นิพนธ์ต้นฉบับ

ความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยเด็กเบต้าธาลัสซีเมีย ที่ได้รับการเติมเลือดและยาขับเหล็ก

นพ.ไชยวัฒน์ ส่งเสริมปัญญากุล
โรงพยาบาลนครพิงค์

บทคัดย่อ

ความสำคัญ: ธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดชนิดหนึ่งทั่วโลก การสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียที่ได้รับการเติมเลือดและรับยาขับเหล็กสามารถพบได้บ่อยกว่าเด็กปกติ การศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการสูญเสียการได้ยินยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยเด็กธาลัส-ซีเมียที่ได้รับการเติมเลือดและยาขับเหล็ก

รูปแบบและวิธีการ: การศึกษาภาคตัดขวางแบบวิเคราะห์ (Cross-sectional analytical study) ในผู้ป่วยเด็กที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพิงค์ โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลัง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2564 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2565 เกณฑ์คัดเข้า คือ ผู้ป่วยวินิจฉัยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย (ICD10: D56.1) อายุไม่เกิน 15 ปี ที่ได้รับการเติมเลือด ได้รับยาขับเหล็ก และได้รับการตรวจระดับ ferritin ในเลือด และตรวจการได้ยิน (audiometry) ประจำปี

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 96 ราย มีการสูญเสียการได้ยินจำนวน 24 ราย (25.0% ,95%CI:16.72-34.88) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการสูญเสียการได้ยิน ได้แก่ ธาลัสซีเมีย ชนิด Beta thalassemia/ Hemoglobin E มีแนวโน้มสูญเสียการได้ยินมากกว่าเมื่อเทียบกับ ธาลัสซีเมีย ชนิด Beta thalassemia major (AOR 4.57, 95% CI 0.97-21.60, p=0.055) และ การได้รับ ยา deferasirox พบภาวะสูญเสียการได้ยินสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการได้รับยา deferiprone (AOR 3.38, 95% CI 1.02-11.18, p=0.046) ความแม่นยำของแบบทำนายปัจจัย (Receiver Operating Characteristic Curve) มีค่าเท่ากับร้อยละ 69.21% (95%CI:59.53-78.90) ซึ่งถือว่าอยู่ในระดับที่ยอมรับได้

สรุปผล: ผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมีย ที่ได้รับการเติมเลือดและได้รับยาขับเหล็กมีความชุกในการสูญเสียการได้ยินถึง 1 ใน 4 และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ ได้แก่ ธาลัสซีเมีย ชนิด Beta thalassemia/ Hemoglobin E และการได้รับยา deferasirox ซึ่งควรวางแผนติดตามและเพิ่มความถี่ในการคัดกรองการได้ยินในผู้ป่วยเด็กที่มีปัจจัยดังกล่าว

คำสำคัญ: การสูญเสียการได้ยิน, ยาขับเหล็ก, deferasirox, deferiprone, ผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมีย, การตรวจการได้ยิน

ส่งบทความ: 24 ม.ค. 2567, แก้ไขบทความ: 24 มิ.ย. 2567, ตีพิมพ์บทความ: 3 ก.ค. 2567

ติดต่อบทความ
ไชยวัฒน์ ส่งเสริมปัญญากุล, พ.บ., โสต ศอ นาสิกวิทยา โรงพยาบาลนครพิงค์
E-mail: firnandest@gmail.com

Original Article

Prevalence and factors associated with hearing loss in pediatric beta-thalassemia patients receiving blood transfusion and iron-chelation therapy

Chaiwat Songsermpanyakul, M.D.
Nakornping Hospital

ABSTRACT

Introduction: Thalassemia is one of the most common inherited blood disorders worldwide. Hearing loss is more frequently observed in pediatric thalassemia patients receiving blood transfusions and iron chelation therapy compared to normal children. Studies on risk factors for hearing loss have not yet reached definitive conclusions. Identifying the factors associated with hearing loss in this patient group will help guide the development of appropriate treatment plans for pediatric beta-thalassemia patients undergoing iron chelation therapy in the future.

Objectives: To investigate the prevalence and factors associated with hearing loss in pediatric thalassemia patients who receiving blood transfusions and iron-chelation therapy.

Methods: This research was a retrospective cross-sectional analytical study conducted on patients receiving treatment at Nakornping hospital. Data were collected from medical records between January 1, 2021 and December 31, 2022. Inclusion criteria included patients diagnosed with beta-thalassemia (ICD10: D56.1) under 15 years of age, receiving iron-chelation therapy, and undergoing annual examinations, including blood ferritin levels and audiometry.

Results: Of the 96 patients, 24 experienced hearing loss. Patients with Beta thalassemia/ Hemoglobin E exhibited a trend towards increased hearing loss compared to those with Beta thalassemia Major ([AOR 4.57, 95% CI 0.97-21.60, p=0.055). Additionally, deferasirox use was associated with a higher risk of hearing loss compared to deferiprone (AOR 3.38, 95% CI 1.02-11.18, p=0.046). However, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis revealed a modest accuracy of 69.21% (95% CI: 59.53-78.90), indicating poor predictive performance. Consequently, despite statistically significant findings, the current predictive model may not be sufficiently robust for clinical implementation.

Conclusion: This study suggests potential recommendations for monitoring hearing impairments in children receiving deferasirox, particularly those with Beta thalassemia/Hemoglobin E who require regular blood transfusions. However, the study was limited by its small sample size and lack of longitudinal data. Future studies with larger sample sizes and longitudinal data are necessary to confirm the findings of this study

Keywords: hearing loss, iron-chelation therapy, deferasirox, deferiprone, beta-thalassemia, audiometry

Submitted: 2024 Jan 24, Revised: 2024 Jun 24, Published: 2024 Jul 3

Contact
Chaiwat Songsermpanyakul, M.D., Nakornping Hospital
E-mail: firnandest@gmail.com

บทนำ

ธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดชนิดหนึ่งทั่วโลก โดยเฉพาะในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ตะวันออกกลาง และเมดิเตอร์เรเนียน องค์การอนามัยโลก (WHO) ระบุว่าประมาณร้อยละ 1.5 ของประชากรโลก (80-90 ล้านคน) เป็นพาหะของยีนเบต้าธาลัส-ซีเมีย และทุกปีจะมีเด็กที่มีอาการของโรคเกิดใหม่ประมาณ 60,000 ราย ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในประเทศกำลังพัฒนา ในประเทศไทย มีประชากรที่เป็นพาหะมากถึงร้อยละ 30-40 หรือประมาณ 18-24 ล้านคน[1] การรักษาโรคธาลัสซีเมียในปัจจุบันมีหลายวิธี ได้แก่ การให้เลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินให้เพียงพอ ควบคู่กับการให้ยาขับธาตุเหล็กเพื่อป้องกันภาวะธาตุเหล็กเกิน ยาขับเหล็กที่ใช้กันมากที่สุดมี 3 ชนิด คือ deferoxamine (DFO), deferiprone (DFP) และ deferasirox (DFX) นอกจากนี้ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation หรือ HSCT) ยังเป็นวิธีการรักษาที่สามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้[2]

อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยยาเหล่านี้อาจมีผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ยาขับธาตุเหล็กสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ เช่น ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ[3]โดยเฉพาะอย่างยิ่ง deferoxamine มีรายงานว่าพบความสัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อระบบประสาท รวมถึงการสูญเสียการได้ยินและความบกพร่องทางสายตา[4] มีหลายการศึกษาที่รายงานการสูญเสียการได้ยินชนิด sensorineural ในผู้ป่วยธาลัส-ซีเมีย โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Deferoxamine[5-6] สำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดนั้น แม้จะเป็นวิธีการรักษาที่สามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้ แต่ก็มีข้อจำกัดในแง่ของการหาผู้บริจาคที่เหมาะสมและความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อน เช่น โรคปลูกถ่ายรุกราน (graft-versus-host disease)[7] ในปัจจุบันนักวิจัยกำลังพยายามศึกษาวิธีการรักษาในอนาคตด้วยการบำบัดยีนและวิธีการแก้ไขยีนเพื่อแก้ไขความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของโรคนี้[8] ในประเด็นของการสูญเสียการได้ยินนั้นหลายการศึกษาจึงต้องการทราบถึงปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมีย อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาที่ผ่านมายังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยมีความขัดแย้งกันในประเด็นต่าง ๆ เช่น ผลของภาวะเหล็กเกิน ภาวะเลือดจาง เพศ และชนิดของยาขับเหล็กที่ใช้[9-14] ในประเด็นของภาวะเหล็กเกิน มีการศึกษาบางการศึกษาพบว่าระดับเหล็กในเลือดที่สูงมีความสัมพันธ์กับการสูญเสียการได้ยินที่ความถี่สูง[10] แต่ก็มีการศึกษาอื่นที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว[11] สำหรับประเด็นของภาวะเลือดจาง มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าระดับฮีโมโกลบินที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับการสูญเสียการได้ยิน[12] แต่บางการศึกษาก็ไม่พบความสัมพันธ์นี้[13] นอกจากนี้ยังมีข้อขัดแย้งกันในประเด็นของความแตกต่างทางเพศและชนิดของยาขับเหล็กที่ใช้[12-14]

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาขับเหล็กกับการสูญเสียการได้ยิน มีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ของการสูญเสียการได้ยินแบบ Sensorineural (SNHL) กับการใช้ยา deferoxamine ในขนาดสูงกว่าที่แนะนำ (มากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)[15-16] อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับ SNHL ในกรณีที่ใช้ deferasirox หรือ deferiprone ยังมีอยู่อย่างจำกัด[17] ทำให้ยังไม่สามารถสรุปผลได้อย่างชัดเจน แม้กระทั่งมีการรายงานการเกิด SNHL ในผู้ป่วยโรคธาลัส-ซีเมียที่ไม่ได้รับการถ่ายเลือดหรือยาขับเหล็ก[18] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเพื่อหากลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย แต่ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน โดยมีการศึกษาการตรวจวัดการไหลเวียนเลือดในสมองของผู้ป่วยและพบว่ามีการไหลเวียนน้อย

กว่าในบริเวณสมองส่วนควบคุมการได้ยิน (auditory cortex hypoperfusion) แต่ก็ไม่พบความสัมพันธ์กับการสูญเสียการได้ยินโดยตรง[18] ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงต้องการศึกษาถึงความชุกและปัจจัยที่มีผลต่อการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดและยาขับเหล็ก ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ ซึ่งยังไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์เพื่อนำไปสู่การวางแผนการดูแลรักษาและระบุผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับการเติมเลือดและรับยาขับเหล็ก

วิธีดำเนินการวิจัย

ศึกษาภาคตัดขวางแบบวิเคราะห์ (Cross-sectional analytical study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน การศึกษานี้ได้ผ่านเกณฑ์พิจารณารับรอง และอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลนครพิงค์ รับรองวันที่ 23 พฤษภาคม 2566 เลขที่รับรอง 053/66

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยเด็กโรคเบต้าธาลัสซีเมียที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพิงค์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2564 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2565

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย (ICD10: D56.1)
2. อายุไม่เกิน 15 ปี
3. ได้รับยาขับเหล็ก
4. ได้รับการตรวจ ระดับ ferritin ในเลือด และตรวจการได้ยิน (audiometry) ประจำปี

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหูมาแต่กำเนิด
2. มีประวัติการเจ็บป่วยที่อาจทำให้เกิดการสูญเสียการได้ยิน เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ การได้รับยาที่เป็นพิษต่อประสาทการได้ยิน (ototoxic) เช่น gentamicin การได้รับยา ototoxic มาก่อนหน้า
3. มีประวัติการผ่าตัด การบาดเจ็บที่ศีรษะ การบาดเจ็บที่หู หรือสงสัยว่าการสูญเสียการได้ยินอาจเกิดจากเสียงดังมากเกินไป
4. เคยได้รับยาขับเหล็กชนิดฉีด deferoxamine มาก่อน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลจากหน้าสรุปของคลินิกธาลัสซีเมียในการมาตรวจครั้งแรกของปีที่เก็บข้อมูล โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุผู้ป่วย อายุที่เริ่มได้รับยาขับเหล็ก น้ำหนัก ระดับเฟอร์ริตินในเลือด ชนิดและขนาดยาขับเหล็กที่ใช้ ผลการตรวจการได้ยินเก็บรวบรวมจากแฟ้มผู้ป่วยนอกแผนกหู คอ จมูก โดยใช้ผลการตรวจการได้ยินครั้งแรกในปีที่เก็บข้อมูล

เครื่องมือและการวัด

ตรวจการได้ยินดำเนินการด้วยเครื่อง Audiometry ยี่ห้อ Grason-Stadler รุ่น Auiostar pro โดยนักตรวจการได้ยิน 1 ท่าน ทำการตรวจ Pure tone audiometry ตามแนวปฏิบัติการตรวจการได้ยินโดยเริ่มจากการตรวจแบบ Air conduction (AC): ครอบหูฟังแบบ supra-aural ทั้งสองข้าง แล้วส่งสัญญาณเสียงความถี่ต่างๆ ได้แก่ 250, 500, 1000, 2000, 4000 และ 8000 Hz ที่ระดับความดังค่อยๆเพิ่มขึ้นจนกระทั่งผู้ถูกตรวจแสดงการตอบสนอง เช่น กดปุ่มหรือยกมือ บันทึกระดับความดังต่ำสุดที่ได้ยินเป็นค่าการได้ยินในหน่วยเดซิเบล (dB HL) ที่แต่ละความถี่ ต่อมาตรวจแบบ Bone conduction (BC): วางตัวนำสัญญาณความสั่นสะเทือน (bone vibrator) บริเวณกระดูกกกหูด้านหลังใบหู ทำการตรวจที่ความถี่เดียวกัน โดยค่า BC จะบอกระดับการได้ยินของหูชั้นใน ข้ามผ่านการนำเสียงผ่านหูชั้นนอกและกลาง ดังนั้นหากมีความผิดปกติของการนำเสียงที่หูชั้นนอกหรือชั้นกลาง ก็จะทำให้มีความแตกต่างระหว่างค่า AC และ BC ได้ การตรวจที่ความถี่ต่างๆ ครอบคลุมช่วงความถี่การได้ยินปกติของมนุษย์ ซึ่งอยู่ในช่วง

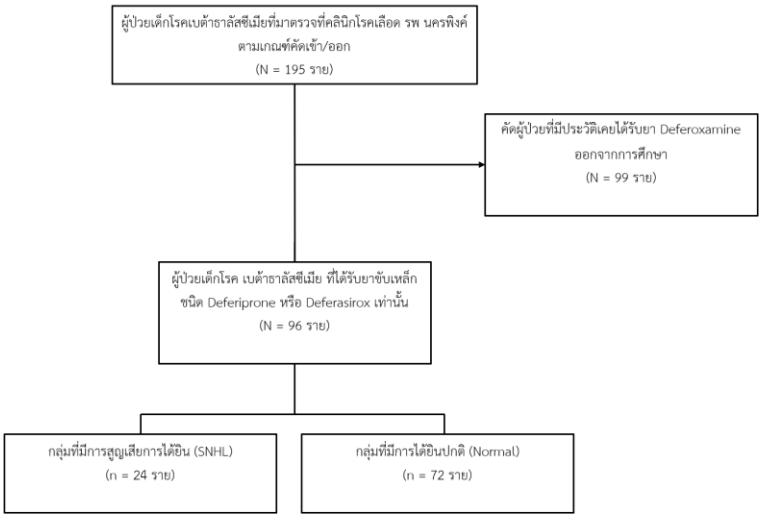
ประมาณ 20-20,000 Hz โดยความถี่สูงจะสัมพันธ์กับการได้ยินเสียงแหลมหรือเสียงสูง ในขณะที่ความถี่ต่ำสัมพันธ์กับการได้ยินเสียงทุ้มหรือเสียงต่ำ ค่าระดับการได้ยินที่ผิดปกติแม้เพียงเล็กน้อย สามารถสะท้อนถึงความผิดปกติของหูชั้นในหรือประสาทการได้ยินได้ การแปลผลจะกำหนดให้ภาวะสูญเสียการได้ยิน หมายถึงระดับการได้ยินที่ตรวจวัดด้วย pure tone ทั้งจากการทดสอบแบบ AC และ/หรือ BC มีค่ามากกว่า 20 dB ที่ความถี่อย่างน้อย 2 ความถี่ติดกัน หากค่า BC น้อยกว่าหรือเท่ากับค่า AC จะแปลผลเป็นการสูญเสียการได้ยินชนิด sensorineural ซึ่งบ่งถึงความผิดปกติที่หูชั้นในหรือเส้นประสาทการได้ยิน ในทางตรงกันข้าม หากค่า BC มากกว่าค่า AC จะแปลผลเป็นการสูญเสียการได้ยินชนิด conductive (เกิดจากความผิดปกติที่หูชั้นนอกหรือชั้นกลาง) หรือ mixed (มีทั้ง conductive และ sensorineural ร่วมกัน)

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะประชากร ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้สถิติ independent t-test หรือ rank sum test สำหรับข้อมูล continuous data และใช้สถิติ Fisher's exact test สำหรับข้อมูล categorical data วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยกับความผิดปกติของการได้ยินด้วยสถิติ Logistic regression โดยวิเคราะห์แบบสองขั้นตอน (two-stage analysis) ขั้นตอนแรกวิเคราะห์แบบตัวแปรเดี่ยว(univariable logistic regression) คัดเลือกปัจจัยที่ให้ p-value<0.20 เพื่อไปวิเคราะห์ในขั้นตอนที่สองด้วย multivariable logistic regression โดยใช้วิธี backward elimination ในการคัดเลือกแบบจำลองสุดท้าย (final model) และนำเสนอด้วย odds ratio, 95% confidence interval (CI) วิเคราะห์ความแม่นยำของแบบจำลองในการทำนายปัจจัยเสี่ยงต่อการสูญเสียการได้ยินโดยใช้ Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05

ผลการศึกษา

ประชากรในการศึกษานี้ประกอบด้วยผู้ป่วยเด็กโรคเบต้าธาลัสซีเมียจำนวน 195 ราย ซึ่งได้รับการเติมเลือดและรับยาขับเหล็ก โดยมีผลตรวจระดับเฟอร์ริตินในเลือดและผลตรวจการได้ยินในปีที่มีการเก็บข้อมูล คัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา 99 ราย เนื่องจากมีประวัติเคยได้รับยา deferoxamine เหลือตัวอย่างสุดท้ายจำนวน 96 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยเด็กโรคเบต้าธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับเหล็กชนิด deferiprone หรือ deferasirox เท่านั้น ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1



ภาพที่ 1 Study flow

จากผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิงและชายเท่ากัน (ร้อยละ 50) อายุเฉลี่ย 10.28±2.75 ปี และความชุกของการสูญเสียการได้ยินแบบ sensorineural hearing loss จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 25, 95%CI:16.72-34.88) ในขณะที่ไม่พบผู้ป่วยที่มี conductive hearing loss เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าปัจจัย เพศ อายุ อายุเริ่มยาขับเหล็ก ระยะเวลาการใช้ยา และน้ำหนักตัว ไม่แตกต่างกัน และพบปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับเฟอร์ริตินที่พบสูงกว่าในกลุ่มที่มีการสูญเสียการได้ยิน (p=0.029) การได้รับยาขับเหล็ก deferiprone พบว่ากลุ่มที่สูญเสียการได้ยินได้รับต่ำกว่ายา deferasirox (p=0.020) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามการสูญเสียการได้ยิน

ลักษณะ	SNHL (n=24)	Normal (n=72)	Crude OR	95% CI	p-value
เพศหญิง	10 (41.67)	38 (52.78)	0.64	0.25-1.64	0.480
อายุ(ปี) mean±SD	10.29±3.02	10.28+2.67	1.00	0.85-1.19	0.983
อายุที่เริ่มยาขับเหล็ก(ปี) mean±SD	5.33±2.18	5.21+2.06	1.03	0.82-1.28	0.800
ระยะเวลาที่ใช้ยาขับเหล็ก(ปี) mean±SD	4.62±1.93	5.16+1.65	0.83	0.64-1.09	0.184
น้ำหนัก(กก.) mean±SD	30.66±11.50	31.51+11.58	0.99	0.95-1.03	0.757
ระดับferritin (ng/mL) median (IQR)	3051 (1765-5108.5)	2697.50 (1733-3685)	1.00	0.99-1.00	0.072
ชนิดของthalassemia					
Beta thalassemia	2 (8.33)	24 (33.33)	1		
Beta thalassemia/ Hemoglobin E	22 (91.67)	48 (66.67)	5.5	1.19-25.35	0.029*
ชนิดของยาขับเหล็ก					
deferasirox	20 (83.33)	40 (55.56)	1		
deferiprone	4 (16.67)	32 (44.44)	0.25	0.08-0.80	0.020*

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามการสูญเสียการได้ยิน (ต่อ)

ลักษณะ	SNHL (n=24)	Normal (n=72)	Crude OR	95% CI	p-value
ขนาดยา mg/kg/day (mean ±SD)					
deferasirox	26.35±7.69	27.45 ±6.01	0.97	0.89-1.05	0.539
deferiprone	87.25± 2.21	74.78±13.65	1.18	0.95-1.46	0.117

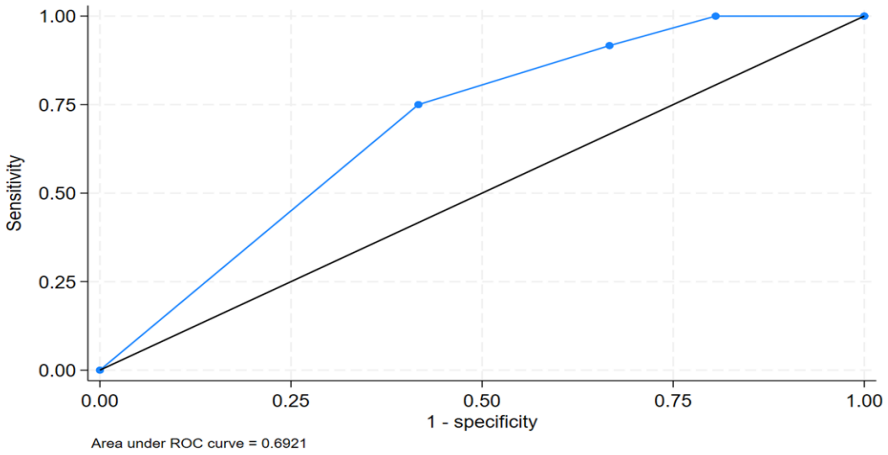
ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการสูญเสียการได้ยินในตัวแบบสุดท้าย พบว่า Beta thalassemia/Hemoglobin E มีแนวโน้มของความสัมพันธ์กับการสูญเสียการได้ยินเป็น 4.57 เท่า (95% CI 0.97-21.60, p=0.055) เมื่อเทียบกับ Beta thalassemia major และปัจจัยที่สองคือ การใช้ยาขับเหล็กชนิด deferasirox มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียการได้ยินสูงกว่าการใช้ยา deferiprone เป็น 3.38 เท่า (95% CI 1.02-11.18, p=0.046) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการสูญเสียการได้ยิน

ปัจจัย	Adjusted OR	95%CI	p-value
Beta thalassemia/Hemoglobin E *	4.57	0.97-21.60	0.055
deferasirox **	3.38	1.02-11.18	0.046

*Beta thalassemia major เป็นกลุ่มอ้างอิง ** ยา deferiprone เป็นกลุ่มอ้างอิง

สำหรับการทดสอบความแม่นยำของแบบจำลองในการทำนายปัจจัยเสี่ยงต่อการสูญเสียการได้ยิน โดยใช้ Receiver Operating Characteristic Curve พบว่ามีค่าความแม่นยำร้อยละ 69.21 (95%CI: 59.53-78.90) ดังแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 พื้นที่ใต้โค้ง ROC ของตัวแบบสุดท้ายของปัจจัยที่สัมพันธ์กับการสูญเสียการได้ยิน

การอภิปรายผล

การศึกษานี้พบความชุกของการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยเด็กโรคเบต้าธาลัสซีเมียที่ได้รับการเติมเลือดและยาขับเหล็ก ร้อยละ 25 และพบปัจจัยเกี่ยวข้อง ได้แก่ ชนิดของโรคเบต้า-ธาลัสซีเมียและชนิดของยาขับเหล็กที่ใช้

ปัจจัยด้านชนิดของโรคธาลัสซีเมีย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรค Beta thalassemia/Hemoglobin E ซึ่งเป็นชนิดรุนแรงที่ต้องได้รับ

การเติมเลือดเป็นประจำ มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงต่อการสูญเสียการได้ยินสูงกว่าผู้ป่วยโรค Beta thalassemia major เป็น 4.57 เท่า ทั้งนี้สัดส่วนผู้ป่วยในการศึกษานี้ที่เป็น Beta thalassemia/Hemoglobin E ร้อยละ 72 การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่เปรียบเทียบความแตกต่างด้านการสูญเสียการได้ยินระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มดังกล่าว เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าของ Tartaglione[17] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียจำนวน 152 ราย แต่ไม่พบความแตกต่างของการสูญเสียการได้ยินระหว่างกลุ่ม transfusion-dependent thalassemia (TDT) และ non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) ที่มีนัยสำคัญ (10/44 vs 36/108, p=0.20) อาจเป็นเพราะมีการจัดกลุ่มผู้ป่วยตามการได้รับเลือดเพียงอย่างเดียว ไม่ได้แยกระหว่างชนิดของโรคธาลัสซีเมียเหมือนในการศึกษานี้ ซึ่งทำให้ไม่เห็นความแตกต่างที่ชัดเจน

ปัจจัยด้านชนิดของยาขับเหล็ก ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับเหล็กชนิด deferasirox มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียการได้ยินสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา deferiprone ถึง 3.38 เท่า โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา deferasirox ร้อยละ 50 มีการสูญเสียการได้ยินในระดับเล็กน้อย (mild sensorineural hearing loss) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ deferiprone พบการสูญเสียการได้ยินในระดับเล็กน้อยเพียงร้อยละ 12.5 เท่านั้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของ Khan[19] และOsma[6] ซึ่งพบความชุกของการสูญเสียการได้ยินในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา deferasirox ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน คือร้อยละ 50, 45.5 และ 39 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยา deferasirox กับการสูญเสียการได้ยินเช่นกัน เช่น การศึกษาของ Derin[20] ที่พบผู้ป่วยที่มีภาวะ ototoxicity 15 รายจากทั้งหมด 55 ราย โดยทั้งหมดเป็นผู้ที่ได้รับยา deferoxamine ส่วนผู้ที่ได้รับ deferasirox หรือ deferiprone ไม่พบภาวะนี้เลย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Archwin[9] ที่พบผู้ป่วยที่มี ototoxicity ร่วมกับการใช้ยาขับเหล็ก 4 รายจากทั้งหมด 100 ราย โดยเป็นผู้ที่ได้รับ deferoxamine 3 ราย และ deferiprone 1 ราย แต่ไม่พบในผู้ที่ได้รับ deferasirox ความขัดแย้งของผลการศึกษาเหล่านี้ อาจเกิดจากความแตกต่างของลักษณะประชากรในแต่ละการศึกษา ขนาดยาและระยะเวลาการใช้ยา รวมถึงความไวของวิธีการตรวจประเมินการได้ยินที่แตกต่างกันได้ นอกจากนี้ กลไกการเกิดพิษต่อหูชั้นในของยาขับเหล็กแต่ละชนิดก็ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างสมบูรณ์[17] ซึ่งอาจมีปัจจัยอื่น ๆ เข้ามาเกี่ยวข้องได้อีก จึงจำเป็นต้องศึกษาในรายละเอียดต่อไป

ข้อสังเกตในการศึกษานี้ คือ เมื่อทดสอบความแม่นยำของแบบจำลองในการทำนายปัจจัยเสี่ยงต่อการสูญเสียการได้ยิน พบพื้นที่ใต้โค้ง ROCร้อยละ 69.21 ซึ่งถือว่าอยู่ในระดับที่ยอมรับได้จากปัจจัยที่พบความสัมพันธ์เพียงสองปัจจัย ทั้งนี้เนื่องจากกำลังในการทดสอบ (Power) ของการศึกษานี้อาจจะไม่เพียงพอเพราะมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการได้ยินเพียง 24 ราย ดังนั้นอาจจะไม่สามารถพบความสัมพันธ์ของหลาย ๆ ปัจจัยได้ หากต้องการเพิ่มความแม่นยำของแบบจำลองจึงควรทำการศึกษาในขนาดตัวอย่างที่มากขึ้น จากประเด็นนี้บ่งบอกให้เห็นถึงความซับซ้อนของปัจจัยที่มีผลต่อการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งอาจมีตัวแปรสำคัญอื่น ๆ ที่ยังไม่ได้นำมาพิจารณาในตัวแบบจำลอง อย่างไรก็ดี ผลการศึกษานี้สามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญเกี่ยวกับปัจจัยที่อาจมีผลต่อการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียและใช้เป็นแนวทางเบื้องต้นสำหรับการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง และการวางแผนเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนนี้ในเวชปฏิบัติได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ Beta thalassemia/Hemoglobin E และ การได้รับ deferasirox ควรจะได้รับวางแผนติดตามและเพิ่มความถี่ในการคัดกรองการได้ยินในผู้ป่วยเด็กที่มีปัจจัยดังกล่าว

จุดเด่น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่มุ่งเน้นศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาขับเหล็ก deferiprone และ deferasirox กับการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยเด็กโรคเบต้าธาลัสซีเมีย ซึ่งเป็นประเด็นที่มีความสำคัญและยังมีข้อมูลจำกัดในปัจจุบัน โดยการเก็บข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับการดูแลรักษาในโรงพยาบาลศูนย์ระดับตติยภูมิ ซึ่งมีแพทย์เฉพาะทางที่มีความเชี่ยวชาญและมีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วย รวมถึงมีเครื่องมือที่มีความน่าเชื่อถือ และโรงพยาบาลศูนย์ระดับตติยภูมินั้นสามารถสะท้อนสถานการณ์ปัญหาในสถานพยาบาลจริง มีการกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยการสูญเสียการได้ยินที่ชัดเจน ใช้วิธีการตรวจการได้ยินที่เป็นมาตรฐานสากล โดยบุคลากรที่ผ่านการฝึกอบรมและมีประสบการณ์ ทำให้ผลการตรวจมีความน่าเชื่อถือ

ข้อจำกัด

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ซึ่งต้องอาศัยข้อมูลที่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียน อาจมีข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วนหรือคลาดเคลื่อน รวมถึงมีโอกาสเกิดอคติในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างได้ และเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง ณ จุดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) จึงไม่สามารถประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดการสูญเสียการได้ยินได้อย่างชัดเจน เนื่องจากไม่มีการติดตามผลในระยะยาว กลุ่มตัวอย่างมาจากสถานพยาบาลแห่งเดียว และมีจำนวนไม่มาก อาจมีข้อจำกัดในการเป็นตัวแทนของประชากรผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียทั้งหมด

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษาครั้งนี้พบความชุกของการสูญเสียการได้ยินถึง 1 ใน 4 ของผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียที่ได้รับการเติมเลือดและการได้รับยาขับเหล็ก ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการสูญเสียการได้ยินในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียในเด็กได้แก่การได้รับยา deferasirox และ ธาลัสซีเมียชนิด Beta thalassemia/Hemoglobin E ที่ต้องได้รับเลือดเป็นประจำ

ควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) ที่มีการติดตามผู้ป่วยในระยะยาว เพื่อยืนยันความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างการใช้ยาขับเหล็กและการสูญเสียการได้ยิน รวมถึงเพื่อติดตามผลของระยะเวลาในการได้รับยาที่มีผลต่อความเสี่ยงดังกล่าว และควรเพิ่มขนาดของกลุ่มตัวอย่างให้มากขึ้น โดยอาจเก็บข้อมูลแบบพหุสถาบัน (multicenter study) เพื่อเพิ่มอำนาจของการทดสอบทางสถิติและสามารถในการนำผลการศึกษาไปใช้อ้างอิงในวงกว้าง ทั้งนี้อาจส่งผลให้ได้แบบจำลองที่มีความแม่นยำสูงขึ้น มีความน่าเชื่อถือมากขึ้นสำหรับการนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติต่อไป รวมถึงอาจมีการศึกษาในรูปแบบของ intervention เพื่อประเมินประสิทธิผลของมาตรการป้องกันการสูญเสียการได้ยินในกลุ่มเสี่ยง เช่น การลดขนาดยาขับเหล็ก การเพิ่มความถี่ในการตรวจติดตามการได้ยิน หรือการให้ยาต้านอนุมูลอิสระร่วมด้วย เป็นต้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะแพทย์ พยาบาล และบุคลากรจากคลินิกโรคเลือดและโรคธาลัสซีเมีย กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ ในการเก็บรวบรวมข้อมูลอันเป็นประโยชน์ต่อการศึกษา ขอขอบคุณฝ่ายพัฒนาระบบคุณภาพและวิจัย โรงพยาบาลนครพิงค์ สำหรับคำแนะนำและคำปรึกษาในการจัดทำงานวิจัยฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull World Health Organ. 2001;79(8):704-12.
2. Capellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2014.
3. Kontoghiorghes GJ, Kolnagou A, Peng CT, Shah SV, Aessopos A. Safety issues of iron chelation therapy in patients with normal range iron stores including thalassaemia, neurodegenerative, renal and infectious diseases. Expert Opin Drug Saf. 2010;9(2):201-6. doi: 10.1517/14740330903535845.
4. Levine JE, Cohen A, MacQueen M, Martin M, Giardina PJ. Sensorimotor neurotoxicity associated with high-dose deferoxamine treatment. J Pediatr Hematol Oncol. 1997;19(2):139-41. doi: 10.1097/00043426-199703000-00008.
5. Ambrosetti U, Dondè E, Piatti G, Cappellini MD. Audiological Evaluation in Adult Beta-Thalassemia Major Patients under Regular Chelation Treatment. Pharmacol Res. 2000;42(5):485-7. doi: 10.1006/phrs.2000.0722.
6. Osma U, Kurtoglu E, Eyigor H, Yilmaz MD, Aygener N. Sensorineural hearing loss in β-thalassemia patients treated with iron chelation. Ear Nose Throat J. 2015;94(12):481-5. doi:10.1177/014556131509401206
7. Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: current practice and emerging trends. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:273-9. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.273.
8. Mansilla-Soto J, Rivière I, Sadelain M. Genetic strategies for the treatment of sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2011;154(6):715-27. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08773.x.
9. Tanphaichitr A, Kusuwan T, Limviriyakul S, Atipas S, Pooliam J, Sangpraypan T, et al. Incidence of ototoxicity in pediatric patients with transfusion-dependent thalassemia who are less well-chelated by mono- and combined therapy of iron chelating agents. Hemoglobin. 2014;38(5):345-50. doi: 10.3109/03630269.2014.940462.
10. De Virgiliis S, Argiolu F, Sanna G, Cornacchia G, Cossu P, Cao A, et al. Auditory involvement in thalassemia major. Acta Haematol. 1979;61(4):209-15. doi: 10.1159/000207658.
11. Kong MH, Goh BS, Hamidah A, Zarina AL. The prevalence of sensorineural hearing loss in β-thalassaemia patients treated with desferrioxamine. Med J Malaysia. 2014;69(1):9-12.
12. Budak B, Muluk NB, Gumruk F, Budak G. Pure tone and high frequency audiometries in beta thalassemia major. KBB ve BBC Dergisi. 2008;16(1):10-5.

13. Chao YH, Wu KH, Lin CY, Tsai MH, Peng CT, Wu HP, et al. Audiologic and vestibular assessment in patients with β-thalassemia major receiving long-term transfusion therapy. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(12):1963-6. doi: 10.1002/pbc.24699.
14. Sonbolestan M, Mokhtarinezhad F, Omrani M. An evaluation of sensorineural hearing loss in thalassaemic patients treated with desferrioxamine and its risk factors. Journal of Research in Medical Sciences. 2005;10(4):210-6.
15. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. Br J Haematol. 1989;73(3):403-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.1989.tb07761.x.
16. Bentur Y, Koren G, Tesoro A, Carley H, Olivieri N, Freedman MH. Comparison of deferoxamine pharmacokinetics between asymptomatic thalassemic children and those exhibiting severe neurotoxicity. Clin Pharmacol Ther. 1990;47(4):478-82. doi: 10.1038/clpt.1990.60.
17. Tartaglione I, Carfora R, Brotto D, Barillari MR, Costa G, Perrotta S, et al. Hearing Loss in Beta-Thalassemia: Systematic Review. J Clin Med. 2021;11(1):102. doi: 10.3390/jcm11010102.
18. Manara R, Ponticorvo S, Perrotta S, Barillari MR, Costa G, Brotto D, et al. Auditory cortex hypoperfusion: a metabolic hallmark in Beta Thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):349. doi: 10.1186/s13023-021-01969-0.
19. Khan MA, Khan MA, Seedat AM, Khan M, Khuwaja SF, Kumar R, et al. Sensorineural Hearing Loss and Its Relationship with Duration of Chelation Among Major β-Thalassemia Patients. Cureus. 2019;11(8):e5465. doi: 10.7759/cureus.5465.
20. Derin S, Azık FM, Topal Y, Topal H, Karakuş V, Çetinkaya PU, et al. The incidence of ototoxicity in patients using iron chelators. J Int Adv Otol. 2017;13(1):136-9. doi: 10.5152/iao.2016.1852.