

## Outdoor Mask Recommendation

อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ:

สำนักวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีประเทศไทย

### เรียนบรรณาธิการวารสารประสาท วิทยาศาสตร์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

เรื่องสวมหน้ากากอนามัยในช่วงการระบาดของ  
ของโรคโคโรนาไวรัส-๑๙ (COVID-19) มีความ  
เห็นต่าง ฝ่ายหนึ่งแนะนำให้ **ผู้ป่วย** เป็นฝ่าย  
สวมหน้ากากเพื่อป้องกันการแพร่เชื้อ<sup>๑</sup> ขนาด  
แนะนำให้สวมหน้ากากอนามัย ๒ ชั้นเพื่อความ  
แน่นอน<sup>๒</sup> แต่การที่ฝ่ายสาธารณสุขของประเทศไทย  
แนะนำให้ทุกคนที่ออกไปนอกบ้านไปในที่  
สาธารณะต้องสวมหน้ากากอนามัย **เพราะไม่รู้ว่  
ใครเป็นใครจะแพร่เชื้อ** ความจริงก็เหมาะกับช่วง  
นี้ที่มีฝุ่น PM2.5 มาก

เข้านี้ วันที่ ๒๘ เมษายน ๒๕๖๔  
หนังสือพิมพ์วอชิงตันโพสต์แจ้งว่าศูนย์ควบคุม  
โรคและป้องกัน (CDC) ของสหรัฐฯ ได้แนะนำว่า  
ผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนโควิด-๑๙ ครบไม่ต้องสวม  
หน้ากากเมื่อออกไปนอกบ้าน นอกจากต้องเข้าไป  
อยู่ในชุมชนที่แออัดมาก ดังล้าเนาข้อความที่แนบ  
มาด้วย

#### Coronavirus Updates: CDC loosens outdoor mask recommendations

Fully vaccinated people generally **do not need to wear masks when they are outside unless the space is crowded**, the Centers for Disease Control and Prevention said in guidance released today. Those recommendations reflect the very low odds of outdoor spread. “Less than 10 percent of documented transmission in many studies have occurred outdoors,” CDC director Rochelle Walensky said at a White House briefing Monday.

And if you're unvaccinated, it's generally okay to ditch the mask when biking, jogging or walking, as long as you're alone or only with members of your household, the agency said.

**Health regulators in Brazil have rejected the Sputnik V vaccine developed in Russia**, citing numerous concerns, including what they called a lack of efficacy data. It is possible this ruling by Brazil's Health Regulatory Agency will hinder the vaccine's use elsewhere. The World Health Organization has not scheduled a date to

### เอกสารอ้างอิง

1. สมชัย บวรกิตติ. หน้ากาก. วารสารประสาทวิทยาศาสตร์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ๒๕๖๔; ๑๖: ๗๐-๗๓.
2. สมชัย บวรกิตติ. สวมหน้ากาก ๒ ชั้น. วารสารโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขอนแก่น ๒๕๖๔

# Insight BDNF Role on Pain Modulation

สินธุพร มหารัตน์<sup>1</sup>, สุภาพร มัชฌิมะปุระ<sup>2</sup>, สุพรรณิการ์ ลดาวัลย์<sup>1</sup>, จินตนากรณ วัฒนธ<sup>2</sup>,

สุดารัตน์ สังขมณ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Excellence Well-being and Innovation, Division of Physical Therapy, School of Allied Health Sciences, University of Phayao

<sup>2</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Brain derived neurotrophic factor or BDNF เป็น neuromodulator ที่สำคัญในกระบวนการถ่ายทอดความเจ็บปวด ซึ่งโดยทั่วไปแล้วการนำสัญญาณความเจ็บปวดไปสู่การแปลผลที่สมองเริ่มต้นจากมีสิ่งเร้ามากระตุ้นตัวรับความเจ็บปวด (nociceptor) ที่แทรกอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายและส่งสัญญาณความเจ็บปวดไปยัง somatosensory cortex ซึ่งจำเป็นต้องใช้เซลล์ประสาทในการทำงานอย่างน้อย 3 ลำดับชั้นที่แตกต่างกัน คือ ลำดับแรกอยู่ชิดกับ nociceptor ที่สุดเป็นเซลล์ประสาทรับความรู้สึกที่ฝังตัวอยู่ใน dorsal root ganglion (DRG) ทำหน้าที่เป็นโมดูเลเตอร์ (modulator) ตัวแรก ส่งต่อสัญญาณความเจ็บปวดต่อไปที่เซลล์ประสาทลำดับที่สองที่อยู่ใน dorsal horn ของ spinal cord ซึ่งเซลล์ประสาทลำดับนี้จะส่งสัญญาณต่อไปยังเซลล์ประสาทรับความรู้สึกลำดับสุดท้ายที่อยู่ใน thalamus และถ่ายทอดสัญญาณประสาทไปยังส่วนต่างๆ ในสมอง<sup>1</sup>

ภายหลังจากมีการส่งสัญญาณความเจ็บปวดมาที่บริเวณ Thalamus แล้ว สัญญาณจะเชื่อมโยงไปที่บริเวณต่างๆ ของสมองที่รับความรู้สึกทั้งส่วน primary และ secondary somatosensory cortex รวมถึงการเชื่อมโยงสัญญาณความรู้สึกมาที่ prefrontal cortex (PFC) ที่มีบทบาทสำคัญในการประมวลผล การรับรู้สิ่งเร้าความเจ็บปวด นอกจากนั้นบริเวณนี้ยังมีบทบาทเด่นชัดในด้านการจัดการและบริหารในสมองและเป็นจุดเชื่อมต่อสัญญาณความเจ็บปวดที่นำเข้ามาส่งออกไปเนื้อสมองส่วนอื่นที่เกี่ยวข้องอย่างกว้างขวางทั้งที่อยู่ใน cortex และ subcortex ได้แก่ สมองส่วน hippocampus, periaqueductal grey, thalamus, amygdala และ basal nuclei เพื่อที่จะทำหน้าที่ในการตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่เกี่ยวข้องกับ nociceptive อย่างไรก็ตามหากมีการทำงานของสมองที่ซับซ้อนขึ้น จะต้องอาศัยการทำงานเป็นเครือข่ายเพื่อตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้อย่างถูกต้อง เช่น เครือข่ายสมองที่เชื่อมโยงการ

ทำงานระหว่าง PFC, insular cortex, anterior cingulate cortex และ thalamus ทำหน้าที่สำคัญเกี่ยวข้องกับการแยกแยะความรุนแรงและลักษณะของความเจ็บปวด ในทางกลับกันการเชื่อมต่อระหว่าง PFC และ limbic system เป็นการเชื่อมต่อสัญญาณที่เป็นสื่อกลางด้านอารมณ์ที่เกี่ยวข้องกับประสบการณ์และการรับรู้ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นในร่างกาย<sup>2</sup> โดยจะพบว่า nociceptor เป็นจุดเริ่มต้นของการนำความเจ็บปวดนั่นเอง

ลักษณะพื้นฐานวิทยาของ nociceptor โดยทั่วไปเป็นแบบ pseudo-unipolar โดยมีแอกซอนยื่นออกมาจาก cell body ใน sensory ganglia และส่วนปลายแยกออกเป็นสองขั้ว ปลายขั้วหนึ่งยื่นออกไปสิ้นสุดที่เนื้อเยื่อของอวัยวะส่วนปลาย (peripheral tissue) เพื่อรับความรู้สึกเจ็บปวด และปลายอีกขั้วหนึ่งยื่นไปสิ้นสุดที่เซลล์ประสาทลำดับที่สองในไขสันหลัง<sup>3</sup> BDNF ซึ่งเป็น neuromodulator ชนิดหนึ่งในร่างกายและส่วนใหญ่ที่ผลิตขึ้นเป็นส่วนประกอบย่อยของ nociceptors จำพวกที่เก็บ Tyrosine kinase A (TrkA-positive) ไว้ใน vesicle ร่วมกับ neuropeptide อื่นๆ จำพวก substance P, calcitonin-gene related peptide (CGRP) ซึ่งเป็น mediator ที่สำคัญในการถ่ายทอดความเจ็บปวด<sup>4,5</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า BDNF อีกส่วนหนึ่งผลิตมาจากกลุ่ม non-peptidergic อีกด้วย<sup>6</sup> การเพิ่มขึ้นของระดับ BDNF ใน dorsal horn มาจากการหลั่งเพื่อตอบสนองต่อการกระตุ้นจำพวก nerve growth factor (NGF),

capsaicin และการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าที่ dorsal root เหล่านี้เป็นตัวบ่งชี้ได้ว่า BDNF มีบทบาทที่เกี่ยวกับการส่งผ่านความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นในร่างกาย<sup>7,8</sup> ดังหลายๆงานวิจัยพบว่าใยประสาทนำเข้า (afferents fiber) ของ BDNF / CGRP ไปสิ้นสุดที่ ส่วนนอกของ dorsal horn บริเวณ lamina I/II<sup>6</sup> ในระดับนี้ มีเครือข่ายการทำงานของใยประสาทที่ซับซ้อนมากยิ่งขึ้น โดยจะพบโครงข่ายการทำงานของ primary afferents, local interneurons, descending inhibitory fibers ในการถ่ายทอดสัญญาณความเจ็บปวดไปสู่ระดับที่สูงขึ้นไป<sup>9,5</sup> การหลั่งสาร BDNF ในระดับนี้มีความสัมพันธ์ในทางบวกกับการหลั่งสารจำพวกกลูตามาเทอริกที่เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน<sup>1</sup> นอกจากนั้น บทบาทของ BDNF ยังมีส่วนในการควบคุมการรับรู้ความเจ็บปวดทาง supraspinal ด้วย<sup>2</sup> โดยเฉพาะ เมื่อมีการเพิ่มการทำงานของ PFC ซึ่งเป็นสื่อกลาง ระดับ BDNF ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านการนำความเจ็บปวดในแบบจำลองความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นในภาวะ inflammatory pain<sup>10</sup>

กลไกการควบคุมความเจ็บปวดภายหลังจากมีการเพิ่มขึ้นของระดับ BDNF จนสามารถทำให้ลดพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวดลงได้ เป็นผลมาจากการปรับตัวของเซลล์ประสาทไขสันหลัง (plasticity of spinal neurons) เพื่อตอบสนองความเจ็บปวด อย่างไรก็ตามการบาดเจ็บของไขสันหลังที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้างต่อวงจรเครือข่ายการทำงานในไขสันหลังและยังส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการ

ตอบสนองที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงของ BDNF อีกด้วย ทั้งนี้อาจจะมาจากการกระตุ้นให้เกิดภาวะ central sensitization<sup>9</sup> ในสภาพเช่นนี้เปรียบได้กับการเกิดอาการปวดเรื้อรังเกิดขึ้นในร่างกายซึ่งพบว่ามี การเกิด plasticity ของเซลล์ประสาทใน dorsal horn และยังมีการจัดเรียงตัวใหม่อีกด้วย ปัจจัยดังกล่าวเป็นตัวแปรสำคัญที่สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะ central sensitization และมีส่วนทำให้เกิดความรู้สึกไวต่อความเจ็บปวด (hyperalgesia) และการยังคงอยู่ของภาวะ hyperalgesia ภายหลังจากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนั้นๆ<sup>11,9</sup> ส่วนการเปลี่ยนแปลงในระดับสมองนั้น หลักฐานปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปบทบาทของ BDNF ได้ อย่างแน่นอนเนื่องจากการรายงานผลที่ออกมา ขัดแย้งกัน โดยด้านหนึ่งมีการกล่าวอ้างว่า BDNF ที่หลั่งออกมาจะกระตุ้นให้เกิดการนำความเจ็บปวด แต่ในทางกลับกันก็ยังคงพบว่า BDNF จะทำให้เกิดการยับยั้งการนำความรู้สึกเจ็บปวดได้เช่นกัน โดยหลักฐานสำหรับการต้านการนำสัญญาณความเจ็บปวดนั้นมาจาก การทำงานของระบบ dopamine ซึ่งจะไปมีผลเกี่ยวข้องกับการการหลั่งสารจำพวก endogenous และ Opioid-mediated analgesic ในร่างกายให้ออกมาควบคุมความเจ็บปวด<sup>12</sup> ซึ่งพบว่าบทบาทของ BDNF จะเด่นในช่วงแรกของการเกิดการบาดเจ็บ (early phase of injury) แต่หากยังมีการหลั่ง BDNF อย่างต่อเนื่องจะทำให้เกิดการ maladaptive ของเซลล์ประสาทจนเกิดการปวดเรื้อรังขึ้น (chronic pain)<sup>12</sup> ซึ่งภาวะดังกล่าวมักพบว่ามีการ overexpression ของ BDNF เกิดขึ้น

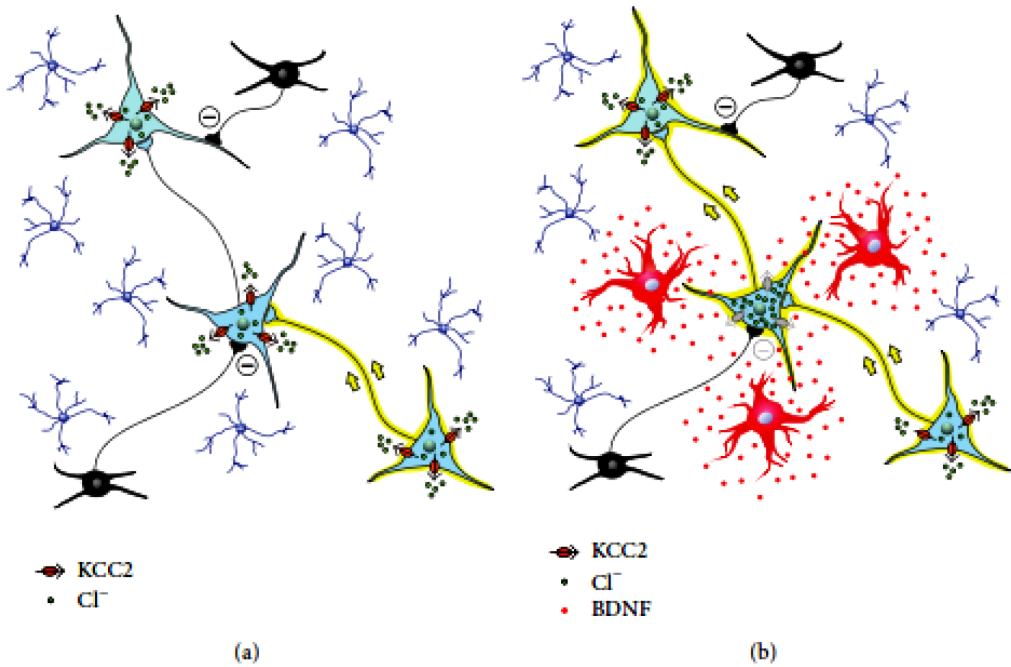
แต่อย่างไรก็ตาม บทบาทเฉพาะของ BDNF ในภาวะ hyperalgesia ยังคงต้องศึกษาต่อเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น<sup>12,9</sup>

จากที่ได้กล่าวมาเบื้องต้นเกี่ยวกับบทบาทของ BDNF มีรายงานการศึกษาเพิ่มเติมว่าในการจำลองโมเดลการเกิด peripheral inflammation นั้น ระดับ BDNF ที่เพิ่มขึ้นในเซลล์ประสาทที่บริเวณ DRG มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ BDNF ใน spinal dorsal horn ด้วยเช่นกัน จะพบว่าการตอบสนองของ BDNF ในภาวะ inflammation pain คล้ายกับการเกิดการตอบสนองในโมเดลจำลองของการเกิด neuropathic pain<sup>13</sup> เมื่อศึกษาสิบลงไปในระดับเซลล์ พบการส่งสัญญาณของ MAPK/ERK signaling pathway ไปคู่กับการเกิด BDNF upregulation ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าผลสุดท้ายตามมาเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ hyperalgesia และยังคงพบการตอบสนองคล้ายกันในการจำลองบาดเจ็บแบบ chronic constriction อีกด้วย<sup>14,13</sup> ยิ่งไปกว่านั้น BDNF ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของ PI3K และ ERK kinase ในเซลล์ microglial ที่ไซสัสนหลังและ pathway เหล่านี้เป็นพื้นฐานการเปลี่ยนแปลงที่พบในภาวะการเกิด neuropathic pain นั้นเอง<sup>15</sup>

จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า pathway ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ hyperalgesia มีหลาย pathway โดยหากจำลองให้เกิดการอักเสบ (inflammation pain model) มักมีการตอบสนองผ่านทางการ upregulate ของ BDNF/TrkB พร้อมทั้งกระตุ้น pro-inflammatory ที่

บริเวณ spinal dorsal horn<sup>16,17</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าการส่งสัญญาณของ BDNF/TrkB สามารถปรับการทำงานของ  $K^+/Cl^-$  post-synaptic co-transporter, KCC2 ได้อีกด้วย<sup>18</sup> ซึ่งมีส่วนในการเปลี่ยนแปลงสภาวะสมดุลของ  $Cl^-$  ใน dorsal horn ส่งผลตามมาคือกระตุ้นให้เกิดการทำงานของเซลล์ประสาทที่ไม่ใช่วงจรการทำงานปกติ (ectopic cycle) และเกิด hyperalgesia ในที่สุด<sup>19</sup> (ภาพที่ 1) ดังนั้นจะเห็นได้ว่าทั้ง KCC2 co-transporter และกระบวนการ GABA-mediated inhibition เป็นสองสิ่งที่สำคัญในการรักษาสภาวะสมดุลของ  $Cl^-$  ภายในเซลล์เมื่อมีลาดความเข้มข้นที่ต่ำลง ซึ่งเมื่อใดก็ตามที่การเปลี่ยนแปลงลาดความเข้มข้นของ anion เปลี่ยนแปลงไป เช่น ภาวะที่มีการคั่งของ  $Cl^-$  ภายในเซลล์ก่อให้เกิด การเพิ่มความตื่นตัว (excitability) ของเซลล์ประสาทที่ dorsal horn เกิดการเปลี่ยนแปลงกระแสที่ยับยั้งในภาวะปกติให้เปลี่ยนเป็นการกระตุ้นด้วยเหตุนี้จึงทำให้เกิดภาวะ hyperalgesia<sup>20,21</sup> ในความเป็นจริงการคั่งสะสมของ  $Cl^-$  ทำให้เกิด depolarization ที่ plasma membrane มากกว่าจะเป็น hyperpolarization นั้น<sup>8</sup> เนื่องมาจากการ depolarization เกิดการ shift ทำให้ศักยภาพในการทำงานของ GABA เปลี่ยนแปลงในทิศทางตรงกันข้าม โดยสามารถอธิบายการเกิดปรากฏการณ์ดังกล่าวได้จากหลายๆ pathway ของ KCC2 รวมถึงการลดลงของ BDNF ผ่าน TrkB<sup>22-24</sup> การกระตุ้น BDNF/TrkB pathway ช่วยส่งเสริม de-phosphorylation ของ KCC2 ซึ่งจะช่วยให้ลด

localization ที่เยื่อหุ้มพลาสมาและเพิ่มการเกิด endocytosis<sup>25</sup> กระบวนการนี้สามารถเกิดขึ้นได้ในบริเวณต่างๆ ของทางเดินการนำความเจ็บปวดรวมถึง spinal dorsal horn, cortex และ cerebellum และมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการควบคุมความตื่นตัวของเครือข่ายเซลล์ประสาท<sup>19</sup> ในระยะเริ่มแรกของการเกิด hyperalgesia การส่งสัญญาณ BDNF/TrkB ยังได้รับการยืนยันในแบบจำลองต่างๆ ในร่างกายซึ่งมีรายงานว่าพบการเพิ่มจำนวนของ TrkB ในระยะเริ่มแรกของการอักเสบ (24-72 ชั่วโมง) ดังนั้นจึงเป็นบทบาทสำคัญในขั้นตอนนี้<sup>26</sup> อย่างไรก็ตามการส่งสัญญาณ BDNF/TrkB ดูเหมือนจะมีความสำคัญทั้งในระยะเริ่มต้นและระยะที่ยังคงมีอาการอยู่เมื่อศึกษาผ่านการทำงานของ PKC<sup>27</sup> โดย BDNF ที่เพิ่มขึ้นทำให้เกิดการกระตุ้นโคเนสที่ผิดปกติ ส่งผลให้เกิดการ upregulation ของ mTORC1 pathway ซึ่งกระบวนการนี้จะก่อให้เกิดอาการปวดเรื้อรังต่อไป ส่วนในแบบจำลองการเกิด neuropathic pain นั้นพบว่าการส่งสัญญาณ BDNF/TrkB จะเพิ่มการทำงานของตัวรับ NMDA ใน primary afferent ของ dorsal horn<sup>28</sup> ทำให้เกิดการ upregulation ของ NR2B ซึ่งเป็นหน่วยย่อยของตัวรับ NMDA ที่สำคัญในกระบวนการเกิดอาการปวดจากการอักเสบในหนู โดยการกระตุ้นทาง mTOR pathway<sup>29</sup> ส่งผลให้เกิด upregulation ของ mTORC1 และการลดลงของ KCC2 co-transporter ในเซลล์ประสาทของ lamina I ของ dorsal horn และในเซลล์ประสาท spinothalamic มีส่วนทำให้เกิด central sensitization และอาจ



**ภาพที่ 1** BDNF ที่หลั่งออกมาจาก microglia ควบคุมการเกิด excitability ของเครือข่ายการทำงานของเซลล์ประสาท ภาพ a เป็นแผนภาพโครงสร้างและเครือข่ายการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางของเซลล์ประสาท (มีรูปร่างเป็นสามเหลี่ยม) และเซลล์ค้ำจุน (microglia) ในภาวะปกติ microglia (●); เซลล์ที่มีจุดตรงกลางและมีแฉกแตกออกจากตรงกลาง 5-7 แฉก) ที่อยู่ในภาวะพัก เมื่อมีสิ่งเร้าความเจ็บปวด สัญญาณที่ผ่านมาตามแนวลูกรศ โดยมีการควบคุมภายในจาก inhibitory interneuron (✕; เซลล์ที่มีจุดตรงกลางมีแฉกแยกออกจากตรงกลาง 4-5 แฉก มีเพียงแฉกเดียวที่มีแขนยาวตรงไปที่ตัวเซลล์ประสาทหรือส่วนใดส่วนหนึ่งของเซลล์ประสาท) ด้านการนำส่งสัญญาณความเจ็บปวดโดยการหลั่งสารสื่อประสาทจำพวก GABA หรือ Glycine ออกมา ส่วน KCC2 จะทำหน้าที่รักษาสมดุลของลาดความเข้มข้น Cl<sup>-</sup> ไม่ให้มากเกินไป ซึ่ง Cl<sup>-</sup> ไอออน จะเข้าสู่ภายในเซลล์ผ่านช่องของตัวของ GABA<sub>A</sub>R/GlyR ทำให้ไม่มีการส่งสัญญาณความเจ็บปวดต่อไป ส่วนภาพ b แสดงเครือข่ายการทำงานของระบบประสาทภายหลังจากมีการทำลาย พบว่า Microglia อยู่ในภาวะ activated (● Microglia activated; เป็น microglia ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น) และมีการหลั่ง BDNF ผ่านการทำงานของ BDNF-TrkB ทำให้เกิดการ downregulation ของ KCC2 ผลที่ตามมาคือ มีการคั่งของ Cl<sup>-</sup> ภายในเซลล์ ประสิทธิภาพการนำ Cl<sup>-</sup> เข้าเซลล์ ผ่านการทำงานของ GABA<sub>A</sub>R/GlyR มีลดลง การยับยั้งสัญญาณประสาทลดลง ทำให้สัญญาณความเจ็บปวดมีเพิ่มขึ้น (คัดลอกและดัดแปลงจาก Ferrini and De Koninck, 2013)<sup>20</sup> (ปกหน้า)

ทำให้เกิดภาวะ secondary hyperalgesia และ allodynia ตามมาในที่สุด<sup>12</sup> ซึ่งเมื่อทดลองบล็อก การส่งสัญญาณ BDNF/TrkB หรือการทำงานของ ตัวรับ NMDA พบว่าจะทำให้มีอาการกลับคืน สภาพปกติ ลดการลุกลามของอาการปวดจากการ อักเสบได้ด้วย ดังนั้นจึงสามารถกล่าวได้ว่า BDNF/TrkB pathway และ NMDA receptor เป็น pathway การทำงานที่สำคัญในการส่งผ่าน ความรู้สึกเจ็บปวดผ่าน BDNF และมีบทบาท สำคัญต่อการควบคุมความเจ็บปวดด้วยเช่นกัน<sup>30</sup>

ส่วนบทบาทของ BDNF จากส่วนอื่นๆ ที่ไม่ได้มาจากเซลล์ประสาทนั้น พบว่าตัวรับ TrkB มีผล ต่อการรับรู้ความเจ็บปวด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง TrkB.T1 ถูก upregulate ในสมองภายหลังจาก ได้รับความบาดเจ็บของสมอง ซึ่งสามารถพบได้ใน แอสโตรไซต์และไมโครเกลียอีกด้วย<sup>31</sup> จากรายงาน การศึกษาที่ผ่านมาพบความสัมพันธ์เชิงเส้น ระหว่างการเพิ่มขึ้นของ TrkB.T1 ในแอสโตรไซต์ กระตุ้นการทำงานวัฏจักรของเซลล์แบบ gliosis ในโมเดลจำลอง neuropathic pain นอกจากนี้ ในเซลล์ประสาทยังพบการเพิ่มระดับ TrkB.T1 ส่วน TrkB จะมีความยาวเต็มทีลดลง (Telomere) ทำให้เซลล์ตายได้ง่ายขึ้นสืบเนื่องมาจากเกิดความ เป็นพิษต่อระบบประสาท<sup>31</sup>

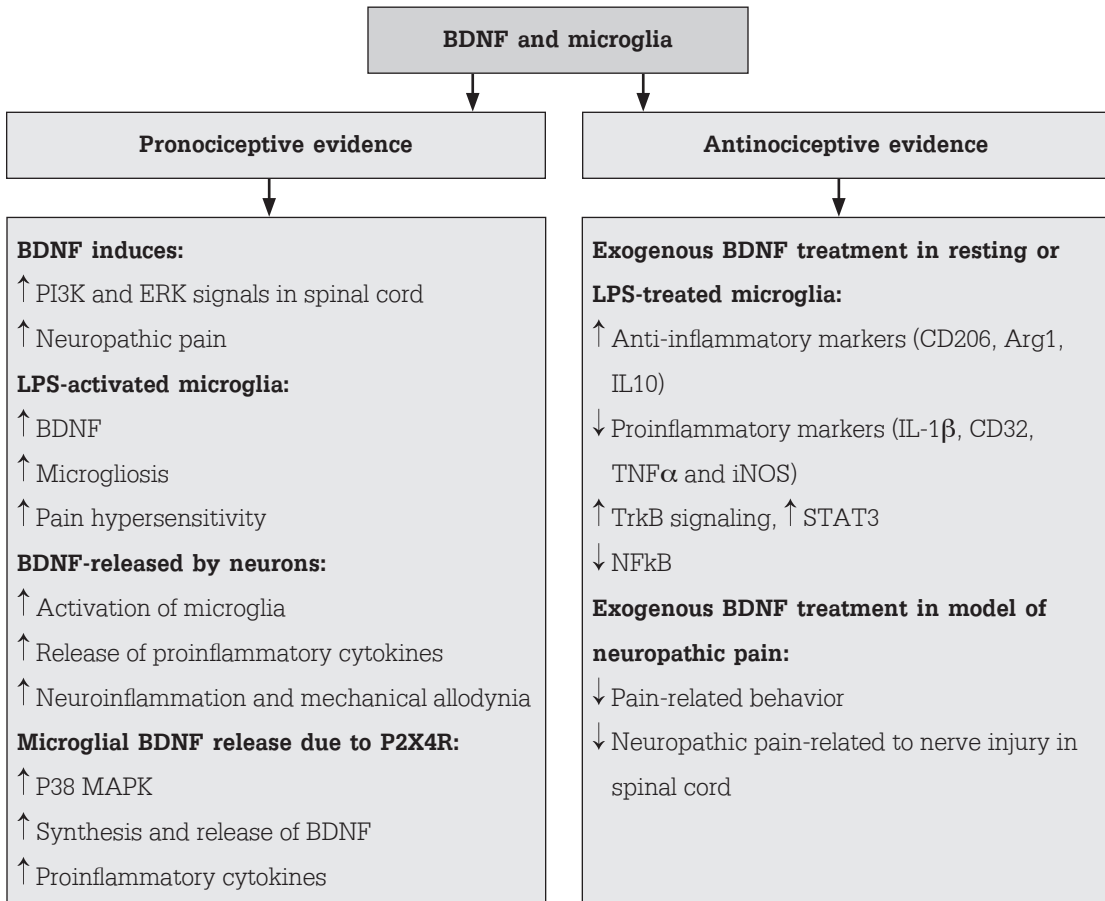
จากการทดลองทั้งใน vivo และ in vitro ในการจำลองความเจ็บปวด neuropathic pain model ที่แตกต่างกันแสดงให้เห็นว่า มีการ เชื่อมโยงถึงระดับ immune cell เมื่อมีอาการปวด เรื้อรัง สำหรับกรณีที่มีการบาดเจ็บของเส้นประสาท ส่วนปลาย จะมีการกระตุ้นทั้งโมโนไซต์และ

มาโครฟาจ กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของ ออกซิเจน (reactive oxygen species: ROS) ผ่านการทำงานของ CX3CR1 และสิ่งนี้จะเป็นตัว กำหนดการกระตุ้นของตัวรับจำพวก transient receptor potential ankyrin 1 หรือ TRPA1 ที่เซลล์ประสาทรับรู้ความรู้สึก ท้ายที่สุดจึงเกิด การกระตุ้นส่งสัญญาณความเจ็บปวดตามมา<sup>32</sup> ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้ว เซลล์ที่สำคัญอีก ประเภทหนึ่งในการควบคุมความเจ็บปวดคือ ไมโครเกลีย จากการศึกษาค้นพบว่าเซลล์ประสาทของ ไขสันหลังบริเวณ dorsal horn กระตุ้นให้เกิดการ ปลดปล่อยไซโตไคน์โคโลนิ - ปัจจัยกระตุ้น 1 (CSF1) ซึ่งเป็นตัวกลางประสานการทำงานระหว่าง เซลล์ประสาทและไมโครเกลีย บทบาทของ CSF1 ที่ได้จากเซลล์ประสาทจะกระตุ้นตัวรับ microglial CSF1-R ผ่านโปรตีนทรานส์เมมเบรน DAP-12 ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการกระตุ้น microglia การส่ง สัญญาณผ่านการทำงานของ CX3CR1 ใน spinal microglia ที่มีส่วนเกี่ยวข้องอย่างยิ่งในการเกิด synaptic plasticity ที่สัมพันธ์กับอาการ allodynia neuropathic pain<sup>32</sup>

ซึ่งในเรื่องนี้การศึกษาต่างๆ ได้พยายาม อธิบายถึงบทบาทของ BDNF ในเซลล์ microglia ที่ให้ผลลัพธ์ที่ขัดแย้งกัน<sup>33-34</sup> ดังแสดงแผนผัง ภาพที่ 2 การกระตุ้น microglial ด้วย LPS ทำให้ เกิดการเพิ่มระดับของ BDNF ซึ่งมีส่วนช่วยในการ เกิด microglial proliferation นำไปสู่การเกิด microgliosis และการกระตุ้นเซลล์ประสาท ไขสันหลังเป็นระยะเวลายาวนาน ในแบบจำลอง การเกิด neuropathic pain ในกรณีนี้ BDNF

จะเพิ่มความไวต่อความเจ็บปวดขึ้น โดยที่ระดับไซสทีนหลัง การเกิดการประสานเครือข่ายที่ผิดปกติไปของเซลล์ประสาทและ glia cell ก่อให้เกิดอาการปวดเรื้อรัง เซลล์ประสาทที่ทำหน้าที่รับสัญญาณความเจ็บปวดจะปล่อย BDNF ออกมา ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานของแอสโตรไซต์และไมโครเกลีย ทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ glial ให้ปล่อย pro-inflammatory factors ต่างๆ ออกมา เกิดภาวะที่เรียกว่า neuro-inflammation และส่งผลให้ mechanical allodynia ทวีความรุนแรง

มากยิ่งขึ้น<sup>34</sup> นอกจากนี้ spinal microglia ยังสามารถปล่อย BDNF ได้ซึ่งจะมีผลโดยตรงในต่อการเกิด neuropathic pain<sup>35,8</sup> มีหลักฐานที่ชัดเจนชี้ให้เห็นถึงบทบาทของ ATP ในการเป็นสื่อกลางการสื่อสารของเซลล์ประสาท-ไมโครเกลีย ผ่านการ expression ของตัวรับ purinergic, P2X4R<sup>9</sup> ตัวรับนี้ จะมีการ overexpressed ทั้งในเซลล์ประสาทและใน microglia ในแบบจำลอง neuropathic pain และการกระตุ้นเหล่านี้จะทำให้เกิดการปลดปล่อย BDNF ของเซลล์ประสาท



ภาพที่ 2 บทบาทของ BDNF และ microglia ต่อการกระตุ้น (pronociceptive) และยับยั้ง (antinociceptive) การนำสัญญาณความเจ็บปวด (ดัดแปลงจาก Cappoli et al., 2020)<sup>50</sup>



จนส่งผลให้เกิดการอักเสบที่ยาวนานออกไป<sup>36</sup> อย่างไรก็ตาม การกระตุ้นให้มีการปล่อย BDNF ผ่าน microglial ทำให้เกิด hypersensitivity ของ เซลล์ประสาทใน dorsal horn เกิดขึ้น<sup>36-39</sup> microglial BDNF ที่ถูกปล่อยออกมาภายหลังจากการกระตุ้นตัวรับ P2X4R จะส่งสัญญาณ nociceptive ไปยังเซลล์ประสาทใน lamina I ของ dorsal horn ส่งทอดสัญญาณความเจ็บปวดเกิดขึ้น<sup>40</sup> โดยกลไกการกระตุ้น pro-nociceptive ของ BDNF ในกรณีดังกล่าวมาเป็นกระบวนการเกิดการบาดเจ็บของเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral nerve injury)<sup>41</sup> ในกรณีนี้การปลดปล่อย BDNF โดยเซลล์ microglial ทำงานผ่านการกระตุ้นตัวรับ P2X4R ควบคู่ไปกับการควบคุมที่ลดลงของ BDNF ที่พบไซสันหลังหลังจากได้รับการบาดเจ็บ<sup>8</sup> ยิ่งไปกว่านั้นการกระตุ้นตัวรับ P2X4R จะนำไปสู่การ phosphorylation ของ p38 MAP kinase นำมาซึ่งจะเพิ่มการสังเคราะห์และการปล่อย BDNF ซึ่งจะขยายสัญญาณนี้ในไปที่บริเวณไซสันหลังต่อไป<sup>39,42</sup> นอกจากนี้การกระตุ้น p38 MAP kinase ใน spinal microglia ยังช่วยเพิ่มการสังเคราะห์และการปล่อย pro-inflammatory cytokines จำพวก IL-1 $\beta$ , IL-6 และ TNF- $\alpha$  ซึ่งจะเป็นการขยายการเกิด neuro-inflammation ขึ้นอีกทาง<sup>42</sup>

ในทางตรงกันข้าม การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ แสดงให้เห็นว่า BDNF ยับยั้งการตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดจาก microglia ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแบบจำลองในหนูที่ได้รับบาดเจ็บที่สมองและเซลล์ microglia ที่ได้รับกระตุ้นให้

เกิดการอักเสบโดย LPS ในหลอดทดลอง<sup>43</sup> โดยมีการแสดงให้เห็นว่า exogenous BDNF เพียงอย่างเดียวสามารถกำหนดการเพิ่มขึ้น anti-inflammatory microglial markers ที่แตกต่างกันได้ เช่น CD206, Arg-1, Ym1/2 และ IL-10 โดยมีการลดลงของ pro-inflammatory markers จำพวก IL-1 $\beta$ , CD32, TNF $\alpha$  และ iNOS นอกจากนี้ BDNF ยังสามารถกระตุ้นให้เกิดการ upregulation ของ TrkB ด้วยการเพิ่มขึ้นของ STAT3 และการลดลง NF $\kappa$ B<sup>43</sup>

BDNF จัดเป็น neurotrophin ตัวหนึ่งที่สำคัญในกระบวนการเกี่ยวกับความเจ็บปวดในการต้านการอักเสบ<sup>13,44</sup> จากรายงานการศึกษาท่านมา พบว่า การรักษาด้วย exogenous BDNF ใน neuropathic pain model สามารถลดพฤติกรรมที่สัมพันธ์จากอาการปวดได้<sup>14</sup> มีการแสดงให้เห็นว่าการ overexpression ของ BDNF ซึ่งเป็นสื่อกลางช่วยบรรเทาอาการปวดเรื้อรังในภาวะ neuropathic pain หลังจากได้รับบาดเจ็บจากเส้นประสาทในไซสันหลังของสัตว์ทดลอง<sup>45</sup> ยิ่งไปกว่านั้นใน neuropathic pain model พบว่าการให้ BDNF 1  $\mu$ g/h ช่วยให้อาการ mechanical allodynia ดีขึ้นในขณะที่ให้ BDNF ในปริมาณที่สูงขึ้น (20  $\mu$ g/h) ช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อความเจ็บปวด ซึ่งทำให้นักวิจัยตั้งสมมติฐานว่า บทบาทของ BDNF อาจจะมีทั้งแบบส่งเสริมและยับยั้งการนำสัญญาณความเจ็บปวดต่อการเกิด mechanosensitivity<sup>46</sup> การศึกษาอื่นๆ ยังชี้ให้เห็นถึงบทบาทสำคัญของ BDNF ทำงานเสมือน Morphine ที่ยับยั้งความเจ็บปวด ในการส่ง

สัญญาณ parabrachio-amygdala<sup>47</sup> อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสังเกตว่า BDNF ทำหน้าที่หลายอย่างในเนื้อเยื่อหลายชนิดซึ่งทำให้เกิดอาการปวดประเภทต่างๆ เช่น ปวดอวัยวะภายใน ปวดกระดูก และปวดกล้ามเนื้อ ในกรณีของอาการปวดอวัยวะภายใน BDNF ออกฤทธิ์ภายใต้การทำงานของ NGF/TrkA pathway ส่วน BDNF/TrkB pathway จะถูกกระตุ้นภายหลังจากการ upstream ของ NGF/TrkA ไปแล้ว ซึ่งพบในแบบจำลองสัตว์ทดลองของ irritable bowel syndrome (IBS)<sup>48</sup> และในผู้ป่วย IBS และโรคลำไส้อักเสบ<sup>4</sup> การกระตุ้นตัวรับ NMDA ในลำไส้ใหญ่ก่อให้เกิดความไวต่อการส่งสัญญาณ และยังเชื่อมโยงกับการปล่อย BDNF ที่เพิ่มขึ้นด้วยร่วมกับการกระตุ้น ERK pathway ผลที่ตามมาแสดงให้เห็นว่า NMDA antagonist สามารถยับยั้งหรือลดทอนความเจ็บปวดใน IBS ได้<sup>4</sup> นอกจากนี้ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ BDNF ในพลาสมากับการรับรู้ความเจ็บปวดในโรคข้อเสื่อมแสดงให้เห็นผ่านการเพิ่มขึ้นของ mRNA และโปรตีนของ TrkB<sup>3</sup> มากกว่านั้นยังพบความสัมพันธ์เชิงบวกอีกอย่างระหว่าง BDNF/TrkB กับ pro-inflammatory chemokine Fractalkine ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมซึ่งบ่งชี้ถึงบทบาทของ pro-nociceptive BDNF ในโรคนี้อีกด้วย<sup>3</sup> สุดท้ายในกรณีของกระดูกหักพบว่า BDNF และ TrkB จะ express ในเนื้อเยื่อที่เสียหายในช่วงเริ่มต้นของการอักเสบและช่วงการสร้างกระดูกใหม่<sup>49</sup>

กล่าวโดยสรุป พบว่า BDNF จัดเป็นหนึ่งใน neuromodulator ที่เกี่ยวข้องกับอาการเจ็บปวดที่

สำคัญและน่าสนใจในปัจจุบัน นอกจากจะหลังจากปลายประสาทแล้ว ยังพบว่า BDNF สามารถถูกกระตุ้นให้หลั่งผ่านมาโครฟาจและไมโครเกลียอีกด้วย ซึ่งมีบทบาททั้งการนำสัญญาณความเจ็บปวดและกระตุ้นสัญญาณความเจ็บปวดขึ้นอยู่ กับประเภทของการเกิดความเจ็บปวดและระยะที่ BDNF เข้าไปมีบทบาท โดยการตอบสนองจะแตกต่างกันออกไปในแต่ละเนื้อเยื่อที่แตกต่างกัน ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้เกิดความชัดเจนและนำไปปรับใช้ในผู้ที่มีการปวดจากภาวะต่างๆ ในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol* 2008;85:297-317.
2. Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol Neurobiol* 2019;56:1137-66.
3. Malfait AM, Miller RE, Block JA. Targeting neurotrophic factors: novel approaches to musculoskeletal pain. *Pharmacol Ther* 2020;211 Article 107553.
4. Lopez-Perez AE, Nurgali K, Abalo R. Painful neurotrophins and their role in visceral pain. *Behav Pharmacol* 2018; 29:120-39.
5. Merighi A. The histology, physiology, neurochemistry and circuitry of the substantia gelatinosa Rolandi (lamina

- II) in mammalian spinal cord. *Prog Neurobiol* 2018;169:91-134.
6. Salio C. and Ferrini F. BDNF and GDNF expression in discrete populations of nociceptors. *Ann Anat* 2016;207:55-61.
  7. Lever IJ, Bradbury EJ, Cunningham JR, Adelson DW, Jones MG, McMahon SB, et al. Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. *J Neurosci* 2001;21:4469-77.
  8. Malcangio M. Spinal mechanisms of neuropathic pain: is there a P2X4-BDNF controversy? *Neurobiol Pain* 2017; 1:1-5.
  9. Grau JW, Huang YJ, Turtle JD, et al. When pain hurts: nociceptive stimulation induces a state of maladaptive plasticity and impairs recovery after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2017;34:1873-90.
  10. Yue L, Ma LY, Cui S, Liu FY, Yi M, Wan Y. Brain-derived neurotrophic factor in the infralimbic cortex alleviates inflammatory pain. *Neurosci Lett* 2017;655:7-13.
  11. Price TJ. and Inyang KE. Commonalities between pain and memory mechanisms and their meaning for understanding chronic pain. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;131:409-34.
  12. Nijs J, Meeus M, Versijpt J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets* 2015;19:565-76.
  13. Pezet S. and McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:507-38.
  14. Obata K, Noguchi K. MAPK activation in nociceptive neurons and pain hypersensitivity. *Life Sci* 2004;74:2643-53.
  15. Xu X, Fu S, Shi X, Liu R. Microglial BDNF, PI3K, and p-ERK in the spinal cord are suppressed by pulsed radiofrequency on dorsal root ganglion to ease SNI-induced neuropathic pain in rats. *Pain Res Manag* 2019; Article 5948686.
  16. Lin YT, Ro LS, Wang HL, Chen JC. Up-regulation of dorsal root ganglia BDNF and trkB receptor in inflammatory pain: an in vivo and in vitro study. *J Neuroinflammation* 2011;8:126.
  17. Zhang HH, Zhang XQ, Xue QS, et al. The BDNF/TrkB signaling pathway is involved in heat hyperalgesia mediated by Cdk5 in rats. *PLoS One* 2014b;9:e85536.

18. Zhang W, Liu LY, Xu TL. Reduced potassium-chloride co-transporter expression in spinal cord dorsal horn neurons contributes to inflammatory pain hypersensitivity in rats. *Neuroscience* 2008;152:502-10.
19. Ferrini F, De Koninck Y. Microglia control neuronal network excitability via BDNF signaling. *Neural Plast* 2013; Article 429815.
20. Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, De Koninck P, De Koninck Y. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 2003;424:938-42.
21. Ren K. and Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol* 2007;35: 224-35.
22. Rivera C, Li H, Thomas J, et al. BDNF-induced TrkB activation down-regulates the K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter KCC2 and impairs neuronal Cl<sup>-</sup> extrusion. *J Cell Biol* 2002;159:747-52.
23. Rivera C, Voipio J, Thomas Crusells J, et al. Mechanism of activity-dependent downregulation of the neuron-specific K-Cl cotransporter KCC2. *J Neurosci* 2004;24:4683-91.
24. Khan N, Smith MT. Neurotrophins and neuropathic pain: role in pathobiology *Molecules* 2015;20:10657-88.
25. Wake H, Watanabe M, Moorhouse AJ, et al. Early changes in KCC2 phosphorylation in response to neuronal stress result in functional downregulation. *J Neurosci* 2007;27:1642-50.
26. Zhang Y, Chen K, Sloan SA, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J Neurosci* 2014;34:11929
27. Melemedjian OK, Tillu DV, Asiedu MN, et al. BDNF regulates atypical PKC at spinal synapses to initiate and maintain a centralized chronic pain state. *Mol Pain* 2013;9:12.
28. Chen W, Walwyn W, Ennes HS, Kim H, McRoberts JA, Marvizon JC. BDNF released during neuropathic pain potentiates NMDA receptors in primary afferent terminals. *Eur J Neurosci* 2014;39:1439-54.
29. Zhang Y, Ji F, Wang G, He D, Yang L, Zhang M. BDNF activates mTOR to upregulate NR2B expression in the rostral anterior cingulate cortex required for inflammatory pain-related aversion in rats. *Neurochem Res* 2018; 43:681-91.

30. Groth R. and Aanonsen L. Spinal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) produces hyperalgesia in normal mice while antisense directed against either BDNF or trkB, prevent inflammation-induced hyperalgesia. *Pain* 2002;100:171-81.
31. Cao T, Matyas JJ, Renn CL, Faden AI, Dorsey SG, Wu J. Function and mechanisms of truncated BDNF receptor TrkB.T1 in neuropathic pain. *Cells* 2020;9:1194.
32. Malcangio M. Role of the immune system in neuropathic pain. *Scand J Pain* 2019;20:33-7.
33. Obata K. and Noguchi K. BDNF in sensory neurons and chronic pain. *Neurosci Res* 2006;55:1-10.
34. Ding H, Chen J, Su M, et al. BDNF promotes activation of astrocytes and microglia contributing to neuroinflammation and mechanical allodynia in cyclophosphamide-induced cystitis. *J Neuroinflammation* 2020;17:19.
35. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005;438:1017-21.
36. Lalisse S, Hua J, Lenoir M, Linck N, Rassendren F, Ulmann L. Sensory neuronal P2RX4 receptors controls BDNF signaling in inflammatory pain *Sci Rep* 2018;8:964.
37. Trang T, Beggs S, Salter MW. Brain-derived neurotrophic factor from microglia: a molecular substrate for neuropathic pain. *Neuron Glia Biol* 2011;7:99-108.
38. Ferrini F, De Koninck Y. Microglia control neuronal network excitability via BDNF signaling. *Neural Plast* 2013; 1-11.
39. Smith PA. BDNF: no gain without pain? *Neuroscience* 2014;283:107-23.
40. Tsuda M, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. P2X4 receptors and neuropathic pain. *Front Cell Neurosci* 2013;7:191.
41. Boyce VS, Mendell LM. Neurotrophins and spinal circuit function. *Front Neural Circ* 2014;8:59.
42. Wen YR, Tan PH, Cheng JK, Liu YC, Ji RR. Microglia: a promising target for treating neuropathic and postoperative pain, and morphine tolerance. *J Formos Med Assoc* 2011;110:487-94.

43. Yin R, Zhao S, Qiu C. Brain-derived neurotrophic factor fused with a collagen-binding domain inhibits neuroinflammation and promotes neurological recovery of traumatic brain injury mice via TrkB signaling. *J. Pharm. Pharmacol* 2020;72:539-50.
44. Cirulli F, Berry A, Alleva E. Intracerebroventricular administration of brain-derived neurotrophic factor in adult rats affects analgesia and spontaneous behaviour but not memory retention in a Morris Water Maze task. *Neurosci Lett* 2000;287:207-10.
45. Eaton MJ, Blits B, Ruitenbergh MJ, Verhaagen J, Oudega M. Amelioration of chronic neuropathic pain after partial nerve injury by adeno-associated viral (AAV) vector-mediated over-expression of BDNF in the rat spinal cord. *Gene Ther* 2002;9:1387-95.
46. Miki K, Fukuoka T, Tokunaga A, Kondo E, Dai Y, Noguchi K. Differential effect of brain-derived neurotrophic factor on high-threshold mechanosensitivity in a rat neuropathic pain model. *Neurosci Lett* 2000;278:85-8.
47. Sarhan M, Pawlowski SA, Barthas F, et al. BDNF parabrachio-amygdaloid pathway in morphine-induced analgesia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1649-60.
48. Coelho A, Oliveira R, Antunes-Lopes T, Cruz CD. Partners in Crime: NGF and BDNF in visceral dysfunction. *Curr. Neuropharmacol.* 2019;17:1021-38.
49. Sun S, Diggins NH, Gunderson ZJ, Fehrenbacher JC, White FA, Kacena MA. No pain, no gain? The effects of pain-promoting neuropeptides and neurotrophins on fracture healing. *Bone.* 2020; 131: Article 115109.
50. Cappolia Natali, Tabolacci E, Acetod P, Dello RC. The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception. *Journal of Neuroimmunology* 2020;349:1-11.

# ปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดง ของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง

รุ่งฤดี ตรีลวงษ์<sup>1</sup>, นิเชกัตติ พุฒนิคมิน<sup>2</sup>, นนทพล ปิยวัฒน์เมธา<sup>3</sup>

<sup>1</sup>นักศึกษาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาการพยาบาลผู้ใหญ่ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สาขาการพยาบาลผู้ใหญ่ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>3</sup>อาจารย์แพทย์ สาขาโรคระบบประสาทและสมอง ภาควิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
ผู้รับผิดชอบบทความ: พศ.ดร.นิเชกัตติ พุฒนิคมิน สาขาการพยาบาลผู้ใหญ่ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง  
จ.ขอนแก่น 40002

E-mail: thiithi@kku.ac.th

## บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบไปข้างหน้า (observational cohort study) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง (increased intracranial pressure: IICP) ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง เก็บรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยโรคเนื้องอกสมองที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ระหว่างเดือน เมษายน พ.ศ. 2563 ถึง เดือนกันยายน พ.ศ. 2563 จำนวน 112 ราย คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คุณสมบัติจนถึงระยะเวลาที่กำหนด เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วย 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลสุขภาพ ส่วนที่

2 แบบบันทึกปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง และส่วนที่ 3 แบบบันทึกอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ตรวจสอบความตรงตามเนื้อหาของแบบบันทึกปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองโดยผู้เชี่ยวชาญจำนวน 5 ท่าน ได้ค่าดัชนีความตรงตามเนื้อหาเท่ากับ 0.89 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงบรรยายและ multiple logistic regression analysis

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างมีอายุระหว่าง 20-77 ปี อายุเฉลี่ย 49.20 ปี (SD =12.25) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 76.79 ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 75.89 คะแนน Glasgow Coma

รับต้นฉบับ 9 เมษายน 2564, ปรับปรุงต้นฉบับ 26 มิถุนายน 2564, ตอปรับต้นฉบับตีพิมพ์ 17 กรกฎาคม 2564

Score แรกรับอยู่ในช่วง 14-15 คะแนน พบอัตราการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ร้อยละ 18.75 ในกลุ่มนี้ผลการตรวจ CT scan พบว่ามีความผิดปกติร้อยละ 100 โดยพบว่ามีเลือดออกในสมองร้อยละ 52.38 สมองบวมร้อยละ 28.58 น้ำคั่งในโพรงสมองร้อยละ 9.52 และพบทั้งเลือดออกในสมอง สมองบวมและน้ำคั่งในโพรงสมอง ร้อยละ 9.52 อาการที่เกิดคือ ระดับความรู้สึกตัวลดลง ร้อยละ 57.14 รองลงมาคือ อาการชักเกร็ง/กระตุก ร้อยละ 4.77 อาการคลื่นไส้/อาเจียน ร้อยละ 4.77 และอาการที่เกิดร่วมกันคือ ระดับความรู้สึกตัวลดลงร่วมกับชักเกร็ง/กระตุก ร้อยละ 23.80 อาการปวดศีรษะร่วมกับคลื่นไส้/อาเจียน ร้อยละ 9.52 และพบว่าปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง คือ อุณหภูมิกายสูง ( $OR_{Adj} = 148.4$ ; 95%CI = 14.45-1525.70;  $p=0.001$ ) และภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง ( $OR_{Adj} = 10.25$ ; 95%CI = 1.83-57.48;  $p=0.008$ )

## บทนำ

โรคเนื้องอกสมองเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก ถือเป็นโรคทางระบบประสาทและสมองที่ทำให้เกิดความบกพร่องทั้งทางด้านร่างกายและทางด้านจิตใจ<sup>1</sup> พบได้ในทุกช่วงวัย ส่วนใหญ่จะพบในผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก<sup>2</sup> ในสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี 2011-2015 มีอุบัติการณ์การเกิดโรคเนื้องอกสมองจำนวน 392,982 ราย หรือประมาณ 23.03 ต่อแสนประชากร อัตราการตายเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ จากสถิติของกองยุทธศาสตร์และแผนงานสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ปี 2560

พยาบาลสามารถนำข้อมูลปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองไปวางแผนดูแลผู้ป่วย โดยการประเมินอุณหภูมิร่างกายอย่างเหมาะสมและดูแลให้ยาลดไข้ ดูแลการได้รับออกซิเจนอย่างเพียงพอ ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจควรดูแลเครื่องและระบบทางเดินหายใจอย่างใกล้ชิด และประเมินอาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงอย่างใกล้ชิด เพื่อให้การดูแลรักษาทันเวลาที่ ควรมีการพัฒนาแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP และพัฒนาแนวปฏิบัติทางคลินิกในการดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองเพื่อป้องกันการเกิดภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง

**คำสำคัญ :** อาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง, เนื้องอกสมอง, ปัจจัยทำนาย

พบเนื้องอกสมองชนิดร้ายแรงของระบบประสาทส่วนกลางมีอัตราการตายตั้งแต่ปี 2558 จำนวน 2,191 ราย อัตราตาย 3.4 ต่อแสนประชากร ปี 2559 จำนวน 1,945 ราย อัตราตาย 3.0 ต่อแสนประชากร และปี 2560 จำนวน 1,218 ราย อัตราตาย 1.9 ต่อแสนประชากร การรักษาโรคเนื้องอกสมองพบว่าการผ่าตัดยังคงเป็นวิธีการรักษาหลัก<sup>3,4</sup> พบแนวโน้มผู้ป่วยโรคเนื้องอกสมองที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดมีจำนวนเพิ่มขึ้น<sup>5</sup> ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองที่พบบ่อย คือ ภาวะสมองบวม (brain swelling) ภาวะเลือดออกภายในสมอง (hemor-



rhage) และภาวะ ICP (increase intracranial pressure: ICP)<sup>3,6,7</sup> เมื่อมี ICP มักส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย อาจต้องได้รับการผ่าตัดซ้ำ ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยพิการ ทูพพลภาพ หรือเสียชีวิต<sup>8,9</sup>

ภาวะ ICP มีโอกาสเกิดได้มากกว่าร้อยละ 70 ในผู้ที่มีพยาธิสภาพที่สมอง ผู้ป่วยผ่าตัดสมองหรือได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ<sup>8,10</sup> เป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายมากในระยะ 24-72 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด<sup>7,11,12</sup> มีโอกาสเกิดได้สูงสุดภายใน 6 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด<sup>8,9</sup> หากมีค่าความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงมากกว่า 20 mmHg. จะพบอัตราการเสียชีวิตอยู่ระหว่างร้อยละ 17-47 และถ้าความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงมากกว่า 40 mmHg. จะทำให้มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น<sup>13</sup> ถึงร้อยละ 56<sup>14</sup> โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาพบว่า มีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 69-95<sup>15</sup> และพบว่า ภายหลังจากการรักษาภาวะ ICP ยังส่งผลกระทบต่อระยะเวลาการนอนที่เพิ่มขึ้น และส่งผลให้ค่าใช้จ่ายสูงขึ้น<sup>16,17</sup> ทำให้เกิดการสูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษา 518 พันล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี<sup>18</sup> ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตอย่างรุนแรงหลงเหลือร้อยละ 10-20 และอยู่ในสภาพไม่รู้สึกรู้สึกตัว ประมาณร้อยละ 1-3 เป็นเวลานานมากกว่า 6 เดือน<sup>9,19</sup> การดูแลรักษาภาวะ ICP คือ การแก้ไขสาเหตุที่ก่อให้เกิดภาวะ ICP เช่น ผ่าตัดเอาก้อนเลือดออก ในกรณีที่มีเลือดออกภายหลังการผ่าตัด การระบายน้ำหล่อสมองไขสันหลังออก ในกรณีที่มีภาวะ hydrocephalus การให้ยาลดสมองบวม เป็นต้น<sup>20</sup> ทั้งนี้สิ่งที่สำคัญที่สุดคือ การประเมินและการวินิจฉัยภาวะ ICP ได้อย่างรวดเร็วและถูกต้อง เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมและทันเวลาที่ และ

ป้องกันภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่อาจจะเกิดขึ้น<sup>8,21</sup> พยาบาลจึงมีบทบาทสำคัญในการให้การดูแลติดตาม เฝ้าระวัง และประเมินการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทที่บ่งชี้ถึงภาวะ ICP ดังนั้น พยาบาลควรมีความรู้ความเข้าใจ และสามารถประเมินอาการและอาการแสดงของภาวะ ICP ได้ รวมถึงทราบปัจจัยที่มีผลต่ออาการและอาการแสดงของภาวะ ICP

การประเมินอาการและเฝ้าระวัง ติดตามค่าความดันในกะโหลกศีรษะในต่างประเทศนิยมใช้เครื่องติดตามค่าความดันในกะโหลกศีรษะแบบต่อเนื่อง (continuous intracranial pressure monitoring) เป็นเครื่องมือที่ได้มาตรฐานและให้ผลแม่นยำที่สุด แต่ในไทยยังไม่แพร่หลาย เพราะมีข้อจำกัดหลายอย่าง และใช้แค่เพียงช่วงสั้นๆ เนื่องจากมีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อและเลือดออกได้ง่าย<sup>9,22,23</sup> ประเทศไทยพบเพียงการใช้แบบประเมิน Modified Early Warning Sign of Increase Intracranial Pressure (MEWS of ICP) ซึ่งพัฒนามาจากการบูรณาการดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดสมองของโรงพยาบาลศิริราช ที่นำมาประเมินภาวะ ICP แต่เครื่องมือดังกล่าวใช้จำกัดเฉพาะในหอผู้ป่วยหนักประสาทศัลยศาสตร์ภายในโรงพยาบาลศิริราชเท่านั้น ประกอบกับเครื่องมือยังไม่ได้ผ่านการตรวจสอบคุณภาพ จึงยังไม่ได้ถูกนำไปใช้อย่างแพร่หลาย

จากการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ ICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองยังมีอยู่ค่อนข้างจำกัด ผู้วิจัยจึงได้ขยายกรอบการทบทวนในผู้ป่วยบาดเจ็บ

สมองและผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง พบว่ามีปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง ได้แก่ ปัจจัยด้านพยาธิสภาพและปัจจัยด้านการดูแลรักษา โดยปัจจัยด้านพยาธิสภาพประกอบด้วย 1) อุณหภูมิภายในสูง<sup>24</sup> 2) ภาวะพร่องออกซิเจน<sup>1,19</sup> 3) ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง<sup>25,26</sup> 4) ภาวะชัก<sup>27</sup> 5) ความปวด<sup>26,28</sup> 6) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง<sup>29</sup> 7) ภาวะไม่สมดุลของโซเดียม<sup>27,30-32</sup> 8) คะแนน GSC หลังผ่าตัด<sup>33</sup> 9) ตำแหน่งก้อนเนื้องอก<sup>27</sup> 10) ขนาดก้อนเนื้องอก<sup>9,34</sup> 11) ค่า MAP > 150 mmHg.<sup>35,36</sup> 12) การมีเลือดออกหลังผ่าตัด<sup>16,17,33</sup> 13) ภาวะสมองบวม<sup>34,37</sup> และปัจจัยด้านการดูแลรักษา ประกอบด้วย 1) การดูดเสมหะ<sup>1,8</sup> 2) การจัดท่า<sup>1,12,27,32</sup> 3) การผูกยึด<sup>38</sup> 4) การตั้งค่าเครื่องช่วยหายใจที่มีความดันบวกในช่วงสิ้นสุดการหายใจ (positive end expiratory pressure: PEEP) มากกว่า 10 เซนติเมตรน้ำ<sup>26,32</sup> 5) การสะอึก/การไอ<sup>12,38,39</sup> และ 6) การใส่สายระบาย Uno drain/Redivac drain/External ventricular drain (EVD)<sup>8</sup> จากข้อมูลดังกล่าว ถึงแม้ว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP จะค่อนข้างชัดเจนในผู้ป่วยบาดเจ็บสมอง แต่ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองยังไม่ชัดเจน ทั้งนี้ปัจจัยที่มีผลต่ออาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยผ่าตัดเนื้องอกสมองมีความแตกต่างจากผู้ป่วยบาดเจ็บสมอง ทั้งในแง่อุบัติการณ์การเกิดภาวะ IICP พยาธิสรีรวิทยาของ ความรุนแรงของการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นกับสมอง สมองบาดเจ็บหลายตำแหน่ง การมีเลือดออก รวมถึงภาวะไข้และชนิดของการผ่าตัด นอกจากนี้ใน

ประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาหรืองานวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP พบเพียงการทบทวนวรรณกรรมจากหลักฐานเชิงประจักษ์เท่านั้น<sup>8,23,25</sup> ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะช่วยให้พยาบาลสามารถประเมินปัจจัยดังกล่าว และสามารถวางแผนการดูแลได้อย่างเหมาะสม โดยคำนึงถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และนำไปสู่การพัฒนาแนวปฏิบัติทางการพยาบาล เพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะ IICP ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ลดภาวะแทรกซ้อน ความรุนแรงของโรค ความพิการและการเสียชีวิตลงได้ นอกจากนี้ข้อมูลจากการศึกษาปัจจัยอาจนำไปสู่การพัฒนาแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ IICP ซึ่งมีความสำคัญต่อคุณภาพการดูแลรักษาผู้ป่วย

## วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง

## วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกต (observational cohort study) เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง กลุ่มประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองทั้งชนิดปลุมนุญและหุติยญุมิ ที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยใน แผนก

ศัลยกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์โดยผู้ป่วยและญาติยินดีเข้าร่วมการวิจัย เก็บรวบรวมข้อมูลระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2563 ถึง เดือนกันยายน พ.ศ. 2563 กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตรการคำนวณสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล logistic regression กำหนดระดับนัยสำคัญ ( $\alpha$ ) เท่ากับ 0.05 ค่าอำนาจการทดสอบ 0.8 ได้กลุ่มตัวอย่าง จำนวน 112 ราย คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คุณสมบัติจนถึงระยะเวลาที่กำหนดไว้ (consecutive sampling) เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วย 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลสุขภาพ ส่วนที่ 2 แบบบันทึกปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง และส่วนที่ 3 แบบบันทึกอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ทดสอบความตรงตามเนื้อหาของเครื่องมือโดยผู้เชี่ยวชาญ จำนวน 5 ท่าน คำนวณค่า CVI ได้เท่ากับ 0.89 ดำเนินการเก็บข้อมูลตามแบบฟอร์มของเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยโดยผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองแต่ละรายจะได้รับการศึกษา ติดตาม และประเมินอาการทุกวันๆ ละ 1 ครั้ง จนครบระยะเวลา 72 ชั่วโมง ติดตามและประเมินอาการผู้ป่วยโดยการสังเกตการณ์จดข้อมูลจากแบบบันทึกทางพยาบาลและจากเอกสารหรือแฟ้มประวัติผู้ป่วย โดยในวันแรกหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด จะติดตามและประเมินอาการภายใน 6 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด ส่วนวันที่ 2 และ 3 จะติดตามและประเมินอาการในช่วงเวลา 13.00 น.- 15.00 น. เนื่องจากเป็นช่วงระยะเวลาที่มีการปฏิบัติกิจกรรมทางการแพทย์กับผู้ป่วย ทำให้สามารถสังเกตการปฏิบัติกิจกรรมการ

พยาบาลได้ ประกอบกับการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าภาวะ IICP เกิดได้ภายใน 24-72 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด และมีโอกาสเกิดได้สูงสุดภายใน 6 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป STATA version 14 ใช้สถิติเชิงบรรยาย (descriptive statistics) ในการวิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลสุขภาพ และใช้สถิติ multiple logistic regression analysis ในการวิเคราะห์ปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง การวิจัยในครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ HE631058 เมื่อวันที่ 11 มีนาคม พ.ศ. 2563

## ผลการศึกษา

1. ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลสุขภาพของกลุ่มตัวอย่างพบว่า กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 112 ราย เป็นผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง มีอายุระหว่าง 20-77 ปี อายุเฉลี่ย 49.20 ปี (SD =12.25) เป็นเพศชาย ร้อยละ 23.21 เพศหญิง ร้อยละ 76.79 ส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 75.89 พบมีโรคประจำตัวเป็น โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 16.07 และรองลงมาคือ โรคเบาหวาน ร้อยละ 8.04 มีประวัติได้รับการผ่าตัดสมอง ร้อยละ 1.79 ระดับความรู้สึกตัวแรกรับส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 14-15 คะแนน ระดับความรู้สึกตัวเฉลี่ย 14.99 คะแนน (SD =0.09) มีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตอยู่ระหว่าง 76-109 มิลลิเมตรปรอท ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตเฉลี่ย 94.45 มิลลิเมตรปรอท (SD =7.76)

มีค่าอุณหภูมิร่างกายอยู่ระหว่าง 36.0-37.3 องศาเซลเซียส ค่าอุณหภูมิร่างกายเฉลี่ย 36.68 องศาเซลเซียส (SD=0.33) หลังผ่าตัดได้รับการใส่เครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 85.71 ได้รับ O<sub>2</sub> mask with bag ร้อยละ 14.29 ส่วนใหญ่ได้รับการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกทั้งหมด ร้อยละ 84.82 ผ่าตัดเอาเนื้องอกออกบางส่วน ร้อยละ 12.50 และผ่าตัดส่งชิ้นเนื้องอกตรวจ ร้อยละ 2.68 ราย รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

2. ข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองพบว่า กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ไม่เกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ร้อยละ 81.25 และพบการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ร้อยละ 18.75 อาการที่เกิดส่วนใหญ่คือ ระดับความรู้สึกตัวลดลง ร้อยละ 80.95 รองลงมาคือ อาการชักเกร็ง/กระตุก ร้อยละ 28.57 อาการคลื่นไส้/อาเจียน ร้อยละ 14.29 และอาการปวดศีรษะ ร้อยละ 9.52 รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

3. ปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง วิเคราะห์ปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง ด้วยการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) หาค่า OR crude, 95% CI โดยกำหนดค่า P < 0.05 เพื่อคัดเลือกตัวแปรที่มีค่า P<0.20 เข้าวิเคราะห์ multivariate analysis ผลการวิเคราะห์พบว่า มีตัวแปรที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 5 ตัวแปร คือ อุณหภูมิร่างกายสูง (OR<sub>Crude</sub> =110; 95%CI =13.64-887.15; p-value <0.001), ภาวะ

คาร์บอนไดออกไซด์ค้าง (OR<sub>Crude</sub> =5.57; 95%CI =1.94-16.01; p-value =0.001), ขนาดก้อนเนื้องอก (OR<sub>Crude</sub> =1.19; 95%CI =0.92-1.55; p-value =0.191), การดูดเสมหะ (OR<sub>Crude</sub> =4.27; 95%CI =0.53-34.14; p-value =0.172) และการผูกยึด (OR<sub>Crude</sub> =2.67; 95%CI =0.73-9.79; p-value =0.139) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 2 จากนั้นนำตัวแปรที่ได้จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวมาวิเคราะห์ตัวแปรพหุ โดยใช้สถิติ multiple logistic regression วิธี backward elimination ประเมินสารรูปสนิทธิ (Goodness-of-Fit Measures) โดย Hosmer-Lemeshow statistics = 0.8601 สะท้อนว่าโมเดลนี้สามารถทำนายได้ ร้อยละ 86.01 หรืออยู่ในระดับดี ซึ่งบ่งบอกว่าโมเดลมีความเหมาะสมกับข้อมูล พบว่า ปัจจัยที่ทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP คือ อุณหภูมิร่างกายสูง (OR<sub>Adj</sub> =148.48, 95%CI =14.45-1525.70, p-value <0.001) และภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ค้าง (OR<sub>Adj</sub> =10.25, 95%CI =1.83-57.48, p-value =0.008) ดังแสดงในตารางที่ 3

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา เกิดอาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงจำนวน 21 ราย ผลการตรวจ CT-brain พบว่า กลุ่มตัวอย่างบางรายพบเลือดออกในสมอง บางรายพบภาวะสมองบวม บางรายพบน้ำคั่งในโพรงสมอง และบางรายพบทั้งเลือดออกในสมอง สมองบวม และน้ำคั่งในโพรงสมอง หลังทราบผลทำ CT-brain แพทย์เจ้าของไข้พิจารณา ผ่าตัดซ้ำจำนวน 13 ราย และให้ยารักษาตามอาการ จำนวน 8 ราย

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

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
อายุ mean $\pm$ SD = 49.2 $\pm$ 12.25 median (min, max) = 50(20, 77)		
<b>เพศ</b>		
หญิง	86	76.79
ชาย	26	23.21
<b>โรคประจำตัว</b>		
ไม่มี	85	75.89
โรคความดันโลหิตสูง	18	16.07
โรคเบาหวาน	9	8.04
<b>ประวัติการชักก่อนผ่าตัด</b>		
ไม่มี	108	96.43
มี	4	3.57
<b>ประวัติการผ่าตัดสมอง</b>		
ไม่มี	110	98.21
มี	2	1.79
<b>ระดับ GCS แกรับ ต่ำสุด-สูงสุด = 14-15 คะแนน</b> mean $\pm$ SD	14.99 $\pm$ 0.09	
<b>Mean Arterial Pressure (MAP) ต่ำสุด-สูงสุด = 76-109 mmHg</b> , mean $\pm$ SD	94.45 $\pm$ 7.76	
<b>Body Temperature (BT) ต่ำสุด-สูงสุด = 36.0-37.3°C</b> , mean $\pm$ SD	36.68 $\pm$ 0.33	
<b>การได้รับออกซิเจนหลังผ่าตัด</b>		
Ventilator	96	85.71
O <sub>2</sub> mask with bag	16	14.29
<b>การใช้เครื่อง Hypothermia หลังผ่าตัด</b>		
ไม่ใช้	112	100
<b>ตำแหน่งก้อนเนื้อออก</b>		
Supratentorial region	80	71.43
Infratentorial region	32	28.57
<b>ชนิดการผ่าตัด</b>		
Craniotomy with tumor removal	112	100
<b>การผ่าตัดเปิดชั้น Dura</b>		
ใช่	112	100
<b>ลักษณะการผ่าตัด</b>		
Complete tumor removal	95	84.82
Partial tumor removal	14	12.5
Tumor biopsy	3	2.68
<b>เกิดอาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง (IICP)</b>		
ไม่เกิด	91	81.25
เกิด	21	18.75

**ตารางที่ 1** ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลสุขภาพ (n=112) (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
<b>การจัดการดูแลรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP (21 ราย)</b>		
ผ่าตัดซ้ำ	13	61.90
ให้ยารักษาตามอาการ	8	38.10
<b>อาการที่เกิด (ระบุได้มากกว่า 1 อาการ)</b>		
ระดับความรู้สึกตัวลดลง	12	57.14
ชักเกร็ง/กระตุก	1	4.77
คลื่นไส้/อาเจียน	1	4.77
ระดับความรู้สึกตัวลดลงร่วมกับชักเกร็ง/กระตุก	5	23.80
ปวดศีรษะร่วมกับคลื่นไส้/อาเจียน	2	9.52

**ตารางที่ 2** ปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate logistic regression) (n=112)

ปัจจัย	มีอาการและอาการแสดงของ IICP จำนวน (ร้อยละ)	ไม่มีอาการและอาการแสดงของ IICP จำนวน (ร้อยละ)	OR <sub>Crude</sub>	95%CI	p-value
<b>อุณหภูมิร่างกายสูง (°C)</b>					
≤ 37.5	1(4.76)	77(84.62)	1		
> 37.5	20(95.24)	14(15.38)	110	13.64 - 887.15	< 0.001
<b>Oxygen sat (%) (จากปลายนิ้ว)</b>					
≥ 95	21(100)	91(100)			
< 95	0	0	-	-	-
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg) (จาก ABG)</b>					
≤35	7(35)	57(75)	1		
>35	13(65)	19(25)	5.57	1.94 - 16.01	0.001
<b>อาการชัก</b>					
ไม่ชัก	15(71.43)	91(100)			
ชัก	6(28.57)	0(0)	-	-	-
<b>คะแนนความปวด</b>					
≤4	0(0)	26(28.57)	1		
>4	21(100)	65(71.43)	-	-	-
<b>ค่า DTX (mg%)</b>					
≤180	18(85.71)	84(92.31)	1		
<b>Sodium (mmol/mEq)</b>					
≥ 125	21(100)	91(100)			
< 125	0	0	-	-	-
<b>GCS หลังผ่าตัด (คะแนน)</b>					
≥ 13 หรือ 8T	20(95.24)	89(97.8)	1		
< 13 หรือ 8T	1(4.76)	2(2.2)	2.23	0.19 - 25.76	0.522

**ตารางที่ 2** ปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate logistic regression) (n=112) (ต่อ)

ปัจจัย	มีอาการและอาการแสดง ของ IICP จำนวน (ร้อยละ)	ไม่มีอาการและอาการ แสดงของ IICP จำนวน (ร้อยละ)	OR <sub>Crude</sub>	95%CI	p-value
<b>ตำแหน่งก้อน</b>					
Infratentorial	5(23.81)	27(29.67)	1		
Supratentorial	16(76.19)	64(70.33)	1.35	0.45-4.06	0.593
<b>ขนาดก้อน (cm)</b>					
เพิ่มขึ้นทุก 1 cm	21	91	1.19	0.92-1.55	0.191
<b>ค่า MAP หลังผ่าตัด</b>					
≤ 150	21(100)	91(100)			
> 150	0	0	-	-	-
<b>ผล CT หลังผ่าตัดพบมีเลือดออก</b>					
ไม่มี	2(9.52)	0			
มี	19(90.48)	0	-	-	-
<b>ผล CT หลังผ่าตัดพบมีสมองบวม</b>					
ไม่มี	5(23.81)	0			
มี	16(76.19)	0	-	-	-
<b>การดูดเสมหะ</b>					
ไม่มี	1(4.76)	16(17.58)	1		
มี	20(95.24)	75(82.42)	4.27	0.53-34.14	0.172
<b>การจัดท่า (ศีรษะสูง)</b>					
ไม่จัด	0	0	-	-	-
จัด	21(100)	91(100)			
<b>การผูกยึด</b>					
ไม่ผูก	3(14.29)	28(30.77)	1		
ผูก	18(85.71)	63(69.23)	2.67	0.73 - 9.79	0.139
<b>ค่า PEEP ที่ตั้งไว้</b>					
≤ 10	20(100)	76(100)	-	-	-
> 10	0	0			
<b>การสะอึก/การไอ</b>					
ไม่มี	20(95.24)	86(94.51)	1		
มี	1(4.76)	5(5.49)	0.86	0.1 - 7.77	0.893
<b>การใส่สายระบาย</b>					
ไม่ใช้	0	0	-	-	-
ใช้	21(100)	91(100)			

**ตารางที่ 3** ปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรพหุ (multiple logistic regression) (n=112)

ปัจจัย	มีอาการและอาการแสดงของ IICP จำนวน (ร้อยละ)	OR	Adj OR	95%CI	p-value
<b>อุณหภูมิร่างกายสูง (°C)</b>					
≤37.5	1(4.76)	1			
>37.5	20(95.24)	110	148.48	14.45 - 1525.70	< 0.001
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>					
≤35	7(35)	1			
>35	13(65)	5.57	10.25	1.83 - 57.48	0.008

## อภิปรายผล

ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง มี 2 ตัวแปร คือ อุณหภูมิร่างกายสูง (OR<sub>Adj</sub> =148.48, 95%CI =14.45-1525.70, p-value <0.001) และภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง (OR<sub>Adj</sub> =10.25, 95%CI =1.83-57.48, p-value =0.008) โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. อุณหภูมิร่างกายสูงเป็นปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR<sub>Adj</sub> = 148.48, 95%CI =14.45-1525.70, p-value <0.001) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Nyholm, Howells, Lewèn, Hillered, & Enblad (2017) พบว่า อุณหภูมิร่างกายยิ่งสูงยิ่งทำให้เกิด IICP อุณหภูมิร่างกายที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าความดันในกะโหลกศีรษะ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.025) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Stretti et. al. (2014) พบว่า

อุณหภูมิของร่างกายมีผลต่อ hemodynamics สมอง เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น cerebral blood flow velocity (CBF-V) เพิ่มขึ้น ความดันในกะโหลกศีรษะก็สูงขึ้น และในทางกลับกันเมื่ออุณหภูมิลดลง CBF-V ลดลง ความดันในกะโหลกศีรษะก็จะลดลง เมื่อกลไกการชดเชยของสมองถูกใช้หมดไป แม้การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิเพียงเล็กน้อยก็สามารถส่งผลกระทบต่อค่าความดันในกะโหลกศีรษะได้อย่างมาก และการศึกษาของ Madden LK และคณะ พบว่าการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิร่างกายมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก 14.9 (SD 7.9) ถึง 22 (SD 10.4) mmHg (p <0.05) เมื่อใช้ลดลง ความดันในกะโหลกศีรษะมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก 17.5 (SD 8.62) ถึง 16 (SD 7.76) mmHg (p = 0.02)

2. ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง เป็นปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR<sub>Adj</sub> =10.25, 95%CI =1.83-57.48, p-value =0.008) ภาวะที่ร่างกายมี



คาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด ( $\text{PaCO}_2$ ) มากกว่า 35 มิลลิเมตรปรอท ส่งผลทำให้มีการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ทำให้ชีพจรเต้นเร็วขึ้น ความดันโลหิตสูงขึ้น หลอดเลือดสมองขยายตัว การไหลเวียนเลือดในสมองเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะเลือดดำคั่งในสมอง และ ICP<sup>25,26</sup> ค่า  $\text{PaCO}_2$  ควรอยู่ในช่วง 30-35 mmHg.<sup>36</sup>

ผู้วิจัยตั้งข้อสงสัยถึงแม้ค่า 95%CI ที่พบมีช่วงค่อนข้างกว้างซึ่งอาจบ่งบอกถึงปัญหาความแม่นยำในการทำนาย แต่ควรมีการดูแลเพื่อเฝ้าระวังและแก้ไขปัญหาย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ ICP

ส่วนการมีเลือดออกและภาวะสมองบวม หลังผ่าตัดจากผล CT/MRI scan จากการศึกษาพบว่า เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ ICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองอย่างไรไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในทางคลินิกถือว่ามีความสำคัญ (clinical significance) กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง จากข้อมูลการวิจัยครั้งนี้ พบผู้ที่เกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ ICP สูงถึง ร้อยละ 52.38 โดยมีระดับความรู้สึกตัวลดลง มีอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้/อาเจียน และชักเกร็งกระตุก จากการศึกษาของ Yu, Xiong, Qu, & Huang<sup>17</sup> และ Biersteker et al.<sup>16</sup> พบว่าการมีเลือดออกหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ ICP (OR=2.36; 95% CI=0.90-3.25;  $P<0.01$ ) และเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญซึ่งส่งผลที่ไม่ดี ทำให้ผู้ป่วยอาจต้องได้รับการผ่าตัดซ้ำ การมีเลือดออก

หลังผ่าตัดคือ สาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะ ICP และเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหลังผ่าตัดในเวลาอันสั้น หรือหากไม่ถึงแก่ชีวิตก็อาจทำให้เกิดการสูญเสียหน้าที่ของสมองได้<sup>33</sup> โดยทั่วไปจะเห็นการเปลี่ยนแปลงใน 24-48 ชั่วโมงแรก ส่วนภาวะสมองบวมหลังผ่าตัด จากข้อมูลการวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยที่ศึกษาเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ ICP สูงถึงร้อยละ 28.58 จากการศึกษาของ ประพันธ์ สมพร และคณะ<sup>35</sup> และ Iversen, Rasmussen, & Cold<sup>37</sup> พบว่า สมองบวมระดับเล็กน้อยทำให้ค่าความดันในกะโหลกศีรษะน้อยกว่า 7 mmHg สมองบวมระดับปานกลางทำให้ค่าความดันในกะโหลกศีรษะอยู่ในช่วง 7 ถึง 13 mmHg สมองบวมระดับมากแต่บวมไม่เด่นชัดทำให้ค่าความดันในกะโหลกศีรษะมากกว่า 13 mmHg และสมองบวมระดับรุนแรง บวมเด่นชัดทำให้ค่าความดันในกะโหลกศีรษะมากกว่า 24 mmHg ซึ่งสามารถสรุปได้ว่าภาวะสมองบวม ส่งผลทำให้ค่าความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มสูงขึ้น ภาวะเลือดออกหลังผ่าตัดและภาวะสมองบวมถือว่าเป็นอาการที่สำคัญทางคลินิกที่ต้องบริหารจัดการแก้ไขให้ทันท่วงทีเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ ICP และภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมา

### ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาสรุปได้ว่า อุณหภูมิกายสูงและภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง เป็นปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ ICP ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง และพบว่าการมีเลือดออกและภาวะสมองบวมหลังผ่าตัดจากผล

CT/MRI scan เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีความสำคัญทางคลินิก ผู้วิจัยใคร่ขอให้ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้ดังต่อไปนี้

1. ปัจจัยที่สามารถทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ที่สำคัญคือ อุณหภูมิกายมากกว่า 37.5 องศาเซลเซียส และภาวะคาร์บอนไดออกไซด์มากกว่า 35 มิลลิเมตรปรอท พยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองควรให้ความสำคัญในเรื่องการดูแลภาวะไข้ โดยการประเมินอุณหภูมิร่างกาย ควรประเมินเร็วกว่า 4 ชั่วโมง มีบางการศึกษาแนะนำควรประเมินอุณหภูมิร่างกายทุก 10 นาที โดยเฉพาะในช่วงหลังผ่าตัดทันที และดูแลให้ได้รับยาลดไข้ตามแผนการรักษา<sup>40</sup> ควรควบคุมอุณหภูมิของร่างกายน้อยกว่า 37.5 องศาเซลเซียส<sup>8,41</sup> ในการดูแลผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ พยาบาลควรดูแลเครื่องช่วยหายใจและระบบทางเดินหายใจเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับออกซิเจนอย่างเพียงพอและสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด และประเมินอาการทางระบบประสาท และที่สำคัญคือการรายงานแพทย์เมื่อพบค่าผิดปกติ เพื่อจะได้ให้การดูแลรักษา แก้ไขได้ทันที่

2. จากข้อมูลการศึกษาพบว่า ผล CT/MRI scan หลังผ่าตัดพบว่ามีเลือดออกและสมองบวมทำให้ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ค่อนข้างสูง ถึงแม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พยาบาลที่ดูแลควรเฝ้าระวังอาการทางระบบประสาทอย่างใกล้ชิดโดยประเมินระดับความรู้สึกตัวทันทีเมื่อผู้ป่วยฟื้นจากยาสลบ<sup>33</sup> และประเมิน

อาการทางระบบประสาททุก 1-2 ชั่วโมง โดยใช้แบบประเมิน Glasgow Coma Scale ประเมินการเคลื่อนไหวและกำลังของแขนขา และการประเมินขนาดและการตอบสนองต่อแสงของรูม่านตา โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าขนาดของรูม่านตาทั้งสองข้างไม่เท่ากัน มีขนาดแตกต่างกันเกิน 1 มิลลิเมตร หรือไม่มีปฏิกิริยาตอบสนองต่อแสง ซึ่งบ่งชี้ถึงการเริ่มมีภาวะ IICP<sup>8</sup> และพบว่าผู้ป่วยมี GCS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน ควรรายงานแพทย์ทันที<sup>1,9</sup>

3. จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่เกิดอาการและอาการแสดงของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง จำนวน 21 ราย ผลการตรวจ CT-brain พบว่าสอดคล้องกัน กล่าวคือ พบปัญหาเลือดออกในสมอง ภาวะสมองบวม น้ำคั่งในโพรงสมอง บางรายพบทั้งเลือดออกในสมอง สมองบวมและน้ำคั่งในโพรงสมอง จึงอาจพออนุมานได้ว่า อาการและอาการแสดงของ IICP ที่ประเมินได้เกี่ยวข้องกับความผิดปกติในสมองดังกล่าว และส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ IICP ตามมา ดังนั้น พยาบาลควรให้ความสำคัญกับการประเมินอาการและอาการแสดงของ IICP และรีบรายงานแพทย์เมื่อพบอาการที่ผิดปกติเพื่อให้การรักษาได้ทันที่

4. นำข้อมูลปัจจัยทำนายการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP ได้แก่ อุณหภูมิกายมากกว่า 37.5 องศาเซลเซียส และภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง มีค่ามากกว่า 35 มิลลิเมตรปรอท รวมถึงผล CT/MRI scan หลังผ่าตัดพบว่ามีเลือดออกและสมองบวม ไปใช้ในการพัฒนาแนว

ปฏิบัติทางคลินิก (clinical practice guideline) เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมอง เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ IICP

5. การทำวิจัยครั้งต่อไปควรพัฒนาแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP และพัฒนาแนวปฏิบัติทางการพยาบาลที่สอดคล้องกับระดับความเสี่ยง

6. ควรทำวิจัยเชิงทดลองเพื่อลดใช้ผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้องอกสมองเพื่อป้องกันการเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะ IICP

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณิชาภัทร พุฒิกามิน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และคณาจารย์ทุกท่านที่ให้คำแนะนำ ข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ยิ่ง ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หอผู้ป่วยใน แผนกการพยาบาลศัลยกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ผู้ป่วยโรคเนื้องอกสมอง ที่มารับการผ่าตัดทุกรายและญาติทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บรวบรวมข้อมูล และขอขอบพระคุณกลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนทุนในการวิจัยครั้งนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการพยาบาล ผู้ป่วยผ่าตัดเนื้องอกสมอง. กรุงเทพฯ: สถาบันประสาทวิทยา; 2557.

2. ศิริวรรณ ปิยพิทยานันท์. MR Imaging for Brain Tumor 2016;3:115-23.

3. ศรัณย์ นันทอารี. โรคเนื้องอกสมอง. Medical focus 2555;4:32-8.

4. Karabeber H, Huang R, Iacono P, Samii JM, Pitter K, Holland EC, et al. Guiding brain tumor resection using surface-enhanced Raman scattering nanoparticles and a hand-held Raman scanner. ACS Nano 2014;8:9755-66.

5. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. แผนยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ปี 2560-2564 [ออนไลน์] 2560 [อ้างเมื่อ 13 สิงหาคม 2562]. จาก [http://www.wops.moph.go.th/ops/oic/data/20190329105418\\_1\\_.pdf](http://www.wops.moph.go.th/ops/oic/data/20190329105418_1_.pdf)

6. วรณนิตา ชัยวิสิทธิ์, จันทนา คล้ายเจริญ. บทบาทของพยาบาลในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกสมองขณะผู้ป่วยรู้สึกตัว. เวชชนนีกีตติราช 2560;10:109-14.

7. Badri S, Chen J, Barber J, Temkin NR, Dikmen SS, Chesnut RM, et al. Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury. Intensive Care Medicine 2012;38:1800-9.

8. ฉัตรกมล ประจวบลาภ. ภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่สมอง: มิติของการพยาบาลตามหลักฐานเชิงประจักษ์. วารสารสภากาการพยาบาล 2561;33: 15-28.

9. Ali S, Igor R, Rubin C. Measurement and management of increased intracranial pressure. *The Open Critical Care Medicine Journal* 2013;6:56-65.
10. Shafi S, Diaz-Arrastia R, Madden C, Gentilello L. Intracranial pressure monitoring in brain-injured patients is associated with worsening of survival. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* 2008;64:335-40.
11. O'Phelan KH, Park D, Efrid JT, Johnson K, Albano M, Beniga J, et al. Patterns of increased intracranial pressure after severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2009;10:280-6.
12. Of E, Teaching S, On P, Of C, With C, During C, et al. Effectiveness of structured teaching program on care of a client with craniotomy during first 48 hours [online] 2010 [cited 2019 Sep 15]. Available from: <http://www.52.172.27.147:8080/jspui/bitstream/123456789/31949/1/Mrs.%20RENCY%20SAJI.pdf>
13. Marcella B, Marek C, Peter H, Luzius AS, Magda H, Piotr S, et al. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit Care* 2006;4:8-13.
14. Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, Romand JA. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: A systematic review. *Neurocrit Care* 2007;6:104-12.
15. Fan JY. Effect of backrest position on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in individuals with brain injury: A systematic review. *J Neurosci Nurs* 2004;36:278-88.
16. Biersteker HAR, Andriessen TMJC, Horn J, Franschman G, Van Der Naalt J, Hoedemaekers CWE, et al. Factors influencing intracranial pressure monitoring guideline compliance and outcome after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2012;40:1914-22.
17. YuJ, XiongW, QuL, HuangH. Reoperation as a result of raised intracranial pressure associated with cyst formation in tumor cavity after intracranial tumor resection: A report of two cases [online] 2010 [cited 2019 Jan 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/20936116/>
18. World Health Organization [WHO]. Global burden of disease 2000 [online] 2006 [cited 2019 Sep 10]. Available from [http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_cerebrovasculardiseasesstroke.Pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovasculardiseasesstroke.Pdf).

19. อุษา พงษ์เลาหพันธ์, ศุภกร วงศ์วาทัญญู, กุสุมา คุววัฒนสัมพันธ์. กิจกรรมการพยาบาลและปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงในผู้ป่วยบาดเจ็บที่ศีรษะ. Rama Nurse Journal 2009;15:221-32.
20. Sankhyan N, Raju KNV, Sharma S, Gulati S. Management of raised intracranial pressure. Indian Journal of Pediatrics 2010;77:1409-16.
21. อนุกุล แก้วบริสุทธิสกุล. ความรู้พื้นฐานของภาวะความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูง [ออนไลน์] 2560 [อ้างเมื่อ 17 กันยายน 2562]. จาก [https://www.meded.psu.ac.th/binla/class05/388\\_531/Intracranial\\_pressure/index.html](https://www.meded.psu.ac.th/binla/class05/388_531/Intracranial_pressure/index.html)
22. Ganslandt O, Mourtzoukos S, Stadlbauer A, Sommer B, Rammensee R. Evaluation of a novel noninvasive ICP monitoring device in patients undergoing invasive ICP monitoring: preliminary results. J Neurosurg 2017; 128:1653-60.
23. สมจิต จันทรียง และคณะ. ปัจจัยคัดสรรที่มีความสัมพันธ์กับการปฏิบัติการพยาบาลเพื่อป้องกันภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงในผู้ป่วยศัลยกรรมสมอง. Rama nurse Journal. 2556;19:264-76.
24. Madden LK, Devon HA. A systematic review of the effects of body temperature on outcome after adult traumatic brain injury. J Neurosci Nurs 2015;47:190-203.
25. รุ่งนภา เขียวช่อม, สืบตระกูล ตันตลานุกุล. การพัฒนาแนวปฏิบัติทางการพยาบาลเพื่อป้องกันและลดภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงสำหรับนักศึกษาพยาบาล. วารสารวิทยาพระปกเกล้าจันทบุรี 2558;26:126-34.
26. Altun UG, Yuksel S. Factors affecting intracranial pressure and nursing interventions [online] 2015 [cited 2019 Dec 7]. Available from [http://www.nursingcare.jacobspublishers.com/images/Nursing/J\\_J\\_Nurs\\_Care\\_1\\_1\\_003.pdf](http://www.nursingcare.jacobspublishers.com/images/Nursing/J_J_Nurs_Care_1_1_003.pdf).
27. Esquenazi Y, Lo VP, Lee K. Critical care management of cerebral edema in brain tumors. Journal of Intensive Care Medicine 2017;32:15-24.
28. สุดาสวรรค์ เจียมสกุล, กัญญาดา ประจุศิลป์. การศึกษาตัวชี้วัดคุณภาพด้านผลลัพธ์การพยาบาลสำหรับผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท. Journal of The Royal Thai Army Nurses 2560;18:147-54.
29. Liu Y, Jiang T. Impact of anesthesia on systemic and cerebral glucose metabolism in diabetes patients undergoing neurosurgery “updates of diabetes and neurosurgical anesthesia” Journal of Diabetes and Metabolism 2013;4:1-5.
30. ฤทัยรัตน์ ไชยรินทร์, วลัยลดา ฉันทน์เรืองวณิชย์, อรพรรณ โตสิงห์. การจัดการภาวะแทรกซ้อนผู้ป่วยเนื้องอกของต่อมใต้สมองที่ได้รับการผ่าตัด: การทบทวนวรรณกรรม. วารสารสภาการพยาบาล 2556;28:16-30.

31. ปรัชญา ปัญญารัตน์. ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาท. ธรรมชาติเวชสาร 2561;18:654-65.
32. Shah LI, Christensen M. Ineffective cerebral perfusion related to increased intracranial pressure secondary to subarachnoid haemorrhage: An examination of nursing interventions. Singapore Nurs J 2012;39:15-24.
33. วราวุธ กิตติวัฒนากุล. Intracerebral Hemorrhage: Thai CPG. North-Eastern Thai Journal of Neuroscience 2553;5: 48-56.
34. Cuccia V, Alderete D. Suprasellar/ pineal bifocal germ cell tumors. Child's Nervous System 2010;26:1043-9.
35. ประพันธ์ สมพร, สงวนสิน รัตนเลิศ. แนวทางการรักษาภาวะความดันใต้กะโหลกศีรษะสูงในผู้ป่วยบาดเจ็บที่ศีรษะรุนแรง. วารสารประสาทศัลยศาสตร์ 2554;2:39-47.
36. Jeremy R, Kiwon L. Critical care management and monitoring of intracranial pressure. J Neurocrit Care 2016;9:105-12.
37. Iversen BN, Rasmussen M, Cold GE. The relationship between intracranial pressure and the degree of brain swelling in patients subjected to infratentorial surgery. Acta Neurochirurgica 2008;1502:337-44.
38. EL Hussein, Zettel S, Suykens AM. The ABCs of managing increased intracranial pressure. Journal of Nursing Education and Practice 2017;7: 33-45.
39. May K. The pathophysiology and causes of raised intracranial pressure. Br J Nurs 2009;18:911-4.
40. Kim J, Oh TK, Lee J, Kim S, Song IA. Association of immediate postoperative temperature in the surgical intensive care unit with 1-year mortality: Retrospective analysis using digital axillary thermometers. Acute and Critical Care 2019;34: 53-9.
41. Middleton S, McElduff P, Ward J, Grimshaw JM, Dale S, D'Este C, et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): A cluster randomised controlled trial. Lancet 2011;378:1699-706.

# การติดเชื้อสเตรปโตคอกคัส ซูอิส (Streptococcus Suis) ในกระแสเลือดพร้อมด้วย ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

วรุฒม์ เขมภูจันทร

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลนิงกาฬ จังหวัดนิงกาฬ

## บทคัดย่อ

การติดเชื้อสเตรปโตคอกคัส ซูอิส (*S.Suis*) ถือเป็นภาวะสำคัญทางสาธารณสุขเพราะทำให้เกิดการติดเชื้อได้หลายแห่งของร่างกาย ได้แก่ ติดเชื้อทางผิวหนัง ติดเชื้อกระแสเลือด ระบบหัวใจ ลิ้นหยา ขั้วอกเสบ และติดเชื้อทางระบบประสาททำให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบได้ ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในคน คือ การสัมผัสกับสุกร และการบริโภคเนื้อสุกรดิบ ส่วนภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่พบได้บ่อย คือ ภาวะหูดับ ซึ่งก่อให้เกิดความพิการถาวรให้กับผู้ป่วยได้

รายงานผู้ป่วยชายไทย อายุ 60 ปี มาโรงพยาบาลด้วยปวดศีรษะรุนแรง 2 วัน

ปวดเมื่อยตามร่างกาย ไม่มีไข้ ให้ประวัติว่าบริโภคเนื้อสุกรดิบ ประมาณ 1 สัปดาห์ก่อนมีอาการ จากการตรวจวินิจฉัยพบว่าอาการปวดศีรษะเกิดจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อ *S.Suis* ได้ทำการรักษาด้วยการให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ ขณะนอนรักษาผู้ป่วยมีอาการหูซ้ายได้ยินลดลง ทำการตรวจการได้ยินพบว่าการสูญเสียการได้ยินของหูทั้ง 2 ข้างทำการรักษาเป็นเวลา 2 สัปดาห์ อาการปวดศีรษะดีขึ้น ไม่มีไข้ แต่การได้ยินไม่ดีขึ้น คงยังเป็นอาการแทรกซ้อนที่สำคัญของผู้ป่วยรายนี้

## บทนำ

เชื้อสเตรปโตคอกคัส ซูอิส (*Streptococcus suis, S.Suis*) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ที่ก่อให้เกิดโรคในสุกร แต่ก็สามารถก่อให้เกิดโรค

ในมนุษย์ได้เช่นเดียวกัน<sup>1</sup> มีรายงานก่อโรคในคนครั้งแรกที่ประเทศเดนมาร์กเมื่อปี พ.ศ.2511 จำนวน 3 ราย<sup>2</sup> จากนั้นมีรายงานการติดเชื้อในคนจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ โดยในปี ค.ศ.2009

รับต้นฉบับ 20 พฤษภาคม 2564, ปรับปรุงต้นฉบับ 30 มิถุนายน 2564, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 8 กรกฎาคม 2564

มีรายงานการติดเชื้อ *S.Suis* ประมาณ 700 คน ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยในประเทศจีนและเวียดนาม และในปี ค.ศ.2012 มีการติดตามรายงานผู้ป่วย จากวรรณกรรมพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในทวีปเอเชีย ได้แก่ ประเทศไทย ซึ่งมี cumulative prevalent rate 8.21 คน/ล้านประชากร ประเทศเวียดนามมี cumulative prevalent rate 5.40 คน/ล้านประชากร และเนเธอร์แลนด์มี cumulative prevalent rate 2.52 คน/ล้านประชากร<sup>3</sup>

ในประเทศไทยพบรายงานครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ.2530 ที่ รพ.รามธิบดี จำนวน 2 ราย<sup>4</sup> หลังจากนั้นจนถึงปี 2552 มีรายงานผู้ป่วยรวมทั้งหมด 167 คน<sup>5</sup> ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยในจังหวัดภาคเหนือ เป็นเพศชายที่มีประวัติสัมผัสกับหมูหรือกินเนื้อหมูดิบๆ

เชื้อ *S.Suis* มีระยะฟักตัวประมาณ 1-14 วัน สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อที่ผิวหนัง ติดเชื้อกระแสเลือด ติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจชั้นใน ข้ออักเสบ ติดเชื้อภายในลูกตา หรือติดเชื้อเยื่อหุ้มสมอง ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด ภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่พบได้ค่อนข้างมากได้แก่ ภาวะหูดับชนิด high frequency sensorineural hearing loss และบางส่วนอาจมีอาการรุนแรงมากถึงขั้น profound hearing loss ได้ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ทำให้เกิดความพิการแก่ผู้ป่วยได้มาก<sup>6</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีอาการวิงเวียนศีรษะ ตรวจพบภาวะ nystagmus ได้ ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 หรือมีความผิดปกติของหูชั้นใน (labyrinth)<sup>7</sup> ทำให้ส่งผลต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยอย่างมาก

## รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 60 ปี ภูมิลำเนา อ.เมือง บึงกาฬ จ.บึงกาฬ อาชีพ เกษตรกรรม

## อาการสำคัญ

ปวดศีรษะมากขึ้น 1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

## ประวัติปัจจุบัน

ประมาณ 1 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยรับประทานลาบหมูดิบ ไม่มีไข้ไม่ปวดศีรษะ ไม่มีท้องเสียหรือถ่ายเหลว ไม่มีผื่นขึ้นตามร่างกาย ไม่มีปวดตามข้อ

2 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีอาการปวดศีรษะทั่วๆ บอกจุดปวดไม่ได้ชัดเจน ปวดแบบรัดๆ ตื้อๆ ไม่มีตาพร่ามัว ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน ไม่มีไข้ ไม่มีแขนขาอ่อนแรง มีอาการปวดเมื่อยตามร่างกาย ไปตรวจรักษาที่คลินิกเอกชน ได้ยาไม่ทราบชนิดมารับประทาน แต่อาการไม่ดีขึ้น

1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ปวดศีรษะมากขึ้น ร่วมกับมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ปวดเมื่อยตามร่างกายมากขึ้น ไม่มีไข้ ไม่มีตาพร่ามัว จึงมาโรงพยาบาล

## ประวัติอดีต

- แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว
- รับประทานอาหารสุกๆ ดิบๆ เป็นประจำ

## ประวัติส่วนตัว

- สูบบุหรี่เป็นประจำทุกวัน สูบมาประมาณ 20 pack years



- หยุดดื่มสุราตั้งแต่ พ.ศ.2559
- ปฏิเสธการใช้ยาเสพติด
- ปฏิเสธประวัติการผ่าตัด

- Stiffneck : negative
- Lymph node : no superficial lymphadenopathy

### ตรวจร่างกายแรกรับ

A middle age man with alert

Body weight 60 kgs. Height 165 cms.

**Vital signs** : BT 37.0 °C, RR 18/min, PR 84/min BP 180/84 mmHg

**HEENT** : pink conjunctivae, no icteric sclera, no oral ulcer, impalpable lymph node

**Heart** : normal S1S2, no murmur

**Chest and Lungs** : normal breath sound, no adventitious sound

**Abdomen** : soft, not tender, impalpable liver and spleen

**Extremities** : no pitting edema

**Neurological examination** :

- Conscious : alert and can follow command
- Speech : normal
- Gait : normal
- CN : intact all
- Motor : no atrophy, no fasciculation  
Motor power grade V all  
Deep tendon reflex 2+ all
- Babinski sign : plantar flexion both sides
- Clonus : negative both sides
- Sensory : intact all

### ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- **CBC** : Hb 12.0 g/dL Hct 36.5% WBC 15,000/uL N 92.3% L 5.0% M 2.5% Eo 0.2% Plt. 143,000 /uL, rbc : normal morphology

- **Blood chemistry** : Cr 0.8 mg/dL, Na 134 mEq/L, K 3.3 mEq/L, HCO 22.0 mEq/L, Cl 98 mEq/L

- **Cerebrospinal fluid ครั้งที่ 1** : color slightly turbid, WBC 148 cell/mm<sup>3</sup>, RBC 2,780 cell/mm<sup>3</sup> (trauma), PMN 95%, Lymph 5%, sugar 2 mg/dL (blood sugar 110), protein 666.8 mg/dL, india ink negative, G/S not seen microorganism, open pressure 30 cmH<sub>2</sub>O, closed pressure N/A

- **Cerebrospinal fluid ครั้งที่ 2 (5 วัน ถัดจากครั้งแรก)** : WBC 1,030 cell/mm<sup>3</sup>, RBC 11,200 cell/mm<sup>3</sup>(trauma), PMN 91%, Lymph 9%, sugar 3 mg/dL(blood sugar 100), protein 215.7 mg/dL

- **CXR** : normal

- **CT brain with contrast** : no abnormal enhancing lesion or venous sinus thrombosis, suspected lacunar infarction at Lt.frontal lobe and Lt.caudate nucleus.

- **Hemoculture** : *Streptococcus suis* 2 specimens

- Audiologic analysis : Rt. ear - moderate sensorineural hearing loss

Lt. ear - mixed sensorineural hearing loss

## การดำเนินโรค

ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะมาก ร่วมกับปวดเมื่อยร่างกาย ไปรักษาที่คลินิกเอกชน แต่อาการไม่ดีขึ้น จึงรับเข้ามารักษาในโรงพยาบาล และทำการตรวจร่างกายพบว่าไม่มีไข้ ไม่พบอาการคอแข็ง (stiffneck) จึงได้ทำ CT brain with contrast ผลปกติ ไม่มีข้อห้ามของการเจาะน้ำไขสันหลัง จึงได้เจาะน้ำไขสันหลังส่งตรวจพร้อมทั้งส่งเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการและส่งเพาะเชื้อ ผลน้ำไขสันหลังพบ open pressure สูงเกินปกติ สีขุ่นเล็กน้อย WBC = 148 cell/mm<sup>3</sup> จำแนกชนิดเม็ดเลือดขาวได้ PMN 95%, Lymph 5%, RBC 2,780 cell/mm<sup>3</sup> (trauma), sugar 2mg/dL (blood sugar 110) ซึ่งเป็นค่าที่ต่ำมาก และ protein 666.8 mg/dL ซึ่งสูงกว่าปกติ จึงได้วินิจฉัยเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ระหว่างรอผลน้ำไขสันหลังเพาะเชื้อ จึงได้ให้ยาปฏิชีวนะ Ceftriaxone 2 gm ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชม. และ Ampicillin 2 gm ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชม. เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อ *Listeria monocytogenes* ซึ่งมักพบเป็นสาเหตุเยื่อหุ้มสมองอักเสบในผู้สูงอายุ หลังจากรักษาอาการปวดศีรษะลดลงมาก ไม่มีอาการคอแข็ง และไม่มีไข้

หลังรับไว้รักษาในโรงพยาบาล 2 วัน ผลเพาะเชื้อในเลือดและน้ำไขสันหลังออกผลเป็น *Streptococcus suis* ทั้งในเลือด 2 ขวดและน้ำไขสันหลัง จึงวินิจฉัยเป็นโรค *Streptococcus suis* bacteremia and meningitis ผล sensitivity ตรงกับยาปฏิชีวนะที่ให้ไว้แล้ว

ทั้ง 2 ตัว จึงได้ให้ยาเดิมต่อ อาการปวดศีรษะหายเกือบปกติ ไม่มีไข้ ไม่มีอาการคอแข็ง แต่ผู้ป่วยมีอาการเวียนศีรษะ บ้านหมุน และหูซ้ายได้ยินลดลง ตรวจร่างกายไม่พบ nystagmus และความผิดปกติของ cerebellar sign ขณะนั้นคิดถึง peripheral vertigo สงสัยว่าน่าจะมีความผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 จึงได้ให้การรักษาด้วย Betahistine mesylate และส่งตรวจ audiogram พบว่ามี moderate sensorineural hearing loss ของหูขวา และ mixed sensorineural hearing loss ของหูซ้าย จึงได้ให้ prednisolone 60 mg/day โดยลดขนาดลงภายใน 2 สัปดาห์ ในระหว่างการรักษาอาการดีขึ้นตามลำดับ ไม่ปวดศีรษะ อาการเวียนลดลงมาก สามารถเดินเข้าห้องน้ำเองได้ ไม่ปวดเมื่อยตามร่างกาย และไม่มีไข้ ได้เจาะน้ำไขสันหลังซ้ำในวันที่ 5 ถัดจากครั้งแรก ผลพบว่า จำนวน WBC สูงขึ้น แต่ sugar และ protein ดีขึ้น สงสัยว่าจำนวน WBC ที่สูงเกิดอาจเป็นเพราะเจาะตรวจน้ำไขสันหลังครั้งแรกค่อนข้างเร็วซึ่งอาจทำให้ WBC อาจจะยังไม่ขึ้นสูงมากนัก ส่วน sugar และ protein ที่ดีขึ้นนั้นคิดว่าอาจจะเกิดจากการรักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะและเป็นไปตามทฤษฎีคือหลังการรักษา sugar และ protein csf profile มักจะมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นก่อน

หลังได้ยาปฏิชีวนะ 14 วัน ผู้ป่วยไม่มีไข้ ไม่ปวดศีรษะ ยังมีเวียนเล็กน้อย การได้ยินเท่าๆ เดิม ไม่แสบและ มีนัดตรวจติดตามอาการหลังจากนี้อีก 1 เดือน จึงได้จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

นัดตรวจติดตามที่ 1 เดือน อาการคงที่ การได้ยินเท่าๆ เดิม ไม่ปวดศีรษะ ไม่เวียน ไม่ไข้

## วิจารณ์

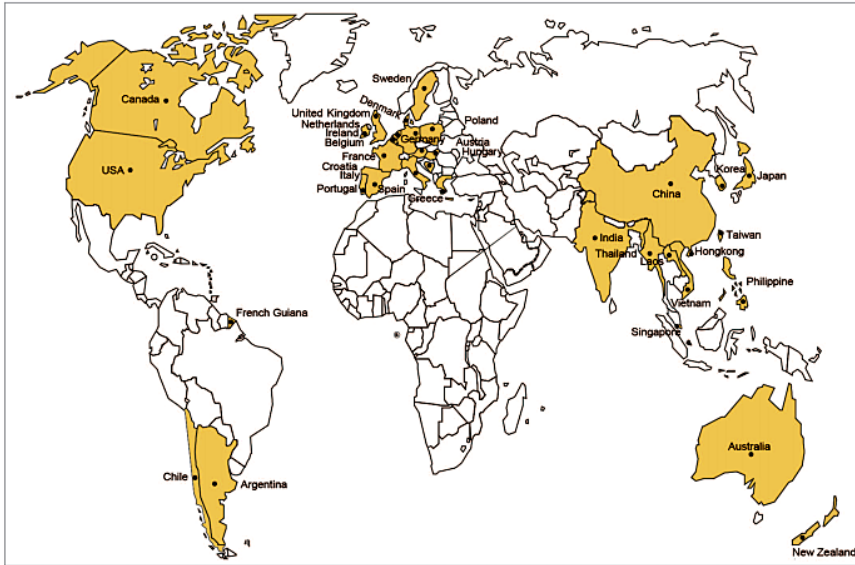
ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อที่พบในผู้ใหญ่ ส่วนมากมักเป็นเชื้อ *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* และ *Listeria monocytogenes* ที่อาจพบได้มากขึ้นในผู้สูงอายุ ส่วนเชื้อที่เป็นสาเหตุในเด็กมักพบเป็น *Haemophilus influenzae* สำหรับเชื้อ *Streptococcus suis* เป็นสาเหตุที่พบรองลงมาของเยื่อหุ้มสมองในผู้ใหญ่<sup>9</sup> เชื้อนี้จัดอยู่ในกลุ่ม gram positive alpha หรือ gamma hemolytic *Streptococcus* ซึ่งพบอยู่ที่ต่อมทอลซิลของหมู โดยไม่ก่อให้เกิดโรค แต่หมูสามารถเป็นพาหะนำเชื้อได้<sup>9</sup>

ในปัจจุบันเชื้อ *S.suis* เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในคนมากขึ้นเรื่อยๆ โดยเชื้อนี้สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ซึ่งเป็นการติดเชื้อที่สำคัญ รุนแรง และทำให้อัตราการเสียชีวิตสูง นอกจากนี้ยังทำให้เกิดข้ออักเสบ เป็นเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบได้ด้วย ปกติแล้วเชื้อ *S.suis* จะมีอยู่ 35 serotype แบ่งตามความแตกต่างของลักษณะ capsule antigens ของเชื้อ แต่ serotype 2 เป็นสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดโรคได้มากที่สุดสำหรับคนและหมู<sup>10,11</sup> มีรายงานการแพร่กระจายของเชื้อกว่า 30 ประเทศทั่วโลก

(ภาพที่ 1) และเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในคนรวมแล้วไม่น้อยกว่า 1,600 คนทั่วโลก<sup>12</sup>

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ *S.suis* ในคน คือ การบริโภคเนื้อหมูดิบ การสัมผัสหมูหรือเนื้อหมูดิบหรือทำอาชีพที่ต้องใกล้ชิดกับหมู และเพศชาย อาการที่พบบ่อยที่สุดจากการติดเชื้อ คือ ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ส่วนหูดับเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุด รองลงมาคืออาการวิงเวียน (vestibular dysfunction) ส่วน infective endocarditis สามารถพบได้และมีความสัมพันธ์ทำให้อัตราตายสูงที่สุด<sup>13</sup>

ในประเทศไทยมีรายงานสองรายแรกจากโรงพยาบาลรามาริบัติ ในปี 2530 และจากนั้นมีรายงานผู้ป่วยเพิ่มเติมอีก จากการทบทวนโดยการรวบรวมผู้ป่วยในประเทศไทย พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเป็นได้ตั้งแต่วัยรุ่นจนถึงสูงอายุ มีประวัติสัมผัสกับหมู รับประทานหมูดิบหรือเลือดหมูดิบ อาการป่วยมักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (acute onset) มีส่วนน้อยที่เป็น subacute onset อาการผิดปกติสำคัญที่พบได้แก่ไข้ ปวดศีรษะรุนแรง ปวดเมื่อยตามร่างกาย คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย โดยผู้ป่วยยังรู้สึกตัวดี ตรวจพบคอแข็งประมาณร้อยละ 50 มีอาการทางผิวหนังประมาณร้อยละ 40 มีบางส่วนมีอาการใจสั่น หายใจเหนื่อย และอาการรุนแรงจนเกิดระบบหายใจล้มเหลว นอกจากนี้ยังมีส่วนน้อยที่พบข้ออักเสบ เส้นประสาทสมองคู่ที่ 3 อักเสบ (ตารางที่ 1)<sup>14</sup>



ภาพที่ 1 แสดงลักษณะ Global epidemiology ของ *S.suis* serotype 2 ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในมนุษย์ (พื้นที่สีเข้ม; ปกหลังดำนอก)

ตารางที่ 1 ลักษณะอาการแสดงของผู้ป่วย

	N	%
Total cases	27	100.0
Symptoms and signs		
Fever at the onset of disease	27	100.0
Stiffness of neck	13	48.15
Skin manifestation	13	48.15
Hypotension / Shock	12	44.44
Central, peripheral cyanosis	11	40.74
Headache	11	40.74
Severe myalgia	10	37.04
Acute diarrhea	8	29.63
Hypothermia	8	29.63
Nausea, vomiting	6	22.22
Jaundice	4	14.81
Calf tenderness	3	11.11
History of skin injury	2	7.4
Cardiac murmur	2	7.4
Hepatomegaly	1	3.7
Prior to admission (day)	0-14	
- range		
- mean ± SD	(5.39 ± 3.7)	
Deafness (permanent)	12	44.44
Third cranial nerve palsy	2	7.4
Peritonitis	1	3.7
Endocarditis	2	7.4
Septic arthritis	2	7.4
Acute renal failure	11	40.74
Disseminated intravascular coagulopathy	11	40.74
Acute respiratory distress syndrome	11	40.74
Improve after treatment within	1-10	
- range (day)		
- mean ± SD	5.13 ± 2.64	
Recovery	15	55.56

การติดเชื้อในคน เชื้อจะมีระยะพักตัวประมาณ 1-14 วัน อาการทางคลินิกสามารถพบได้ตั้งแต่ การติดเชื้อที่ผิวหนังจากการสัมผัส ผื่นอาจจะเป็นลักษณะ ecchymosis, erythematous petechiae หรือ hemorrhagic bleb ได้ พบการติดเชื้อ sepsis หรือรุนแรงจนเกิด toxic shock syndrome ได้ พบภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ลึนหัวใจอักเสบติดเชื้อ และเยื่อหุ้มสมองอักเสบได้ เมื่อเกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบมักจะมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและพบร่วมได้บ่อยคือภาวะหูดับหรือการได้ยินลดลง มีอาการเวียนศีรษะซึ่งเป็นอาการแทรกซ้อนทางคลินิกที่เกิดขึ้นได้มากกว่าร้อยละ 50<sup>8,15,16</sup> ซึ่งจากรายงานของนิรมล นาวาเจริญ และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อนี้มีภาวะแทรกซ้อนคือการได้ยินลดลง ถึงร้อยละ 100 และเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไป 17 เดือนพบว่าร้อยละ 73 สูญเสียการได้ยินชนิดถาวร และเมื่อทำ CT และ MRI สมอง พบลักษณะของ labyrinthitis ossificans ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะที่พบหลังการติดเชื้อที่ labyrinth<sup>17</sup> จึงสันนิษฐานได้ว่า เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *S.suis* อาจทำให้เกิด labyrinthitis และทำให้เกิดอาการเวียนและการได้ยินลดลงได้<sup>18</sup>

การรักษาพบว่า เชื้อ *S.suis* มักตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillin ค่อนข้างดี และผลการรักษาค่อนข้างดี แต่ก่อนหน้านี้อีกมีรายงานผู้ป่วยสองรายที่เชื้อ *S.suis* ติดต่อยา penicillin แต่สุดท้ายแล้วการรักษาก็ควรขึ้นอยู่กับ การทดสอบความไวของยาปฏิชีวนะที่ตรงกับเชื้อเป็นหลัก การพยากรณ์โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อนี้ค่อนข้างดีและโรคมักไม่ค่อยมีการกำเริบหรือเป็นซ้ำ<sup>19</sup> ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock

ร่วมด้วยจะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ส่วนการได้ยินลดลงไม่ว่าจะเป็นข้างเดียวหรือทั้ง 2 ข้าง พบว่ามีแนวโน้มจะเป็นแบบชนิดถาวรประมาณร้อยละ 50 และที่สำคัญภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่เกิดจากเชื้อนี้จะทำให้เกิดการได้ยินลดลงร้อยละ 100<sup>18,19</sup>

ผู้ป่วยรายนี้มาโรงพยาบาลด้วยอาการปวดศีรษะรุนแรง 2 วัน ไม่มีไข้ ไม่มีอาการคอแข็งถึงแม้ว่าจะยังไม่เหมือนภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ แต่เนื่องจากอาการปวดศีรษะเป็นรุนแรงและเร็ว ร่วมกับเป็นอาการปวดที่เกิดขึ้นใหม่ (new onset) จึงตัดสินใจรับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อทำการตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม และจากการตรวจ CT สมอง ไม่พบความผิดปกติที่อธิบายสาเหตุของอาการปวดศีรษะและไม่มีข้อห้ามของการเจาะน้ำไขสันหลัง จึงได้เจาะน้ำไขสันหลังตรวจเพิ่มเติม ซึ่งผลน้ำไขสันหลังที่ออกในตอนแรกมีลักษณะคล้ายภาวะ bacterial meningitis จึงได้ให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้ออย่างกว้างไปก่อน หลังจากให้ยาอาการผู้ป่วยดีขึ้น ปวดศีรษะลดลง ปวดเมื่อยตามร่างกายลดลง ร่วมกับถัดมาผลตรวจเพาะเชื้อจากเลือดและน้ำไขสันหลังออก ผลเป็น *Streptococcus suis* จึงวินิจฉัยเป็น Streptococcus suis bacteremia and meningitis ซึ่งจากการซักประวัติเพิ่มเติมได้ว่า ผู้ป่วยรับประทานหมูดิบประมาณ 1 สัปดาห์ก่อนจะเริ่มปวดศีรษะ ผลเพาะเชื้อมีความไวต่อยาปฏิชีวนะที่ให้ไว้แล้ว จึงได้ให้ยาเดิมต่อ แต่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเวียน บ้านหมุน และหูซ้ายได้ยินลดลง ตรวจร่างกายไม่พบ cerebellar sign ผิดปกติ สงสัยว่าน่าจะมี ความผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 จึงได้ส่งตรวจ audiogram ต่อ ซึ่งผลออกมามีความผิดปกติจริง คิดว่าน่าจะเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญของโรคนี้

จึงได้ให้ยา prednisolone รับประทาน จากนั้นอาการปวดศีรษะดีขึ้นเรื่อยๆ ไม่มีไข้ วิงเวียนลดลง แต่การได้ยินยังทรงตัว

ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดศีรษะรุนแรง วิงเวียน ร่วมกับการได้ยินลดลง ประกอบกับมีประวัติรับประทานหมูดิบ ต้องคิดถึงการติดเชื้อ *S.suis* ไว้มือ ควรรับไว้ในโรงพยาบาล ส่งตรวจน้ำไขสันหลัง พร้อมกับให้ยาปฏิชีวนะและยาอื่น ๆ ที่เหมาะสมไปก่อนเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่อาจเกิดขึ้นได้และส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในภายหลัง ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้นัดตรวจติดตามอาการที่ 1 เดือนหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ผลคือ การได้ยินยังเท่าเดิม ส่วนอาการอื่นปกติ

## สรุป

ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดศีรษะ วิงเวียนศีรษะ การได้ยินลดลง มีประวัติรับประทานหมูดิบ หรือสัมผัสกับหมู ซึ่งอาจจะไม่มีไข้และคอแข็งก็ตาม ควรจะต้องคิดถึงการติดเชื้อ *Streptococcus suis* ไว้มือด้วยเสมอ การรักษาค่อนข้างได้ผลดีโดยยาปฏิชีวนะกลุ่ม Penicillin ยังใช้ได้ผล ส่วนการให้ corticosteroid เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนเรื่อง การได้ยินนั้น ยังไม่สามารถสรุปว่าได้ผลจริงเนื่องจาก รายงานที่ผ่านมามีทั้งที่อาการดีขึ้นและแย่ลง<sup>17</sup> จึงจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

สุดท้ายแล้วการให้ความรู้แก่ประชาชนเกี่ยวกับโรคติดเชื้อ การณรงค์ให้บริโภคอาหารที่ปรุงสุกโดยเฉพาะเนื้อหมู น่าจะทำให้อุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อ *Streptococcus suis* ลดลงได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Hlebowicz M, Jakubowski P, Smiatacz T. Streptococcus suis meningitis: epidemiology, clinical presentation and treatment. vector-borne and zoonotic diseases;10.1089/vbz.2018
2. Pearch B, Kristjansen P, Skadhauge KN. Group R Streptococcus pathogenic for man : two cases of meningitis and one case of sepsis. Acta Pathol Microbiol Scand 1968;74:69-76.
3. Huong V, Ha N, Huy NT, Horby P, et al. Epidemiology, clinical manifestations, and outcomes of Streptococcus suis infection in humans. Emerg Infect Dis 2014;20:1105-14.
4. Phuapradit P, Boongrid P, Boonyakarnkul S, et al. Meningitis caused by Streptococcus suis. Intern Med 1987;3: 120-2.
5. Vilaichone RK, Mahachai V, Nunthapisud P. Streptococcus suis peritonitis: case report. J Med Assoc Thai 2000;83:727-47.
6. Suankratay C, IntaLapaporn P, Nunthapisud P, Arunyingmongkol K, Witde H. Streptococcus suis meningitis in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2004;35:868-76.

7. Fongcome A, Pruksakorn S, Mongkol S, et al. Streptococcus suis infection in Northern Thailand. *J Med Assoc Thai* 2001;84:1502-8.
8. Kay R, Cheng AF, Tse CY. Streptococcus suis in Hong Kong. *Q J Med* 1995;88: 39-47.
9. Williams DM, Lawson GH, Rowland AC. Streptococcal infection in piglets: the palatine tonsils as portals of entry for Streptococcus suis. *Rev Vet Sci* 1973; 15:352-62.
10. Zajkowska J, Crupryna P, Pancemisz S, et al. Fatal outcome of tick-borne encephalitis-a case series. *Neuro Neurochir Pol* 2011;45:402-6.
11. Gelpi E, Preusser M, Laggner U, Heinz FX, et al. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: analysis of postmortem brain tissue. *J Neurovirol* 2006;12:322-7.
12. Feng Y, Zhang H, Wu Z, Wang S, et al. Streptococcus suis infection an emerging/re-emerging challenge of bacterial infectious disease. *Virulence* 2014;4:477-97.
13. Rayanakom A, Hing Goh B, Hunlee L, et al. Risk factor for Streptococcus suis infection: A systemic review and meta-analysis. *Scientific Report* 2018; 8:13358.
14. Teekakirikul P, Wiwanitkit V. Streptococcus suis infection: overview of case reports in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003; 2:178-83.
15. Yu H, Jing H, Chen Z, Zheng H, et al. Human Streptococcus suis outbreak, Sichuan, China. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:914-20.
16. Fongcome A, Prusakorn S, Mongkol S, Tharavichitkul P, Yoonim N. Streptococcus suis infection in Thailand. *J Med Asso Thai* 2001;84:1502-8.
17. Navacharoen N, Chantharochavong V, Hanprasertpong C, et al. Hearing and vestibular loss in Streptococcus suis infection from swine and traditional raw pork exposure in Northern Thailand. *The journal of Laryngology and Otology* 2009;123:857-62.
18. Kay R. The site of the lesion causing hearing loss in bacterial meningitis: a study of experimental streptococcus meningitis in guinea pigs. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991;17:485-93.
19. Chotmongkol V, Janma J, Kawamatawong T. Streptococcus suis meningitis: report of a case. *J Med Assoc Thai* 1999;82:922-4.

# การใช้ยาลูราซิโดนในการรักษาโรคจิตเภทในวัยรุ่น

ธนศักดิ์ สุขสมโสตร, นราวดี กานจนินุ

เกสัชกร ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับผิดชอบบทความ: ธนศักดิ์ สุขสมโสตร ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

ยาลูราซิโดน (Lurasidone) เป็นยารักษาโรคจิตเภทกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ที่ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคจิตเภทในวัยรุ่นอายุ 13-17 ปี (adolescent schizophrenia) โดยมีการศึกษาทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Lurasidone ในผู้ป่วยจิตเภทวัยรุ่น มีการเปรียบเทียบการได้รับยา Lurasidone กับ ยาหลอก (placebo) และเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกันที่มีใช้มาก่อน ผลการศึกษาทางคลินิก

พบว่าด้านประสิทธิภาพ ยา Lurasidone มีประสิทธิภาพในการรักษาได้จริงเมื่อเทียบกับยาหลอกหรือเทียบเท่ากับยาในกลุ่มเดียวกันที่มีใช้มาก่อน ด้านความปลอดภัยอาการข้างเคียงทั่วไปที่พบไม่อันตรายรุนแรง และไม่แตกต่างกันกับยาในกลุ่มเดียวกันที่มีใช้มาก่อน อาการข้างเคียงบางอย่างพบน้อยกว่ายาในกลุ่มเดียวกัน คือ การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว ดังนั้นยา Lurasidone จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจจะนำมาใช้ในการรักษาโรคจิตเภทในผู้ป่วยวัยรุ่น

## บทนำ

ยาลูราซิโดน (Lurasidone) เป็นยาตัวหนึ่งที่อยู่ในกลุ่ม atypical antipsychotics ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนสามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วย schizophrenia และ ผู้ป่วย depressive episodes associated with bipolar I disorder โดยเมื่อวันที่ 20 กันยายน พ.ศ. 2562 ยา Lurasidone ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ใหม่เพิ่มเติมจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา คือ ใช้รักษาโรคจิตเภทในวัยรุ่น (adolescent schizophrenia) อายุ 13-17 ปี ดังนั้นจึงเป็นที่มา

ของการรวบรวมข้อมูลที่น่าสนใจของยา Lurasidone กับการรักษาโรคจิตเภทในวัยรุ่น

## โรคจิตเภท (Schizophrenia)<sup>1</sup>

โรคจิตเภท (schizophrenia) หมายถึง โรคทางจิตเวชที่มีความผิดปกติของสมอง พบมากที่สุดในบรรดาโรคจิตชนิดต่างๆ เป็นโรคที่มีความผิดปกติทางจิตที่เรื้อรังและมีระดับความรุนแรงที่หลากหลาย พบว่ามีความผิดปกติของความคิด และมีการรับรู้ที่ผิดไปจากความเป็นจริง โดยจะส่งผลต่อความรู้สึก การรับรู้ การคิด การพูด



การแสดงออกของผู้ป่วย และมีความบกพร่องทางด้านมนุษยสัมพันธ์กับผู้อื่น โรคจิตเภทมีแนวโน้มที่จะมีอาการต่อเนื่องระยะยาว โดยอาจมีช่วงที่อาการดีขึ้นเป็นระยะ

โรคจิตเภทเป็นปัญหาสำคัญในทางสาธารณสุขและทางจิตเวช เนื่องจากโรคนี้เป็นโรคที่พบได้บ่อย มีความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ประมาณร้อยละ 0.5-1.0 ของประชากรทั่วไป ในประเทศไทยมีการสำรวจความชุกของโรคทางจิตเวชในเขตกรุงเทพมหานครพบความชุกชั่วชีวิตของโรคจิตเภทร้อยละ 1.31<sup>2</sup> และการสำรวจระดับวิทยาของความผิดปกติทางจิตของประชากรทุกภาคพบความชุกชั่วชีวิตของโรคจิตเภทร้อยละ 0.17<sup>3</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการเริ่มป่วยได้ตั้งแต่ระยะวัยรุ่นตอนปลายถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น และมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง การป่วยด้วยโรคจิตเภทนี้ส่งผลกระทบต่อเป็นอย่างมากต่อทั้งร่างกายจิตใจและสังคมของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำหน้าที่ต่างๆ ที่ควรทำได้ เช่น การดูแลตัวเอง การเข้าสังคม การประกอบอาชีพ เป็นต้น

โรคจิตเภทในวัยรุ่นนั้นส่วนใหญ่จะเริ่มแสดงอาการที่เล็กน้อย โดยอาการเริ่มต้นที่จะนำไปสู่โรคจิตเภทนั้นในแต่ละคนอาจเกิดได้ตั้งแต่หลายเดือนถึงหลายปีโดยขึ้นอยู่กับปัจจัยทั้งทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม เช่น มีการใช้สารเสพติด นอกจากนี้มีการศึกษาว่าเด็กหรือวัยรุ่นที่มีอาการของโรคทางจิตเวชอื่น เช่น โรคซึมเศร้า โรคติดต่อต้าน และโรคสมาธิสั้นก็เป็นปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะทำให้เป็นโรคจิตเภทได้ การวินิจฉัย

โรคจิตเภทในวัยรุ่นนั้นมีความสำคัญเป็นอย่างมาก เพราะหากวินิจฉัยได้ถูกต้องและรวดเร็วก็ส่งผลให้การรักษาได้ผลลัพธ์ที่ดีที่ถูกต้องกว่าการวินิจฉัยได้ล่าช้า รวมทั้งลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น ภาวะซึมเศร้า เป็นต้น<sup>4</sup>

## อาการของโรคจิตเภท<sup>1</sup>

อาการของโรคจิตเภท ประกอบด้วย

### 1) อาการด้านบวก (positive symptoms)

ได้แก่

- อาการประสาทหลอน (hallucination) คือ มีการกำหนดรู้ที่เกิดขึ้นโดยที่ไม่มีสิ่งเร้าจากภายนอก เช่น การเห็นภาพคน ลึตว์ หรือสิ่งของโดยไม่มีสิ่งเหล่านั้นอยู่จริง การมีอาการหูแว่วได้ยินเสียงคนพูดด้วยโดยที่มองไม่เห็นตัว เป็นต้น โดยอาการหรือความเชื่อที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยดังกล่าว ต้องไม่ใช่ความเชื่อที่พบได้ตามปกติในสังคมหรือวัฒนธรรมของผู้ป่วย

- อาการหลงผิด (delusion) คือ การมีความเชื่อหรือความคิดที่ไม่ตรงกับความเป็นจริงซึ่งไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้เช่น การหลงผิดว่าตนเองยิ่งใหญ่มีความสามารถพิเศษหรือมีอิทธิฤทธิ์เหนือมนุษย์ การหลงผิดว่าจะมีคนมาทำร้าย เป็นต้น

- พฤติกรรมแบบไม่มีระเบียบแบบแผน (disorganized behavior) คือ พฤติกรรมที่ผิดแปลกไปอย่างมากจากธรรมเนียมปฏิบัติของคนทั่วไปในสังคม เช่น ไม่ชอบอาบน้ำ ไม่ใส่เสื้อผ้า เก็บขยะกิน การเล่นอุจจาระหรือปัสสาวะ เป็นต้น

- พฤติกรรมเคลื่อนไหวผิดปกติไปจากปกติ (catatonic behavior) เช่น มีการเคลื่อนไหวน้อยเกินไปมีความเฉื่อยชา มีการเคลื่อนไหวมากเกินไปตื่นตัวตลอดเวลา หรือนิ่งแข็งอยู่กับที่ไม่ยอมเคลื่อนไหว

- การไม่มีระเบียบแบบแผนในการพูด (disorganized speech) คือ มีการพูดในลักษณะที่ประโยคหรือหัวข้อที่กล่าวออกมาไม่มีความสัมพันธ์กัน เช่น การเปลี่ยนเรื่องที่พูดจากเรื่องหนึ่งไปสู่อีกเรื่องหนึ่งซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กันเลย การพูดจาวกไปวนมาจับใจความไม่ได้ เป็นต้น

**2) อาการด้านลบ (negative symptoms)** ได้แก่

- ไม่ดูแลสุขภาพอนามัยส่วนตัวของตนเอง

- มีความคิดความอ่านและมีการพูดลดน้อยลง

- ขาดความสนใจในการเข้าสังคมและขาดความสนใจในกิจกรรมที่เคยชอบทำ

- มีอารมณ์ที่อับ (blunted affect) และมีความเฉยเมยต่อสิ่งต่างๆ รอบตัว

**3) อาการด้านความรู้คิด (cognitive symptoms)**

- ความจำมีความบกพร่อง

- ความสามารถในการจัดการ การตัดสินใจ การวางแผนและการแก้ปัญหาลดน้อยลง

- ความสามารถในการคงความใส่ใจ ความมีสมาธิลดน้อยลง

## พยาธิสรีรวิทยาและกลไกการเกิดโรคจิตเภท<sup>5-9</sup>

โรคจิตเภทมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทหลายชนิด โดยสารสื่อประสาทที่สำคัญคือ dopamine (DA), serotonin (5-HT) และ glutamate ปัจจุบันมีทฤษฎีที่ใช้อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคจิตเภทได้แก่

1. ทฤษฎีที่อธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของสารสื่อประสาท DA ที่ผิดปกติต่อการเกิดโรคจิตเภท (dopaminergic hypothesis)<sup>5-8</sup> การทำงานของ DA ในสมองที่สภาวะปกติผ่าน pathway หลัก มีดังต่อไปนี้

1.1 Mesolimbic dopamine pathway เป็น tract ที่ DA หลังมาจากบริเวณ ventral tegmental area (VTA) และไปกระตุ้นตัวรับ D2 ที่บริเวณ limbic system เช่น nucleus accumbens โดยจะมีผลช่วยควบคุมทางด้านอารมณ์และด้านพฤติกรรม การที่มี DA สูงผิดปกติในส่วนของ pathway นี้จะมีผลทำให้เกิดอาการทางด้านบวกของโรคจิตเภท เช่น อาการหลงผิดและประสาทหลอน เป็นต้น

1.2 Mesocortical dopamine pathway เป็น tract ที่ DA หลังจากบริเวณ VTA ไปกระตุ้นตัวรับ D1 ที่บริเวณ prefrontal cortex โดยจะมีผลช่วยควบคุมทางด้านอารมณ์ และด้านความรู้คิด เช่น การเรียนรู้และการวางแผน การที่มี DA ต่ำผิดปกติในส่วนของ pathway นี้จะมีผลทำให้เกิดอาการด้านลบของโรคจิตเภท เช่น ภาวะไร้อารมณ์ เฉยเมย แยกตัวจากสังคม และมีผลต่ออาการด้านความรู้คิด เช่น ความจำลดลง ไม่สามารถวางแผนและตัดสินใจได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

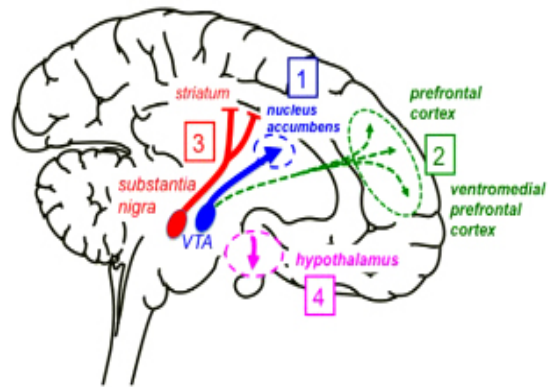
1.3 Nigrostriatal dopamine pathway เป็น tract ที่ DA หลังจากบริเวณ substantia nigra ไปออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับ D1 และ D2 ที่บริเวณ striatum มีผลช่วยควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย การที่มี DA ต่ำผิดปกติในส่วนของ pathway นี้จะมีผลทำให้เกิดอาการผิดปกติเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของร่างกาย เช่น parkinsonism เป็นต้น

1.4 Tuberoinfundibular dopamine pathway เป็น tract ที่ DA หลังจาก hypothalamus ไปกระตุ้นตัวรับ D2 ที่บริเวณต่อมใต้สมอง (pituitary gland) มีผลควบคุมการหลั่งฮอร์โมน prolactin การที่มี DA ต่ำผิดปกติในส่วนของ pathway นี้จะส่งผลให้มีการหลั่งฮอร์โมน prolactin มากขึ้นกว่าปกติ

การทำงานของ DA ใน 3 pathway คือ mesocortical tract, nigrostriatal tract และ tuberoinfundibular tract มีความสัมพันธ์กับระดับของ serotonin (5-HT) โดยการที่มีระดับของ 5-HT สูงผิดปกติจะมีผลไปกระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> ที่บริเวณ dopaminergic neuron ส่งผลให้มีการหลั่ง DA ลดลงใน 3 pathway ดังกล่าว

ผู้ป่วยโรคจิตเภทเกิดจากการที่มีระดับของ DA สูงผิดปกติที่ mesolimbic dopamine pathway โดยความผิดปกติที่ pathway นี้จะส่งผลให้เกิดอาการทางด้านบวกของโรคจิตเภท ในขณะที่มีการหลั่ง DA ลดลงที่ mesocortical dopamine pathway ส่งผลให้เกิดอาการด้านลบ และด้านการรู้คิดบกพร่อง โดยการหลั่งของ DA ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับภาวะที่มีระดับ 5-HT สูงขึ้น

2. ทฤษฎีที่อธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่างสารสื่อประสาท glutamate กับการเกิดโรคจิตเภท (glutamatergic hypothesis)<sup>8-9</sup> ซึ่งปัจจุบันมีความเชื่อว่าเกิดจากความบกพร่องของตัวรับของ glutamate ชนิด NMDA (NMDA receptor hypofunction) ส่งผลให้เกิดโรคจิตเภท ทั้งอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านการรู้คิด



**ภาพที่ 1** แสดงการทำงานของ Dopamine ในสมองทั้ง 4 pathway<sup>10</sup> (ปกหน้า)

1. Mesolimbic Dopamine Pathway
2. Mesocortical Dopamine Pathway
3. Nigrostriatal Dopamine Pathway
4. Tuberoinfundibular Dopamine Pathway

### การรักษาโรคจิตเภท

แนวทางการรักษาโรคจิตเภทมีเป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท คือ บรรเทาอาการทั้งทางด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านการรู้คิด รวมทั้งยังป้องกันการกำเริบหรือการกลับเป็นซ้ำของตัวโรคจิตเภท และต้องทำให้ผู้ป่วยสามารถ

กลับมาใช้ชีวิตในสังคมได้อย่างคนปกติ การรักษาโรคจิตเภทจะแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 2 กลุ่ม คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) และ การรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy)<sup>5</sup>

1. การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) เช่น การรักษาโดยการปรับความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavior therapy) การบำบัดทางจิตสังคม เป็นต้น

2. การรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy) การรักษาโดยใช้ยาถือเป็นการรักษาหลักของโรคจิตเภท ยาหลักที่ใช้คือยาต้านโรคจิตเภท (antipsychotics)

## ยาด้านโรคจิตเภท (antipsychotics)<sup>11-12</sup>

ยาด้านโรคจิตเภท (antipsychotics) แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ

1. **ยารักษาอาการทางจิตกลุ่มเดิม** (first generation antipsychotics : FGAs, typical antipsychotics) จะออกฤทธิ์ในการรักษาโดยการยับยั้งการทำงานของ D2 receptor ในสมองเป็นหลักประมาณร้อยละ 60-80 โดยผลการออกฤทธิ์ของยาจะเป็นไปตาม dopamine pathway ในสมอง นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ receptor ตัวอื่นๆ ที่สำคัญ ได้แก่ muscarinic M1 receptor ทำให้เกิด anticholinergic effects มีน้ำลายน้อย ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะลำบากได้,  $\alpha$ 1-adrenergic receptor ทำให้หลอดเลือดขยายเกิด orthostatic hypotension ได้, histamine H1 receptor ทำให้วงซึม เจริญอาหาร และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

## 2. ยารักษาอาการทางจิตกลุ่มใหม่

(second generation antipsychotics : SGAs, atypical antipsychotics) ยากลุ่มใหม่จะออกฤทธิ์ยับยั้ง D2 receptor ในสมองเช่นเดียวกับยากลุ่มเดิม แต่ยับยั้ง D2 receptor ที่บริเวณ mesolimbic และ mesocortical pathway มากกว่าบริเวณ nigrostriatal และ tuberoinfundibular pathway โดยจับกับ D2 receptor ไม่แน่นมากและหลุดออกจาก receptor ได้เร็วกว่ายากลุ่มเดิม นอกจากนี้ยากลุ่มใหม่ยังออกฤทธิ์ยับยั้ง serotonin receptor subtype ต่างๆ เช่น 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> เป็นต้น ส่งผลเพิ่มระดับ DA ที่สมองส่วน mesocortical, nigrostriatal และ tuberoinfundibular tract ทำให้ยากลุ่มใหม่มีข้อดีกว่ายากลุ่มเดิม คือ อาการทางจิตด้านลบและอาการด้านการรู้คิดของผู้ป่วยดีขึ้น เกิดอาการข้างเคียง extrapyramidal (EPS) น้อยลงกว่ายากลุ่มเดิม และลดความเสี่ยงต่อการเกิด hyperprolactinemia ได้มากกว่ายากลุ่มเดิม

## ยา Lurasidone

### ข้อมูลทั่วไปของยา Lurasidone<sup>14-20</sup>

**ชื่อการค้า :** Latuda®

**ผู้ผลิต :** Bushu Pharmaceuticals Ltd. Kawagoe Factory ประเทศญี่ปุ่น

**ผู้จัดจำหน่าย :** ดีเคเอสเอส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท

**ส่วนประกอบตัวยาสสำคัญ :** ลูราซิโดนไฮโดรคลอไรด์ (lurasidone hydrochloride) เป็นผงสีขาวถึงสีเกือบขาว ละลายได้น้อยมากในน้ำ (very slightly soluble) ละลายได้น้อยมากหรือ

ไม่ละลาย (practically insoluble or insoluble) ในกรดไฮโดรคลอริก เข้มข้น 0.1 mol/L ละลายได้เล็กน้อยในแอลกอฮอล์ (slightly soluble) ละลายได้บ้างในเมทานอล (sparingly soluble) ละลายได้น้อยมากหรือไม่ละลาย (practically insoluble or insoluble) ในทูลอีน และละลายได้น้อยมาก (very slightly soluble) ในอะซีโตน

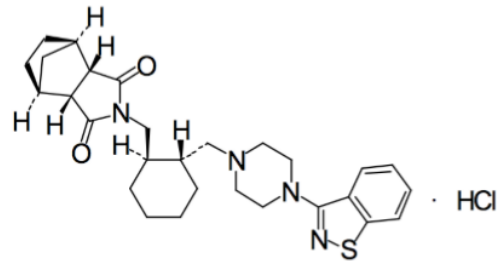
**ชื่อทางเคมี :** (3aR,4S,7R,7aS)-2-((1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl) piperazin-1-ylmethyl]cyclohexylmethyl)hexahydro-4,7-

methano-2H-isoindole-1,3-dione hydrochloride

**สูตรโมเลกุล :** C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S·HCl

**มวลโมเลกุล :** 529.14

**รูปโครงสร้าง**



**ตารางที่ 1** ตัวอย่างยารักษาอาการทางจิตกลุ่มเดิมและกลุ่มใหม่<sup>12-13</sup>

กลุ่มยาและชื่อยา	ขนาดที่ใช้ในการรักษา (mg/day)	Bioavailability (%)	Half-life (hr)	อาการข้างเคียงที่พบบ่อย
<b>ยารักษาอาการทางจิตกลุ่มเดิม (FGAs)</b>				
Chlorpromazine	200-600	10-30	8-35	sedation
Thioridazine	200-600	60	21-25	sedation
Perphenazine	8-64	20-25	8.1-12.3	EPS
Haloperidol	2-20	40-70	12-36	EPS
<b>ยารักษาอาการทางจิตกลุ่มใหม่ (SGAs)</b>				
Clozapine	25-600	12-81	11-105	agranulocytosis
Risperidone	2-6	68	3-24	hyperprolactinemia
Olanzapine	5-30	80	20-70	weight gain
Quetiapine	150-800	9	6.88	somnolence
Ziprasidone	80-200	59	4-10	QTc Prolongation
Aripiprazole	10-30	87	48-68	akathisia
Paliperidone	3-12	28	23	hyperprolactinemia
Lurasidone	40-160	9-19	20-40	somnolence

**รูปแบบยาและขนาดที่มีในไทย**

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม มี 2 ขนาด คือ 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม ความแรง โดยรายละเอียดคือ

- 40 มิลลิกรัมเป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีขาว ถึง สีออกขาว กลม ระบุความแรงที่ด้านหนึ่งเป็นอักษร “L40”

- 80 มิลลิกรัมเป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีเขียวอ่อน รูปรี ระบุความแรงที่ด้านหนึ่งเป็นอักษร “L80”

## เภสัชจลนศาสตร์ของยา Lurasidone<sup>16-19</sup>

### การดูดซึม

ยา Lurasidone ถูกดูดซึมและถึงความเข้มข้นของยาสูงสุดในซีรัมในเวลาประมาณ 1-3 ชั่วโมง การดูดซึมยาร้อยละ 9-19 ของปริมาณยาที่ได้รับ มีการศึกษาผลของอาหารเมื่อเปรียบเทียบการรับประทานยาพร้อมอาหารโดยปริมาณอาหาร 350 แคลอรีกับสภาวะอดอาหารพบว่าเพิ่มค่า Peak serum concentration (Cmax) เฉลี่ยของยา Lurasidone 3 เท่า และเพิ่มค่า area under the curve (AUC) เฉลี่ยของยา Lurasidone 2 เท่า

### การกระจายยา

หลังจากได้รับยา Lurasidone ขนาด 40 มิลลิกรัม ปริมาตรการกระจายยาเฉลี่ย (%CV) เท่ากับ 6173(17.2) ลิตร ยา Lurasidone จับกับโปรตีนในซีรัมสูงประมาณร้อยละ 99

## การเปลี่ยนแปลงยา และการกำจัดยา

ยา Lurasidone ถูกเมแทบอลิต์ผ่าน Cytochrome P450 (CYP3A4) เป็นหลัก วิธีการเปลี่ยนแปลงยาหลัก คือ oxidative N-dealkylation, hydroxylation ของวงแหวนนอร์บอร์เนน และ S-oxidation ยา Lurasidone ถูกเมแทบอลิต์ไปเป็นเมแทบอลิต์ที่ออกฤทธิ์ (active metabolites) สองชนิดคือ ID-14283 และ ID-14326 และเมแทบอลิต์ที่ไม่ออกฤทธิ์ (non-active metabolites) สองชนิดคือ ID-20219 และ ID-20220 หลังจากให้ยา Lurasidone ติดฉลากรังสี C14 ([<sup>14</sup>C]-labeled Lurasidone) เพียงครั้งเดียว พบการขับถ่ายกัมมันตรังสีรวมในปีสภาวะและอุจจาระประมาณร้อยละ 89 โดยพบในอุจจาระร้อยละ 80 และปีสภาวะร้อยละ 9 และเมื่อได้รับยา Lurasidone 40 มิลลิกรัม ค่าเฉลี่ย (%CV) การกำจัดยาจากพลาสมาเท่ากับ 3902 (18.0) มิลลิลิตรต่อหน้าที่

## ตารางที่ 2 สรุปคุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์ของยา Lurasidone<sup>18</sup>

เภสัชจลนศาสตร์ของยา	รายละเอียด
<b>การดูดซึม</b>	
- ค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability)	ร้อยละ 9-19
- ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นยาในเลือดสูงสุด	1-3 ชั่วโมง
- ระยะเวลาที่ยามีความเข้มข้นถึงสภาวะสมดุล	7 วัน
<b>การกระจายยา</b>	
- การจับกับโปรตีนในพลาสมา	ประมาณร้อยละ 99
<b>การเปลี่ยนแปลงยา</b>	
- ทางตับ	ผ่าน Cytochrome P450 เป็นหลัก
<b>การกำจัดยา</b>	
- ทางอุจจาระ	ร้อยละ 80
- ทางปีสภาวะ	ร้อยละ 9
- ค่าคงที่ในการกำจัดยา (Elimination half-life)	20-40 ชั่วโมง

## กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์ของยา Lurasidone<sup>14,15</sup>

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Lurasidone เกี่ยวข้องกับตัวรับ Dopamine (D) และ Serotonin (5-HT) โดยยา Lurasidone ปิดกั้นตัวรับ D<sub>2</sub> และปิดกั้นตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> และ 5-HT<sub>7</sub> ที่สมอง และยา Lurasidone กระตุ้นได้บางส่วนกับตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> โดยการปิดกั้นตัวรับ D<sub>2</sub> และ 5HT<sub>2A</sub> แสดงถึงคุณสมบัติต้านอาการทางจิตเภท เช่นเดียวกับยาอื่นในกลุ่มยาต้านโรคจิตเภท (atypical antipsychotic) ส่วนการปิดกั้นตัวรับ 5-HT<sub>7</sub> และการกระตุ้นบางส่วนกับตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> จะเกี่ยวข้องกับการเป็นยาต้านซึมเศร้า (antidepressant) โดยเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่นในกลุ่มยาต้านโรคจิตเภท (atypical antipsychotic) แล้วยา Lurasidone มีฤทธิ์ปิดกั้นการจับสูงสุด (the highest binding affinity) กับตัวรับ 5-HT<sub>7</sub> และยา Lurasidone มีผลน้อยมากกับตัวรับ muscarinic M1, Histamine H1, alpha-1 และ 2A adrenergic ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวช่วยลดการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension), ภาวะง่วงซึม และภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Lurasidone ปิดกั้นตัวรับ D<sub>2</sub> ที่การทำงานของสมองส่วน mesolimbic tract นี้ช่วยลดการมี dopamine ที่สูงผิดปกติซึ่งทำให้เกิดอาการด้านบวกของโรคจิตเภท ส่วนการปิดกั้นตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> ช่วยควบคุมไม่ให้ dopamine ต่ำในการทำงานของสมองส่วน mesocortical tract ลดการเกิดอาการ

ทางด้านลบของโรคจิตเภท นอกจากนี้การยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> ช่วยควบคุมไม่ให้ dopamine ต่ำในการทำงานของสมองส่วน nigrostriatal tract และส่วน tuberoinfundibular tract ช่วยลดอาการข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นทั้งเรื่องการเคลื่อนไหวร่างกายและการหลั่ง prolactin ที่มากกว่าปกติอีกด้วย

## ปฏิกริยาระหว่างยาของยา Lurasidone<sup>16,20</sup>

ยา Lurasidone ถูกเมแทบอลิต์ส่วนใหญ่โดย CYP3A4 พบปฏิกริยาของยา Lurasidone กับตัวยับยั้งหรือตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้นจึงห้ามใช้ยา Lurasidone ร่วมกับตัวยับยั้งที่มีความแรงของ CYP3A4 ตัวอย่างเช่น Ketoconazole, Clarithromycin, Ritonavir, Voriconazole เป็นต้น และตัวเหนี่ยวนำที่มีความแรงของ CYP3A4 ตัวอย่างเช่น Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepine เป็นต้น

## อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>21</sup>

จากการศึกษาทางคลินิกผู้ป่วยโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ การศึกษาระยะสั้นผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยา Lurasidone อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ง่วงนอน (somnolence) ภาวะง่วงไม่ติด คลื่นไส้ และ อาการ parkinsonism ส่วนการศึกษาระยะยาวผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยา Lurasidone อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ง่วงนอน นอนไม่หลับ ภาวะง่วงไม่ติด และ คลื่นไส้

จากการศึกษาทางคลินิกผู้ป่วยโรคจิตเภทในวัยรุ่น พบว่าการศึกษาระยะสั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา Lurasidone อายุ 13-17 ปี มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด (อุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 และ อย่างน้อยสองเท่าของอัตราที่เกิดในกลุ่มได้รับยาหลอก) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Lurasidone คือ ง่วงนอน คลื่นไส้ ภาวะนั่งไม่ติด และอาเจียน นอกจากนี้มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Lurasidone ทั้งขนาด 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก แสดงดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ 2% หรือมากกว่าของผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลูราซิโดนในผู้ป่วยวัยรุ่น และมีอุบัติการณ์การเกิดมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกจากการศึกษาระยะสั้นในผู้ป่วยโรคจิตเภทวัยรุ่น<sup>21</sup>

แบ่งตามอวัยวะหรือ Dictionary-derived Term	ร้อยละของผู้ป่วยที่รายงานการเกิดปฏิกิริยา	
	ยาหลอก (N=112)	ยา Lurasidone ทั้ง 2 ขนาด (N=214)
<b>ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้</b>		
คลื่นไส้	3	14
อาเจียน	2	8
ท้องเสีย	1	4
ปากแห้ง	0	2
<b>การติดเชื้อและการติดเชื้อที่บุกรุกเข้าร่างกาย</b>		
การติดเชื้อไวรัส	6	10
Rhinitis	2	4
Oropharyngeal pain	0	2
<b>ความผิดปกติทางระบบหัวใจ</b>		
หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ	0	1
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>		
ง่วงนอน (somnia)	7	15
อาการนั่งไม่ติด (akathisia)	2	9
เวียนศีรษะ	1	5

**การศึกษาทางคลินิก<sup>22-25</sup>**

เครื่องมือหลายชนิดที่ถูกใช้ในการประเมินอาการแสดงและอาการทางจิตในการศึกษาทางคลินิก<sup>16</sup> เช่น

1. การประเมินอาการทางบวกและทางลบ (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)<sup>25</sup> เป็น a multiitem inventory ของจิตพยาธิวิทยาทั่วไปที่ใช้ในการประเมินผลของยารักษาโรคจิตเภท PANSS เป็นเครื่องมือมาตรฐานในการประเมินประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาต้านจิตเวช คะแนนรวมของ PANSS อาจอยู่ในช่วง 30 ถึง 210 คะแนน
2. การประเมินอาการทางจิตแบบ CGI-S (The Clinical Global Impression severity scale) (clinical-rated scale) ซึ่งประเมินภาวะระดับความรุนแรงของอาการทางจิต โดยระดับคะแนน 1-7



## การศึกษาทางคลินิกของยา Lurasidone ในผู้ป่วยวัยรุ่น

มีการศึกษาทางประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Lurasidone ในผู้ป่วยวัยรุ่น การเปรียบเทียบการได้รับยา Lurasidone ขนาด 40 มิลลิกรัมและ 80 มิลลิกรัม กับ ยาหลอก (placebo) โดยใช้การประเมินวัดผลจากค่าการเปลี่ยนแปลงของ PANSS และ CGI-S ลักษณะการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบพหุภูมิภาคปกปิดข้อมูลสองทาง (multiregional, randomized controlled, double-blind) ศึกษาในผู้ป่วยอายุ 13-17 ปี ได้รับการวินิจฉัยจิตเภทโดยเกณฑ์ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition ; DSM-IV จำนวน 327 คน ระยะเวลาของการรักษา 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของคะแนน PANSS ที่ลดลงของค่าพื้นฐานในช่วง 6 สัปดาห์พบว่า ยา Lurasidone ขนาด 40 มิลลิกรัมลดลง 18.6 คะแนน และขนาด 80 มิลลิกรัมลดลง 18.3 คะแนน เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ส่วนค่าเฉลี่ยของการลดลงของคะแนน CGI-S ในขนาด 40 มิลลิกรัม ลดลง 1 คะแนนเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ส่วนขนาด 80 มิลลิกรัม พบว่าลดลง 0.9 คะแนนซึ่งต่ำกว่า 40 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.0015$ ) อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 มีรายงาน คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม และภาวะนั่งไม่ติด (akathisia) การศึกษานี้ยังพบว่า การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว ค่าระดับน้ำตาล

และไขมัน รวมทั้งระดับฮอร์โมน prolactin ไม่มีผลแตกต่างกันทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Lurasidone และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก<sup>23</sup>

นอกจากนี้มีการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่าย (network meta-analysis) ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา และความทนต่อยา Lurasidone เมื่อเปรียบเทียบกับยาตัวอื่นในกลุ่ม atypical antipsychotic ได้แก่ Aripiprazole, Asenapine, Clozapine, Olanzapine, Paliperidone extended-release (ER), Quetiapine, Risperidone และ Ziprasidone โดยทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบรวบรวมการศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเกี่ยวกับการรักษาโรคจิตเภทด้วยยา atypical antipsychotic ในผู้ป่วยวัยรุ่น 13 การศึกษา การประเมินวัดผลจากค่า PANSS และ CGI-S ผลการศึกษาพบว่า เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Lurasidone และยาหลอกพบว่ายา Lurasidone มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก โดยสามารถลดคะแนน PANSS 7.95 คะแนน และลดคะแนน CGI-S 0.44 คะแนน เมื่อเปรียบเทียบการลดภาวะน้ำหนักเกิน ยา Lurasidone พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมื่อเปรียบเทียบกับยา Olanzapine น้ำหนักลดลง 3.62 กิโลกรัม ยา Quetiapine น้ำหนักลดลง 2.13 กิโลกรัม และยา Risperidone น้ำหนักลดลง 1.16 กิโลกรัม การเกิด Extrapyrimalidal side effect ไม่แตกต่างกันระหว่างยา Lurasidone และยา atypical antipsychotic ตัวอื่นๆ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่แสดงข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพเปรียบเทียบยา Lurasidone และยา atypical antipsychotic ตัวอื่นๆ<sup>24</sup>

## สรุป

ยา Lurasidone เป็นยาตัวใหม่ในกลุ่ม atypical antipsychotic drug ที่นำมาใช้ใน ประเทศไทยที่ได้รับการจดทะเบียนในข้อบ่งใช้ สำหรับรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ 18 ปีขึ้นไป และ ต่อมาได้รับการอนุมัติเพิ่มเติมสำหรับรักษา โรคจิตเภทในวัยรุ่น อายุ 13-17 ปี ซึ่งจากผล การศึกษาทางคลินิกพบว่าด้านประสิทธิภาพ ยา Lurasidone มีประสิทธิภาพในการรักษาได้จริง เมื่อเทียบกับยาหลอกหรือเทียบเท่ากับยาในกลุ่ม เดียวกันที่มีใช้มาก่อนหน้าแล้ว ด้านความปลอดภัย อาการข้างเคียงทั่วไปที่พบไม่อันตรายรุนแรง และ ไม่แตกต่างกันกับยาในกลุ่มเดียวกัน ที่สำคัญยัง พบว่าอาการข้างเคียงบางอย่างพบน้อยกว่ายาใน กลุ่มเดียวกัน คือ การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวซึ่ง เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในวัยรุ่น อย่างไรก็ตามควรมี การพิจารณาใช้ยา Lurasidone อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยา Lurasidone มีการเกิดอันตรกิริยากับ ยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำและยับยั้ง Cyp 3A4 อาจ ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งอาจส่งผลให้เกิด อันตรายต่อร่างกายได้

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ เกียรติกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ที่ช่วยเหลือข้อมูลและ รายละเอียดเพิ่มเติมรวมถึงคำแนะนำต่างๆ

## เอกสารอ้างอิง

1. แพทย์หญิงมณฑนา กิตติพิรัชล, แพทย์หญิง ปัทมา ศิริเวช, นายแพทย์บุรินทร์ สุรอรุณสัมฤทธิ์, นายวีร์เมฆวิลัย. คู่มือการดูแลผู้ป่วยโรคจิตเภท สำหรับโรงพยาบาลในเขตสุขภาพ (ฉบับแพทย์). ครั้งที่2. นนทบุรี. วิศทอเรียอิมเมจ;2560
2. นันทิกา ทวิชาชาติ, ปรีชา อินโท, ธงชัย ทวิชาชาติ, อรพรรณ เมฆสุภะ, สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไทย, อรรถพล สுகุณาภิรมย์ และ คณะ. การสำรวจทางระบาดวิทยาของความ ผิดปกติทางจิตและความรู้เจตคติทักษะ ทางการปฏิบัติงาน เกี่ยวกับสุขภาพจิตของ ประชาชนในเขตกรุงเทพมหานคร.จดหมายเหตุ ทางการแพทย์ฯ 2544; 84 (ฉบับพิเศษ 1): S118-26.
3. อนุรักษ์ บัณฑิตยชาติ, พนมศรี เสาร์สาร, ภักคนพิน กิตติรัक्षणนท์, วรวรรณ จุฑา. ระบาดวิทยาของความผิดปกติทางจิตของ ประชาชนไทย. วารสารสมาคมจิตแพทย์ แห่งประเทศไทย 2544;46;335-43.
4. Kang-Yi CD, Chao B, Teng S, Locke J, Mandell DS, Wong YLI, et al. Psychiatric diagnoses and treatment preceding schizophrenia in adolescents aged 9-17 Years. Front Psychiatry 2020;11:487.
5. Crismon ML.Schizophrenia. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey M. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. New York: McGrawHill; 2014:1019-45.

6. Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2007;78:1-39.
7. Goto Y, Grace AA. The dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia: a basic science perspective. *Int Rev Neurobiol* 2007;78: 41-68.
8. Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basic and practical applications*. 4th ed. New York: Cambridge university press; 2013:79-128.
9. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2012;3:1-11.
10. Monica pinoli. The cross-talk between the dopaminergic system and innate immunity: An Evolving Concept [Internet]. *Brainimmune*; 2018 [cited 24 พ.ค. 2564]. Available from: <http://www.brainimmune.com/cross-talk-between-dopaminergic-system-and-innate-immunity/>
11. มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมทย์ สุกนิษฐ์, บรรณาทิการ. จิตเวชศาสตร์รามาธิบดี ฉบับเรียบเรียง ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีมหาวิทยาลัยมหิดล; 2558.
12. ภควัต วิวัฒน์วรเศรษฐ์. เอกสารประกอบการสอนเรื่องการใช้ยาทางจิตเวชอย่างสมเหตุสมผล [อินเทอร์เน็ต]. สงขลา: คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2564 [cited 24 พ.ค. 2564]. Available from: <http://medinfo2.psu.ac.th/psychiatry/elearning/document/undergrade/doc5/doc%20rational%20drug%20use.pdf>
13. ถนอมพงษ์ เสถียรลัดดา. Pharmacotherapy of Schizophrenia [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยสยาม; 2561 [cited 24 พ.ค. 2564]. Available from: [https://ccpe.pharmacy-council.org/index.php?option=article\\_detail&subpage=article\\_detail&id=161](https://ccpe.pharmacy-council.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=161)
14. Azhar Y, Shaban K. Lurasidone. [Updated 2020 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [Cite 2021 Feb 17] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541057/>
15. Kane JM. Lurasidone: a clinical overview. *J Clin Psychiatry* 2011;72:24-8.
16. Cruz MP. Lurasidone HCl (Latuda), an oral, once-daily atypical antipsychotic agent for the treatment of patients with schizophrenia. *P T* 2011;36:489-92.

17. Findling RL, Goldman R, Chiu YY, Silva R, Jin F, Pikalov A, et al. Pharmacokinetics and tolerability of lurasidone in children and adolescents with psychiatric disorders. *Clin Ther* 2015;37:2788-97.
18. Javed A, Arthur H, Curtis L, Hansen L, Pappa S. Practical guidance on the use of lurasidone for the treatment of adults with schizophrenia. *Neurol Ther* 2019; 8:215-30.
19. Loebel A, Citrome L. Lurasidone: a novel antipsychotic agent for the treatment of schizophrenia and bipolar depression. *BJPsych Bull* 2015;39: 237-41.
20. Samalin L, Garnier M, Llorca PM. Clinical potential of lurasidone in the management of schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:239-50.
21. Product Information: LATUDA(R) oral tablets, lurasidone HCl oral tablets. Sunovion Pharmaceuticals Inc (per manufacturer), Marlborough, MA, 2020:20-1.
22. Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;225:519-30.
23. Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, Deng L, Findling RL. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27: 516-25.
24. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020;29:1195-1205.
25. Opler MGA, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and negative syndrome scale (PANSS) training: challenges, solutions, and future directions. *Innov Clin Neurosci* 2017;14:77-81.

# COVID-19 Vaccines

---

Somchai Bovornkitti

The Academy of Science, The Royal Institute of Thailand

**The main objective in combating pandemics is to develop vaccines to create specific immunity in order to stop disease transmission**

In former times, vaccines were traditionally a type of medication prescribed primarily for prevention the development of infectious diseases or treating them. Early products contained dead or inactivated causative organisms to specifically boost the host immune mechanism in order to conquer the disease-producing intruders. Currently, with advancement of molecular medicine, there are vaccine inventions that can do the same by stimulating an immune response to an antigen, a molecule found on the infectious agent. For instance, in the case of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which causes “coronavirus disease 2019” (COVID-19), the antigen is typically the characteristic spike protein found on the surface of the SARS-Cov-2, which helps it to invade living cells. In this regard, the role

of precision medicine would offer an excellent solution based on knowledge of coronavirus genome structure and its replication, which is mandatory as a guide for developing both protective vaccines and targeted therapies.

## Varieties of COVID-19 Vaccines

More vaccine candidates are simultaneously in the pipeline for preventing COVID-19 than ever before for an infectious disease. All developers are trying to create vaccines to achieve immunity to the coronavirus and the ability to stop its transmission. They do so by stimulating an immune response to an antigen molecule found on the coronavirus, typically the characteristic spike protein on its surface, which the coronavirus uses for invading host cells. Currently, there are four categories of COVID-19 vaccines in use or in clinical trials, namely whole coronavirus, protein subunit, viral vector and nucleic acid (RNA and DNA).

Three highly notable vaccines, which were developed by **Pfizer/Novavax**, **Moderna** and **Oxford/AstraZeneca**, are RNA vaccines containing a tiny fragment of the coronavirus's genetic code. When injected into the body, they start producing part of the coronavirus and thus stimulate the body to mount a defense against it.

Of note, the Oxford/AstraZeneca vaccine is subtly different as it uses a harmless virus to carry the same genetic material into the body. It is the easiest of the three to use as it can be stored in a normal refrigerator and does not require specialized freezers to produce extremely cold temperatures. All three vaccines are supposed to be given as two doses; however, the United Kingdom is prioritizing giving as many people as possible the first dose and is delaying the second dose.

A fourth vaccine, named **Novavax**, has been developed by **Janssen** of Johnson & Johnson. It uses the same technique as Oxford/AstraZeneca, but is to be given as a single injection.

Other vaccines, which are not used in Europe and the United States, include the **Sinovac**, **CanSino** and **Sinofarms** vaccines, all of which were developed in China. These vaccines contain inactivated

Sars-CoV-2. So far, they have been used only in a few countries in Asia and South America.

Lastly, the **Sputnik V** vaccine, developed by Russia's Gamaleya Research Centre, is effective, according to trial results reported in *The Lancet*. The vaccine works in a similar way to the Oxford/AstraZeneca and Janssen vaccines, and has been deemed to be safe and offer complete protection against hospitalization and death.

One further note - the development of two "**Made in Thailand**" vaccines has been announced. On December 30, 2020, *CU in the News* published an article stating that the Faculty of Medicine of Chulalongkorn University is expected to start the human phase of candidate ChulaCOV-19 vaccine trials by April 2021. On February 18, 2021 a television news program announced that ChulaCOV-19 vaccine would be tested on human by May 2021. Another Thai-made vaccine, the product of joint collaboration between the Government Pharmaceutical Organization and the Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, was announced by Thailand's Minister of Public Health. He said that the first stage of human trials of the locally-produced vaccine will

get underway in March 2021 (Thaiger. Com, February 14, 2021).

### Annotations:

(1) It seems that all vaccines will have a large and beneficial impact on public health by eliminating the need for hospital treatment of the disease and preventing death from COVID-19. However, the exact results of their benefits will be available only from challenge trials, in which volunteers will be deliberately infected with the virus.

(2) Knowledge on whether the vaccines are able to stop transmission of the coronavirus between people remains unknown.

(3) Regarding protection against symptomatic cases, the vaccine appeared to be less effective in South Africa, where nearly all cases of COVID-19 were due to infection with the dominant variant there, known as B.1.351. However, Janssen and Novovax produced the first data of astonishing result on the new variants spreading in South Africa, i.e., that their vaccine actually had 89 percent efficacy (The Harvard Gazette, February 1, 2021).

(4) On the whole, the results of vaccination have been good and better than no vaccine at all. Nevertheless, it must be

cautioned that the coronavirus is a moving target.

(5) Further research should be conducted to answer the following questions:

- How long does protection last ?
- What effect does vaccination have on the spread of the coronavirus?
- Are there other ways to treat CIVID-19?

(6) At this point, it is not yet known whether vaccination protects against virus transmission. Newly vaccinated people may be carriers who could infect others. Therefore, until a much higher level of community vaccination is reached, some degree of masking and physical distancing is still needed.

(7) There has been unwelcome news that we might not eradicate COVID-19 by late 2021, even if a large majority of the population could be vaccinated and protected against the coronavirus's severe effects. It is hoped that COVID-19 would be rendered no more dangerous than the common cold at best and influenza at worst. We would then have to work to avoid infection through annual vaccinations and regular testing. The current fear and isolation could be over - if we all get vaccinated and stay safe until that happens.

(8) Other unknowns could still complicate the matters. For instance, emerging variants could be more contagious and more lethal than existing strains. They could evade existing vaccines, and we might have to keep playing catch-up to develop boosters that target the mutations.

(9) As previous mentioned, with existing vaccines, we might be able to turn COVID-19 into an illness akin to the seasonal flu. The coronavirus might still be around and infect people, and some might still end up ill. However, the disease would no longer overwhelm hospitals and result in terrifying death tolls. Universal vaccination would mean that people may not become severely ill to the point that they require hospitalization.

### Documents Used for Writing:

1. AstraZeneca's Vaccine Does Not Work Well Against Virus Variant in South Africa. *The New York Times*, Feb. 9, 2021. From: <https://www.nytimes.com/livw/2021/02/07/world/covid-19-coronavirus>. Accessed 15/2/2564.
2. Bovornkitti S, Sunthorntham S. About Coronar viruses and COVID-19. *Thammasat Med J* 2020;20:326-30.
3. Different COVID-19 Vaccine/CDC. From: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines.html>. Accessed:15/2/2564.
4. Gallagher J. COVID vaccine update: Those that work - and the others on the way. *BBC News*. From: <https://www.bbc.com/news/health-51665497>. Accessed: 15/2/2564.
5. How Coronavirus Variants Could Outsmart Vaccines/ *Pittwire/University of Pittsburgh*. From: <https://www.pittwire.pitt.edu/news/how-sars-cov-2-mutates-escape-antibody-binding>. Accessed: 15/2/2564.
6. Johnson CY, Wan W. Mutated virus may reinfect people already stricken once with covid-19, sparking debate and concerns. *The Washington Post*, Feb.6, 2021.
7. Langreth R. Big Pharma Is Racing to Bolster Its Vaccines Against Variants. *The Coronavirus Daily* Feb./4/2564
8. Made in Thailand Vaccine to start trials/ February 11, 2021, *the thaiger.com*.
9. Newest vaccine emerges amid a 'more complicated pandemic'. By Powell A. HMS and Beth Israel's Barouch talks about John & Johnson entry. From: <https://news.harvard.edu/gazette/story/2021/02/dan-barouch-discusses-new-coronavirus-variants/> Accessed: 15/2/2564.



10. Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Beltekian D, Mathieu E, Hasell J, Macdonald B, et al. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Statistics and Research - Our World in Data. From: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations#attitudes-to-covid-19-vaccinations>. Accessed: 12/2/2564.
11. Thailand could manufacture COVID-19 vaccine by the end of 2021. CU in the News. 30 December 2020.
12. There are four types of COVID-19 vaccines: here's how they work. From: <https://www.gavi.org/vaccineswork/there-are-four-types-covid-19-vaccines-heres-how-they-work>. Accessed: 15/2/2564.
13. Tracey KJ. Vaccines Alone Are Not Enough to Beat COVID. *Scientific American*. From: <https://www.scientificamerican.com/article/vaccines-alone-are-not-enough-to-beat-covid/> Accessed: 15/2/2564.
14. Winter L. New Sars-CoV-2 Variant Could Evade Antibodies. *The Scientist Magazine*. Jan 22, 2021. From: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/new-sars-cov-2-varient-could-evade-antibodies-68375>. Accessed: 15/2/2564.
15. World Health Organization. COVID-19 vaccines. From: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>. Accessed: 15/2/2564.

# ผลของซูปไก่สกัดต่อการทำงานของกล้ามเนื้อ และความเจ็บปวด

สินธุพร มหารัตน์<sup>1,2\*</sup>, สุดารัตน์ สัจจนะมนี<sup>1,2</sup>, รัชนิพร กงชูย์<sup>3</sup>, วิภาวี กุคำมี<sup>4</sup>, ณภัทร ศรีรักษา<sup>3</sup>, สิกธิศักดิ์ กองรอง<sup>5</sup>,  
สุพรรณนิการ์ ลดาวัลย์<sup>1,2</sup>, สุภาพร มีชฌิมะปุระ<sup>4</sup>, สมศักดิ์ เกียมเก่า<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Division of Physical Therapy, School of Allied Health Science, University of Phayao

<sup>2</sup>Unit of Excellence Well-being and Health Innovation, University of Phayao

<sup>3</sup>Division of Physiology, School of Medical Sciences, University of Phayao

<sup>4</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

<sup>5</sup>Division of Anatomy, School of Medical Sciences, University of Phayao

<sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

\*Corresponding author: สินธุพร มหารัตน์, Division of Physical Therapy, School of Allied Health Science, University of Phayao, Phayao Province Email: sinthuporn.ma@up.ac.th

## บทคัดย่อ

**รูปแบบการทดลอง :** การทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review)

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาผลของซูปไก่สกัดต่อการทำงานของกล้ามเนื้อและความเจ็บปวด

**วิธีการ :** ค้นหาในรายงานการศึกษาใน PubMed database โดยจำกัดปีการศึกษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2011 จนถึงปัจจุบัน เลือกรายงานการศึกษาที่เป็น randomized control trial (RCT) เท่านั้นและทำการคัดเลือกโดยการแยกแยะการศึกษา ชื่อเรื่อง บทความ การศึกษาฉบับเต็มที่เป็นภาษาอังกฤษ และประเมินคุณภาพของการศึกษา เกณฑ์การคัดเลือก คัดจากบทความชนิด RCT ชนิด full paper ทั้งการทดลองในมนุษย์และสัตว์ทดลอง รูปแบบภาษาอังกฤษและมีการเข้าถึงบทความนั้นได้ ส่วนเกณฑ์การคัดออกคือ บทความ meta-analysis,

reviews, case-control, case study

**ผล :** มีการศึกษาแบบ RCT ที่เกี่ยวกับผลของซูปไก่สกัดต่อการทำงานของกล้ามเนื้อจำนวน 2 การศึกษา ที่เป็นแบบ full paper ที่ทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง ส่วนผลของซูปไก่สกัดต่อการนำความเจ็บปวดมีจำนวน 1 การศึกษา คุณภาพการศึกษาเมื่อวัดด้วย Jadad's score ต่ำกว่า 3

**สรุป :** การศึกษาครั้งนี้พบว่าซูปไก่สกัดมีสรรพคุณช่วยเพิ่มสมรรถภาพการทำงานของกล้ามเนื้อโดยการเพิ่มความแข็งแรง และความทนทานในการออกกำลังกาย ภายหลังจากดื่มซูปไก่สกัดติดต่อกัน 28 วันในสัตว์ทดลองได้ นอกจากนี้ ยังสามารถลดการนำสัญญาณความเจ็บปวดและพฤติกรรมความเจ็บปวดในสัตว์ของการทดลองด้วยเช่นกัน

## Plain language summary

### ผลของซूपไก่สกัดต่อการทำงานของกล้ามเนื้อและความเจ็บปวด

ซूपไก่สกัด (essence of chicken; EoC) เป็นอาหารฟังก์ชันรูปแบบหนึ่งที่ถูกกล่าวอ้างสรรพคุณในการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของร่างกายให้ดีขึ้น สามารถทำให้ร่างกายสดชื่น ไม่อ่อนล้าง่าย ทั้งนี้ มีนักวิจัยที่สนใจในการศึกษาเรื่องดังกล่าวเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ เพื่อหาทางพิสูจน์ข้อเท็จจริงเกี่ยวกับสรรพคุณของซूपไก่สกัด

#### ที่มา

ซूपไก่สกัด เป็นหนึ่งในอาหารฟังก์ชัน (functional food) ที่ได้รับความนิยมในประเทศแถบเอเชีย<sup>1-6</sup> ซึ่งมีการกล่าวอ้างถึงบทบาทของซूपไก่ในการส่งเสริมสุขภาพ ช่วยในการหายของแผล ช่วยในกระบวนการเมแทบอลิซึม และช่วยบรรเทาอาการเมื่อยล้าได้<sup>7</sup> สารสำคัญหรือ bioactive compound ที่พบในซूपไก่สกัดได้แก่ Carnosine, Anserine, Taurine และ peptides ต่างๆ<sup>8</sup> จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าสารสำคัญจำพวก Carnosine สามารถผลิตได้เองในเซลล์ต่างๆ ของร่างกาย เช่น Olfactory bulb, skeletal muscle, choroid plexus และ cerebral cortex<sup>9</sup> แต่อย่างไรก็ตาม ยังคงมีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิภาพของซूपไก่สกัดต่อสมรรถนะในการออกกำลังกายและความล้าทางกายที่ไม่ชัดเจน กระจัดกระจาย โดย Nagai et al. ในปี ค.ศ. 1996 พบว่า ผลของซूपไก่สกัด ด้านต่อความเครียดหรือการล้าทางจิตใจโดยผ่านการควบคุมการหลั่ง Cortisol<sup>4</sup> และกระตุ้นการทำงานของระบบ

Histaminergic<sup>10</sup> นอกจากนั้น ยังพบว่าภายหลังจากการดื่มซूपไก่สกัด สามารถเพิ่มระดับอินซูลิน เพิ่มการสังเคราะห์ไกลโคเจน และการทำงานของไลโปโปรตีนไลเปสในสัตว์ทดลองที่กระตุ้นให้เกิดความเครียดอีกด้วย<sup>11</sup> มีหลายรายงานกล่าวอ้างว่า ผลของซूपไก่อังคงครอบคลุมถึง การเพิ่มการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน การให้นมบุตร ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะเลือดจาง การทำงานของระบบบัพเพอร์ ปรับวงจรร่างกายให้เป็นต้น อย่างไรก็ตาม กลไกการทำงานของซूपไก่ต่อระบบต่างๆ ที่กล่าวมาขึ้นกับการควบคุมจากหลายๆ การทำงานร่วมกันของ active components<sup>12-18</sup> จากที่กล่าวมาข้างต้น ยังคงมีรายงานการรวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับการทำงานของกล้ามเนื้อและความเจ็บปวดจำนวนน้อย

การวัดการทำงานของกล้ามเนื้อสามารถวัดได้จากหลายรูปแบบ เช่น การวัดความแข็งแรง การวัดความทนทาน หรือวัดการทำงานของกล้ามเนื้อต่อหน่วยเวลา ซึ่งความล้าของกล้ามเนื้อทางกายอาจจะเกี่ยวข้องกับความเครียดที่เกิดขึ้นในชีวิตประจำวัน โดยพบว่าหากเป็นผู้ที่มีภาวะเครียดเรื้อรัง การหลั่งสารสื่อประสาทจำพวก histamine, serotonin (5-HT) และสารเคมีอื่นๆ<sup>12</sup> เหล่านี้จะเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม รายงานการศึกษาเกี่ยวกับการทำงานของกล้ามเนื้อภายหลังจากดื่มซूपไก่สกัดยังมีความหลากหลาย ดังนั้น การศึกษาครั้งนี้ จึงมุ่งเน้นเพื่อรวบรวมผลของซूपไก่สกัดต่อการทำงานของกล้ามเนื้อและเส้นประสาทเกี่ยวกับการนำสัญญาณความเจ็บปวด ซึ่งพบว่ามีรายงานการศึกษาด้านนี้ยังมีจำกัด

**วัตถุประสงค์**

เพื่อศึกษาผลของชุปใส่สกัดต่อการทำงานของกล้ามเนื้อและความเจ็บปวด

**วิธีการ**

**เกณฑ์ในการพิจารณาการศึกษาในการทบทวน**

**ประเภทของการศึกษา**

เป็นการศึกษาที่ได้ลงตีพิมพ์ (published) แบบ randomized controlled trial (RCT) ที่เป็นแบบ full text ในรูปแบบภาษาอังกฤษเท่านั้น

**ประเภทของผู้เข้าร่วมการศึกษา**

ในสัตว์ทดลองทุกชนิด

ในมนุษย์ไม่จำกัดเพศ

**ประเภทของการให้สิ่งแทรกแซง**

การให้ชุปใส่สกัดทั้งชนิดตีพิมพ์และเม็ต

**ประเภทของผลลัพธ์**

ผลของชุปใส่สกัดต่อการทำงานของกล้ามเนื้อและความเจ็บปวด

**ตารางกำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกและคัดออก**

**ตารางที่ 1** เกณฑ์การคัดเลือกคัดออกในการศึกษา

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<p><b>Study design</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- Control clinical trial</li> </ul> <p>*English article only</p>	<p><b>Study design</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meta-analysis</li> <li>- Reviews</li> <li>- Case-series/ case report</li> <li>- Uncontrolled cohort study</li> <li>- Study with more than 20% drop out rate</li> </ul>
<p><b>Population</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Human</li> <li>- Animals</li> </ul>	<p><b>Population</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer</li> <li>- Cardiac condition</li> </ul>
<p><b>Intervention</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Control or sham or placebo VS EoC</li> </ul>	<p><b>Intervention</b></p> <p>Bilateral intervention เช่น ผู้ป่วยได้รับการรักษาหลายอย่างร่วมกัน</p>
<p><b>Outcomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effects to EoC on muscle function and pain</li> </ul>	<p><b>Outcomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Others organ</li> </ul>

**การเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล**

การวิเคราะห์และแยกแยะข้อมูลจากคณะผู้วิจัย 2 คน โดย risk of bias ใช้เกณฑ์การวิเคราะห์ตาม Jadad<sup>19</sup> โดยมีเกณฑ์การ

การพิจารณาคุณภาพงานอยู่ 3 ด้านในเรื่องเกี่ยวกับ 1.) การสุ่ม 2). การทำ double blind และ 3). การอธิบายถึง withdrawal or dropout rate หากมีการสุ่มที่เหมาะสม หรือการ blinding

ที่เหมาะสมให้พิจารณาบวกเพิ่มข้อละ 1 คะแนน แต่หากไม่เหมาะสมให้ลบข้อละ 1 คะแนน ซึ่งมีคะแนนเต็มทั้งหมด 5 คะแนน หากค่าคะแนนมากกว่า 3 ถือว่าเป็น good quality Jadad score หากน้อยกว่า 3 ถือว่าเป็น low quality Jadad score

**ผลการศึกษา**

**ผลของการค้น**

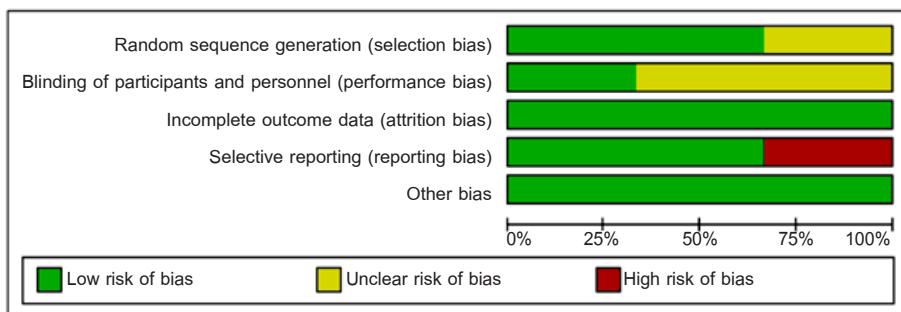
เมื่อทำการค้นในรูปแบบ electronic database พบว่ามี การศึกษาเกี่ยวกับซูปไก่สกัด จำนวน 17 รายงาน แต่พบว่า มีเพียง 3 รายงาน

เท่านั้น ที่ตรงตามวัตถุประสงค์และเกณฑ์การ คัดเข้าและออก รายงานที่ถูกคัดออกส่วนใหญ่ เป็นการตีพิมพ์ผลของซูปไก่สกัดต่อการทำงานของ สมองและเมื่ออ่านวิเคราะห์แล้วไม่ตรงตาม วัตถุประสงค์

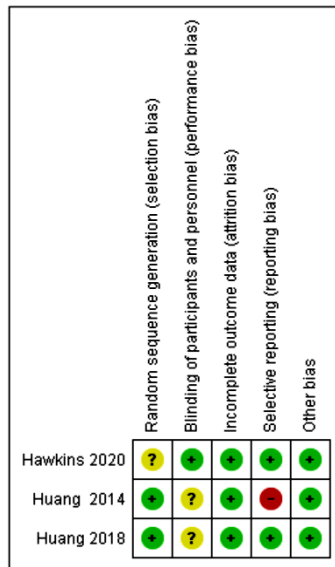
จากการคัดเลือกการศึกษาเข้ามาทั้งหมด พบว่ามี 2 เรื่องที่มีการรายงานเกี่ยวกับการทำงาน ของกล้ามเนื้อ และมีเพียงจำนวน 1 เรื่องที่ศึกษา เกี่ยวกับการทำงานของระบบประสาทที่เกี่ยวกับ ความเจ็บปวด และตรงตามวัตถุประสงค์ มีผลการ วิจัยคุณภาพการศึกษา ดังปรากฏในตารางที่ 2 ภาพที่ 1 และ 2 ดังนี้

**ตารางที่ 2** คุณภาพของการศึกษาเมื่อวัดโดยใช้มาตรวัดคะแนนของ Jadad

Study/Years	Randomization	Blinding	Description of withdrawals or dropouts	Jadad's Quality Score
Huang W.C. et al; 2014	1	0	0	1
Huang S.W. et al; 2018	1	0	0	1
Hawkins J.L. et al; 2020	1	1	0	2



**ภาพที่ 1** ภาพ risk of bias graph (RoB) เมื่อวัด authors’s judgements ออกเป็นช่วงร้อยละ



ภาพที่ 2 ภาพสรุป risk of bias graph (RoB) เมื่อเปรียบเทียบกับในแต่ละการศึกษา

Table 3 Conclusion of the effects of Essence of Chicken on muscle function.

No.	Authors (Years)	Study RCT_design	Blinding status	Intervention	Outcomes	Results	Jadad's score
<b>EC on muscle function</b>							
1.	Huang WC et al (2014) <sup>20</sup>	Parallel	A-Randomize divided into 4 groups	1. Vehicle 2. CE 1x 3. CE 2x 4. CE 5x n/gr=10 for 4 weeks Once-a-day oral gavage of vehicle or EC for 28 days	Forelimb grip strength Exhaustive swimming time Levels of physical fatigue-related biomarkers	CE supplementation dose-dependently elevated endurance and grip strength decreased lactate, ammonia, and CK levels -Few subchronic toxic effects	1
2.	Huang SW. et al (2018) <sup>21</sup>	Parallel	A-Randomly divided to four groups	1. Vehicle (water) 2. EC-0.5X (558 mg/kg), 3. EC-1X (1117 mg/kg), 4. EC-2X (2234 mg/kg) n/gr=10 for 4 weeks Once-a-day oral gavage of vehicle or EC for 28 days	Anti-fatigue Weight-Loaded Forced Swimming Test (WFST) forelimb grip strength Anti-oxidants in <i>Liver and Muscle</i> Blood Biochemical serum in 10 min and 90 min	- Improve endurance and grip strength (p < 0.0001) - Ammonia, blood urea nitrogen (BUN), and creatine kinase (CK) levels were significantly lowered - Increase SOD,CAT, GSH Liver GPx; sig 2x but not others Hepatic SOD, GSH, CAT sig dose-dependent manner SOD Muscle; 0.5x, 1x, 2x sig	1

**Table 4.** Conclusion of the effects of Essence of Chicken on pain perception.

No.	Authors (Years)	Study RCT_design	Blinding status	Intervention	Outcomes	Results	Jadad's score
<b>EC on nerve function</b>							
1.	Hawkins JL. et al (2020) <sup>22</sup>	Parallel	A-rand- omize designs	1. na <sup>o</sup> ve control 2. 0.5% ECBB 3. 0.1% homemade 4. Jaw opening + 0.5% ECBB 5. Jaw opening + 0.1% homemade n/gr=10 Once daily intake for 3 weeks	- Nociceptive response - Percent inhibit of Cox-II - PKA expression in medullary dorsal horn of the spinal trigeminal nucleus	- ECBB inhibition of COX-2 activity more than home made - Dietary inclusion of ECBB, but not of homemade broth, for 2 weeks prior to jaw opening was sufficient to reduce noci-fensive behaviors and PKA expression.	2

สรุปในการศึกษาครั้งนี้ ผลของซूपไก่สกัดในหนูทดลองที่ได้รับการป้อนซूपไก่สกัดติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ สามารถเพิ่มความทนทานในการออกกำลังกายและเพิ่มความแข็งแรง โดยพบว่าสัมพันธ์กับระดับของสาร lactate, ammonia, creatinine kinase, blood urea nitrogen ที่ลดลง และการเพิ่มระดับของ scavenging enzyme คือ SOD, CAT, GSP ในตับและกล้ามเนื้อ

ส่วนผลของซूपไก่สกัดต่อการทำงานของระบบประสาท ภายหลังจากการดื่มซूपไก่สกัดที่มีองค์ประกอบของกระดูกที่เข้มข้นมาก (enrich chicken bone broth) พบว่า สามารถต้านการอักเสบได้ เมื่อทดสอบการทำงานของ COX-II inhibitor ลดการเกิดพฤติกรรมความเจ็บปวดได้ ผ่านการทำงานของ Protein Kinase A (PKA) expression ที่ลดลง แต่ยังมีรายงานการศึกษาในเรื่องนี้จำนวนน้อย ซึ่งในอนาคตเรื่องอาหารฟังก์ชัน น่าจะเข้ามามีบทบาทต่อสังคมมากขึ้น

## อภิปรายผล

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เป็นการรวบรวมผลของซूपไก่สกัดต่อการทำงานของระบบ

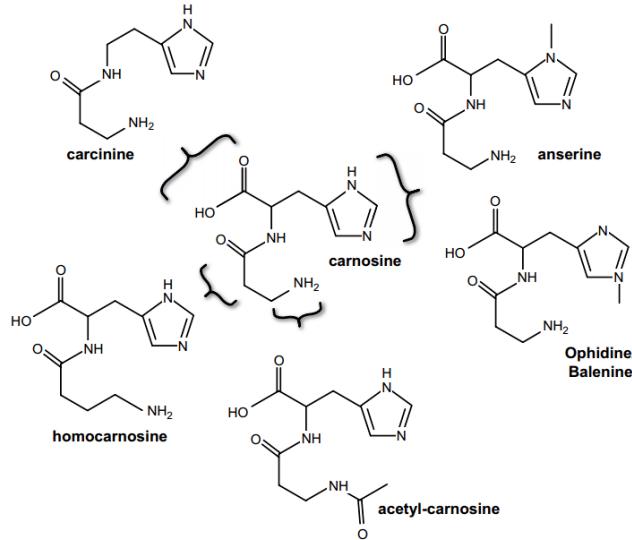
กล้ามเนื้อและระบบประสาท ดังนั้นในการทำงานจึงต้องการการสืบค้นและตัดสินใจที่เป็นระบบและเป็นวิทยาศาสตร์ค่อนข้างสูง

ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นการสืบค้นจาก PubMed database เพียงฐานข้อมูลเดียวด้วยนักวิจัยจำนวน 2 ท่าน ซึ่งเป็นฐานข้อมูลทางการแพทย์ที่ค่อนข้างใหญ่และรวบรวมหลักฐานการทำงานด้านการทดลองเป็นจำนวนมาก

ประเด็นต่อมา เกณฑ์ที่ใช้ในการคัดเข้าและคัดออกที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ ค่อนข้างครอบคลุม เนื่องจากมีการแสดงถึงการคัดเข้าและออกที่แน่นอน และตรวจสอบได้ ซึ่งสามารถดูได้จากตารางการตรวจคุณภาพของการศึกษา (risk of bias) พบว่า มีคะแนนอยู่ในระดับ poor เนื่องจากเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ดังนั้นจึงมีขั้นตอนการอธิบายในเรื่องของการสุ่ม การปกปิดข้อมูล (blinding) และการถอนตัวตลอดจน dropout rate ค่อนข้างน้อย แต่อย่างไรก็ตามคณะผู้วิจัยได้ทำการลงความเห็นว่าการศึกษานี้เป็นการคัดเลือกเอารายงานการศึกษาที่เป็นแบบ full paper แบบ RCT ซึ่งมีกลุ่มเปรียบเทียบชัดเจนว่า ผลการศึกษาที่ได้มานั้นมีกลุ่มเปรียบเทียบไม่ใช่แค่เพียงดูจากกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งเท่านั้น

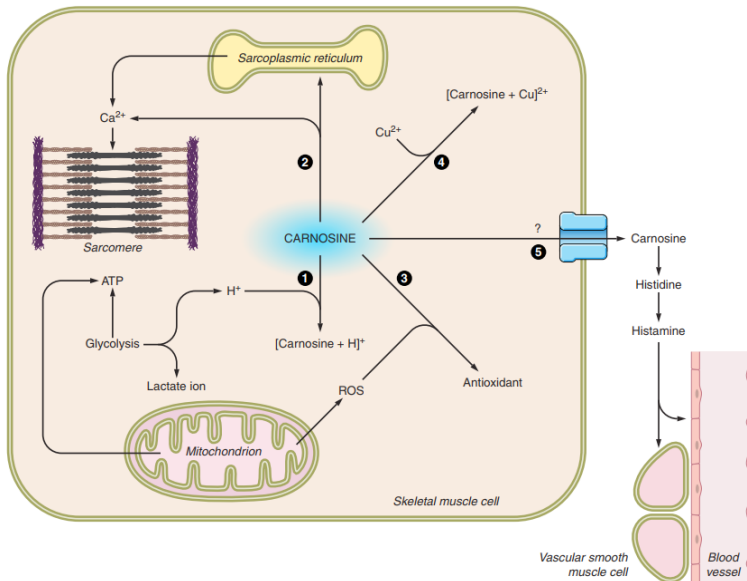
จุดเด่นของการศึกษาครั้งนี้คือ ได้ทราบว่า สารสำคัญในซูบโกสเก็ตจำพวก Carnosine, Anserine และ Taurine ช่วยในการทำงานของ

กล้ามเนื้อช่วยให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานมากขึ้น



ภาพที่ 3 โครงสร้างทางเคมีและอนุพันธ์ของ Carnosine ที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ (คัดลอกจาก Boldyrev et al., 2013)<sup>23</sup>

บทบาทของ carnosine ที่กล้ามเนื้อลาย



ภาพที่ 4 บทบาทของ Carnosine ต่อกล้ามเนื้อลาย (คัดลอกจาก Boldyrev et al., 2013)<sup>23</sup>



มีบทบาทที่สำคัญดังนี้ 1) proton buffering capacity; 2) regulator of calcium release and calcium sensitivity; 3) protection against reactive oxygen species (ROS); 4) chelation of transition metal ions; and 5) extracellular provider of histidine/histamine

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า ภายหลังจากการออกกำลังกาย ร่างกายจะมีการเปลี่ยนแปลงระดับของสารเคมีต่างๆ ในร่างกาย เช่น lactate, ammonia, creatine kinase, glucose ดังรายงานการศึกษาที่กล่าวมา<sup>24-26</sup> lactate เป็นหนึ่งในสาร metabolite ในกระบวนการ glycolysis ที่สำคัญซึ่งเป็นกระบวนการในการสร้างพลังงานให้แก่กล้ามเนื้อขณะออกกำลังกาย โดยหากมีการคั่งของ lactate มากเกินไปจะทำให้ร่างกายมีระดับ pH ที่ลดลง ซึ่งอาจจะเกิดผลทางด้านสรีรวิทยาและผลข้างเคียงตามมาของกระบวนการ glycolytic และส่งผลต่อการหลั่งแคลเซียมซึ่งสัมพันธ์กับกระบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อ<sup>27</sup> ซึ่งความแข็งแรงของกล้ามเนื้อสามารถเพิ่มขึ้นได้โดยการออกกำลังกายแบบมีแรงต้าน<sup>28,29</sup> และสารอาหารมีบทบาทเด่นต่อการลดการเกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อจากความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress)<sup>30-31</sup> ดังนั้น การควบคุมการฝึกกล้ามเนื้อจะสามารถช่วยเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อได้ หรือขณะเดียวกันสามารถเลือกการดื่มซูปเปอร์โกลูตัทเพื่อช่วยเสริมการทำงานของกล้ามเนื้อให้ดีขึ้นอีกทางเลือกได้สอดคล้องกับการศึกษาของ Lo และคณะ<sup>32</sup> ที่ทำการศึกษาในปี 2005 พบว่า ซูปเปอร์โกลูตัทสามารถเพิ่มการกำจัดสาร lactate ที่เกิดขึ้นในช่วงหลังจากออกกำลังกาย (recovery phase) ซึ่งพบว่า

สามารถลดได้ถึงร้อยละ 50-55 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม control ซึ่งปรากฏการณ์นี้ทำให้ส่งผลสะท้อนตามมาคือ สมรรถนะของร่างกายเกี่ยวกับความแข็งแรงและทนทานเพิ่มสูงขึ้นเมื่อวัดโดย hand grip strength และ force swimming exercise ตามลำดับ เช่นเดียวกับรายงานของ Carvalho-Peixoto และคณะในปี 2007 ซึ่งชี้ว่า หากมีการคั่งของ ammonia มากจะส่งผลกระทบต่อระบบควบคุมการทำงานของร่างกายอย่างเช่นระบบประสาทได้ในที่สุด<sup>33</sup>

จากที่กล่าวมา จึงสามารถอนุมานได้ว่า สาร Carnosine และเคมีในซูปเปอร์โกลูตัทเป็นตัวทำให้เกิดการทำงานของกล้ามเนื้อดีขึ้นภายหลังจากการออกกำลังกาย ทั้งช่วยระบบบัฟเฟอร์ ทำงานอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น มีการลดระดับ lactate, ammonia, blood urea nitrogen (BUN) ในเลือด ส่วนบทบาทของซูปเปอร์โกลูตัทในการเป็นตัวต้านการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันนั้นได้ถูกรายงานจากการศึกษาของ Huang และคณะ ในปี 2018 พบว่า สามารถเพิ่มระดับ scavenging enzyme ได้สอดคล้องกับรายงานนักวิจัยก่อนหน้านี้<sup>34-35</sup> Carnosine เป็นตัว chelate สารไอออนของเหล็ก และเป็นตัวสารตั้งต้นของ histidine ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่จำเป็นของร่างกาย ปัจจัยเหล่านี้ล้วนส่งผลให้ประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อเพิ่มสูงขึ้นภายหลังจากกินซูปเปอร์โกลูตัทติดต่อกันเป็นระยะเวลาหนึ่งเดือน แต่อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ pathway การทำงานที่เกิดขึ้นว่า ส่งสัญญาณผ่าน pathway ไหน จึงจะทำให้ผลของซูปเปอร์โกลูตัทต่อการทำงานของกล้ามเนื้อ มีความชัดเจนและน่าเชื่อถือเพิ่มมากขึ้น

ส่วนบทบาทของซูโป้ไก่สกัด ต่อการนำความรู้ลึกเจ็บปวดพบว่า ซูโป้ไก่สกัดสามารถต้านการเกิด COX-II ได้เมื่อรับประทานติดต่อกันสามสัปดาห์ เมื่อทดสอบปฏิกิริยา nocifensive ในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถลดพฤติกรรมความเจ็บปวดลงได้ โดยพบว่าการ expression ของ PKA ลดลงใน dorsal horn of Trigeminal nerve ในกลุ่มที่ได้ซูโป้ไก่สกัดที่มีองค์ประกอบของกระดูกไก่เข้มข้นมาก (enrich chicken bone broth) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารหลอก คล้ายกับรายงานการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับการรับประทานสารสกัดเมล็ดองุ่น (grape-seed) ซึ่งพบว่ามีสาร antioxidant ปริมาณมาก และสามารถลดการสร้าง pro-inflammatory prostaglandins ได้<sup>36-38</sup> ส่งผลต่อการควบคุมการเกิดการกระจายสัญญาณของระบบประสาทส่วนกลาง (central sensitization) ได้<sup>39-40</sup>

ข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้คือ ได้จำนวนรายงานการศึกษาที่ค่อนข้างน้อยและจำกัด ดังนั้นหากมีการศึกษาครั้งต่อไปควรมีการสืบค้นข้อมูลจากรายงานการศึกษาจำนวนมากขึ้น และสืบค้นจากฐานข้อมูลที่หลากหลายขึ้น จะทำให้สามารถตอบข้อคำถามการวิจัยได้ดีขึ้น นอกจากนี้ข้อจำกัดของการศึกษาครั้งนี้คือ การใช้คำค้น “ซูโป้ไก่สกัด” ภาษาอังกฤษมีหลายคำ เช่น Essence of chicken or chicken soup แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้เลือกศึกษาด้วยคำว่า Essence of chicken เนื่องจากเป็นคำที่ใช้ทั่วไปในสากล

## Acknowledgements

ขอขอบพระคุณ รศ.ดร.ภก. สุรศักดิ์ เสาแก้ว คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย

พะเยา ในการอบรมให้ความรู้เกี่ยวกับการทำ systematic reviews and meta-analysis และคณาจารย์ในช่วงชั้นปริญญาเอกทุกท่านสำหรับความรู้พื้นฐานประกอบการทำงานทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากคณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา (Grant No. 63009) ร่วมกับทุนสนับสนุนจากมหาวิทยาลัยพะเยา เลขที่สัญญา FF64-UoE031 จากกองทุนส่งเสริม ววน. (หน่วยความเป็นเลิศด้านสุขภาพและนวัตกรรมสุขภาพ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา) และนักวิจัยทุกท่าน

## เอกสารอ้างอิง

1. Li YF, He RR, Tsoi B, Kurihara H. Bioactivities of chicken essence. *J. Food Sci* 2012;77:R105-R10.
2. Azhar ZM, Zubaidah JO, Norjan KO, Zhuang CY, Tsang F. A pilot placebo-controlled, double-blind, and randomized study on the cognition-enhancing benefits of a proprietary chicken meat ingredient in healthy subjects. *Nutr J* 2013;12:121.
3. Konagai C, Watanabe H, Abe K, Tsuruoka N., Koga Y. Effects of essence of chicken on cognitive brain function: A near-infrared spectroscopy study. *Biosci. Biotechnol. Biochem* 2013;77: 178-81.

4. Nagai H, Harada M, Nakagawa M, et al. Effects of chicken extract on the recovery from fatigue caused by mental workload. *Appl Hum Sci J Physiol Anthropol* 1996;15:281-6.
5. Young H, Benton D, Carter N. The effect of chicken extract on mood, cognition and heart rate variability. *Nutrients* 2015;7:887-904.
6. Tsi D, Nah AK, Kiso Y, Moritani T, Ono H. Clinical study on the combined effect of capsaicin, green tea extract and essence of chicken on body fat content in human subjects. *J Nutr Sci Vitaminol* 2003;49:437-41.
7. Zain AM, Syedsahiljamalulail S. Effect of taking chicken essence on stress and cognition of human volunteers. *Malays J Nutr* 2003;9:19-29.
8. Geissler C, Boroumand-Naini M, Harada M, et al. Chicken extract stimulates haemoglobin restoration in iron deficient rats. *Int J Food Sci Nutr* 1996;47:351-60.
9. Kamal MA, Jiang H, Hu Y, et al. Influence of genetic knockout of *Pept2* on the in vivo disposition of endogenous and exogenous carnosine in wild-type and *Pept2* null mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296:R986-91.
10. Lv YQ, He RR, Watanabe H, et al. Effects of a chicken extract on food-deprived activity stress in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:1276-8.
11. Kurihara H, Yao X, Nagai H, et al. Anti-stress effect of BRAND's essence of chicken (BEC) on plasma glucose levels in mice loaded with restraint stress. *J Health Sci* 2006;52:252-8.
12. Chao J, Tseng H, Chang C, et al. Chicken extract affects colostrum protein compositions in lactating women. *J Nutr Biochem* 2004;15:37-44.
13. Matsumura Y, Kita S, Ono H, et al. Preventive effect of a chicken extract on the development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002;66:1108-10.
14. Geissler C, Boroumand-Naini M, Harada M, et al. Chicken extract stimulates haemoglobin restoration in iron deficient rats. *Int J Food Sci Nutr* 1996;47:35160.
15. Suzuki Y, Nakao T, Maemura H, et al. Carnosine and anserine ingestion enhances contribution of nonbicarbonate buffering. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:334-8.

16. Wu T, Watanabe H, Hong LK, et al. Effect of BRAND's essence of chicken on the resetting process of circadian clocks in rats subjected to experimental jet lag. *Mol Biol Rep* 2011;38:1533-40.
17. Xu M, He RR, Zhai YJ, et al. Effects of carnosine on cyclophosphamide-induced hematopoietic suppression in mice. *Am J Chin Med* 2014;42:131-42.
18. Li YF, He RR, Tsoi B, et al. Bioactivities of chicken essence. *J Food Sci* 2012; 77:105-10.
19. Saokaew S, Samprasit N. Critical appraisal for health research articles. *Naresuan Phayao Journal* 2014;7:286-97. (In Thai)
20. Huang WC, Lin CI, Chiu CC, et al. Chicken essence improves exercise performance and ameliorates physical fatigue. *Nutrients* 2014;6:2681-96.
21. Huang SW, Hsu YJ, Lee MC, et al. In vitro and in vivo functional characterization of essence of chicken as an ergogenic aid. *Nutrients* 2018; 10:1-22.
22. Hawkins JL, Durham PL. Enriched chicken bone broth as a dietary supplement reduces nociception and sensitization associated with prolonged jaw opening. *J Oral Facial Pain Headache* 2020;32:208-15.
23. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathology of Carnosine. *Physiol Rev* 2013;93:1803-45.
24. Huang CC, Hsu MC, Huang WC, et al. Triterpenoid-rich extract from *Antrodia camphorata* improves physical fatigue and exercise performance in mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; doi:10.1155/2012/364741
25. Wang SY, Huang WC, Liu CC, et al. Pumpkin (*Cucurbita moschata*) fruit extract improves physical fatigue and exercise performance in mice. *Molecules* 2012;17:11864-76.
26. Wu RE, Huang WC, Liao CC, et al. Resveratrol protects against physical fatigue and improves exercise performance in mice. *Molecules* 2013;18: 4689-702.
27. Cairns SP. Lactic acid and exercise performance: Culprit or friend? *Sports Med* 2006; 36: 279-91.
28. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, et al. Protein supplementation during resistance-type exercise training in the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:542-52.
29. Bandy WD, Lovelace-Chandler V, McKittrick-Bandy B. Adaptation of skeletal muscle to resistance training. *J Orthop Sports Phys Ther* 1990;12: 248-55.

30. Funes L, Carrera-Quintanar L, Cerdán-Calero M, et al. Effect of lemon verbena supplementation on muscular damage markers, proinflammatory cytokines release and neutrophils' oxidative stress in chronic exercise. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:695-705.
31. Jackman SR, Witard OC, Jeukendrup AE, et al. Branched-chain amino acid ingestion can ameliorate soreness from eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:962-97.
32. Lo HI, Tsi D, Tan ACL, et al. Effects of postexercise supplementation of chicke nessence on the elimination of exercise-induced plasma lactate and ammonia. *Chin J Physiol* 2005;48:187-92.
33. Carvalho-Peixoto J, Alves RC, Cameron LC. Glutamine and carbohydrate supplements reduce ammonemia increase during endurance field exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:1186-90
34. Zhai YJ, He RR, Tsoi B, et al. Protective effect of extract of chicken meat on restraint stress-induced liver damage in mice. *Food Funct* 2012; 3: 662-6.
35. Peng HC, Lin SH. Effects of chicken extract on antioxidative status and liver protection under oxidative stress. *J Nutr Sci Vitaminol* 2004;50:325-9.
36. Cady RJ, Durham PL. Cocoa-enriched diets enhance expression of phosphatases and decrease expression of inflammatory molecules in trigeminal ganglion neurons. *Brain Res* 2010;1323: 18-32.
37. Cady RJ, Hirst JJ, Durham PL. Dietary grape seed polyphenols repress neuron and glia activation in trigeminal ganglion and trigeminal nucleus caudalis. *Mol Pain* 2010;6:91.
38. Cady RJ, Denson JE, Durham PL. Inclusion of cocoa as a dietary supplement represses expression of inflammatory proteins in spinal trigeminal nucleus in response to chronic trigeminal nerve stimulation. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 996-1006.
39. Schuh CD, Brenneis C, Zhang DD, et al. Prostacyclin regulates spinal nociceptive processing through cyclic adenosine monophosphate-induced translocation of glutamate receptors. *Anesthesiology* 2014; 120: 447-58.
40. Meves H. The action of prostaglandins on ion channels. *Curr Neuropharmacol* 2006;4:41-57.

# วารสารประสาทวิทยาศาสตร์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

## คำแนะนำสำหรับผู้เขียน

วารสารประสาทวิทยาศาสตร์เป็นวารสารที่จัดทำขึ้น เพื่อเผยแพร่ความรู้โรคทางระบบประสาท และความรู้ทางประสาทวิทยาศาสตร์ในทุกสาขาที่เกี่ยวข้อง เช่น การเรียนรู้ พฤติกรรม สารสนเทศ ความปวด จิตเวชศาสตร์ และอื่นๆ ต่อสมาชิกสมาคมฯ แพทย์สาขาวิชาที่เกี่ยวข้อง นักวิทยาศาสตร์ ผู้สนใจด้านประสาทวิทยาศาสตร์ เป็นสื่อกลางระหว่างสมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ เผยแพร่ผลงานทางวิชาการและผลงานวิจัยของสมาชิกสมาคมฯ นักศึกษาสาขาประสาทวิทยาศาสตร์ และเพื่อพัฒนาองค์ความรู้ใหม่ ส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง โดยกองบรรณาธิการสงวนสิทธิ์ในการตรวจทางแก้ไขต้นฉบับและพิจารณาตีพิมพ์ตามความเหมาะสมบทความทุกประเภท จะได้รับการพิจารณาถึงความถูกต้อง ความน่าเชื่อถือ ความน่าสนใจ ตลอดจนความเหมาะสมของเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิจากในหรือนอกกองบรรณาธิการวารสารมีหลักเกณฑ์และคำแนะนำทั่วไป ดังต่อไปนี้

**1. ประเภทของบทความ** บทความที่จะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารอาจเป็นบทความประเภทใดประเภทหนึ่งดังต่อไปนี้

**1.1. บทบรรณาธิการ (Editorial)** เป็นบทความสั้น ๆ ที่บรรณาธิการและผู้ทรงคุณวุฒิที่กองบรรณาธิการเห็นสมควร เขียนแสดงความคิดเห็นในแง่มุมต่าง ๆ เกี่ยวกับบทความในวารสารหรือเรื่องที่บุคคลนั้นเชี่ยวชาญ

**1.2 บทความทั่วไป (General article)** เป็นบทความวิชาการด้านประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง ไม่เน้นวิชาการเรื่องใดเรื่องหนึ่งเป็นการเฉพาะที่คนทั่วไปสามารถอ่านเข้าใจได้

**1.3 บทความปริทัศน์ (Review article)** เป็นบทความที่เขียนจากการรวบรวมความรู้ในเรื่องใดเรื่องหนึ่งทางประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง ที่ผู้เขียนได้จากการอ่านและวิเคราะห์จากวารสารต่าง ๆ ควรเป็นบทความที่รวบรวมความรู้ใหม่ ๆ ที่น่าสนใจที่ผู้อ่านสามารถนำไปประยุกต์ได้ โดยอาจมีบทสรุปหรือข้อคิดเห็นของผู้เขียนด้วยก็ได้ บทความประเภทนี้ประกอบด้วยบทคัดย่อภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมคำรหัส “key word” บทนำ เนื้อเรื่อง และเอกสารอ้างอิง

**1.4 นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article)** เป็นเรื่องรายงานผลการศึกษาวิจัยทางประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้องของผู้เขียนเองประกอบด้วยบทคัดย่อ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา สรุปแบบวิจารณ์ผลการศึกษา และเอกสารอ้างอิง

**1.5 ย่อบทความ (Abstract)** เป็นเรื่องย่อของบทความที่น่าสนใจทางประสาทวิทยาศาสตร์และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

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

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

**1.8 บทความอื่น ๆ** ที่กองบรรณาธิการเห็นสมควรเผยแพร่

## 2. การเตรียมต้นฉบับ

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

2.2 หน้าแรกประกอบด้วย ชื่อเรื่อง ชื่อผู้เขียนและสถานที่ทำงานภาษาไทยและภาษาอังกฤษ และระบุชื่อผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อ (corresponding author) ไว้ให้ชัดเจน ชื่อเรื่องควรสั้นและได้ใจความตรงตามเนื้อเรื่อง

2.3 เนื้อเรื่องและการใช้ภาษา เนื้อเรื่องอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยให้ยึดหลักพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถานและควรใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ยกเว้นคำภาษาอังกฤษที่แปลแล้วได้ใจความไม่ชัดเจน

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

2.5 นิพจน์ต้นฉบับให้เรียงลำดับเนื้อหา ดังนี้

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

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

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

### วารสารภาษาอังกฤษ

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

### วารสารที่มีบรรณาธิการ

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

### 3. การส่งต้นฉบับ

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

### 4. เงื่อนไขในการพิมพ์

4.1 เรื่องที่ส่งมาลงพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอตีพิมพ์ในวารสารอื่น หากเคยนำเสนอในที่ประชุมวิชาการใดให้ระบุเป็นเชิงอรรถ (foot note) ไว้ในหน้าแรกของบทความ ลิขสิทธิ์ในการพิมพ์เผยแพร่ของบทความที่ได้รับการตีพิมพ์เป็นของวารสาร

4.2 ข้อความหรือข้อคิดเห็นต่าง ๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้น ๆ ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการหรือของวารสาร และไม่ใช้ความเห็นของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

4.3 วารสารจะมอบวารสาร 1 เล่ม ให้กับผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อเป็นอภิธานนาการ





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