



เมื่อเร็ว ๆ นี้ ได้มีคำแถลงจากกลุ่มบรรณาธิการของวารสารทางด้านโรคระบบการหายใจที่มีชื่อเสียงในระดับสากล อาทิ American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, European Respiratory Journal, Thorax, Respiriology, Respiratory Research, Respiratory Medicine เป็นต้น คำแถลงนี้มีชื่อว่า “Impact Factor and its Role in Academic Promotion” โดยมีเนื้อหาคัดค้านการนำ impact factor ของวารสารไปใช้เป็นเกณฑ์การพิจารณาการเข้าสู่ตำแหน่งทางวิชาการของผู้นิพนธ์ โดยมีเหตุผลว่า impact factor ของวารสารอาจไม่สอดคล้องกับคุณภาพที่แท้จริงของผลงานวิจัยหรือผลงานวิชาการของผู้นิพนธ์ ทั้งนี้เนื่องจาก impact factor ของวารสารถูกกำหนดจากบทความเพียงส่วนน้อยของแต่ละวารสาร และไม่ได้คำนึงถึงจำนวนของผู้นิพนธ์ที่มีส่วนร่วม ในทางกลับกัน impact factor ของวารสารบางฉบับอาจถูกกำหนดโดยผู้ที่มีส่วนร่วมเพียงส่วนน้อย และอาจถูกทำให้สูงขึ้นจากการเพิ่มประเภทของบทความบาง

ประเภท เช่น การตีพิมพ์ review article เพิ่มมากขึ้น อีกทั้ง impact factor ยังวัดเพียงปริมาณของ citation เท่านั้น ซึ่งอาจไม่ได้บ่งบอกถึงคุณภาพของ citation

กลุ่มบรรณาธิการดังกล่าวยังได้เสนอเกณฑ์ในการกำหนดตำแหน่งทางวิชาการ โดยประเมินจาก citation record ของผู้ขอตำแหน่งแต่ละรายไป โดยสามารถค้นได้จากฐานข้อมูลทางอินเทอร์เน็ตที่มีอยู่มากมายในปัจจุบัน และแนะนำให้ใช้วิธีพื้นฐานที่ได้รับการพิสูจน์มายาวนานคือการประเมินจากผู้ร่วมวิชาชีพ โดยดูจากความสำคัญของผลงานด้านวิชาการของผู้ขอตำแหน่ง

ทั้งนี้ วิธีการคำนวณ impact factor ของวารสาร คือ จำนวนครั้งโดยเฉลี่ยที่บทความซึ่งตีพิมพ์ลงในวารสารนั้นในรอบ 2 ปีที่ผ่านมา ได้รับการอ้างอิงในปีปัจจุบัน

ประเด็นที่กลุ่มบรรณาธิการดังกล่าวยกขึ้นมานี้ น่าจะได้มีการหยิบยกขึ้นมาพูดคุยวิพากษ์วิจารณ์กันในหมู่นักวิชาการไทยบ้าง เพื่อประโยชน์ในการพัฒนาการกำหนดเกณฑ์การเข้าสู่ตำแหน่งวิชาการในอนาคต

วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย พ.บ.
บรรณาธิการ

เอกสารอ้างอิง

1. Adler KB. Impact factor and its role in academic promotion. Am J Respir Cell Mol Biol 2009; 41:127.



Asthma Remission

กิตติพงศ์ มณีโชติสุวรรณ พ.บ.

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

การรักษาทำให้โรคหืดสงบ (remission) อาการดีขึ้น และไม่มีอาการจนหยุดยาได้ การรักษาด้วย inhaled corticosteroid ทำให้การอักเสบของหลอดลมลดลงเท่านั้น อย่างไรก็ตาม หลอดลมอักเสบยังคงดำเนินอยู่อย่างต่อเนื่อง และโรคหืดที่รุนแรงมากจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้อาการของโรคหืดกลับมาใหม่ ดังนั้นกลไกที่ทำให้การอักเสบเกิดขึ้นตลอดเวลา มีความสำคัญและล้นแต่ไม่กลับเป็นปกติแม้ว่าจะให้รักษา กลไกดังกล่าวได้แก่ 1. การเปลี่ยนแปลงระดับยีนในการเฝ้าต่อการอักเสบโดยเฉพาะเวลาสัมผัสกับสิ่งแวดล้อม (environmental epigenetic) 2. T lymphocyte ชนิดปกติ (naïve T cell) เปลี่ยนเป็น Th2 cell และสร้าง Th2 cytokine มากขึ้น (Th2 commitment) 3. การสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้ (allergen exposure) 4. ทำให้เกิดการอักเสบได้ด้วยการยับยั้ง indoleamine 2, 3 dioxygenase ของ dendritic cell ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการตอบสนองให้เกิดการอักเสบของ T cell 4. Th17 cell เป็น helper T cell ชนิดหนึ่งสร้าง interleukin 17 มีบทบาททำให้โรคหืดรุนแรง โดยทำให้เกิด neutrophilic airway inflammation และเป็นเซลล์ที่ติดต่อกับ corticosteroid ดังนั้นการรักษาด้วย inhaled corticosteroid ไม่ทำให้จำนวน Th17 cell ลดลง

แม้ว่าการรักษาโรคหืดทำให้อาการของผู้ป่วยหายไป (clinical remission) ก็ตาม แต่การอักเสบของหลอดลมยังคงดำเนินอยู่อย่างต่อเนื่อง (ongoing active airway inflammation) จึงไม่เกิด complete remission การศึกษาพบว่าอาการของโรคหืดอาจหายไปในช่วงวัยรุ่น^{1,2} แต่ประมาณร้อยละ 30-80 ของผู้ป่วยกลุ่มที่มี clinical remission มีอาการหืดกลับมาอีกในเวลาต่อมา (relapse)³ โดยที่ไม่ทราบสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยง บางการศึกษาเสนอว่า chronic airway obstruction มีส่วนทำให้ผู้ป่วยมีอาการ relapse ช่วงวัยผู้ใหญ่โดยเฉพาะคนที่สูบบุหรี่⁴ และเชื่อว่า ongoing airway inflammation เป็นกลไกหลักในการทำให้เกิด persistent airway obstruction^{5,6} ทำให้อาการ relapse^{7,8} และเกิด asthma exacerbation ซึ่งอาจเกิดขึ้นแม้ว่าผู้ป่วยโรคหืดอยู่ในระดับความรุนแรงน้อย (mild persistent asthma)

Remission of asthma

ปัจจุบันยังไม่มีคำจำกัดความของ asthma remission ที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไป จึงต้องอาศัยคำจำกัดความจากการศึกษาต่าง ๆ เกี่ยวกับอัตราการเกิด asthma remission⁹ ซึ่งได้แก่

1. Complete remission คือภาวะที่ผู้ป่วยโรคหืด มีลักษณะต่อไปนี้ทุกข้อได้แก่ 1. ไม่มีอาการหายใจมีเสียงวี๊ด 2. ไม่มี asthma exacerbation 3. ไม่มี bronchial hyperresponsiveness (BHR) 4. มี normal lung function 5. หยุดใช้ยา inhaled corticosteroid (ICS) ได้

2. Clinical remission คือภาวะที่ผู้ป่วยไม่มีอาการหายใจมีเสียงวี๊ด หรือ asthma exacerbation โดยไม่มีการใช้ยา ICS

● การศึกษาที่ชื่อว่า RHINE (Remission of asthma: a prospective longitudinal study from north Europe) study¹⁰ ทำการสำรวจติดตามผู้ป่วยโรคหืดจำนวนทั้งหมด 1,153 คน ที่มีอายุระหว่าง 26-53 ปี เป็นเวลา 2 ปี (ตั้งแต่ พ.ศ. 2542-2544) เพื่อหาอัตราการเกิด asthma remission โดยที่การศึกษานี้ให้คำนิยามของ asthma remission ว่าผู้ป่วยไม่มีอาการหืดติดต่อกันอย่างน้อย 2 ปี โดยไม่มีการใช้ยารักษาหืดเลย พบว่า remission rate ประมาณ 20.2 ต่อ 1,000 คนต่อปี และ remission rate สูงขึ้นในผู้ป่วยหืดที่หยุดสูบบุหรี่ ผู้ป่วยที่มี clinical remission มักเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่โรคไม่รุนแรง อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ ยังคงมีจุดอ่อนคือเป็นการศึกษาที่อาศัยข้อมูลจากรายงาน (self-reported data) เท่านั้น

● Remission rate ของ childhood asthma กว้างมาก ตั้งแต่ร้อยละ 10-70¹¹⁻¹⁷

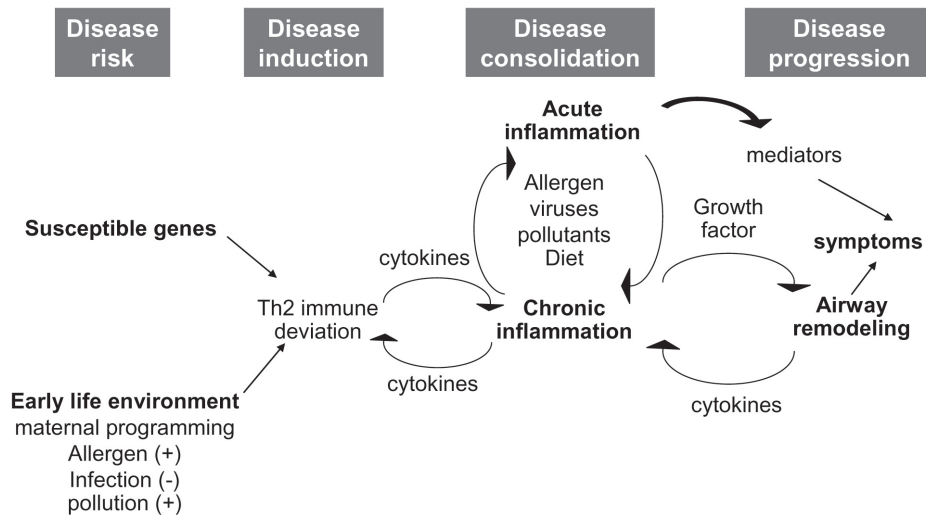
● ชัดเจนว่าความรุนแรงของโรคมีส่วนกำหนดอัตราการเกิด asthma remission ข้อมูลจาก cohort study พบว่าเด็กที่เป็น viral-induced wheeze จะมี asthma remission สูงกว่าเด็กที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรง¹⁸

● ผู้ป่วยโรคหืดที่ remission ยังคงมี abnormal lung function test, BHR และ subclinical airway inflammation และเสี่ยงที่จะเกิด asthma relapse ภายหลัง¹⁸

Ongoing airway inflammation during clinical remission

การศึกษาของ Van den Toorn และคณะ⁷ พบว่าถึงแม้ว่าผู้ป่วยไม่มีอาการอย่างน้อย 12 เดือน ขณะที่ไม่ได้ใช้ยา inhaled corticosteroid (หรืออีกนัยหนึ่งแสดงว่าผู้ป่วยอยู่ในระยะ clinical remission) ไม่ได้หมายความว่า หายหมดลมของผู้ป่วยเหล่านี้จะปราศจากการอักเสบ พบว่าหลอดลมยังมี ongoing active inflammatory process ตลอดเวลา เพราะผู้ศึกษาตรวจดูความผิดปกติของ bronchial biopsy ของผู้ป่วยโรคหืดกลุ่มนี้ จากการทำ bronchoscopy เปรียบเทียบกับของคนปกติ พบว่าในชั้น epithelium และ subepithelium ของผู้ป่วยโรคหืดกลุ่มนี้ มีปริมาณการย้อมติดสี myelin basic protein (MBP), tryptase, chymase, CD25 และ interleukin (IL)-5 ซึ่งเป็น marker ของ airway inflammation สูงกว่าคนปกติ บ่งบอกถึงหลอดลมของผู้ป่วยมีการสะสมของ activated T cell, eosinophil และ mast cell การศึกษาอื่น ๆ ช่วยยืนยันว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ clinical remission ยังคงมี bronchial hyperresponsiveness เมื่อกระตุ้นด้วย methacholine และการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยยา combination ระหว่าง inhaled corticosteroid (ICS) และ long-acting β_2 agonist (LABA) เป็นเวลา 3 เดือน ช่วยลด marker ของ airway inflammation ซึ่งได้แก่ airway hyperresponsiveness, exhaled nitric oxide และ tryptase density ใน airway mucosa¹⁹ อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ระยะยาวของการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ clinical remission ด้วย ICS ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการ พบว่าหลอดลมของผู้ป่วยกลับมี airway remodeling ชัดเจน⁷ แสดงว่า subclinical airway inflammation อาจทำให้เกิด airway remodeling และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด asthma relapse ในเวลาต่อมา (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การเกิดโรคหืด⁷

Mechanism ของ ongoing airway inflammatory process

1. Environmental epigenetic

Epigenetic regulation คือ การเปลี่ยนแปลงของ gene expression โดยไม่เกี่ยวกับความผิดปกติของ DNA sequence เมื่อคนที่มีโอกาสเป็นโรคหืดสัมผัสกับ environment เช่น environmental tobacco smoke (ETS), allergen, antibiotics, air pollution จะเกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้นที่ gene โดยกระบวนการที่เรียกว่า epigenetic ทำให้กระตุ้นการสร้าง Th2 cytokine ขณะเดียวกันยับยั้งการสร้าง Th1 cytokine จึงทำให้เกิดโรคหืด และเกิดการอักเสบของหลอดลมตามมา

Epigenetic มีกลไกการเกิด 2 กลไกด้วยกันคือ

1. DNA methylation คือการเติม methyl group ที่ cytosine residue ตรงบริเวณที่มี CpG site ของ DNA ซึ่งมักอยู่ใกล้กับ promoter region ที่ควบคุมการสร้าง Th1 หรือ Th2 cytokine ผลที่เกิดขึ้นหลังจาก DNA methylation ทำให้ไม่มีการสร้าง cytokine

DNA methylation ในผู้ป่วยโรคหืด มีผลทำให้ Th cell สูญเสีย plasticity ในการ differentiation กล่าวคือ differentiate ไปเป็น Th1 cell น้อยลง แต่ differentiate ไปเป็น Th2 cell มากขึ้น ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากเกิด demethylation

กับ IL-4 gene ตรงตำแหน่งที่เรียกว่า conserved intronic regulatory element และเกิด hypermethylation กับ IFN- γ promoter²⁰⁻²³ จากการศึกษาพบว่าถ้าทำให้เกิด methylation ของ IL-4 gene จะทำให้เกิด Th1 differentiation²² ตรงกันข้าม hypermethylation ของ IFN- γ promoter ทำให้เกิด Th2 differentiation และ IL-4 production นอกจากนั้นยังพบว่า methylation ของ IFN- γ promoter เกิดที่ตำแหน่ง CpG⁻⁵³ และ CpG⁻¹⁹⁰ ซึ่ง CpG⁻⁵³ อยู่ในบริเวณ activator protein 1-binding site ของ transcription factor activator protein 1 (AP 1) หลังจากเกิด methylation ทำให้ AP 1 ไม่สามารถจับกับ binding site ที่น่าสนใจคือ การสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมบางอย่างเช่น diesel, *Aspergillus fumigatus* ทำให้เกิด hypermethylation กับ IFN- γ promoter และ hypomethylation กับ IL-4 gene²⁴

2. Post-translational modification ได้แก่กระบวนการ acetylation, methylation, phosphorylation, และ ubiquitination ที่เกิดขึ้นกับ histone ผลของ modification อาจทำให้เกิดการสร้าง cytokine โดยการทำให้ chromatin เปิดรับ transcription factor เข้าไปกระตุ้น gene ที่ควบคุมการสร้าง cytokine หรือทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง cytokine โดยการทำให้ chromatin พันเป็นเกลียวแน่นขึ้น

จึงทำให้ไม่เปิดช่องให้ transcription factor เข้าไปกระตุ้น gene เมื่อ epigenetic เกิดขึ้นแล้วจะดำเนินไปเรื่อย ๆ ประกอบกับปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดสามารถทำให้การเปลี่ยนแปลงนี้กลับเป็นปกติ ดังนั้นจึงอธิบายว่าทำไมจึงยังมี ongoing airway inflammation จากการกระตุ้นของ Th2 cytokine

2. Th2 commitment

โรคหืดเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับจำนวน Th2 cell และปริมาณของ Th2 cytokine เพิ่มขึ้นผิดปกติ เมื่อทำการตรวจหาผลดลของผู้ป่วยโรคหืดจะพบว่าน้ำล้างหลอดลมถุงลม (bronchoalveolar lavage fluid) ของผู้ป่วยโรคหืดมีส่วนประกอบของ Th2 cytokine ซึ่งได้แก่ IL-3, IL-4, IL-5 และ GM-CSF ในปริมาณสูงกว่าน้ำล้างหลอดลมถุงลมของคนปกติ ในขณะที่ปริมาณของ interferon- γ ในน้ำล้างหลอดลมถุงลมของผู้ป่วยโรคหืดอาจลดลงหรือไม่แตกต่างจากคนปกติ ปริมาณของ Th2 cytokine เพิ่มขึ้นเกิดจากการสร้างเพิ่มขึ้น เพราะเมื่อทำการวัด Th2 cytokine messenger RNA (mRNA) ในเสมหะของผู้ป่วยโรคหืดด้วยวิธี real time RT-PCR พบว่าผู้ป่วยโรคหืดทั้งชนิด allergic และ non-allergic asthma มีปริมาณของ Th2 cytokine mRNA (IL-5 และ IL-13) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นที่ใช้สร้างเป็นโปรตีน Th2 cytokine มากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณของ Th2 cytokine สัมพันธ์กับความรุนแรงของ eosinophilic airway inflammation ในผู้ป่วยโรคหืด²⁵ บ่งชี้ว่า Th2 cytokine มีส่วนทำให้เกิด airway inflammation

ส่วนใหญ่ของ IL-4 และ IL-5 ในหลอดลมของผู้ป่วยโรคหืดสร้างจาก T cell การที่ T cell สร้าง Th2 cytokine ในปริมาณมากขึ้นได้ เพราะ T cell ของผู้ป่วยมีปริมาณของ transcription factor ที่ชื่อว่า GATA-3 ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้น gene ของ IL-4, IL-5 และ IL-13 เพิ่มขึ้น

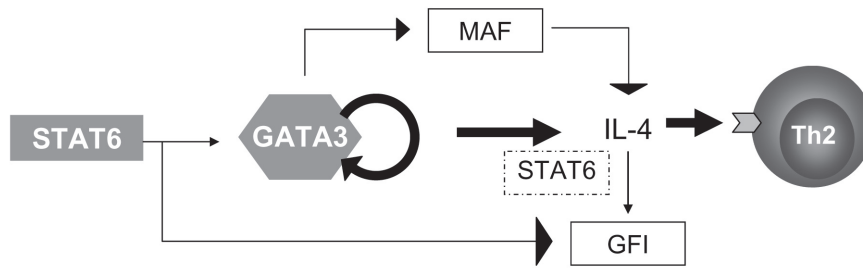
GATA-3 เป็น pleiotropic transcription factor จัดอยู่ในกลุ่ม C4 zinc finger family พบอยู่ในเซลล์เม็ดเลือด

ขาวหลายชนิดได้แก่ Th2 cell, mast cell, eosinophil, basophil ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง Th2 cytokine ทุกชนิด ขณะที่ Th2 transcription factor ชนิดอื่น ๆ ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง Th2 cytokine เพียงชนิดเดียว เช่น nuclear factor of activated T cell (NFAT) ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง IL-4 เท่านั้น เมื่อ naïve T cell เจริญไปเป็น Th2 cell จะมีปริมาณของ GATA-3 เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เพื่อทำให้กลายเป็น Th2 cell อย่างสมบูรณ์ นอกจากนั้น GATA-3 ยังสามารถเปลี่ยน Th1 cell ให้กลับมาสสร้าง Th2 cytokine จนในที่สุดสร้างแต่ Th2 cytokine เพียงอย่างเดียว จึงทำให้ Th1 cell นั้นกลายเป็น Th2 cell

GATA-3 ออกฤทธิ์แบบจำเพาะโดยจับกับสาย DNA ที่มีลำดับของ nucleotide เป็น 5'-GATA-3 (GATA binding site) ซึ่งอยู่บน IL-4, IL-5, IL-13 promoter อย่างไรก็ตาม ลักษณะการกระตุ้นการทำงานของ Th2 cytokine gene แต่ละชนิดโดย GATA-3 มีรายละเอียดของขั้นตอนแตกต่างกัน พบว่าการควบคุมการสร้าง IL-4 โดย GATA-3 จะแตกต่างจาก Th2 cytokine ชนิดอื่น กล่าวคือ GATA-3 กระตุ้นการสร้าง IL-4 โดยการจับกับตำแหน่ง IL-4 enhancer site แทนที่จะเป็น IL-4 promoter site ส่วนการควบคุมการสร้าง IL-5 และ IL-13 เกิดจาก GATA-3 จับกับ promoter site

อย่างไรก็ตาม การทำงานของ GATA-3 ในการควบคุมการสร้าง Th2 cytokine ไม่ได้อิสระอย่างที่คิด เพราะอาจถูกยับยั้งโดย transcription factor ชนิดหนึ่ง ที่ชื่อว่า "repressor of GATA (ROG)" ซึ่งอยู่ในนิวเคลียสของเซลล์^{26,27}

เราจะตรวจพบ GATA-3 เฉพาะใน Th2 cell เท่านั้น แต่ไม่พบใน Th1 cell ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจาก ในระยะของการเจริญจาก naïve T cell มาเป็น Th2 cell (Th2 polarization) จะมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นภายใน T cell เพื่อให้เกิดความชัดเจนเกี่ยวกับชนิดของ cytokine ที่จะสร้างกระบวนการสร้าง GATA-3 ถูกควบคุมโดย STAT6 ซึ่ง STAT6 จะถูกควบคุมการทำงานโดย IL-4 อีกต่อหนึ่ง (รูปที่ 2) หลังจากที่มี GATA-3 เกิดขึ้นแล้ว ทำให้ T-cell ชนิดนั้นกลายเป็น Th2 cell และสร้าง Th2 cytokine



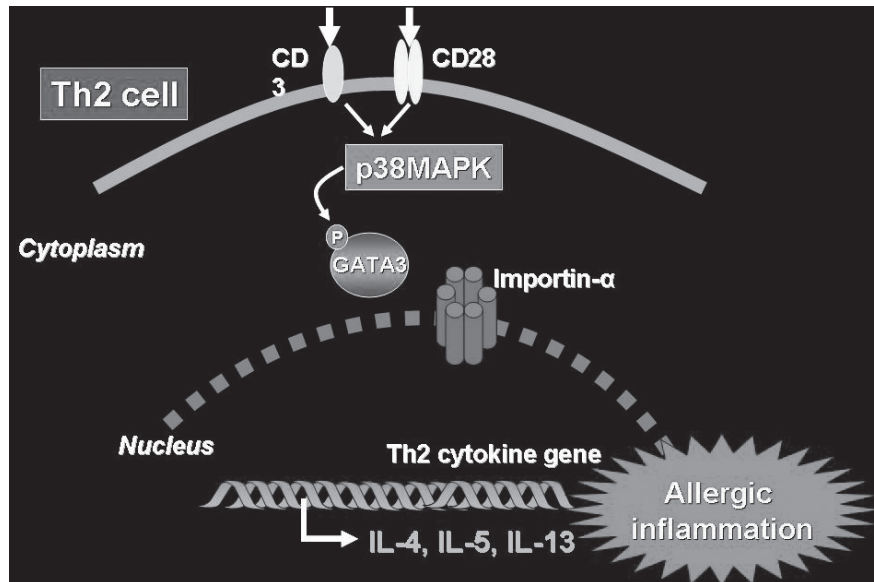
รูปที่ 2 การเกิด Th2 differentiation

ขณะเดียวกันในกระบวนการ Th2 polarization ต้องมีการยับยั้งการสร้าง T-bet ซึ่งเป็น transcription factor ที่สำคัญที่สุดของ Th1 cell ในการผลิต interferon- γ เพื่อให้การเกิด Th2 polarization อย่างสมบูรณ์แบบ และทำให้ T cell กลุ่มนั้นมีความโน้มเอียงในการสร้าง Th2 cytokine มากกว่า Th1 cytokine

ขั้นตอนการทำงานของ GATA-3 ภายใน human T cell ของคนค่อนข้างซับซ้อน²⁸ (รูปที่ 3) กล่าวคือในภาวะปกติก่อนที่ T-cell จะถูกกระตุ้น (resting state) GATA-3 จะลอยไปมาอยู่ใน cytoplasm และซ่อนตำแหน่งที่เรียกว่า nuclear localization sequence ไม่ให้ถูก phosphorylated เพื่อป้องกันไม่ให้ GATA-3 เข้าไปใน nucleus เพื่อกระตุ้น Th2 cytokine gene โดยง่าย นั่นเท่ากับทำให้การควบคุมการสร้าง Th2 cytokine รัดกุมมากขึ้น เมื่อ T cell receptor และ CD28 co-receptor ของ T cell ถูกกระตุ้น GATA-3 จึงจะมีการเคลื่อนที่เข้าไปใน nucleus เพื่อจับกับ Th2 cytokine gene ซึ่งเราเรียกกระบวนการเคลื่อนที่นี้ว่า “GATA-3 nuclear translocation” การเคลื่อนที่ของ GATA-3 ต้องอาศัย

โปรตีนชนิดหนึ่งที่เรียกว่า “importin- α ” ซึ่งปกติลอยไปมาอยู่ใน cytoplasm เป็นตัวพา GATA-3 เข้าไป ซึ่งการเคลื่อนที่ของ GATA-3 จะเกิดขึ้นหลังจากที่เกิด phosphorylation ด้วย mitogen-activated protein kinase (MAPK) p38 ตรงตำแหน่งที่เป็น serine residue (serine phosphorylation) ที่อยู่ในบริเวณ nuclear localization sequence (NLS) ของ GATA-3 protein ปฏิกริยา phosphorylation จะช่วยเร่งการจับตัวกันระหว่าง importin- α และ GATA-3 ซึ่งเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายในเวลา 20 นาที หลังจากนั้นอีกไม่เกิน 10 นาที จึงเกิด GATA-3 nuclear translocation และหลังจากนี้อีก 16 ชั่วโมง จึงตรวจพบ Th2 cytokine

การเกิด serine phosphorylation ต้องอาศัยเอนไซม์จำเพาะชนิดหนึ่งที่ชื่อว่า p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) เท่านั้น ซึ่งทำหน้าที่เติม phosphate group เข้าไปยังตำแหน่งที่เป็น serine ที่อยู่ใน GATA-3 protein ผู้เขียนยังค้นพบการทำงานของ p38 MAPK ที่เกี่ยวกับ GATA-3 nuclear import สามารถถูกยับยั้งได้ด้วย dual specific phosphatase ที่ชื่อว่า MKP-1



รูปที่ 3 การทำงานของ GATA3 ภายใน T cell

ขั้นตอนการเกิด Th2 differentiation แบ่งได้เป็น 3 ขั้นตอนคือ

1. Initiation

เริ่มต้นที่ Naïve T cell หลังจากถูกกระตุ้นด้วย antigen ผ่านทาง TCR จะเกิดการ ทำงานของ NFAT ในการกระตุ้นการหลั่ง IL-2, IL-4 และ IFN- γ ให้มีปริมาณมากพอ ซึ่ง IL-4 และ IL-2 จะย้อนกลับไปกระตุ้น STAT-6 และ STAT-5 ตามลำดับหลาย ๆ ครั้ง จนกระทั่ง transcription factor ทั้งสองนี้ไปกระตุ้น IL-4 gene locus จึงทำให้ naïve T cell นั้นเปลี่ยนไปเป็น Th2 cell สร้างเฉพาะ IL-4 อย่างเดียว ถึงแม้ว่า naïve T cell สร้าง IL-4 ในปริมาณน้อย (0.1-1%) แต่เพียงพอที่จะชักนำให้เกิด Th2 differentiation

2. Reinforcement

ระยะแรกของ Th2 cell จะสร้างเฉพาะ IL-4 เท่านั้น ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นของ IL-4 ดังนั้นการสร้าง Th2 cytokine ชนิดอื่น ๆ เช่น IL-5 และ IL-13 ต้องอาศัยการทำงานของ GATA-3 ซึ่งช่วงแรกของการสร้าง GATA-3 ของ naïve T cell จะเกิดขึ้นได้ ต้องอาศัยการกระตุ้นจากสัญญาณของ STAT-6 ที่มาพร้อมกับการกระตุ้นของ IL-4 เมื่อ naïve T cell มี

ปริมาณของ GATA-3 มากขึ้น จะมีการสร้าง Th2 cytokine ครบทุกชนิด จนในที่สุด naïve T cell เปลี่ยนแปลงไปเป็น Th2 cell ซึ่งเมื่อถึงระยะนี้ ปริมาณการสร้าง GATA-3 จะถูกกระตุ้นด้วย GATA-3 เอง (autoactivation) และเกิดเป็น positive feedback loop ขั้นตอน reinforcement ยังต้องอาศัยกลไกเสริมอื่น ๆ อีก เพื่อให้เกิดความแน่นอนในการพัฒนาไปเป็น Th2 cell คือ 1) GATA-3 ยับยั้งการสร้าง STAT-4²⁹ ซึ่งทำให้ naïve T cell ไม่มีโอกาสกลายเป็น Th1 cell เนื่องจากไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย IL-12 2) c-Maf ทำให้มีการสร้าง IL-4 ออกมาในปริมาณมาก และทำให้ T cell มีจำนวน IL-2 receptor เพิ่มขึ้น 3) Naïve T cell มีการหลั่ง IL-2 ออกมากระตุ้น STAT-5 เพื่อให้เซลล์คงระดับการสร้าง IL-4 ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญมาก เพราะภาวะที่ขาด STAT-5 หรือ ภาวะที่มีการยับยั้ง IL-2 ส่งผลให้การสร้าง IL-4 ลดลงค่อนข้างมาก แม้ว่าจะเพิ่มตัวกระตุ้น Th2 differentiation และมีผลมากกว่าการขาด STAT-6 เสียอีก เหตุผลที่ IL-2/STAT-5 signal มีอิทธิพลมากในการสร้าง Th2 cell เพราะสัญญาณนี้ไปเพิ่มการสร้าง SOCS3 ซึ่งมีฤทธิ์ตัดสัญญาณการสร้าง Th1 cell โดยการยับยั้งการทำงานของ IL-12 ในการกระตุ้นการสร้าง STAT-4

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะมี reinforcement signal เกิดขึ้นมากมาย แต่ในมนุษย์ไม่ได้เกิด Th2 cell อย่างสมบูรณ์แบบอย่างที่คิด เพราะสัญญาณของการกระตุ้นการเกิด Th1 cell ไม่ได้หมดไปทันทีที่ต้องใช้เวลาระยะหนึ่งในการปิดสัญญาณ เพราะฉะนั้นยังมีโอกาสที่จะตรวจพบการสร้าง Th1 cytokine จาก Th2 cell ได้

3. Maintenance

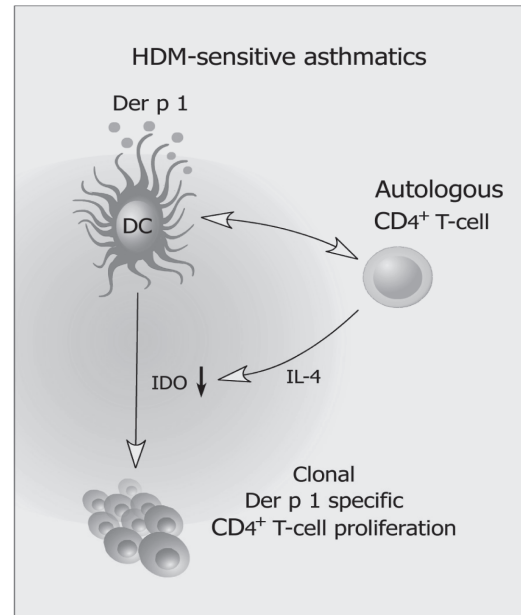
เมื่อเกิด Th2 cell แล้วเพื่อให้คงสภาพการสร้าง IL-4 ไว้ตลอดเวลา มีความจำเป็นต้องอาศัยการทำงานของ GATA-3 ในการกระตุ้นให้ chromatin ที่อยู่ในบริเวณของ IL-4 gene locus อยู่ในลักษณะเปิดทำงานตลอดเวลา กระบวนการนี้เรียกว่า chromatin remodeling หรือ epigenetic mechanism

3. Allergen exposure

การสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้ที่พบบ่อยเช่น house dust mite ยิ่งช่วยกระตุ้นการอักเสบที่มีอยู่ในระดับ subclinical airway inflammation ของผู้ป่วยที่ clinical remission ให้เพิ่มขึ้นตลอดเวลา

การที่ house dust mite allergen (Der p 1) กระตุ้นการอักเสบของหลอดลมได้เพราะมีคุณสมบัติในการปล่อยเอนไซม์ประเภท cysteine protease สามารถย่อย tight junction (ซึ่งปกติคอยยึด epithelial cell แต่ละเซลล์ติดกัน) ทำให้แยกห่างจากกัน³⁰ จึงทำให้ house dust mite protein แทรกตัวผ่านชั้น epithelial cell เข้าไปชั้น subepithelium โดยง่ายเพื่อกระตุ้น immature dendritic cell (DC) ให้กลายเป็น mature DC ซึ่งสามารถกระตุ้น naïve T cell ให้เกิด Th2 commitment ผ่านทาง interaction ระหว่าง CD80 และ CD86 receptor ของ DC และ T cell receptor และ co-stimulatory receptor เช่น CD28 ของ T cell³¹ นอกจากนี้ house dust mite ยังสามารถกระตุ้นการอักเสบของหลอดลมทางอ้อม โดยมีฤทธิ์ลดการทำงานของเอนไซม์ชนิดหนึ่งที่ชื่อว่า indoleamine 2, 3 dioxygenase (IDO) ของ DC³² (ซึ่งปกติออกฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบ โดยเฉพาะที่เกิดจาก T cell) เอนไซม์ชนิดนี้ทำหน้าที่ย่อย tryptophan ให้กลายเป็น

kynurenine ซึ่งเป็น metabolite ที่มีพิษต่อ T cell ทำให้เซลล์ตาย ดังนั้นเมื่อ house dust mite ยับยั้งการทำงานของ IDO จึงมีผลทำให้ house dust mite sensitive T cell แบ่งตัวมากขึ้นและทำให้การอักเสบเพิ่มขึ้น³² (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 การยับยั้ง IDO ของ house dust mite allergen ใน dendritic cell³²

4. Th17 commitment

การอักเสบในหลอดลมของผู้ป่วยโรคหืดโดยเฉพาะที่โรคอยู่ในขั้นรุนแรง ไม่ได้จำกัดอยู่ที่เม็ดเลือดขาว eosinophil เท่านั้น พบว่ายิ่งโรครุนแรงมากเท่าไร neutrophil เข้ามา มีบทบาทในการอักเสบมากขึ้นเท่านั้น³³ แม้แต่ mild persistent asthma อาจมี neutrophil เพิ่มขึ้น แทนที่จะเป็น eosinophil เมื่อเร็ว ๆ นี้ มีการกำหนด T cell กลุ่มใหม่ เรียกว่า Th17 cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่สร้าง interleukin (IL)-17 และ IL-17A ทำให้เกิด neutrophilic airway inflammation³⁴⁻³⁷ จึงอาจเกี่ยวข้องกับการเกิด acute asthma exacerbation³⁸ และ airway remodeling ของผู้ป่วยโรคหืด นอกจากนั้นยังมีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับการ steroid resistant airway inflammation ในสัตว์ทดลอง³⁹ ผู้ป่วยโรคหืดกลุ่มนี้อาจมีจำนวน Th17 cell เพิ่มขึ้น จากการ differentiation ของ naïve T cell

เอกสารอ้างอิง

1. Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:S65-72.
2. Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J* 1980; 280:1397-400.
3. Panhuysen CI, Vonk JM, Koeter GH, *et al.* Adult patients may outgrow their asthma: a 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1267-72.
4. Martinez FD. Links between pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:S449-55.
5. Fahy JV, Corry DB, Boushey HA. Airway inflammation and remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:15-20.
6. Vignola AM, Chanez P, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J. Structural consequences of airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S514-7.
7. van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2107-13.
8. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, *et al.* Outgrown asthma does not mean no airways inflammation. *Eur Respir J* 2002; 19:284-7.
9. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, *et al.* Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2004; 59:925-9.
10. Holm M, Omenaas E, Gislason T, *et al.* Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study). *Eur Respir J* 2007; 30:62-5.
11. Blair H. Natural history of childhood asthma. 20-year follow-up. *Arch Dis Child* 1977; 52:613-9.
12. Bronnimann S, Burrows B. A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates. *Chest* 1986; 90:480-4.
13. Buffum WP, Settipane GA. Prognosis of asthma in childhood. *Am J Dis Child* 1966; 112:214-7.
14. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1325-30.
15. Kokkonen J, Linna O. The state of childhood asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 1993; 6:657-61.
16. Rackemann FM, Edwards MC. A follow-up study of 688 patients after an interval of twenty years. *N Engl J Med* 1952; 246:815-23.
17. Ryssing E, Flensburg EW. Prognosis after puberty for 442 asthmatic children examined and treated on specific allergologic principles. *Acta Paediatr* 1963; 52:97-105.
18. Spahn JD, Covar R. Clinical assessment of asthma progression in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:548-57; quiz 58-9.
19. van den Toorn LM, Prins JB, de Jongste JC, *et al.* Benefit from anti-inflammatory treatment during clinical remission of atopic asthma. *Respir Med* 2005; 99:779-87.
20. Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T cell differentiation. *Immunity* 1998; 9:765-75.
21. Jones B, Chen J. Inhibition of IFN-gamma transcription by site-specific methylation during T helper cell development. *EMBO J* 2006; 25:2443-52.
22. Lee DU, Agarwal S, Rao A. Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves extended demethylation of the IL-4 gene. *Immunity* 2002; 16:649-60.

23. Tykocinski LO, Hajkova P, Chang HD, *et al.* A critical control element for interleukin-4 memory expression in T helper lymphocytes. *J Biol Chem* 2005; 280:28177-85.
24. Liu J, Ballaney M, Al-alem U, *et al.* Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo. *Toxicol Sci* 2008; 102:76-81.
25. Truyen E, Coteur L, Dilissen E, *et al.* Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax* 2006; 61:202-8.
26. Kang BY, Miaw SC, Ho IC. ROG negatively regulates T-cell activation but is dispensable for Th-cell differentiation. *Mol Cell Biol* 2005; 25:554-62.
27. Miaw SC, Choi A, Yu E, Kishikawa H, Ho IC. ROG, repressor of GATA, regulates the expression of cytokine genes. *Immunity* 2000; 12:323-33.
28. Maneechotesuwan K, Xin Y, Ito K, *et al.* Regulation of Th2 Cytokine Genes by p38 MAPK-Mediated Phosphorylation of GATA-3. *J Immunol* 2007; 178:2491-8.
29. Usui T, Nishikomori R, Kitani A, Strober W. GATA-3 suppresses Th1 development by downregulation of Stat4 and not through effects on IL-12 Rbeta 2 chain or T-bet. *Immunity* 2003; 18:415-28.
30. Wan H, Winton HL, Soeller C, *et al.* Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999; 104:123-33.
31. Hammad H, Charbonnier AS, Duez C, *et al.* Th2 polarization by Der p1 pulsed monocyte-derived dendritic cells is due to the allergic status of the donors. *Blood* 2001; 98:1135-41.
32. Maneechotesuwan K, Wamanuttajinda V, Kasetsinsombat K, *et al.* Der p 1 suppresses indoleamine 2, 3-dioxygenase in dendritic cells from house dust mite-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:239-48.
33. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:149-60.
34. Hellings PW, Kasran A, Liu Z, *et al.* Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28:42-50.
35. Prause O, Bozinovski S, Anderson GP, Linden A. Increased matrix metalloproteinase-9 concentration and activity after stimulation with interleukin-17 in mouse airways. *Thorax* 2004; 59:313-7.
36. Hashimoto T, Akiyama K, Kobayashi N, Mori A. Comparison of IL-17 production by helper T cells among atopic and nonatopic asthmatics and control subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137 Suppl 1:51-4.
37. Hoshino H, Laan M, Sjostrand M, Lotvall J, Skoogh BE, Linden A. Increased elastase and myeloperoxidase activity associated with neutrophil recruitment by IL-17 in airways in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:143-9.
38. Linden A, Hoshino H, Laan M. Airway neutrophils and interleukin-17. *Eur Respir J* 2000; 15:973-7.
39. McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, *et al.* TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 2008; 181:4089-97.

Abstract: Maneechotesuwan K. Asthma Remission. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2009; 30: 74-83.

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University

Treatment with inhaled corticosteroids could induce asthma remission at clinical levels but could only reduce Th2 cytokine-mediated airway inflammation therefore ongoing airway inflammation still exists and asthmatic symptoms may be relapse in patients with severe asthma. Mechanisms underlying ongoing airway inflammation are associated with environmental epigenetics, Th2 polarization, suppression of indoleamine 2, 3 dioxygenase (IDO) after allergen exposure, and ICS-resistant neutrophilic airway inflammation induced by Th17 cells. Environment epigenetics is induced by appropriate environment stimuli including cigarette smoking which result in favour of Th2 cytokine production but reduce Th1 cytokines. Th2 polarization is rather irreversible process, which causes the increase of Th2 cell numbers and Th2 cytokine release. Aeroallergen in particular house dust mite could suppress immunosuppressive activity of IDO in dendritic cells, thus enhancing airway inflammation. Th17 cells are a major source of interleukin-17 which is chemoattractant for neutrophil therefore induces neutrophilic airway inflammation. Recent study has demonstrated that there is an increase in Th17 cells in patients with steroid-resistant severe asthma in association with neutrophilic airway inflammation, possibly contributing to the mechanism responsible for steroid-resistance in asthma.



Sleep Problems in Critically Ill Patients

ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม พ.บ., วท.ม.

หน่วยโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤตทาง การหายใจ ศูนย์โรคการนอนหลับ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยในภาวะวิกฤตมักจะพบภาวะความผิดปกติทางการนอนหลับ โดยออกมาในรูปแบบต่าง ๆ โดยเฉพาะการนอนไม่พอแม้ว่าระยะเวลาการนอนในแต่ละวันจะปกติหรือบางครั้งมากกว่าปกติ สาเหตุหลัก ๆ ได้แก่ สิ่งแวดล้อมในห้องผู้ป่วยหนัก การพยาบาลผู้ป่วย การเยี่ยมผู้ป่วยของญาติ ภาวะการเจ็บป่วยของผู้ป่วยเอง การรักษา รวมทั้ง ยา เครื่องมือรวมถึงเครื่องช่วยหายใจ เป็นต้น การเปลี่ยนแปลงของเวลาการนอนรวมทั้งสภาพไร้แสงจากภายนอก ทำให้ circadian rhythm เปลี่ยนแปลง ก็เป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้สภาพการนอนของผู้ป่วยผิดปกติได้

ลักษณะการนอนในผู้ป่วยหนักที่พบบ่อยได้แก่ หลับยาก มีการตื่นหลังจากหลับบ่อย (frequent awakenings) บางครั้งมีเพียงการตื่นของคลื่นสมอง (cortical arousals) การหลับไม่ลึกพอและการหลับฝันลดลง (increased stage I sleep, decreased slow wave and REM sleep) อย่างไรก็ตาม ผลของความผิดปกติของการนอนต่อผู้ป่วยก็ยังไม่ชัดเจนว่าจะมีผลต่อการรักษาหรือสุขภาพผู้ป่วยอย่างไร แต่การศึกษาในปัจจุบันก็มีหลักฐานยืนยันมากขึ้นถึงผลดังกล่าว ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยหนักนอกจากรักษาโรคผู้ป่วยแล้วการดูแลเอาใจใส่การนอนหลับของผู้ป่วยก็มีความสำคัญต่อผู้ป่วยเช่นกัน บทความนี้เพื่อให้แพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยหนักได้ตระหนักถึงภาวะความผิดปกติทางการนอนหลับในผู้ป่วยเหล่านี้เพื่อป้องกันและแก้ไขได้ทัน่วงที

ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตโดยเฉพาะที่อยู่ในหอผู้ป่วยหนัก (Intensive care unit; ICU) นอกจากโรคที่ผู้ป่วยต้องเผชิญแล้ว ภาวะพร่องการนอน (sleep deprivation) ก็เป็นสิ่งที่สำคัญต่อผู้ป่วย ทั้งในขณะที่อยู่ใน ICU และบางรายปัญหายังดำเนินต่อเนื่องหลังจากออกจาก ICU และแพทย์ผู้รักษามักจะละเลยในภาวะดังกล่าว โดยที่ผู้ป่วยส่วน

ใหญ่มักจะมีช่วงเวลาการนอนต่อวันไม่ได้ลดลง หรือลดลงไม่มาก แต่ปัญหาที่สำคัญคือ quality of sleep กล่าวคือ มีการเปลี่ยนแปลงของ sleep architecture และ sleep-wake cycle รวมทั้ง circadian rhythm เป็นต้น สาเหตุที่สำคัญที่มีผลต่อการนอนของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนัก ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการนอนของผู้ป่วยใน ICU¹

Ventilator mode and other settings (เช่น respiratory rate, tidal volume)
 Patient-ventilator dyssynchrony
 Discomfort, pain, or anxiety จาก endotracheal tube, ventilator หรือ acute illness
 Air leakage โดยเฉพาะขณะใช้ non-invasive ventilation
 Sedation and other medication (เช่น analgesics, vasopressors, corticosteroids)
 Patient care activities (เช่น vital signs, suctioning, positioning)
 Severity of critical illness (เช่น sepsis, multiorgan dysfunction)
 Noise (เช่น conversation, alarms)
 Light

Normal and abnormal sleep

ในผู้ใหญ่ที่ปกติ การนอนจะประกอบด้วย non-REM sleep ร้อยละ 80 และ REM sleep ร้อยละ 20 โดยในแต่ละส่วนมีความสำคัญต่าง ๆ กันไป²

Non-REM sleep แบ่งออกเป็น Stage N1, Stage N2 และ Stage N3 โดยที่ Stage N3 นั้นเป็นการรวม Stage 3 และ 4 จากการจัดแบบเดิม ตาม Rechtschaffen and Kales terminology³

Stage N1 เป็นการนอนหลับตื้น อยู่ในช่วงแรกของการนอนเป็นช่วงเปลี่ยนระหว่างตื่นไปเป็นหลับ และในกรณีที่ตื่นระหว่างที่หลับอยู่แล้วนอนหลับอีกครั้ง ดังนั้นจะพบมากขึ้นในกรณีที่มีการตื่นบ่อย

Stage N2 เป็นการนอนที่ลึกขึ้นอีกระดับ แต่ก็อาจพบมากขึ้นได้ในกรณีที่มีการตื่นบ่อยเช่นเดียวกับ Stage N1

Stage N3 เป็นการนอนที่ลึก เรียกอีกชื่อว่า slow wave sleep เป็นขั้นที่ร่างกายมีการสะสม ซ่อมแซมร่างกาย

รวมทั้งมีผลต่อความจำ โดย N3 จะพบมากในครึ่งคืนแรกของการนอน

REM sleep เป็นช่วงหลับฝัน และมีความสำคัญต่อสุขภาพร่างกายและความจำเช่นเดียวกับ Stage N3 ความสำคัญในทางคลินิกอื่น ๆ เช่น เป็นช่วงการนอนหลับที่มีการเปลี่ยนแปลงการหายใจมากที่สุด มีภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxemia) และการคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ได้ง่าย (hypercapnia)

คำอื่น ๆ ที่ต้องทราบ ได้แก่

Arousal คือ การตื่นตัวของสมอง ทำให้เกิดการตื่นขึ้นของการนอน เปรียบเสมือนการนอนหลับได้ลดลง เช่น หลัง arousal มักจะมีการเปลี่ยนของการนอนมาที่ Stage N1 หรือที่ตื้นกว่า ทำให้เกิดผลตามมาคือ sleep fragmentation

Wakefulness after sleep onset (WASO) คือ การตื่นขึ้นหลังจากหลับไปแล้ว ซึ่งก็เป็นสาเหตุของ sleep fragmentation เช่นกัน

ในผู้ป่วยหนักจะพบความผิดปกติดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Characteristics of sleep in critically ill patients (adapted from reference 1)

Severely fragmented
 Total sleep time over 24 hours may be normal
 Sleep may be evenly distributed between day and night (alteration of circadian rhythm)
 Increased time in stage 1 sleep
 Decreased time in stages 2, 3, 4, and REM
 Increased arousals and

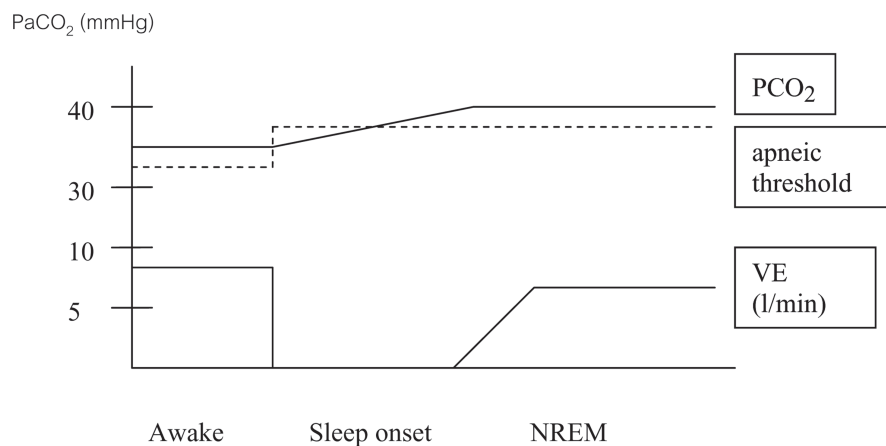
Control of breathing during normal sleep⁴

ในขณะที่ตื่น control of ventilation ขึ้นกับ

1. Chemoreceptor input ทั้ง central และ peripheral chemoreceptor
2. Mechanical reflex จาก chest wall receptors
3. Behavioral control system เช่น การกินอาหาร ไอ จาม ที่มีผลต่อการหายใจ
4. Cortical input

แต่ในขณะที่นอนหลับ การควบคุมการนอนหลับจะขึ้นกับ chemoreceptor input และ mechanical reflex เป็นหลัก

ในช่วงที่เริ่มต้นหลับ จะมีการเปลี่ยนแปลง คือมีการเพิ่มขึ้นของ apneic threshold จนอยู่เหนือค่า eupnoeic threshold ก่อนหลับ ทำให้เกิดการหยุดหายใจขณะเริ่มหลับ และจะกลับมาหายใจใหม่ก็ต่อเมื่อ PaCO_2 เพิ่มขึ้นจนเหนือ eupnoeic threshold ใหม่ ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งผลที่ตามมาอาจเกิดการตื่น, arousal, เกิด periodic breathing, hyperventilation จนเกิด apnea ตามมาได้ ซึ่งจะนำมาซึ่ง sleep fragmentation ในที่สุด

**รูปที่ 1** แสดงการเปลี่ยนแปลงของ apneic และ eupnoeic threshold และ minute ventilation ขณะ sleep onset (adapted from reference 1 and 4)

ปรากฏการณ์เช่นนี้พบบ่อยในผู้ป่วย ICU เนื่องจากมีการหลับตื่นสลับกันบ่อย ซึ่งผลที่ตามมาคือ เกิด periodic breathing และ sleep fragmentation ในที่สุด

ICU environment

ปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อการนอนได้แก่ เสียง และ แสง โดยพบว่าใน ICU มักจะมีเสียงและแสงเกินกว่าค่ากำหนดของ The environmental protection agency ที่กำหนดให้เสียงดังไม่เกิน 45 dB ในเวลากลางวัน และ 35 dB ในเวลากลางคืน โดยเสียงจะมีผลต่อการตื่นบ่อยของผู้ป่วย ในกรณีของแสงมีผลที่ต่างคือ ทำให้ sleep wake cycle ผิดปกติ อีกทั้ง circadian clock ผิดปกติอีกด้วย⁵

แต่จากการศึกษา⁶ ไม่พบว่า กลวิธีในการลดเสียงต่าง ๆ จะทำให้ sleep quality กลับมาปกติได้ เพียงแต่อาจทำให้ quantity ดีขึ้นเท่านั้น แสดงว่ามีปัจจัยอื่นใน ICU นอกจาก environment ที่มีผลต่อการนอนของผู้ป่วย

Effect of sepsis on sleep

พบว่าภาวะ sepsis มีผลต่อการนอน ดังตารางที่ 3 โดยเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของ neurohormonal system โดยเฉพาะการหลั่ง melatonin ลดลง ทำให้ circadian rhythm ผิดปกติ นอกจากนี้ ผลของ sepsis ต่อ central nervous system โดยตรง อาจแสดงออกโดย septic encephalopathy ก็มีส่วนสำคัญ⁷ แต่การลดลงของ REM sleep อาจเป็นผลดีต่อผู้ป่วยเนื่องจากช่วง REM sleep จะมีภาวะ cardiopulmonary instability ง่าย

ตารางที่ 3 แสดงผลของภาวะ sepsis ที่มีต่อการนอน⁸

Increased NREM sleep
Decreased REM sleep
Increased sleep promoting cytokines TNF, IL-1 β
Altered EEG: low-voltage, mixed-frequency waves with variable theta and delta (“septic encephalopathy”)
Loss of normal circadian melatonin secretion

Effect of ICU medications on sleep

Medication ที่ใช้ในผู้ป่วยใน ICU หลายชนิดมีผลต่อการนอนหลับโดยเฉพาะ benzodiazepine และ antipsychotics มีผลกด REM sleep และ slow wave sleep และเมื่อหยุดอาจเกิดภาวะ rebound ของ REM sleep ได้

ดังแสดงในตารางที่ 4 ขณะเดียวกันการหลับโดย sedation ยังมีข้อแตกต่างจากการนอนหลับโดยธรรมชาติ ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยพบว่า sedation อาจได้ประโยชน์ในการเพิ่มชั่วโมงการนอนหลับ แต่อาจมีผลเสียต่อ sleep quality และ sleep architecture

ตารางที่ 4 แสดงยาที่ใช้ใน ICU ที่มีผลต่อการนอนของผู้ป่วย^{8,9}

Medication	Total sleep time	Wakefulness after sleep onset	Stage 2 (%)	SWS (%)	REM (%)	Sleep onset latency
1) Sedative/hypnotics						
Benzodiazepines	+	-	+	-	-	-
Zolpidem	+	-	+/-	+	+/-	-
Chloral hydrate	+	NA	NA	NA	NA	-
Dexmedetomidine	NA	NA	NA	+	-	-
Propofol	+	-	NA	NA	No effect	-
Eszopiclone	+	-	+	+/-	+/-	-
Ramelteon	+	+/-	+/-	+/-	+/-	-
2) Analgesics						
Opiates	-	+	NA	-	-	NA
3) Antipsychotics						
Haloperidol	+	-	NA	+	-	-
Atypical antipsychotics i.e., risperidone	+	-	NA	+	-	-
4) Stimulants						
Methylphenidate	-	+	-	NA	-	NA
5) Antidepressants						
Trazadone	NA	-	NA	+	-	-
SSRI	-	+	NA	NA	-	+
Tricyclics	NA	NA	NA	NA	-	NA
6) Cardiovascular						
β -blockers	NA	+	+	NA	NA	Variable
Epinephrine/norepinephrine	NA	NA	NA	-	-	NA
Dopamine	NA	NA	NA	-	-	NA
7) Respiratory						
Xanthines i.e., theophylline	-	+	NA	-	-	+
8) Miscellaneous						
Corticosteroids	NA	+	+	-	-	NA

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างการนอนโดยธรรมชาติและ sedation^{8,9}

Similarities	Overlapping neurophysiologic pathways Muscle hypotonia Temperature dysregulation Disconjugate eye movements (REM) Altered sensorium and mentation Respiratory depression
Differences	Sleep is spontaneous; sedation is not Sleep is circadian; sedation is not Sleep is an essential biologic function; sedation is not Sleep is completely reversible with external stimuli; sedation is not Sleep is associated with decreased release of norepinephrine from locus coeruleus; norepinephrine release continues during sedation Sleep is associated with cyclic progression of EEG stages; sedation variably alters normal sleep architecture

Sleep during mechanical ventilation in the acute care setting

จากการศึกษา^{10,11} พบว่า ventilator mode และ specific ventilator setting มีส่วนสำคัญต่อการนอนหลับ และ sleep fragmentation ในขณะที่ใช้ spontaneous breathing mode ได้แก่ pressure support (PS) หรือ proportional assist ventilation (PAV) มีโอกาสเกิด periodic breathing ได้ง่าย โดยเฉพาะในกรณีที่ high setting ซึ่งจะทำให้เกิด hyperventilation และเกิด central apnea จากการที่ขณะหลับ apneic threshold เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด apnea ได้ง่าย แต่การเพิ่ม dead space เข้าไปใน circuit ใน pressure support (PS) ทำให้ PaCO_2 สูงกว่า apneic threshold เป็นผลให้เกิด apnea น้อยลงได้¹⁰

นอกจากนี้ patient-ventilator dyssynchrony, discomfort จาก endotracheal tube, stress จากที่ไม่สามารถสื่อสารได้ และ จาก severity of illness ที่มักจะมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ mechanical ventilation โดยทั้งหมดมีส่วนร่วมที่มีผลต่อการนอนของผู้ป่วย

แพทย์ผู้รักษาสสามารถช่วยให้ผู้ป่วยนอนได้ดีขึ้นโดยการหลีกเลี่ยงปัจจัยดังกล่าว และในส่วนของเครื่อง ventilator ก็มีหลัก ดังนี้¹

1. ให้ผู้ป่วยได้พักในเวลากลางคืน โดยใช้ assist control mode
2. หลีกเลี่ยงภาวะ overventilation โดยเฉพาะในขณะที่ใช้ spontaneous breathing mode (pressure support or PAV)
3. เลือกใช้ mode ที่พิสูจน์แล้วว่าสามารถมี patient-ventilator synchrony ที่ดี เช่น PAV

ผลของการพร่องการนอน (Biologic and psychological effects of sleep deprivation)

การนอนหลับเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นต่อการดำรงชีพของมนุษย์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยหนักจะมีส่วนช่วยในการฟื้นของโรค (recovery) แต่การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษา

sleep deprivation ที่มีต่อคนปกติหรือป่วยไม่มาก ซึ่งบางการศึกษาก็สามารถนำมาเทียบเคียงกับผู้ป่วยหนักได้ โดยพบว่า sleep deprivation มีผลต่อ immune function, hormonal function, pulmonary mechanics, neurocognitive หรือ psychological function, และ quality of life

1. Immune function มีการศึกษาพบว่า sleep deprivation มีผลต่อการลดลงของ immune response โดยเฉพาะในกรณี chronic sleep deprivation^{12,13}

2. Hormonal and metabolic function มีการศึกษาโดย experimental sleep deprivation เป็นหลัก โดยศึกษาในผู้ป่วย critically ill น้อยมาก แต่ก็พบข้อมูลน่าสนใจ ดังแสดงในตารางที่ 6 ซึ่งยังต้องรอการศึกษาว่ามีความสำคัญทางคลินิกอย่างไร¹⁴⁻¹⁶

ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบ hormonal and metabolic derangement ระหว่าง sleep deprivation and critically ill patient

	Sleep deprivation	Critical illness
Thyroid hormone	Increased	Decreased
Norepinephrine	Increased	Increased
Growth hormone	Decreased	Acute illness: increased; Prolonged illness: decreased
Cortisol	Increased	Increased
Insulin resistance	Present	Present
Hyperglycemia	Absent	Present
VO ₂	No change	Increased
VCO ₂	No change	Increased
Nitrogen balance	Negative	Negative

3. Pulmonary mechanics and control of breathing มีข้อมูลว่า sleep loss มีผลต่อ pulmonary mechanics และ control of breathing¹⁷⁻²¹ ได้แก่

3.1 มีการลดลงของ hypercapnic ventilatory response (แต่มีข้อมูลทั้งสนับสนุนและคัดค้าน)

3.2 มีผลต่อการตรวจ FEV₁, FEV₁/FVC ซึ่งทราบกันดีว่ามี diurnal variation แต่ในผู้ป่วยหนักและมี sleep loss จะมี circadian rhythm ผิดปกติ ดังนั้นค่าที่วัดอาจไม่ใช่ค่าจริง

3.3 มีการลดลงของ inspiratory muscle endurance และ maximum voluntary ventilation (MVV)

จากข้อมูลทั้งหมดจะพบว่า sleep loss มีผลต่อการหายใจ โดยเฉพาะช่วง weaning

Approach to improving sleep in ICU

จากที่กล่าวข้างต้นพบว่า sleep loss มีผลทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อผู้ป่วยใน ICU แม้ว่าจะยังไม่มีข้อมูลพบว่าการเพิ่ม quality of sleep รวมทั้ง quantity of sleep จะมีผลต่อ outcome ของการรักษาโรคของผู้ป่วยก็ตาม ขั้นตอนปฏิบัติอาจสรุปได้ ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงขั้นตอนการปฏิบัติเพื่อช่วยปรับปรุงปัญหาทางการนอนในผู้ป่วย ICU (adapted from reference 22)

Environmental controls	- Control noise exposure : Earplugs : Music therapy - Control light exposure (open blinds during the day; decrease light levels at night in the entire intensive care unit)
Nonpharmacologic measures	- Minimize unnecessary interruptions during the patients' normal sleep hours - Review patients' medications both for adverse effects on sleep as well as for withdrawal phenomena that may affect sleep - Review settings of mechanical ventilation to guard against dyssynchronous breathing and central apneas - Review patients' history for symptoms that might suggest preexisting sleep disorders
Pharmacologic measures	<i>Anxiolytics/hypnotics</i> Benzodiazepines - Short half-life (alprazolam, oxazepam) - Medium half-life (lorazepam, temazepam) (preferred to long half-life) Benzodiazepine receptor-agonists, - zolpidem, zaleplon, eszopiclone Buspirone Trazadone Ramelteon <i>NOT recommended:</i> chloral hydrate, diphenhydramine (except during pregnancy) <i>Antipsychotics with sedating properties</i> - Atypical (olanzepine, quetiapine, risperidone) - Haloperidol <i>NOT recommended:</i> chlorpromazine <i>Analgesics</i> - Opiates - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs <i>For intubated patients</i> - Midazolam - Propofol ? Dexmedetomidine

เอกสารอ้างอิง

- Ozsancak A, Ambrosio CD, Garpestad E, *et al.* Sleep and mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 2008; 24:517-31.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, *et al.* The American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. 1st edition. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. In: Service PH, editor. Washington, DC: US Government Printing Office; 1977.
- Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, *et al.* Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest* 2007; 131:595-607.
- Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 1996; 379:540-2.
- Wallace CJ, Robbins J, Alvord LS, Walker JM. The effect of earplugs on sleep measures during exposure to simulated intensive care unit noise. *Am J Crit Care* 1999; 8:210-19.
- Bolton C, Young G, Zochodne D. The neurologic complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33:94-100.
- Wagner BK, O'Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:426-53.
- Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients-pharmacological considerations. *Anesthesia* 2004; 59:374-84.
- Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1423-9.
- Cooper AB, Thornley KS, Young GB, *et al.* Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117:809-18.
- Spiegel K, Sheridan JF, Cauter EV. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 2002; 288:1471-2.
- Benca R, Quintans J. Sleep and host defenses: a review. *Sleep* 1997; 20:1027-37.
- Spiegel K, Leproult R. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354:1435-39.
- Bonnet MH, Berry RB, Arand DL. Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol* 1991; 71:1112-8.
- Van den Berghe. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:1-13.
- White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:984-6.
- Schiffman PL, Trontell MC, Mazar MF, Edelman NH. Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO₂ but not load compensation. *Chest* 1983; 84:695-8.
- Spengler C, Shea S. Sleep deprivation per se does not decrease the hypercapnic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1124-8.
- Spengler C, Shea S. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1038-46.
- Chen H, Tang Y. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:907-9.
- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, *et al.* Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119-41.

Abstract: Jaimcharyatam N. Sleep problems in critically ill patients. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2009; 30: 84-93.

Sleep Disorders Center, Division of Respiratory and Critical care, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Critically ill patients are known to suffer from severely fragmented sleep even if the total sleep time is often less decreased. In addition to severity of diseases itself, the critical care environment is also a harsh one for sleep. Given that the patients usually spend as much time sleeping during the day as at night, the circadian rhythm is also affected accordingly. The severely fragmented sleep is attributed to frequent arousals and awakenings during sleep. The sleep architecture with a predominance of stage I sleep and a paucity of slow wave and REM sleep is often seen in critically ill patients. Several factors are believed to contribute to sleep disruption found in critically ill patients. Basically, noise, patients care, medication, medical illness, and psychological stress from disease have been considered to be important factors. The clinical importance of this type of sleep disruption in critically ill patients, however, is not known. Recently, there has been a lot of evidence demonstrating the role of ventilator itself in disturbing sleep quality and quantity. Additionally, the studies revealed that sleep fragmentation may also influence multiple aspects of a critically ill patient's course, response to treatment, and ultimate outcome. Accordingly, understanding and prompt treatment of sleep deprivation in critically ill patients may have further improved the treatment effects of conventional treatments.



การเฝ้าระวังการดื้อยาของผู้ป่วยวัณโรคภาคเหนือตอนล่าง พ.ศ. 2548-2550

The Surveillance of Drug Resistant Tuberculosis in the Lower North of Thailand between 2005-2007

รัชณิพร คำมินทร์ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective study) เพื่อศึกษาสถานการณ์และแนวโน้มของการดื้อยารักษาวัณโรค โดยศึกษาจากข้อมูลการเพาะเชื้อจาก เสมหะ หนอง โลหิต ปัสสาวะ และสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ในร่างกาย จำนวน 2,901 ตัวอย่าง ของโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขภาคเหนือตอนล่างในพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 จากจังหวัดพิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัย และตาก ที่ส่งมาตรวจ ณ สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก เป็นข้อมูลผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อต้านวัณโรค จำนวน 391 ตัวอย่าง (ร้อยละ 13.48) ทดสอบความไวของเชื้อต่อต้านวัณโรค ห้องปฏิบัติการอ้างอิง สำนักงานวัณโรค ปี พ.ศ. 2548-2550 ผลการศึกษาพบว่าเชื้อต่อต้านยาไอโซไนอะซิด (H) 24 (ร้อยละ 6.13), ริแฟมปีซิน (R) 3 (ร้อยละ 0.77), สเตรปโตมัยซิน (S) 16 (ร้อยละ 4.09) นอกจากนี้ยังพบการดื้อยาร่วมกัน คือ H ร่วมกับ R 9 (ร้อยละ 2.30), H ร่วมกับ S 4 (ร้อยละ 1.02), H ร่วมกับ E 1 (ร้อยละ 0.26), H ร่วมกับ S และ E 3 (ร้อยละ 0.77), S ร่วมกับ R และ E 2 (ร้อยละ 0.51), H ร่วมกับ R และ E 9 (ร้อยละ 2.30), H ร่วมกับ R และ S 6 (ร้อยละ 1.54) ดื้อยาทั้ง 4 ชนิด 48 (ร้อยละ 12.28) พบมีผู้ป่วยดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (multi-drugs resistant, MDR-TB) 54 ราย (ร้อยละ 13.81) พบผู้ติดเชื้อ nontuberculous mycobacteria (NTM) 18 ราย (ร้อยละ 4.6) และพบว่าแนวโน้มการดื้อยาต้านวัณโรคมีเพิ่มขึ้นทุกปี โดย MDR-TB เป็นดัชนีชี้วัดที่สำคัญที่สุดของแผนงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ (NTP) แสดงถึงคุณภาพการรักษาและการแก้ปัญหาการดำเนินงาน ดังนั้น จากผลการศึกษาแสดงถึงสถานการณ์และแนวโน้มการดื้อยาวัณโรคที่น่าเป็นห่วงของพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 ผู้บริหารควรตระหนักและหาแนวทางแก้ไขปัญหในการดำเนินงานวัณโรคอย่างเร่งด่วน และเป็นรูปธรรมโดยความร่วมมือของสหวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง เนื่องจากการศึกษานี้ทำในตัวอย่างเพียงบางส่วนที่ทางโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขในเขตส่งมาตรวจเท่านั้น ยังมีตัวอย่างอีกมากจากหน่วยบริการนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุขที่ส่งไปตรวจยังสถานบริการตรวจที่อื่น ๆ ดังนั้น อัตราการดื้อยาของเชื้อวัณโรคในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างจึงอาจสูงกว่านี้อีกมาก

ความสำคัญและที่มา¹⁻³

วัณโรคดื้อยาในประเทศไทยเป็นปัญหาที่พบมายาวนาน ตั้งแต่เริ่มมีโครงการควบคุมวัณโรคมาเกือบ 50 ปี เนื่องจากประเทศไทยมีอัตราความสำเร็จของการรักษาวัณโรคต่ำกว่าเป้าหมายที่องค์การอนามัยโลกกำหนดไว้ (ไม่ถึงร้อยละ 85) และผู้ป่วยขาดยาสูง เกิดการดื้อยาขึ้น ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2528 ปัญหาของวัณโรคดื้อยายังไม่อยู่ในระดับที่รุนแรง การดื้อยาจะพบเพียงการดื้อต่อยา ไอโซไนอะซิด และ สเตรปโตมัยซิน เป็นหลักเท่านั้น และเริ่มมีการใช้ระบบยาระยะสั้น 6 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค ยังสามารถรักษาให้หายขาดโดยใช้สูตรยาที่มี ริแฟมพิซิน ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ต่อมาปี พ.ศ. 2538 มีรายงานการดื้อยาชนิดใหม่ของวัณโรคคือ วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant tuberculosis: MDR-TB) ที่สูงในหลาย ๆ สถานพยาบาล ซึ่งสาเหตุหลักของ MDR-TB เกิดจากการใช้ระบบยาระยะสั้นตามยุทธศาสตร์ DOTS (Directly Observed Treatment, Short Course) หรือการมีที่เลี้ยงกำกับการกินยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ ปัญหาของ MDR-TB จึงมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นและซับซ้อน เพราะระบบยาส่งรองมีน้อย ยาที่ใช้รักษาวัณโรคประกอบด้วย first line drug ซึ่งจะใช้เป็นหลักในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค เช่น ไอโซไนอะซิด (H), ริแฟมพิซิน (R), พัยราซิโนไมด์ (Z), อีแธมบิวตอล (E), สเตรปโตมัยซิน (S) บางครั้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มีระบบกำกับการกินยาที่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ทำให้มีการดื้อยาของเชื้อจึงจะเลือกใช้ยา second line drug เช่น thiacetazone, amikacin, kanamycin, ofloxacin, ciprofloxacin, PAS และ cycloserine

นอกจากนี้สถานการณ์วัณโรคดื้อยาเป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในการพยากรณ์การควบคุมวัณโรคในขณะนั้น หากพื้นที่ใดพบ primary MDR-TB หรือการดื้อยาในผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษามาก่อน จะช่วยประเมินหรือบ่งบอกประสิทธิภาพของการควบคุมวัณโรคได้ดีพอของพื้นที่นั้น ทำให้มีการแพร่ระบาดของเชื้อ MDR-TB สูง แต่ถ้าพบ acquired MDR-TB หรือการดื้อยาในผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อนหรือกำลังรักษาจะบอกถึงคุณภาพในการรักษาของพื้นที่นั้น เช่น มีการกินยาไม่ครบ รักษาด้วยสูตรยาที่ไม่ถูกต้อง จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2550 พบว่ามีผู้ป่วยวัณโรค 14.6 ล้านคน ร้อยละ 90 อยู่ในประเทศกำลังพัฒนา และพบผู้ติดเชื้อ

รายใหม่ปีละ 8.8 ล้านคน นอกจากนั้นพบเชื้อวัณโรคดื้อยาชนิดเอ็กซ์ติวาร์ (extensively drug resistant, XDR-TB) จำนวน 269 รายใน 35 ประเทศ และพบมากที่สุดที่ทวีปอเมริกาใต้ คือประเทศอาร์เจนตินา รองลงมาคือทวีปยุโรปตะวันออก ทำให้ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงขึ้นมาก เช่น มีรายงานที่สหรัฐอเมริกาใช้ค่ารักษาสูงถึงรายละ 10 ล้านบาท สำหรับประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยวัณโรคขึ้นทะเบียนรักษาจำนวน 58,000 ราย ประเมินการณัว่ามีผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมดประมาณ 91,000 ราย และตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 ตรวจพบเชื้อวัณโรคดื้อยา XDR-TB จำนวน 13 ราย สำหรับพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง ซึ่งอยู่ในการแบ่งเขตการตรวจราชการสาธารณสุขที่ 17 ประกอบด้วยจังหวัดพิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัย และ ตาก นั้นมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานจำนวน 20 ราย มี XDR-TB รายงาน 3 รายเป็นชาวต่างชาติ ที่จังหวัดตากในปี พ.ศ. 2550 โดยผลการดำเนินงานในพื้นที่เขต 17 มีผู้ป่วยวัณโรคขาดยาสูง ในครึ่งปีแรกของปี พ.ศ. 2550 คิดเป็นร้อยละ 5.5 และอัตราความสำเร็จของการรักษาวัณโรคหายร้อยละ 67.3 ซึ่งต่ำกว่าเป้าหมายที่องค์การอนามัยโลกและกรมควบคุมโรคตั้งไว้ไม่น้อยกว่าร้อยละ 85

การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีการดื้อต่อยาวัณโรคต้องได้รับการยืนยันโดยการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาของเชื้อก่อน โดยสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก ซึ่งรับส่งตรวจจากโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขจำนวน 46 แห่ง ดังนั้น จึงได้ทำการศึกษาการเฝ้าระวังการดื้อต่อยาของเชื้อขึ้น โดยเป็นการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปีงบประมาณ พ.ศ. 2548-2550 เพื่อติดตามผลการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อวัณโรค เพื่อนำผลการศึกษารั้งนี้มาเป็นแนวทางในการวางแผนดำเนินงานควบคุมป้องกันวัณโรคในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาสถานการณ์และแนวโน้มของการดื้อยารักษาวัณโรคในพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 สำหรับใช้ประกอบการตัดสินใจและเป็นแนวทางกำหนดนโยบายในการดำเนินงานวัณโรคในอนาคต

วิธีการศึกษา

1. ข้อมูลที่ศึกษา

ศึกษาจากผลการตรวจของสิ่งส่งตรวจ เสมหะ หนอง โลหิต ปัสสาวะ และสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ในร่างกาย ที่โรงพยาบาลในพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 ประกอบด้วย จังหวัด พิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัย และ ตาก จำนวน 46 แห่ง ส่งมาตรวจ ณ สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก ในช่วงปี พ.ศ. 2548-2550 จำนวน 2,901 ตัวอย่าง

2. วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมผลการเพาะเชื้อด้วย 3% Ogawa media และ ผลการทดสอบความไวต่อยากับยาพื้นฐาน 4 ชนิด คือ สเตรปโตมัยซิน, ไอโซไนอะซิด, ริแฟมปีซิน, อีแอมบิวตอล ณ ห้องปฏิบัติการอ้างอิง (National Tuberculosis Reference Laboratory: NTRL) สำนักวัณโรค

ระยะเวลาของการศึกษา

ศึกษาโดยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2548 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2550

ผลการศึกษา

จากการศึกษาสิ่งส่งตรวจทั้งหมดจำนวน 2,901 ตัวอย่าง จากเสมหะ หนอง โลหิต ปัสสาวะ และสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ในร่างกาย (ตารางที่ 1) พบว่าเพาะเชื้อขึ้นจำนวน 391 ตัวอย่าง (ตารางที่ 2) และเมื่อส่งทดสอบความไวต่อยาพบว่าเชื้อดื้อยา ไอโซไนอะซิด (H) 24 (ร้อยละ 6.13), ริแฟมปีซิน (R) 3 (ร้อยละ 0.77), สเตรปโตมัยซิน (S) 16 (ร้อยละ 4.09) นอกจากนี้ยังพบการดื้อยาร่วมกัน คือ INH ร่วมกับ R 9 (ร้อยละ 2.30), H ร่วมกับ S 4 (ร้อยละ 1.02), H ร่วมกับ E 1 (ร้อยละ 0.26), H ร่วมกับ S และ E 3 (ร้อยละ 0.77), S ร่วมกับ R และ E 2 (ร้อยละ 0.51), H ร่วมกับ R และ E 9 (ร้อยละ 2.30), H ร่วมกับ R และ S 6 (ร้อยละ 1.54) ดื้อต่อยาทั้ง 4 ชนิด 48 (ร้อยละ 12.28) พบว่ามีผู้ป่วย ดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (multi-drug resistant, MDR-TB) 54 ราย (ร้อยละ 13.81) และผู้ติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียอื่น ๆ ที่ไม่ใช่วัณโรค (nontuberculous mycobacteria: NTM) 18 ราย (ร้อยละ 4.6) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของสิ่งส่งตรวจเพาะเชื้อที่ส่งมาสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก

ชนิดของสิ่งส่งตรวจ (Specimen)	ปี 2548	ปี 2549	ปี 2550	จำนวนรวม (Total)	ร้อยละ (Percentage)
Sputum	251	365	594	1,210	41.71
Body Fluid	555	457	515	1,527	52.64
Pus	41	39	25	105	3.62
Urine	5	3	11	19	0.65
Blood	8	7	10	25	0.86
Other	–	–	15	15	0.52
Total	860	871	1,170	2,901	100

ที่มา: รายงานชันสูตรวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก พ.ศ. 2548-2550

ตารางที่ 2 แสดงผลการเพาะเชื้อของสิ่งส่งตรวจแต่ละชนิดแยกเป็นรายชนิด

Specimen	ปี 2548		ปี 2549		ปี 2550	
	Culture Growth (ตัวอย่าง)	ร้อยละ	Culture Growth (ตัวอย่าง)	ร้อยละ	Culture Growth (ตัวอย่าง)	ร้อยละ
Sputum	49	19.52	87	23.58	156	13.33
Body Fluid	24	2.70	22	4.81	29	2.48
Pus	9	21.95	3	7.69	6	0.51
Urine	-	-	1	33.33	1	0.085
Blood	-	-	-	-	2	0.17
Other	-	-	-	-	2	0.17
Total	82	9.53	113	12.97	196	16.75

ที่มา: รายงานชันสูตรโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก พ.ศ. 2548-2550

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาวัณโรค

ยาที่ทดสอบ	ปี 2548		ปี 2549		ปี 2550		ร้อยละ N = 391
	S	R	S	R	S	R	
Streptomycin (S)	1	2	2	3	5	11	4.09
Isoniazid (H)	-	7	-	3	-	14	6.13
Rifampicin (R)	-	-	-	1	1	2	0.77
Ethambutol (E)	2	-	2	-	7	-	-
S+E	3	-	2	-	-	-	-
S+H	-	1	-	1	-	2	1.02
H+R	-	3	-	2	-	4	2.3
H+E	-	-	-	1	1	-	0.26
S+R+E	8	1	5	1	8	-	0.51
S+H+E	-	-	1	1	1	2	0.77
H+R+E	2	2	3	1	9	6	2.30
S+H+R	-	-	-	-	-	6	1.54
S+H+R+E	45	12	47	18	107	18	12.28

หมายเหตุ (R - Resistant, S - Susceptible)

ที่มา: รายงานชันสูตรโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดพิษณุโลกปี พ.ศ. 2548-2550

วิจารณ์

การเฝ้าระวังการดื้อยาของเชื้อวัณโรคในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง จากโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขในพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 ซึ่งประกอบด้วยจังหวัดพิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัย และตาก จำนวน 46 แห่ง และศูนย์บริการวัณโรค ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ. 2548-2550 พบว่าแนวโน้มการส่งตัวอย่างมาดำเนินการเพาะเชื้อและพบเชื้อเจริญบนอาหารเพาะเชื้อมากขึ้นทุกปี เนื่องจากมีการค้นหาผู้ป่วยรายใหม่ในกลุ่มต่าง ๆ มากขึ้น เช่น กลุ่มที่มีการสัมผัสใกล้ชิดผู้ป่วย กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี กลุ่มที่มีอาการสงสัยเข้าได้กับโรควัณโรค เป็นต้น และพบว่าแนวโน้มของการดื้อยาของเชื้อวัณโรคในพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 มีมากขึ้น จึงต้องมีการวางแผนการดำเนินงานวัณโรคทางด้านการรักษา และการดูแลผู้ป่วยอย่างเหมาะสมและรัดกุมเพื่อให้การดำเนินงานวัณโรคประสบความสำเร็จ และบรรลุเป้าหมายตามแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติต่อไปซึ่งต้องอาศัยกลไกของทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้องจึงจะสามารถดำเนินการได้บรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้

เอกสารอ้างอิง

1. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางระดับชาติ: ยุทธศาสตร์การผสมผสานการดำเนินงานวัณโรคและเอดส์เพื่อการควบคุมและป้องกันวัณโรคในผู้ติดเชื้อเอดส์ในประเทศไทย, 2544.
2. กรมควบคุมโรค. Management of tuberculosis: กระทรวงสาธารณสุข, 2550.
3. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. วัณโรค. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542.
4. กรมควบคุมโรคติดต่อ. แนวทางการดำเนินงานด้านชั้นสูตรวัณโรคแห่งชาติ: กระทรวงสาธารณสุข, 2547.
5. งานชั้นสูตรวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 เชียงใหม่. เอกสารประกอบการประชุมการถ่ายทอดความรู้เทคโนโลยีงานชั้นสูตรวัณโรค.
6. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาวัณโรคในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2539.
7. สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดอุบลราชธานี. MDRTB. Retrieved November 10, 2007; from <http://www.Salt.dpc7.net/tb/mdrtb.html>.
8. American Thoracic Society, Centers for Disease Control: Diagnosis standards and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1970.
9. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM. *et al*. Acid fast bacilli in sputum smears of patient with tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1984; 129:264-8.
10. Laboratory diagnosis. Retrieved February 2, 2008; from <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/160/12/1725.pdf>
11. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางแห่งชาติสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2548.

Abstract: Khummin R. The Surveillance of Drug Resistant Tuberculosis in the Lower North of Thailand between 2005-2007. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2009; 30: 94-99.

Office of Disease Prevention and Control 9, Pitsanulok, Ministry of Public Health

This retrospective study is done to determine situation and trend of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). The whole study retrieved 2,901 clinical specimens (sputum pus blood and urine) from hospitals in control of The Office of Diseases Prevention and Control 9th Phitsanulok, 2006-2008. There were 392 drug susceptibility tests (13.48%) from The national tuberculosis reference laboratory. The result revealed drug resistance for isoniazid (H) 43 (11%), rifampicin (R) 14 (3.58%), streptomycin (S) 28 (7.16%) isoniazid (H) 6 (1.53%). H with R (1.79%), H with S (1.53 %), H with E (0.26%), H with S and E (0.77%), S with R and E (0.26%), H with R and E (1.79%), H with R and S (1.54%), resistance for all drugs 4.6%. There were 20 MDR-TB cases (5.12%) and nontuberculous mycobacteria, (NTM) 18 cases (4.6%). MDR-TB is the best index for National TB programme treatment quality and TB planning. This study shows high prevalence and upward trend for MDR-TB. However, this study retrieved some specimens from this area. It is possible that there were more cases of MDR-TB in this area.



ผลการรักษาโดยใช้โปรแกรมการรักษาผู้ป่วย โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังอย่างครอบคลุม Comprehensive Management Program in COPD Patients

กนก พิพัฒน์เวช พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลน่าน กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

- ที่มา :** โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นโรคไม่ติดต่อที่มีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง ในทศวรรษหน้ามีแนวโน้มที่จะมีผู้ป่วยเสียชีวิตมากขึ้นเกือบสองเท่า โดยอัตราการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน และอัตราการนอนในโรงพยาบาลเพิ่มสูงขึ้นทำให้เสียค่าใช้จ่ายในการรักษาที่เพิ่มขึ้นแต่ยังไม่มีแนวทางในการรักษาที่เหมาะสม ดังนั้นการจัดตั้งแนวทางการรักษาตามโปรแกรมและปรับปรุงให้เหมาะสมจะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย
- วัตถุประสงค์ :** เพื่อประเมินผลการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังตามโปรแกรมการรักษาที่กำหนดอย่างครอบคลุม
- วิธีการศึกษา :** เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเปรียบเทียบผลการรักษาก่อนและหลังการใช้โปรแกรมการรักษาระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2550 ถึงตุลาคม 2551 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน Fisher's exact และ Paired t-test
- ผลการศึกษา :** ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ทำการศึกษามีจำนวน 137 ราย ถูกคัดออก 6 ราย อายุเฉลี่ย 68 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 79 ประวัติเสี่ยงที่สำคัญคือ การสูบบุหรี่ ร้อยละ 43.51 มีโรคประจำตัวส่วนใหญ่คือ โรคความดันโลหิตสูง BODE index เฉลี่ย 3.14 ร้อยละ 58.82 มีผลทดสอบสมรรถภาพปอดอยู่ในระยะของโรคปานกลางถึงรุนแรง พบว่า Modified Medical Research Council scale, MMRC ของเพศชายมีค่ามากกว่าเพศหญิงในทุกช่วงความหอบเหนื่อยและไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาพ่นขยายหลอดลมเวลามีอาการ ร้อยละ 99.24 ภายหลังการใช้โปรแกรมการรักษาสามารถลดระดับความหอบเหนื่อย อัตราการกำเริบของผู้ป่วย อัตราการเข้าห้องฉุกเฉินจากโรงพยาบาลภายใน 28 วัน และค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) จำนวนผู้ป่วยที่เดินทดสอบความทนต่อการออกกำลังกายโดยการวัดระยะทางที่เดินได้ในเวลา 6 นาที เพิ่มขึ้น 30, 54 เมตร เพิ่มเป็นร้อยละ 54.69 และ 43.75 ตามลำดับ
- สรุปผลการศึกษา :** การรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังตามโปรแกรมที่กำหนดสามารถบรรเทาอาการหอบเหนื่อย ลดอัตราการกำเริบ อัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำ และค่าใช้จ่าย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

บทนำ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นโรคที่ป้องกันและรักษาได้โดยมีลักษณะการตีบของหลอดลมที่ไม่มีการผันกลับเป็นเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ สาเหตุเกิดจากการสัมผัสกับควันบุหรี่และอนุภาคของก๊าซพิษ ทำให้เกิดการอักเสบ และกระบวนการตอบสนองของร่างกายอย่างรุนแรงโดยเฉพาะต่อระบบทางเดินหายใจ¹⁻² โดยกลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอน อาจเกิดจาก oxidative stress หรือความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้เกิดการลดลงของไขมันอิสระ (free fat mass) ร่วมกับมีความผิดปกติหน้าที่ของระบบกล้ามเนื้อ ภาวะซีด กระดูกพรุน ภาวะซีดเรื้อรัง ความดันโลหิตสูง และหัวใจด้านขวาล้มเหลว³ พบว่าความชุกของโรคและอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นในปี พ.ศ. 2545 จากการคาดการณ์ขององค์การอนามัยโลก พบว่าความชุกของโรคจะสูงขึ้นในเพศชายมากกว่าหญิง⁴ สาเหตุของโรคที่สำคัญในเขตเอเชียแปซิฟิกคือ การสูบบุหรี่ โดยพบเฉลี่ยถึงร้อยละ 6.3⁵ สอดคล้องกับการศึกษาในจังหวัดเชียงใหม่ ซึ่งพบถึงร้อยละ 3.7-8.1⁶ ผลจากการกำเริบของโรคยังส่งผลให้อาการของผู้ป่วยเลวลง^{7,8} จนต้องทำการปรับเปลี่ยนการรักษาบ่อยครั้ง และเพิ่มการใช้ทรัพยากรในการรักษา⁹ ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินบ่อยขึ้น จำนวนการนอนโรงพยาบาลมากขึ้น^{10,11} และเพิ่มค่าใช้จ่ายของการรักษาถึงร้อยละ 60-90 จากการศึกษาในประเทศสวีเดน¹² ปัจจุบันการรักษาจึงเน้นการดูแลผู้ป่วยเป็นองค์รวมมากขึ้น เริ่มจากการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติเรื่องการดูแลตนเองด้านโภชนาการบำบัด การพ่นยาขยายหลอดลม การหยุดสูบบุหรี่ การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด รวมถึงการผ่าตัดปอดออกบางกลีบ หรือมีการผ่าตัดเปลี่ยนปอด เนื่องจากโรคดังกล่าวไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ดังนั้นเป้าหมายสำคัญของการรักษาจึงเพื่อป้องกันให้การทำงานของปอดเสื่อมช้าลง ลดอาการหอบเหนื่อย เพิ่มคุณภาพชีวิต รักษาภาวะแทรกซ้อน และลดอัตราการเสียชีวิต^{2,13} การประเมินผลลัพธ์ของการรักษาดังกล่าวจะใช้ BODE index อันประกอบด้วยดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI)^{14,15} ระดับการตีบของหลอดลม (obstruction) วัดจากค่า forced expiratory volume ที่ 1 วินาที (FEV1) ระดับความหอบเหนื่อย (dyspneic scale) ประเมินจาก Modified Medical Research Council scale, MMRC¹⁶

และความสามารถในการออกกำลังกาย (exercise capacity) โดยวัดระยะทางที่เดินได้ในช่วงเวลา 6 นาที (six-minute walking distance test, 6 MWD)^{17,18}

จุดประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อประเมินผลการรักษาตามโปรแกรมที่กำหนดในการดูแลผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

วิธีการศึกษา

เก็บข้อมูลการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) เปรียบเทียบก่อนและหลังใช้โปรแกรมการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่แผนกอายุรกรรมทั้งผู้ป่วยนอกและในของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2550 ถึง ตุลาคม 2551

Inclusion criteria: ผู้ป่วยอายุมากกว่า 35 ปี มีประวัติสูบบุหรี่มากกว่า 10 packs per year ได้รับการวินิจฉัยเป็นผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ตามนิยามของ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines¹⁹

Exclusion criteria: ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงอื่นร่วมกับภาพรังสีทรวงอกไม่เข้ากับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เช่น วัณโรค ฝีในปอด มีประวัติเป็นมะเร็งปอด หรือผู้ป่วยที่ได้รับการตัดปอด

นิยาม

Body mass index, BMI คือ ดัชนีมวลกายของผู้ป่วยแรกรับที่เข้าร่วมโปรแกรม โดยยึดตาม WHO classification 2006²⁰

คะแนนภาวะหายใจลำบาก (Modified Medical Research Council, MMRC) แบ่งเป็น 5 ระดับดังนี้

0. รู้สึกหายใจหอบ ขณะออกกำลังกายอย่างหนักเท่านั้น
1. หายใจหอบเมื่อเดินอย่างเร่งรีบบนพื้นราบ หรือเดินขึ้นที่สูงชัน

2. เดินบนพื้นราบได้ช้ากว่าคนอื่นในวัยเดียวกัน เพราะหายใจหอบหรือต้องหยุดเพื่อหายใจเมื่อเดินตามปกติบนพื้นราบ
3. ต้องหยุดเพื่อหายใจหลังจากเดินได้ประมาณ 100 เมตร หรือหลังจากเดินได้สักพักบนพื้นราบ
4. หายใจหอบเกินกว่าที่จะออกจากบ้านหรือหายใจหอบมากขณะหรือเปลี่ยนเครื่องแต่งตัว

Six-minute walking distance test, 6 MWD คือ การทดสอบความทนต่อการออกกำลังกายโดยการวัดระยะทางที่เดินได้ในเวลา 6 นาที

Minimal clinical important difference, MCID คือ การเปลี่ยนแปลงที่น้อยที่สุดที่สามารถเห็นผลทางคลินิก ซึ่งวัดจากการเดินได้ระยะทางเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 54 เมตร ในระยะเวลา 6 นาที

MMRC-1 คือ คะแนนภาวะหายใจลำบากที่ดีขึ้น

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การเก็บข้อมูลได้จากผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มา รับการรักษาในแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2550 ถึง ตุลาคม 2551 จำนวน 137 ราย คัดออกจากการศึกษา 6 ราย โดยโปรแกรมการดูแลผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังประกอบด้วย การฟื้นฟูสมรรถภาพการหายใจ โดยแนะนำการหยุดสูบบุหรี่ แนะนำการเลือกรับประทานอาหารที่เหมาะสมกับโรค การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด และสอนการพ่นยาที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยแบบเบ็ดเสร็จที่คลินิกผู้ป่วยนอก (one stop clinic) และเชื่อมโยงกับการดูแลของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน ดังแสดงในแผนภาพที่ 1 ทำการจัดเก็บข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรค ผลการทดสอบสมรรถภาพปอดภายหลังการวินิจฉัย อันประกอบด้วย ค่า FEV1, FVC, อัตราส่วน FEV1/FVC, การวัดระดับความอึดตัวของออกซิเจน การประเมิน BMI, BODE index, อัตราการเสียชีวิต, ความ

รุนแรงของการทดสอบสมรรถภาพปอด, ความสัมพันธ์ระหว่างค่า MMRC กับเพศ, ความสัมพันธ์ระหว่างค่า MMRC กับความรุนแรงของโรค, การรักษาโดยการให้ยา, ผลลัพธ์ของผู้ป่วยจากการเข้าร่วมโปรแกรมการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังแสดงเปรียบเทียบค่า 6 MWD, MMRC, MMRC-1 ซึ่งมีการวัดก่อนและหลังเข้าร่วมโปรแกรม 8 สัปดาห์, อัตราการกำเริบของผู้ป่วย, อัตราการกำเริบซ้ำหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาลภายใน 28 วัน, ค่าใช้จ่ายในการรักษา ซึ่งเก็บข้อมูลที่ 1 ปี หลังจากการศึกษา

การวิเคราะห์ทางสถิติ

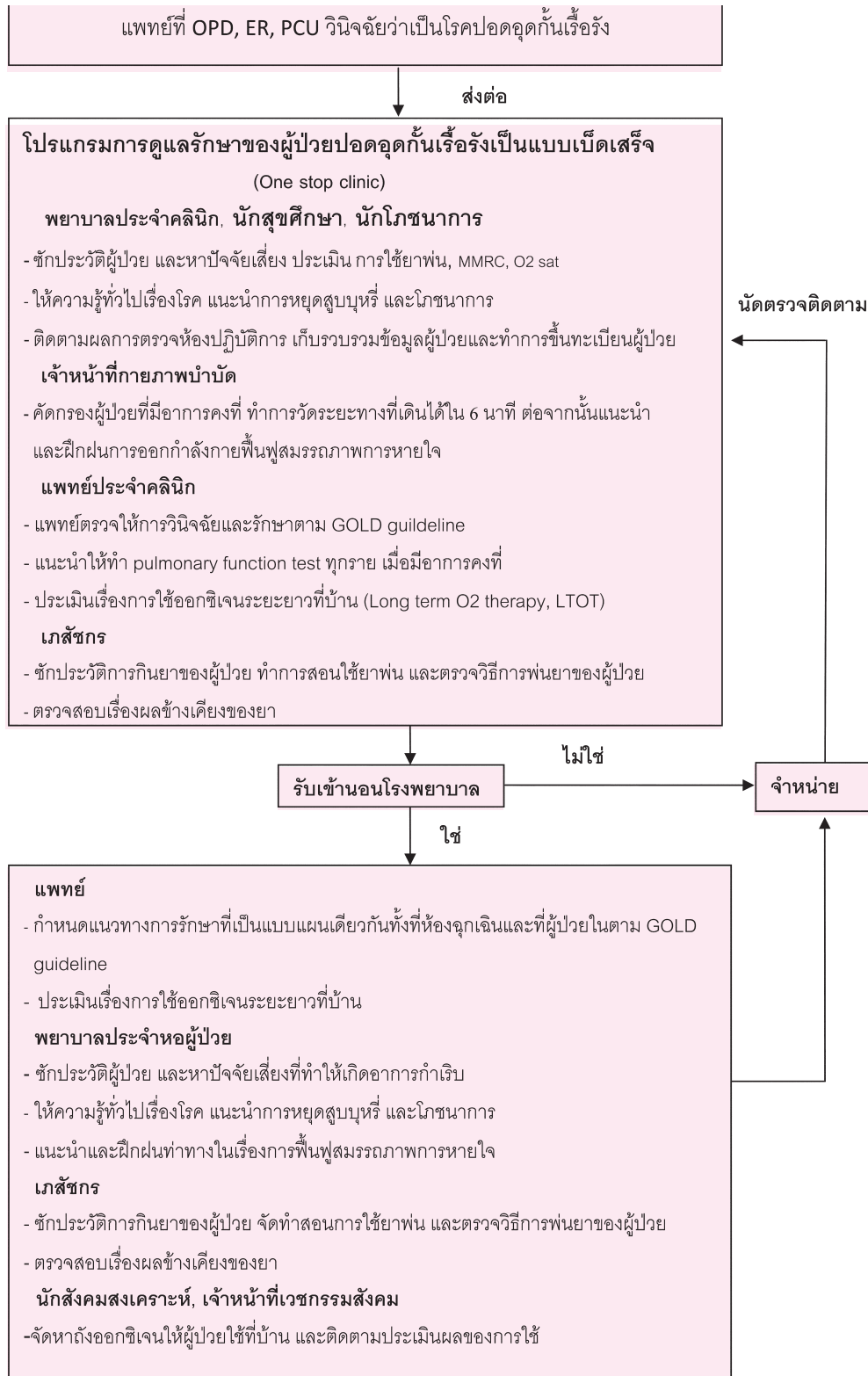
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงในรูปร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่ม ใช้การทดสอบ Fisher's exact ข้อมูลต่อเนื่องใช้ Paired t-test ค่า p value<0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษามี 137 ราย ถูกคัดออก 6 ราย โดยเป็นวัณโรคปอด 3 ราย ผิในปอด 1 ราย มะเร็งปอด 1 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับการตัดปอด 1 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 68.58 ปี มีประวัติเสี่ยงที่สำคัญคือ สูบบุหรี่ รองลงมาคือ ประวัติสัมผัสกับควันจากเตาถ่านหรือเชื้อเพลิง และฝุ่นละอองจากการทำงาน และเคมีภัณฑ์ พบผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวถึงร้อยละ 43 โดยโรคที่พบบ่อยคือความดันโลหิตสูง โรคหัวใจขาดเลือด รองลงมาคือโรคเบาหวาน และอัมพาต ผลการทดสอบสมรรถภาพปอดมี FEV1 เฉลี่ยร้อยละ 71, FVC เฉลี่ย 2.49 ลิตร, สัดส่วนของ FEV1 ต่อ FVC เฉลี่ยร้อยละ 60.45 ค่า BMI เฉลี่ยอยู่ที่ 19.95, ค่า BODE index เฉลี่ยอยู่ที่ 3.14, ค่าความอึดตัวของออกซิเจนในเลือดเฉลี่ยร้อยละ 95.76, อัตราการเสียชีวิตเฉลี่ยร้อยละ 2.24 ดังแสดงในตารางที่ 1

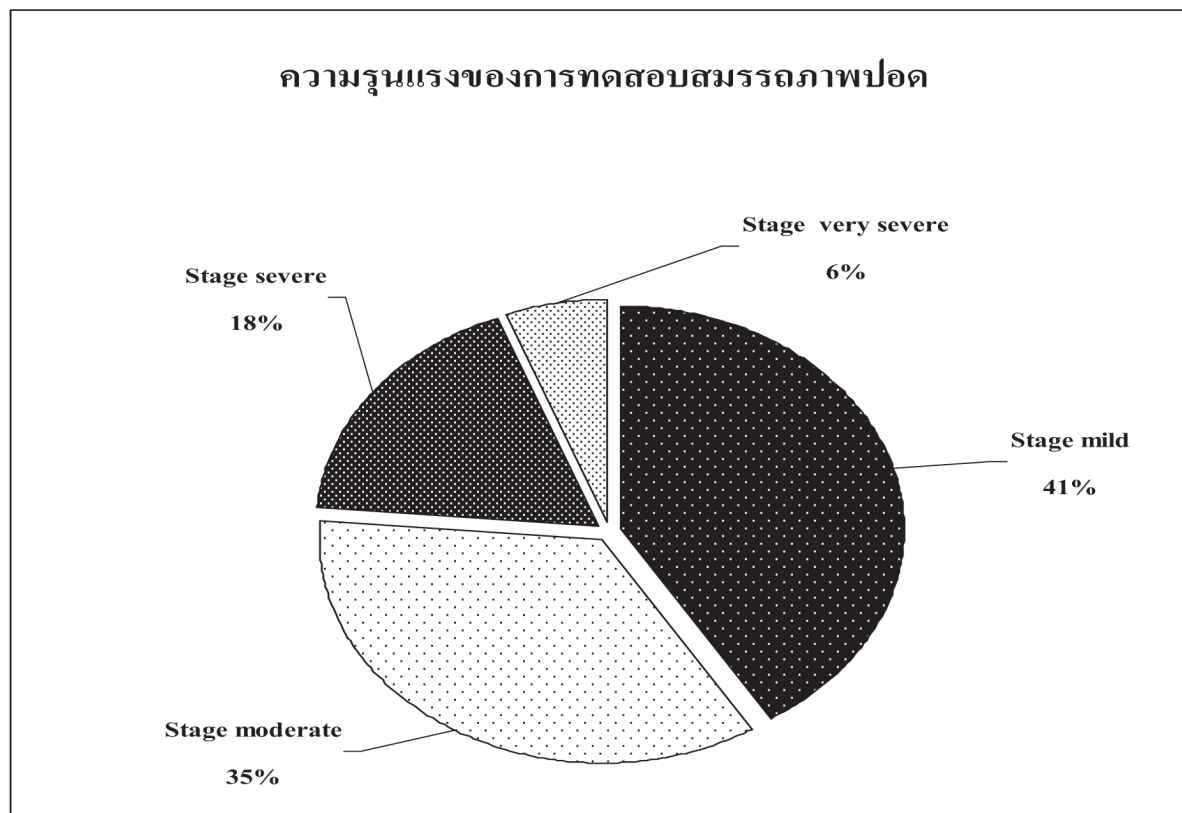
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโปรแกรมการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังอย่างครอบคลุม

เพศ (ชาย/หญิง) (ร้อยละ)	104/27 (79.39/20.61)
อายุ, ปี (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	68.58 $\pm$ 10.49
ประวัติความเสี่ยง	
สูบบุหรี่ (ร้อยละ)	86.36
สัมผัสควันจากเตาถ่านหรือเชื้อเพลิง (ร้อยละ)	59.09
สัมผัสฝุ่นละอองจากการทำงาน, เคมีภัณฑ์ (ร้อยละ)	22.72
มีโรคประจำตัว (ร้อยละ)	43.51
โรคความดันโลหิตสูง	13.74
โรคหัวใจขาดเลือดไปเลี้ยง	12.97
โรคเบาหวาน, โรคอัมพาต	3.05
การทดสอบสมรรถภาพปอด	
ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
FEV1 L% predicted	71.68 (27.83)
FVC	2.49 (0.85)
อัตราส่วน FEV1/FVC	60.45
BMI kg/m2 (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	19.95 $\pm$ 3.91
BODE index (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.14 $\pm$ 2.27
ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด	95.76 $\pm$ 4.3
(ร้อยละ $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
อัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ)	2.24



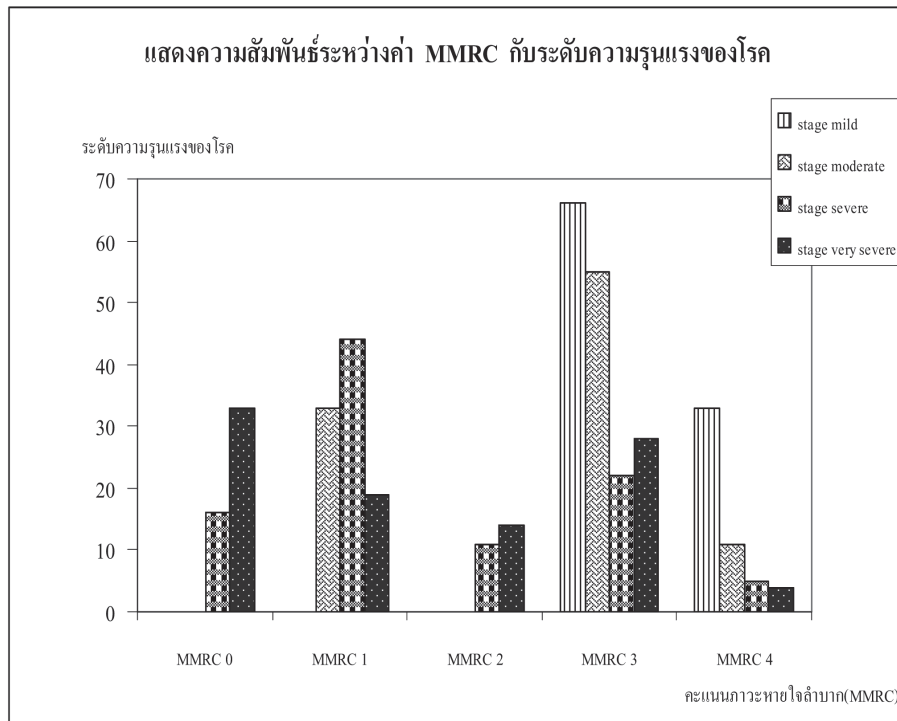
แผนภูมิที่ 1 แสดงโปรแกรมการดูแลรักษาของผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรัง

จากแผนภูมิที่ 2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 58.82 มี ประเทพปานกลางถึงรุนแรง
ผลการทดสอบสมรรถภาพปอดพบว่าอยู่ในระยะของโรค



แผนภูมิที่ 2 แสดงความรุนแรงของการทดสอบสมรรถภาพปอด

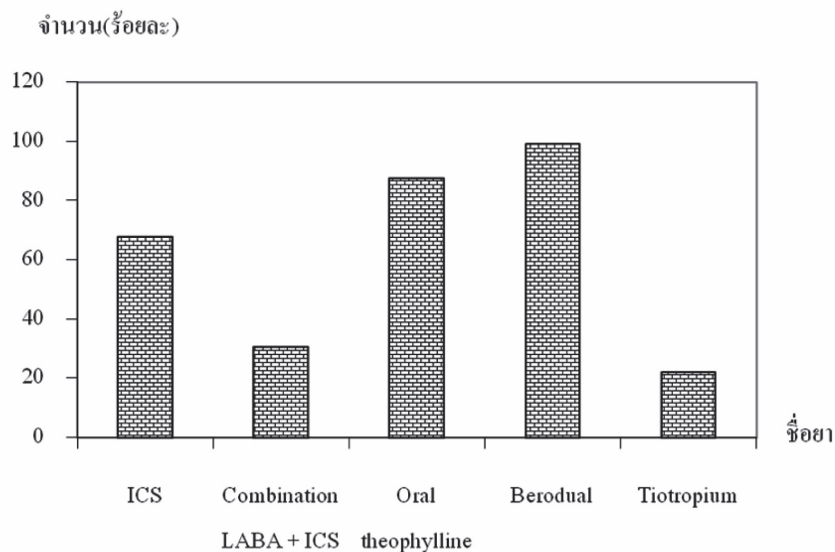
จากแผนภูมิที่ 3 แสดงให้เห็นว่าค่า MMRC ใน แต่ไม่สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค ($p = 0.22$)
 เพศชายจะมีค่ามากกว่าเพศหญิงทุกช่วงของความหอบเหนื่อย



แผนภูมิที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า MMRC กับระดับความรุนแรงของโรค

จากแผนภูมิที่ 4 พบว่าผู้ป่วยมีการใช้ยาพ่นยา
 ขยายหลอดลมเวลามีอาการมากที่สุดถึงร้อยละ 99.24 ยาที่
 ใช้ควบคุมอาการส่วนใหญ่ใช้ยารับประทานมากกว่ายาพ่น

ดังที่แสดงต่อไปนี้ theophylline ร้อยละ 87.69, ICS ร้อยละ
 67.8, combination ICS+LABA ร้อยละ 30.5 และ tiotropium
 ร้อยละ 22.14 ตามลำดับ



แผนภูมิที่ 4 แสดงปริมาณการใช้ยาชนิดต่าง ๆ ในโปรแกรมการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง
ICS = Inhaled corticosteroid, LABA = Long acting beta 2 agonist

ภายหลังเข้าร่วมโปรแกรมการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พบว่ามีการลดลงของระดับความหอบเหนื่อย อัตราการกำเริบของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง อัตราการกำเริบซ้ำหลังจากจำหน่ายจากโรงพยาบาลภายใน 28 วัน ค่าใช้จ่ายในการรักษาของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) ผลการเดินทดสอบความทนต่อการออกกำลังกาย

ภายหลังเข้าร่วมโปรแกรมการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พบว่ามีการลดลงของระดับความหอบเหนื่อย อัตราการกำเริบของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง อัตราการกำเริบซ้ำหลังจากจำหน่ายจากโรงพยาบาลภายใน 28 วัน ค่าใช้จ่ายในการรักษาของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) ผลการเดินทดสอบความทนต่อการออกกำลังกาย

ตารางที่ 2 แสดงผลการรักษาผู้ป่วยก่อนและหลังเข้าร่วมโปรแกรมการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ผลการศึกษา	ก่อนเข้าร่วมโปรแกรม (n = 131)	หลังเข้าร่วมโปรแกรม (n = 131)	P value
คะแนนภาวะหายใจลำบาก (MMRC)	1.94	1.23	< 0.0001
ระยะทางเป็นเมตรที่เดินได้ในเวลา 6 นาที (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	329.58 $\pm$ 102.74	389.71 $\pm$ 92.98	< 0.0001
อัตราการกำเริบของโรค (ร้อยละ)	40.6	2.97	< 0.0001
อัตราการกลับเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำ (ร้อยละ)	17.8	1	< 0.0001
ค่าใช้จ่ายในการรักษา (บาทต่อครั้ง)	20,227	17,140	< 0.0001
คะแนนภาวะหายใจลำบากที่ดีขึ้น (MMRC-1) (ร้อยละ)		47.33	
ระยะทางเป็นเมตรที่เดินได้ในเวลา 6 นาที ที่เดินได้ไกลขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ)		43.75	
ระยะทางที่เดินได้ในเวลา 6 นาที ที่เดินได้ไกลขึ้น 30 เมตร (ร้อยละ)		54.69	

วิจารณ์ผลการศึกษา

ปัจจุบันการดูแลผู้ป่วยโรคเรื้อรังตามแนวทางการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา เช่น โรคเบาหวาน โรคซึมเศร้า และโรคหัวใจล้มเหลว พบว่ามีผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น แต่ข้อมูลการรักษาในผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรังยังมีข้อมูลน้อยมาก²¹ ดังนั้นหากมีการเปลี่ยนแปลงระบบการดูแลผู้ป่วยจากเดิมที่มุ่งเน้นการรักษาตามอาการ ให้ครอบคลุมถึงการส่งเสริมสุขภาพผู้ป่วย ชุมชน และครอบครัว ให้มีส่วนร่วมในการดูแลเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน ลดอาการกำเริบ ลดการใช้ทรัพยากร และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย โดยเปลี่ยนจากการรักษาโดยใช้ยาเพียงอย่างเดียวมาสู่การรักษาผู้ป่วยเป็นองค์รวมโดยไม่ใช้ยา กล่าวคือการเสริมให้ความรู้เกี่ยวกับสาเหตุของโรค การหยุดสูบบุหรี่ การแนะนำการเลือกรับประทานอาหารที่เหมาะสมกับโรค การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด รวมถึงสอนวิธีการพ่นยาที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วย จะเป็นส่วนสำคัญที่ส่งเสริมให้ผลการรักษาบรรลุผลสัมฤทธิ์ได้ดีขึ้น ผลการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบเพศชายร้อยละ 65 ส่วนเพศหญิงพบร้อยละ 49²² และการสูบบุหรี่ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ ที่พบผู้ป่วยสูบบุหรี่ถึงร้อยละ 86 และมีโรคประจำตัวร่วมด้วยซึ่งโรคประจำตัวคือโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดซึ่งพบถึงร้อยละ 26 ส่วนการนำ BODE index มาใช้ในการเฝ้าติดตามในการรักษานั้นสามารถช่วยบอกการพยากรณ์โรคได้ อาการหอบเหนื่อยที่ตรวจพบของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีระดับความรุนแรงของโรคไม่สัมพันธ์กับผลจากการตรวจประเมินสมรรถภาพปอดซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของกลุ่มสมาชิกชมรมโรคถุงลมโป่งพองภาคเหนือ ที่พบว่าผู้ป่วยยอมรับว่าตนเองมีอาการเหนื่อยรุนแรงเพียงร้อยละ 18 ทั้งที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคในระบุนรุนแรง สาเหตุเนื่องจากแพทย์ให้การวินิจฉัยล่าช้า และมีแนวโน้มที่จะประเมินความรุนแรงของโรคน้อยกว่าความเป็นจริง²³ ประกอบกับผู้ป่วยก็มารับการรักษาล่าช้าด้วยเพราะไม่มีความรู้ความเข้าใจในตัวโรค

จากผลการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในช่วง 1 ปี พบว่ามีผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่เข้ารับการรักษา มากกว่าร้อยละ 50 เกิดจากภาวะโรคกำเริบเฉียบพลัน โดยมีค่าใช้จ่ายการรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ยครั้งละ 49,885

บาท ระยะเวลานอนในโรงพยาบาลเฉลี่ยประมาณ 10 วัน และมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 16²⁴ จากการศึกษาที่พบว่าภายในเวลา 1 ปีหลังจากผู้ป่วยเข้าร่วมโปรแกรมการรักษา ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีการลดลงของระดับความหอบเหนื่อย ลดอัตราการกำเริบของผู้ป่วยลงร้อยละ 92 ลดอัตราการกำเริบซ้ำหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาลภายใน 28 วัน ลงร้อยละ 94 และลดค่าใช้จ่ายในการรักษาลงจากเดิม 3,087 บาทต่อครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งยังสามารถลดจำนวนวันนอนในโรงพยาบาลลงได้ 2 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของต่างประเทศพบว่า หลังจากใช้โปรแกรมการรักษาดังกล่าวสามารถลดอัตราการเข้านอนในโรงพยาบาลลงร้อยละ 21 และลดจำนวนวันนอนลง 2.5 วัน²⁵⁻²⁸ การเดินทดสอบความทนต่อการออกกำลังกายโดยการเดินในระยะเวลา 6 นาที เป็นการประเมินที่ทำได้ง่าย ไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย เชื่อถือได้และถูกต้อง และสัมพันธ์กับอัตราการรอดของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง²⁹ ในการศึกษาที่ผู้ป่วยสามารถเดินในระยะเวลา 6 นาทีได้ไกลขึ้นเฉลี่ย 60 เมตร ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศที่เดินได้ไกลขึ้น 65 เมตรหลังเข้าร่วมโปรแกรม³⁰ โดยจำนวนผู้ป่วยที่เดินได้ไกลขึ้นกว่าเดิม 30 เมตร มีจำนวนมากกว่าร้อยละ 50 และจำนวนผู้ป่วยที่เดินได้ไกลขึ้น 54 เมตรในระยะเวลา 6 นาที เมื่อเทียบกับก่อนเข้าร่วมโปรแกรมมีจำนวนเพิ่มมากถึงร้อยละ 43 ซึ่งมากกว่าการศึกษาอื่นในต่างประเทศที่พบเพียงร้อยละ 29³¹

ในการศึกษานี้เน้นการรักษาโดยไม่ใช้ยา กล่าวคือ เน้นในเรื่องการฟื้นฟูสมรรถภาพการหายใจเป็นหลัก ส่วนการรักษาโดยใช้ยามักใช้ยาพ่นขยายหลอดลมเวลามีอาการ ร่วมกับยาขยายหลอดลมแบบรับประทาน ยาควบคุมอาการมักใช้ยาสตีรอยด์ชนิดสูดพ่น จากการศึกษาที่ใช้ประมาณร้อยละ 60 ซึ่งโรงพยาบาลทั่วไปมียาดังกล่าวใช้และมีราคาถูกกว่ายาขยายหลอดลมชนิดที่ออกฤทธิ์ยาวหรือยาผสมระหว่างยาสูดพ่นสตีรอยด์กับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว ดังนั้นการรักษาดังกล่าวสามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้กับโรงพยาบาลทั่วไปได้สะดวก แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ประเมินวัดตัวชี้วัดด้านการดีขึ้นในแง่คุณภาพชีวิต และภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วย จึงไม่สามารถประเมินผู้ป่วยเป็นองค์รวมทั้งหมด หากเพิ่มเติมการจัดเก็บข้อมูลในประเด็นดังกล่าวให้ครบถ้วนจะสามารถดูแลผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้นต่อไป

สรุป

การรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังโดยรักษาตามโปรแกรมที่กำหนด สามารถลดอาการหอบเหนื่อย ลดอัตราการกำเริบ ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำ และค่าใช้จ่ายในการรักษา จึงเหมาะสมที่จะเป็นแบบแผนในการนำไปประยุกต์ใช้กับการดูแลกลุ่มผู้ป่วยเรื้อรังอื่นให้เหมาะสมกับโรงพยาบาล

เอกสารอ้างอิง

- Global Obstructive Lung Disease Initiative, updated 2006. Available at: www.goldcopd.com. Accessed February 2, 2008.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
- Agust AG, Noguera A, Sauleda J, *et al*. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:347-60.
- World Health Organization/World Bank. Global Burden of disease Study. Access online August 14, 2006, at <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/print.html>.
- Regional COPD Working Group. (COPD) prevalence in 12 Asian-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8:192-8.
- Pothirat C, Petchsuk N, Pisanthanaphan S, *et al*. Prevalence, smoking risk factor, and severity of COPD in community: a comparative study between an urban and a rural area in Chiangmai. (บทคัดย่อ) หนังสือประกอบการประชุมวิชาการประจำปี สหคมออร์เวชแห่งประเทศไทย 2549.
- Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, *et al*. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52:67-71.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, *et al*. Effects of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-22.
- Ruchlin HS, Dasbach EJ. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001; 19:623-42.
- Collet J-P, Shapiro S, Ernst P, *et al*. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 145:1719-24.
- Bourbeau J, Julien M, Maltais F, *et al*. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003; 163:585-91.
- Jansson SA, Anderson F, Borg S, *et al*. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002; 122:1994-2002.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:78-121.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, *et al*. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-97.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, *et al*. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1856-61.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, *et al*. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121:1434-40.

17. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, *et al.* Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996; 9:431-5.
18. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, *et al.* The 6-minute walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 1:28-33.
19. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, *et al.* Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 18; (4):CD003793.
20. World Health Organization. Global database on body mass index 2006 [Accessed August 14, 2006]. Available from: <http://www.who.int/bmi/index.jsp>.
21. Adams SG, Smith P K, Allan P F, *et al.* Systematic review of the chronic care model in chronic obstructive pulmonary disease prevention and management. *Arch Intern Med* 2007; 167:551-61.
22. Kenneth RC, Donald PT, David JP, Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119: 1691-5.
23. Pothirat C, Phetsuk N, Deesomchok A, *et al.* Clinical characteristics, management in real world practice and long-term survival among COPD patients of northern Thailand COPD Club members. *J Med Assoc Thai* 2007; 90:653-62.
24. Pothirat C, Deesomchok A, Bumroongkit C, *et al.* Acute exacerbation of COPD and community-acquired pneumonia as the major causes and costs of hospitalized COPD patients. (บทคัดย่อ) หนังสือประกอบการประชุมวิชาการประจำปี สหสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย 2549.
25. Hermiz O, Comino E, Marks G, *et al.* Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002; 325:938-42.
26. Hernandez C., Casas A, Escarrabill J, *et al.* Home hospitalization of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003; 21:58-67.
27. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, *et al.* Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2003; 163:585-91.
28. Rea H, McAuley S, Stewart A, *et al.* A Chronic disease management programme can reduce days in hospital for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2004; 34:608-14.
29. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors, *et al.* Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996; 9:431-5.
30. ZuWallack R, Patel K, Reardon J, *et al.* Predictors of improvement in the 12 minute walking distance following a six-week outpatient pulmonary rehabilitation program. *Chest* 1991; 99:805-8.
31. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, *et al.* Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1278-82.

Abstract: Pipatvech K. Comprehensive management program in COPD patients. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2009; 30: 100-111.

Department of Medicine, Nan Hospital, Ministry of Public Health

- Background** : Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was non-communicable disease which gradually increasing incidence. The mortality might be twice in the next decade and also the trend of ER visit and admission rate. These resulted in higher cost of treatment. Until now, there was no best holistic clinical practice guideline for the general practitioners. The establishment of holistic clinical practice guideline for COPD management might be the best for both patients and physicians.
- Objective** : To assess outcome of treatment before and after apply the comprehensive management program in COPD patients.
- Setting** : Uttaradit Hospital
- Study design** : Prospective cohort study
- Method** : Prospective study was conducted in COPD patients during November 2007 to October 2008 compared to pre-protocol period.
- Results** : There were 137 COPD patients included in the study. Six patients were excluded. Their mean age was 68 years old. Most of them (79%) were male. Smoking was the major risk factor. Less than half of them had underlying disease with hypertension the most common. The mean BODE index was 3.14. Their pulmonary function test results were classified as moderate to severe disease. Male dyspneic scale (Modified Medical Research Council scale, MMRC) was higher than female but not correlated with the severity of disease. Rescued bronchodilator therapy was a main treatment in these patients. After the program implementation, there were significantly declined in the dyspneic scale, acute exacerbation rate, re-admission and cost of treatment ($p < 0.0001$). The thirty meters increment of six-minute walk distance and minimal clinical important difference (MCID) were improved, compared to pre-implementation period (54.69, 43.75 respectively).
- Conclusion** : The implementation of comprehensive management program in COPD patients resulted in significant improvement of the dyspneic scale, acute exacerbation rate, re-admission and cost-saving in hospital.



เมลิออยโดสิสในโรงพยาบาลพุทธชินราช พ.ศ. 2547-2550

พรพิศ ตริบุษาดิสกุล พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

- ที่มา** : เมลิออยโดสิสเป็นโรคที่พบบ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย แต่ยังคงขาดข้อมูลที่น่าเชื่อถือในอีกหลายจังหวัดของประเทศ โดยเฉพาะในเขตภาคเหนือตอนล่าง
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิก ผลการรักษา ปัจจัยที่มีผลต่อการตาย ของผู้ป่วยเมลิออยโดสิส ในโรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก
- วิธีการศึกษา** : ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่สงสัยเมลิออยโดสิสทั้งหมดที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลพุทธชินราชในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2547 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2550 โดยสืบค้นจาก 1) การวินิจฉัยของแพทย์ หรือ 2) ผลเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการขึ้น *B. pseudomallei* หรือ 3) ผลเมลิออยโดสิสไตเตอร์เป็นบวก ตั้งแต่ 1 : 160 ขึ้นไป
- ผลการศึกษา** : มีผู้เข้าเกณฑ์วินิจฉัยรวม 113 ราย โดยผู้ป่วย 64 รายมีผลเพาะเชื้อยืนยัน และอีก 49 รายจัดเป็นกลุ่ม probable melioidosis เนื่องจากไม่มีผลเพาะเชื้อ แต่ลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคนี้และเมลิออยโดสิสไตเตอร์เป็นบวก ผู้ป่วยทั้งหมดมีภูมิลำเนาในจังหวัดพิษณุโลกและจังหวัดใกล้เคียง พบผู้ป่วยมากขึ้นในฤดูฝนและสัมพันธ์กับปริมาณน้ำฝน ผู้ป่วยร้อยละ 46.9 มีประวัติสัมผัสดินและน้ำชัดเจนในช่วงก่อนป่วย ผู้ป่วยร้อยละ 54.9 มีโรคร่วม โดยโรคร่วมที่พบบ่อยที่สุดคือ เบาหวาน (ร้อยละ 47.8) ตำแหน่งการติดเชื้อที่พบได้แก่ ปอด (ร้อยละ 53.1) ตับ (ร้อยละ 55.8) ม้าม (ร้อยละ 21.2) ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (ร้อยละ 10.6) ทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ (ร้อยละ 9.7) กระดูกและข้อ (ร้อยละ 6.2) ต่อม้ำน้ำเหลือง (ร้อยละ 4.4) ระบบประสาท (ร้อยละ 2.7) และเยื่อหุ้มหัวใจ (ร้อยละ 2.7) มีผู้ป่วยที่เพาะเชื้อขึ้นในเลือดร้อยละ 33.6 เปรียบเทียบในผู้ที่รอดและผู้ที่เสียชีวิตพบว่าได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม ร้อยละ 79.7 และ 20.3 ตามลำดับ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตายได้แก่ การเป็น septicemic form (OR = 34.39) การพบเชื้อในกระแสเลือด (OR = 4.22) ระยะเวลาที่ป่วยมาน้อยกว่า 7 วัน (OR = 3.05) การมีโรคตับหรือดื่มสุราจัด (OR = 3.96) การติดเชื้อที่ปอด (OR = 2.61) และการไม่ได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมภายใน 48 ชั่วโมง (OR = 7.22)
- สรุป** : การศึกษานี้ยืนยันว่าโรคเมลิออยโดสิสพบได้บ่อยในจังหวัดพิษณุโลกและจังหวัดใกล้เคียงในเขตภาคเหนือตอนล่าง แพทย์และนักจุลชีววิทยาควรคำนึงถึงโรคนี้ไว้เสมอเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่รวดเร็วและเหมาะสมยิ่งขึ้นเพื่อลดอัตราการตายและความสูญเสีย ควรมีการปรับปรุงแนวทางการให้ยาจุลชีพให้ครอบคลุมเชื้อนี้ตั้งแต่ต้นในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมที่เสี่ยงและมีภาวะ sepsis โดยเฉพาะจากโรคปอดอักเสบชุมชน

บทนำ

โรคเมลิออยโดสิสเป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบตรงแท่งชนิดหนึ่งที่พบได้ในดินและน้ำชื่อ *Burkholderia pseudomallei* ทำให้เกิดการติดเชื้อได้หลายระบบ การดำเนินโรคเป็นได้ทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง มีลักษณะทางคลินิกที่หลากหลายมาก จนได้รับสมญานามว่าเป็น “ยอดนักเลียนแบบ” ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีรายงานผู้ป่วยเมลิออยโดสิสมากที่สุดในโลก โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้หลายด้าน ทั้งด้านข้อมูลทางคลินิก ด้านการรักษา และวิทยาศาสตร์พื้นฐาน จนเป็นที่ทราบกันดีว่าภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยเป็นแหล่งระบาด (endemic area) ของโรคนี้^{1,2}

จากข้อมูลของสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข รายงานโรคเมลิออยโดสิสเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ในปี พ.ศ. 2550 ได้รับรายงานโรคเมลิออยโดสิสมากที่สุดในรอบ 10 ปี เป็นจำนวนรวม 920 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 1.46 ต่อประชากรแสนคน³ อย่างไรก็ตาม จำนวนนี้น่าจะยังต่ำกว่าความเป็นจริงมากเมื่อเทียบกับบทความในวารสารทางการแพทย์ซึ่งมีรายงานจากทุกภาคของประเทศ³⁻¹¹ ไม่ใช่เฉพาะภาคตะวันออกเฉียงเหนือเท่านั้น สำหรับจังหวัดพิษณุโลกเคยมีรายงานโดย สุณี แซ่จิว ในปี พ.ศ. 2535 พบผู้ป่วย 91 รายใน 5 ปี¹² และ วิษณุ ศิริโชติ ในปี พ.ศ. 2541 มีผู้ป่วย 68 รายในระยะเวลา 1 ปี¹³

งานวิจัยนี้ทำขึ้นเพื่อศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับระบาดวิทยา ลักษณะทางคลินิก ปัจจัยเสี่ยง การวินิจฉัย การรักษาผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสในโรงพยาบาลพุทธชินราช เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานซึ่งอาจนำไปสู่การพัฒนาศักยภาพความรู้ในภูมิภาคนี้ต่อไป

วิธีการศึกษา วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยที่นำมาศึกษา ผู้ป่วยที่สงสัยเมลิออยโดสิสทั้งหมดที่รับการรักษาในโรงพยาบาลพุทธชินราชในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2547 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2550 ระยะเวลารวม 38 เดือน โดยสืบค้นจาก

- 1) การวินิจฉัยของแพทย์ตามฐานข้อมูล ICD 10 หรือ
- 2) ผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการขึ้นเชื้อ

B. pseudomallei หรือ

- 3) ผู้ป่วยที่มีผลเมลิออยโดสิสไตเตอร์เป็นบวกตั้งแต่ 1 : 160 ขึ้นไป

นำเวชระเบียนดังกล่าวมาทบทวนย้อนหลังโดยละเอียด โดยพิจารณาจากลักษณะทางคลินิก การดำเนินโรค การวินิจฉัยแยกโรคจากโรคอื่น ๆ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตอบสนองต่อการรักษา จัดแบ่งประเภทตามเกณฑ์ที่แสดงในตารางที่ 1

การวิเคราะห์ข้อมูล สถิติที่ใช้

ประมวลผลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป SPSS ใช้สถิติร้อยละ วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของตัวแปรด้วย chi-square สำหรับข้อมูลชนิด dichotomous หรือ nominal และ *t*-test สำหรับข้อมูลชนิด continuous กำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตด้วยสถิติชนิด logistic regression analysis แสดงผลเป็น odd ratio และ 95% confidence interval

ตารางที่ 1 เกณฑ์วินิจฉัยและแบ่งประเภทที่ใช้ในการศึกษานี้*

การแบ่งประเภท	รายละเอียดที่ใช้ในการแบ่งประเภท			
	ผลเพาะเชื้อ ในเลือด	ผลเพาะเชื้อจาก ตำแหน่งอื่น	ตำแหน่ง การติดเชื้อ	Melioidosis titer
1. วินิจฉัยแน่นอน (Definite melioidosis)				
1.1 ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated septicemic form)	บวก	บวกหรือลบ	≥ 2	บวกหรือลบ
1.2 ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบไม่แพร่กระจาย (non-disseminated septicemic form)	บวก	บวกหรือลบ	1	บวกหรือลบ
1.3 ติดเชื้อเฉพาะที่ (localized form)	ลบ	บวก	1	บวกหรือลบ
1.4 ติดเชื้อเฉพาะที่หลายตำแหน่ง (multifocal localized form)	ลบ	บวก	≥ 2	บวกหรือลบ
2. วินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกและผลไตเตอร์ ไม่มีผลเพาะเชื้อยืนยัน (probable melioidosis)				
2.1 ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบแพร่กระจาย (probable disseminated septicemic form)	ลบ	ลบ	≥ 2	≥1 : 160
2.2 ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบไม่แพร่กระจาย (probable non-disseminated septicemic form)	ลบ	ลบ	1	≥1 : 160
2.3 ติดเชื้อเฉพาะที่ (probable localized form)	ลบ	ลบ	1	≥1 : 160
2.4 ติดเชื้อเฉพาะที่หลายตำแหน่ง (probable multifocal localized form)	ลบ	ลบ	≥ 2	≥1 : 160

*ดัดแปลงจากเกณฑ์ของสมาคมโรคติดเชื้อฯ และ วิชาดา เชาวกุล¹

ผลการศึกษา

จากการสืบค้นแฟ้มผู้ป่วยที่ส่งสัยเบื้องต้นรวม 143 ราย ได้พบทวนเวชระเบียนแล้วคัดออก 30 รายเนื่องจากไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยหรือข้อมูลไม่เพียงพอ เหลือผู้ป่วยในการศึกษา 113 ราย ข้อมูลพื้นฐานแสดงในตารางที่ 2 โดยวินิจฉัยได้แน่นอนจากผลเพาะเชื้อ (definite melioidosis) จำนวน 64 ราย และวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกและผลไตเตอร์ โดยไม่มีผลเพาะเชื้อยืนยัน (probable melioidosis) จำนวน 49 รายแสดงดังตารางที่ 3

พบผู้ป่วยมากขึ้นในฤดูฝนและสัมพันธ์กับปริมาณน้ำฝน ดังแผนภูมิที่ 1 และ 2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 76.3 มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อmelioidosis ดังแสดงในตารางที่ 4 โดยร้อยละ 46.9 มีประวัติสัมผัสสัตว์และน้ำขังในช่่วงก่อนป่วย และร้อยละ 54.9 พบมีโรคร่วม ที่พบมากที่สุดคือ เบาหวานและในจำนวนนี้พบว่ามีมากกว่าครึ่งที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อน โรคร่วมที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือโรคตับหรือการดื่มสุราจัด อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยร้อยละ 23.9 ที่ไม่พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่ชัดเจน

อาการนำของโรคที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ไข้ (ร้อยละ 87.6) อาการทางระบบการหายใจ (ร้อยละ 36.3) ระยะเวลาที่มีอาการนำมาของโรคพบตั้งแต่ 1 วัน ถึง 7 เดือน (ค่ามัธยฐาน 10 วัน) อวัยวะที่พบการติดเชื้อแสดงดังตารางที่ 5 โดยพบมากที่สุดที่ตับและปอด คิดเป็นร้อยละ 55.8 และ 53.1 ตามลำดับ ผู้ป่วยร้อยละ 33.6 เพาะเชื้อขึ้นในเลือด

ผู้ป่วยร้อยละ 69.9 รับประทานยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมคือมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเมลิออยโดสิสภายใน 48 ชั่วโมงแรก ผู้ป่วยร้อยละ 20.4 รับประทานที่เหมาะสมแต่ช้ากว่า 48 ชั่วโมง และผู้ป่วยร้อยละ 9.7 ไม่ได้รับประทานที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเมลิออยโดสิสเลย ดังตารางที่ 6 วิเคราะห์เปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตกับผู้ป่วยที่เสียชีวิต พบว่าการรับประทานที่เหมาะสมและรวดเร็วมีผลต่ออัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ การเป็น septicemic form การพบเชื้อในกระแสโลหิต ระยะเวลาที่ป่วยมาน้อยกว่า 7 วัน การมีโรคตับหรือ ต่อมัสราจืด การติดเชื้อที่ปอดและการไม่ได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมภายใน 48 ชั่วโมง ดังตารางที่ 7

การให้ยาใน maintenance phase ของผู้ที่รอดชีวิต 73 ราย จากข้อมูลผู้ป่วย 37 ราย (ไม่สามารถได้ข้อมูลของผู้ป่วย 36 รายเพราะส่งตัวไปรักษาต่อที่อื่น) ร้อยละ 70.3 ได้ยาสูตรมาตรฐานคือ cotrimoxazole ร่วมกับ doxycycline มีผู้ป่วยร้อยละ 18.9 ใช้อย่างเลือก co-amoxyclav แทน เพราะทนผลข้างเคียงของยาสูตรมาตรฐานไม่ได้ มีผู้ป่วยร้อยละ 10.8 ได้รับการรักษาในช่วง maintenance ไม่เหมาะสมนัก คือได้ cotrimoxazole เป็นยาเดี่ยวเท่านั้น

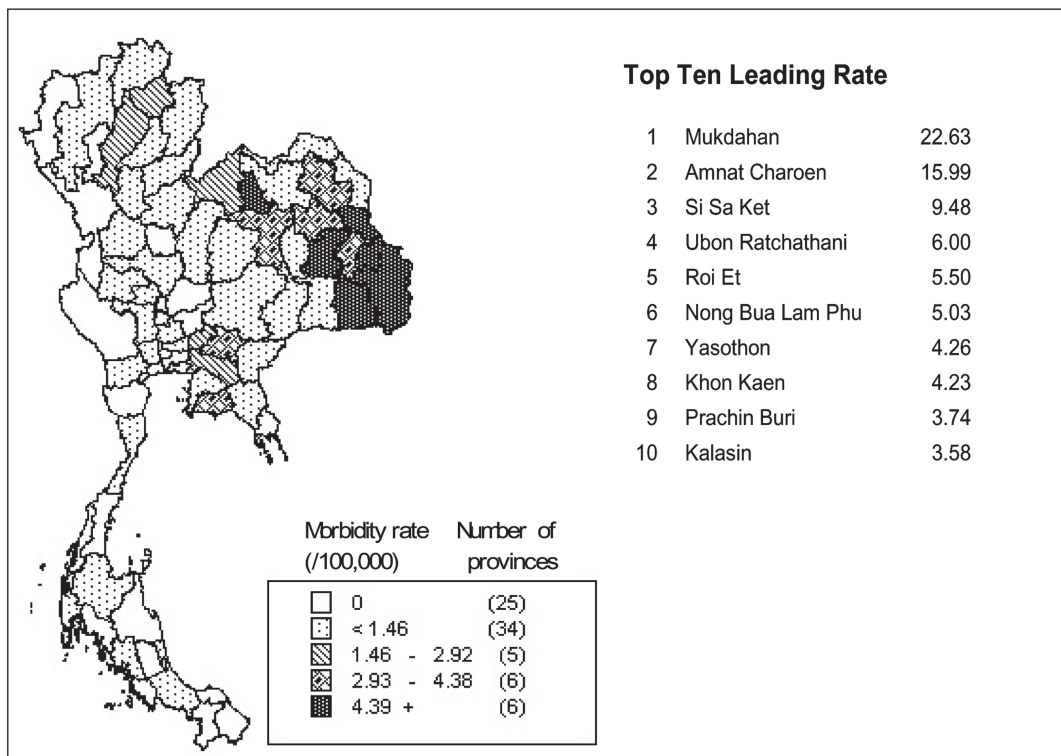
ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐาน

			ราย	ร้อยละ
อายุ			1-86 ปี	(เฉลี่ย 49.7 ปี)
เพศชาย			75	66.4
ภูมิลำเนา	พิษณุโลก	อำเภอเมือง	18	15.9
		อำเภออื่นๆ	70	61.9
	จังหวัดอื่น		25	22.1
		กำแพงเพชร	8	7.1
		พิจิตร	5	4.4
		เพชรบูรณ์	4	3.5
		สุโขทัย	5	4.4
		อุตรดิตถ์	2	1.8
		ตาก	1	0.9
ระยะเวลาที่เริ่มเป็น	0-7 วัน	54	47.8	
	8-21 วัน	28	24.8	
	นานกว่า 21 วัน	31	27.4	

วิจารณ์

รายงานนี้พบผู้ป่วยmelioidosis 87 รายในจังหวัดพิษณุโลกในช่วงเวลา 38 เดือน คิดเป็นความชุกประมาณ 6.2 ต่อแสนประชากรต่อปี ซึ่งสูงกว่าข้อมูลที่รายงานไปยังสำนัก

ระบาดวิทยามาก (น้อยกว่า 1.46 ต่อแสนประชากรต่อปี ในปี พ.ศ. 2550) และอยู่ในระดับความชุกใกล้เคียงกับหลายจังหวัดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ³ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 รายงานผู้ป่วยmelioidosis โดยสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ปี พ.ศ. 2550³

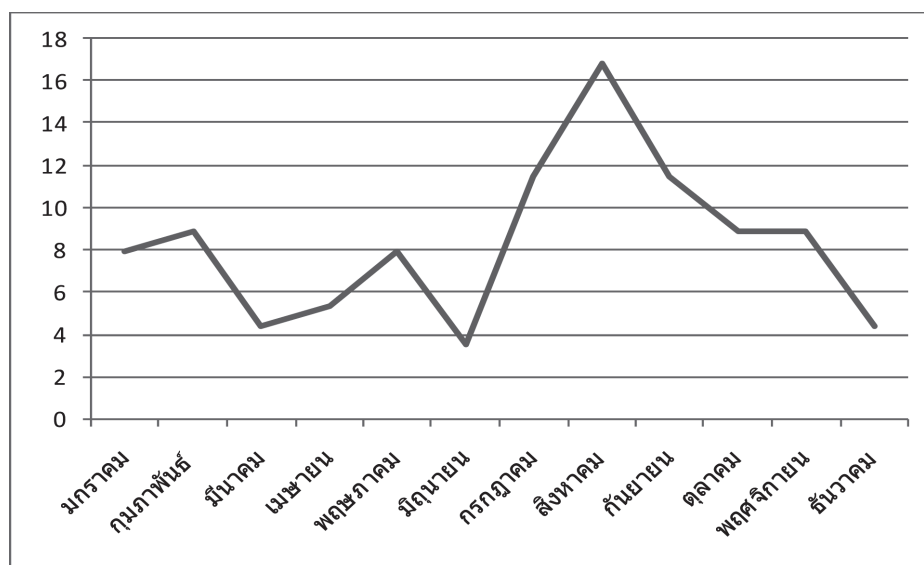
พบผู้ป่วยในฤดูฝนมากกว่าช่วงอื่นและแปรผันตรงกันระดับน้ำฝนซึ่งตรงกับหลายการศึกษาทำให้เชื่อว่าการติดต่อของโรคโดยการสูดดมเชื้อ (inhalation) มีบทบาทมากพอ ๆ กับการติดต่อโดยการเกิด inoculation เนื่องจากในช่วงฤดูมรสุมที่มีลมพัดแรง จะพัดเอาเชื้อที่อยู่ตามผิวน้ำและพื้นดินขึ้นมา¹⁴⁻¹⁶ ผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งหมดเป็นผู้ที่มีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดพิษณุโลกและใกล้เคียง โดยไม่มีบันทึกในเวช-

ระเบียนว่าได้มีการเดินทางหรือย้ายถิ่นฐานจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือหรือไม่ จึงสันนิษฐานว่าดินในเขตภาคเหนือตอนล่างน่าจะมีเชื้อ *B. pseudomallei* อยู่ แม้จากการสำรวจดินในประเทศไทยจะไม่มีรายงานว่าพบเชื้อจากจังหวัดในภาคเหนือตอนล่างก็ตาม¹⁷⁻¹⁹

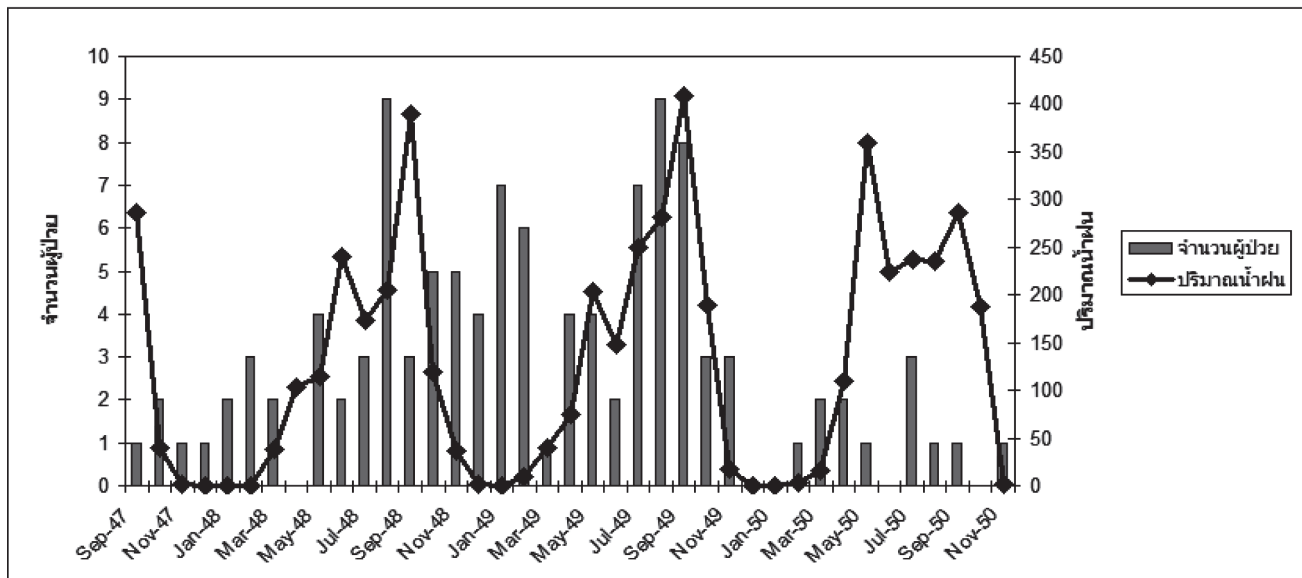
ปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุดคือโรคเบาหวาน (ร้อยละ 47.8) ที่น่าสนใจคือผู้ป่วยกว่าครึ่งไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่า

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยแยกตามการวินิจฉัย

การแบ่งประเภท	ราย	ร้อยละ
1. วินิจฉัยแน่นอน มีผลเพาะเชื้อยืนยัน (definite melioidosis)	64	56.6
1.1 ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated septicemic form)	21	18.6
1.2 ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบไม่แพร่กระจาย (non-disseminated septicemic form)	17	15
1.3 ติดเชื้อเฉพาะที่ (localized form)	14	12.4
1.4 ติดเชื้อเฉพาะที่หลายตำแหน่ง (multifocal localized form)	12	10.6
2. วินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกและผลไตเตอร์ ไม่มีผลเพาะเชื้อยืนยัน (probable melioidosis)	49	43.4
2.1 ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบแพร่กระจาย (probable disseminated septicemic form)	8	7.1
2.2 ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบไม่แพร่กระจาย (probable non-disseminated septicemic form)	8	7.1
2.3 ติดเชื้อเฉพาะที่ (probable localized form)	14	12.4
2.4 ติดเชื้อเฉพาะที่หลายตำแหน่ง (probable multifocal localized form)	19	16.8



แผนภูมิที่ 1 จำนวนผู้ป่วยเมลิออยโดสิสตามเดือนที่เริ่มป่วย



*ข้อมูลปริมาณน้ำฝนในจังหวัดพิษณุโลก จากกรมอุตุนิยมวิทยา

แผนภูมิที่ 2 จำนวนผู้ป่วยและปริมาณน้ำฝน* ในช่วงเวลาที่ศึกษา

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเมลิออยโดสิส

ปัจจัยเสี่ยง	ราย	ร้อยละ
มีประวัติสัมผัสดินและน้ำขุ่นในช่วงก่อนป่วย	53	46.9
อาชีพสัมผัสดิน ทำกิจกรรม	46	40.7
มีประวัติบาดแผลน้ำมาก่อน	7	6.2
มีโรคประจำตัวโรคใดโรคหนึ่งต่อไปนี้	62	54.9
โรคเบาหวาน	54	47.8
ทราบว่าเป็นเบาหวานมาก่อน	25 (46.3)	
ทราบว่าเป็นเบาหวานครั้งแรกขณะที่ป่วย	29 (53.7)	
โรคตับหรือดีมีสุราจัด	18	15.9
โรคธาลัสซีเมีย	9	8
โรคไตวายเรื้อรัง	5	4.4
ใช้ยาสเตียรอยด์เป็นประจำ	5	4.4
โรคหัวใจในทางเดินปัสสาวะ	3	2.7
โรคมะเร็ง	2	1.8
โรคเลือด myelodysplastic syndrome	1	0.9
โรคเลือด paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	1	0.9
โรค autoimmune disease	2	1.8
ไม่พบปัจจัยเสี่ยง	27	23.9

ตารางที่ 5 อวัยวะที่ติดเชื้อ

อวัยวะ	ราย	ร้อยละ
ผลเพาะเชื้อขึ้นในเลือด (bacteremia)	38	33.6
ปอด	60	53.1
pulmonary infiltration	45	
cavity	4	
lung abscess	2	
effusion	6	
empyema	3	
ตับ*	63	55.8
ultrasound พบ liver abscess	14	
ultrasound พบ hepatomegaly ไม่มี abscess	23	
ค่า ALP สูงกว่า 2 เท่าของค่าปกติ โดยไม่ได้ตรวจ ultrasound	47	
ม้าม	24	21.2
splenomegaly	7	
splenic abscess	17	
ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	12	10.6
ทางเดินปัสสาวะ	11	9.7
orchitis	1	
renal abscess	1	
pyuria	9	
กระดูกและข้อ	7	6.2
shoulder	1	
ankle	2	
hip	1	
knee	2	
spine	1	
ต่อมน้ำเหลือง	5	4.4
ระบบประสาท	3	2.7
meningitis	2	
cerebritis	1	
อื่น ๆ		
pericardial effusion	3	2.7
arterial occlusion	1	0.9
pancreas	2	1.8
ascites	2	1.8

* ตรวจ LFT และ ultrasound ไม่ครบทุกราย

ตารางที่ 6 การรักษาและผลการรักษา เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่รอดชีวิตและผู้ป่วยที่เสียชีวิต

การรักษา	รอดชีวิต		เสียชีวิต		รวม		p-value
	ราย	ร้อยละ	ราย	ร้อยละ	ราย	ร้อยละ	
ได้รับยาที่ครอบคลุมเชื้อภายใน 48 ชั่วโมง	63	79.7	16	20.3	79	69.9	
ceftazidime+cotrimoxazole	53		12		65		
ceftazidime ± ยาอื่น	7		3		10		
cefoperazone/sulbactam หรือ imipenem	3		1		4		
ได้รับยาที่ครอบคลุมเชื้อภายหลัง 48 ชั่วโมง	10	43.5	13	56.5	23	20.4	<0.001
ceftazidime	3		2		5		
ceftazidime+cotrimoxazole	5		10		15		
cefoperazone/sulbactam หรือ imipenem	2		1		3		
ไม่ได้รับยาที่ครอบคลุมเชื้อเลย	2*	18.2	9	81.8	11	9.7	

* ผู้ป่วย 2 ราย ที่ไม่ได้รับยารักษาที่ครอบคลุมเชื้อแต่รอดชีวิต ตำแหน่งติดเชื้อมีฝีที่ม้ามเท่านั้นและได้รับการตัดม้ามออกไปจึงรอดชีวิต

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตและเสียชีวิต

ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิก	รอดชีวิต	เสียชีวิต	p-value	odd ratio (95%CI)
	n = 75 ราย	n = 38 ราย		
อายุ, ปี (ค่าเฉลี่ย)	1-73 (47.8)	15-86 (53.53)	0.064	0.98 (0.95-1.00)
เพศชาย	49	26	0.743	0.87 (0.378-2.001)
มีโรคประจำตัว	36	26	0.039	2.35 (1.033-5.332)
เป็นเบาหวาน	33	21	0.257	1.57 (0.717-3.448)
เป็นโรคตับหรือดื่มสุราจัด	7	11	0.007	3.96 (1.389-11.279)
ระยะเวลาที่เริ่มป่วยน้อยกว่า 7 วัน (acute onset)	29	25	0.006	3.05 (1.349-6.895)
อวัยวะที่ติดเชื้อ				
ปอด	34	26	0.020	2.61 (1.149-5.940)
ตับ	45	18	0.202	0.60 (0.273-1.318)
ม้าม	18	6	0.313	0.59 (0.214-1.647)
เป็น septicemic form	19	35	<0.001	34.39 (9.477-124.768)
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
WBC count, cell/mm ³ (เฉลี่ย)	1,180-31,900 (13,535)	820-33,300 (13,946)	0.795	1.000
Alkaline phosphatase (U/L)	47-895 (median = 261)	64-572 (median = 211)	0.342	1.00 (0.999-1.004)
melliod titer > 1:320	30	11	0.799	1.16 (0.368-3.663)
พบเชื้อในเลือด (bacteremia)	17	21	0.001	4.22 (1.824-9.736)
ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมภายใน 48 ชั่วโมง	12	22	<0.001	7.22 (2.958-17.615)

เป็นเบาหวานมาก่อน โรคเมลิออยโดสิสจึงเป็นโรคที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาลและนำไปสู่การวินิจฉัยและรักษาเบาหวาน โรคตับหรือการตีตมสุรามากนับเป็นความเสี่ยงที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสองและสัมพันธ์กับการเสียชีวิตด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาาระบาดวิทยาของผู้ป่วยในประเทศออสเตรเลียเมื่อปี พ.ศ. 2547¹⁴ ที่พบว่าการตีตมสุราจัดเป็นอีกปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของโรค ซึ่งพบในผู้ป่วยได้สูงถึงร้อยละ 37 เท่าเดียวกับโรคเบาหวาน

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยในการศึกษานี้ คล้ายกับข้อมูลเดิมและรายงานอื่น ๆ ^{1-2,5-6,12-13,16,20-26} คือปอดเป็นอวัยวะที่มีการติดเชื้อสูงถึงร้อยละ 53.1 อวัยวะอื่น ๆ ได้แก่ ตับ ม้าม ผิวหนัง เนื้อเยื่ออ่อน ทางเดินปัสสาวะ กระดูกและข้อ

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับมากกว่าร้อยละ 50 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาอื่น เนื่องจากในการศึกษาอื่นรายงานเฉพาะผู้ป่วยที่ตรวจพบผิดปกติ ในขณะที่การศึกษานี้ได้รวมผู้ป่วยที่มีค่า alkaline phosphatase สูงและตับโตโดยตรวจไม่พบผิดปกติ เพราะคาดว่าการทำงานชั่วคราวนี้อาจมีข้อจำกัดในการวินิจฉัยระยะแรก ๆ ก่อนเป็น microabscesses ซึ่งน่าจะมีความผิดปกติแบบเดียวกับ infiltrative lesions

การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในการศึกษานี้ขาดข้อมูลเกี่ยวกับ prostatitis และ prostatic abscess ซึ่งเป็นตำแหน่งติดเชื้อที่มีรายงานไม่น้อย โดยเฉพาะในตอนเหนือของประเทศออสเตรเลีย^{16,27} ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ 9 ราย อาจเป็นไปได้ว่า เนื่องจากแพทย์ไม่ได้คิดถึงและพยายามค้นหา ผู้ป่วยจึงไม่ได้รับการตรวจพิเศษและวินิจฉัยภาวะดังกล่าว

การติดเชื้อในระบบประสาทพบร้อยละ 2.7 เป็น meningitis และ cerebritis ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติในลักษณะอื่นซึ่งเคยมีผู้รายงาน เช่น brain abscess²⁸, brain stem encephalitis²⁹, cerebellitis, cranial nerve palsy, peripheral motor weakness คล้าย Guillain-Barre syndrome²⁹

แม้ว่ากลไกการเกิดโรคเมลิออยโดสิสส่วนใหญ่เกิดจากการรับเชื้อเข้าไปใหม่ แต่ส่วนน้อยเกิดจาก reactivation ได้^{1,16,25,30} ซึ่งในรายงานนี้มีผู้ป่วยรายหนึ่ง เป็นชายอายุ 28 ปี มีไข้สูงเฉียบพลันในโรงพยาบาลและผลเพาะเชื้อในเลือด

ขึ้นเชื้อเมลิออยโดสิสในขณะที่นอนอยู่โรงพยาบาลเป็นเดือนที่ 3 ด้วยปัญหา paraplegia จาก spinal injury ผู้ป่วยรายนี้เดิมมีอาชีพทำนา ดังนั้น จึงน่าจะเป็น reactivation ของเชื้อที่มีซ่อนอยู่แล้วในช่วงที่ร่างกายอ่อนแอ

รายงานนี้มีข้อจำกัดด้านการวินิจฉัย กล่าวคือสามารถวินิจฉัยแน่นอนมีผลเพาะเชื้อยืนยัน เพียงร้อยละ 56.6 โดยพบเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) เพียงร้อยละ 33.6 ซึ่งต่ำกว่ารายงานอื่น^{7,16,23} ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อน หรือปัญหาด้านเทคนิคการเพาะเชื้อซึ่งใช้ชุด culture media ที่เตรียมขึ้นเองเท่านั้น อีกทั้งการตรวจ melioidosis titer ยังใช้วิธี indirect haemagglutination test ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่ามีข้อจำกัดทั้งความไวและความจำเพาะ

ผลการรักษาเมลิออยโดสิสของโรงพยาบาลพุทธชินราช รายงานนี้มีอัตราตายร้อยละ 33.6 ตีขึ้นจากเดิมซึ่งเคยรายงานจากโรงพยาบาลเดียวกันนี้เมื่อปี พ.ศ. 2535 และ พ.ศ. 2541 ซึ่งมีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 45.6 และร้อยละ 74 ตามลำดับ นับว่าใกล้เคียงกับในรายงานอื่น ๆ ซึ่งมีอัตราตายประมาณร้อยละ 14-47 (ในกรณีที่ใช้ยาสูตรที่มี ceftazidime)^{7,15,26,30} เหตุที่ผลการรักษาดีขึ้นคาดว่าเนื่องจาก 1) แพทย์รู้จักโรคนี้มากขึ้น และ 2) แนวโน้มในการเลือกยาต้านจุลชีพของแพทย์เปลี่ยนแปลงไปตามการรับรู้เกี่ยวกับเชื้อดื้อยา กล่าวคือแม้แพทย์ไม่ได้นึกถึงโรคนี้ แต่ยาที่ให้เพื่อ empirical สามารถครอบคลุมเชื้อได้โดยบังเอิญ (เช่น ceftazidime หรือ carbapenem หรือ cefoperazone+sulbactam) ทำให้การให้ยาด้านจุลชีพ มีการครอบคลุมภายใน 48 ชั่วโมงแรกได้ร้อยละ 69.9

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราตายอย่างมากนอกจากการที่ยาด้านจุลชีพที่ได้รับใน 48 ชั่วโมงแรกไม่ครอบคลุมเชื้อแล้ว (OR = 7.22) ปัจจัยที่มีน้ำหนักมากที่สุดคือการเป็น acute septicemic form (OR = 34.39) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานอื่น^{20,22,31-33} ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตเนื่องจาก sepsis syndrome และมีภาวะ multiorgan failure ทั้งสิ้น ดังนั้น สิ่งสำคัญที่สุด 2 ประการที่จะช่วยลดอัตราตายได้ คือ 1) การรักษา sepsis syndrome อย่างรวดเร็ว เพื่อป้องกันและลดความรุนแรงของภาวะ multiorgan failure 2) การให้ยาด้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อโดยเร็วที่สุด

สรุปและข้อเสนอแนะ

แพทย์ในพื้นที่ควรนึกถึงโรคนี้และให้การรักษาโดยเร็วในผู้ป่วยที่มีโรคที่เป็นปัจจัยเสี่ยง (เช่น เบาหวานหรือตรวจน้ำตาลในเลือดได้สูงผิดปกติ โรคตับหรือดื่มสุราจัด โรคธาลัสซีเมีย โรคไต) ประกอบกับมี exposure clue (อาชีวะที่ทำให้มี inhalation เข้าทางเดินหายใจ หรือ inoculation ทางบาดแผลผิวหนัง) ซึ่งมาด้วย clinical syndrome ที่พบได้บ่อย เช่น sepsis, pneumonia, disseminated infection, abscess formation โดยเฉพาะในรูปแบบที่สงสัยว่าเป็น hematogenous spreading

ส่วนกลางควรเร่งพัฒนาให้การสืบค้นเพื่อวินิจฉัยโรคนี้มีความแพร่หลายและทุกโรงพยาบาลสามารถเข้าถึงได้ โดยเฉพาะในจังหวัดที่เคยมีรายงานการพบเชื้อมีคนหรือในดิน

- 1) ควรสนับสนุนการใช้ automated blood culture system ซึ่งจะสามารถลดระยะเวลาเป็น 24-48 ชั่วโมง³² และเพิ่มโอกาสที่จะพบเชื้อได้มากขึ้น
- 2) สนับสนุนการนำเทคนิคที่ดีกว่าเดิมมาใช้ เช่น การตรวจ antibody โดย dot immunoassay, gold blot immunoassay, immunochromatography หรือการตรวจ antigen โดย ELISA, latex agglutination, indirect immunofluorescence หรือ PCR เป็นต้น³⁴⁻³⁶

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์หญิงวรลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ ที่ช่วยเหลือให้คำปรึกษาในการวิเคราะห์ผล ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่เวชระเบียนโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ที่ช่วยเหลือในการค้นข้อมูลผู้ป่วย ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ที่อนุมัติทุนสนับสนุนงานวิจัยครั้งนี้ และอนุญาตให้เผยแพร่ผลงาน

เอกสารอ้างอิง

1. เพลินจันทร์ เซษฐโชติศักดิ์, บรรณาธิการ. โรคmelioidosis. กรุงเทพฯ: บริษัท โฮลิสติก พับลิชชิง จำกัด, 2547.
2. ผกากรอง ลุมพิกานนท์, บรรณาธิการ. โรคmelioidosis ในเด็ก. ขอนแก่น: คลังนาโนวิทยา, 2543.
3. เมลิออยโดสิส โรคในระบบเฝ้าระวัง สำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรคปี 2550 [cited 2007 January 11]; Available from: http://203.157.15.4/Annual/AN-NUAL2550/Part1/Annual_MenuPart1.html
4. สุธนา อร่ามเรือง. เมลิออยโดสิส. รายงานผู้ป่วยในโรงพยาบาลสระบุรี ปี พ.ศ. 2528 จำนวน 9 ราย. วารสารโรงพยาบาลสระบุรี 2528; 11:4-21.
5. วิภาดา เชาวกุล. เมลิออยโดสิส. การศึกษาย้อนหลัง 3 ปี ในผู้ป่วย 169 ราย ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ อุบลราชธานี. สรรพสิทธิเวชสาร 2529; 7:7-22.
6. ขจรศักดิ์ ศิลปโภชากุล, สนิทนาถ กาลเนากุล, สุเทพ จารุรัตนศิริกุล, สืบสาย กฤษณะพันธุ์, พรรณทิพย์ ฉายากุล, พิเศษพงศ์ ปัทมะสุนนท์. เมลิออยโดสิส ในภาคใต้ของประเทศไทย: รายงานผู้ป่วย 16 ราย. รามาธิบดีเวชสาร 2528; 8:1-10.
7. Waiwarawooth J, Jutiworakul K, Joraka W. Epidemiology and clinical outcome of melioidosis at Chonburi Hospital, Thailand. J Infect Dis Antimicrob Agents 2008; 25:1-11.
8. Chaiwarith R, Patiwetwitoon P, Khuanchai. S, Sirisanthana T. Melioidosis at Maharaj Nokorn Chiang Mai Hospital, Thailand. J Infect Dis Antimicrob Agents 2005; 22:45-51.
9. จันจิรา ชีรเศรษฐ์ธำรง, มาลี เดชพรุ่ง. เมลิออยโดสิส ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2551; 25:239-45.
10. วิภาดา เชาวกุล. เมลิออยโดสิสในเด็ก. การทบทวนวรรณกรรมและรายงานผู้ป่วย. วารสารวิชาการแพทย์เขต 11 2540; 3:71-9.
11. สุธี วิภาครินมิต, ภาวนา ลลิตวงศ์. Melioidosis: three year retrospective study of 60 patients in Lampang Hospital. ลำปางเวชสาร 2533; 3:210-30.
12. สุณี แซ่จิ้ว, สุรพงศ์ สุขปัญญารักษ์, ปาริชาติ เนตรแก้ว. เมลิออยโดสิส ศึกษาย้อนหลัง 5 ปีในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก. พุทธชินราชเวชสาร 2535; 9:141-8.

13. วิษณุ ศิริโชค. Melioidosis: a retrospective study. พุทธชินราชเวชสาร 2541; 15:211-5.
14. Currie BJ, Jacups SP, Cheng AC, *et al.* Melioidosis epidemiology and risk factors from a prospective whole-population study in northern Australia. Trop Med Int Health 2004; 9:1167-74.
15. เพลินจันทร์ เชษฐโชติศักดิ์. Melioidosis: progress in 2006. วารสารอายุรศาสตร์อีสาน 2549; 1:1-10.
16. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. Clin Microbiol Rev 2005; 18:383-416.
17. Finkelstein RA, Atthasampunna P, Chulasamaya M. *Pseudomonas (Burkholderia) pseudomallei* in Thailand, 1964-1967: geographic distribution of the organism, attempts to identify cases of active infection, and presence of antibody in representative sera. Am J Trop Med Hyg 2000; 62:232-9.
18. Smith MD, Wuthiekanun V, Walsh AL, White NJ. Quantitative recovery of *Burkholderia pseudomallei* from soil in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89:488-90.
19. Vuddhakul V, Tharavichitkul P, Na-Engam N, *et al.* Epidemiology of *Burkholderia pseudomallei* in Thailand. Am J Trop Med Hyg 1999; 60:458-61.
20. Chaowagul W, White NJ, Dance DA, *et al.* Melioidosis: a major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand. J Infect Dis 1989; 159:890-9.
21. Christenson B, Fuxench Z, Morales JA, RA, *et al.* Severe community-acquired pneumonia and sepsis caused by *Burkholderia pseudomallei* associated with flooding in Puerto Rico. Bol Asoc Med P R 2003; 95:17-20.
22. Leelarasamee A. *Burkholderia pseudomallei*: the unbeatable foe? Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998; 29:410-5.
23. Leelarasamee A. Melioidosis in Southeast Asia. Acta Trop 2000; 74:129-32.
24. Leelarasamee A. Recent development in melioidosis. Curr Opin Infect Dis 2004; 17:131-6.
25. Leelarasamee A, Bovornkitti S. Melioidosis: review and update. Rev Infect Dis 1989; 11:413-25.
26. Inglis TJ, Rolim DB, Rodriguez JL. Clinical guideline for diagnosis and management of melioidosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006 Jan-Feb; 48:1-4.
27. Munns J, Thompson L. Melioidosis of the prostate. Aust N Z J Surg 1999; 69:154-6.
28. Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Wongsrikaew P, Narmwong A, Day NP, Peacock SJ. Variable presentation of neurological melioidosis in Northeast Thailand. Am J Trop Med Hyg 2007; 77:118-20.
29. Woods ML, Currie BJ, Howard DM, *et al.* Neurological melioidosis: seven cases from the Northern Territory of Australia. Clin Infect Dis 1992; 15:163-9.
30. White NJ. Melioidosis. Lancet 2003; 361:1715-22.
31. Chan KP, Low JG, Raghuram J, Fook-Chong SM, Kurup A. Clinical characteristics and outcome of severe melioidosis requiring intensive care. Chest 2005; 128:3674-8.
32. Tiangpitayakorn C, Songsivilai S, Piyasangthong N, Dharakul T. Speed of detection of *Burkholderia pseudomallei* in blood cultures and its correlation with the clinical outcome. Am J Trop Med Hyg 1997; 57:96-9.
33. Stephens DP, Thomas JH, Higgins A, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with septic shock. Crit Care Med 2008; 36:448-54.

34. Sermswan RW, Wongratanacheewin S, Anuntagool N, Sirisinha S. Comparison of the polymerase chain reaction and serologic tests for diagnosis of septicemic melioidosis. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63:146-9.
35. Wongratanacheewi S, Sermswan RW, Anuntagool N, Sirisinha S. Retrospective study on the diagnostic value of IgG ELISA, dot immunoassay and indirect hemagglutination in septicemic melioidosis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001; 19:129-33.
36. Kunakorn M, Petchclai B, Khupulsup K, Naigowit P. Gold blot for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG-specific antibodies for rapid serodiagnosis of melioidosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29:2065-7.

Abstract: Treebupachatsakul P. Melioidosis in Buddhachinaraj Hospital in 2004-2007. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2009; 30: 112-125.

Department of Medicine, Buddhachinaraj Hospital, Ministry of Public Health

- Background** : Melioidosis has been regarded as a geographic-related infectious disease, specifically the northeastern part of Thailand. There are limited reports in other areas, particularly in lower northern part of the country.
- Objectives** : This study aimed to explore clinical characteristics, clinical outcomes and determine risk factors for death in patients with melioidosis in Buddhachinaraj Hospital.
- Method** : Clinical analysis was performed in all medical records of patients who 1) melioidosis was diagnosed or 2) positive culture or 3) melioidosis titer > 1 : 160, admitted in Buddhachinaraj Hospital during January 2004 to December 2007.
- Results** : One hundred and thirteen patients were enrolled, 64 cases (56.6%) were culture-proven (definite melioidosis) and 49 cases (43.4%) were probable melioidosis (no culture-proven, diagnosed by clinical features and positive melioidosis titer). All of patients resided in Phitsanulok and nearby provinces. There were more common during rainy season and also related with the amount of the rain. Exposure clues were found in 46.9% of patients. Underlying co-morbid conditions were identified in 54.9% of patients. Diabetes mellitus was the most common (47.8%). The involved sites were lungs (53.1%), liver (55.8%), spleen (21.2%), skin and soft tissue (10.6%), genitourinary tract (9.7%), bone and joint (6.2%), lymph nodes (4.4%), CNS (2.7%), and pericardium (2.7%). Blood culture was positive in 33.6% of patients. Comparing survivors and non-survivors, prompt appropriated antibiotic were used in 79.7%, 20.3%, respectively ($p < 0.001$). Patients with septicemic form (OR = 34.39), positive blood culture (OR = 4.22), acute onset (OR = 3.05), pre-existing liver diseases (OR = 3.96), lung involvement (OR = 2.61), and inappropriate antibiotic within first 48 hours (OR = 7.22) were significantly related to higher mortality.
- Conclusions** : This study confirmed that melioidosis is prevalent in lower north of Thailand and yet, greatly underestimated. Better awareness, both among clinicians and microbiologists, couple with improving diagnosis methods to allow early diagnosis and hence early treatment, will significantly reduce the morbidity and mortality associated with melioidosis. Locally adapted guidelines are needed to be developed for the treatment of sepsis, especially from community-acquired pneumonia in the patients at risk.