่ายทางอ้อม (indirect cost) เป็นหนึ่งในค่าใช้จ่ายที่มีความสำคัญเนื่องจากตัวผู้ป่วยและญาติที่มาดูแล สูญเสียความสามารถในการหารายได้<sup>13</sup> จึงควรนำมาศึกษา แต่ในงานวิจัยนี้มีข้อจำกัดด้านระยะเวลา ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลในส่วนนี้ได้

## สรุป

ค่าใช้จ่ายรายเดือนโดยรวมเป็นเดือนละ 100-400 บาท และค่าใช้จ่ายครั้งเดียวโดยรวมเป็น 0-500 บาท ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA ค่าใช้จ่ายรายเดือนโดยรวมเป็นเดือนละ 100-500 บาท และค่าใช้จ่ายครั้งเดียวโดยรวมเป็น 0-3,500 บาท

โดยในกลุ่มที่ได้รับ rt-PA ค่าใช้จ่ายที่มากที่สุด คือ ค่าใช้จ่ายในการปรับปรุงที่อยู่อาศัย และเป็นค่าใช้จ่ายประเภทค่าเดินทางมากที่สุด ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับ rt-PA ค่าใช้จ่ายที่มากที่สุด คือ

ค่าใช้จ่ายในการจ้างผู้ดูแล และเป็นค่าใช้จ่ายประเภทค่าเดินทางมากที่สุด

## ข้อเสนอแนะ

### ด้านนโยบาย

ในการดำเนินการตามระบบช่องทางด่วนโรคหลอดเลือดสมองจะต้องมีการให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยก่อนให้ผู้ป่วยเซ็นยินยอมในการรับการรักษาด้วยยา rt-PA ซึ่งพบว่าผู้ป่วยบางส่วนยังคงปฏิเสธที่จะรักษาด้วย rt-PA ซึ่งในจุดนี้ผู้วิจัยเล็งเห็นว่า หากให้ข้อมูลในส่วน of ค่าใช้จ่ายที่เปลี่ยนแปลงไปภายหลังการเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดทั้งในกลุ่มที่รับและไม่รับ rt-PA อาจจะช่วยในการตัดสินใจของญาติที่ได้ปฏิเสธในตอนแรกได้ดีขึ้นแต่เนื่องจากขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอที่จะทำให้มีความมั่นใจในการสรุปผล จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะนำข้อมูลไปใช้ในทางปฏิบัติ

### ด้านการวิจัย

ในงานวิจัยนี้เนื่องจากมีข้อจำกัดทางด้านระยะเวลาในการทำการวิจัยทำให้ผู้วิจัยได้เลือกการทำวิจัยแบบเชิงพรรณนา โดยใช้การสัมภาษณ์ย้อนหลังโดยใช้ข้อมูลติดต่อจากเวชระเบียน หากไม่มีข้อจำกัดทางด้านระยะเวลาดังกล่าว ทางผู้จัดทำเห็นว่าควรทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้น ควรแบ่งกลุ่มช่วงรายรับครอบครัว และทำแบบ prospective cohort study และทำการวิจัยเป็นแบบ analytical study เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มได้อย่างชัดเจน และมีอัตราการตอบกลับสูง ทั้งยังควรเพิ่มเติมในส่วน of

ค่าใช้จ่ายทางอ้อม (indirect cost) ด้วยเนื่องจากเป็นค่าใช้จ่ายหนึ่งที่เกิดขึ้นได้และมีผลกระทบต่อครอบครัวผู้ป่วย นอกจากนี้การรายงานผลควรแบ่งกลุ่มรายงานเป็นช่วงรายรับครอบครัว เพราะคณะวิจัยคาดว่าช่วงรายรับครอบครัวที่แตกต่างกันมีผลโดยตรงต่อค่าใช้จ่าย และควรให้ความสำคัญในเรื่องของเวลาในการเก็บข้อมูลค่าใช้จ่ายเนื่องจากยา rt-PA มีส่วนช่วยในการฟื้นฟูระบบประสาทให้ดีขึ้นประมาณร้อยละ 50 ใน 3 เดือน

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเวชศาสตร์ชุมชน คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความอนุเคราะห์และสนับสนุนทั้งในด้านความรู้และการให้คำปรึกษาด้านกระบวนการวิจัย การวิเคราะห์ข้อมูล รวมถึงการพัฒนาเครื่องมือในการวิจัย ทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า รองผู้อำนวยการฝ่ายบริการทางการแพทย์ อาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความอนุเคราะห์ตั้งแต่ให้คำปรึกษาตลอดจนไปถึงตรวจสอบความถูกต้องของแบบสัมภาษณ์

ขอขอบพระคุณ พว.พัชรินทร์ อ้วนไทร ผู้ตรวจการพยาบาลแผนกอุบัติเหตุและฉุกเฉิน ที่ให้ความอนุเคราะห์ให้คำปรึกษาและคำแนะนำในกระบวนการวิจัยและการเก็บข้อมูล

ท้ายนี้ขอขอบพระคุณผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด รวมไปถึงญาติผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่กรุณาเสียสละเวลาให้ความร่วมมือในการสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์เป็นอย่างดี

## เอกสารอ้างอิง

1. Stroke epidemiological data of nine Asian countries. Asian acute stroke advisory panel (AASAP). Journal of the Medical Association of Thailand 2000; 83:1-7.
2. Pongvarin N. Burden of stroke in Thailand. International Journal of Stroke 2007;2:127-8.
3. Wardlaw J.M, Murray V, Berge E, delZoppo G.J. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. CDSR 2009;4 Article ID CD000213.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. NEJM 2008; 359: 1317-29.
5. ทศนีย์ จินตกานนท์. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบฉับพลันด้วย Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2019; 36: 227-35.

6. Yan X, Hu HT, Liu S, Sun YH, Gao X, Neurol R, et al. A pharmacoeconomic assessment of recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in a tertiary hospital in China. Pubmed 2014;2:73-83.
7. Chiumente M, Gianino MM, Minniti D, Mattei TJ, Spass B, Kamal KM, et al. Burden of Stroke in Italy: An Economic Model Highlights Savings Arising from Reduced Disability following Thrombolysis. Int J Stroke 2015;10: 849-55.
8. Koositamongkol S, Sindhu S, Pinyopasakul W, Nilanont Y, Redman RW. Factors influencing functional recovery in patients with acute ischemic stroke. Collegian 2013;20:207-13.
9. สุชาดา ทองบัว, พลอยชมพู นิลสุข. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการไม่ได้รับ rt-PA ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มาถึงโรงพยาบาลภายใน 4.5 ชั่วโมงของโรงพยาบาลราชบุรี. Hua Hin Sook Jai Klai Kangwon Journal 2561; 3/1 : 112-8.
10. สมศักดิ์ เทียมเก่า. การพัฒนาเครือข่าย stroke fast track. Srinagarind Med J 2013; 28: 315-9.
11. วิวรรณ มุ่งเขตกลาง. ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง. วิทยานิพนธ์หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาการระบาด บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล 2542;125-6.
12. รายได้โดยเฉลี่ยต่อเดือนต่อครัวเรือน เป็นรายภาค และรายจังหวัด พศ. 2545-2560. ประเทศไทย:สำนักงานสถิติแห่งชาติ; 2560.
13. Singhpoo K, Tiamkao S, Ariyanuchitkul S, Sangpongsanon S, Kamsa-ard S, Lekbunyasins S. The Expenditures of Stroke Outpatients at Srinagarind Hospital. Srinagarind Med J 2009; 24: 54-9.

# Topiramate-induced Nephrolithiasis

เดียนา กรีบี<sup>1</sup>, วิกรม วรณบุญวงศ์<sup>2</sup>

<sup>1</sup>เภสัชกร พายเภสัชกรสม โรงพยาบาลศิริราช, <sup>2</sup>อายุรแพทย์ประสาทวิทยา โรงพยาบาลศิริราชพยาบาลการุญย์

## บทคัดย่อ

Topiramate ถูกใช้ในหลายข้อบ่งชี้ทางประสาทวิทยา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยได้แก่ ความรู้สึกสั่นผื่น (paresthesias) เมื่อยล้า (fatigue) อาการครึ่งหลับครึ่งตื่น (drowsiness) อาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นลักษณะที่จำเพาะของ topiramate คือ นิ่วในทางเดินปัสสาวะ (nephrolithiasis) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 1.5 แม้มีอุบัติการณ์การเกิดน้อย แต่หาก

ไม่ได้ตระหนักถึงภาวะดังกล่าว อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนและนำไปสู่ภาวะโรคไตเรื้อรัง บทความนี้ประสงคนำเสนอข้อมูลยา อุบัติการณ์การเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ กลไกการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ การวินิจฉัย และการจัดการเมื่อเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ เพื่อให้บุคลากรในทุกระดับที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา topiramate ได้เข้าใจและเฝ้าระวังภาวะดังกล่าว

## บทนำ<sup>1, 2</sup>

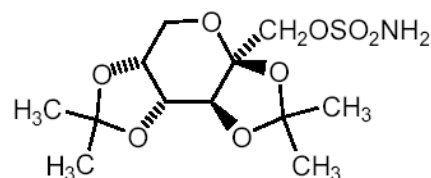
Topiramate เริ่มใช้ครั้งแรกในสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 1995 เป็นยาเสริม (adjunctive treatment) ในการรักษาโรคลมชักชนิดชักเฉพาะที่ (partial seizure) หรือ ลมชักที่มีผลต่อทุกส่วนของสมอง (generalized seizure) และเมื่อ ค.ศ. 2004 ได้รับการยอมรับเป็นยาป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนยานี้มีภาวะไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการทางระบบประสาท เช่น เวียนศีรษะ (dizziness) คิดช้า (slow thinking) ง่วงนอน (somnolence) เดินเซ (ataxia) เมื่อยล้า (fatigue) สับสน (confusion) น้ำหนักลด (weight loss) ขาดสมาธิ (impaired concentration) และ

ความรู้สึกสั่นผื่น (paresthesias) เป็นต้น อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 1.2-1.5 ของผู้ที่ได้รับ topiramate เกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (nephrolithiasis)

ชื่อสามัญทางยา : **Topiramate**

ชื่อการค้า : **Topamax®**

สูตรโครงสร้าง



**รูปแบบยา** ยาเม็ด (tablet) มี 3 ขนาด คือ 25 mg, 50 mg และ 100 mg

แคปซูล (sprinkle capsule) มี 2 ขนาด คือ 25 mg และ 50 mg

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา<sup>3, 4</sup>

Topiramate ออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไก คือ ยับยั้งการทำงานของ voltage-dependent sodium channels, เพิ่มปริมาณ aminobutylic acid (GABA) ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter ผ่านทาง GABA<sub>A</sub> receptor ยับยั้งการทำงานของ neuronal excitatory pathways โดยผ่านทาง  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) และ kinate subtypes of glutamate receptors

Topiramate ยังออกฤทธิ์เป็น negative modulatory effect บน L-type calcium channels ทำให้ลดการหลั่ง neurotransmitter และ ยับยั้ง calcium dependent second-messenger systems

ตัวยา topiramate ยับยั้ง carbonic anhydrase isoenzymes โดย topiramate เป็น weak inhibitor ของ type II (CAII) และ type IV (CAIV) เมื่อเปรียบเทียบกับ carbonic anhydrase inhibitor พบว่า topiramate มีความแรงน้อยกว่า acetazolamide ถึง 10-100 เท่า

### เภสัชจลนศาสตร์<sup>5, 6</sup>

Topiramate บริหารผ่านการกิน ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว และส่วนใหญ่ถูกขับออกทาง

ปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 70 ส่วนที่เหลือ อยู่ในรูปแบบที่ผ่านการเมแทบอลิซึมที่ตับ โดยกระบวนการ hydroxylation, hydrolysis และ glucuronidation, topiramate มีคุณสมบัติเป็น mild inducer of CYP3A4 และ mild inhibitor of CYP 2C19 และมีค่าครึ่งชีวิต 19-25 ชั่วโมง จึงสามารถให้ยาร้อยละ 1-2 ครั้งเท่านั้น

### ข้อบ่งใช้ทางคลินิก<sup>2, 5</sup>

Topiramate เป็นยาที่ใช้รักษา partial หรือ generalized seizures และใช้การป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนและนำมาใช้ off-label มากขึ้นในการรักษาภาวะไบโพลาร์ (bipolar disorder), โรคพิษสุราเรื้อรัง (alcoholism) ภาวะเลิกบุหรี่ (smoking cessation) โรคอ้วน (obesity and binge eating) เบาหวานประเภทที่ 2 (type 2 diabetes), bulimia nervosa ภาวะสะท้อนขวัญหลังเหตุการณ์รุนแรง (post-traumatic stress disorder) โรคลมชักประเภทชักผวา (infantile spasms) อาการปวดเหตุประสาท (neuropathic pain) โรคปวดศีรษะแบบชุด (cluster headache) และภาวะพึ่งพาโคเคน (cocaine dependence)

### ขนาดยาและวิธีการบริหารยา<sup>5</sup>

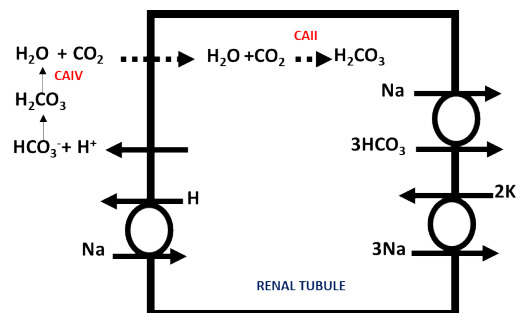
สำหรับผู้ใหญ่ ขนาดยาเริ่มต้น topiramate คือ 25 mg ต่อวัน จากนั้นปรับเพิ่มขนาดยาครั้งละ 25 mg ทุก 1 สัปดาห์ จนถึง 100 mg ต่อวัน การเพิ่มขนาดยาจาก 25 mg จนถึง 50 mg ทุกสัปดาห์ สามารถเพิ่มขนาดยาได้จนถึง 400 mg ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

## อุบัติการณ์การเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (nephrolithiasis)<sup>2, 7-9</sup>

โรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก และอุบัติการณ์การเกิดมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ และส่งผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนชนิดอื่น เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การทำงานของไตเสื่อมลง และภาวะไตวายเรื้อรัง โดยทั่วไปนิ่วในทางเดินปัสสาวะพบในประชากรร้อยละ 2-3 มีโอกาสเกิดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง มักพบในผู้ใหญ่มากกว่าผู้สูงอายุและพบในผู้สูงอายุมากกว่าเด็ก พบในคนผิวขาวมากกว่าคนเอเชียและคนผิวดำ นอกจากนี้ผู้ป่วยนิ่วที่เคยเป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (urinary calculi) มีโอกาสเกิดนิ่วซ้ำ (recurrent stones) สูงมากถึงร้อยละ 50 ภายใน 10 ปี หากไม่มีการดูแลรักษาที่เหมาะสม ในกรณีของนิ่วในทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับยา topiramate แตกต่างกันขึ้นกับระเบียบวิธีวิจัย มีการศึกษา long-term safety โดย Shorvon SD ในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชัก topiramate 5.3 ปี ขนาดยา 200 - 600 mg พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดนิ่วในไต (nephrolithiasis) ที่ไม่ต้องได้รับการผ่าตัด ร้อยละ 1.5 โดยไม่สัมพันธ์กับขนาดยา topiramate และระยะเวลาการได้รับยา topiramate ในขณะที่การศึกษาโดย Maalouf NM และคณะ ในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการวินิจฉัยนิ่วในทางเดินปัสสาวะ พบว่าร้อยละ 10.7 มีอาการจากนิ่ว และร้อยละ 20 ตรวจพบจากรังสีวิทยาโดยไม่มีอาการ

## กลไกการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (nephrolithiasis) จากยา topiramate<sup>10-18</sup>

ผลึกนิ่วที่พบในประชากรช่วยใหญ่คือผลึกแคลเซียม เชื่อว่ากลไกเกิดจากความไม่สมดุลของสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่วบริเวณ renal tubular fluid หรือ renal interstitial fluid ทำให้เกิดภาวะ hypocitraturia, hyperuricosuria ร่วมกับ hypercalciuria, hyperoxaluria ทำให้เกิดภาวะเกินจุดอิ่มตัว (supersaturation) ของแคลเซียม ทำให้เกิดผลึกแคลเซียมขึ้น โดยผลึกที่พบบ่อยที่สุดคือ แคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) แต่ในกรณีนี้ที่เกิดจาก topiramate มีกลไกที่จำเพาะเจาะจงต่างจากนิ่วโดยทั่วไป ทำให้เกิดการตกตะกอนของทั้งแคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) และ แคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate)



**รูปที่ 2** กลไกการทำงานของ carbonic anhydrase type II(CAII) และ type IV(CAIV)

เนื่องจาก topiramate ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase type II (CAII) และ type IV (CAIV) ที่ proximal และ distal renal tubules (รูปที่ 2) ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็น

กรดจากหลอดไตฝอยชนิดที่ 3 (renal tubular acidosis type 3) ซึ่งเกิดที่ตำแหน่ง proximal และ distal renal tubules มีผลลดการดูดกลับ  $\text{HCO}_3^-$  จาก proximal tubule ส่งผลทำให้ขับ  $\text{HCO}_3^-$  มากขึ้นในทางเดินปัสสาวะ เกิดภาวะเลือดเป็นกรดชนิด hyperchloremic metabolic acidosis และเกิดภาวะปัสสาวะเป็นด่าง ซึ่งความสามารถในการละลายของเกลือ  $\text{Ca}^{2+}$  จะลดลงในภาวะที่ปัสสาวะเป็นด่าง ลดการขับ citrate ในปัสสาวะ (hypocitraturia) ปริมาณ phosphate ในปัสสาวะมากขึ้น (hyperphosphaturia) จากปัจจัยดังกล่าวทำให้เกิดการเกินจุดอิ่มตัวของผลึกแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) ขึ้น

ถึงแม้ภาวะแทรกซ้อนจาก topiramate โดยส่วนใหญ่จะสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ใช้ (dose dependent) แต่ในกรณีของนิ่วในทางเดินปัสสาวะมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันมาก การศึกษาของ Kaplon DM และคณะพบว่าขนาดยาและระยะเวลาการได้รับยา topiramate มีความสัมพันธ์กับระดับ urinary citrate เมื่อมีระดับ urinary citrate ลดลง จึงเพิ่มความเสี่ยงการเกิดนิ่วมากขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาของ Marmura MJ พบว่าระดับ bicarbonate ในเลือด ลดลงตามระดับยา topiramate ที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่ systematic review ของ Dell'Orto's พบว่าผู้ที่ใช้ topiramate สัมพันธ์กับ heperchloraemic metabolic acidosis และ นิ่วในทางเดินปัสสาวะจริง แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับขนาดยา

## ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (nephrolithiasis)<sup>19, 20</sup>

- มีประวัติเคยเป็นนิ่วมาก่อน
- มีประวัติในครอบครัวเป็นนิ่ว
- มีโรคประจำตัว เช่น โรคอ้วน ความดัน

โลหิตสูง ดัดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เกาต์ ภาวะเลือดเป็นกรดเรื้อรัง และความผิดปกติทางกายวิภาคในระบบทางเดินปัสสาวะ

- ภาวะขาดน้ำ (dehydration)
- การได้รับยาหลายชนิด เช่น การทานยา

zonisamide ร่วมกับยา topiramate หรือ acetazolamide พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากพบว่าสามารถยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase ได้เช่นกัน

- ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ
- ketogenic diet คือรูปแบบการทาน

อาหารที่เน้นอาหารประเภทที่มีไขมันสูง โปรตีนเพียงพอ และคาร์โบไฮเดรตต่ำ เพื่อให้ร่างกายสลายไขมันเพื่อให้ได้สารคีโตน (ketone) ซึ่งเป็นรูปแบบการควบคุมอาหารที่ใช้รักษาโรคลมชักชนิดควบคุมยาก (difficult-to-control epilepsy) ซึ่งการรับประทานอาหารแบบ ketogenic diet ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (hypercalciuria), ภาวะปัสสาวะเป็นกรด (urine acidification) และการขับ citrate ในปัสสาวะลดลง (hypocitraturia) ซึ่งภาวะดังกล่าวคล้ายคลึงกับการยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลอาจยังมีความไม่ชัดเจน เนื่องจากมีการศึกษาของ Kossoff และคณะ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดนิ่วใน

ไตในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารแบบ ketogenic diet ร่วมกับยาในกลุ่ม carbonic anhydrase inhibitor ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่รับประทานอาหารแบบ ketogenic diet อย่างเดียว ( $P = 0.82$ )

## อาการ อาการแสดงและการวินิจฉัย นิ่วในทางเดินปัสสาวะ<sup>8, 21</sup>

ส่วนหนึ่งของผู้ที่นิ่วในทางเดินปัสสาวะมาก จะไม่มีอาการ อาจตรวจพบได้ด้วยความบังเอิญ จากการตรวจทางรังสีวินิจฉัย อาการแรกที่มีมักพบ คือ อาการปวดชนิด renal colic ที่บริเวณลิ้นข้าง (flank area) หากนิ่วดังกล่าวมีขนาดใหญ่และอยู่บริเวณกรวยไต (renal pelvis) อาจแสดงด้วยอาการปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) ได้

การวินิจฉัยนิ่วในทางเดินปัสสาวะเริ่มที่ประวัติของผู้ป่วย การตรวจทางภาพวินิจฉัย ทั้ง อัลตราซาวด์ (ultrasound), X-ray รวมถึงการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ตรวจปัสสาวะ (urinalysis) urine pH และตรวจสอบบองค์ประกอบของผลึก (crystal analysis)

## การจัดการเมื่อเกิดนิ่วในทางเดิน ปัสสาวะ (nephrolithiasis) จากยา topiramate<sup>7, 22, 23</sup>

ในกรณีที่พบนิ่วในทางเดินปัสสาวะ การรักษาขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ ในกรณีที่ทำได้การตรวจส่วนประกอบของนิ่ว (crystal analysis) จะทำให้ทราบส่วนประกอบทางเคมีของนิ่ว ทำให้วางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม กรณี

ที่ผู้ที่เป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะมาก่อน ถึงแม้ไม่เป็นข้อห้ามในการใช้ยา topiramate แต่คนกลุ่มนี้ก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะมากขึ้นอยู่แล้ว การใช้ยาในกลุ่มอื่นอาจเป็นตัวเลือกที่สำคัญก่อน สำหรับผู้ที่ไม่มีประวัตินิ่วในทางเดินปัสสาวะมาก่อน แต่พบนิ่วในทางเดินปัสสาวะหลังจากใช้ยา topiramate การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการรักษาป้องกันไม่ต่างจากนิ่วในกรณีทั่วไป แต่การเปลี่ยนยา topiramate เป็นยาอื่นหรือไม่ ขึ้นอยู่กับการอภิปรายข้อดีข้อเสียของการใช้ยาในกลุ่มต่างๆ โอกาสในการเกิดนิ่วซ้ำในกลุ่มคนที่ใช้ topiramate ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน

## สรุป

การใช้ topiramate สัมพันธ์กับนิ่วในทางเดินปัสสาวะจริง ผ่านทางกลไกการยับยั้งเอนไซม์ carbonic anhydrase ส่วนหนึ่งอาจไม่มีอาการ มีความสำคัญที่ผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหาร topiramate และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

## เอกสารอ้างอิง

1. Ahamada Safna Mariyam M, Sen S, Vijayan K. Topiramate: Safety in migraine patients. J Young Pharm 2013;5:30-1.
2. Maalouf NM, Langston JP, Van Ness PC, Moe OW, Sakhaee K. Nephrolithiasis in topiramate users. Urol Res 2011; 39:303-7.

3. Mula M, Cavanna AE, Monaco F. Psychopharmacology of topiramate: from epilepsy to bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:475-88.
4. Patsalos P. The mechanism of action of topiramate. 1999;10:147-53.
5. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2019;25:508-36.
6. Topiramate: Drug information: UpToDate; [cited 2019 21 May]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
7. Jion YI, Raff A, Grosberg BM, Evans RW. The risk and management of kidney stones from the use of topiramate and zonisamide in migraine and idiopathic intracranial hypertension. *Headache* 2015;55:161-6.
8. Portis AJ, Sundaram CP. Diagnosis and initial management of kidney stones. *American Family Physician* 2001;63:1329-38.
9. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 2:S18-s22.
10. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of renal tubular acidosis: core curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases* 2016;68:488-98.
11. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, Maalouf NM, Sakhaee K. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *American Journal of Kidney Diseases* 2006;48:555-63.
12. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Worcester E. Insights on the pathology of kidney stone formation. *Urol Res* 2005;33:383-9.
13. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, Williams JJr, Lingeman JE. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis* 2015;43 Suppl 1:19-32.
14. Ratkalkar VN, Kleinman JG. Mechanisms of stone formation. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011;9:187-97.
15. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Archives of Neurology* 2004;61:490-5.
16. Kaplon DM, Penniston KL, Nakada SY. Patients with and without prior urolithiasis have hypocitraturia and incident kidney stones while on topiramate. *Urology* 2011;77:295-8.
17. Marmura MJ. Safety of topiramate for treating migraines. *Expert Opinion on Drug Safety* 2014;13:1241-7.

18. Dell'Orto VG, Belotti EA, Goeggel-Simonetti B, Simonetti GD, Ramelli GP, Bianchetti MG, et al. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2014;77:958-64.
19. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002;43:1168-71.
20. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? *Current Medical Research and Opinion* 2007;23:1765-73.
21. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008;35:369-vii.
22. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Increased propensity for calcium phosphate kidney stones with topiramate use. *Expert Opinion on Drug Safety* 2007;6:547-57.
23. Richards KC, Smith MC, Verma A. Continued use of zonisamide following development of renal calculi. *Neurology* 2005;64:763-4.

# Masticator Space Abscess

วรินทร์ พุทธรักษ์

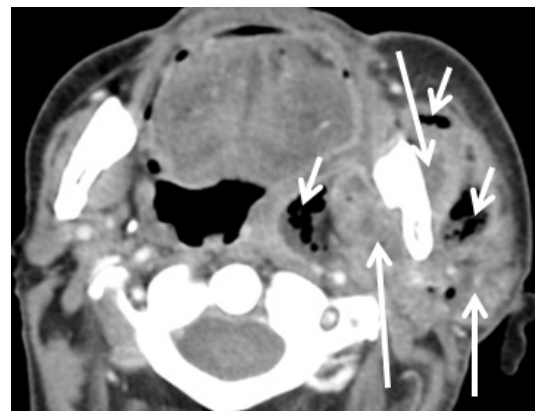
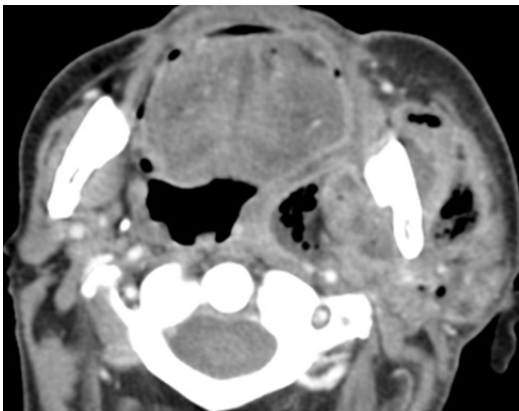
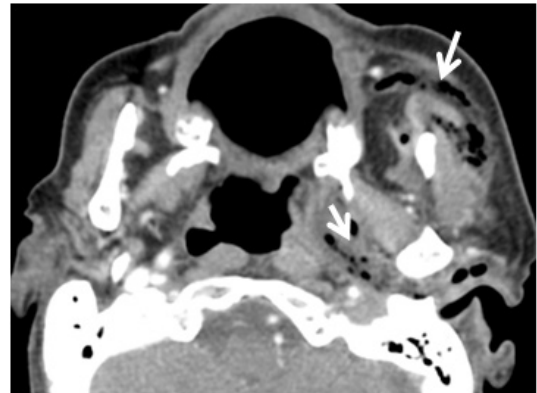
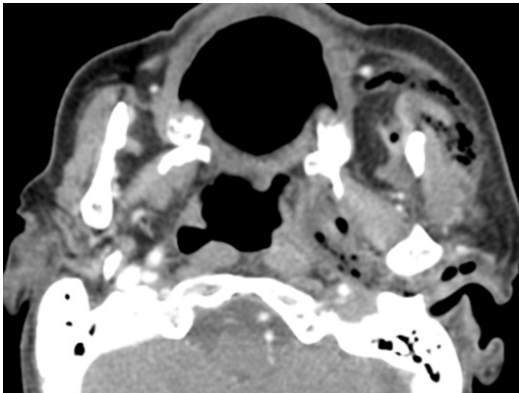
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ป่วยชายอายุ 85 ปี มีโรคเบาหวานและความคุมระดับน้ำตาลไม่ดี มาด้วยอาการใบหน้าซีกซ้ายบวม อ้าปากไม่ค่อยได้ มีไข้ ได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณใบหน้า แสดงดังภาพด้านล่าง (ภาพหลังฉีดสารทึบรังสี) (ปกหน้า) ท่านคิดถึงภาวะใดในผู้ป่วยรายนี้

## Answer

### Left sided masticator space abscess

เนื่องจากพบ air bubbles (ลูกศรสั้น) ในส่วนของกล้ามเนื้อรอบๆ mandibular ramus ด้านซ้าย และพบ small rim enhancing lesions (ลูกศรยาว) ของ abscess formations ใน area ดังกล่าว



### Masticator space abscess

Masticator space เป็น suprahyoid compartment ที่สำคัญ ซึ่งการติดเชื้อใน space นี้สามารถ extend ผ่าน fascia ไปยัง space ข้างเคียงได้ โดยภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ได้แก่ ภาวะ mediastinitis, pericarditis และอาจถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นการวินิจฉัยได้ถูกต้องและให้การรักษาที่ถูกต้องทันเวลา ก็จะทำให้ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ซึ่งแหล่งที่มาของเชื้อมักจะมาจากฟันในช่องปาก ถึงร้อยละ 80-90 และส่วนหนึ่งของผู้ป่วยก็อาจมีโรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวาน หรือภาวะที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง การรักษาทำได้โดยการให้ยาปฏิชีวนะขนาดยาที่สูงและตรงกับเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุ ในรายที่เป็นมากก็ต้องทำการผ่าตัดเพื่อ drain หนองออกมาด้วย โดยเชื้อโรคที่ทำให้เกิดโรคส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่ม Streptococcus spp. นอกนั้นอาจเป็นเชื้ออื่นๆ ได้แก่ Pseudomonas spp. หรือ Burkholderia pseudomallei

การส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จะช่วยในการวินิจฉัยและบอกการกระจายของ abscess ไปยัง space ข้างเคียง หรือบอกภาวะแทรกซ้อนได้ โดยลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ จะพบ soft tissue swelling มีการขุ่นของผนังของ abscess pocket หรือพบ air-bubbles ภายใน ดังแสดงในภาพผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ก็ตรวจพบฟันผุในหลายตำแหน่งภายในช่องปาก

### บรรณานุกรม

1. Abdel Razek AA. Computed tomography and magnetic resonance imaging of lesions at masticator space. Jpn J Radiol. doi:10.1007/s11604-014-0289-x - Pubmed citation.
2. Abdel Khalek Abdel Razek A, King A. MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2012;198 : 11-8.
3. An CH, An SY, Choi BR, et-al. Hard and soft tissue changes of osteomyelitis of the jaws on CT images. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012;114: 118-26.
4. Baer AH, Parmar HA, DiPietro MA, et-al. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck: a simplified approach. Neuroimaging Clin N Am 2011;21: 641-58.
5. Fernandes T, Lobo JC, Castro R, et-al. Anatomy and pathology of the masticator space. Insights Imaging 2013;4 : 605-16.
6. Gervasio A, D'Orta G, Mujahed I, et-al. Sonographic anatomy of the neck: The suprahyoid region. J Ultrasound 2011;14: 130-5.
7. Razek AA, Huang BY. Soft tissue tumors of the head and neck: imaging-based review of the WHO classification. Radiographics 2011;31: 1923-54.
8. Razek AA. Imaging appearance of bone tumors of the maxillofacial region. World J Radiol 2011;3: 125-34.

## Common Pitfalls in Neurological Problems

สมศักดิ์ เกียมเก่า

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กลุ่มวิจัยโรคระบบประสาทแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### บทนำ

อาการผิดปกติทางระบบประสาทนั้นเป็นอาการที่ก่อให้เกิดความกังวลใจต่อผู้ป่วย และแพทย์ผู้ให้การรักษา เนื่องจากเป็นอาการผิดปกติที่ผู้ป่วยต้องการให้รีบแก้ไข รักษาให้หาย มีสาเหตุหลากหลาย การรักษาก็ต้องรีบให้การรักษา และรักษายาก เพราะแพทย์ส่วนใหญ่ยังไม่คุ้นเคยกับอาการผิดปกติทางระบบประสาท ด้วยเหตุนี้เองจึงก่อให้เกิดความผิดพลาดในการดูแลผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาท ความผิดพลาดที่เกิดขึ้นนั้นมีสาเหตุมาจากปัจจัยต่างๆ ดังนี้

P : Pressure คือ ภาวะกดดัน ความรีบเร่ง ความเครียด ความคาดหวัง

I : Inappropriate คือ ความไม่เหมาะสมของภาระงาน ระบบบริการ คักยภาพ

T : Timeless คือ เวลาที่มีน้อย ผู้ป่วยจำนวนมาก ต้องรีบเร่งให้การรักษา

F : Flow of work คือ ระบบบริการ แนวทางการรักษาไม่เหมาะสม

A : Ability คือ ความสามารถของทีมผู้ให้การรักษา คักยภาพของโรงพยาบาล

L : Liaison คือ ความสัมพันธ์ระหว่างทีมผู้ให้บริบาลกับผู้ป่วย/ญาติ การประสานงาน

L : Less of awareness คือ การให้ความตระหนัก ความตื่นตัวไม่เหมาะสม

ด้วยปัจจัยข้างต้นนั้นก่อให้เกิดความผิดพลาดที่ทีมผู้ให้การรักษาไม่ได้ตั้งใจที่จะทำให้เกิดขึ้น เพราะทีมผู้ให้การรักษานั้นมีเป้าหมายในการรักษาผู้ป่วย คือ การแก้ไขปัญหา ความทุกข์ ความเจ็บปวดของผู้ป่วย และญาติให้เหลือน้อยที่สุด โดยไม่เกิดผลแทรกซ้อน หรือเกิดสิ่งที่ไม่คาดหวังขึ้น อย่างไรก็ตามทุกสิ่งทุกอย่างไม่มี ความแน่นอน 100% สิ่งที่ไม่อยากให้เกิดขึ้น ก็อาจเกิดขึ้นได้ ซึ่งทีมผู้ให้การรักษาต้องพยายามหาวิธีการแก้ไข โดยพยายามแก้ไขปัจจัยข้างต้นอย่าง มุ่งมั่น ก็จะสามารถให้การรักษาผู้ป่วยได้อย่างดี บรรลุเป้าหมายที่ทุกคนต้องการได้

บทความนี้นำเสนอแนวคิดของการจัดการผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทที่พบบ่อย รวมทั้งผลการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการที่ก่อให้เกิดความเข้าใจผิด ส่งผลให้เกิดการแนะนำ การรักษาและการดูแลตนเองที่ผิดพลาดไปได้ ดังนี้

ความผิดพลาดในการจัดการผู้ป่วยมีอาการผิดปกติทางระบบประสาทที่พบบ่อย ดังนี้

- Headache
- Motor weakness
- Vertigo/dizziness
- Facial weakness
- Abnormal sensation
- Blurred vision
- Abnormal result of investigation

การจัดการผู้ป่วยโดยหลักทั่วไปนั้นต้องประกอบด้วย 1. การสอบถามประวัติที่ดี (good history taking) 2. การตรวจร่างกายที่ถูกต้อง (proper physical examination) และ 3. การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม (appropriate investigation) ซึ่งการดูแลผู้ป่วยที่เหมาะสมนั้น ต้องให้ความสำคัญกับ 3 องค์ประกอบข้างต้น

การสอบถามประวัติที่ดีนั้น เริ่มจากการใช้คำถามที่ชัดเจน การพิจารณาข้อมูลที่ได้จากการใส่ใจกับรายละเอียดที่ผู้ป่วย ญาติเล่าให้ฟัง การให้เวลาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย การสอบถามประวัติกับผู้อยู่ในเหตุการณ์ และการศึกษาข้อมูลจากผลการตรวจ ผลการรักษาจากแพทย์ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษามาก่อนหน้านี้

การตรวจร่างกายที่ดีนั้น เริ่มจากการตรวจร่างกายหลังจากการพิจารณาข้อมูลแล้วว่าต้องตรวจร่างกายอะไรบ้าง การตรวจร่างกายอย่างถูกต้อง แปลผลได้อย่างดี การตรวจร่างกายที่สำคัญๆ ในปัญหานั้นต้องตรวจเสมอ รวมทั้งการอธิบายให้ผู้ป่วย และญาติทราบเสมอว่าพบอะไรหมายความว่าอย่างไร

การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการเริ่มจากต้องให้การวินิจฉัยโรค หรือภาวะผิดปกติที่เป็นไปได้มากที่สุดก่อน จึงต่อด้วยการเลือกส่งตรวจเพิ่มเติมตามโรคหรือภาวะที่เป็นไปได้มากที่สุด การแปลผลที่ถูกต้อง การอธิบายให้ผู้ป่วยญาติเข้าใจสิ่งที่พบ การเชื่อมโยงระหว่างข้อมูลจากประวัติ การตรวจร่างกาย และผลการตรวจเพิ่มเติมอย่างถูกต้อง อย่ายึดเฉพาะผลการตรวจเพิ่มเติมเพียงอย่างเดียว

อย่างไรก็ตามในชีวิตจริงของการดูแลผู้ป่วยนั้น แพทย์เราคงไม่สามารถให้การแก้ไขปัญหของผู้ป่วยได้ทุกราย เพราะทุกคน ทุกที่ ทุกเหตุการณ์นั้นต้องมีข้อจำกัดด้านใดด้านหนึ่งเสมอ ดังนั้นการตัดสินใจที่ดีในการปรึกษา การส่งต่อเพื่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญรับการรักษาต่อนั้น ก็เป็นสิ่งหนึ่งที่แพทย์ทุกคนต้องประเมินความสามารถของตนเอง และศักยภาพของโรงพยาบาลด้วยเสมอ การประสานงานที่ดีร่วมกับการตัดสินใจที่เหมาะสมนั้น เป็นอีกปัจจัยสำคัญที่ทำให้การรักษานั้นประสบความสำเร็จ ต่อจากนี้ผมขอเสนอแนวคิดในแต่ละกลุ่มอาการผิดปกติทางระบบประสาท ดังนี้

**1. อาการปวดศีรษะ (headache)** เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดและก่อให้เกิดความปวดหัวกับแพทย์ได้มากเช่นกัน เพราะสาเหตุของอาการปวดศีรษะนั้นมีความหลากหลาย และมีทั้งสาเหตุที่ร้ายแรง และไม่ร้ายแรง ปัญหาที่พบในการดูแลผู้ป่วยนั้น คือ การเพิกเฉยต่อประวัติ เอาผลการตรวจเพิ่มเติม เช่น CT scan brain เป็นหลักขาดการแนะนำที่เหมาะสม ขาดการการสร้างความ

มั่นใจให้ผู้ป่วย ขาดเวลาให้ผู้ป่วย และที่สำคัญ คือ ขาดความรู้ที่เหมาะสมในการดูแลผู้ป่วย

ปวดศีรษะไมเกรนนั้นเป็นปัญหาที่พบบ่อย การรักษาที่ไม่เหมาะสมก่อให้เกิดปัญหาตามมาอย่างมาก คือ อาการปวดศีรษะจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication overused headache) ความผิดพลาดที่พบบ่อยในการดูแลผู้ป่วยปวดศีรษะไมเกรน คือ การวินิจฉัยที่ไม่ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่ถูกต้อง การไม่อธิบายให้ผู้ป่วยทราบว่าสามารถรักษาหายได้ การไม่ให้ยา prophylaxis ที่เหมาะสม การไม่แนะนำวิธีการรักษาด้วยการใช้ยาแก้ปวด migraine ที่เหมาะสม และขาดการให้ความรู้เกี่ยวกับ medication overused headache

การใช้ยาแก้ปวดศีรษะในผู้ป่วยปวดศีรษะไมเกรนนั้นต้องเริ่มต้นให้เร็วที่สุดตั้งแต่มี aura เลี้ยงดี การใช้ยาแก้ปวด ไม่จำเป็นต้องเป็นกลุ่ม ergotamine เสมอไป ใช้ยาแก้ปวดทั่วไปก็ได้ เช่น paracetamol, NSAIDs การใช้ steroid ก็ได้ผลดีในกรณีที่ เป็น status migrainosus การใช้ยาแก้ อาเจียน metoclopramide ร่วมกับ paracetamol ก็ได้ผลดีเช่นเดียวกัน การใช้ยาแก้ปวดนั้นให้ใช้เท่าที่จำเป็นจริงๆ เท่านั้น ที่สำคัญต้องเน้นกับผู้ป่วยว่า ยาแก้ปวดไม่ใช่ยารักษา migraine การรักษาต้องทานยา prophylaxis ตามข้อบ่งชี้ ปรับพฤติกรรม และการใช้ยาแก้ปวดที่เหมาะสม

อีกปัญหาหนึ่งที่พบ คือ การที่ผู้ป่วยขอส่งตรวจ CT scan brain ซึ่งต้องเน้นว่าการส่งตรวจที่เหมาะสมนั้นต้องข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจต้องชัดเจน กรณีผู้ป่วย/ญาติต้องการส่งตรวจ ต้อง

พยายามทำความเข้าใจความรู้สึกของผู้ป่วย และอธิบายให้เข้าใจ ผลการตรวจที่เป็นบวก หรือเป็นลบต้องอธิบายให้ชัดเจน บางครั้ง ผลการตรวจที่เป็นบวกบางอย่างนั้น ต้องอธิบายให้เข้าใจ เช่น brain atrophy, small vessel disease, white matter change, cyst, calcification ว่าสิ่งที่พบจากการตรวจนั้นคืออะไร หมายความว่าอย่างไร เป็นเหตุที่ทำให้ปวดศีรษะหรือไม่ และจำเป็นต้องทำการรักษาอะไรเพิ่มเติมหรือไม่ ต้องส่งพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหรือไม่ ถ้าต้องส่งต่อ ควรพบแพทย์ที่โรงพยาบาลไหนด้วย ถ้าดีควรมีการสรุปประวัติการรักษา และประเด็นต่างๆ ที่ผู้ป่วยมีความสงสัย ต้องการคำตอบที่ชัดเจน เพื่อสร้างความมั่นใจให้กับผู้ป่วย และง่ายต่อการรักษาต่อของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

กรณีที่ผลการตรวจ CT scan หรือ MRI brain ให้ผลลบ หรือผลการตรวจเป็นปกติในผู้ป่วย chronic headache นั้น ทำให้ไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยเชื่อมั่นได้ว่า สาเหตุ headache นั้น เป็น functional headache การแก้ไขปัญหานี้ ต้องสร้างความเชื่อมั่น เปลี่ยนความคิดว่าเป็นโรคอันตราย เน้นการสร้างเชื่อมั่น ปรับพฤติกรรม ปรับทัศนคติ ต้องอธิบายให้ผู้ป่วยญาติเข้าใจว่าผลตรวจปกติ หมายความว่าอย่างไร

บางกรณีแพทย์สงสัยภาวะติดเชื้อเยื่อหุ้มสมอง (meningitis) นั้น ต้องมีความจำเป็นในการเจาะตรวจน้ำหล่อเลี้ยงสมอง ไขสันหลัง (lumbar puncture : LP) แต่ผู้ป่วยหรือญาติไม่อนุญาติให้มีการเจาะตรวจ ซึ่งการแนะนำข้อบ่งชี้ ความจำเป็นของการตรวจ LP นั้นเป็นสิ่งสำคัญมาก ต้องชี้

ประเด็นให้ผู้ป่วย ญาติมีความเข้าใจถูกต้องถึงความจำเป็นในการทำ ผลเสียถ้าไม่ทำ LP ข้อควรระวัง ผลแทรกซ้อนจากการตรวจ LP รวมทั้งเทคนิคการให้คำแนะนำว่าการเปรียบเทียบการ LP คล้ายกับการ block หลัง เวลาคลอลูกแบบไม่เจ็บ ซึ่งผู้ป่วย ญาติจะเข้าใจได้ง่าย

## 2. อาการอ่อนแรง (motor weakness)

เป็นอาการที่พบบ่อยรองลงมาจากอาการปวดศีรษะ แต่เป็นอาการผิดปกติที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของชีวิตมากที่สุด โดยเฉพาะอาการอ่อนแรงที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ซึ่งผู้ป่วยต้องรับมาโรงพยาบาลให้เร็วที่สุด อย่างช้าไม่เกิน 270 นาทีนับตั้งแต่เริ่มมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท ดังนั้นปัญหาหลักในการดูแลผู้ป่วยอาการอ่อนแรงนั้น คือ เริ่มมีอาการผิดปกติเมื่อไหร่ ประวัติที่ไม่ชัดเจนว่าเป็นอาการอะไรแน่ อาการเป็น motor weakness, abnormal sensation, bradykinesia, pain, fatigue ลักษณะการดำเนินโรคค่อยๆ เป็น หรือเป็นขึ้นมาทันที อาการเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ หรืออาการเป็นแล้วคงที่ ยาที่ทานร่วมด้วย โดยเฉพาะยาต้านเกร็ดเลือด ยาละลายลิ่มเลือด

การส่ง investigation นั้นต้องรีบส่งตรวจ CT scan brain กรณีสงสัย stroke fast track โดยการส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่มีศักยภาพทันที กรณีอื่นๆ นั้น การส่งตรวจ investigation ที่เหมาะสมต้องขึ้นกับการวินิจฉัยโรคว่าสงสัยผู้ป่วยจะมีรอยโรคที่ระบบประสาทส่วนใด โดยต้องพิจารณาข้อมูลจากการสอบถามประวัติที่ชัดเจน ร่วมกับการตรวจร่างกาย การแปลผลการ

ตรวจที่ถูกต้องนั้นต้องใช้ประกอบกับข้อมูลที่เราพิจารณาจากประวัติ และการตรวจร่างกาย ดังนั้นอย่าเชื่อในสิ่งที่เห็นเพียงอย่างเดียว ต้องนำมาพิจารณาร่วมกับอาการผิดปกติด้วยเสมอ หลีกเลี่ยงการส่งตรวจที่มากเกินไปจนความจำเป็น เช่น MRI และกรณีผลตรวจเป็นลบ หรือบวก ต้องนำข้อมูลจากการตรวจนั้นมาใช้ให้เหมาะสม เพื่อให้การวินิจฉัยนั้นเป็นไปด้วยความถูกต้อง

การรักษาที่สำคัญ คือ การวินิจฉัยโรคถูกต้องและรีบให้การรักษาที่ถูกต้องทันที ร่วมกับการทำกายภาพบำบัด เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน เช่น กล้ามเนื้อฝ่อลีบ ข้อต่อติด การทำกายภาพบำบัดสำคัญมากของการรักษาในช่วงแรกของโรค ดังนั้นต้องรีบให้การวินิจฉัย การรักษา และการฟื้นฟู ส่วนยาบำรุงสมอง (nootropic drug) นั้นข้อมูลทางการแพทย์มีเพียงส่วนน้อย เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร การใช้นั้นควรปรึกษาแพทย์ ก่อนเสมอ เพราะต้องระวังการเกิด drug-drug-food interaction

## 3. อาการวิงเวียนศีรษะ (vertigo/dizziness)

เป็นอาการที่ทำให้ผู้ป่วยตกใจอย่างมาก แต่บางครั้งก็เกิดความสับสนว่ามีอาการผิดปกติอะไรแน่ๆ ระหว่างวิงเวียนศีรษะ บ้านหมุน มึนงง หนักศีรษะ เบาศีรษะ เหนื่อย ซึ่งอาการที่ผู้ป่วยบอกนั้นบางครั้งก็มีความหมายไม่เหมือนกันในแต่ละคน ดังนั้นต้องพยายามทำความเข้าใจกับอาการผิดปกติที่ผู้ป่วยเล่านั้นให้เป็น symptomatology ให้ได้ เพื่อทำการ approach ให้ถึงสาเหตุจะได้ให้การรักษาที่ถูกต้อง อาการที่เกิดขึ้นนั้นเป็น new onset หรือ recurrent

การหาสาเหตุหลักแบ่งเป็น peripheral หรือ central cause การมี awareness ว่าอาจมีสาเหตุจาก central lesion การตรวจร่างกายทางระบบประสาทที่เหมาะสม ถูกต้องนั้นสำคัญมาก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี comorbidity เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันสูง หัวใจเต้นผิดจังหวะ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ประวัติการใช้ยาที่อาจทำให้เซ วิงเวียน มึนงง ง่วงนอน คิดอะไรไม่ออก เพราะยาบางชนิดส่งผลให้มีอาการดังกล่าวได้ ตลอดจนการเฝ้าติดตามอาการอย่างใกล้ชิดว่าตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ การได้ประวัติอย่างเหมาะสมเป็นสิ่งที่สำคัญ การประเมินด้านการนอนหลับ การแปลผลการตรวจ CT scan / MRI brain ที่ให้ผลลบ หรือผลบวก ก็ต้องแปลผลร่วมกับอาการผิดปกติ และการตรวจร่างกายให้ถูกต้อง

**4. อาการกล้ามเนื้อใบหน้าอ่อนแรง (facial palsy)** เป็นอาการที่พบบ่อย มีสาเหตุหลัก 2 กลุ่ม คือ facial palsy จาก Bell's palsy และ facial palsy จากโรคที่มีความผิดปกติในสมอง การวินิจฉัยแยกโรคนั้นโดยทั่วไปแล้วไม่ยาก เพราะ onset ที่เกิดขึ้น clinical course นั้นแตกต่างกัน และลักษณะของ facial palsy เป็นแบบ lower motor neuron กับ upper motor neuron ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน แต่ในบางครั้งก็แยกกันยากมาก ต้องพิจารณาจากประวัติ และการตรวจร่างกายว่ามีความผิดปกติของระบบประสาทอื่นๆ ร่วมด้วยหรือไม่

Bell's palsy ผู้ป่วยมีประวัติปวดบริเวณรอบๆ ใบหูนำมาก่อน 2-3 วัน ลักษณะ facial palsy แบบ lower motor neuron ชัดเจน อาจพบ

การรับรสที่เสียไปได้ แต่ต้องไม่มีอาการผิดปกติอื่นๆ อีกเลย การรักษา คือ prednisolone 60 mg/day +/- acyclovir ร่วมกับการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่หลังตาไม่สนิท การดูแลช่องปาก และต้องมองหา HZV ถ้าผู้ป่วยมีอาการปวดช่องหูมาก

**5. อาการความรู้สึกผิดปกติ (abnormal sensation)** เป็นอาการผิดปกติที่ผู้ป่วยจะบอกแตกต่างกันออกไป เช่น ชา มึน เหน็บ ไม่มีแรง ปวด อะไรก็ได้ เข้มแข็ง พริกทาไฟเผา เม็ดทราย ในรองเท้า ดังนั้น

ต้องสรุปให้ได้ว่าอาการผิดปกติที่เล่ามานั้น คือ อะไรแน่ๆ ตำแหน่งที่มีอาการผิดปกติ onset, duration, clinical course อาการอื่นๆ ที่พบร่วม รวมทั้ง comorbidity เช่น DM, CRF และประวัติ HZV

การวินิจฉัยนั้นพิจารณาจากอาการที่พบร่วมกับการตรวจร่างกาย และโรคร่วม เช่น diabetic polyneuropathy ผู้ป่วยมีประวัติชาปลายมือปลายเท้าแบบค่อยเป็นค่อยไปในผู้ป่วยโรคเบาหวาน uremic polyneuropathy ผู้ป่วยมีประวัติชาปลายมือปลายเท้าแบบค่อยเป็นค่อยไปในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง chronic polyneuropathy in elderly ผู้ป่วยมีประวัติชาปลายมือปลายเท้าแบบค่อยเป็นค่อยไปในผู้สูงอายุ chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) ผู้ป่วยมีประวัติชาปลายมือปลายเท้าแบบค่อยเป็นค่อยไปนานมากกว่า 6 สัปดาห์ ตรวจไม่พบโรคร่วมอื่นๆ

Guillain Barre' syndrome (GBS) ซึ่งจะ มีประวัติการติดเชื้อไวรัส ท้องเสีย นิดัวคชินนำมา

ก่อนในช่วงเวลาก่อนมีอาการผิดปกติทางระบบประสาทประมาณ 2-3 สัปดาห์ ตรวจพบ facial palsy แบบ lower motor neuron 2 ข้าง (facial diplegia) areflexia เป็นต้น

การส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญจำเป็นมาก เพราะการตรวจเพิ่มเติม investigation ต่างๆ ไม่ค่อยช่วยอะไร ควรเน้นการส่งพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญให้เร็ว ควรพัฒนาระบบการปรึกษาที่รวดเร็ว ทันเวลา

**6. อาการมองไม่ชัดเจน (blurred vision)** เป็นอาการที่ผู้ป่วยจะเล่าสับสนกันระหว่าง visual acuity หรือ double vision หรือ visual field defect อาการเป็น one eye หรือ two eyes, monocular หรือ binocular diplopia อาการที่เกิดขึ้นเป็น acute, sudden onset หรือ slow progression มีหรือไม่มี และอาการอื่นทางระบบประสาทที่เคยเป็น หรือมีส่วนร่วมกับการ blurred vision

ความรวดเร็วในการให้การวินิจฉัย ความรวดเร็วในการรักษาต้องให้ความสำคัญมากๆ อย่าเพียงแค่มองหาสาเหตุ แต่ต้องรีบให้การรักษาให้เร็ว

**7. การตรวจ investigation ที่พบความผิดปกติ** เช่น brain atrophy, normal finding, abnormal calcification, mega cisterna magna, small vessel disease, white matter change, hydrocephalus ซึ่งต้องพิจารณาร่วมกับอาการผิดปกติ และผลการตรวจร่างกายเสมอว่าผลการตรวจ investigation ที่พบนั้นผิดปกติจริงหรือไม่ และเป็นสาเหตุจริงหรือไม่

การลดความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นนั้นโดยใช้หลักการ F4 คือ

- **Face to Face** การพูดคุยกับผู้ป่วยญาติโดยตรง สอบถามด้วยความใส่ใจ
- **Friendly** การรักษานักผู้ป่วยด้วยจิตเมตตา ใส่ใจ แสดงความเข้าใจ เห็นใจ
- **Fact** การพิจารณาข้อมูลอย่างถี่ถ้วน
- **Faithful** การแสดงความจริงใจ การรักษาด้วยความปรารถนาดี

ผมหวังว่าบทความนี้ที่เรียบเรียงจากประสบการณ์ตรง จะก่อให้เกิดประโยชน์กับแพทย์และทีมผู้ให้การรักษา เพื่อลดโอกาสการเกิดความผิดพลาดที่ไม่ได้ตั้งใจให้เกิดขึ้นได้

# โคโรนาไวรัส-2019 ขึ้นสมอง

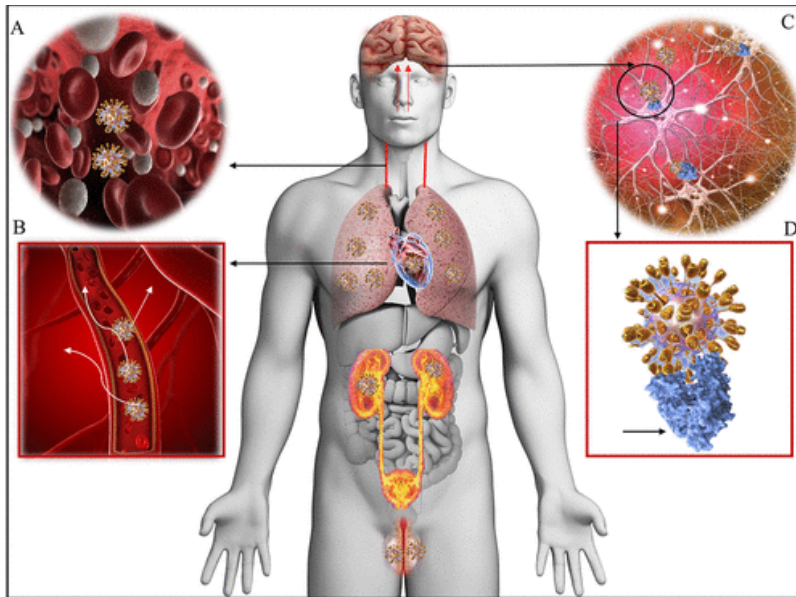
อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ, ก้องเกียรติ ภูณัทภิณการ, สมชัย บวรภิตติ  
สำนักวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระปกเกล้า

SARS-CoV-2 เป็นเชื้อไวรัสก่อโรค COVID-19 ในคน เริ่มขึ้นคร่าชีวิตในประเทศจีน ตั้งแต่ต้นเดือนธันวาคม พ.ศ.2562 ขณะนี้เกิดการระบาดไปทั่วโลกแล้ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตเพราะเชื้อลงปอดทำให้ปอดอักเสบและกลุ่มอาการโรคการหายใจเฉียบพลัน (ARDS) เพิ่งทราบจากบทความของนักวิชาการปาเกีสถานว่าเชื้อนี้ขึ้นสมองได้ด้วย<sup>1</sup> จึงเรียบเรียงเขียนเป็นบทความสั้นๆ สำหรับผู้ที่ไม่มีโอกาสอ่านต้นฉบับใน ACS Chemical Neuroscience ของสมาคมเคมีอเมริกัน (<https://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>)

ไวรัสก่อโรค COVID-19 เข้าสู่เซลล์โดยผ่านทางตัวรับ angiotensin 2 ซึ่งตัวรับนี้พบในเซลล์ประสาทและเซลล์เกลียเช่นกัน การศึกษาก่อนหน้านี้ในหนูพบว่าไวรัสโคโรนาก่อโรคซาร์ส (SARS-CoV) สามารถผ่านเข้าสู่สมองทางเยื่อรับกลิ่นของหนูได้ ไวรัสก่อโรค COVID-19 (SARS-CoV-2) ซึ่งเป็นไวรัสกลุ่มเดียวกันจึงก่อ

อาการโรคทางสมองได้เช่นกัน และมีรายงานว่า การสูญเสียการรับกลิ่นก็เป็นอาการนำของโรค COVID-19 ได้<sup>2</sup>

ดังนั้นการเข้าสู่สมองของ SARS-CoV-2 จึงเกิดขึ้นได้ 2 ทาง (1) เข้าโดยตรงทาง cribriform plate ของกระดูกเอิร์มมอยด์ผ่านเยื่อรับการรับกลิ่น และ (2) ทางกระแสเลือดผ่านทางหลอดเลือดฝอยในสมอง เมื่อไวรัสเข้าถึงสมอง spike protein S1 ของไวรัส โดย virion ไปเกาะจับกับเยื่อหุ้มเซลล์สมองที่ตัวรับเอ็นไซม์แองจิโอเทสิน 2 (รูปที่ 1) ทำให้เซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดฝอยในสมองแตกเสียหาย อาจเกิดการตกเลือดในเนื้อสมอง หรือทำให้เกิดภาวะจมูกรับรู้กลิ่นด้อยกว่าปรกติ (hyposmia) ในระยะแรก และอาจมีการทำงานของสมองล้มเหลวตามมาจนเสียชีวิตในที่สุด แต่ส่วนใหญ่การเกิดพยาธิสภาพในสมองมักเกิดซ้ำกว่าอาการทางระบบการหายใจและระบบอื่น เนื่องจากอุบัติการณ์ไวรัสเข้าสู่สมองทางแผ่นครีบริฟอร์มเกิดขึ้นน้อยและซ้ำกว่าทางกระแสเลือด



**รูปที่ 1** แสดงไวรัสเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ : รูป A ไวรัสในกระแสเลือด B ไวรัสเข้าสู่สมองทางแผ่นครีบริฟอร์มในจมูก C ไวรัสจับกับตัวรับเอนไซม์แองจิโอเทนสิน 2 (สีน้ำเงิน) และ D ไวรัสจับกับ spike protein (สีทอง) (ปกหลัง)

การเกิดอาการโรคจากระบบอื่น เช่นไต หัวใจ ระบบไหลเวียนเลือดทั่วไปมักเกิดก่อนภาวะประสาทสมองเช่นกัน แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตจากเสียสมดุลในระบบการหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามมีความเป็นไปได้ว่าภาวะผิดปกติของสมองหรือก้านสมองอาจเป็นเหตุการณ้นำดังกล่าวข้างต้น ซึ่งคาดว่าจะได้ข้อมูลสนับสนุนจากการแยกเชื้อจากสมองจากการตรวจศพผู้ป่วยต่อไป<sup>3</sup>

ข้อควรระวังก็คือ SARS-CoV-2 เข้าสู่สมอง 2 ทาง ทางกระแสเลือดเกิดบ่อยกว่าทางแผ่นครีบริฟอร์ม ดังนั้นในผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงเกิดอาการทางสมองช้ากว่าอาการระบบการหายใจ ภาวะการหายใจล้มเหลว และมักเกิดขึ้นก่อนอาการทางสมอง เนื่องจากไวรัสก่อโรคเข้าสู่ปอดโดยตรง

และบ่อยกว่าเข้าสู่สมองทางกระแสเลือด นอกจากนั้นพยาธิสภาพในอวัยวะอื่นก็เกิดก่อนภาวะประสาทสมอง อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลจากการตรวจศพยังน้อยมากและมีผลตรวจปอดมากกว่าอวัยวะอื่น<sup>4,5</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chemical Neuroscience 2020. From: <https://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.Oc00122>

2. Yeaker A. Lost smell and taste hint COVID-19 can target the nervous system. The Scientist. <https://www.the-scientist.com/news-opinion/lost-smell-and-taste-hint-covid-19-can-target-the-nervous-system-67312>. Accessed March 24, 2020.
3. สมชัย บวรกิตติ, สุรจิต สุนทรธรรม. About Coronaviruses and Precision Medicine. ธรรมชาติศาสตร์เวชสาร 2563; รับลงพิมพ์
4. Harvey B, Luca SB, Youd E, et al. Autopsy in COVID-19 cases. J Clin Pathol 2020. Epub ahead of print: doi:10.1136/jclin-path-2020-206522.
5. Tian S, Hu W, Niu, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. J Thorac Oncol 2020:S1556-0864(20)30132-5. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010

## The CoV-2019 Spares Most Kids

Kongkiat Kulkuntaratorn<sup>1</sup>, Somchai Bovornkitti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Thammasat University, Patumthani

<sup>2</sup>The Academy of Science, The Royal Society of Thailand, Bangkok

The latest figure from China for the outbreak of COVID-19 started last December, suggests that persons under the age of 18 **do not seem more immune** to the virus, and will contract the pathogen the same as adults, but they are less likely to fall seriously ill. This resilience has been seen in Chickenpox, also a viral infection. Therefore, individuals with mild or no symptoms are likely gone undetected, rendering the true rate of COVID-19 in children not established. The pattern of sparing kids also seen during outbreaks of SARS and MERS.

For most infections, the victims' immune system purges the pathogens without much collateral damage to healthy cells. But, in case of persons with innate immature immune systems, or weakened or worn out immune systems would not exercise enough response, allowing invasive destruction. However, certain

cases of COVID-19 appeared seriously ill, resulting from immunological hyperactivity, the so-called cytokine storm.

Another hypothesis, "The Trojan horse-like phenomenon", in which the immune system inadvertently helps a virus infect healthy cells by antibody-dependent enhancement (ADE), might occur in cases of coronaviruses the same as cases infected with dengue virus and Zika virus. Likewise, the ADE may help to explain why the COVID-19 is more deadly in adults, whose immune system flares up more drastically to an infection.

Another explanation, why the disease affects more acutely in adults and in more men than women, is that the SARS-CoV-2 starts infection by grabbing on to a protein receptor, the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), on the surfaces of cells throughout the body, especially in the lungs and small intestine. Children and females

could compensate for the bad exercise because the kids possess less developed protein and females have two copies of the X chromosome to compensate for the bad variant.

Now, on the fact that most kids with mild or no symptoms can still spread the virus to others, may be an important factor in causing the pandemic to propagate. It is therefore important in restricting kids' interaction with vulnerable persons, like grandparents.

### Documents used for editing the present synopsis

1. Wu KJ. The coronavirus spares most kids. These theories may help explain why. National Geographic; March 25, 2020. From: <https://www.nationalgeographic.com/science/2020/03/coronavirus-s pares-most-kids-these-theories-may-help-explain-why/> Accessed 20/3/2020.
2. Bovornkitti S, Sunthorntham S. About coronaviruses and precision medicine. Thammasat Med J 2020; 20: in print.

## Further Understanding of COVID-19

Somchai Bovornkitti

The Academy of Science, The Royal Society of Thailand, Bangkok

The author's previous article, "About Coronary Viruses" has been accepted for publication in *Thammasat Medical Journal*<sup>1</sup>. It contained information on observations made about the novel coronavirus and the disease it produced during the first few months since its outbreak in December 2019; the new virus was named SARS-CoV-2, and the disease it causes, COVID-19, by the World Health Organization. Even though little is still known about this new coronavirus and disease, scientists fortunately have gained some valuable insights:

1. A paper<sup>2</sup> published in March 2020 in the *Annals of Internal Medicine* by a group of medical scientists from three eminent institutes, namely Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Amherst School of Public Health and Health Sciences, University of Massachusetts, in the United States, and Medicins Sans Frontieres, in Switzerland, found that the median incubation period for

COVID-19 was 5.1 days (95% CI, 4.5 - 5.8 days), which is similar to that of the coronavirus which caused SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) in the 2003 outbreak. The paper also found that, of those infected with SARS-CoV-2 who developed symptoms, the symptoms of 97.5 percent of them appeared within 11.5 days (95% CI, 8.2 - 15.6 days) of infection, which implies that, of every 10,000 cases, 101 (99<sup>th</sup> percentile, 482) would develop symptoms after 14 days of active monitoring or quarantine.

2. On the question about whether warming temperatures would slow the outbreak, *Sarah Gibbens*,<sup>3</sup> writing in *National Geographic* magazine, focused on the "Seasonality" of such diseases, including the common cold and the "flu." She noted that some people think that ultraviolet light from strong sunlight might break down the nucleic acid of coronavirus as it does with other microorganisms, including viruses,

killing them in a technique used by hospitals to sterilize equipment and operating rooms. In noting the lack of seasonality in MERS (Middle-East Respiratory Syndrome), another coronavirus infection, she stated that for the time being there is not enough knowledge about the new coronavirus to determine whether it will be affected by different weather conditions. Many experts think that COVID-19 will likely become endemic, like the common cold and influenza, and recur annually and seasonally.

3. On March 19, 2020, a famous Thai Infectious diseases expert warned: "Time is running out for Thailand" if the government does not immediately close its border to all arrivals. He urged the Government to learn from China, which adopted a stringent lockdown and succeeded in turning the tide of the pandemic. He opined that the current means of tackling the emerging disease is far from effective in view of the insufficiency of supplies of effective drugs for the huge projected numbers of persons likely to be infected, and the insufficient hospital accommodations, facilities and specialized doctors and support staff needed to cope with the expected surge in patients.

## References

1. Bovornkitti S, Sunthorntham S. About Coronaviruses and COVID-19. *Thammasat Med J* 2020;21: in print.
2. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 (accessed at [Annals.org](https://www.annals.org) on 10 March 2020) 7 pages.
3. Gibbens S. Will warming spring temperatures slow the coronacirus outbreak? *National Geographic*, March 6, 2020. From: <https://www.nationalgeographic.com/science/2020/02/what-happens-to-covid-19-in-warmer-spring-temperatures/>. Accessed: March 8, 2020.
4. Thai PBS World, March 19, 2020. From: <https://www.thaipbsworld.com/emerging-infectious-diseases-expert-warns-time-is-running-out-for-thailand/>.

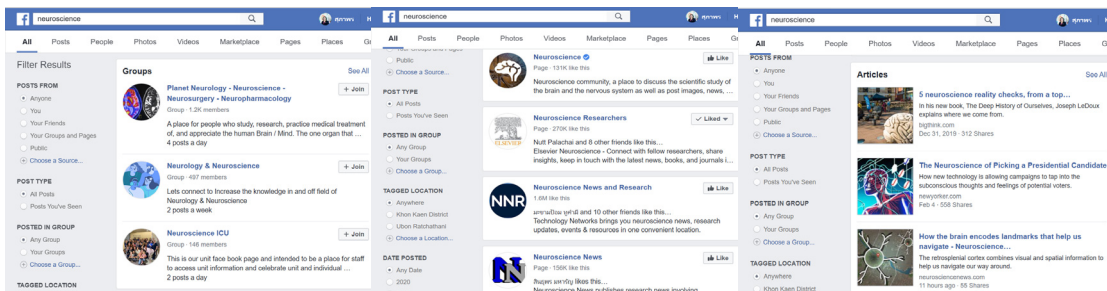
# Neurosciences on Face Book

สุภาพร มัชฌิมะปุระ

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

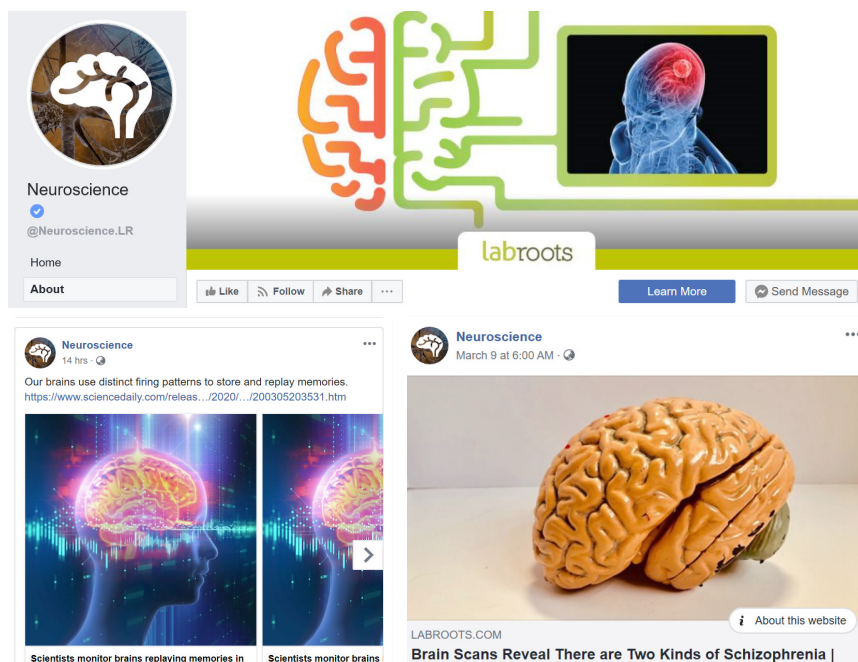
สวัสดีค่ะ ฉบับนี้ IT zone จะขอแนะนำ face book ที่เกี่ยวข้องกับ neurosciences มาให้รู้จักกันค่ะ ปัจจุบันคนส่วนใหญ่ใช้ smart phone กันและแทบจะไม่มีใครไม่รู้จัก face book ในยุคที่โลกได้ก้าวเข้าสู่ยุคดิจิทัลเต็มตัว การหาความบันเทิงและเพื่อแสวงหาความรู้สามารถทำได้เพียงปลายนิ้วสัมผัส อยู่ที่ไหน เวลาใดก็สามารถเรียนรู้ได้ตลอดเวลา บนโลกของเครือข่ายมีแหล่งข้อมูลให้เราเข้าถึงได้สะดวกสบาย สามารถเรียนรู้

ได้ตลอดชีวิต วันนี้เรามาดูข้อมูลของ neuroscience บน face book กันค่ะ เริ่มจากใส่ข้อความ “neuroscience” ที่เครื่องมือค้นหาด้านบนของแถบเมนู face book เลยค่ะ หน้า page face book ของเราจะปรากฏผลการค้นหา แสดงทั้ง groups และ page หากเป็น groups เราต้องเข้าร่วมโดยกดปุ่ม +join และรอให้ admin ตอบรับมาเสียก่อนจึงจะเข้าร่วม post หรือแสดงความคิดเห็นได้



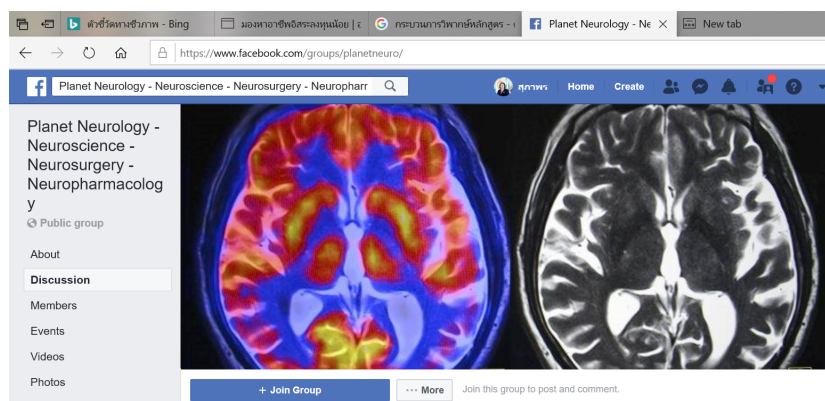
เดี่ยวลองเข้าไปดู page กันนะคะ page แรก คือ neuroscience labroots สามารถเข้าผ่าน URL นี้ค่ะ <https://www.facebook.com/Neuroscience.LR/> เป็น neuroscience

community ที่รวมการถกประเด็นทางวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาการทำงานของสมอง โดยจะมีการนำเสนอในรูปแบบของรูปภาพ ข่าว ข้อเท็จจริง หรือ วิดีโอ เป็นต้น



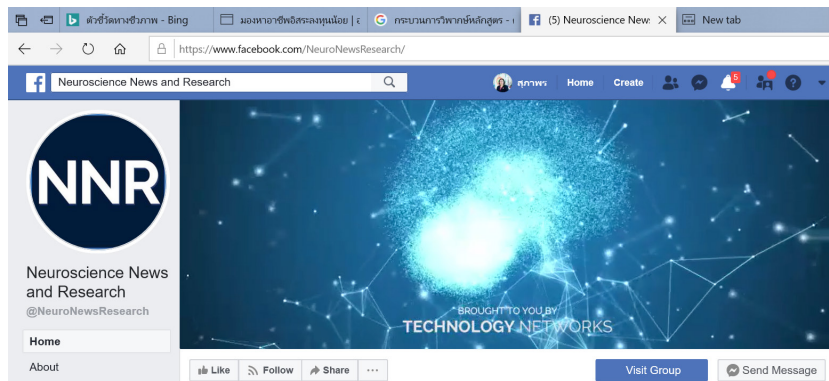
Page ที่สอง คือ Planet Neurology- Neuroscience-Neurosurgery- Neuropharmacology เป็น กลุ่มสำหรับผู้สนใจศึกษา วิจัย ให้การรักษา และชื่นชอบการทำงานของสมองและ

จิตใจ ที่ๆ ทำให้มนุษย์เราแตกต่างจากสัตว์อื่น ที่ดี คือจะไม่มีการขายสินค้าหรือบริการใดๆ เด็ดขาด ในกลุ่มนี้ค่ะ



Page ที่สามคือ Neuroscience News and Research สามารถเข้าผ่าน URL นี้้นะคะ <https://www.facebook.com/NeuroNewsResearch/> เป็น แหล่งของข้อมูลทางประสาท

วิทยาศาสตร์ที่ดีที่สุด ทั้งข้อมูลข่าวสารทางประสาท วิทยาศาสตร์ งานวิจัย กิจกรรม และแหล่งข้อมูลทางการศึกษาที่มียอด like ถึง 1.6 ล้านไลค์



โดยหากต้องการรายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับบทความต่างๆ หรือต้องการรับ neuroscience newsletters ที่จะส่งตรงเข้า inbox ของเรา หากเราสมัครเข้าเป็นสมาชิก

โดยไปที่ <http://bit.ly/2r31PiG>

เพื่อให้ทันต่อเหตุการณ์เราเข้าไปดูนะคะว่า page นี้จะมีการ post เกี่ยวกับโคโรนาไวรัสไหม



มีข้อมูลนะคะ แต่อย่างกังวลมากเกินไปนะคะ เท่าที่อ่านดูเขาบอกว่าประมาณร้อยละ 97.5 ของคนที่มีอาการระยะฟักตัวประมาณ 11.5 วันหลังจากเริ่มเชื้อ โดยนักวิจัยบอกว่า 10,000 คนที่เข้า

กักกันตัว 14 วัน มีเพียง 101 คนเท่านั้นที่จะแสดงอาการหลังจากถูกปล่อยจากการกักกันโรค การประมาณการระยะฟักตัวใหม่ของคนส่วนใหญ่จะอยู่ประมาณ 5.1 วัน ดังนั้นการกักกันโรค 14 วัน

เพียงพอที่จะควบคุมโรคได้ค่ะ ดังนั้นไม่ต้อง  
ตระหนกตกใจไปค่ะ เพราะความวิตกกังวล  
ความเครียดเรื้อรังจากการที่เราเสพสื่อต่างๆ  
อาจจะส่งผลให้จะเกิดโรคตื่นตระหนกขึ้นได้  
อาการแพนิคจะเป็นอาการที่เกิดขึ้นแบบฉับพลัน  
รู้สึกกลัวหรือตื่นตระหนกอย่างฉับพลันภายในไม่กี่  
นาที แล้วส่งผลให้เกิดอาการต่างๆ ขึ้น ดังนั้นหาก  
สงสัยลองเข้าไปทดสอบดูใน URL [https://www.](https://www.manarom.com/test/panic_disorder_thai.html)

[manarom.com/test/panic\\_disorder\\_thai.html](https://www.manarom.com/test/panic_disorder_thai.html)  
นี้เป็นเบื้องต้นนะคะว่าเราเป็นหรือเปล่า หาก  
เป็นควรไปพบแพทย์ค่ะ ด้วยรักและห่วงใยทุกๆ  
ท่านค่ะ เรามาร่วมกันตนเองกันนะคะ กินร้อน  
ช้อนกลาง ล้างมือ ทานอาหารที่มีประโยชน์ลดแป้ง  
น้ำตาล และออกกำลังกายสม่ำเสมอ ขอให้  
ผู้อ่านทุกๆ ท่านสุขภาพแข็งแรงค่ะ

# 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)** เป็นเรื่องย่อของบทความที่น่าสนใจทางประสาทวิทยาศาสตร์และสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง

**1.6 วิทยาการก้าวหน้า (Progress news)** เป็นบทความสั้น ๆ ที่น่าสนใจแสดงถึงความรู้ความก้าวหน้าทางวิชาการด้านประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง

**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. 3<sup>rd</sup> 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 หากเคยนำเสนอในที่ประชุมวิชาการใดให้ระบุเป็นเชิงอรรถ (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