

# รายงานผลการศึกษเกี่ยวกับ ผลลัพธ์การติดตามภาวะ wheezing ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ภาสกร ศรีทิพย์สุโข  
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

สนับสนุนโดย สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

## ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ภาวะหอบเฉียบพลันและฟุ้งปอดพบเสียงวี๊ด (Wheezing) เป็นปัญหาที่พบบ่อยในเด็ก โดยเฉพาะในเด็กเล็ก โดยพบบ่อยที่สุดในช่วงขวบปีแรก (1,2) ประมาณ 1 ใน 3 ของเด็กจะมีภาวะ wheezing อย่างน้อย 1 ครั้งเมื่อครบอายุ 3 ขวบ และประมาณครึ่งหนึ่งของเด็กจะมี cumulative prevalence ของการมีภาวะ wheezing เมื่ออายุ 6 ปี (3-4) เด็กเล็กมักมีภาวะ acutewheezingขณะมีการติดเชื้อไวรัสของระบบทางเดินหายใจ จากการศึกษากohort (4) พบว่า ส่วนหนึ่งของเด็กเหล่านี้จะมีเพียง transient wheezing ซึ่งมีภาวะ wheezing สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสของระบบทางเดินหายใจโดยไม่พัฒนาเป็นโรคหืดในวัยเรียน อย่างไรก็ตาม การจำแนกผู้ป่วยตาม retrospective wheezing phenotype pattern เป็น transient wheezers หรือ persistent wheezers นั้นไม่สามารถใช้ในทางคลินิกเพื่อการดูแลรักษาได้ เนื่องจากเป็น retrospective categorization การจำแนก phenotype ของผู้ป่วยตาม temporal pattern of wheeze (5) ซึ่งใช้ข้อมูลทางคลินิก (clinical parameter) เป็น episodic wheeze และ multiple trigger wheeze อาจมีประโยชน์เพื่อช่วยให้การพยากรณ์การดำเนินโรคและเลือกใช้ยาที่ตอบสนองต่อการป้องกันการเกิด persistent wheeze ถึงแม้จะมีรายงานโต้แย้งถึงความแม่นยำและประโยชน์ที่ได้จากการจำแนก phenotype ดังกล่าว โดยสรุป ความรู้ในปัจจุบันยังไม่สามารถจำแนกเด็กเล็กในช่วงดังกล่าวว่าจะเป็นเพียงภาวะ transient wheezing หรือจะพัฒนาเป็นโรคหืดในเด็กวัยเรียน ทำให้แพทย์ผู้รักษาเด็กเล็กที่มีภาวะ wheezing ต้องเผชิญกับความไม่แน่นอนทั้งในด้านการวินิจฉัยโรค การดูแลรักษาและการพยากรณ์โรคของเด็กเล็กที่มีภาวะ wheezing โดยเฉพาะใน 5 ขวบปีแรกของชีวิต

การวินิจฉัยแยกโรคภาวะ wheezing ในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีก่อนเข้ายาก มักวินิจฉัยโดยอาศัยอาการและอาการแสดงทางคลินิก ซึ่งตอบสนองต่อการรักษาทางยาทั้งในระยะหอบเฉียบพลันและการควบคุมในระยะยาวแตกต่างกันตาม phenotype ของผู้ป่วย การจำแนก phenotype ของผู้ป่วยที่มีภาวะ wheezing ในทางคลินิกจึงมีความสำคัญเพื่อการให้การดูแลรักษาที่เหมาะสม (6,7) ปัจจุบันมี guideline เกี่ยวกับการดูแลรักษาภาวะ wheezing ในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีซึ่งเริ่มพัฒนาในระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา ที่สำคัญได้แก่ PRACTALL (2006), NAEPP (2007), ERS (2008), GINA(2009) แต่มีความแตกต่างกันเกี่ยวกับแนวทางการจำแนก phenotype แนวการให้การรักษทั้งแบบเฉียบพลันและการควบคุมอาการในระยะยาว ระดับ evidence ที่ใช้อ้างอิงอยู่ในเกณฑ์ต่ำ (C,D) ปัจจุบัน ยังไม่มีองค์ความรู้เพียงพอที่จะพยากรณ์โรคที่ชัดเจนว่า ใครจะดำเนินเป็นโรคหืด ใครจะมี recurrent wheezing ได้บ่อยและรุนแรง การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาวก็แตกต่างกันคาดเดาได้ยาก Guideline การดูแลผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีที่มีภาวะ wheezing ในปี พ.ศ. 2551ก็ขาดรายละเอียดและระดับ evidence ที่ใช้อ้างอิงอยู่ในเกณฑ์ต่ำ (C,D) แพทย์จึงให้การรักษาแตกต่างกันไป

สาเหตุภาวะ wheezing ในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีมักสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสและภาวะ atopy ซึ่งจะช่วงอายุที่สำคัญที่จะพัฒนาไปเป็นโรคหืดในเด็กวัยเรียน ในการศึกษาาระบาดวิทยาและการศึกษาทางคลินิก พบว่าโรคหืดเป็นโรคที่เกิดจาก interaction ระหว่าง genetic และ environment exposure โดยภาวะ atopy pattern และการติดเชื้อไวรัสบางชนิด เป็นปัจจัยที่สำคัญทางคลินิกที่กระตุ้นทำให้เด็กเล็กที่มีภาวะ wheezing มีการหอบเฉียบพลันและพัฒนาเป็นโรคหืด (8-12) นอกจากนี้ปัจจัยดังกล่าวแล้ว มีรายงานถึงความสัมพันธ์ของการ การขาดวิตามินดีกับภาวะ wheezing(13) ระดับของการอักเสบของทางเดินหายใจใน leukotriene pathway มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของ airway obstruction (14) และผลของการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ leukotriene receptor antagonist (15) ด้วย การศึกษาติดตามผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ acute wheezing ในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5 ปีในประเทศไทยจึงมีความจำเป็นและมีความสำคัญเพื่อเป็นองค์ความรู้เพื่อการดูแลรักษาและพยากรณ์โรคผู้ป่วยที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย

ในปีที่ 2 ของโครงการวิจัยนี้ เป็นการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าโครงการวิจัยในปีที่ 1 ซึ่งเป็นผู้ป่วยเด็กวัยก่อนเรียนที่รับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ของโรงพยาบาล ทั้ง 4 แห่ง ที่ได้เก็บข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยติดตามผู้ป่วยทุก 4 เดือนจนกระทั่งครบ 1 ปี และจะได้ติดตามต่อเนื่องในปีที่ 3-4 จึงสิ้นสุดโครงการวิจัย รายงานผลการวิจัยนี้ จะแสดงผลการศึกษาเกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกและตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีภาวะ ภาวะหอบเฉียบพลัน ฟังปอดมีเสียงวี๊ด และผลการติดตามผู้ป่วยเบื้องต้นเป็นระยะเวลา 1 ปี เกี่ยวกับอัตราการเกิดภาวะหอบเฉียบพลันและฟังปอดพบเสียงวี๊ดอีกที่ต้องมารับการรักษาฉุกเฉินและอัตราการนอนโรงพยาบาลอีกด้วยภาวะนี้อีกหลังจากกลับจากโรงพยาบาล ในปีที่ 2 นี้ จึงยังไม่ได้วิเคราะห์ถึงปัจจัยที่เป็นพยากรณ์โรคของผู้ป่วย โดยผลการศึกษาพยากรณ์โรคจะสมบูรณ์ในปีที่ 3

### วัตถุประสงค์

- เป็นการศึกษาและพรรณาลักษณะทางคลินิกและ biomarkers ของผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีภาวะ wheezing
- เพื่อศึกษาภาวะหอบเฉียบพลัน ฟังปอดมีเสียงวี๊ดเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี

### รูปแบบการวิจัย (Study design)

Prospective descriptive study

## โรงพยาบาลหรือสถานที่เก็บข้อมูล (Study site)

โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เวชศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

โรงพยาบาลสระบุรี

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## - ประชากรที่ศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยเด็กอายุ 6 เดือนถึง 5 ปีที่ได้รับการรักษาด้วยภาวะ acute wheezing ในโรงพยาบาล ที่ร่วมในโครงการทั้ง 4 แห่ง

## - เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion/Exclusion criteria)

### Inclusion criteria

1. ผู้ป่วยเด็กอายุ 6 เดือนถึง 5 ปีที่นอนโรงพยาบาลด้วยภาวะ acute
2. ได้รับความยินยอมจากผู้ปกครอง

### Exclusion criteria

1. Onset wheezing in perinatal period
2. มีโรคเรื้อรังเช่น โรคหัวใจ โรคปอดเรื้อรัง bronchomony dysplasia โรคภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิดภาวะพิการแต่แรกเกิด (เช่น cerebral palsy) ภาวะ structural airway malformation
3. มี clinical of sepsis, septic shock
4. ผู้ป่วยที่จะย้ายที่อยู่หรือคาดว่าจะไม่สามารถมารับการติดตามตลอดระยะเวลา 3 ปีได้

จำนวนขนาดตัวอย่าง 240 ราย

## ผลการศึกษา

จากการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 240 ราย มีอายุเฉลี่ย 24.8 เดือน (SD=15.8 เดือน) ร้อยละ 53.8 มีอายุน้อยกว่า 2 ปี เป็นชายร้อยละ 62.7 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและครอบครัว

| ลักษณะ                                     | N=240<br>% |
|--------------------------------------------|------------|
| โรงพยาบาลที่คัดเลือกอาสาสมัคร              |            |
| ธรรมศาสตร์                                 | 41.7       |
| สระบุรี                                    | 35.8       |
| ภูมิพล                                     | 12.9       |
| จุฬาลงกรณ์                                 | 9.5        |
| ผู้ให้ข้อมูล                               |            |
| บิดา                                       | 9.4        |
| มารดา                                      | 84.1       |
| ญาติ                                       | 6.5        |
| เพศ                                        |            |
| หญิง                                       | 37.3       |
| ชาย                                        | 62.7       |
| ปัจจุบันเด็กอยู่เนอสเซอรี่                 |            |
| ไม่อยู่                                    | 71.1       |
| อยู่                                       | 28.9       |
| บิดาเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด      |            |
| ไม่เป็น                                    | 74.7       |
| เป็น                                       | 25.3       |
| ปู่และย่าเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด |            |
| ไม่เป็น                                    | 91.9       |
| เป็น                                       | 8.1        |
| มารดาเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด     |            |
| ไม่เป็น                                    | 90.1       |
| เป็น                                       | 9.9        |

| ลักษณะ                                    | N=240<br>% |
|-------------------------------------------|------------|
| ตาและยายเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหิด |            |
| ไม่เป็น                                   | 92.8       |
| เป็น                                      | 7.2        |
| มารดาสูบบุหรี่ขณะตั้งครรภ์                |            |
| ไม่สูบ                                    | 97.7       |
| สูบ                                       | 2.3        |
| ปัจจุบันมีผู้สูบบุหรี่ในบ้านเป็นประจำ     |            |
| ไม่มี                                     | 55.0       |
| มี                                        | 45.0       |
| บิดาสูบบุหรี่                             |            |
| ไม่สูบ                                    | 62.3       |
| สูบเฉพาะนอกบ้าน                           | 31.9       |
| สูบในบ้านเป็นประจำ                        | 5.8        |
| มารดาสูบบุหรี่ขณะตั้งครรภ์                |            |
| ไม่สูบ                                    | 97.5       |
| สูบเฉพาะนอกบ้าน                           | 1.5        |
| สูบในบ้านเป็นประจำ                        | 1.0        |
| ในบ้านมีเขม่าควันจากการหุงต้มอาหาร        |            |
| ไม่มี                                     | 62.6       |
| มี                                        | 37.4       |
| ในบ้านมีการใช้ยาแก้นุง/จูบ                |            |
| ไม่มี                                     | 57.4       |
| มี                                        | 42.6       |
| พบแมลงสาปภายในบ้าน                        |            |
| ไม่พบ                                     | 27.9       |
| เคยพบ                                     | 72.1       |
| พบหนูภายในบ้าน                            |            |
| ไม่พบ                                     | 46.6       |
| เคยพบ                                     | 53.4       |

| ลักษณะ                        | N=240<br>% |
|-------------------------------|------------|
| เลี้ยงสุนัข                   |            |
| ไม่เลี้ยง                     | 65.2       |
| เลี้ยงในตัวบ้าน               | 21.9       |
| เลี้ยงบริเวณบ้านแต่นอกตัวบ้าน | 12.9       |
| เลี้ยงแมว                     |            |
| ไม่เลี้ยง                     | 78.9       |
| เลี้ยงในตัวบ้าน               | 8.3        |
| เลี้ยงบริเวณบ้านแต่นอกตัวบ้าน | 12.9       |

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

| ลักษณะ                                          | %    |
|-------------------------------------------------|------|
| เคยได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคผื่นแพ้อักเสบ        |      |
| ไม่เป็น                                         | 86.0 |
| เป็น                                            | 14.3 |
| เคยได้รับวินิจฉัยว่าแพ้อาหาร                    |      |
| ไม่เคย                                          | 91.7 |
| เคย                                             | 8.3  |
| เคยได้รับวินิจฉัยว่าแพ้ขนแมว                    |      |
| ไม่แพ้                                          | 95.2 |
| แพ้                                             | 4.8  |
| เคยได้รับวินิจฉัยว่าแพ้ไข่                      |      |
| ไม่แพ้                                          | 98.6 |
| แพ้                                             | 1.4  |
| เคยได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด                  |      |
| ไม่เป็น                                         | 80.2 |
| เป็น                                            | 19.8 |
| เคยได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ |      |
| ไม่เป็น                                         | 86.7 |
| เป็น                                            | 13.3 |
| ประวัติภาวะหอบเฉียบพลัน หายใจมีเสียงวี๊ดมาก่อน  |      |
| เป็นครั้งแรกในชีวิต                             | 40.9 |
| เคยมีภาวะหอบเฉียบพลัน หายใจมีเสียงวี๊ดมาก่อน    | 59.1 |

ผลการศึกษาระดับ specific IgE ต่อสารก่อภูมิแพ้ที่พบบ่อย 8 ชนิด โดยกำหนดภาวะ allergen sensitization ที่ระดับ cut-point ที่มากกว่า 0.35 kUA/L พบว่า มีภาวะ atopy ร้อยละ 75.9 โดยมี monosensitization ร้อยละ 29.3 และมี polysensitization ร้อยละ 46.6 โดย sensitization pattern แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงระดับ specific IgE ต่อสารก่อภูมิแพ้ที่พบบ่อยของผู้ป่วย



| Allergens           | median | Interquartile range<br>(IQR) | Sensitization*<br>% |
|---------------------|--------|------------------------------|---------------------|
| Egg white           | 0.31   | 0.07-0.93                    | 45.6                |
| Cow's milk          | 0.30   | 0.11-0.91                    | 45.3                |
| D. Pteronyssinus    | 0.05   | 0.03-0.29                    | 23.7                |
| Bermuda grass       | 0.04   | 0.02- 0.12                   | 17.8                |
| German<br>cockroach | 0.04   | 0.03-0.18                    | 16.8                |
| Dog dander          | 0      | 0-0                          | 6.8                 |
| Cat dander          | 0      | 0.01-0.04                    | 5.4                 |
| Rat                 | 0.02   | 0.01-0.04                    | 2.0                 |
| Atopy**             |        |                              | 75.9                |

\*IgE > 0.35 kUA/L

\*\*ระดับ specific IgE มากกว่า 0.35 kUA/L ตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป

ผลการศึกษาระดับ urine leukotriene E4 (uLTE4) และระดับ 25-hydroxy-vitamin D โดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) พบว่ามีค่าเฉลี่ยเป็น 37.2ng/ml(SD=11.2ng/ml) มีภาวะระดับวิตามินดีในเลือดต่ำ(vitamin D insufficiency, serum 25OHD levels<30 ng/ml) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 4 แสดงระดับ urine leukotriene E4 (uLTE4) และระดับ 25-hydroxy-vitamin D level

| ระดับการตรวจ                              | ค่า       |
|-------------------------------------------|-----------|
| <b>uLTE4 (pg/ml)</b>                      |           |
| Median                                    | 214       |
| Interquartile range                       | 108-771   |
| <b>uLTE4/urine creatinine (pg/mg)</b>     |           |
| Median                                    | 915       |
| Interquartile range                       | 617-1484  |
| <b>25-hydroxy-vitamin D level (ng/ml)</b> |           |
| Median                                    | 35.4      |
| Interquartile range                       | 30.1-43.0 |
| <b>Vitamin D insufficiency*</b>           |           |
| Percent                                   | 24.8%     |
| <b>Vitamin D deficiency**</b>             |           |
| Percent                                   | 1.8%      |

\*ระดับ 25-hydroxy-vitamin D น้อยกว่า 30 ng/ml

\*\*ระดับ 25-hydroxy-vitamin D น้อยกว่า 30 ng/ml

ผลการติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่า loss follow ไป 45 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดตามได้ครบระยะเวลา 1 ปีนั้น พบว่ามีอุบัติการณ์การนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะ หอบเฉียบพลันและหายใจมีเสียงวี๊ดภายในระยะเวลา 1 ปี เป็นร้อยละ 23.2 (ช่วงแห่งความเชื่อมั่น ที่ 95 % เป็น 17.5% - 30.0%) มีอุบัติการณ์ต้องเข้าสถานพยาบาลเป็นการฉุกเฉินด้วยภาวะ หอบเฉียบพลันและหายใจมีเสียงวี๊ดภายใน 1 ปีเป็นร้อยละ 49.7 (ช่วงแห่งความเชื่อมั่นที่ 95 % เป็น 42.5% - 57.0%) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 อุตบัติการณ์ต้องเข้าสถานพยาบาลฉุกเฉินและอุบัติการณ์การนอนโรงพยาบาลด้วย ภาวะหอบเฉียบพลันและหายใจมีเสียงวี๊ดเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาต่างๆ ใน 1 ปี หลังจากเข้าร่วมโครงการวิจัย

| ระยะเวลาติดตาม<br>หลังเข้า<br>โครงการวิจัย | N   | อุบัติการณ์ต้องเข้าห้องฉุกเฉินด้วย<br>ภาวะหอบเฉียบพลันและหายใจมี<br>เสียงวี๊ด |                            | อุบัติการณ์การนอนโรงพยาบาล<br>ด้วยภาวะหอบเฉียบพลันและ<br>หายใจมีเสียงวี๊ด |                               |
|--------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                            |     | Point<br>estimate                                                             | 95% Confidence<br>interval | Point<br>estimate                                                         | 95%<br>Confidence<br>interval |
| ภายใน 4 เดือน                              | 209 | 27.8%                                                                         | 21.8%-34.3%                | 11.1%                                                                     | 7.1%-16.1%                    |
| ภายใน 8 เดือน                              | 203 | 44.3%                                                                         | 37.4%-51.5%                | 18.3%                                                                     | 13.2%-24.3%                   |
| ภายใน 12 เดือน                             | 195 | 49.7%                                                                         | 42.5% - 57.0%              | 23.2%                                                                     | 17.5% - 30.0%                 |

ตารางที่ 6 จำนวนครั้งของผู้ป่วยต่อรายที่ต้องเข้าสถานพยาบาลฉุกเฉินด้วยภาวะหอบ  
เฉียบพลันและหายใจมีเสียงวี๊ดเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาต่างๆ ใน 1 ปีหลังจากเข้าร่วม  
โครงการวิจัย

| จำนวนครั้งใน 1 ปีที่เข้าสถานพยาบาลฉุกเฉิน<br>ด้วยภาวะหอบเฉียบพลันและหายใจมีเสียงวี๊ด | จำนวนผู้ป่วย | ร้อยละ |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------|
| 0                                                                                    | 134          | 56.3   |
| 1                                                                                    | 44           | 18.5   |
| 2                                                                                    | 36           | 15.1   |
| 3                                                                                    | 13           | 5.5    |
| 4                                                                                    | 1            | 0.4    |
| >4                                                                                   | 10           | 4.2    |

ตารางที่ 7 จำนวนครั้งของผู้ป่วยต่อรายที่ต้องนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหอบเฉียบพลันและ  
หายใจมีเสียงวี๊ดเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาต่างๆ ใน 1 ปีหลังจากเข้าร่วมโครงการวิจัย

| จำนวนครั้งใน 1 ปีที่นอนโรงพยาบาลด้วย<br>ภาวะหอบเฉียบพลันและหายใจมีเสียงวี๊ด | จำนวนผู้ป่วย | ร้อยละ |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|--------|
| 0                                                                           | 190          | 79.8   |
| 1                                                                           | 12           | 5.0    |
| 2                                                                           | 15           | 6.3    |
| 3                                                                           | 21           | 8.8    |

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อพยากรณ์โรคและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพยากรณ์โรคของผู้ป่วยเมื่อ  
ติดตามเป็นเวลา 1 ปีฉบับสมบูรณ์ จะเสนอในรายงานผลงานวิจัยในปีที่ 3 ต่อไปเนื่องจากขณะนี้  
การรวบรวมข้อมูลการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี จากทั้ง 4 sites เพิ่งแล้วเสร็จ ต้องตรวจสอบ  
ข้อมูล data entry และดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

## อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

ผลการศึกษาในเด็กที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลทั้ง 4 ที่มีข้อมูลครบถ้วนสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นในขั้นนี้ มีจำนวน 240 ราย เป็นผู้ป่วยที่คัดเลือกเข้าโครงการจากโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติมากที่สุดคือ 100 ราย ซึ่งสังกัดโรงพยาบาลในอุดมศึกษา รองลงมาคือโรงพยาบาลสระบุรีซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไป ผลการศึกษาพบว่าจำนวนเด็กร้อยละ 53.8 มีอายุน้อยกว่า 2 ปี จำนวนมากกว่าร้อยละ 60 เป็นเด็กชาย ซึ่งสอดคล้องกับระบาดวิทยาของเด็กที่ป่วยเป็นภาวะ acute wheezing ที่มาได้รับการรักษาในโรงพยาบาล

ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยเด็กมีภาวะ acute wheezing ชนิดที่เป็น first wheezing episode จำนวนร้อยละ 40.9 ในเด็กทั้งสิ้น 240 ราย พบว่ามีเพียงร้อยละ 20 ที่ผู้ปกครองให้ประวัติว่าเด็กได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคหืด ผลการศึกษาวัดระดับ specific IgE ต่อสารก่อภูมิแพ้ในอาหารและในอากาศที่พบบ่อย 8 ชนิดในผู้ป่วยเด็กเล็กที่นอนโรงพยาบาลด้วยภาวะ acute wheezing ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยเด็กมีภาวะ atopy ร้อยละ 75.9 โดยมีภาวะ sensitization สูงสุดต่อต่อไข่ขาวและโปรตีนจากนมวัว ทั้งนี้อาจเป็นเพราะเด็กในการศึกษานี้อายุน้อยกว่า 2 ปี จึงมี sensitization ต่อสารก่อภูมิแพ้ในอาหารมากกว่าสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (16) ทั้งนี้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งก็จะพัฒนาไปเป็นโรคหอบหืดเมื่อเข้าวัยเรียน ซึ่ง sensitization pattern ก็อาจจะเปลี่ยนแปลงไปตามอายุด้วย (17,18) ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า เด็กมีภาวะ atopy ถึง ร้อยละ 75.9

เนื่องจากการวัดระดับ urinary leukotriene นั้นเป็นวิธีที่ noninvasive ที่แสดงถึง leukotriene synthesis ในร่างกายได้ดี การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ acute wheezing มีระดับ uLTE4 ที่สูงมาก (median= 214 pg/ml) เพื่อเปรียบเทียบกับระดับ uLTE4 ของเด็กปกติ (67.08 pg/ml) ซึ่งรายงานโดย Dal Negro RW และคณะ (19) ซึ่งบ่งชี้ว่ามีการอักเสบของทางเดินหายใจ ทำให้มี leukotriene synthesis สูง ทำให้มี urine leukotriene ในปริมาณที่สูงด้วย และมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของ airway obstruction ด้วย (14) นอกจากนี้ รายงานจาก Cai C และคณะ (15) พบว่าเด็กที่มีภาวะ wheezing ที่มีระดับ uLTE4 สูง จะตอบสนองต่อยา montelukast ซึ่งเป็น leukotriene receptor antagonist ผู้วิจัยมีความเห็นว่า การศึกษาเพิ่มเติมโดยติดตามวัดระดับ uLTE4 ภายหลังหายจากภาวะ acute wheezing จะช่วยสนับสนุนว่ามีการอักเสบของระบบทางเดินหายใจในภาวะ acute wheezing ได้ชัดเจนมากขึ้นถ้าพบว่าระดับ uLTE4 ที่ลดลง

การศึกษานี้ยังพบว่า เด็กที่มีภาวะ acute wheezing มีระดับ 25-hydroxy-vitamin D level ที่ต่ำเข้าได้กับภาวะ vitamin D insufficiency นั้น (ระดับ 25-hydroxy-vitamin D น้อยกว่า 30 ng/ml) มีความชุกถึงร้อยละ 24.8 ซึ่งสูงกว่าเด็กไทยปกติมาก ตามรายงานของ Houghton LA ซึ่งศึกษาภาวะขาดวิตามินดี ในเด็กไทยในโรงเรียน พบว่ามีความชุกเป็นร้อยละ 4 (20) แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของภาวะ vitamin D insufficiency กับภาวะ acute wheezing

ผลการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับผลการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปีนั้น พบว่ามีอุบัติการณ์การนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหอบเฉียบพลันและหายใจมีเสียงวี๊ดภายในระยะเวลา 1 ปี ค่อนข้างสูงคือมีถึงร้อยละ 23.2 (ช่วงแห่งความเชื่อมั่นที่ 95 % เป็น 17.5% - 30.0%) อุบัติการณ์ต้องเข้าสถานพยาบาลเป็นการฉุกเฉินด้วยภาวะหอบเฉียบพลันและหายใจมีเสียงวี๊ดภายใน 1 ปีก็ค่อนข้างสูงคือเป็นถึงร้อยละ 49.7 (ช่วงแห่งความเชื่อมั่นที่ 95 % เป็น 42.5% - 57.0%) ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานในต่างประเทศ (21)

## เอกสารอ้างอิงของการวิจัย

1. Yunginger J, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964- 1983. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:888-94.
2. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312:1195-9.
3. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-75
4. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
5. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
6. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253-8.
7. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid- childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
8. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* 2003;22: 767-71.
9. Lodrup Carlsen KC, Soderstrom L, Mowinckel P, et al. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score. *Allergy* 2010;65:1134-40.

10. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
11. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005;127:502-8.
12. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008;63:8-13.
13. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(3): 202-7.
14. Jae-Won Oh, Su-A. Shin and Ha-Baik Lee. Urine leukotriene E4 and eosinophil cationic protein in nasopharyngeal aspiration from young wheezy children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:416–421.
15. Cai C, Yang J, Hu S, Zhou M, Guo W. Relationship Between Urinary Cysteinyl Leukotriene E4 Levels and Clinical Response to Antileukotriene Treatment in Patients with Asthma. *Lung* 2007; 185:105–112
16. Tao Zheng, Jinho Yu, Min Hee Oh, Zhou Zhu. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3(2): 67–73.
17. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, et al. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9:61–67.
18. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65:1045-52.
19. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, Tognella S, Guerriero M. Reference urinary LTE4 levels in normal individuals: a pilot study. *European annals of allergy and clinical immunology* 2011; 43(1): 22-8.



20. Houghton LA, Gray AR, Harper MJ, Pongcharoen T, Gowachirapant S, Gibson. Vitamin D Status among Thai School Children and the Association with 1,25-Dihydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone Levels. PLoS One 2014; 9(8): e104825.

21. Hopp RJ. Recurrent wheezing in infants and young children and bronchial hyperresponsiveness: a perspective. Clin Rev Allergy Immunol 2003; 24(1): 7-18.