

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด

Endocrine complications in children with transfusion dependent thalassemia

สุชมาล สิริพันธ์นะ, พ.บ.*

Sukumarn Siripunthana, M.D.*

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ อำเภอเมือง จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of pediatric Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

Corresponding author. Email Address: sukumarn_s@hotmail.com

Received: 8 July 2020. Revised: 13 July 2020. Accepted: 6 August 2020

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางที่พบได้บ่อย ปัจจุบันการรักษามีความเจริญก้าวหน้ามากขึ้น การรักษาโดยการให้เลือดสม่ำเสมอ และการให้ยาขับเหล็กรักษาภาวะเหล็กเกิน ทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น แต่พบว่าในระยะยาวผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะแทรกซ้อนทั้งจากตัวโรคธาลัสซีเมียและจากการรักษาที่ได้รับเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน โดยภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อเป็นภาวะที่พบได้บ่อย

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อที่พบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด (Transfusion dependent thalassemia : TDT) และเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษา Retrospective Cohort study ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย อายุตั้งแต่ 1-15 ปี บริบูรณ์ ที่ได้รับการรักษาโดยได้รับเลือดสม่ำเสมอ ที่โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562

ผลการศึกษา : ผู้ป่วย TDT ที่เข้ารับการศึกษามีจำนวน 46 คน อายุระหว่าง 1.8 – 14.8 ปี ภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อที่พบคือ ภาวะตัวเตี้ย ร้อยละ 15.2 และภาวะกระดูกบาง ร้อยละ 39.1 ไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ โรคเบาหวานหรือเมตาบอลิซึมของน้ำตาลผิดปกติ และภาวะเข้าสู่วัยหนุ่มสาวล่าช้า ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มการเกิดภาวะกระดูกบาง ได้แก่ การได้รับยาขับเหล็ก (OR 10.13, 95%CI: 1.11-92.42, p=0.040) อายุ (OR 1.13, 95%CI: 1.18-1.80, p<0.001) และระยะเวลาตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยที่เพิ่มขึ้น (OR 1.28, 95%CI: 1.02-1.59, p=0.029) ไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ทำให้เกิดภาวะตัวเตี้ย

สรุป : ภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด สามารถพบได้ตั้งแต่ช่วงเด็กและวัยรุ่นและพบเพิ่มขึ้นเมื่ออายุเพิ่มขึ้น ดังนั้นการเฝ้าระวัง ตรวจคัดกรองเป็นระยะ จะทำให้สามารถให้การวินิจฉัยและให้การรักษาได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกเพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยในอนาคต

คำสำคัญ : ธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด ภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อ ภาวะตัวเตี้ย ภาวะกระดูกบาง

ABSTRACT

- Background** : Thalassemia is a common inherited disorder that results in anemia. Regular blood transfusion and adequate iron chelation increase life expectancy. However, endocrine complications have been more common and contribute to morbidity in these patients.
- Objective** : To determine the endocrine complications in transfusion dependent thalassemia (TDT) patients and to evaluate the factors affecting these complications
- Methods** : A retrospective cohort study was conducted. TDT patients aged 1 to 15 years, who were followed up at Surin Hospital between 1 January 2018 to 31 December 2019 were reviewed.
- Results** : 46 TDT patients, aged between 1.8 to 14.8 years, were evaluated. The endocrine complications were short stature 15.2% and low bone mineral density (BMD) 39.1%. Hypothyroidism, delayed puberty and diabetes mellitus or impaired fasting glucose were not found. Factors associated with low BMD were iron chelation (OR 10.13, 95% CI: 1.11-92.42, $p=0.040$), age (OR 1.13, 95% CI: 1.18-1.80, $p<0.001$) and duration of disease (OR 1.28, 95% CI: 1.02-1.59, $p=0.029$). There was no significant factor associated with short stature.
- Conclusion** : Endocrine complications in TDT patients can be found during the childhood period and increase with age. Therefore, regular endocrine evaluation is necessary for early diagnosis and proper management of associated complications to improve the quality of life of these patients.
- Keywords** : Transfusion dependent thalassemia, endocrine complications, short stature, low bone mineral density

Med J Srisaket Surin Buriram Hosp 2020;35(2): 431-440

หลักการและเหตุผล

โรคธาลัสซีเมีย (Thalassemia) เป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติในการสังเคราะห์ฮีโมโกลบิน ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางที่พบได้บ่อยในประเทศไทย แบ่งตามความรุนแรงของโรคได้เป็น ธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด (Transfusion dependent thalassemia : TDT) จะมีอาการซีดรุนแรง จำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอทุก 2-6 สัปดาห์ และธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งพาเลือด (Non-transfusion dependent thalassemia : NTDT) ซึ่งอาการไม่รุนแรง ไม่ต้องได้รับเลือดหรืออาจจำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นครั้งคราวเวลาเจ็บป่วย⁽¹⁻⁴⁾

ในปัจจุบันการดูแลรักษาโรคธาลัสซีเมียมีความเจริญก้าวหน้าขึ้นมาก การรักษาโดยการให้เลือดทดแทนอย่างสม่ำเสมอร่วมกับการให้ยาขับเหล็กในกรณีที่มีเหล็กเกิน ทำให้ผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น^(2,5) แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย เมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ในระยะยาว จะพบมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมาได้ เช่น ภาวะติดเชื้อ ความดันโลหิตสูง หัวใจวาย นิ่วในถุงน้ำดี แผลเรื้อรังที่ขา ภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อ เป็นต้น⁽⁶⁻⁸⁾ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย โดยพบได้ตั้งแต่ในช่วงเด็กและวัยรุ่น จากการศึกษาที่ผ่านมาพบภาวะตัวเตี้ย ภาวะเข้าสู่วัยหนุ่มสาวล่าช้า ภาวะกระดูก

บาง ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของน้ำตาลหรือเบาหวาน ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตในระยะยาวได้⁽⁹⁻¹⁴⁾ โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ ได้แก่ ภาวะซีดเรื้อรัง ภาวะเหล็กเกินทำให้มีเหล็กสะสมที่อวัยวะต่างๆ รวมไปถึงต่อมไร้ท่อในร่างกายทำให้ทำงานผิดปกติไป ระยะเวลาที่รักษา อายุที่มากขึ้น ชนิดและความรุนแรงของธาลัสซีเมีย การได้รับยาขับเหล็ก และประวัติการได้รับการผ่าตัดม้าม^(7,11,14-16) การวิจัยครั้งนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อที่พบในผู้ป่วย Transfusion dependent thalassemia (TDT) และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด เพื่อให้สามารถให้การป้องกันให้การวินิจฉัยได้ตั้งแต่แรกและให้การรักษาได้อย่างเหมาะสมมากขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อที่พบในผู้ป่วย TDT และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน

ระเบียบวิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเชิงวิเคราะห์ Retrospective Cohort study

ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคธาลัสซีเมีย ที่เข้ารับการรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลสุรินทร์ และได้รับคำยินยอมจากผู้ปกครองเพื่อเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเป็นธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ที่มีอายุตั้งแต่ 1-15 ปีบริบูรณ์

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเรื้อรังที่นอกเหนือจากโรคธาลัสซีเมีย หรือมีประวัติได้รับการวินิจฉัยว่าเจ็บป่วยด้วยโรคทางระบบต่อมไร้ท่อ

วิธีการศึกษา

เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยซึ่งได้จากการสัมภาษณ์ประวัติผู้ป่วยและจากเวชระเบียน โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานดังนี้ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง อายุที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก ชนิดของโรคธาลัสซีเมีย ประวัติการได้รับเลือด ความถี่ของการได้รับเลือด ระยะเวลาของการรักษาตั้งแต่แรกจนถึงปัจจุบัน ประวัติการผ่าตัดม้าม ระดับ ferritin เหล็กในเลือด ประวัติยาขับเหล็กที่ได้รับ ระดับความเข้มข้นของเลือดเฉลี่ยในช่วงที่ผ่านมา และตรวจร่างกายประเมินลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางเพศ ทุติยภูมิ โดยอ้างอิงจาก Tanner's classification⁽¹⁷⁾ และประเมิน testicular volume โดย Prader's orchidometer⁽¹⁸⁾ การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ และทางรังสีวิทยาเพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อ จะทำการตรวจตามข้อบ่งชี้ตามอายุ^(1,10) โดยมีการเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร (fasting blood sugar: FBS) ตรวจวัดการทำงานของต่อมไทรอยด์ (free T4, TSH) และตรวจความหนาแน่นของกระดูก (Bone mineral density: BMD) โดยวิธี dual energy X-ray absorptiometry (DXA) สำหรับการตรวจเพิ่มเติมทางฮอร์โมนอื่นๆ จะทำเมื่อมีข้อบ่งชี้ งานวิจัยนี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์ โรงพยาบาลสุรินทร์

คำนิยามของภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อ^(1,10)

1. ภาวะตัวเตี้ย (Short stature) เมื่อส่วนสูงน้อยกว่า -2 ของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation score, SDS) โดยใช้ข้อมูลจากเกณฑ์อ้างอิง น้ำหนัก ส่วนสูง และเครื่องชี้วัดภาวะโภชนาการของประชาชนไทย อายุ 1 วัน-19 ปี โดยกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2542⁽¹⁹⁾
2. ภาวะเข้าสู่วัยหนุ่มสาวล่าช้า (Delayed puberty) เมื่อเด็กผู้หญิงที่อายุ 13 ปี แต่ยังไม่มามีเต้านม และเด็กผู้ชายที่ อายุ 14 ปี แต่มีขนาดอัณฑะน้อยกว่า 4 มล.
3. ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (Hypothyroidism) เมื่อระดับ TSH มากกว่าขอบบนของค่าปกติ และระดับ free T4 น้อยกว่าค่าปกติ

4. เบาหวานและ Impaired glucose tolerance

4.1 เบาหวาน เมื่อระดับ FBS มากกว่าหรือเท่ากับ 126 mg/dL หรือที่ 2 ชั่วโมงภายหลังการตรวจ Oral glucose tolerance test (OGTT) แล้วระดับ BS มากกว่าหรือเท่ากับ 200 mg/dL

4.2 Impaired fasting glucose เมื่อ FBS มีค่า 100-125 mg/dL

4.3 Impaired glucose tolerance เมื่อ BS ที่ 2 ชั่วโมงภายหลังการตรวจ OGTT มีค่าระหว่าง 140-199 mg/dL

5. กระดูกบาง (Osteopenia) และกระดูกพรุน (Osteoporosis)

5.1 Low bone mass เมื่อ BMD ที่เทียบกับเด็กปกติอายุและเพศเดียวกัน (BMD Z-score) ต่ำกว่า -2 SD

5.2 Osteoporosis เมื่อมี low bone mass ร่วมกับมีกระดูกหัก

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้โปรแกรม STATA ข้อมูลเชิงปริมาณ นำเสนอโดยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean±SD) ข้อมูลเชิงคุณภาพ นำเสนอโดยค่าร้อยละ วิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Independent t-test วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โดยใช้ univariate multinomial logistic regression นำเสนอโดยค่า odds ratios กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่น้อยกว่า 0.05 (p-value<0.05) และระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% CI)

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือดที่เข้ารับการรักษา มีจำนวน 46 คน อายุระหว่าง 1.8-14.8 ปี เป็นเพศหญิง ร้อยละ 58.7 ชนิดธาลัสซีเมียที่พบมากที่สุดคือ β -Thalassemia/Hb E ร้อยละ 65.2 มีผู้ป่วยได้รับยาขับเหล็กเพื่อรักษาภาวะเหล็กเกิน ร้อยละ 54.4 โดยส่วนใหญ่ได้รับยา deferiprone มีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่ได้รับยา deferasirox เนื่องจากมีผลข้างเคียงจากการใช้ยา deferiprone (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Baseline characteristics of children with transfusion dependent thalassemia

Characteristics	TDT(N=46)
Gender	
Female, n (%)	27(58.7%)
Mean age $\pm$ SD (years)	9.8 $\pm$ 3.5
Mean age $\pm$ SD at diagnosis (years)	2.7 $\pm$ 2.2
Hemoglobin typing, n (%)	
β -Thalassemia/Hb E	30(65.2%)
EABart's disease	6(13.0%)
Hemoglobin H	5(10.9%)
Hemoglobin H with Hb CS	3(6.5%)
EABart's disease with Hb CS	2(4.4%)

ตารางที่ 1 Baseline characteristics of children with transfusion dependent thalassemia (ต่อ)

Characteristics	TDT(N=46)
Mean duration $\pm$ SD of disease (years)	6.5 $\pm$ 3.9
Height SDS	-0.9 $\pm$ 0.9
Weight SDS	-0.9 $\pm$ 1.0
Mean pretransfusion Hb $\pm$ SD (g/dL)	7.3 $\pm$ 0.7
Mean pretransfusion Hct $\pm$ SD (%)	24.4 $\pm$ 2.6
Mean interval $\pm$ SD of blood transfusion (weeks)	4.4 $\pm$ 1.2
Mean serum ferritin $\pm$ SD during study (ng/mL)	1,044.9 $\pm$ 599.1
Splenectomy, n (%)	8(17.4%)
Iron chelation, n (%)	25(54.4%)
Mean age $\pm$ SD at onset of chelation therapy (years)	7.4 $\pm$ 2.4
Mean ferritin $\pm$ SD before chelation (ng/mL)	1,597.3 $\pm$ 553.6

ภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อที่พบในผู้ป่วยคือ เฉลี่ย -3.1 $\pm$ 0.8 ไม่พบผู้ป่วยมีภาวะพร่องฮอร์โมน
ภาวะตัวเตี้ย ร้อยละ 15.2 Height SDS เฉลี่ย -2.4 $\pm$ 0.3 ไทรอยด์ โรคเบาหวานหรือเมตาบอลิซึมของน้ำตาล
ภาวะกระดูกบาง ร้อยละ 39.1 BMD Z-score ผิดปกติ และภาวะเข้าสู่วัยหนุ่มสาวล่าช้า (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 Endocrine complications in transfusion dependent thalassemia

Endocrine complications	n(%)
Short stature	7/46(15.2%)
Low bone mineral density	9/23(39.1%)
Hypothyroidism	0
Impaired fasting glucose/Diabetes mellitus	0
Delayed puberty	0

เมื่อศึกษาปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อ พบว่า ในผู้ป่วยที่มีภาวะตัวเตี้ย มีระดับ hematocrit เฉลี่ยก่อนได้รับเลือด 22.0 $\pm$ 3.1% ซึ่งต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตัวเตี้ยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.005) ในผู้ป่วยที่มีภาวะตัวเตี้ยและภาวะกระดูกบาง มีน้ำหนักตัวต่ำกว่ากลุ่มที่ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.008 และ 0.001 ตามลำดับ) นอกจากนั้นไม่พบปัจจัยอื่นๆ ที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะตัวเตี้ยและภาวะกระดูกบาง (ตารางที่ 3 และ 4)

จากการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนด้วย univariate multinomial logistic regression ในผู้ป่วยที่มีภาวะตัวเตี้ย พบว่า ระดับ hemoglobin เฉลี่ย <7 g/dL ระดับ hematocrit เฉลี่ย <25% ระดับ serum ferritin เฉลี่ย >1,000ng/mL และการได้รับยาขับเหล็ก เพิ่มโอกาสเกิดภาวะตัวเตี้ยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5) ในผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกบาง พบว่า การที่ได้รับยาขับเหล็ก เพิ่มโอกาสเกิดภาวะกระดูกบาง 10.13 เท่า (95%CI :1.11-92.42, p=0.040) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงอายุและ

ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยที่เพิ่มขึ้น เพิ่มโอกาสเกิดภาวะ ระดับ hemoglobin เฉลี่ย <7 g/dL ระดับ hematocrit ภาวะกระดูกบาง 1.13 เท่า (95%CI : 1.18-1.80, p<0.001) เฉลี่ย <25% ระดับ serum ferritin เฉลี่ย >1,000 ng/mL และ 1.28 เท่า (95%CI :1.02-1.59, p=0.029) อย่างมี เพิ่มโอกาสเกิดภาวะกระดูกบางได้ แต่ไม่พบมีนัยสำคัญ นัยสำคัญทางสถิติ ตามลำดับ ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ทางสถิติ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 3 Associations between study parameters and short stature (N=46)

Parameters	Short stature (n=7)	Normal (n=39)	p-value
Age (years)	10.5±2.7	9.6±3.7	0.535
Duration of disease(years)	5.4±1.9	6.6±4.0	0.562
Weight SDS	-1.8±0.5	-0.7±1.0	0.008*
Pretransfusion Hb (g/dL)	6.8±1.1	7.3±0.6	0.085
Pretransfusion Hct (%)	22.0±3.1	24.9±2.3	0.005*
Serum ferritin (ng/mL)	1,243.2±401.6	1,010.9±624.8	0.387
Splenectomy, n (%)	0 (0.0%)	8 (20.5%)	0.325
Iron chelation, n (%)	5 (71.4%)	20 (51.3%)	0.428
Serum ferritin before chelation (ng/mL)	1,554.8±155.4	1,607.4±614.8	0.869
Duration of chelation therapy (years)	3.6±3.3	2.8±2.0	0.539

*p-value < 0.05

ตารางที่ 4 Associations between study parameters and low BMD (n=15)

Parameters	Low BMD (n=9)	Normal BMD (n=6)	p-value
Age (years)	12.5±1.3	12.3±1.5	0.785
Duration of disease (years)	9.2±2.9	9.9±2.9	0.716
Weight SDS	-1.7±0.4	-0.4±0.8	0.001*
Pretransfusion Hb (g/dL)	7.1±0.6	7.7±0.8	0.118
Pretransfusion Hct (%)	24.1±1.8	25.7±0.9	0.077
Serum ferritin (ng/mL)	1,234.5±513.3	674.8±533.6	0.070
Splenectomy, n (%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	1.000
Iron chelation, n (%)	8 (88.9%)	2 (33.3%)	0.089
Serum ferritin before chelation (ng/mL)	1,774.6±823.6	1,598.5±215.7	0.781
Duration of chelation therapy (years)	3.7±2.8	5.3±3.0	0.480

*p-value < 0.05

ตารางที่ 5 Univariate analysis to determine risk factors for endocrine complications in TDT

Parameters	Short stature (n=7)			Low BMD (n=9)		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age (years)	1.13	0.91-1.40	0.276	1.46	1.18-1.80	<0.001*
Duration of disease(years)	0.96	0.79-1.16	0.653	1.28	1.02-1.59	0.029*
Pretransfusion Hb <7 g/dL	4.17	0.75-23.14	0.103	2.5	0.53-11.83	0.248
Pretransfusion Hct <25 %	6	0.64-56.68	0.118	2	0.42-9.49	0.383
Serum ferritin >1,000 ng/mL	7.50	0.75-74.51	0.085	4.50	0.76-26.71	0.098
Iron chelation	3.17	0.53-19.04	0.208	10.13	1.11-92.42	0.040*
Duration of chelation therapy (years)	1.20	0.68-2.12	0.530	1.21	0.80-1.84	0.364

*p-value < 0.05

วิจารณ์

ภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อที่พบในผู้ป่วย TDT จากการศึกษาในครั้งนี้ คือ ภาวะตัวเตี้ย ร้อยละ 15.2 และภาวะกระดูกบาง ร้อยละ 39.1 ไม่พบผู้ป่วย มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ โรคเบาหวานหรือภาวะเข้าสู่วัยหนุ่มสาวช้า โดยผู้ป่วยที่พบมีภาวะแทรกซ้อน มีอายุเฉลี่ย >10 ปีขึ้นไป ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(11,20,21)

จากการศึกษาที่ผ่านมาที่พบภาวะตัวเตี้ย ร้อยละ 19-57^(11,12,14,22-27) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในครั้งนี้ ที่พบเพียงร้อยละ 15.2 ซึ่งอาจเป็นผลจากระดับ serum ferritin ของผู้ป่วยทั้งก่อนให้ยาขับเหล็กและระดับ ferritin เฉลี่ยขณะทำการศึกษาในครั้งนี้ มีระดับต่ำกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น^(12,16,28) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาที่น้อยกว่าการศึกษาอื่น และชนิดของยาขับเหล็กที่ใช้ เนื่องจากในการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยาขับเหล็ก deferiprone แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้ deferoxamine เนื่องจากมีรายงานว่ายาขับเหล็ก deferoxamine มีผลข้างเคียงต่อการเจริญของกระดูก กระดูกสันหลังเจริญผิดปกติทำให้ช่วงลำตัวสั้นลง ซึ่งเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดภาวะตัวเตี้ยได้⁽²⁹⁻³²⁾ โดยจากการศึกษานี้พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะตัวเตี้ย คือ ภาวะโลหิตจาง การได้รับยาขับเหล็ก และระดับ ferritin >1,000 ng/mL แต่ไม่พบมีนัยสำคัญทาง

สถิติ ซึ่งอาจเป็นผลจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษา มีจำนวนน้อย

ภาวะกระดูกบางพบร้อยละ 39.1 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบร้อยละ 13-48^(11,22,32,33) โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดกระดูกบาง คือ อายุที่เพิ่มขึ้น ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยและการได้รับยาขับเหล็ก ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ที่พบว่าภาวะกระดูกบางสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น ภาวะเข้าสู่วัยหนุ่มสาวช้าหรือภาวะ hypogonadism การได้รับยาขับเหล็ก deferoxamine^(32,34)

ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่พบได้ คือ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ร้อยละ 6-18 ภาวะเบาหวานหรือเมตาบอลิซึมของน้ำตาลผิดปกติ ร้อยละ 8-13 ภาวะเข้าสู่วัยหนุ่มสาวล่าช้าและภาวะ hypogonadism ร้อยละ 14-60 และภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ร้อยละ 3-22^(12,14,15,26) ซึ่งไม่พบภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้จากการศึกษาในครั้งนี้ เนื่องจากอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาในครั้งนี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อายุไม่เกิน 15 ปี ทำให้ยังไม่มีอาการและไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติได้ โดยจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าอายุเฉลี่ยที่ตรวจพบภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ คืออายุ >14.5-15 ปีขึ้นไป

ภาวะเหล็กเกิน ทำให้มีเหล็กไปสะสมรวมที่อวัยวะต่างๆ รวมถึงต่อมไร้ท่อ ทำให้เกิดความผิดปกติเกิดขึ้น แต่จากหลายๆ การศึกษาที่ผ่านมา^(11,12,14,22) รวมถึงการศึกษานี้ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง

serum ferritin กับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ซึ่งน่าจะอธิบายได้ว่าภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น อาจเกิดจากหลายๆ ปัจจัยร่วมกัน แต่จากการศึกษานี้พบว่า ระดับ serum ferritin >1,000 ng/mL อาจเพิ่มโอกาสเกิดภาวะตัวเตี้ยและกระดูกบาง ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย^(1,4,10) ที่ให้เริ่มให้การรักษากภาวะเหล็กเกินด้วยยาขับเหล็กเมื่อระดับ serum ferritin >1,000 ng/mL เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในระยะยาว นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าระดับ serum ferritin >2,500 ng/mL เพิ่มโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อ 2-3 เท่าเมื่อเทียบกับ serum ferritin <1,000 ng/mL⁽¹⁵⁾ ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่เพิ่มการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อ ได้แก่ การผ่าตัดม้าม⁽¹⁵⁾ ซึ่งไม่พบในการศึกษานี้ นอกจากนั้นแล้วในการศึกษานี้พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะตัวเตี้ยและกระดูกบางมีน้ำหนักตัวต่ำกว่ากลุ่มที่ปกติ ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการร่วมด้วย ทำให้เป็นปัจจัยร่วมที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา

ข้อจำกัดของการศึกษาเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนน้อยทำให้ผลการศึกษายังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ร่วมกับการศึกษาแบบ cross sectional study ทำให้การตรวจวินิจฉัยโรคที่ต้องอาศัยการติดตามอาการเป็นระยะๆ ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ในการศึกษารั้งนี้ ดังนั้นการทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้จำนวนผู้ป่วยมากขึ้นร่วมกับติดตามต่อเนื่องน่าจะช่วยให้ได้ผลการศึกษาที่เป็นประโยชน์มากขึ้น

สรุป

ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียเจริญก้าวหน้าไปมาก การให้เลือดสม่ำเสมอเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นเลือดให้อยู่ระดับปกติ ร่วมกับให้ยาขับเหล็กเพื่อรักษากภาวะเหล็กเกินอย่างเหมาะสม ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น มีอายุยืนยาวขึ้น ภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่ได้พบได้บ่อย ซึ่งสามารถพบได้ตั้งแต่ช่วงเด็กและวัยรุ่น และพบมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้นตามระยะเวลาที่เป็นโรค ดังนั้นการเฝ้าระวัง โดย

การตรวจคัดกรองเป็นระยะ จะทำให้สามารถให้การวินิจฉัยและให้การรักษาได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกเพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นพ.ประวิณ ตัณฑประภา ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสุรินทร์ ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลสุรินทร์ และขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่ช่วยให้คำปรึกษาและแนะนำให้ งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จสมบูรณ์ลงได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันสุขภาพแห่งชาติมาเลเซีย. แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโลหิตจางธาลัสซีเมีย. กรุงเทพฯ: พีแอลพี; 2557.
2. Amid A, Saliba AN, Taher AT, Klaassen RJ. Thalassaemia in children: from quality of care to quality of life. Arch Dis Child 2015;100(11):1051-7.
3. Fucharoen S, Winichagoon P. Haemoglobinopathies in southeast Asia . Indian J Med Res 2011;134(4):498-506.
4. Cappellini M-D, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V., editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rded. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014.
5. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. Ann N Y Acad Sci 2005;1054:40-7.
6. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004;89(10):1187-93.

7. Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Pongudom S, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpan C, et al. Epidemiologic study of major complications in adolescent and adult patients with thalassemia in Northeastern Thailand: the E-SAAN study phase I. *Hematology* 2018;23(1):55-60.
8. Tüfekçi Ö, Atabay B, Türker M, Yılmaz Bengo S, Gözmen S, Karapinar T, et al. Evaluation of the Clinical and Laboratory Characteristics of Previously Followed-up Thalassemia Intermedia Patients to Provide Them Better Care in the Future. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(6):440-4.
9. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol* 2011; 4(3):353-66.
10. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(1):8-18.
11. Isik P, Yerali N, Tavil B, Demirel F, Karacam GB, Sac RU, et al. Endocrinopathies in Turkish children with Beta thalassemia major: results from a single center study. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(7):607-15.
12. Merchant RH, Shirodkar A, Ahmed J. Evaluation of growth, puberty and endocrine dysfunctions in relation to iron overload in multi transfused Indian thalassemia patients. *Indian J Pediatr*. 2011;78(6):679-83.
13. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003;3(1):4.
14. Sharma R, Seth A, Chandra J, Gohain S, Kapoor S, Singh P, et al. Endocrinopathies in adolescents with thalassaemia major receiving oral iron chelation therapy. *Paediatr Int Child Health* 2016;36(1):22-7.
15. Belhoul KM, Bakir ML, Saned MS, Kadhim AM, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major. *Ann Hematol* 2012;91(7):1107-14.
16. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol* 2005;74(2):93-100.
17. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51(3):170-9.
18. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle* 1966;7(6): 240-3.
19. กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. เกณฑ์อ้างอิง น้ำหนัก ส่วนสูง เครื่องชี้วัดภาวะโภชนาการของ ประชาชนไทย อายุ 1 วัน-19 ปี 2542. นนทบุรี : กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข; 2542.
20. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004;104(1): 34-9.
21. De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, Elhakim IZ, Soliman NA, Elalaily R, et al. Endocrine profile of β -thalassemia major patients followed from childhood to advanced

- adulthood in a tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20(4):451-9.
22. Altincik A, Akin M. Prevalence of Endocrinopathies in Turkish Children With β -Thalassemia Major: A Single-Center Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(5):389-93.
 23. Soliman AT, Khalafallah H, Ashour R. Growth and factors affecting it in thalassemia major. *Hemoglobin* 2009;33 (Suppl 1):S116-26.
 24. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol* 2009; 146(5):546-56.
 25. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, Ansari BM.. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr* 1999;45(1):23-30.
 26. Tan KA, Lum SH, Yahya A, Krishnan S, Jalaludin MY, Lee WS.. Prevalence of growth and endocrine disorders in Malaysian children with transfusion-dependent thalassaemia. *Singapore Med J* 2019;60(6): 303-8.
 27. Nokeaingtong K, Charoenkwan P, Silvilairat S, Saekho S, Pongprot Y, Dejkharnon P. A Longitudinal Study of Growth and Relation With Anemia and Iron Overload in Pediatric Patients With Transfusion-dependent Thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(6):457-62.
 28. Najafipour F, Aliasgarzadeh A, Aghamohamadzadeh N, Bahrami A, Mobasri M, Niafar M, et al. A cross-sectional study of metabolic and endocrine complications in beta-thalassemia major. *Ann Saudi Med* 2008; 28(5):361-6.
 29. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10(2): 175-84.
 30. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest* 2010;33(1):61-8.
 31. De Sanctis V, Katz M, Vullo C, Bagni B, Ughi M, Wonke B. Effect of different treatment regimes on linear growth and final height in beta-thalassaemia major. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40(6):791-8.
 32. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N , et al. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem *J Bone Miner Res* 2009; 24(3):543-57.
 33. Vogiatzi MG, Autio KA, Schneider R, Giardina PJ. Low bone mass in prepubertal children with thalassemia major: insights into the pathogenesis of low bone mass in thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(10):1415-21.
 34. Shamsirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pakbaz Z, Tabatabaie SM, Bouzari N, et al. Bone mineral density in Iranian adolescents and young adults with beta-thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(7): 469-79.