

Vol. 59 No.1  
March 2020  
ISSN: 0125-5983

# เชียงใหม่เวชสาร

## Chiang Mai Medical Journal

# MED CMU



Faculty of Medicine, Chiang Mai University

ISSN: 2654-2025 [Online]



---

## CONTENTS

---

### Original articles

- **Effect of a comprehensive heart failure treatment program on left ventricular ejection fraction and six-minute walk distance in heart failure patients with reduced ejection fraction at Lampang Hospital** 1  
*Boonyapiphat T and Udol K*
- **Comparison of 2 ml (D2cc) and ICRU in image-guided brachytherapy for cervical cancer** 11  
*Tharavichitkul E, Jayavasti R, Sudloy N, Chakrabandhu S, Klunklin P, Onchan P, Jia-Mahasap B, Meuangwong P, Nopnab W and Chitapanarax I*
- **Patterns of drug prescribing to promote lactation in breast feeding mothers** 17  
*Phithakham C, Kritsadathan T, Puakmuangpol J, Ngenkhamkong K and Kanjanarat P*

### Case report

- **Plastic bronchitis in a child with acute dyspnea and atelectasis: A case study** 29  
*Sunkonkit K, Klibngern H, Mahanupab P and Reungrongrat S*

### Review article

- **The factors related to risk of osteoarthritis in runners** 33  
*Ryden P and Kongchouy N*
- 

### Copyright

Materials in Chiang Mai Medical Journal are licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License. You are free to share and adapt these materials provided you give appropriate credit, provide a link to the license appropriate credit, and indicate if changes were made. However, you may not use the material for commercial purposes.



## สารบัญ

### นิพนธ์ต้นฉบับ

- ผลของรูปแบบการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแบบครอบคลุมต่อการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายและการทดสอบด้วยการเดิน 6 นาทีในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงในโรงพยาบาลลำปาง  
ธนิศา บุญยพิพัฒน์ และ กมล อุดล 1
- การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างปริมาณรังสีที่ 2 มิลลิเมตร เปรียบเทียบกับจุด ICRU ในการให้รังสีรักษาระยะใกล้โดยใช้ภาพนำในมะเร็งปากมดลูก  
เอกสิทธิ์ ธราวจิตรกุล, รุ่งทิพย์ ชัยสวัสดิ์, นันทวุฒิ สุดลอย, สมวิไล จักรพันธ์, พิษญาภรณ์ กลั่นกลิน, วัชรก อ่อนจันทร์, บงกช เจียมหาทรัพย์, ภูริวัฒน์ เมืองวงศ์, วรรณภา นบมอบ และ อัมใจ ชิตาพนารักษ์ 11
- รูปแบบการใช้จ่ายกระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาให้นมบุตร  
จิรติการณ พิศาคำ, ธนินา กฤษฏาธาร, จุฑาพิชญ์ พวกเมืองพล, กาญจนา เงินคำคง และ เพ็ญกาญจน์ กาญจนรัตน์ 17

### รายงานผู้ป่วย

- รายงานผู้ป่วยเด็กโรค plastic bronchitis มาด้วยอาการหายใจเหนื่อยและปอดแฟบ  
กนกกาญจน์ สันกลกิจ, หาญพล ขลิบเงิน, พงษ์ศักดิ์ มหานุภาพ และ สนิท เรืองรองรัตน์ 29

### บทความพื้นวิชา

- ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงในการเกิดข้อเสื่อมในนักวิ่ง  
หลังการวิ่งระยะทางไกลของนักวิ่งมาราธอน  
พัชรินทร์ ไรเดน และ เนตรชนก คงช่วย 33



# เชียงใหม่เวชสาร

## Chiang Mai Medical Journal

เจ้าของ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### บรรณาธิการบริหาร

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสมสงวน อัญญคุณ

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### บรรณาธิการ

ศาสตราจารย์ นายแพทย์มานิต ศรีสุรภานนท์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีรชัย อภิวรรณกุล

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงผาสุก มหรรฆานุเคราะห์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมูทิตา ตระกูลทิวากร

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศาสตราจารย์ ดร.นงนุช วัฒนียธนาคม

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วีระศักดิ์ นาวารวงศ์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### กองบรรณาธิการ

Professor Seiji Okada, MD, PhD

Kumamoto University, Japan

Professor Srijit Das, MBBS, MD

Universiti Kebangsaan Malaysia

Medical Centre, Malaysia

Professor G. Lamar Robert, PhD

Chiang Mai University, Thailand

Professor Masaaki Tokuda, MD, PhD

Kagawa University, Japan

Professor Hu Zhen

Wenzhou Medical College, China

Emeritus Professor Yoshiyuki Tohno

Nara Medical University, Japan

ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พงศ์เทพ วิวรรณเดชะ

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

พันเอกศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์มัทธูร มุ่งถิ่น

วิทยาลัยแพทยศาสตร์

พระมงกุฎเกล้า

ศาสตราจารย์ ดร.นายสัตวแพทย์มงคล เตชะกำพุ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศาสตราจารย์ นายแพทย์มานิซ หล่อตระกูล

มหาวิทยาลัยมหิดล

ศาสตราจารย์ นายแพทย์วัชร คุชการ

มหาวิทยาลัยมหิดล

ศาสตราจารย์ นายแพทย์วีระพล จันทร์ดียิ่ง

มหาวิทยาลัยพะเยา

นาวาอากาศตรีหญิง ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสุภนิวรรณ เชาว์วิศิษฐ

มหาวิทยาลัยมหิดล

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสุวรรณา เรืองกาญจนเศรษฐ์

มหาวิทยาลัยมหิดล

ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์อภิวัฒน์ มุทิรางกูร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศาสตราจารย์ นายแพทย์อารี ตनावลี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศาสตราจารย์ ดร.อานวย ถิฐาพันธ์

มหาวิทยาลัยมหิดล

รองศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์กวีศักดิ์ จิตตวัฒนรัตน์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กิตติภักดิ์ เจริญขวัญ

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์จาตุรงค์ กันชัย

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ชำนาญ เกียรติพิรุณกุล  
รองศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงต้นหยง พิพานเมฆาภรณ์  
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์  
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์บุญสิน ตั้งตระกูลวนิช  
รองศาสตราจารย์ ดร.ปรีฉัตร หงสประภาส  
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ศักดิ์ชัย วงศกิตติรักษ์  
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสายสวาท ไชยเศรษฐ  
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ  
รองศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงสุรีย์ เลขวรรณวิจิตร  
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสุวลี พจมานวิพุธ  
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอรรณณ เล่าห์เรณู  
รองศาสตราจารย์ ดร.อริยา จินตามพร  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์เกริกวิทย์ ศิลปวิทยากร  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิรพรรณ โปธาเจริญ  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอนิตา มนัสสาร  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อนุลักษณ์ จันทร์คำ  
อาจารย์ ดร.ภูวดล ด้วงโต  
อาจารย์ ดร.หทัยชนก ชมพูพิน  
ดร. พรศิริ ใจสม  
นางสาวพัชรี จันทรอินทร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์  
มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์  
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
มหาวิทยาลัยพะเยา  
มหาวิทยาลัยพะเยา  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## ฝ่ายดำเนินการ

นางชมพูนุช สราวุธเดชา  
นายชัยรัตน์ ศิริเมฆ  
นางรุจิรา คำศรีจันทร์  
นางสาวกคินี อิศรางกูร ณ อยุธยา  
นางสาวสุรีย์ ศิริสุภา  
นางสาวอัจฉรา ธรรมบุญ

## สำนักงาน

ชั้น 1 อาคารเรียนรวม หน่วยสนับสนุนวิชาการ งานบริการวิชาการและวิเทศสัมพันธ์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่ 50200  
โทร. 053-935270, 053-935143 โทร.สาร 053-936234  
อีเมลล์ cmmj@cmu.ac.th



# เชียงใหม่เวชสาร

## Chiang Mai Medical Journal

---

### Editor-in-Chief

Professor Somsanguan Ausayakhun, MD

Chiang Mai University, Thailand

### Editors

Professor Manit Srisurapanont, MD

Chiang Mai University, Thailand

Professor Theerachai Apivatthakakul, MD

Chiang Mai University, Thailand

Professor Pasuk Mahakkanukrauh, MD

Chiang Mai University, Thailand

Professor Muthita Trakultivakorn, MD

Chiang Mai University, Thailand

Professor Nongnuch Vanittanakom, Dr.rer.nat.

Chiang Mai University, Thailand

Associate Professor Weerasak Nawarawong, MD

Chiang Mai University, Thailand

### Editorial Board

Professor Seiji Okada, MD, PhD

Kumamoto University, Japan

Professor Srijit Das, MBBS, MD

Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre,  
Malaysia

Professor G. Lamar Robert, PhD

Chiang Mai University, Thailand

Professor Masaaki Tokuda, MD, PhD

Kagawa University, Japan

Professor Hu Zhen

Wenzhou Medical College, China

Emeritus Professor Yoshiyuki Tohno

Nara Medical University, Japan

Col. Professor Mathirut Mungthin, MD, PhD

Phamongkutklao College of Medicine, Thailand

Professor Phongtape Wiwatanadate, MD, PhD

Chiang Mai University, Thailand

Professor Mongkol Techakumphu, D.V.M., PhD

Chulalongkorn University, Thailand

Professor Manote Lotrakul, MD

Mahidol University, Thailand

Professor Vachira Kochakarn, MD

Mahidol University, Thailand

Professor Verapol Chandeying, MD

University of Phayao, Thailand

Sqn. Ldr. Professor Supaneewan Jaovisidha, MD

Mahidol University, Thailand

Professor Suwanna Ruangkanjanaset, MD

Mahidol University, Thailand

Professor Apiwat Mutirangura, MD, PhD

Chulalongkorn University, Thailand

Professor Aree Tanavalee, MD

Chulalongkorn University, Thailand

Professor Amnuay Thithapandha, PhD

Mahidol University, Thailand

Assoc. Prof. Kaweesak Chittawatanarat, MD, PhD

Chiang Mai University, Thailand

Assoc. Prof. Kittipat Charoenkwan, MD

Chiang Mai University, Thailand

Assoc. Prof. Chaturong Kanchai, MD

Chiang Mai University, Thailand

Assoc. Prof. Chumnant Kietpeerakool, MD

Khon Kaen University, Thailand

Assoc. Prof. Tanyong Pipanmekaporn, MD, PhD

Chiang Mai University, Thailand

Assoc. Prof. Nuntana Kasitanon, MD

Chiang Mai University, Thailand

Assoc. Prof. Boonsin Tangtrakulwanich, MD

Prince of Songkla University, Thailand

Assoc. Prof. Parichat Hongsprabhas, PhD

Kasetsart University, Thailand

Assoc. Prof. Sakchai Vongkittirux, MD

Thammasat University, Thailand

Assoc. Prof. Saisawat Chaiyasate, MD

Chiang Mai University, Thailand

Assoc. Prof. Suphot Srimahachota, MD

Chulalongkorn University, Thailand

Assoc. Prof. Suree Lekawanvijit, MD, PhD

Chiang Mai University, Thailand

Assoc. Prof. Suwalee Pojchamarnwiputh, MD

Chiang Mai University, Thailand

Assoc. Prof. Orawan Louthrenoo, MD

Chiang Mai University, Thailand

Assoc. Prof. Ariya Chindamporn, PhD

Chulalongkorn University, Thailand

|                                                    |                                    |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| Assist. Prof. Krekwit Shinlapawittayatorn, MD, PhD | Chiang Mai University, Thailand    |
| Assist. Prof. Peraphan Pothacharoen, PhD           | Chiang Mai University, Thailand    |
| Assist. Prof. Anita Manassakorn, MD                | Chulalongkorn University, Thailand |
| Assist. Prof. Anuluck Junkum, PhD                  | Chiang Mai University, Thailand    |
| Mr Phuwadon Duangto, PhD                           | University of Phayao, Thailand     |
| Ms Hathaichanok Chomphuphuen, PhD                  | University of Phayao, Thailand     |
| Ms Pornsiri Chaisom, PhD                           | Chiang Mai University, Thailand    |
| Ms Pacharee Chan-In                                | Chiang Mai University, Thailand    |

**Administrative officers**

Ms Chumpoonuch Saravudecha  
 Mr Chairat Keereemak  
 Ms Pakinee Isarangkura Na Ayudhya  
 Ms Rujira Khamsrijun  
 Ms Suree Sirisupa  
 Ms Achara Thammanoon

**Office:** Chiang Mai Medical Journal  
 Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand  
 Tel.66 53 935270, 66 53 935143; Fax: 66 53 936234;  
 E-mail:cmmj@cmu.ac.th



## Original article

# Effect of a comprehensive heart failure treatment program on left ventricular ejection fraction and six-minute walk distance in heart failure patients with reduced ejection fraction at Lampang Hospital

Boonyapiphat T<sup>1</sup> and Udol K<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Lampang Hospital, Lampang, <sup>2</sup>Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok

**Objectives** Patients with chronic heart failure have excessively high mortality and readmission rates and a poor quality of life. This single group, pre-post intervention study aimed to evaluate the effects of a comprehensive heart failure treatment program on left ventricular ejection fraction (LVEF) and the six-minute walk distance in patients diagnosed with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

**Methods** Patients with HFrEF participated in a comprehensive, on-going heart failure treatment program at Lampang Hospital. The program focuses on guideline-directed medical therapy (GDMT) for heart failure, cardiac rehabilitation, and health education for patients and caregivers regarding self-care and self-adjustment of diuretics. The program was managed by a multidisciplinary team comprised of cardiologists, heart failure nurses, pharmacists and physical therapists. LVEF was evaluated at baseline and at 6- and 9-month follow-ups. Six-minute walk distance was assessed at baseline and at 12±3 month follow-ups.

**Results** Sixty-one HFrEF patients were included. After participation in the program, there was significant improvement in LVEF (mean LVEF 27% before participation vs. 47% at 6- and 9 month follow-ups,  $p<0.001$ ) and six-minute walk distance (mean 313 m before participation vs. 357 m at 12±3 month follow-ups,  $p<0.001$ ). Patients also reported improved quality of life and New York Heart Association functional class.

**Conclusions** In patients with HFrEF, participation in a comprehensive heart failure treatment program may lead to improvement in LVEF and six-minute walk distance. **Chiang Mai Medical Journal 2020;59(1):1-9.**

**Keywords:** heart failure, comprehensive heart failure treatment, heart failure clinic, left ventricular ejection fraction, six-minute walk distance, multidisciplinary team

## Introduction

In the terminal stage of all varieties of structural heart disease, heart failure is a chronic and progressive condition typically exemplified by intermittent episodes of acute decompensation, leading to high readmission rates and poor quality of life resulting from limited functional capacity. The mortality rate of heart failure is as high as that of coronary artery disease. Data from Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry (Thai

ADHERE) reported that in-hospital mortality of patients admitted for heart failure was 5.5% (1). Moreover, the direct and indirect cost of care for patients with heart failure is considerable as there is no cure for this chronic condition.

A multidisciplinary team approach to heart failure care has been shown to decrease mortality and admission rates and to increase patients' quality of life (2-6). In Thailand, the Ministry of

**Correspondence:** Thanita Boonyapiphat, MD, Department of Medicine, Lampang Hospital, Lampang 52000, Thailand.  
E-mail: tulakom8@yahoo.com

**Received:** April 10, 2019; **Revised:** January 15, 2020; **Accepted:** January 21, 2020



Public Health has developed a policy of providing comprehensive care for heart failure patients by a multidisciplinary team. Accordingly, specialized heart failure clinics have been established in general and regional hospitals in order to provide health education, proper assessment and investigation, optimal medication and rehabilitation, and appropriate referral when necessary. Initial reports have shown that heart failure clinics can decrease readmission rates and increase patients' quality of life (7-10). However, there are only a limited number of reports about the effects of heart failure clinics on cardiac function and functional capacity of heart failure patients.

## Objectives

This study aimed to evaluate the effects of a comprehensive heart failure treatment program on left ventricular ejection fraction (LVEF) and six-minute walk distance in patients diagnosed with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

## Methods

This quasi-experimental study used a single group, pre-post intervention design. The Research Ethics Committee of Lampang Hospital approved the study. All patients provided written informed consent before participation in the study.

## Participants

Study participants were heart failure patients who were referred to the heart failure clinic of Lampang Hospital between January 1, 2015 and December 31, 2017. Subjects who met all of the following criteria were included in this study: 1) age 15 years or older; 2) having been diagnosed with heart failure; 3) LVEF of 40% or less by echocardiography prior to attending the heart failure clinic; and 4) being willing to participate in this study. We excluded subjects with one or more of the following: 1) being unable to communicate in the Thai language; 2) being unable to perform the six-minute walk test; and 3) lacking the results of echocardiography done before attending the heart failure clinic.

## Study interventions and procedures

The comprehensive heart failure treatment program consists of activities related to heart failure management which are based on a review of the literature. Specifically, the program focuses on guideline-directed medical therapy (GDMT) for heart failure, cardiac rehabilitation and health education for patients and caregivers regarding self-care and self-adjustment of diuretics. A multidisciplinary team comprised of cardiologists, heart failure nurses, pharmacists and physical therapists provides care according to the comprehensive heart failure treatment program to patients and follows them in the heart failure clinic.

Heart failure patients are eligible to attend the heart failure clinic if they have a left ventricular ejection fraction of 40% or less by echocardiography, have no plan for surgery or other invasive interventions, and are willing to visit the clinic on scheduled appointment dates.

When a patient visits the heart failure clinic, a clinic nurse takes a medical history and vital signs, assesses the patient's condition and evaluates the patient's quality of life using the Thai version of the EQ-5D-3L questionnaire. The nurse also provides health education to the patient and his/her caregivers. A pharmacist assesses drug administration, patient compliance, number of remaining pills, and concomitant medications prescribed elsewhere. A physical therapist performs the six-minute walk test to evaluate the patient's functional capacity and instructs the patient to do home exercises. Finally, a cardiologist assesses the patient's condition, evaluates the New York Heart Association (NYHA) functional class, provides appropriate treatments including adjustment of medications, and considers referring the patient to other experts such as a psychiatrist or a nutritionist as necessary.

For a stable patient, subsequent follow-up visits at the heart failure clinic is usually scheduled at 2, 4, 6, 8, 12, and 16 weeks, then every 16 weeks thereafter. Follow-up visits may be more frequent in case of clinical deterioration, adjustment of medications, or abnormal laboratory findings. NYHA functional class, six-minute walk test and

EQ-5D-3L questionnaire are assessed at every clinic visit. Echocardiography is performed using a standard protocol at least every 6 months during the follow-up period after initiation of GDMT. For each patient, the repeat evaluation may be performed by the same clinic staff member who performed the initial evaluation or by a different staff member.

The six-minute walk test is a standard sub-maximal exercise test used for evaluation of functional capacity of patients with various cardiopulmonary conditions including heart failure. The patient is asked to walk on a flat floor as far as he/she can in 6 minutes and the distance walked is recorded as the result of the test. Due to space limitations at our center, we used a 15 meter corridor for the test which required patients to walk back and forth multiple times. The test supervisor walks behind the patient to prevent falling, but does not provide any verbal encouragement during the test. A walking aid that the patient normally uses in daily life is allowed.

### Statistical analyses

We used the mean and standard deviation to describe continuous variables and the frequency and percentage to describe categorical variables. The primary outcomes of the study are changes in LVEF at 6 to 9 months and in the six-minute walk distance after 12 months of participation in the comprehensive heart failure treatment program. If the value of the six-minute walk distance at 12 months was not available, we used the value that was measured at the point closest to the 12<sup>th</sup> month and within 3 months before or after for the analysis. We applied this same approach to the values of NYHA functional class and the EQ-5D-3L questionnaire.

We used the paired t-test to evaluate the mean change from baseline in LVEF, six-minute walk distance, and quality of life (the visual analog scale part of the EQ-5D-3L). We determined the proportion of patients who had an absolute increase in LVEF of greater than 10 percentage points and the proportion who eventually achieved LVEF of greater than 50% at 6-9 months

after beginning participation in the program. We used the McNemar's test to assess the change in the proportion of patients who received GDMT, who took at least 50% of the target dose, and who achieved the target dose of GDMT after participation in the program. We defined the target dose of each heart failure drug used in the heart failure clinic of Lampang Hospital as follows: 20 mg/day for enalapril, 100 mg/day for losartan, 50 mg/day for carvedilol, and 25 mg/day for spironolactone. A 2-sided p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

### Results

There were 129 patients enrolled to the heart failure clinic during the study period of whom 68 were excluded from the analyses: 15 lacked results of echocardiography before attending the heart failure clinic, 24 could not perform the six-minute walk test, 7 had LVEF of greater than 40%, 17 had been enrolled for less than 9 months, so the results of the six-minute walk test at 12±3 months were not yet available, 2 were unable to communicate in Thai, 2 died and 1 was lost to follow-up. Finally, 61 patients were included in this study.

### Patient characteristics

Baseline characteristics of study subjects are shown in Table 1. About 70% were male. The age ranged between 23 and 88 years with a mean of 58 years, and 48% of the subjects were 60 years old or older. About 60% had been diagnosed with non-ischemic cardiomyopathy. Patients had severe LV dysfunction with a mean LVEF of 27%. One-third of the patients had undergone coronary angiography, but only 10% had received revascularization prior to attending the heart failure clinic. Common comorbid conditions included dyslipidemia, diabetes mellitus, hypertension, atrial fibrillation and chronic obstructive pulmonary disease. Sixteen percent of the patients had chronic kidney disease stage 3 or higher. Four patients (6.5%) had had cardiac devices implanted. Before attending the heart failure clinic, 66% of the patients had NYHA functional class of 2 or higher.

**Table 1.** Baseline characteristics of participants (n=61)

| Characteristics                                         | Value       |
|---------------------------------------------------------|-------------|
| Age (years), mean (SD)                                  | 57.6 (13.4) |
| Male, n (%)                                             | 43 (70.5)   |
| Etiology of heart failure, n (%)                        |             |
| Ischemic cardiomyopathy                                 | 24 (39.3)   |
| Non-ischemic cardiomyopathy                             | 37 (60.7)   |
| New York Heart Association Functional Class, n (%)      |             |
| 1                                                       | 21 (34.4)   |
| 2                                                       | 32 (52.5)   |
| 3                                                       | 8 (13.1)    |
| 4                                                       | 0 (0.0)     |
| Left ventricular ejection fraction (%), mean (SD)       | 27.4 (8.3)  |
| Comorbid condition, n (%)                               |             |
| Diabetes mellitus                                       | 12 (19.7)   |
| Hypertension                                            | 6 (9.8)     |
| Dyslipidemia                                            | 32 (52.5)   |
| Chronic obstructive pulmonary disease                   | 5 (8.2)     |
| Atrial fibrillation                                     | 7 (11.5)    |
| Chronic kidney disease stage $\geq 3$                   | 10 (16.4)   |
| Previous coronary angiography                           | 19 (31.1)   |
| Previous revascularization                              | 6 (9.8)     |
| Quality of life (EQ visual analog scale, mm), mean (SD) | 78.9 (9.6)  |

### Guideline-directed medical therapy

The proportion of patients taking carvedilol and spironolactone increased significantly from baseline to 12 months after beginning participation in the comprehensive heart failure treatment program (carvedilol: 77% vs. 93%,  $p=0.013$ ; spironolactone: 43% vs. 69%,  $p<0.001$ , Table 2). In addition, the proportion of patients taking at least 50% of the target dose as well as the proportion of those achieving the target dose of carvedilol and spironolactone both increased significantly (Table 2). Among patients who received the drugs, the mean dose of each drug increased since beginning participation in the program as well. More than 90% of the patients were already receiving either enalapril or losartan at baseline and that proportion did not increase significantly after participation in the program. However, the proportion of patients taking at least 50% of the

target dose and the proportion achieving the target dose of either enalapril or losartan did increase significantly after participation. Similar to carvedilol and spironolactone, the mean dose of either enalapril or losartan increased after participation in the program.

### Outcomes

The outcomes of the study are shown in Table 3. LVEF improved significantly after participation in the comprehensive heart failure treatment program (mean LVEF 27.4% before participation vs. 46.7% after participation,  $p<0.001$ ). Among the 61 patients in the study, 43 patients (70.5%, 95% CI 58.1% to 80.4%) had an absolute increase in LVEF of greater than 10 percentage points. In addition, 27 of 61 patients (44.3%, 95% CI 32.5% to 56.7%) achieved LVEF of greater than 50% after 6 to 9 months of participation in the program. Six-minute walk distance increased significantly by 44 meters (mean 313 m before participation vs. 357 m at  $12\pm 3$  months of follow-up,  $p<0.001$ ). Patients also reported improved quality of life (mean EQ visual analog scale 79 millimeters at baseline vs. 83 millimeters at 12 months,  $p=0.027$ ), and improved NYHA functional class (mean NYHA functional class 1.7 vs. 1.2,  $p<0.001$ ). Only a few patients reported worsening of NYHA functional class. None of the subjects received coronary revascularization after beginning participation in the comprehensive heart failure treatment program. Two patients had an automated implantable cardioverter-defibrillator (AICD) implanted during follow-up period; they both had stable LVEF after AICD implantation. There were 4 hospitalizations during the follow-up period in the study. Three patients were hospitalized due to heart failure. The other patient was admitted due to recurrent supraventricular tachycardia.

### Discussion

Previous studies of ACEIs, ARBs, beta blockers and aldosterone antagonists have demonstrated that these medications can significantly decrease the mortality rate of patients with heart failure (11-16). These findings have led to recommen-

**Table 2.** Use of guideline-directed heart failure drugs before and after 12 months of participation in the comprehensive heart failure treatment program

| Drugs                                                            | Before participation    | After 12 months of participation | p-value <sup>a</sup> |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------|
| ACEI or ARB                                                      |                         |                                  |                      |
| Use of enalapril or losartan, n/N (%)                            | 57/61 (93.4%)           | 58/61 (95.1%)                    | 1.000                |
| Achieving at least 50% of the target dose <sup>b</sup> , n/N (%) | 31/61 (50.8%)           | 47/61 (77.0%)                    | 0.002                |
| Achieving the target dose <sup>b</sup> , n/N (%)                 | 5/61 (8.2%)             | 27/61 (44.3%)                    | < 0.001              |
| Dose (mg/day), mean (SD)                                         |                         |                                  |                      |
| Enalapril                                                        | 8.9 (6.8)<br>(n = 42)   | 19.9 (12.1)<br>(n = 42)          |                      |
| Losartan                                                         | 51.7 (24.0)<br>(n = 15) | 55.5 (27.8)<br>(n = 16)          |                      |
| Beta-blocker                                                     |                         |                                  |                      |
| Use of carvedilol, n/N (%)                                       | 47/61 (77.0%)           | 57/61 (93.4%)                    | 0.013                |
| Achieving at least 50% of the target dose <sup>b</sup> , n/N (%) | 13/61 (21.3%)           | 35/61 (57.4%)                    | < 0.001              |
| Achieving the target dose <sup>b</sup> , n/N (%)                 | 0/61 (0%)               | 5/61 (8.2%)                      | Cannot calculate     |
| Carvedilol dose (mg/day), mean (SD)                              | 14.9 (7.6)<br>(n = 47)  | 23.8 (11.3)<br>(n = 57)          |                      |
| Aldosterone antagonist                                           |                         |                                  |                      |
| Use of spironolactone, n/N (%)                                   | 26/61 (42.6%)           | 42/61 (68.9%)                    | < 0.001              |
| Achieving at least 50% of the target dose <sup>b</sup> , n/N (%) | 26/61 (42.6%)           | 42/61 (68.9%)                    | < 0.001              |
| Achieving the target dose <sup>b</sup> , n/N (%)                 | 13/61 (21.3%)           | 31/61 (50.8%)                    | < 0.001              |
| Spironolactone dose (mg/day), mean (SD)                          | 18.8 (6.3)<br>(n = 26)  | 21.7 (5.6)<br>(n = 42)           |                      |

<sup>a</sup>McNemar's test; <sup>b</sup>target dose: 20 mg/day for enalapril, 100 mg/day for losartan, 50 mg/day for carvedilol, and 25 mg/day for spironolactone

**Table 3.** Left ventricular ejection fraction, six-minute walk distance, Quality of life (EQ visual analog scale), and NYHA functional class before and after participation in the comprehensive heart failure treatment program

|                                                         | Before participation | After participation | p-value <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Left ventricular ejection fraction (%), mean (SD)       | 27.4 (8.3)           | 46.7 (13.2)         | < 0.001              |
| Six-minute walk distance (meter), mean (SD)             | 312.8 (80.0)         | 357.4 (97.5)        | < 0.001              |
| Quality of life (EQ visual analog scale, mm), mean (SD) | 78.9 (9.6)           | 83.0 (10.9)         | 0.027                |
| NYHA Functional class, mean (SD)                        | 1.7 (0.6)            | 1.2 (0.4)           | < 0.001              |

<sup>a</sup>Paired t-test

dations in standard guidelines to use these drugs as a mainstay treatment for heart failure (17,18). In addition, a multidisciplinary team approach focusing on health education and case/disease management was shown to decrease readmission rates and improve patients' quality of life (2-6).

Until recently, care of patients with heart failure at Lampang Hospital used a case management

program which focused on patients with a high readmission rate and multiple comorbid diseases (7). After operating the program in the heart failure clinic for 12 years, the readmission rate of patients with HFrEF were noticeably decreased. This was observed not only in patients who participated in the program, but also in those who did not. There are many possible



explanations for this observation. First, following the model case management program, the case manager provides health education to the patient before hospital discharge, emphasizing self-care and self-monitoring for worsening symptoms and signs. As a consequence, patients seek medical attention earlier in cases of clinical deterioration. Second, the number of cardiologists and cardiac surgeons in the hospital has increased over time. As a result, more patients with heart failure receive prompt cardiac investigation and management of their conditions. Third, a cardiac catheterization laboratory and a cardiac surgery facility were established in the hospital in 2014 and 2010 respectively. Heart failure patients who needed cardiac catheterization, percutaneous or surgical revascularization, cardiac device implantation, valvular surgery, and other cardiac surgical interventions can receive on-site treatment without waiting an additional period for the process of referral to other tertiary care centers. Fourth, since the establishment of the heart failure clinic general practitioners and general internists have gained more knowledge about proper management of patients with heart failure.

As the readmission rate of patients with HFrEF has declined, readmission of heart failure patients since 2016 has been confined primarily to patients who have heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) – especially those with atrial fibrillation and patients with ischemic cardiomyopathy or valvular heart disease who declined surgery. Since having HFrEF is the primary criterion for being referred to the heart failure clinic, the proportion of patients with high readmission rates in the heart failure clinic has decreased. Many patients had a fairly good NYHA functional class despite suboptimal GDMT when they were initially referred to the clinic. Under the model case management program, consultation with other specialties was carried out only when necessary for a particular patient. In 2015, a number of pharmacists and physical therapists joined the heart failure clinic, forming a multidisciplinary team that allowed a change in the care model from a case management program to a

comprehensive heart failure treatment program. As a result, more patients obtain GDMT and more patients achieve the target dose as recommended in the guidelines. In addition, patients also receive comprehensive care, which is the most evident benefit of establishing the heart failure clinic.

Previous studies have demonstrated that ACEIs and beta-blockers can help improve LVEF in patients with heart failure (19-22). This was also observed in our present study. Almost all patients took ACEIs/ARBs and beta-blockers after participating in the comprehensive heart failure treatment program. The mean LVEF at 6-9 months after beginning participation in the program was significantly better than the mean baseline LVEF. Patients with non-ischemic cardiomyopathy, particularly those with atrial fibrillation, gained the most benefits. Patients with ischemic cardiomyopathy who did not get revascularization seemed to have poorer LVEF than those who did. However, our data are insufficient to determine whether the change in LVEF in heart failure patients with ischemic cardiomyopathy who did not undergo revascularization differs from those who underwent the procedure.

Patients also had improvement in functional capacity as assessed by the six-minute walk test. This finding was consistent with previous meta-analyses indicating that beta blockers and ACEI can improve functional capacity in patients with heart failure, although the effect on six-minute walk distance from the meta-analyses may not be conclusive (23,24).

In our study, all patients reported improvement of symptoms after participating in the comprehensive heart failure treatment program regardless of the degree of improvement of their LVEF. This suggests that routine echocardiography to assess LVEF after providing GDMT and cardiac rehabilitation is unnecessary and is not cost-effective. The most important elements of concern are following the guidelines regarding adjusting patients' medication and providing cardiac rehabilitation as appropriate. Echocardiography should be performed only when there is a clear clinical indication.

Our study has some limitations. The first, and probably the most important limitation, is that it was not a randomized study. The effects of various types of bias related to non-randomized studies remain undetermined. We cannot be confident that the improvement of LVEF and six-minute walk distance was actually related to participation in the comprehensive heart failure treatment program. Other explanations are possible. Second, there was no attempt to blind the baseline values of the outcomes (LVEF and six-minute walk distance) at the time of subsequent measurements. Awareness of the values at baseline may have influenced the interpretation of later measurements, thereby introducing bias. Third, the sample size of the study cannot be considered large, and the study sample might not be representative of the target population.

## Conclusions

In heart failure patients with reduced ejection fraction, participation in a comprehensive heart failure treatment program that is managed by a multidisciplinary care team consisting of cardiologists, heart failure nurses, pharmacists and physical therapists, and that focuses on guideline-directed medical therapy for heart failure, cardiac rehabilitation, and health education for patients and caregivers regarding self-care and self-adjustment of diuretics may result in improvement in left ventricular ejection fraction and six-minute walk distance.

## Conflict of interests

Both authors declared no conflict of interest relevant to this work.

## References

1. Laothavorn P, Hengrussamee K, Kanjanavanit R, Moleerergpoom W, Laorakpongse D, Pachirat O, et al. Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry (Thai ADHERE). *CVD Prev Control*. 2010;5:89-95.
2. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med*. 1997;157:99-104.
3. Gonseth J, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J*. 2004; 25:1570-95.
4. Whellan DJ, Hasselblad V, Peterson E, O'Connor CM, Schulman KA. Metaanalysis and review of heart failure disease management randomized controlled clinical trials. *Am Heart J*. 2005;149:722-9.
5. Gwady-Sridhar FH, Flintoft V, Lee DS, Lee H, Guyatt GH. A systematic review and meta-analysis of studies comparing readmission rates and mortality rates in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2004;164: 2315-20.
6. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1358-67.
7. Boonyapiphat T, Udol K. Effect of a comprehensive heart failure treatment program on heart failure readmissions and quality of life. *Thai Heart J*. 2007;20:117-24.
8. Wongwantanee S, Kiatjaroensin S, Dowmanee P, Jaratpatanawong C, Kumti T. [Effectiveness of heart failure clinic care in Rayong hospital]. *J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center*. 2010;27:222-33. [in Thai]
9. Chaikitamnuaychok S, Unburee J. [Development of a transitional care programme for heart failure patients at Kamphaengphet Hospital]. *Thai J Nurs Counc*. 2015; 30:45-56. [in Thai]
10. Kanoksilp A, Hengrussamee K, Wuthiaropas P. A comparison of one-year outcome in adult patients with heart failure in two medical setting: heart failure clinic and daily physician practice. *J Med Assoc Thai*. 2009;92:466-70.
11. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325: 293-302.
12. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772-6.
13. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
14. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.

15. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
17. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
19. Levine TB, Levine AB, Bolenbaugh J, Green PR. Reversal of heart failure remodeling: is it maintained? *Clin Cardiol*. 2003;26:419-23.
20. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. *Circulation*. 1992;86:431-8.
21. Cleland JG, Puri S. How do ACE inhibitors reduce mortality in patients with left ventricular dysfunction with and without heart failure: remodelling, resetting, or sudden death? *Br Heart J*. 1994;72 Suppl 3:S81-6.
22. Van Campen LC, Visser FC, Visser CA. Ejection fraction improvement by beta-blocker treatment in patients with heart failure: an analysis of studies published in the literature. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 1:S31-5.
23. Abdulla J, Abildstrom SZ, Christensen E, Køber L, Torp-Pedersen C. A meta-analysis of the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on functional capacity in patients with symptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:927-35.
24. Abdulla J, Køber L, Christensen E, Torp-Pedersen C. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure - a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:522-31.



## ผลของรูปแบบการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแบบครอบคลุมต่อการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายและการทดสอบด้วยการเดิน 6 นาทีในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงในโรงพยาบาลลำปาง

ธนิดา บุญยพิพัฒน์<sup>1</sup> และ กมล อุดล<sup>2</sup>

<sup>1</sup>กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลลำปาง, <sup>2</sup>ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาผลของรูปแบบการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแบบครอบคลุมต่อการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายและการทดสอบด้วยการเดิน 6 นาที ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง โดยเปรียบเทียบค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายและผลการทดสอบด้วยการเดิน 6 นาทีก่อนและหลังการได้รับการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน

**วิธีการ** ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงในโรงพยาบาลลำปางได้รับการรักษาตามรูปแบบการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแบบครอบคลุม ซึ่งเน้นที่การให้ยาการรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ การฟื้นฟูสมรรถภาพหัวใจ และการให้สุขศึกษาแก่ผู้ป่วยและผู้ดูแลเกี่ยวกับการดูแลตนเองและการปรับขนาดยาขับปัสสาวะด้วยตนเอง รูปแบบการรักษาดังกล่าวเป็นการดำเนินงานร่วมกันของทีมสหสาขาวิชาชีพซึ่งประกอบด้วยอายุรแพทย์โรคหัวใจ พยาบาลเฉพาะทางโรคหัวใจล้มเหลว เภสัชกร และนักกายภาพบำบัด ผู้ป่วยได้รับการตรวจการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายเมื่อแรกเข้ารับการรักษและหลังรับการรักษาแล้ว 6-9 เดือน และได้รับการทดสอบด้วยการเดิน 6 นาทีเมื่อแรกเข้ารับการรักษและหลังรับการรักษาแล้ว 12±3 เดือน

**ผลการศึกษา** มีผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 61 ราย หลังจากได้รับการรักษาตามรูปแบบการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแบบครอบคลุมแล้วพบว่าค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายและการทดสอบด้วยการเดิน 6 นาทีดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 27 ก่อนรับการรักษาเป็นร้อยละ 47 หลังรับการรักษาแล้ว 6-9 เดือน,  $p<0.001$  และค่าเฉลี่ยผลการทดสอบด้วยการเดิน 6 นาทีเพิ่มขึ้นจาก 313 เมตรก่อนรับการรักษาเป็น 357 เมตรหลังรับการรักษาแล้ว 12±3 เดือน,  $p<0.001$ ) และยังพบว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและความรุนแรงของอาการหัวใจล้มเหลวซึ่งประเมินตามระบบของสมาคมโรคหัวใจแห่งนิวยอร์กดีขึ้นด้วย

**สรุป** ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง รูปแบบการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแบบครอบคลุมอาจทำให้ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายและผลการทดสอบด้วยการเดิน 6 นาทีดีขึ้น **เชียงใหม่เวชสาร 2563;59(1):1-9.**

**คำสำคัญ:** โรคหัวใจล้มเหลว การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแบบครอบคลุม คลินิกหัวใจล้มเหลว การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย การทดสอบด้วยการเดิน 6 นาที ทีมสหสาขาวิชาชีพ



## Original article

# Comparison of 2 ml (D2cc) and ICRU in image-guided brachytherapy for cervical cancer

Tharavichitkul E, Jayavasti R, Sudloy N, Chakrabandhu S, Klunklin P, Onchan P, Jia-Mahasap B, Meuangwong P, Nopnob W and Chitapanarax I

*Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, and Northern Thailand Radiation Oncology Group, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai*

**Objectives** The use of image-guided brachytherapy (IGBT) for treatment of cervical cancer changes evaluation from point to volume with point and with volume evaluation. The purpose of IGBT is to enable a high dosage to be delivered to the tumor but to spare the surrounding tissues. This retrospective study investigated the dosages in the bladder and rectum following IGBT for cervical cancer.

**Methods** Fourteen patients who received CT-guided brachytherapy for cervical cancer were enrolled. Whole pelvic radiotherapy (WPRT) with 45 Gy in 25 fractions plus 24-28 Gy in 4 fractions of IGBT was used. A dose of 2cc in the bladder and rectum bladder and rectum was evaluated and compared to the ICRU points in terms of EQD2.

**Results** In the bladder, the mean dose in EQD2 of D2cc was 86.1 Gy while the mean dose to ICRU-B was 77.2 Gy. In the rectum, the mean dose in EQD2 of D2cc was 67.7 Gy while the mean dose to ICRU-R was 95 Gy.

**Conclusion** ICRU and D2cc showed differing tendencies show different effects. In the bladder, D2cc was higher than D-ICRU but in the rectum the opposite was found. **Chiang Mai Medical Journal 2020;59(1):11-5.**

**Keywords:** image-guided brachytherapy, cervical cancer, rectum, bladder

## Introduction

Cervical cancer is one of the most common cancers in the female population of Thailand. Data from the institute cancer registry at Chiang Mai University Hospital show the incidence of cervical cancer in the year 2011 was 205 cases (1). Radiotherapy is the standard treatment in non-metastatic, inoperable cases, and the combination of whole pelvic radiotherapy (WPRT) and brachytherapy (BT) has been used for many years to treat cervical cancer with a very high local control rate. Historical data shows that if brachytherapy is used there is a much higher rate of successful outcome than treatment without brachytherapy (2).

In modern medicine the increased use of image-guided brachytherapy using Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Computed Tomography (CT) has changed the practice of brachytherapy from point to volume concepts, a practice supported by clinical studies (3-6).

In the case of volume concepts, adaptive brachytherapy enables dose adjustment to the high-risk clinical target volume (HR-CTV) followed by dose adjustment to the organs at risk (OARs) such as the bladder and rectum. Analysis of OARs in comparative studies has enabled the evaluation of the volume dose (D2cc) and point dose (International Commission on Radiological

**Correspondence:** Ekkasit Tharavichitkul, MD, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand.  
E-mail: paan\_31@hotmail.com

**Received:** August 3, 2019; **Revised:** October 10, 2019; **Accepted:** November 19, 2019



Radiation Units and Measurements or ICRU) and shown them in different ways to have different effects (7-9).

In this study, we conducted a dose comparison of the concepts of volume versus point in the bladder and rectum to determine the correlation between the two concepts.

## Methods

We retrospectively evaluated 14 cervical cancer patients who were treated in 2009 at Faculty of Medicine, Chiang Mai University using CT-guided brachytherapy with the study code of RAD-08-07-03A-09. Whole pelvic radiotherapy (45 Gy in 25 fractions) plus 24-28 Gy in 4 fractions to 90% of the high-risk clinical target volume (HR-CTV) were used in the treatments. At that time, a PLATO workstation was used in our division for brachytherapy contouring and planning. The bladder (B) and rectum (R) were contoured in accordance with the Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for Radiotherapy & Oncology (GEC-ESTRO) and CT-based guidelines (10-13). The points of ICRU in the bladder and rectum were placed on the plan. The cumulative dose to ICRU-B and ICRU-R were evaluated

in comparison to D2cc of the bladder (D2cc-B) and rectum (D2cc-R) in terms of EQD2 (14). The positions of D2cc and ICRU points of the bladder and rectum are shown in Figure 1.

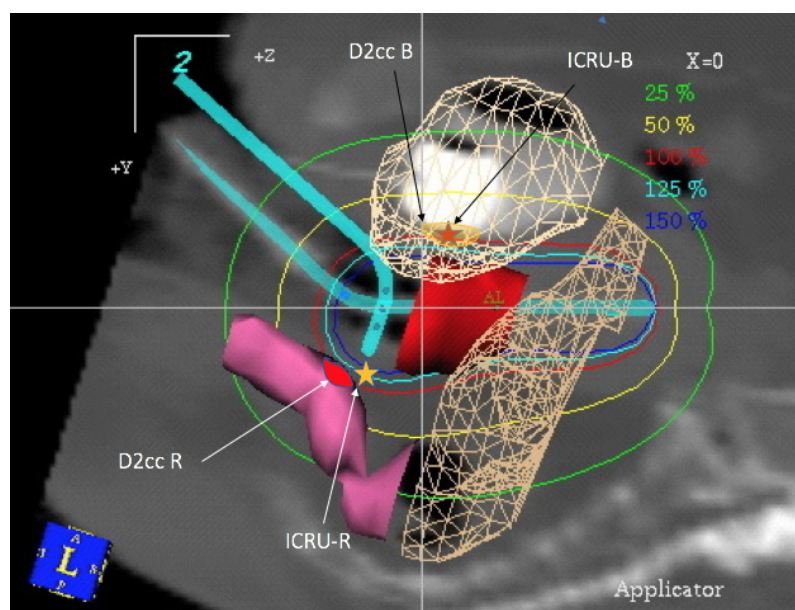
Statistical analysis was performed using a paired t-test of the cumulative dose in EQD2 to D2cc and ICRU point at each OAR. The dose differentiations of D2cc and ICRU point at each OAR were also calculated and evaluated. SPSS version 22.0 (IBM Inc.) was used for the statistical analysis.

## Results

The mean dose to D2cc of the bladder and rectum were 86.1 Gy and 67.7 Gy, respectively, while the mean dose to ICRU of the bladder and rectum were 77.8 Gy and 95.4 Gy, respectively. The dose to D2cc of the rectum was significantly lower than the dose of ICRU point while the dose to D2cc of the bladder was higher than the dose to ICRU. All data are shown in Table 1.

## Discussion

The comparison of the dose to point and volume was of interest when the brachytherapy treatment moved from point (ICRU 38) to volume



**Figure 1.** Areas of the dose at 2 milliliters (D2cc) and the International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU) points of the bladder and rectum

**Table 1.** Dose comparison of D2cc and ICRU in EQD2

| Parameter | D2cc (Gy) mean±SD | ICRU (Gy) mean± SD | Difference (Gy/%) | p-value |
|-----------|-------------------|--------------------|-------------------|---------|
| Bladder   | 86.1±5            | 77.8±19            | 8.3 (17.8)        | 0.15    |
| Rectum    | 67.7±4.8          | 95.0±8.8           | 27.3(28.4)        | <0.0001 |

Note: ICRU; International Commission on Radiation Units and Measurements, B; bladder, R; rectum, EQD2; equivalent dose of 2Gy

**Table 2.** Selected studies of ICRU versus D2cc

| Study                         | N   | Evaluation | Results                                                                                                    |
|-------------------------------|-----|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mazeron et al. <sup>(7)</sup> | 229 | EQD2       | The mean dose to ICRU-R 55.75 Gy versus D2cc 59.27 Gy ( $p=0.0003$ )                                       |
| Vinod et al. <sup>(8)</sup>   | 20  | Fraction   | The mean dose to ICRU-R 4.01 Gy versus D2cc 4.28 Gy                                                        |
| Kim et al. <sup>(9)</sup>     | 22  | Fraction   | The mean dose at ICRU-B 4.01 Gy versus D2cc 4.84 Gy<br>The mean dose at ICRU-R 4.12 Gy versus D2cc 3.73 Gy |
| Our study                     | 14  | EQD2       | The mean dose at ICRU-B 77.8 Gy versus D2cc 86.1 Gy<br>The mean dose at ICRU-R 95.0 Gy versus D2cc 67.7 Gy |

Note: ICRU; International Commission on Radiation Units and Measurements, B; bladder, R; rectum, EQD2; equivalent dose of 2Gy

(ICRU89) (3,4). Our study showed that evaluation by D2cc is significantly lower than ICRU in the rectum with a mean difference of 27 Gy while no significant difference in dose to the bladder between D2cc and ICRU was observed with a mean difference of 8 Gy. This result does not correlate with the findings of studies by Mazeron et al. and Vinod et al. that reported the dose of D2cc in the rectum was higher than the dose at ICRU (7,8). Our study did show a correlation with the study by Kim et al. that point-based evaluation in comparison to volume-based evaluation was lower in the bladder and higher in the rectum (9). Possible explanations for our results include that 1) the position of the high dose in the bladder was mostly close to the bladder base in our cohort and 2) the rectum when we estimated as point was closer to the applicator than in the volume aspect (Figure 1). Summaries of selected studies are shown in Table 2.

There are some limitations to our study, the main one being that the sample size is small. The numbers recruited are lower than other comparable studies, e.g., our study included only 14 patients in terms of EQD2 whereas Mazeron et al. reported on 229 patients (7). However, although

the results differ from some studies, (7,8) our study adds weight to the important finding reported by Kim et al. that the dose in OARs differs when evaluating volume versus point (9).

## Conclusions

Comparative dosimetry of ICRU and D2cc in the bladder and rectum shows that point-based evaluation is higher in the bladder and lower in the rectum results in higher values in the bladder than in the rectum.

## Acknowledgments

Authors wish to thank for the Northern Thailand Radiation Oncology Group, Faculty of Medicine, Chiang Mai University to support this study

## Funding

This study received funding from Faculty of Medicine, Chiang Mai University and Nucletron Company

## Conflict of interests

No conflicts of interest.

## References

1. Chitapanarux I, Srisukho S. Cancer incidence and mortality in Chiang Mai. Chiang Mai Cancer registry, 2014.
2. Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:1083-90.
3. ICRU report no.38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. *J ICRU*. 1985;20.
4. ICRU report no.89. Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. *J ICRU*. 2016;13(1-2).
5. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S, Waldhäusl C, Wachter-Gerstner N, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol*. 2007;83:148-55.
6. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, Berger D, Nesvacil N, Georg D, et al. Clinical outcome of protocol-based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2011;100:116-23.
7. Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, Georg P, Jastaniyah N, Šegedin B, et al. Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016;120:412-19.
8. Vinod SK, Caldwell K, Lau A, Fowler AR. A comparison of ICRU point doses and volumetric doses of organs at risk (OARs) in brachytherapy for cervical cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55:304-10.
9. Kim RY, Shen S, Duan J. Image-based three-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel. *Brachytherapy*. 2007;6:18-94.
10. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005;74:235-45.
11. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*. 2006;78:67-77.
12. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:491-8.
13. Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, Beriwal S, Bhatia SK, Lee Burnett O 3<sup>rd</sup>, et al. Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:320-8.
14. Joiner MC, Van Der Kogel A. Basic clinical radiobiology. 4<sup>th</sup> ed. Raton: CRC press, 2009.

## การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างปริมาณรังสีที่ 2 มิลลิลิตร เปรียบเทียบกับจุด ICRU ในการให้รังสีรักษา ระยะใกล้โดยใช้ภาพนำในมะเร็งปากมดลูก

เอกสิทธิ์ ธราวิจิตรกุล, รุ่งทิพย์ ชัยสวัสดิ์, นันทวุฒิ สุดลอย, สมวิไล จักรพันธ์, พิชญาภรณ์ กลั่นกลิ่น, วัชรวิทย์ อ่อนจันทร์, บงกช เจียมหาทรัพย์, ภูริวัฒน์ เมืองวงศ์, วรณภา นบอบ และ อัมใจ ชิตาพนารักษ์  
หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**วัตถุประสงค์** การใช้รังสีรักษาระยะใกล้โดยใช้ภาพนำในการรักษามะเร็งปากมดลูกทำให้การประเมินปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติเปลี่ยนจากจุดเป็นการประเมินแบบปริมาตร โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้รังสีปริมาณสูงต่อรอยโรค แต่ลดปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติ การศึกษานี้มีเป้าหมายเพื่อประเมินปริมาณรังสีต่อกระเพาะปัสสาวะและลำไส้ตรงในการให้รังสีรักษาระยะใกล้โดยใช้ภาพนำในมะเร็งปากมดลูก

**วิธีการ** ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจำนวน 14 ราย ได้รับรังสีรักษาระยะใกล้โดยใช้ภาพนำ ทุกรายได้รับการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานในปริมาณ 45 เกรย์ ใน 25 ครั้ง ร่วมกับ 24-28 เกรย์ ใน 4 ครั้ง ปริมาณรังสีที่ 2 มิลลิลิตรของกระเพาะปัสสาวะและลำไส้ตรงจะนำมาเปรียบเทียบกับปริมาณรังสีที่จุด ICRU ในรูปแบบปริมาณรังสีสมมูลที่ 2 เกรย์ (EQD2)

**ผลการศึกษา** ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่กระเพาะปัสสาวะในรูปแบบของ EQD2 ที่ 2 มิลลิลิตรเท่ากับ 86.1 เกรย์ เปรียบเทียบกับ 77.2 เกรย์ ที่จุด ICRU ของกระเพาะปัสสาวะ ในขณะที่ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ลำไส้ตรงในรูปแบบของ EQD2 ที่ 2 มิลลิลิตร เท่ากับ 67.7 เกรย์ เปรียบเทียบกับ 95 เกรย์ที่จุด ICRU ของลำไส้ตรง

**สรุป** การเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติทั้งสองให้ผลการศึกษาที่แตกต่างกัน ปริมาณรังสีที่ 2 มิลลิลิตรของกระเพาะปัสสาวะให้ปริมาณรังสีที่สูงกว่าจุด ICRU ในขณะที่ปริมาณรังสีที่ 2 มิลลิลิตรของลำไส้ตรงให้ปริมาณรังสีที่ต่ำกว่าจุด ICRU  
**เชียงใหม่เวชสาร 2563;59(1):11-5.**

**คำสำคัญ:** รังสีรักษาระยะใกล้โดยใช้ภาพนำ มะเร็งปากมดลูก ลำไส้ตรง กระเพาะปัสสาวะ





## รูปแบบการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาให้นมบุตร

จิรติการณ พัทธาคำ,<sup>1</sup> ธนิตา กฤษณาธาร,<sup>1</sup> จุฑาพิชญ์ พวงเมืองพล,<sup>1</sup> กาญจนา เงินคำคง<sup>1</sup> และ  
เพ็ญกาญจน์ กาญจนรัตน์<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์, <sup>2</sup>ภาควิชาบริหารเภสัช คณะเภสัชศาสตร์  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาให้นมบุตร

**วิธีการ** การศึกษาเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวาง โดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง จากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล  
ตั้งแต่เดือนมกราคม ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2560

**ผลการศึกษา** ในมารดาจำนวน 1,494 ราย ที่คลอดบุตร พบมารดา 136 รายได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม อัตราการใช้  
ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาหลังคลอดเท่ากับร้อยละ 9.10 ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมที่ใช้ทั้งหมดเป็นยาโดมเพอริ-  
โดน ส่วนใหญ่พบว่าแพทย์สั่งจ่ายยาให้ใช้ทั้งระหว่างอยู่โรงพยาบาลและให้ยากลับบ้าน (ร้อยละ 52.21) มารดาที่ได้ยา  
กระตุ้นการหลั่งน้ำนมส่วนใหญ่ได้รับการประเมินระดับการไหลของน้ำนมก่อนใช้ยา (ร้อยละ 98.55) และส่วนใหญ่มีระดับ  
การไหลของน้ำนมระดับ 0 (ร้อยละ 34.78) และได้รับการกระตุ้นการหลั่งน้ำนมด้วยวิธีอื่น ๆ อย่างน้อย 1 วิธี (ร้อยละ  
100) คำสั่งใช้ยาส่วนใหญ่เป็นคำสั่งใช้ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน (ร้อยละ 64.71) มารดาทุกรายได้รับยาภายใน 10 วัน  
หลังคลอดและจำนวนวันเฉลี่ยที่ได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมคิดเป็น 6.19 วัน

**สรุป** อัตราการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาหลังคลอดเท่ากับร้อยละ 9.10 ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมที่ใช้ทั้งหมดเป็น  
ยาโดมเพอริโดน มารดาเกือบทุกรายที่ได้รับการสั่งใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมได้รับการประเมินระดับการไหลของน้ำนม  
และทุกรายได้รับการกระตุ้นการหลั่งน้ำนมโดยวิธีอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยา อย่างน้อย 1 วิธี มารดาทุกรายที่ได้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม  
เริ่มใช้ยาภายใน 10 วันหลังคลอด ระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยาอยู่ที่ 6.19 วัน **เชียงใหม่เวชสาร 2563;59(1):17-27.**

**คำสำคัญ:** มารดาให้นมบุตร ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม ดอมเพอริโดน

### บทนำ

น้ำนมแม่มีคุณค่าและประโยชน์มากมาย ตาม  
คำแนะนำขององค์การอนามัยโลกแนะนำให้มารดา  
ให้นมบุตรตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอย่างน้อย 6 เดือน (1)  
ทั้งนี้มีความพยายามที่จะหาวิธีกระตุ้นการเพิ่ม  
น้ำนมในมารดาให้นมบุตรที่มีปริมาณน้ำมน้อย ไม่

ว่าจะเป็นการกระตุ้นจากการใช้มือบีบ การใช้เครื่อง  
ปั้มนม การใช้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างน้ำนม  
(galactagogue) และการใช้สมุนไพรต่าง ๆ (2)  
ยาที่มีรายงานว่าอาจมีฤทธิ์เพิ่มปริมาณน้ำนม ได้แก่  
ยาเมโทโคลพามายด์ (metoclopramide) และ

**ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:** จิรติการณ พัทธาคำ, ภ.บ., ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามนครเชียงใหม่  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200, ประเทศไทย  
อีเมล: cheeratikarn.p@gmail.com

**วันรับเรื่อง** 12 ธันวาคม 2562, **วันส่งแก้ไข** 17 มกราคม 2563, **วันยอมรับการตีพิมพ์** 24 มกราคม 2563



ยาดอมเพอริโดน (domperidone) ซึ่งยาทั้งสองชนิดออกฤทธิ์ด้านการทำงานของสารโดปามีน (dopamine antagonist) (2) เนื่องจากสารโดปามีนมีฤทธิ์ลดการหลั่งฮอร์โมนโพรแลคติน (prolactin) จากต่อมใต้สมอง ซึ่งเป็นฮอร์โมนกระตุ้นเซลล์ต่อมน้ำนมในการสร้างน้ำนม เมื่อการทำงานของโดปามีนลดลงจากฤทธิ์ของยา ทำให้เกิดผลข้างเคียงของยา คือ ระดับฮอร์โมนโพรแลคตินในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น มีการนำมาใช้เป็นยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการกระตุ้นการหลั่งน้ำนมระหว่างยาเมโทโคลพามายด์และยาดอมเพอริโดน ในมารดาให้นมบุตรที่มีบุตรที่คลอดก่อนกำหนด โดย Ingram และคณะ (3) พบว่ามารดาให้นมบุตรที่ใช้ยาดอมเพอริโดนมีแนวโน้มจะเพิ่มการสร้างน้ำนมได้มากกว่ามารดาให้นมบุตรที่ใช้ยาเมโทโคลพามายด์ โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากยาเมโทโคลพามายด์ สามารถผ่านเข้าสู่สมองโดยผ่านโครงสร้างกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) จึงอาจส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงทางระบบประสาท เช่น ภาวะสั่นของกล้ามเนื้อ การเคลื่อนไหวร่างกายผิดปกติชนิด bradykinesia ในขณะที่ยาดอมเพอริโดนไม่ผ่านเข้าสู่สมอง และขับผ่านออกทางน้ำนมในปริมาณที่น้อยกว่า จึงมีการใช้ยาดอมเพอริโดนในการกระตุ้นน้ำนมอย่างแพร่หลายมากกว่า (4,5) อย่างไรก็ตามยาทั้งสองชนิดไม่ได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการในข้อบ่งใช้เพื่อการกระตุ้นน้ำนมทั้งจากองค์การอาหารและยาของทั้งในสหภาพยุโรปและประเทศไทย (6,7)

จากการทบทวนวรรณกรรมด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาดอมเพอริโดนจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่ายาดอมเพอริโดนสามารถเพิ่มฮอร์โมนโพรแลคตินและมีประสิทธิภาพในการกระตุ้นการหลั่งน้ำนมได้อย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติ (8-10) ทั้งนี้อาการข้างเคียงที่พบในการศึกษา ได้แก่ ภาวะปากแห้งคอแห้งและปวดศีรษะโดยอาการข้างเคียงที่พบไม่แตกต่างกันระหว่างมารดาให้นมบุตรที่ได้รับยาและไม่ได้รับยาดอมเพอริโดน ในประเทศไทยการศึกษาของ Jantarasaengaram และ Sreewapa (11) ประเมินผลการใช้ยาดอมเพอริโดนในมารดาให้นมบุตรที่คลอดบุตรโดยการผ่าตัดคลอดจำนวน 50 ราย โดยสุ่มให้ได้รับยาดอมเพอริโดนและยาหลอก เป็นระยะเวลา 4 วันหลังคลอด พบว่ามารดาให้นมบุตรที่ได้รับยาดอมเพอริโดนมีปริมาณน้ำนมมากกว่ามารดาให้นมบุตรที่ได้รับยาหลอกในวันที่ 1, 2, 3 และ 4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบผลข้างเคียงจากการใช้ยา คือปวดท้องรุนแรง จนทำให้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาบางรายถอนตัวออกจากการศึกษา

โดยทั่วไปผลข้างเคียงของยาดอมเพอริโดนที่อาจพบได้ คือ ปากแห้ง (ร้อยละ 2) ปวดท้อง ปวดหัว (ร้อยละ 1) ผื่นแพ้ ผื่นง (น้อยกว่าร้อยละ 1) ไม่พบผลข้างเคียงทางระบบประสาทเนื่องจากไม่ผ่านสู่สมอง (4,12,13) ผลข้างเคียงที่สำคัญคือยาอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) จากการที่ยาไปยับยั้ง potassium channel ทำให้เกิดภาวะ QT-interval prolongation และหัวใจเกิดภาวะ repolarization ผิดปกติ (14)

ในปี พ.ศ. 2557 the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedure-Human (CMDh) แห่งสหภาพยุโรปได้ประกาศมาตรการเพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้ยาดอมเพอริโดน โดยกำหนดให้ไม่ควรใช้ยานี้เพื่อรักษาอาการท้องอืดหรือกรดไหลย้อน ไม่ใช้ในผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ หรือมีการเต้นของหัวใจผิดปกติ หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะดังกล่าว โดยพบว่าความเสี่ยงนี้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ที่ได้รับยาดอมเพอริโดนมากกว่า

30 มิลลิกรัมต่อวันและในผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นที่ทำให้เกิดภาวะ QT-interval prolongation หรือได้รับยากลุ่ม cytochrome P-450 (CYP) 3A4 inhibitors ร่วมกับยาโดมเพอริโดน ซึ่งมีผลบังคับใช้ทั่วสหภาพยุโรป (7) ส่วนในประเทศสหรัฐอเมริกาไม่มีการขึ้นทะเบียนของยาที่มีส่วนประกอบของยาโดมเพอริโดน (6) สำหรับในประเทศไทยนั้นกระทรวงสาธารณสุขได้ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับที่ 58 ลงนามเมื่อวันที่ 17 พฤศจิกายน พ.ศ. 2559 กำหนดให้ยาโดมเพอริโดนเป็นยาที่ต้องแสดงข้อความเตือนบนฉลากและเอกสารกำกับยา ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 (7) ต่อมาประเทศไทยได้มีการกำหนดให้ “การใช้ยาอย่างสมเหตุผล” เป็นยุทธศาสตร์ด้านที่ 2 ของยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2555-2559 (15, 16) และมีการดำเนินโครงการ RDU hospital ตั้งแต่ พ.ศ. 2557 โดยหนึ่งในนโยบาย 6 ด้านซึ่งเป็นกุญแจสำคัญในการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลในสถานพยาบาลคือ กุญแจดอกที่ 5 การดูแลด้านยาเพื่อความปลอดภัยของประชากรกลุ่มพิเศษ (special populations) (17) ทั้งนี้มารดาให้นมบุตรจัดเป็นหนึ่งในประชากรกลุ่มพิเศษที่ควรใช้ยาอย่างรอบคอบและระมัดระวังในการใช้ยา เนื่องจากการใช้ยาในระหว่างให้นมบุตรนั้น อาจส่งผ่านไปสู่วัยทารกที่ได้นมจากมารดา โดยรายการยาที่ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในมารดาให้นมบุตรได้แก่ ยาเพิ่มหรือกระตุ้นการหลั่งน้ำนมได้แก่ เมโทโคลพามายด์และยาโดมเพอริโดน เนื่องจากเหตุผลว่ายาในกลุ่มนี้ไม่มีข้อมูลแสดงความปลอดภัยในระยะยาวและไม่ควรใช้ยาโดมเพอริโดน ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจและห้ามใช้ร่วมกับยาที่เพิ่ม QT interval ทั้งนี้แนะนำให้ควรกระตุ้นการสร้างและหลั่งน้ำนมด้วยวิธีอื่นที่ไม่ใช่ยาก่อน และไม่ควรรีบใช้ยากลุ่มนี้ภายใน 10 วันหลังคลอด ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ยาแนะนำ

ให้ใช้เมโทโคลพามายด์มากกว่ายาโดมเพอริโดน หากมีความจำเป็นต้องใช้ควรเริ่มใช้ด้วยขนาดยาต่ำ ๆ ก่อน คือ 10 มิลลิกรัม 2-3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 7-14 วัน และค่อย ๆ ลดขนาดยาลง พร้อมทั้งได้กำหนดตัวชี้วัด คือ ร้อยละของมารดาให้นมบุตรที่ได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม ภายใน 10 วันหลังคลอด เท่ากับศูนย์ (17)

ผู้วิจัยเห็นความจำเป็นในการวิจัยสถานการณ์ปัจจุบันด้านรูปแบบการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมเพื่อกระตุ้นน้ำนมในมารดาให้นมบุตร โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาให้นมบุตร เพื่อเป็นข้อเสนอแนะในการปรับระบบบริการและส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาลต่อไป

### นิยามศัพท์เฉพาะ

ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม หมายถึง ยาเมโทโคลพามายด์และยาโดมเพอริโดน

มารดาให้นมบุตร หมายถึง หญิงที่คลอดบุตรทุกคนที่บุตรมีชีวิตรอดที่พักรักษาในหอผู้ป่วยใน โดยมีสมมติฐานว่าหญิงคลอดบุตรทุกคนเป็นหญิงให้นมบุตร ที่มีการบันทึกในแฟ้มประวัติการประเมินน้ำนมโรงพยาบาลมหาราชานครเชียงใหม่

รูปแบบการสั่งใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม หมายถึง การได้รับยาเมโทโคลพามายด์หรือยาโดมเพอริโดน ขนาดยา (dose) วิธีการรับประทาน (regimen) ระยะเวลาที่ได้รับ การได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมกลับบ้าน การใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในขนาดสูงมากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน การได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมภายใน 10 วันหลังคลอด การได้รับยาขนาดสูง หมายถึง การได้รับยากระตุ้นการหลั่งในมารดาให้นมบุตรในครั้งแรกขนาดสูงมากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน

การได้รับยาภายใน 10 วันหลังคลอด หมายถึง

การได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาให้นมบุตรในครั้งแรกภายใน 10 วันหลังคลอด

การได้รับยามากกว่าหนึ่งเดือน หมายถึง การได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาให้นมบุตรในครั้งแรกในระยะเวลามากกว่าหนึ่งเดือนต่อใบสั่งยา

งานวิจัยนี้ได้รับการยกเว้นการพิจารณารับรองเชิงจริยธรรมการวิจัย โดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เลขที่ exemption-5963/2561

## วิธีการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวาง (cross-sectional descriptive study) แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective data collection) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ประกอบด้วย การวินิจฉัยโรค ภาวะสุขภาพและโรคร่วม ข้อมูลด้านประชากร และการคลอด ข้อมูลภาวะสุขภาพของบุตร และฐานข้อมูลเภสัชกรรมในการเก็บข้อมูลการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมและการใช้ยาอื่น เพื่อศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม

## กลุ่มตัวอย่าง

มารดาให้นมบุตรทุกคนที่มาคลอดและรับบริการที่หอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ปี พ.ศ. 2560 (1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560) ที่ยังมีชีวิตและบุตรยังมีชีวิต

เกณฑ์คัดเข้า คือ มารดาที่คลอดบุตรที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โดยมีสมมติฐานว่าหญิงคลอดบุตรทุกรายให้นมบุตร

เกณฑ์คัดออก คือ มารดาให้นมบุตรที่ได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม ในข้อบ่งใช้อื่นนอกเหนือจากการกระตุ้นน้ำนม หรือข้อมูลการสั่งยาไม่ครบถ้วนด้านขนาดและจำนวน

## ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

1. ค้นหามารดาคลอดด้วยรหัสคลอดและมีประวัติได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมระหว่างการรับบริการหลังคลอดในหอผู้ป่วยใน

2. เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ โดยแบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น

3. รวบรวมข้อมูลจากแบบบันทึก และบันทึกข้อมูลในโปรแกรม Microsoft Excel

## เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบเก็บข้อมูล แบ่งเป็น 2 ส่วน คือ

ส่วนที่ 1 : ข้อมูลทั่วไป แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ 1) ข้อมูลทั่วไปของมารดาให้นมบุตร ประกอบด้วย อายุ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ผลการตรวจระบบหัวใจและหลอดเลือด ลำดับครรภ์และวิธีการคลอด 2) ข้อมูลทั่วไปของทารก ประกอบด้วย อายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด

ส่วนที่ 2 : ข้อมูลการสั่งใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม ประกอบด้วย ชื่อยาที่ได้รับ การช่วยเหลือโดยคลินิกนมแม่ก่อนได้รับยา ระดับการไหลของน้ำนม วันที่ได้รับยา จำนวนและวิธีการรับประทานยา จำนวนวันที่สั่งใช้ยา

## การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนา แสดงผลเป็นความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel

## ผลการวิจัย

### ลักษณะทั่วไปของมารดา

ในปี พ.ศ. 2560 มารดาจำนวน 1,494 รายคลอดบุตร ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบมารดาให้นมบุตรจำนวน 148 รายที่แพทย์สั่งใช้

ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมที่สั่งใช้ได้แก่ยาโดมเพอริโดนทั้งหมด (ร้อยละ 100) โดยไม่พบการสั่งใช้ยาเมโทโคลพามายด์ในมารดาให้นมบุตร ในบรรดา 148 ราย ที่ได้รับยาโดมเพอริโดนนั้น มีจำนวน 136 ราย ได้รับยาโดมเพอริโดนสำหรับกระตุ้นการหลั่งน้ำนม (ร้อยละ 91.89) และมีจำนวน 12 รายได้รับยาโดมเพอริโดนในข้อบ่งใช้อื่นนอกเหนือจากการกระตุ้นน้ำนม (ร้อยละ 8.10) อัตราการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาให้นมบุตรเท่ากับร้อยละ 9.10

ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างมารดาให้นมบุตรที่ได้รับยาโดมเพอริโดนสำหรับกระตุ้นการหลั่งน้ำนมจำนวน 136 ราย พบว่าอายุเฉลี่ย  $31.15 \pm 5.27$  ปี อายุุน้อยที่สุดคือ 19 ปี มากที่สุดคือ 48 ปี ส่วนใหญ่อายุอยู่ในช่วง 20-35 ปี มีจำนวน 107 ราย คิดเป็นร้อยละ 78.68 พบมารดามีโรคประจำตัวจำนวน 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.85 ซึ่งมีโอกาสที่ต้องใช้ยารักษาประจำ จำนวน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.76 และมีโอกาสใช้ยารักษาโรคประจำตัวร่วมกับยาบำรุงครรภ์ 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.88 ของกลุ่มตัวอย่างมารดาให้นมบุตรที่ได้รับยาโดมเพอริโดนทั้งหมด ส่วนผลตรวจร่างกายด้านระบบหัวใจและหลอดเลือด ก่อนการคลอดพบว่าปกติทั้งหมด ส่วนใหญ่เป็นการตั้งครรภ์แรก คิดเป็นร้อยละ 52.21 วิธีคลอดส่วนใหญ่เป็นการคลอดปกติทางช่องคลอด รองลงมาคือผ่าตัดคลอด คิดเป็นร้อยละ 72.79 และ 27.21 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

### ลักษณะทั่วไปของทารก

ลักษณะทารกแรกเกิดที่คลอดโดยกลุ่มตัวอย่างมารดา โดยส่วนใหญ่มีอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 88.97 น้ำหนักแรกเกิดส่วนใหญ่มากกว่าหรือเท่ากับ 2500 กรัม คิดเป็นร้อยละ 80.15 ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 1.** ลักษณะมารดาให้นมบุตรที่คลอดบุตรมีชีวิตที่ได้รับยาโดมเพอริโดนเพื่อกระตุ้นน้ำนม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชชนกเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่ ในปี พ.ศ.2560 (n=136)

| รายการ                                 | จำนวนคน<br>(ร้อยละ) |
|----------------------------------------|---------------------|
| อายุ ( $31.15 \pm 5.27$ )              |                     |
| <20 ปี                                 | 1 (0.73)            |
| 20-35 ปี                               | 107 (78.68)         |
| >35 ปี                                 | 28 (20.59)          |
| โรคประจำตัว                            |                     |
| มี                                     | 27 (19.85)          |
| ไม่มี                                  | 109 (80.15)         |
| ยาที่ใช้ในปัจจุบัน                     |                     |
| ใช้เฉพาะยาบำรุงครรภ์                   | 56 (41.18)          |
| ใช้ยาบำรุงครรภ์ ร่วมกับยาอื่น          | 8 (5.88)            |
| ใช้ยาอื่น ๆ                            | 16 (11.76)          |
| ไม่มี                                  | 56 (41.18)          |
| ผลตรวจร่างกายด้านระบบหัวใจและหลอดเลือด |                     |
| ปกติ                                   | 136 (100)           |
| ไม่ปกติ                                | 0 (0)               |
| ลำดับครรภ์                             |                     |
| ครรภ์แรก                               | 71 (52.21)          |
| ไม่ใช่ครรภ์แรก                         | 65 (47.79)          |
| วิธีการคลอด                            |                     |
| คลอดปกติ                               | 99 (72.79)          |
| ผ่าตัดคลอด                             | 37 (27.21)          |

### ลักษณะการสั่งใช้ยาโดมเพอริโดนในมารดาให้นมบุตร

ตารางที่ 3 แสดงสถิติการได้รับยาโดมเพอริโดนของกลุ่มตัวอย่างมารดาให้นมบุตร ส่วนใหญ่พบว่าแพทย์สั่งจ่ายยาโดมเพอริโดนในการกระตุ้นน้ำนมมารดาให้นมบุตรทั้งระหว่างอยู่โรงพยาบาลและตอนกลับบ้าน จำนวน 71 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.21 เมื่อจำแนกตามการสั่งยาโดมเพอริโดน แบ่งได้สองกลุ่มคือ การสั่งยาโดมเพอริโดนสำหรับใช้ระหว่างรักษาในโรงพยาบาล จำนวน 108 ครั้งและ

**ตารางที่ 2.** ลักษณะทางคลินิกที่คัดออกจากกลุ่มตัวอย่างที่มารดาได้รับยาอะดอมเพอริโดนเพื่อกระตุ้นน้ำนม (n=136)

| รายการ         | จำนวนคน<br>(ร้อยละ) |
|----------------|---------------------|
| อายุครรภ์      |                     |
| <37 สัปดาห์    | 15 (11.03)          |
| ≥37 สัปดาห์    | 121 (88.97)         |
| น้ำหนักแรกเกิด |                     |
| <2500 กรัม     | 18 (13.24)          |
| ≥2500 กรัม     | 109 (80.15)         |
| ไม่พบข้อมูล    | 9 (6.62)            |

**ตารางที่ 3.** สถิติการได้รับยาอะดอมเพอริโดนในมารดาให้นมบุตร 136 คน

| รายการ                                                   | จำนวนคน<br>(ร้อยละ) |
|----------------------------------------------------------|---------------------|
| การสั่งใช้ยาอะดอมเพอริโดนระหว่างอยู่ในโรงพยาบาลเท่านั้น  | 37 (27.21)          |
| การสั่งใช้ยาอะดอมเพอริโดนสำหรับรับยากลับบ้านเท่านั้น     | 28 (20.58)          |
| การสั่งใช้ยาทั้งในระหว่างอยู่ในโรงพยาบาลและรับยากลับบ้าน | 71 (52.21)          |

การสั่งยาสำหรับรับยากลับบ้านจำนวน 99 ครั้ง

**ระดับการไหลของน้ำนมของมารดาให้นมบุตรที่ได้รับยาอะดอมเพอริโดน**

มารดาให้นมบุตรที่ได้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมได้รับการประเมินระดับการไหลของน้ำนมก่อนใช้ยาเท่ากับร้อยละ 98.55 โดยมารดาให้นมบุตรที่ได้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมระหว่างอยู่ในโรงพยาบาลได้รับการประเมินระดับการไหลของน้ำนมก่อนใช้ยาเท่ากับร้อยละ 97.22 และมารดาให้นมบุตรที่มีการสั่งใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมกลับบ้านได้รับการประเมินระดับการไหลของน้ำนมทุกรายเท่ากับร้อยละ 100 ส่วนใหญ่มารดาให้นมบุตรที่ได้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมมีระดับการไหลของน้ำนมระดับ 0 (ร้อยละ 34.78)

มารดาให้นมบุตรทุกรายที่ใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมได้รับการกระตุ้นการหลั่งน้ำนมด้วยวิธีอื่น ๆ อย่างน้อย 1 วิธี (ร้อยละ 100) ก่อนเริ่มใช้ยา โดยมารดาให้นมบุตรส่วนใหญ่ได้รับการกระตุ้นการหลั่งน้ำนมด้วยวิธีอื่น ๆ อย่างน้อย 4 วิธีร่วมกัน (ร้อยละ 66.19) ส่วนใหญ่มารดาให้นมบุตรทั้งสองกลุ่มได้รับการกระตุ้นการหลั่งน้ำนมด้วยวิธีอื่น ๆ

**ตารางที่ 4.** ระดับการไหลของน้ำนมของมารดาให้นมบุตรก่อนเริ่มยาอะดอมเพอริโดน (n=207 ครั้ง)

| ระดับการไหลของน้ำนม* | การสั่งยาอะดอมเพอริโดนสำหรับใช้ระหว่างรักษาในโรงพยาบาล (n=108 ครั้ง) | การสั่งยาอะดอมเพอริโดนสำหรับใช้รับยากลับบ้าน (n=99 ครั้ง) | รวมการสั่งยาทั้งหมด (207 ครั้ง) |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 0                    | 51 (47.22)                                                           | 21 (21.21)                                                | 72 (34.78)                      |
| 1                    | 28 (25.93)                                                           | 38 (38.38)                                                | 66 (31.89)                      |
| 2                    | 23 (21.29)                                                           | 19 (19.19)                                                | 42 (20.29)                      |
| 3                    | 3 (2.78)                                                             | 15 (15.15)                                                | 18 (8.69)                       |
| 4                    | 0 (0.00)                                                             | 6 (6.06)                                                  | 6 (2.90)                        |
| ไม่มีข้อมูล          | 3 (2.78)                                                             | 0 (0.00)                                                  | 3 (1.45)                        |
| รวม                  | 108                                                                  | 99                                                        | 207                             |

หมายเหตุ : ระดับการไหลของน้ำนม\*

ระดับ 0 คือ น้ำนมไม่ไหล, ระดับ 1 คือ น้ำนมเริ่มไหล, ระดับ 2 คือ น้ำนมไหลน้อย, ระดับ 3 คือ น้ำนมไหลพอควร, ระดับ 4 คือ น้ำนมไหลดี



อย่างน้อย 4 วิธีร่วมกัน เป็นร้อยละ 76.37 และ 61.62 ตามลำดับ

### ลักษณะการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม

ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมที่ใช้ในทุกราย คือยา ดอมเพอริโดน ขนาดความแรง 10 มิลลิกรัมในรูป แบบเม็ด

ตารางที่ 6 จำนวนคำสั่งใช้ยา ดอมเพอริโดน ในรูปแบบต่าง ๆ ทั้งที่ใช้ในระหว่างอยู่โรงพยาบาลและที่ได้รับยากลับไปใช้ที่บ้าน จำนวนทั้งหมด 207 ครั้ง ส่วนใหญ่เป็นคำสั่งใช้ยาขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน คิดเป็นร้อยละ 64.71 และขนาดยา 60 มิลลิกรัมต่อวัน คิดเป็นร้อยละ 34.30 ซึ่งสอดคล้องกับทั้งคำสั่งยาระหว่างรักษาอยู่ในโรงพยาบาลและคำสั่งใช้

ยาสำหรับรับกลับบ้าน

มารดาให้นมบุตรทุกรายที่ได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม (136 ราย) เริ่มได้รับยาภายใน 10 วัน หลังคลอด คิดเป็นร้อยละ 100 และจำนวนวันเฉลี่ยที่ได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมรวมการได้รับยาระหว่างอยู่โรงพยาบาลและได้รับยากลับบ้านคิดเป็น 6.19 วัน ดังแสดงในตารางที่ 7

### อภิปรายผล

งานวิจัยนี้พบอัตราการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาให้นมบุตรเท่ากับร้อยละ 9.10 ต่ำกว่างานวิจัยของ Smolina และคณะ (18) ที่ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศแคนาดา ระหว่างปี ค.ศ. 2002-2011 พบว่าอัตราการใช้ยา ดอมเพอ-

**ตารางที่ 5.** จำนวนครั้งของมารดาให้นมบุตรที่ได้รับการกระตุ้นการหลั่งน้ำนมด้วยวิธีต่าง ๆ ก่อนได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม

| วิธีการกระตุ้น* | กลุ่มที่ได้รับยา<br>ระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล | กลุ่มที่ได้รับยา<br>ระหว่างอยู่บ้าน | รวม          |
|-----------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| 1               | 4 (3.70)                                   | 4 (4.04)                            | 8 (3.86)     |
| 2               | 2 (1.85)                                   | 4 (4.07)                            | 6 (2.90)     |
| 3               | 26 (24.07)                                 | 30 (30.30)                          | 56 (27.05)   |
| 4               | 76 (76.37)                                 | 61 (61.62)                          | 137 (66.19)  |
| รวม             | 108 (100.00)                               | 99 (100.00)                         | 207 (100.00) |

หมายเหตุ : วิธีการกระตุ้น\*

วิธีที่ 1 คือ ให้ทารกตึมนมจากเต้าอย่างเดียวน, วิธีที่ 2 คือ ประคบร้อนและนวดเต้านม,

วิธีที่ 3 คือ ให้ทารกตึมนมจากเต้าร่วมกับประคบร้อนและนวดเต้านม,

วิธีที่ 4 คือ ให้ทารกตึมนมจากเต้าร่วมกับประคบร้อนและนวดเต้านม และวิธีการอื่น ๆ

**ตารางที่ 6.** จำนวนของคำสั่งใช้ยา ดอมเพอริโดนขนาดความแรง 10 มิลลิกรัม เพื่อกระตุ้นการหลั่งน้ำนม

| รูปแบบ<br>การสั่งยา  | คำสั่งใช้ยาระหว่างรักษา<br>อยู่ในโรงพยาบาล (n=108) | คำสั่งใช้ยาสำหรับรับกลับบ้าน<br>(n=99) | รวม<br>(n=207) |
|----------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------|
| 1 x 3 (30 มิลลิกรัม) | 70 (64.81)                                         | 64 (64.65)                             | 134 (64.71)    |
| 2 x 3 (60 มิลลิกรัม) | 38 (35.19)                                         | 33 (33.33)                             | 71 (34.30)     |
| 1 x 2 (20 มิลลิกรัม) | 0 (0)                                              | 1 (1.01)                               | 1 (0.48)       |
| 3 x 3 (90 มิลลิกรัม) | 0 (0)                                              | 1 (1.01)                               | 1 (0.48)       |

**ตารางที่ 7.** จำนวนมารดาให้นมบุตรที่ได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมภายใน 10 วันหรือหลังจาก 10 วันหลังคลอด และจำนวนวันเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม

| รายการ                                                                               | จำนวน |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| จำนวนมารดาให้นมบุตร (ราย) ที่เริ่มได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมภายใน 10 วันหลังคลอด   | 136   |
| จำนวนมารดาให้นมบุตร (ราย) ที่เริ่มได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมหลังจาก 10 วันหลังคลอด | 0     |
| จำนวนวันเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม (วัน)                           | 6.19  |

รีโดนเพื่อกระตุ้นน้ำนมในมารดาที่คลอดตามกำหนดเป็นร้อยละ 8-19 แต่สูงกว่างานวิจัยในโรงเรียนแพทย์ที่ประเทศออสเตรเลีย ของ Luke และคณะ ที่พบว่าอัตราการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาให้นมบุตรปี ค.ศ. 2010 เท่ากับร้อยละ 5 (19) ทั้งนี้ประเทศไทยยังไม่พบการกำหนดอัตราการสั่งใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมว่าควรจะเป็นร้อยละเท่าใด (17)

งานวิจัยนี้พบว่ายากระตุ้นการหลั่งน้ำนมที่ใช้ทั้งหมดเป็นยาโดมเพอริโดน (ร้อยละ 100) ซึ่งไม่สอดคล้องกับคำแนะนำของแนวทางการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของประเทศไทยที่แนะนำให้หากจำเป็นต้องใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมแนะนำให้ใช้ยาเมโทโคลพามายด์มากกว่ายาโดมเพอริโดน (17) ทั้งนี้พบว่าการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำมนั้นแตกต่างกันในแต่ละประเทศ โดยในประเทศอเมริกาพบรายงานการใช้ยาเมโทโคลพามายด์เป็นยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากไม่มีการขึ้นทะเบียนยาโดมเพอริโดนในประเทศอเมริกา (6) ส่วนในประเทศแคนาดา ออสเตรเลีย พบรายงานการใช้ยาโดมเพอริโดนเป็นยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม (18,19)

กลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยนี้มีอายุเฉลี่ย  $31.15 \pm 5.27$  ปี ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Grzekowiak ที่อายุเฉลี่ยของมารดาให้นมบุตรที่ได้รับยาโดมเพอริโดนอยู่ที่  $30.5 \pm 6.2$  ปี (19) ส่วนใหญ่คลอดโดยวิธีปกติร้อยละ 72.79 และเป็นการคลอดครบเทอมถึงร้อยละ 88.97 ต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าการใช้ยาโดมเพอริโดนนั้นใช้ส่วนใหญ่ในมารดาให้นมบุตรที่ทารกคลอดก่อนกำหนด (10,20)

มารดาให้นมบุตรเกือบทั้งหมดที่ได้รับการสั่งใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมได้รับการประเมินระดับการไหลของน้ำนม และทุกรายได้รับการกระตุ้นน้ำนมโดยวิธีอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยา (non pharmacological) อย่างน้อย 1 วิธี ซึ่งเป็นไปตามมาตรฐานแนวทางการกระตุ้นน้ำนมโดยวิธีอื่นของกรมอนามัยและสอดคล้องกับคำแนะนำของการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (17) นอกจากนี้พบว่ามารดาให้นมบุตรส่วนใหญ่ที่ได้รับยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมมีระดับการไหลของน้ำนมอยู่ในระดับ 0-2 ซึ่งถือว่าระดับการไหลของน้ำมน้อย

ลักษณะการใช้ยาส่วนใหญ่เป็นการใช้ยาทั้งในระหว่างที่อยู่ในโรงพยาบาลและเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ถึงร้อยละ 52.21 มารดาให้นมบุตรส่วนใหญ่ร้อยละ 65.44 ได้รับยาขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งสอดคล้องตามแนวทางการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (17) แต่แตกต่างจากงานวิจัยของ Smolina และคณะ ที่พบว่าส่วนใหญ่ใช้ยาต่อวันสูงกว่า 60 มิลลิกรัม (18) อย่างไรก็ตามพบว่ามีมารดาให้นมบุตรที่ได้รับยาขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวัน คิดเป็นร้อยละ 36.03 ซึ่งมากกว่าขนาดยาที่แนะนำต่อวัน ทั้งนี้อาจเกิดเนื่องจากยังไม่มีแนวทางการใช้ยากระตุ้นน้ำนมในโรงพยาบาลที่ชัดเจน ทำให้แพทย์อาจสั่งใช้ยาตามประสบการณ์ของตนเอง นอกจากนี้พบว่าการกำหนดแนวทางการใช้ยาโดมเพอริโดนในแต่ละโรงพยาบาลมีความ

แตกต่างกัน เช่น โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 10 เชียงใหม่ มีการสร้างแนวทางการให้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม โดยแนะนำให้ใช้ยาโดมเพอริโดน ครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง รวมเป็น 80 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้เป็นระยะเวลา 3-8 สัปดาห์ (21) ซึ่งสูงกว่าคำแนะนำของการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลเช่นกัน

งานวิจัยนี้พบว่ามารดาให้นมบุตรที่ได้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมร้อยละ 100 เริ่มใช้ยาภายใน 10 วันหลังคลอด ซึ่งไม่เป็นไปตามคำแนะนำของแนวทางการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (17) ที่กำหนดว่าไม่ควรใช้ยากลุ่มนี้ภายใน 10 วันหลังคลอด และผลต่างจากงานวิจัยของ Smolina และคณะ (18) ที่ค่าเฉลี่ยการเริ่มต้นใช้ยากระตุ้นน้ำนมหลังคลอดอยู่ที่ 30 วัน และแตกต่างจากงานวิจัยของโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ระดับตติยภูมิในประเทศออสเตรเลียที่ค่ากลางการเริ่มได้รับยาโดมเพอริโดนหลังคลอดเท่ากับ 12 วัน (19)

งานวิจัยนี้พบว่าเวลาเฉลี่ยการได้รับยาอยู่ที่ 6.19 วัน ถือว่าต่ำกว่าแนวทางการใช้ยาในประเทศออสเตรเลีย โดยคณะกรรมการ Drug and Therapeutics Committee ที่ Women's and Children's Hospital กำหนดแนวทางการใช้ยาโดมเพอริโดนเพื่อกระตุ้นการหลั่งน้ำนม โดยแนะนำให้ใช้ยาเพียง 12 วัน ดังนี้ ให้รับประทานครั้งละ 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (รวม 30 มิลลิกรัมต่อวัน) 5 วัน จากนั้นรับประทานครั้งละ 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 3 วัน และ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 4 วัน (19) ทั้งนี้ค่าเฉลี่ยการรับยาในการศึกษานี้ที่ต่ำกว่าอาจเป็นเพราะว่า เป็นการให้ยาระหว่างในโรงพยาบาล และขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเท่านั้น ซึ่งผู้ป่วยอาจได้รับยาต่อเนื่องเมื่อมาติดตามผลการรักษา (follow up) อีก อย่างไรก็ตามในประเทศไทยนั้นแนวทางการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล

ของประเทศไทย (17) ไม่ได้กำหนดระยะเวลาที่ชัดเจนที่ควรได้รับยากระตุ้น การหลั่งน้ำนม แนะนำเพียงให้เริ่มต้นใช้ยาขนาดต่ำ ๆ เป็นเวลา 7-14 วันและค่อย ๆ ลดขนาดยาลง หากประเทศไทยมีการกำหนดแนวทางการใช้ยาที่ชัดเจนน่าจะช่วยให้มีการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมอย่างสมเหตุผลมากขึ้น

## ข้อจำกัดของงานวิจัย

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ประการที่หนึ่งคือ เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน เช่น ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ประการที่สองงานวิจัยนี้เก็บข้อมูลเฉพาะในผู้ป่วยในเท่านั้น ซึ่งในทางปฏิบัติอาจจะมีการส่งจ่ายยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมให้มารดาให้นมบุตรในหอตรวจผู้ป่วยนอกได้ ประการที่สามคืองานวิจัยนี้ไม่ได้ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมเนื่องจากการเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง

## สรุป

อัตราการให้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมในมารดาให้นมบุตรเท่ากับร้อยละ 9.10 ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมที่ใช้ทั้งหมดร้อยละ 100 เป็นยาโดมเพอริโดน มารดาเกือบทุกรายที่ได้รับการส่งใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนมได้รับการประเมินระดับการไหลของน้ำนม และทุกรายได้รับการกระตุ้นน้ำนมโดยวิธีอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยา ลักษณะการใช้ยาส่วนใหญ่เป็นการใช้ยาทั้งในระหว่างที่อยู่ในโรงพยาบาลและเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ถึงร้อยละ 52.21 มารดาทุกรายที่ได้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม เริ่มใช้ยาภายใน 10 วันหลังคลอด ระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยาอยู่ที่ 6.19 วัน

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Infant and Young child Nutrition: Global Strategy on Infant and Young Child Feeding. 55<sup>th</sup> World Health Assembly. Geneva: WHO; 2002.
2. Dorovan TJ, Buchanan K. Medications for increasing milk supply in mothers expressing breastmilk for their preterm hospitalised infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;14: CD005544.
3. Ingram J, Taylor H, Churchill C, Pike A, Greenwood R. Metoclopramide or domperidone for increasing maternal breast milk output: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2011;97:F241-5.
4. Wickersham RM, Novak KK, editors. Drug facts and comparisons. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health; 1990.
5. Hale TW. Medications and mother's milk. 13<sup>th</sup> ed. Texas: Hale Publishing; 2008. p. 1172.
6. Osadchy A, Moretti ME, Koren G. Effect of domperidone on insufficient lactation in puerperal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Int J*. 2012;2:642893.
7. Wejvithan S, Sripirome P. Domperidone: warning on labelling and prescribing information. *Medicinal and Health Product Bulletin*. 2016;19:97-100.
8. Petraglia F, De Leo V, Sardelli S, Pieroni ML, D'Antona N, Genazzani AR. Domperidone in defective and insufficient lactation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1985;19:281-7.
9. da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, Forret PA. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ*. 2001;164:17-21.
10. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS, Ledwidge JM, Caddell K, Allen VM, et al. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics*. 2010;125:e107-14.
11. Jantarsaengaram S, Sreewapa P. Effect of domperidone on augmentation of lactation following cesarean delivery at full term. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116:240-3.
12. The Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #9: Use of Galactogogues in Initiating or Augmenting the Rate of Maternal Milk Secretion (First Revision January 2011). *Breastfeed Med*. 2011;6:41-9.
13. Charles F. Lacy LLA, Morton P. Goldman, Leonard L. Lance. Drug information Hand book. 19<sup>th</sup> ed. America: Laxi-Comp; 2011. p. 519-20.
14. Arunmanakul P. How safe to use Domperidone in Stimulating Lactation for Breast Feeding Women. In: Chindavijak B, Sualsanae T, editor. Rational Drug Use. Text book of The Association of Hospital Pharmacy in Thailand 2016. p. 143-50.
15. Chongtrakul P. RDU hospital : the pathway to rational drug use. *Thai Journal of Pharmacology*. 2015;37:48-62.
16. Committee on National Drug System Development. National drug policy B.E. 2554 and strategies for drug system developemtn B.E. 2555-2559. Bangkok: Pulishing House of Agricultural Cooperative Federation of Thailand 2011.
17. Public Administration Division. Service plan: rational drug use. Nonraburi: Ministry of Public Health. 2016.
18. Smolina K, Morgan SG, Hanley GE, Oberlander TF, Mintzes B. Postpartum domperidone use in British Columbia: a retrospective cohort study. *CMAJ Open*. 2016;4:e13-9.
19. Grzeskowiak LE, Lim SW, Thomas AE, Ritchie U, Gordon AL. Audit of domperidone use as a galactagogue at an Australian tertiary teaching hospital. *J Hum Lact*. 2013;29:32-7.
20. Wan EW, Davey K, Page-Sharp M, Hartmann PE, Simmer K, Ilett KF. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66:283-9.
21. Chetawan W, Wangpreuk M. Using domperidone to promote lactation at lactation clinic. Health promotion Center Region 10 Chiang Mai [Internet]. [cited 2019 March 24]. Available from: <https://www.breastfeedingthai.com/%E0%B8%A2%E0%B8%B2%E0%B9%80%E0%B8%9E%E0%B8%B4%E0%B9%88%E0%B8%A1%E0%B8%99%E0%B9%89%E0%B8%B3%E0%B8%99%E0%B8%A1-domperidone-motilium.html>

## Patterns of drug prescribing to promote lactation in breast feeding mothers

Phithakham C,<sup>1</sup> Kritsadathan T,<sup>1</sup> Puakmuangpol J,<sup>1</sup> Ngenkhamkong K<sup>1</sup> and Kanjanarat P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Pharmacy, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Faculty of Medicine,

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Chiang Mai

**Objectives** To identify patterns of drug prescribing to promote lactation in breastfeeding mothers.

**Methods** A cross-sectional descriptive study was conducted using retrospective data collection from electronic medical records from January – December 2017.

**Results** Of 1,494 mothers who gave birth, 136 received a galactagogue. The prescription rate was 9.10% with all doctors prescribing domperidone. Most of prescriptions indicated use in the hospital and following discharge (52.21%) and almost all mothers (98.55%) were evaluated before being given a prescription and most mothers had breast milk levels of 0 (34.78%) and received at least one intervention to help promote lactation (100%). The majority were prescribed 30 mg of domperidone per day (64.71%). All received domperidone within 10 days after giving birth and the mean day they received domperidone was on day 6.

**Conclusion** The rate of prescribing to promote lactation in breast feeding mothers was 9.10, with all doctors prescribing domperidone. Almost all mothers receiving a galactagogue were evaluated first and received at least one intervention to help promote lactation before being prescribed medication. Domperidone prescriptions were given within 10 days after birth and the mean day that mothers received domperidone was 6.19. **Chiang Mai Medical Journal 2020;59(1):17-27.**

**Keywords:** breast feeding, galactagogue, domperidone



## Case report

# Plastic bronchitis in a child with acute dyspnea and atelectasis: A case study

Kanokkarn Sunkonkit,<sup>1</sup> Hanpon Klibngern,<sup>2</sup> Pongsak Mahanupab<sup>3</sup> and Sanit Reungrongrat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, <sup>2</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery,

<sup>3</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai

Plastic bronchitis is an uncommon pathologic cast formation in the tracheobronchial tree. A bronchial cast can cause a range of conditions ranging from mild to severe that can lead to airway obstruction. We describe a previously healthy one-year-old boy who developed acute left lung atelectasis and respiratory distress due to plastic bronchitis. He presented with a high-grade fever and productive cough. His chest x-ray showed total left lung atelectasis. His condition did not rule out the presence of a foreign body in the airway or an obstruction due to secretion. Plastic bronchitis obstructing the left main bronchus was diagnosed and removed by rigid bronchoscopy. Bronchoscopy was crucial in this case for both diagnosis and therapeutic cast removal; however, understanding of the regulation of mucus production and clearance is vital for the prevention of new secretion obstructions. *Chiang Mai Medical Journal* 2020;59(1):29-32.

**Keywords:** plastic bronchitis, bronchial cast, children, atelectasis

## Introduction

Plastic bronchitis, bronchial cast or fibrinous bronchitis, an uncommon airway obstruction condition, is characterized by cast formation in the tracheobronchial tree and can cause partial or complete airway obstruction (1,2). Even though this is a rare disease, it can cause life-threatening airway complications. Our case report describes the case of a 1-year-old boy who presented with two-day-high-grade fever with productive cough which was diagnosed as a bronchial cast associated with a hyperreactive airway.

## Case report

The patient was a 1-year-old boy who presented with a high-grade fever and productive cough which began 2 days prior to arrival. He had a fever of 38.8-40.7 °C and tachypnea at 44 breaths/min. Intravenous cephalosporin, oral azithromycin and a salbutamol nebulizer were prescribed.

He had previously had an episode of wheezing at 10 months for which salbutamol nebulizers were given. His mother had earlier been diagnosed with allergic rhinitis. Two days later, the boy developed dyspnea and had oxygen desaturation in room air. Chest radiography showed total left lung atelectasis (Figure 1), so the patient was given oxygen therapy at 2 LPM and referred to hospital.

During physical examination, he looked dyspneic. His temperature was 39.3 °C, BP 114/72 mmHg, HR 130/min, RR 40/min, O<sub>2</sub> saturation (room air) 93%, body weight 9.5 kg. He had subcostal and intercostal chest wall retractions. Chest auscultation revealed decreased breath sound and dullness on percussion at the left lung.

Blood test results were as follows: complete blood count; Hb 10.7 g/dL, Hct 35.1%, WBC 8,500 cells/cm<sup>3</sup> (69% polymorphonuclear cells, 31%

**Correspondence:** Kanokkarn Sunkonkit, MD., Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200 Thailand.  
E-mail: kanokkarn.sun@cmu.ac.th

**Received:** November 15, 2018, **Revised:** December 20, 2018; **Accepted:** December 22, 2018.



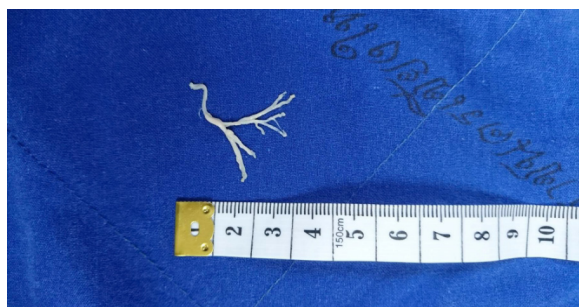




**Figure 1.** Chest X-ray showing total left lung atelectasis

mononuclear cells) and platelets  $267,000/\text{mm}^3$ . Blood chemistry results were glucose 90 mg/dL, BUN 6 mg/dL, creatinine 0.25 mg/dL, Na 139 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl 101 mmol/L,  $\text{CO}_2$  19 mmol/L. A nasopharyngeal swab for an influenza type A/B and RSV screening test was negative. Oxygen therapy of 3 LPM via oxygen cannula, cefotaxime (150 mg/kg/day) and azithromycin (10 mg/kg/day) were provided.

Forty-eight hours after the start of treatment, his symptoms had not improved. An otolaryngologist conducted an emergency bronchoscopy revealed multiple whitish materials in the left main bronchus. The bronchial casts were removed by rigid suction and foreign body forceps (Figure 2). Pathology evaluation found fibrinous materials rich in eosinophils (Figure 3). Special



**Figure 2.** Material removed from the left main bronchus

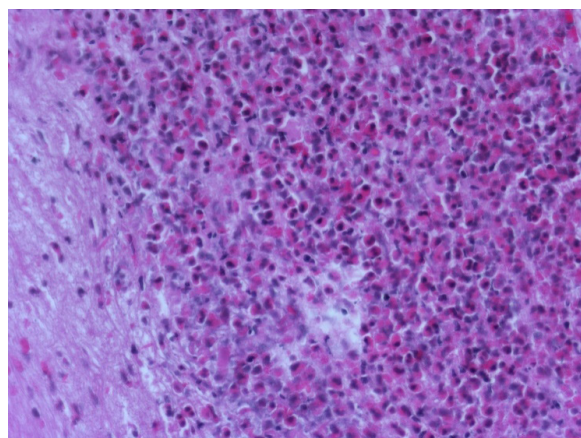
stains (GMS and PAS) were negative for fungus.

After removal of the cast material, he looked well, chest auscultation recorded minimal rhonchi in both lungs, and a chest x-ray showed improvement. Salbutamol pMDI and fluticasone propionate via pressurized metered-dose inhaler (pMDI) were started. Two weeks after discharge, the boy was able to participate in normal daily life without dyspnea on exertion.

## Discussion

Plastic bronchitis (mucoid impaction, fibrinous bronchitis, pseudomembranous bronchitis, Hoffman's bronchitis or cast bronchitis), is an unusual condition caused by the formation of bronchial plugs which partially or completely obstruct the bronchial lumen (1-5). These casts result in mild to moderate symptoms, e.g., fever, cough, dyspnea and chest pain; however, they can cause a life-threatening condition such as hypoxia or cardiac arrest. These symptoms are difficult to differentiate from a foreign body aspiration or an asthmatic attack. Similarly, physical examination reveals the same symptoms of decreased breath sounds and increased efforts to breathe. Chest radiography shows atelectasis of the affected side and hyperinflation of contralateral affected lungs in each of those cases (4,5).

Plastic bronchitis is categorized into 2 types of cast. Type 1 casts (cellular or inflammatory casts) are composed of neutrophilic or eosinophilic



**Figure 3.** Material removed from left main bronchus was fibrinous and rich in eosinophils

inflammatory infiltrated fibrin, or Charcot-Leiden crystals which are associated with inflammatory or underlying allergic diseases such as asthma, pulmonary infection and cystic fibrosis. Type 2 casts are acellular casts or hypocellular casts which are composed of mucin. Type 2 casts are commonly associated with cardiac diseases, especially following Fontan surgery (1,4,6).

Bronchoscopy can help to confirm a diagnosis, revealing thick casts obstructing the airway. Removal of the casts is the accepted treatment for plastic bronchitis. However, is essential to not only remove the casts but also to determine the cause and treat the underlying diseases. A bronchodilator, corticosteroid, macrolide, or mucolytic and airway clearance therapy can be used for treatment. Other treatment options include aerosolized heparin, urokinase, tissue plasminogen activator (tPA) and dornase alpha. The progression and history of plastic bronchitis depends on the type of cast and the underlying diseases (7-10).

In this case, a 1-year-old boy presented with a high-grade fever and cough. Then, he developed total left lung atelectasis and did not respond to antibiotics and salbutamol nebulization, so the team investigated to rule out the foreign body aspiration using bronchoscopy. After the material was removed, he developed wheezing which responded to a salbutamol nebulizer. Pathology results showed infiltration of eosinophil in fibrinous materials which were associated with his underlying disease. Consequently, we treated him for hyperreactive airway disease and prescribed a controller.

When a child presents with respiratory distress and atelectasis but does not improve with initial treatment, a bronchoscopy should be carried out to rule out foreign body aspiration, airway abnormalities and plastic bronchitis. Although plastic bronchitis is a rare disease, it can result in serious airway complications and requires urgent treatment. Furthermore, causes and underlying diseases associated with plastic bronchitis need to be investigated.

## Abbreviations

cm<sup>3</sup>: cubic centimeters, dl: deciliters, FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen, GMS: Gomori Methenamine Silver stain, kg: kilograms, LPM: liter(s) per minute, mg: milligram, ml: milliliter, mm<sup>3</sup>: cubic millimeter, mmol: millimol, PAS: Periodic Acid-Schiff stain, pMDI: pressurized metered dose inhaler, tPA: tissue plasminogen activator

## Authors' contributions

KS wrote the first draft of the manuscript; KS, HK, PM and SR performed the clinical practice. All authors reviewed the manuscript and approved the final version.

## Consent for publication

Patient/guardian consent was obtained for publication of this case report.

## Ethics

This case report was approved by the Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

## Acknowledgements

Chiang Mai University Hospital

## Conflict of interest

No conflict of interest.

## References

1. Panchabhai TS, Mukhopadhyay S, Sehgal S, Bandyopadhyay D, Erzurum SC, Mehta AC. Plugs of the Air Passages: a clinicopathologic review. *Chest*. 2016;150:1141-57.
2. Jett JR, Tazelaar HD, Keim LW, Ingrassia TS 3<sup>rd</sup>. Plastic bronchitis: an old disease revisited. *Mayo Clin Proc*. 1991;66:305-11.
3. Werkhaven J, Holinger LD. Bronchial casts in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96:86-92.
4. Madsen P, Shah SA, Rubin BK. Plastic bronchitis: new insights and a classification scheme. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6:292-300.
5. Raoufi M, Achachi L, Mrabet FZ, Herrak L, Ftouh ME, Bourhroum N, et al. Rare Case of Idiopathic Plastic Bronchitis. *Case Rep Pulmonol*. 2017;2017:4789751.

6. Brogan TV, Finn LS, Pyskaty DJ Jr, Redding GJ, Ricker D, Inglis A, et al. Plastic bronchitis in children: a case series and review of the medical literature. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:482-7.
7. Rubin BK. Plastic bronchitis. *Clin Chest Med.* 2016; 37:405-8.
8. Demont P, Fehr T, Geiser T, Ott SR. Bronchial cast formation in plastic bronchitis. *Respiration.* 2016;91:325-6.
9. DiCindio S, Theroux M, Costarino AT Jr, Cook S, O'Reilly R. Plastic bronchitis: a case report. *Paediatr Anaesth.* 2004;14:520-3.
10. Cho YK, Oh SM, Choi WY, Song ES, Han DK, Kim YO, et al. Fatal plastic bronchitis with eosinophilic casts in a previously healthy child. *Korean J Pediatr.* 2009; 52:1048-52.

### รายงานผู้ป่วยเด็กโรค plastic bronchitis มาด้วยอาการหายใจเหนื่อยและปอดแฟบ

กนกกาญจน์ สันกลกิจ,<sup>1</sup> หาญพล ขลิบเงิน,<sup>2</sup> พงษ์ศักดิ์ มหามภาพ<sup>3</sup> และ สนิท เรืองรองรัตน์<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, <sup>2</sup>ภาควิชาโสต ศอ นาสิก, <sup>3</sup>ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Plastic bronchitis เป็นภาวะการอุดตันทางเดินหายใจจากการสร้างเสมหะเหนียวข้นที่พบได้ไม่บ่อย โดยอาการเป็นได้ตั้งแต่อาการเล็กน้อยจนถึงขั้นเสียชีวิต รายงานผู้ป่วยฉบับนี้รายงานผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 1 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น plastic bronchitis มาพบแพทย์ด้วยอาการไอสูง ไอมีเสมหะ ภาพถ่ายทางรังสีพบปอดแฟบด้านซ้ายทั้งหมด ซึ่งภาวะดังกล่าวไม่สามารถแยกได้จากการสำลักสิ่งแปลกปลอม การตรวจวินิจฉัยและการรักษาทำได้โดยใช้ rigid bronchoscope การใช้กล้องส่องตรวจทางเดินหายใจประเมินจะช่วยวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยเด็กที่มาพบแพทย์ด้วยอาการปอดแฟบและหายใจลำบาก นอกจากนี้การเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพของการสร้างและการกำจัดเสมหะเป็นกุญแจสำคัญในการป้องกันการเกิดเสมหะอุดตันในระบบทางเดินหายใจ **เชียงใหม่เวชสาร 2563;59(1):29-32.**

**คำสำคัญ:** plastic bronchitis, bronchial cast, เด็ก, ปอดแฟบ

## ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงในการเกิดข้อเสื่อมในนักวิ่ง

พัชรินทร์ ไธสงค์ และ เนตรชนก คงช่วย

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพ จังหวัดเชียงใหม่

การวิ่งนำไปสู่การพัฒนาของการเกิดข้อเข่าเสื่อมหรือข้อสะโพกเสื่อมหรือไม่ ยังเป็นเรื่องที่ถกเถียงกันมาก และมักเป็นคำถามที่คนส่วนใหญ่อยากทราบ มีการศึกษาจำนวนมากรายงานผลของการวิ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อม แต่บางรายงานมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน อย่างไรก็ตามมีการศึกษาแสดงให้เห็นว่ามีปัจจัยที่อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคข้อเสื่อมในนักวิ่ง โดยรายงานล่าสุดแสดงหลักฐานบ่งชี้ว่าการวิ่งระดับน้อยกว่าอาจป้องกันการเกิดข้อเสื่อม ในขณะที่การวิ่งระดับที่มากอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมได้ บทความนี้ต้องการอธิบายปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมในนักวิ่ง ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ในการให้คำแนะนำเพื่อหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมต่อไป **เชียงใหม่เวชสาร 2563;59(1):33-43.**

**คำสำคัญ:** ข้อเสื่อม ข้อเข่าเสื่อม ข้อสะโพกเสื่อม การวิ่ง ข้อเสื่อมในนักวิ่ง

### บทนำ

การวิ่งเป็นการออกกำลังกายที่สามารถปฏิบัติได้ง่ายและมีค่าใช้จ่ายต่ำ จึงกลายเป็นกิจกรรมที่แพร่หลาย เป็นที่ยอมรับว่าเกิดผลดีต่อสุขภาพทางกายและทางจิต ทั้งยังลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอ้วน (obesity) โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) และปัญหาสุขภาพเรื้อรังอื่น ๆ อีกมากมาย แต่อย่างไรก็ตามการวิ่งอาจทำให้เกิดการบาดเจ็บของระบบกล้ามเนื้อและข้อต่อได้ (1) ซึ่งคนส่วนใหญ่มีความกังวลว่าการวิ่งอาจนำไปสู่การเกิดข้อเสื่อม (osteoarthritis) มีรายงานว่าปัจจัยบางอย่างที่เกี่ยวข้องทำให้เกิดการพัฒนาให้เกิดข้อเสื่อมคือ คือ นักวิ่งมีประวัติการได้รับบาดเจ็บของข้อต่อมาก่อนในช่วงระยะเวลา 12 เดือน และ

มีการบาดเจ็บมากขึ้นในการวิ่งแข่งหรือการฝึกฝน (2,3) เมื่อไม่นานมานี้มีรายงานการวิ่งอย่างหนักมีผลต่อการยับยั้งการสังเคราะห์ platelet-derived growth factor-AA (PDGF-AA) ในกระดูกบริเวณ subchondral bone ซึ่งทำให้ลดการแบ่งเซลล์ต้นกำเนิด (mesenchymal cells) ของเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocytes) ที่อยู่ใน articular cartilage ซึ่งทำหน้าที่รักษาความสมดุลของ extracellular matrix การออกกำลังกายอย่างหนักทำให้ลดการสร้าง chondrocytes ทำให้เริ่มมีการเสื่อมของ matrix มีการแข็งตัวและแตกง่าย ทำให้เกิดการฝ่อของกระดูกอ่อนชั้นบน (superficial cartilage) มีผลทำให้กระดูกอ่อนเสื่อมมากขึ้น (4,5) บางรายงานได้



แสดงว่าเมื่อข้อต่อมีความมั่นคงลดลง ประกอบกับข้อรับน้ำหนักมาก ๆ (high-impact loading) จากการวิ่งเป็นเวลานาน ๆ ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมได้ (6) พบว่าในนักวิ่งที่ได้รับการผ่าตัดซ่อมแซมเส้นเอ็น anterior cruciate ligament: ACL reconstruction พบมีข้อเข่าเสื่อมร้อยละ 12 หลังจากการผ่าตัด 5 ปี (7) ซึ่ง Madaleno และคณะ ในปี ค.ศ. 2018 ศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis จำนวน 15 รายงาน (3,100 ราย) พบความชุกของข้อเข่าเสื่อมในอดีตนักกีฬาร้อยละ 30 (95% CI: 20.0%, 40.0%) (8) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่น ๆ ที่แสดงความสัมพันธ์ของการวิ่งกับการเกิดข้อเสื่อม (9-13) แม้มีรายงานแสดงความเชื่อมโยงระหว่างการวิ่งกับการเกิดข้อเสื่อมรวมทั้งได้รับการพิสูจน์และวิเคราะห์อย่างกว้างขวางก็ตาม ในปัจจุบันก็ยังไม่ใช่เพียงพอที่จะหาข้อสรุปที่ชัดเจนได้ บางรายงานพบว่า การวิ่งไม่ได้ทำให้มีการเสื่อมของข้อมากขึ้น (14-18) ซึ่งผลการศึกษาที่แตกต่างกันมีสาเหตุจากหลายประการ เช่น วิธีการศึกษามีหลายรูปแบบ จำนวนหรือลักษณะกลุ่มตัวอย่าง การเก็บรวบรวมข้อมูล ช่วงระยะเวลาการศึกษา โครงสร้างข้อต่อที่ศึกษา มีความหลากหลาย รวมทั้งโปรแกรมการฝึกมีความแตกต่างกัน จึงทำให้ผลการศึกษาดังกล่าว (19) การศึกษาที่ต้องใช้ระยะเวลานานตั้งแต่เริ่มการศึกษา จนกระทั่งได้ผลลัพธ์ว่าการวิ่งมีความสัมพันธ์กับข้อเสื่อมหรือไม่ เนื่องจากความเสื่อมไม่ได้เกิดให้เห็นในระยะเวลาอันสั้นแต่กระบวนการเกิดต้องใช้เวลา ยกเว้นคนที่มีประวัติบาดเจ็บที่ข้อมาก่อนจึงจะพบความสัมพันธ์ ดังนั้นการวิเคราะห์ผลการศึกษาทางระบาดวิทยาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการวิ่งและการเกิดข้อเสื่อมจึงมีความแตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาตามปัจจัยที่อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมในนักวิ่ง มีหลายรายงานการศึกษาที่ได้รายงานปัจจัยต่าง ๆ ไว้ดังนี้

## ปัจจัยจากระดับความหนักของการวิ่ง

ปัจจัยด้านระดับความหนักของการวิ่งหรือการเล่นกีฬาของแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มตัวอย่างของการศึกษาสามารถวิเคราะห์ปัจจัยด้านความหนักและลักษณะการแข่งขันที่อาจมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดข้อเสื่อม โดยมีรายงานการศึกษาของ Alentorn-Geli และคณะ ในปี ค.ศ. 2017 ได้ศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis จำนวน 25 รายงาน (125,810 ราย) โดย 17 รายงาน (114,829 ราย) เป็นการศึกษาแบบ meta-analysis ศึกษาความชุกของข้อสะโพกและข้อเข่าเสื่อม ในนักวิ่งอาชีพ (professional runners) หรือนักวิ่งที่มีรายการแข่งขัน (competitive runners) และนักวิ่งสมัครเล่น (recreational runners) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ออกกำลังกาย พบความชุกของข้อเข่าและข้อสะโพกเสื่อมในนักวิ่งอาชีพหรือนักวิ่งที่มีการแข่งขัน ร้อยละ 13.3 (95% CI: 11.6%, 15.2%) ในนักวิ่งสมัครเล่น พบร้อยละ 3.5 (95% CI: 3.4%, 3.6%) และในกลุ่มควบคุมพบร้อยละ 10.2 (95% CI: 9.9%, 10.6%) โดยความเสี่ยงต่อการเกิดข้อสะโพก และข้อเข่าเสื่อม ในนักวิ่งที่มีการแข่งขัน (OR 1.34; 95% CI: 0.97-1.86) สูงกว่าในนักวิ่งสมัครเล่น (OR 0.86; 95% CI: 0.69-1.07) และมีความสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) (10) มีรายงานปัจจัยด้านระดับการวิ่งกับความเสี่ยงต่อข้อเสื่อม มีความแตกต่างกันระหว่างนักวิ่งสมัครเล่น ซึ่งมีการฝึกฝนอยู่ในระดับปานกลาง (moderate-level) หรือนักวิ่งแข่งขันระยะทางไกลซึ่งการฝึกฝนอยู่ในระดับสูง (high-level) จากการศึกษาของ Cheng และคณะ ในปี ค.ศ. 2000 ศึกษาแบบ retrospective cohort study จากข้อมูลย้อนหลังเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 10 ปี ในเพศชาย จำนวน 4,273 ราย เพศหญิง จำนวน 1,296 ราย ช่วงอายุ 20-87 ปี โดยแบ่ง

การศึกษาเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 มีระยะทางการเดินหรือวิ่งในระดับน้อย (low-level) คือน้อยกว่า 16 กิโลเมตรต่อสัปดาห์ (เพศชาย 3,006 ราย และเพศหญิง 1,029 ราย) กลุ่มที่ 2 มีระยะทางการเดินหรือวิ่งในระดับปานกลาง คือระยะทางระหว่าง 16-32 กิโลเมตรต่อสัปดาห์ (เพศชาย 1,760 ราย และเพศหญิง 495 ราย) และกลุ่มที่ 3 มีระยะทางการเดินหรือวิ่งในระดับมาก คือ มากกว่า 32 กิโลเมตรต่อสัปดาห์ (เพศชาย 1,003 ราย และเพศหญิง 211 ราย) พบว่าในกลุ่มตัวอย่างเพศชายอายุต่ำกว่า 50 ปี ที่มีระยะทางการเดินหรือวิ่ง  $\geq 32$  กิโลเมตรต่อสัปดาห์ มีความสัมพันธ์กับการเกิดข้อสะโพกและข้อเข่าเสื่อม อย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 2.4, 95%CI 1.5-3.9) ซึ่งอาจเนื่องจากพบการบาดเจ็บในนักวิ่งที่มีอายุน้อยมากกว่าคนที่มีความอายุมาก (11) จากการศึกษา Spector และคณะปี ค.ศ. 1996 แบบ retrospective cohort study ติดตามข้อมูลย้อนหลังระยะเวลา 15-45 ปี จากภาพถ่ายรังสี ในกลุ่มตัวอย่างที่เคยเป็นนักวิ่งระดับยอดเยี่ยมการวิ่งระยะทางปานกลาง และระยะทางไกล (ex-elite middle and long-distance runners) จำนวน 67 ราย และเป็นนักเทนนิสจำนวน 14 ราย ซึ่งอายุขณะทำการศึกษาประมาณ 40-65 ปี เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 977 ราย ผลการศึกษาพบกลุ่มที่เคยเป็นนักวิ่งเกิดข้อเสื่อมมากที่สุด 2-3 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม พบมีกระดูกงอก (osteophytes) บริเวณ taroifbular joint (TF) (OR 3.57, 95% CI 1.89-6.71) บริเวณ patellofemoral joints (PF joint) (OR 3.50, 95% CI 1.80-6.81) มีการแคบลงของ PF joints (OR 2.97, 95% CI 1.15-7.67) มีกระดูกงอกของกระดูก femur (OR 2.52, 95% CI 1.01-6.26) และช่องว่างข้อสะโพกแคบลง (OR 1.60, 95% CI 0.73-3.48) แต่อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มควบคุมเพศหญิงที่เคยออกกำลังกายชนิดที่มีการลงน้ำหนักที่เท้า (weight bearing) ประเภทหนัก ๆ

มาก่อน จำนวน 22 ราย พบมีความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมเช่นเดียวกับกลุ่มที่เป็นนักวิ่งและเล่นกีฬาเทนนิส (12) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lequesne และคณะ ปี ค.ศ. 1997 ซึ่งพบว่าปัจจัยด้านความหนักของการวิ่งระหว่าง นักวิ่งสมัครเล่น (recreational runner) กับการฝึกฝนเพื่อการแข่งขันระยะทางไกล มีความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมต่างกัน (20) การศึกษาของ Vingard และคณะ ปี ค.ศ. 1993 ศึกษาแบบ case-control study โดยการตอบแบบสอบถามด้วยตนเองในกลุ่มผู้ที่เล่นกีฬาประเภทต่าง ๆ เป็นเพศชายช่วงอายุ 50-70 ปี มีประวัติได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมจากข้อสะโพกเสื่อม จำนวน 233 ราย และกลุ่มควบคุมเป็นบุคคลทั่วไปจำนวน 302 ราย พบว่าผู้ที่เล่นกีฬาที่มีการเล่นระดับแบบหนัก ๆ เช่น กรีฑา หรือกีฬาเร็กเกตมีความสัมพันธ์ของความเสี่ยง (relative risk: RR) ต่อการเกิดข้อสะโพกเสื่อมมากกว่าผู้ที่เล่นกีฬาแบบไม่รุนแรงมาก 4.5 เท่า (RR=4.5) โดยเพศชายที่มีการเล่นกีฬานหนัก ๆ รวมทั้งการทำงานที่หนัก ๆ มีความเสี่ยงต่อข้อสะโพกเสื่อมมากกว่า ผู้ที่การทำงานหรือเล่นกีฬาที่ระดับน้อย ๆ 8.5 เท่า (RR= 8.5) ซึ่งก็มีปัจจัยอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดข้อสะโพกเสื่อม เช่น อายุ ค่าดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ หรือการเล่นกีฬาเป็นระยะเวลานานหลาย ๆ ปี ร่วมกับอาชีพที่ต้องทำงานหนัก ๆ ก็มีโอกาสดเกิดข้อสะโพกเสื่อมได้เช่นกัน (21) การศึกษาก่อนนั้นของ Marti และคณะ ปี ค.ศ. 1989 ศึกษาแบบ retrospective cohort study ติดตามข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลา 15 ปี ในกลุ่มตัวอย่างที่เคยเป็นนักวิ่งระยะทางไกลระดับยอดเยี่ยมจำนวน 27 ราย อายุเฉลี่ย 42 ปี และกลุ่มควบคุมเป็นผู้ที่มีสุขภาพดีทั่ว ๆ ไป และไม่เคยฝึกฝนมาก่อนจำนวน 23 ราย อายุเฉลี่ย 35 ปี ศึกษาจากภาพถ่ายรังสีพบว่า นักวิ่งระยะทางไกลระดับยอดเยี่ยม มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของข้อสะโพก คือ มีการหนาตัวของกระดูก

ใต้ผิวข้อ (subchondral sclerosis) เนื่องจากมีการสึกกร่อนของ articular cartilage ที่มากขึ้นผิวข้อจะถูกทำลายออกไปจนเหลือแต่เนื้อกระดูกแข็งที่อยู่ใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone plate) ดังนั้น subchondral bone plate จึงทำหน้าที่รับน้ำหนักแทนกระดูกอ่อนก็จะเกิดการหนาตัวขึ้น จึงมองเห็นในภาพถ่ายรังสีเป็นแนวสีขาวทึบ (subchondral sclerosis) และยังพบมีกระดูกงอก และมีการแคบลงของช่องว่างของข้อต่อ (joint space narrowing) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.032$ ) และพบว่าการวิ่งระยะทาง 97 กิโลเมตรต่อสัปดาห์ ทำให้เกิดข้อสะโพกเสื่อมมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (22)

เมื่อไม่นานมานี้มีบทความจากการทบทวนวรรณกรรมของ Gessel และคณะ ปี ค.ศ. 2019 รายงานว่าการวิ่งในระยะทางน้อย ๆ อาจช่วยป้องกันการเกิดข้อเข่าเสื่อม ซึ่งในระยะทางน้อย ๆ เป็นปัจจัยให้เกิดข้อเข่าเสื่อมมากขึ้น ซึ่งผู้เขียนไม่ได้แบ่งระยะทางไว้ชัดเจน (9) ก่อนหน้านั้นมีรายงานจำนวน 6 รายงาน ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของการวิ่งกับการเกิดข้อเสื่อม (11-13,22-24) โดยมี 4 รายงานที่ศึกษาในอดีต นักวิ่งระยะทางไกลที่อยู่ระดับยอดเยี่ยม และผู้ที่เคยวิ่งระยะทาง middle-distance (12,13,22,23) พบว่าการวิ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดข้อเสื่อม หรือแม้จะไม่ใช่นักวิ่งยอดเยี่ยมก็ตาม พบความชุกของข้อเสื่อมสูงอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในเพศชายที่วิ่งหรือเดินในระดับความหนัก 32 กิโลเมตรต่อสัปดาห์ขึ้นไป (11) เมื่อหารับน้ำหนักทำให้กล้ามเนื้อที่ถูกรอบ ๆ ข้อต่อมีการหดตัว ซึ่งถ้ากล้ามเนื้อทำงานนานเกินไปก็จะล้า (fatigue) ทำให้ความมั่นคงของข้อต่อลดลง การวิ่งระยะทางไกล ๆ เป็นเวลานาน ๆ หลาย ๆ ปี การรับแรงกระแทกที่กระทำข้อต่อมากขึ้นและการกระจายแรง (shock absorber) ลดลง จะทำให้เกิดการบาดเจ็บของโครงสร้างภายในข้อต่อและเกิดการเสื่อมของข้อต่อได้ (22,25)

## ปัจจัยจากอายุที่มากขึ้น

การศึกษาของ Hafer และคณะ ปี ค.ศ. 2019 ศึกษาความเร็วการทำงานของกล้ามเนื้อต้นขาด้านหน้า (quadriceps femoris) กลุ่มตัวอย่างจำนวน 20 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่มีอายุน้อย (ช่วงอายุ 21-35 ปี) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีอายุมากกว่า (ช่วงอายุ 55-70 ปี) ซึ่งกลุ่มคนอายุมาก มีสองกลุ่มคือ กลุ่มที่เป็นนักวิ่ง และกลุ่มที่ไม่มีการออกกำลังกายปกติทั่ว ๆ ไป พบว่าในกลุ่มที่มีอายุมากกว่า มีความเร็วของการทำงานกล้ามเนื้อในการเหยียดข้อเข่าช้ากว่าในคนที่มีอายุน้อย ซึ่งแสดงถึงกล้ามเนื้อมีความแข็งแรงลดลงเมื่ออายุมากขึ้น ทำให้ข้อต่อขาดความมั่นคง ทำให้เกิดการเสื่อมของข้อมากขึ้น (26) โดย Willy และคณะ ปี ค.ศ. 2019 ได้รายงานว่า นักวิ่งที่มีอายุเกิน 50 ปีขึ้นไป มีประสิทธิภาพการวิ่งลดลง ซึ่งอายุมีความสัมพันธ์กับการทำงานของกล้ามเนื้อ อีกทั้งระบบการเคลื่อนไหวของข้อต่อลดลงด้วย ทำให้ข้อต่อเกิดการบาดเจ็บได้ง่ายซึ่งทำให้เกิดการเสื่อมของโครงสร้างของข้อต่อได้มากขึ้น (27) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Castillo และคณะ ปี ค.ศ. 2019 พบว่าข้อเสื่อมในนักวิ่งมีความสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น (28) ก่อนหน้านั้นมีการศึกษาของ William ปี ค.ศ. 2013 ศึกษาแบบ longitudinal study ติดตามผลเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 7.1 ปี ในกลุ่มที่เป็นนักวิ่งจำนวน 74,752 ราย เพศชายจำนวน 46,819 ราย อายุเฉลี่ย 46 ปี ส่วนเพศหญิงอายุเฉลี่ย 40 ปี พบว่าผู้ที่อายุมากขึ้นในเพศชายมีความเสี่ยงต่อการเกิดข้อสะโพกเสื่อม 3.9% ต่อปี (95% CI: 3.3-4.4%) ส่วนในเพศหญิง 6.1% ต่อปี (95% CI: 5.5-6.8%) และในเพศชายมีความเสี่ยงต่อการเปลี่ยนข้อสะโพก ร้อยละ 7.4 ต่อปี (95% CI: 6.1-8.7%) และ 10.6% ในเพศหญิง (95% CI: 8.1-13.0%) ซึ่งพบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดข้อสะโพกเสื่อมในเพศหญิงมากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญ (HR: 1.86; 95% CI: 1.70-2.06,  $p<0.05$ ) (16) ซึ่งก่อนหน้านั้น



Marti และคณะ ปี ค.ศ. 1989 ได้ศึกษาศึกษาแบบ retrospective cohort study ติดตามข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลา 15 ปี ในเพศชายที่เคยเป็นนักกีฬาวิ่งระยะทางไกลระดับยอดเยี่ยม จำนวน 27 ราย อายุเฉลี่ย 42 ปี และกลุ่มควบคุมเป็นผู้ที่มีสุขภาพดีทั่ว ๆ ไป ที่ไม่เคยฝึกฝนมาก่อนจำนวน 23 ราย อายุเฉลี่ย 35 ปี พบว่าในนักวิ่งระดับยอดเยี่ยมอายุที่มากขึ้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.017$ ) (22) ข้อเสื่อมมีความสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น ซึ่งความไม่มั่นคงของข้อต่อ ก็มีสาเหตุหนึ่งจากอายุที่มากขึ้น อายุมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของกระดูกอ่อนซึ่งเพิ่มการทำลายโครงสร้างภายในกระดูกและลดความสามารถในการซ่อมแซม นอกจากนี้ปัจจัยด้านอายุมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ของข้อต่อ (joint proprioception) การเสื่อมของเนื้อเยื่อหุ้มข้อต่อ (joint capsule) เส้นเอ็นและกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดการทำลายของ articular cartilage จากแรงกระทำโดยตรงหรือโดยอ้อมกับข้อต่อ ซึ่งความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมมีความสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้นทั้งในนักวิ่งสมัครเล่น (16) และนักวิ่งระดับยอดเยี่ยม (22)

### ปัจจัยจากการบาดเจ็บของข้อต่อ

การศึกษาของ Cooper และคณะ ปี ค.ศ. 2018 ศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการบาดเจ็บและข้อเสื่อมในนักวิ่งโอลิมปิก จำนวน 605 ราย อายุ 40 ปี ขึ้นไป จากการตรวจประเมินและวินิจฉัยโดยแพทย์ พบความชุกของอาการปวดข้อสะโพก ร้อยละ 22.4 และข้อเข่าร้อยละ 26.1 พบมีข้อสะโพกเสื่อมร้อยละ 11.1 และข้อเข่าเสื่อมร้อยละ 14.2 พบการบาดเจ็บมีความสัมพันธ์กับการเกิดข้อสะโพกเสื่อม (adjusted OR (aOR) 10.85; 95% CI 3.80-30.96) และข้อเข่าเสื่อม (aOR 4.92; 95% CI 2.58-

9.38) อาการปวดมีความสัมพันธ์กับการเกิดข้อสะโพกเสื่อม (aOR 5.55; 95% CI 1.83-16.86) และข้อเข่าเสื่อม (aOR 2.65; 95% CI 1.57-4.46) โดยอายุที่มากขึ้น น้ำหนักเกินมาตรฐาน แนวการรับน้ำหนักของข้อผิดปกติ โรคประจำตัว และการออกกำลังกายชนิดลงน้ำหนัก (weight bearing exercise) มีความสัมพันธ์กับข้อสะโพกและข้อเข่าเสื่อม (29) การศึกษาแบบ systematic reviews และ meta-analysis ของ Ruano และคณะ ปี ค.ศ. 2017 จำนวน 211 รายงาน กลุ่มตัวอย่างจำนวน 1,554 ราย โดยศึกษาความชุกของการเกิดข้อเข่าเสื่อม ภายหลังการผ่าตัดซ่อมแซมเส้นเอ็น (anterior cruciate ligament reconstruction: ACL reconstruction) ร่วมกับการผ่าตัด meniscus เปรียบเทียบกับการผ่าตัด ACL อย่างเดียว ช่วงระยะเวลาติดตามผล 10-24.5 ปี พบมีความชุกของข้อเข่าเสื่อมในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการ ACL ร่วมกับการผ่าตัด meniscus มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัด ACL อย่างเดียว ดังนั้นปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิดข้อเข่าเสื่อมมีความสัมพันธ์กับการได้รับบาดเจ็บของข้อเข่ามาก่อน (30) มีรายงานการศึกษาข้อเข่าและข้อสะโพกเสื่อมในนักกีฬาระดับยอดเยี่ยม (elite sports) และนักกีฬาสมัครเล่น จากภาพถ่ายรังสีและการตอบแบบสอบถามและตรวจประเมินอาการโดยแพทย์พบข้อเสื่อมในนักกีฬาที่มีการฝึกฝนอย่างหนักมากกว่า ผู้ที่มีกิจกรรมการฝึกฝนน้อยกว่า โดยเฉพาะในการเล่นเป็นทีมที่ต้องใช้แรงมาก ๆ แต่ไม่พบในการเล่นกีฬาที่ต้องใช้ความทนทาน (endurance) ซึ่งในนักกีฬาที่มีระดับความหนักมากในการเล่นทำให้เกิดการบาดเจ็บได้มากกว่า จึงทำให้เกิดข้อเสื่อมได้มากกว่า (31) การเกิดข้อเสื่อมเพิ่มขึ้นในกลุ่มนักกีฬาที่มีน้ำหนักลงซ้ำ ๆ และหนัก ๆ กระทำที่ข้อต่อซึ่งทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการบาดเจ็บข้อต่อ เช่น เอ็นฉีกขาด meniscus แตก หรือกระดูกแตกที่บริเวณใกล้กับ

articular cartilage (32) ซึ่ง Cheng และคณะ ปี ค.ศ. 2000 ศึกษาความหนาของการวิ่งในระดับต่าง ๆ พบว่า ความสัมพันธ์ของการวิ่งในระดับมาก (32 กิโลเมตรต่อสัปดาห์ขึ้นไป) กับการพบข้อสะโพกหรือข้อเข่าเสื่อมในเพศชายที่มีอายุน้อยแต่พบไม่มากในเพศชายที่อายุมาก เนื่องจากการวิ่งแล้วมีการบาดเจ็บของโครงสร้างของข้อต่อเกิดในผู้ที่มีอายุน้อย ซึ่งมีการวิ่งแข่งขันหรือฝึกฝนในระดับที่หนัก ๆ มากกว่าคนอายุมากโอกาสการเกิดการบาดเจ็บจึงมากกว่า (11)

มีการศึกษาแบบ retrospective cohort study โดย Kujala และคณะ ปี ค.ศ. 1999 ศึกษาความสัมพันธ์ของการบาดเจ็บข้อต่อกับการเกิดข้อเสื่อมในนักวิ่งจำนวน 269 ราย อายุเฉลี่ย 48.6 ปี (31-67 ปี) และกลุ่มควบคุมจำนวน 188 ราย อายุเฉลี่ย 50.4 ปี พบข้อเสื่อมมากในนักวิ่งที่มีการบาดเจ็บของเส้นเอ็น และ meniscus (23) บางรายงานใช้ MRI ตรวจประเมินโครงสร้างข้อเข่าในนักวิ่งมาราธอนภายหลังการวิ่ง ซึ่งไม่พบการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างข้อเข่าก่อนและหลังการวิ่งอย่างมีนัยสำคัญ แต่ตรวจพบว่าการทำลายของโครงสร้างภายในข้อเข่าก่อนการวิ่งแล้ว เช่น meniscus แดก articular cartilage มีการสึกกร่อน ซึ่งหมายถึงมีการเกิดข้อเข่าเสื่อมมาก่อนแล้ว (33-36) ซึ่งมีรายงานการศึกษาที่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดข้อเข่าเสื่อมเพิ่มขึ้นในนักวิ่งที่มีการบาดเจ็บของข้อเข่ามาก่อน (13,23) ซึ่งการบาดเจ็บที่ข้อต่อมาก่อนเกิดจากการสูญเสียโครงสร้างส่วนประกอบกระดูกอ่อน รวมทั้งการมีกล้ามเนื้ออ่อนแรง ความไม่สมดุลของข้อต่อ จุดการรับน้ำหนักผิดปกติ เส้นเอ็นรอบ ๆ ข้อต่ออ่อนแอ ทำให้ข้อหลวมเกิดความไม่มั่นคง ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ทำให้เกิดผิวข้อมีบริเวณที่รับแรงมากน้อยต่างกัน ทำให้บริเวณที่รับแรงมาก ๆ เกิดการเสื่อมได้มากขึ้น (25,37) พบว่าอัตราของแรงที่กระทำต่อข้อต่อมีมากในกลุ่มนักวิ่งที่ได้รับการบาดเจ็บมาก่อน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการบาดเจ็บมาก่อน

(38,39) จากการศึกษาของ McDermott และคณะ ปี ค.ศ. 1983 แบบ case-control study จำนวน 20 ราย อายุเฉลี่ย 38.5 ปี ในนักวิ่งชายระยะทางปานกลางเปรียบเทียบกับระยะทางไกล โดยมีผู้ที่เคยมีอาการปวดเข่าจำนวน 6 ราย และ ไม่มีอาการปวดเข่าจำนวน 14 ราย จากการตรวจร่างกายและผลของภาพถ่ายรังสี พบมีข้อเข่าเสื่อมร้อยละ 30 ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่างอาการปวดกับข้อเสื่อมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) และสัมพันธ์กับการที่ได้รับบาดเจ็บอย่างรุนแรงที่ข้อเข่ามาก่อน ( $p < 0.05$ ) และจำนวนปีการฝึกฝนมีความสัมพันธ์กับการเกิดข้อเข่าเสื่อมในผู้ที่มีอาการปวดของข้อเข่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีข้อเข่าปกติ ( $p < 0.05$ ) (24)

### ปัจจัยจากแนวข้อต่อผิดปกติ (Joint malalignment)

ปัจจัยจากข้อต่อเองที่มีแนวการรับน้ำหนักผิดปกติไปจากแนวปกติ ทำการลงน้ำหนักที่บางบริเวณมากกว่าปกติทำให้โครงสร้างบริเวณนั้นถูกทำลาย มีการศึกษาในกลุ่มอายุ 9-14 ปี ที่มีภาวะเข่าโก่ง (genu varus) เปรียบเทียบกับผู้ที่มีข้อเข่าปกติจำนวน 36 ราย ศึกษาการลงน้ำหนักของข้อเข่าในระหว่างทำการวิ่งพบว่าผู้ที่มีข้อเข่าโก่งมีการลงน้ำหนักมากที่บริเวณด้านนอกของขาข้างที่ถนัด (dominant limb) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = .01; d = 1.09$ ) นอกจากนี้ พบว่าผู้ที่มีเข่าโก่งมีอัตราการลงน้ำหนักร้อยละ 55 บนขาข้างที่ถนัด และร้อยละ 36 บนขาข้างที่ไม่ถนัด ซึ่งแนวการรับน้ำหนักที่ผิดปกติและการลงน้ำหนักไม่เท่ากันอาจมีผลทำให้เกิดข้อเสื่อมในข้างที่ถนัดมากขึ้น (40) ซึ่งพบว่ากลุ่มที่มีข้อเข่าโก่งมีแรงกระทำที่กล้ามเนื้อ vastus lateralis ( $p < 0.001; d = 1.82$ ) และ vastus medialis ( $p = 0.013; d = 0.90$ ) ของการลงน้ำหนักในขณะเดินมากกว่ากลุ่ม

ที่มีแนวข้อเข้าปกติอย่างมีนัยสำคัญ (41) ในผู้ที่มีข้อเข้าปกติข้อต่อมีกลไกการทำงานร่วมกับระบบประสานประสาทกับกล้ามเนื้อ (neuromuscular function) มีการกระจายน้ำหนักลงมาที่ articular surface และกระจายไปที่กล้ามเนื้อจึงไม่ทำให้เกิดการบาดเจ็บที่ข้อต่อ ในทางตรงข้ามถ้าแนวการรับน้ำหนักของข้อต่อผิดปกติไป การวิ่งจะเพิ่มการรับน้ำหนักบริเวณพื้นผิวด้านข้างของข้อต่อมากขึ้น เป็นปัจจัยทำให้มีการสึกกร่อนของ articular cartilage ซึ่งการสึกกร่อนของผิวข้อไม่สามารถรับการเปลี่ยนแปลงได้เนื่องจากไม่ใช่แนวการรับน้ำหนักที่ปกติซึ่งส่งผลให้เกิดข้อเสื่อมได้ (42,43)

### ปัจจัยจากดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI)

การศึกษาของ Chakravarty และคณะ ปี ค.ศ. 2008 แบบ prospective study ระยะเวลาติดตามผล 18 ปี เก็บข้อมูลคะแนนเฉลี่ย total knee score (TSK) จากการถ่ายภาพรังสีเอกซเรย์ของผู้อ่านผลจำนวน 2 ท่าน โดยศึกษาความชุกของการเกิดข้อเข้าเสื่อม กลุ่มทดลองเป็นนักวิ่งระยะทางไกล จำนวน 45 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้เป็นนักวิ่งจำนวน 53 ราย อายุเฉลี่ย 58 ปี (50-72 ปี) ระยะเวลาในการวิ่งเฉลี่ย 3.6 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ พบว่าภาพถ่ายรังสีก่อนการเข้าโปรแกรมการทดลอง เริ่มมีข้อเข้าเสื่อมในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นนักวิ่ง ร้อยละ 6.7 ส่วนกลุ่มควบคุมไม่พบมีข้อเข้าเสื่อม อย่างไรก็ตามเมื่อสิ้นสุดการทดลองกลุ่มนักวิ่งไม่เพิ่มจำนวนของผู้ที่มีข้อเข้าเสื่อมหรือเพิ่มความรุนแรงของข้อเข้าเสื่อมเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติ พบว่าผู้ที่มีน้ำหนักมากในระยะเริ่มแรกของการทดสอบ และพบว่ามีการทำลาย articular cartilage เพิ่มขึ้นในภาพถ่ายรังสี

เมื่อสิ้นสุดโปรแกรม (17) การศึกษาของ Williams และคณะ ปี ค.ศ. 2013 แบบ longitudinal study ศึกษาความชุกของข้อสะโพกเสื่อมและการเปลี่ยนข้อสะโพกในกลุ่มนักวิ่ง กลุ่มผู้ที่เดินออกกำลังกายและกลุ่มนักกีฬาประเภทอื่น ๆ ระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 7.1 ปี พบว่ากลุ่มที่เป็นนักวิ่ง จำนวน 74,752 ราย เกิดข้อสะโพกเสื่อมจำนวน ร้อยละ 2.68 และได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก ร้อยละ 0.3 ส่วนผู้ที่เดินออกกำลังกายจำนวน 14,625 ราย พบมีข้อสะโพกเสื่อม ร้อยละ 4.76 และได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกร้อยละ 0.78 ซึ่งความชุกของการเกิดข้อเสื่อมและการเปลี่ยนข้อสะโพกในนักวิ่งไม่มีความแตกต่างกันกับผู้ออกกำลังกายด้วยการเดินอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าน้ำหนักมีความสัมพันธ์กับการเกิดข้อเสื่อมและการเปลี่ยนข้อสะโพกในกลุ่มที่เป็นนักวิ่ง เมื่อเปรียบเทียบกับนักวิ่งที่มีค่าดัชนีมวลกายน้อยกว่า 22.5 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ซึ่งในผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกายมากพบข้อเสื่อมเพิ่มขึ้นร้อยละ 5 ต่อกิโลกรัมต่อตารางเมตร และการเปลี่ยนข้อสะโพกเพิ่มขึ้นร้อยละ 9.8 ต่อกิโลกรัมต่อตารางเมตร ของค่าดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้น (16) ซึ่งการที่ค่าดัชนีมวลกายมากขึ้น หมายถึงน้ำหนักที่ลงบนข้อต่อเพิ่มมากขึ้น ด้วยโดยน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ข้อต่อรับแรงเพิ่มขึ้น 3-6 เท่า (44) ผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกายมักสัมพันธ์กับการมีกิจกรรมหรือการทำงานน้อยลง หรือมีการเคลื่อนไหวลดลง ซึ่งมีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อลดลงด้วย จึงมีผลต่อความมั่นคงของข้อต่อลดลง น้ำหนักที่มากขึ้นแรงกระทำต่อข้อต่อมากขึ้น ดังนั้นนักวิ่งที่มีน้ำหนักมาก ๆ จึงเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมมากขึ้น (45,46) เมื่อเร็ว ๆ นี้มีการศึกษาของ Zhu และคณะ ปี ค.ศ. 2019 แบบ longitudinal ติดตามผล 2.7 ปี ในกลุ่มคนอายุ 51-81 ปี มีการแบ่งกิจกรรมการเคลื่อนไหวเป็น 3 กลุ่ม less active  $\leq 7,499$  ก้าวต่อวัน moderately active = 7,500–9,999 ก้าวต่อ

วัน และ highly active  $\geq 10,000$  ก้าวต่อวัน พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญของการมีกิจกรรม ระดับ moderately active กับการเปลี่ยนแปลงของ ค่า MRI ที่ตรวจได้ ในกลุ่มตัวอย่างที่มีผู้ที่มีน้ำหนัก น้อย และผู้ที่ไม่มีการบาดเจ็บข้อเข่ามาก่อน ซึ่ง Zhu ได้แนะนำว่าผู้เสี่ยงต่อข้อเสื่อม เช่นผู้ที่มีค่าดัชนีมวล กายเกินและมีประวัติการบาดเจ็บของข้อควรออก กำลังกายในระดับ moderately active เพื่อป้องกันการ เสื่อมของข้อต่อมากขึ้น (47)

## สรุป

ถึงแม้มีบางรายงานการศึกษาที่ไม่พบการ เปลี่ยนแปลงโครงสร้างข้อเข่าในนักวิ่งมาราธอน เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและภายหลังการวิ่งอย่างมี นัยสำคัญ แต่ผลการตรวจภาพถ่าย MRI ก่อนการ แข่งขันพบมีการทำลายของ meniscus การฉีกขาด ของเส้นเอ็น (ligament tear) รวมทั้งการสึกกร่อน ของ articular cartilage มาก่อนแล้ว ซึ่งหมายถึงว่า กระบวนการเสื่อมของข้อต่อได้เกิดขึ้นก่อนการแข่งขัน โดยมีความเสื่อมเกิดขึ้นเรื่อย ๆ โดยปัจจัยที่มีความ สัมพันธ์ต่อความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมในการวิ่ง หรือการเล่นกีฬาชนิดต่าง ๆ ได้แก่ ระดับความหนัก ของการวิ่งที่ระดับ 32 กิโลเมตรต่อสัปดาห์ขึ้นไปการ ได้รับบาดเจ็บของข้อต่อมาก่อน ค่าดัชนีมวลกายที่ มากเกินไป อายุที่มากขึ้น และการที่มีแนวรับน้ำหนัก ข้อต่อผิดปกติ เช่นข้อเข่าโก่ง โดยมีข้อแนะนำว่าการ ออกกำลังกายเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดข้อเสื่อมควร อยู่ในระดับปานกลาง (7,500-9,999 ก้าวต่อวัน) หรือการวิ่งควรอยู่ในช่วงระยะทาง 16-32 กิโลเมตร ต่อสัปดาห์ และผู้ที่ออกกำลังกายด้วยการวิ่งควรมี ค่าดัชนีมวลกายไม่เกินกว่า 22.5 กิโลกรัมต่อตาราง เมตร รวมทั้งผู้ที่มีข้อเข่าโก่งควรมีน้ำหนักไม่ควรเกิน มาตรฐาน น้ำหนักตัวมากมีผลทำให้เกิดข้อเสื่อม ดังนั้น

ผู้ที่ต้องการออกกำลังกายด้วยวิธีการวิ่ง ควรลดน้ำหนัก ให้อยู่ในระดับมาตรฐานก่อนวิ่ง โดยเฉพาะการวิ่ง ระยะทางไกล ๆ และการฝึกฝนอย่างหนัก การวิ่งควรมีระดับความหนักและระยะทางของการวิ่งที่ไม่ควร เกิน 32 กิโลเมตรต่อสัปดาห์ ควรมีช่วงเวลาของการ พักข้อต่อเพื่อให้ฟื้นตัวภายหลังการฝึกซ้อมหนัก ๆ และการวิ่งระยะทางไกล ๆ ซึ่งพบว่าการฟื้นตัวของ โครงสร้างข้อต่อใช้เวลาประมาณ 3 เดือน (48,49) การป้องกันโครงสร้างของข้อต่อไม่ให้ถูกทำลาย มากขึ้นจากการวิ่งแข่งขันหรือการฝึกซ้อม ควรหลีกเลี่ยงปัจจัยต่าง ๆ ดังกล่าวเพื่อลดความเสี่ยงต่อการ เกิดข้อเสื่อมมากขึ้นในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Lopes AD, Hespanhol Júnior LC, Yeung SS, Costa LOP. What are the main running-related musculoskeletal injuries? A systematic review. *Sports Med.* 2012;42:891-905.
2. Van der Worp MP, ten Haaf DSM, van Cingel R, de Wier A, Nijhuis-van der Sanden MWG, Staal JB. Injuries in runners; a systematic review on risk factors and sex differences. *PLoS ONE.* 2015;10:e0114937.
3. Saragiotto BT, Yamato TP, Hespanhol Junior LC, Rainbow MJ, Davis IS, Lopes AD. What are the main risk factors for running-related injuries? *Sports Med.* 2014;44:1153-63.
4. Yao Z, Chen P, Wang S, Deng G, Hu Y, Lin Q, et al. Reduced PDGF-AA in subchondral bone leads to articular cartilage degeneration after strenuous running. *J Cell Physiol.* 2019;234: 17946-58.
5. Akkijaru H, Nohe A. Role of Chondrocytes in Cartilage Formation, Progression of Osteoarthritis and Cartilage Regeneration. *J Dev Biol.* 2015; 3:177-92.
6. Gustafson JA, Anderton W, Sowa GA, Piva SR, Farrokhi S. Dynamic knee joint stiffness and contralateral knee joint loading during pro-

- longed walking in patients with unilateral knee osteoarthritis. *Gait Posture*. 2019;68:44-9.
7. Bodkin SG, Werner BC, Slater LV, Hart JM. Post-traumatic osteoarthritis diagnosed within 5 years following ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (Internet). 2019 Mar 18 (cited 2019 Sep 1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05461-y>
  8. Madaleno FO, Santos BA, Araújo VL, Oliveira VC, Resende RA. Prevalence of knee osteoarthritis in former athletes: a systematic review with meta-analysis. *Braz J Phys Ther*. 2018;22:437-51.
  9. Gessel T, Harrast MA. Running Dose and Risk of Developing Lower-Extremity Osteoarthritis. *Curr Sports Med Rep*. 2019;18:201-9.
  10. Alentorn-Geli E, Samuelsson K, Musahl V, Green CL, Bhandari M, Karlsson J. The Association of Recreational and Competitive Running With Hip and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47:373-90.
  11. Cheng Y, Macera CA, Davis DR, Ainsworth BE, Troped PJ, Blair SN. Physical activity and self-reported, physician-diagnosed osteoarthritis: is physical activity a risk factor? *J Clin Epidemiol*. 2000;53:315-22.
  12. Spector TD, Harris PA, Hart DJ, Cicuttini FM, Nandra D, Etherington J, et al. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. *Arthritis Rheum*. 1996;39:988-95.
  13. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battié MC, Impivaara O, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis Rheum*. 1995;38: 539-46.
  14. Lo GH, Musa SM, Driban JB, Kriska AM, McAlindon TE, Souza RB, et al. Running does not increase symptoms or structural progression in people with knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Clin Rheumatol*. 2018; 37:2497-504.
  15. Ponzio DY, Syed UAM, Purcell K, Cooper AM, Maltenfort M, Shaner J, et al. Low Prevalence of Hip and Knee Arthritis in Active Marathon Runners. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100:131-7.
  16. Williams PT. Effects of running and walking on osteoarthritis and hip replacement risk. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45:1292-7.
  17. Chakravarty EF, Hubert HB, Lingala VB, Zatarain E, Fries JF. Long distance running and knee osteoarthritis. A prospective study. *Am J Prev Med*. 2008;35:133-8.
  18. Fries JF, Singh G, Morfeld D, Hubert HB, Lane NE, Brown BW. Running and the development of disability with age. *Ann Intern Med*. 1994; 121:502-9.
  19. Urquhart DM, Soufan C, Teichtahl AJ, Wluka AE, Hanna F, Cicuttini FM. Factors that may mediate the relationship between physical activity and the risk for developing knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:203.
  20. Lequesne MG, Dang N, Lane NE. Sport practice and osteoarthritis of the limbs. *Osteoarthritis Cartil*. 1997;5:75-86.
  21. Vingård E1, Alfredsson L, Goldie I, Hogstedt C. Sports and osteoarthritis of the hip. An epidemiologic study. *Am J Sports Med*. 1993;21:195-200.
  22. Marti B, Knobloch M, Tschopp A, Jucker A, Howald H. Is excessive running predictive of degenerative hip disease? Controlled study of former elite athletes. *BMJ*. 1989;299:91-3.
  23. Kujala UM, Sarna S, Kaprio J, Koskenvuo M, Karjalainen J. Heart attacks and lower-limb function in master endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:1041-6.
  24. McDermott M, Freyne P. Osteoarthritis in runners with knee pain. *Br J Sports Med*. 1983;17:84-7.
  25. Hootman JM, Macera CA, Helmick CG, Blair SN. Influence of physical activity related joint stress on the risk of self-reported hip/knee osteoarthritis: a new method to quantify physical activity. *Prev Med*. 2003;36:636-44.
  26. Hafer JF, Kent JA, Boyer KA. Physical activity



- and age-related biomechanical risk factors for knee osteoarthritis. *Gait Posture*. 2019;70:24-9.
27. Willy RW, Paquette MR. The Physiology and Biomechanics of the Master Runner. *Sport Med Arthrosc*. 2019;27:15-21.
  28. Castillo B, Sepúlveda F, Micheo W. Conservative management and rehabilitation in the older runner with knee osteoarthritis: An evidence-based review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019;98:416-21.
  29. Cooper DJ, Scammell BE, Batt ME, Palmer D. Factors associated with pain and osteoarthritis at the hip and knee in Great Britain's Olympians: a cross-sectional study. *Br J Sports Med*. 2018;52:1101-8.
  30. Ruano JS, Sitler MR, Driban JB. Prevalence of Radiographic Knee Osteoarthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction, With or Without Meniscectomy: An Evidence-Based Practice Article. *J Athl Train*. 2017;52:606-9.
  31. Lefèvre-Colau M-M, Nguyen C, Haddad R, Delamarche P, Paris G, Palazzo C, et al. Is physical activity, practiced as recommended for health benefit, a risk factor for osteoarthritis? *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59:196-206.
  32. Conaghan PG. Update on osteoarthritis part 1: current concepts and the relation to exercise. *Br. J. Sports Med*. 2002;36:330-3.
  33. Krampla W, Mayrhofer R, Malcher J, Kristen KH, Urban M, Hruby W. MR imaging of the knee in marathon runners before and after competition. *Skeletal Radiol*. 2001;30:72-6.
  34. Schueller-Weidekamm C, Schueller G, Uffmann M, Bader TR. Does marathon running cause acute lesions of the knee? Evaluation with magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2006; 16:2179-85.
  35. Krampla WW, Newrkla SP, Kroener AH, Hruby WF. Changes on magnetic resonance tomography in the knee joints of marathon runners: a 10-year longitudinal study. *Skeletal Radiol*. 2008;37:619-26.
  36. Rutkauskas S, Venckunas T, Snieckus A, Kaman-dulis S. Lesions in the legs do not preclude ultra-marathon running for 100 days without pain: case report. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2019;19:220-5.
  37. Scott G, Menz HB, Newcombe L. Age-related differences in foot structure and function. *Gait Posture*. 2007;26:68-75.
  38. Hreljac A. Impact and overuse injuries in runners. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:845-9.
  39. Radin EL, Yang KH, Riegger C, Kish VL, O'Connor JJ. Relationship between lower limb dynamics and knee joint pain. *J Orthop Res*. 1991;9:398-405.
  40. Jafarnezhadgero AA, Shad MM, Majlesi M, Granacher U. A comparison of running kinetics in children with and without genu varus: A cross sectional study. *PLoS One*. 2017;12:e0185057.
  41. Madadi-Shad M, Jafarnezhadgero A, Zago M, Granacher U. Effects of varus knee alignment on Gait biomechanics and lower limb muscle activity in boys: A cross sectional study. *Gait Posture*. 2019;72:69-75.
  42. Buckwalter JA, Martin JA. Sports and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:634-9.
  43. Song Y, Lee D, Shin CS, Carter DR, Giori NJ. Physal cartilage exhibits rapid consolidation and recovery in intact knees that are physiologically loaded. *J Biomech*. 2013;46:1516-23.
  44. Felson DT, Chaisson CE. Understanding the relationship between body weight and osteoarthritis. *Baillieres Clin. Rheumatol*. 1997;11:671-81.
  45. Eckardt K, Taube A, Eckel J. Obesity-associated insulin resistance in skeletal muscle: role of lipid accumulation and physical inactivity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12:163-72.
  46. Shrier I. Muscle dysfunction versus wear and tear as a cause of exercise related osteoarthritis: an epidemiological update. *Br J Sports Med*. 2004;38:526-35.
  47. Zhu Z, Aitken D, Cicuttini F, Jones G, Ding C. Ambulatory activity interacts with common risk



- factors for osteoarthritis to modify increases in MRI-detected osteophytes. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27:650-8.
48. Luke AC, Stehling C, Stahl R, Li X, Kay T, Takamoto S, et al. High-field magnetic resonance imaging assessment of articular cartilage before and after marathon running: does long-distance running lead to cartilage damage? Am J Sports Med. 2010;38:2273-80.
49. Hagemann GJ, Rijke AM, Corr PD. Do knees survive the Comrades Marathon? S Afr Med J. 2008;98:873-6.

## The factors related to risk of osteoarthritis in runners

Ryden P and Kongchouy N

Department of Basic Science, Faculty of Science, Payap University, Chiang Mai

Whether or not running leads to the development of knee or hip osteoarthritis has been a much-debated topic and is often a question that most people would like to know. Many studies reported the effect of running on risk for osteoarthritis, but some of them have reported with conflicting results. However, many studies had shown the factors may be increased risk of the osteoarthritis progression in runners. Recent report showed evidence suggesting that lower-level running may be protective against the development of osteoarthritis, whereas higher-level running may increase risk of developing osteoarthritis. This article need to describe the factors related osteoarthritis risk in runners, which is beneficial to medical personnel in providing advice to avoid the risk factors for further osteoarthritis

**Chiang Mai Medical Journal 2020;59(1):33-43.**

**Keywords:** osteoarthritis, knee osteoarthritis, hip osteoarthritis, running, osteoarthritis in runners



# Instruction to Authors

Chiang Mai Medical Journal (Formerly Chiang Mai Medical Bulletin) is an official journal of the Faculty of Medicine, Chiang Mai University. It accepts original papers on clinical and experimental research that are pertinent in the biomedical sciences. The Journal is published 4 issues/year (i.e., Mar, Jun, Sep, and Dec). Original articles, short communications, case reports, review articles, letters to the Editor, and miscellany are welcome. All manuscripts submitted to Chiang Mai Medical Journal must not have been published (except in abstract form) or under consideration for publication elsewhere. Following publication, Chiang Mai Medical Journal reserves the copyright of all published materials and such materials may not be reproduced in any form without written permission from Chiang Mai Medical Journal. We strongly recommend that authors follow the guideline in manuscript preparation below. Failure to comply with the instruction will result in delay the processing of your paper.

## Manuscript preparation

Submission a manuscript should include the following items:

1. A cover letter: Submit a cover letter indicating the type of manuscript and specify that the manuscript has never been published or under the consideration for publication elsewhere. Also include a statement that all authors have read and approved the manuscript; alternatively, all authors should sign the letter, acknowledging responsibility for the work. Authors are highly encouraged to provide a list of two or more potential reviewers for each manuscript, with complete contact information including e-mail address.

2. Title page: As Chiang Mai Medical Journal uses a double-blind review please processes, prepare your title page on a separate sheet. The title page should contain:

- 2.1 Title of the manuscript

- 2.2 The category of the manuscript submitted (original article, short communication, case report, review article, letter to the Editor, or miscellany)

- 2.3 A short running title of no more than 40 characters (including spaces)

- 2.4 Authors' names, their academic degrees, and their present affiliations

- 2.5 Name of the corresponding author as well as his contact information (mailing address, telephone number, fax number, and e-mail address)

3. Main manuscript: The manuscript must be written in English or Thai. Prepare the manuscript double spaced, one side only, and leave an ample margin of at least 2.5 cm (1 in) on all sides of the page. A total of six figures and/or tables are allowed for each manuscript. We encourage the authors to use Times New Roman with a font size of 12 throughout the manuscript. The main manuscript should consist of:

- 3.1 Title: Provide title of the manuscript both in Thai and in English.

- 3.2 Abstract: For original article and short communication, provide a structured abstract of no more than 250 words, using the heading of objectives, methods, results, and conclusions. For case report, review article, and miscellany; provide a non-structured abstract of no more than 150 words. The abstract must be submitted in both Thai and English.

- 3.3 Key words: Provide up to six key words that reflect the content of the manuscript. This will facilitate it being found through internet searches. Key words should be given beneath the abstract.

- 3.4 Text: The text should be organized in the following order: Introduction, Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Tables, and Figures. Numbers that appear in numerical order should not exceed two decimal places.

- 3.5 Ethics: In reporting an experiment in human subjects or animal, authors must provide in the method section that the study was approved by the ethic committee or its equivalent, in which the work was undertaken and that it conforms to the provisions of the World Medical Association's Declaration of Helsinki.

3.6 Acknowledgments: Individuals who have made substantial contributions to the study, but are not included as authors should be acknowledged. The source of funding support must be stated.

3.7 Conflicts of Interest: Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript. If there is no conflict of interest, this should be stated as none.

3.8 References: List the references in consecutive, numerical order, as they are cited in the text. Use the Vancouver style. If the list of authors exceeds six, the first six authors followed by et al. should be listed for those references. Abbreviate journal titles according to the style used in the Index Medicus.

See also : [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

### **Example of references:**

#### **Journal articles**

1. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7

2. Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935:40-6.

3. Lofwall MR, Strain EC, Brooner RK, Kindbom KA, Bigelow GE. Characteristics of older methadone maintenance (MM) patients [abstract]. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66 Suppl 1:S105.

#### **Conference proceeding**

1. Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5<sup>th</sup> Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

2. Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5<sup>th</sup> European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

#### **Book and monographs**

1. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2002.

2. Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

3. Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001. 454 p.

4. Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

#### **Electronic article**

1. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

2. Williams JS, Brown SM, Conlin PR. Videos in clinical medicine. Blood-pressure measurement. *N Engl J Med*. 2009 Jan 29;360(5):e6. PubMed PMID: 19179309.

3. Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752. PubMed PMID: 19129307; PubMed Central PMCID: PMC2615549.

4. eatright.org [Internet]. Chicago: Academy of Nutrition and Dietetics; c2016 [cited 2016 Dec 27]. Available from: <http://www.eatright.org/>.

5. A full citation for software on the Internet can follow the general guidelines in Item #43 for datasets or in Citing Medicine, Chapter 24 for databases and retrieval systems. Software in other media such as CD-ROM is detailed in Citing Medicine, Chapter 21.

3.9 Table: Prepare the table in the Word Format. Each table should be on a separate page. Give each table a number and a title. Number tables in the order of which they are mentioned in the text.

3.10 Figures, images, and line drawing:

1) Black and white, or color images, and line drawings should be supplied as TIFF, GIF, or high quality JPEG files to a minimum of 600 dpi.

2) Figure legends of the images and line drawing should be provided on a separate sheet.

For the reference style of Thai articles please download the style from the CMMJ Webstie.

### **Length of the manuscript**

The maximum words, references, tables and figures should be as follows:

1. Original article: 4,000 words of text, 250 words of a structured abstract, 40 references, and 6 tables/figures.

2. Short communication: 2,500 words of text, 250 words of a structured abstract, 30 references, and 4 tables/figures

3. Case reports: 1,500 words of text, 150 words of a non-structured abstract, 15 references, and 4 tables/figures.

4. Review article: 4,000 words of text, 250 words of a non-structured abstract, 40 references, and 6 tables/figures.

### **Copyrighted materials obtained from other sources**

A published/reproduced material should not be included unless the authors have obtained written permission from the copyright holder, which should be forwarded to the Editorial Office after the article has been accepted for publication. In the manuscript, the authors must also state the term 'with permission' in describing such material.

### **Manuscript submission**

Submit all materials of the manuscript via the web-based online manuscript submission at: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/CMMJ-MedCMJ/index>. The main manuscript should include all parts of the manuscript, i.e., abstract, main text, reference, acknowledgements, figures, and tables. Each of these materials should be submitted separately: i) title page, ii) disclosure/conflict of interest form that have been signed, and iii) cover letter. All manuscripts will be reviewed by at least two referees.

### **Contact address**

Chiang Mai Medical Journal Office,  
Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand.  
Telephone: +66-53-935270; Fax: +66-53-936234  
E-mail: [cmmj@cmu.ac.th](mailto:cmmj@cmu.ac.th)







คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 110 ถ.อินทวโรรส อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

โทรศัพท์. 053-935270 โทรสาร. 053-217144

<https://www.tci-thaijo.org/index.php/CMMJ-MedCMJ/index>