MKHJ
วารสาร โรงพยาบาลมหาสารคาม
MAHASARAKHAM HOSPITAL JOURNAL

Journal homepage: https://he02.tci-thaijo.org/index.php/MKHJ/index

ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดปอดอักเสบรุนแรงในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ภายหลังจากที่มีการระบาดของโควิด-19

Factors Associated with Severe Community-Acquired Pneumonia Among Children Under Five in the Post-COVID-19 Era

ธิติภรณ์ ปินะทาใน
Thitiporn Pinatanai

นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม มหาสารคาม 44000
Pediatrician Pediatric Department Mahasarakham hospital Mahasarakham 44000
Corresponding Autor: yui.thitiporn.pin@gmil.com

(Received: 3 October 2024 Revised: 3 December 2024 Accepted: 14 December 2024)

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดโรคปอดอักเสบที่มีอาการรุนแรงในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ภายหลังจากการระบาดของโรคโควิด-19

รูปแบบและวิธีวิจัย : การศึกษาแบบ retrospective cohort study ระหว่างเดือนมกราคม 2565 - เดือนมิถุนายน 2566 ในกลุ่มประชากรเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 1 เดือน - 5 ปี ที่ถูกวินิจฉัยปอดอักเสบแบบ community acquired pneumonia ในโรงพยาบาลมหาสารคาม โดยแบ่งระดับความรุนแรงของปอดอักเสบตาม The Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS) ออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรง และกลุ่มมีอาการรุนแรง เครื่องมือการวิจัยคือแบบบันทึกเวชระเบียนข้อมูลผู้ป่วย วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ เชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน

ผลการศึกษา : กลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ถูกวินิจฉัยปอดอักเสบทั้งสิ้น 334 ราย โดยพบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบรุนแรง จำนวน 147 ราย (ร้อยละ 44.01) เมื่อทำการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรพบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด (ORadj=3.1, 95%CI 1.4-6.7) การมีอาการที่แสดงถึงความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจอย่างน้อยสองสามของ tachypnea, desaturation และ retraction (ORadj=5.5, 95%CI 3.9-7.9) การที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ leukocytosis with neutrophil predominates (ORadj=4.2, 95%CI 1.6-10.7) การที่พบ chest x-ray ผิดปกติแบบ patchy infiltration (ORadj=10.9, 95%CI 1.1-113.3)

สรุปผลการศึกษา : ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด severe pneumonia ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด การมีอาการที่แสดงถึงความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจอย่างน้อยสองสามของ tachypnea, desaturation และ retraction มีภาวะ leukocytosis with neutrophil predominates และ chest x-ray ผิดปกติแบบ patchy infiltration ส่วนการเคยติดโควิดไม่มีผลต่อการเกิด severe pneumonia

คำสำคัญ : ปอดอักเสบรุนแรง, เด็ก, หลังการระบาดโควิด-19

ABSTRACT

Objectives : This study aims to identify factors associated with severe community-acquired pneumonia among children under five years of age in the post-COVID-19 era.

Methods : This was a retrospective cohort study conducted between January 2022 and June 2023 in children aged 1 month to 5 years diagnosed with community-acquired pneumonia at Mahasarakham Hospital. Pneumonia severity was classified according to the Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS) into mild and severe groups. Data collection was performed using patient medical records, and statistical analysis included descriptive and inferential methods to calculate adjusted odds ratios (ORadj) and p-values.

Results : Among 334 children under five diagnosed with pneumonia, 147 (44.01%) had severe pneumonia. Multivariate analysis revealed statistically significant risk factors, including preterm birth (ORadj=3.1, 95% CI: 1.4-6.7), the presence of at least two respiratory symptoms (tachypnea, desaturation, and retraction; ORadj=5.5, 95% CI: 3.9-7.9), laboratory findings of leukocytosis with neutrophil predominance (ORadj=4.2, 95% CI: 1.6-10.7), and abnormal chest X-rays showing patchy infiltration (ORadj=10.9, 95% CI: 1.1-113.3).

Conclusion : Factors associated with severe pneumonia included preterm birth, the presence of at least two respiratory symptoms (tachypnea, desaturation, and retraction), leukocytosis with neutrophil predominance, and chest X-ray abnormalities such as patchy infiltration. Previous COVID-19 infection was not associated with severe pneumonia.

Keywards : community-acquired pneumonia, pediatrics, post-COVID-19 era

บทนำ

ปอดอักเสบ (Pneumonia) เป็นโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจที่พบบ่อย และเป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและเสียชีวิตของเด็กทั่วโลก พบได้ประมาณร้อยละ 8-10 ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันของเด็กไทย สาเหตุเกิดจากเชื้อไวรัส แบคทีเรียและเชื้อรา[1] โดยเชื้อไวรัสที่พบบ่อย ได้แก่ Respiratory syncytial virus, Influenza virus, Parainfluenza virus และ Human metapneumovirus เป็นต้น ส่วนเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดปอดอักเสบคือเชื้อนิวโมคอคคัส (*Streptococcus pneumoniae*) และเชื้อฮิบ (*Heamophilus influenza*e type B)[2]

เมื่อเดือนธันวาคม ปี 2562 เกิดการระบาดของโรคอุบัติใหม่โควิด-19 ซึ่งเป็นโรคติดต่อทางระบบหายใจและมีอาการแสดงรุนแรงเกิดปอดอักเสบและภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้ ดังนั้นการป้องกันการติดต่อของโรคจึงเป็นสิ่งสำคัญ ประเทศไทยมีมาตรการป้องกันการติดโรคด้วยวิธีการใส่หน้ากากอนามัย การรักษาระยะห่าง การล้างมือด้วยเจลแอลกอฮอล์ ทำให้โรคติดต่อทางระบบหายใจอื่นลดลงตามไปด้วย จะเห็นได้จากข้อมูลสถิติผู้ป่วยปอดอักเสบเด็กของโรงพยาบาลมหาสารคามในปี 2563-2564 ลดลง โดยมีผู้ป่วยปอดอักเสบเด็กจำนวน 190 คน และ 188 คนตามลำดับ ซึ่งจากเดิมสถิติผู้ป่วยปอดอักเสบเด็กอยู่ที่ประมาณ 300 คนต่อปี ต่อมาในปี 2565 ผู้ป่วยปอดอักเสบเด็กกลับมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอีกครั้ง โดยมีผู้ป่วยจำนวน 393 คน และ 947 คนในปี 2566 ซึ่งเพิ่มขึ้นจากเดิมมาก โดยพบมีผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (severe pneumonia) จำนวน 98 (ร้อยละ 24.9) และ 173 (ร้อยละ 18.2) คนตามลำดับ และเป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงบางรายเคยมีประวัติติดเชื้อโควิด-19 มาก่อน

จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นว่าปอดอักเสบมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในปี 2565-2566 ซึ่งเป็นช่วงหลังการระบาดของโรคโควิด-19 ผู้วิจัยจึงมีความประสงค์ที่จะศึกษาว่าผู้ป่วยโรคปอดอักเสบรุนแรงมีความสัมพันธ์กับประวัติการติดเชื้อโควิด-19 ในอดีตหรือไม่ เพื่อนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาดังกล่าวเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยเมื่อเกิดโรคอุบัติใหม่ต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลักคือเพื่อศึกษาการเคยติดโควิด-19 และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด severe pneumonia ภายหลังการระบาดของโควิด-19

ระเบียบและวิธีวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort study จากเวชระเบียนในเด็กถูกวินิจฉัยปอดอักเสบที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปี ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคาม ช่วงเดือนมกราคม 2565 ถึงเดือนมิถุนายน 2566

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษา (Inclusion criteria)

กลุ่มประชากรผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ที่เข้าพักรักษาในหอผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาสารคามทั้งในวอร์ดเด็กสามัญและวอร์ดเด็กวิกฤต(Pediatric intensive care unit) และถูกวินิจฉัยปอดอักเสบแบบ community acquired pneumonia (CAP)

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ได้รับการเปลี่ยนวินิจฉัยสุดท้ายเป็นอย่างอื่นนอกเหนือจาก CAP
2. ข้อมูลทางเวชระเบียนไม่ครบถ้วน

วิธีการวิจัย/วิธีดำเนินการวิจัย (Research methodology)

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ตรงตาม Inclusion criteria ทุกรายจากเวชระเบียนของผู้ป่วย จากการสืบค้นข้อมูลจากรหัส International classification of disease and related health problem 10TH (ICD-10) รหัส J09-J18.9 ซึ่งเป็นรหัสของกลุ่มปอดอักเสบตามช่วงที่ศึกษาข้างต้น แล้วศึกษาข้อมูลตามฐานข้อมูลทางดิจิตอลของโรงพยาบาลหรือตามเวชระเบียนผู้ป่วยมาทบทวนและวิเคราะห์ข้อมูล

ขนาดตัวอย่าง

คำถามหลักคือการติดโควิด-19 มีผลต่อการเกิดปอดอักเสบรุนแรงหรือไม่ จึงได้คำนวณขนาดตัวอย่างตามคำถามหลักของการวิจัยเพื่อยืนยันความเพียงพอของขนาดตัวอย่าง จากสูตร

$$n_1 = \left[\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\bar{p}\bar{q}\left(1+\frac{1}{r}\right)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, q_1 = 1 - p_1, q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

α=0.05

$z_{1-\frac{\alpha}{2}}$=1.96

$z_{1-\beta}$=0.8416

จากการทบทวนวรรณกรรม Comparison of Severe Viral Pneumonia Caused by SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses Among Malaysian Children During the COVID-19 Pandemic[17] โดยใช้เกณฑ์การเข้ารับการรักษาใน PICU บอกความรุนแรง (เนื่องจากไม่มีตัวแปรความรุนแรงโดยตรง) ได้ค่า p1=0.55 p2=0.86 ขนาดตัวอย่างคือกลุ่มละ 39 คน แต่ในการศึกษาครั้งนี้จะใช้ข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดในช่วงเวลาที่ต้องการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลทั่วไป ข้อมูลทางคลินิก ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ และลักษณะที่พบจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก ได้แก่ การแจกแจงความถี่ (Frequency distribution) รูปแบบร้อยละ (Percentage) ค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard divisionl) สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics) ใช้เพื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของปัจจัยเสี่ยงระหว่างกลุ่มศึกษา โดยใช้ Pearson's chi-square test หรือ Fisher’s exact test ในกรณีที่มีค่า expected value<5 เกินกว่าที่กำหนด ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ใช้ Multiple logistic regression นำเสนอค่าในรูปแบบ Adjusted Odds Ratio (AOR) การคัดเลือกตัวแปรเข้าสู่สมการจะพิจารณาตัวแปรที่มีค่า p-value<0.1 จากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดี่ยว และมีความเป็นไปได้ที่จะส่งผลต่อการเกิดปอดอักเสบรุนแรงจากการทบทวนวรรณกรรม วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA version 14.2

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการรับรองจริยธรรม เลขที่ MSKH_REC 66-01-024 ลงวันที่ 1 มิถุนายน 2566 จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในคน โรงพยาบาลมหาสารคาม สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดมหาสารคาม

ผลการวิจัย

จากข้อมูลของโรงพยาบาลมหาสารคาม ช่วงเดือนมกราคม 2565 ถึงเดือนมิถุนายน 2566 พบผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ถูกวินิจฉัยปอดอักเสบทั้งสิ้น 334 ราย โดยพบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบรุนแรง จำนวน 147 ราย (ร้อยละ 44.01) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบทั้งที่ไม่รุนแรงและรุนแรงนั้นมีอายุไม่แตกต่างกัน ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มอายุ 24-59 เดือน (ร้อยละ 48.20) รองลงมาเป็นกลุ่มอายุ 1-11 เดือน (ร้อยละ30.54) และ 12-23 เดือน (ร้อยละ 21.27) ตามลำดับ สัดส่วนเพศของผู้ป่วยใกล้เคียงกันโดยเป็นผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเล็กน้อย (ร้อยละ 51.80) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีภาวะทุพโภชนาการ ไม่เคยติดเชื้อโควิด-19 มาก่อน (ร้อยละ 74.02) กว่าครึ่งของผู้ป่วยได้รับบุหรี่มือสองจากสมาชิกในครอบครัว (ร้อยละ 54.32) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นครอบครัวที่มีสมาชิกไม่เกิน 4 คน (ร้อยละ 59.76) และมีบุตรไม่เกิน 2 คน (ร้อยละ 84.10) ผู้ป่วยกว่าร้อยละ 92 ได้รับวัคซีนพื้นฐานครบตามอายุแต่ในส่วนของวัคซีนไข้หวัดใหญ่นั้นมีเพียง ร้อยละ 13.95 ที่ได้รับภายใน 1 ปีก่อนป่วย และมีเพียง ร้อยละ 1.51 ที่ได้รับ Pneumococcal vaccine ครบ 4 เข็ม มีสัดส่วนของผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนดในกลุ่มที่เป็น severe pneumonia (ร้อยละ25.71) และมีโรคประจำตัวในกลุ่มโรคทางเดินหายใจและโรคหัวใจ (ร้อยละ 37.41) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ severe pneumonia (คลอดก่อนกำหนดร้อยละ 10.11 และมีโรคประจำตัวร้อยละ 19.78) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยปอดอักเสบ

ลักษณะทั่วไป	**ผู้ป่วยจำแนกตามความรุนแรงของปอดอักเสบ**			
	ผู้ป่วยทั้งหมด (334)	**Non-severe (187)**	**Severe (147)**	**p-value**
อายุ (เดือน)				
ค่ามัธยฐาน (Q1-Q3)	21.5 (10-39)	22.0 (9-41)	19.0 (10-38)	0.440
กลุ่มอายุ, จำนวน (ร้อยละ)				
- 1-11 เดือน	102 (30.5)	56 (30.0)	46 (31.3)	0.806
- 12-23 เดือน	71 (21.3)	38 (20.3)	33 (22.5)	
- 24-59 เดือน	161 (48.2)	93 (49.7)	68 (46.2)	
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	200 (59.9)	113 (60.4)	87 (59.2)	0.818
ภาวะทุพโภชนาการ, จำนวน (ร้อยละ)				
- Weight for age (n=333)				
- Not wasted	191 (57.4)	113 (60.4)	78 (53.4)	
- Mild-moderate wasted	39 (11.7)	23 (12.3)	16 (11.0)	0.263
- Severe wasted	103 (30.9)	51 (27.3)	52 (35.6)	

ลักษณะทั่วไป	ผู้ป่วยจำแนกตามความรุนแรงของปอดอักเสบ			
	ผู้ป่วยทั้งหมด (334)	Non-severe (187)	Severe (147)	p-value
Height for age (n=296)				
- Not stunted	153 (51.7)	93 (53.1)	60 (49.6)	
- Mild-moderate stunted	11 (3.7)	5 (2.9)	6 (4.9)	0.589
- Severe stunted	132 (44.6)	77 (44.0)	55 (45.5)	
คลอดก่อนกำหนด, จำนวน (ร้อยละ) (n=318)	54 (17.0)	18 (10.1)	36 (25.7)	<0.001*
โรคประจำตัว, จำนวน (ร้อยละ)				
- ไม่มี	242 (72.5)	150 (80.1)	92 (62.6)	
- Asthma	70 (20.9)	28 (15.0)	42 (28.6)	0.003*+
- Congenital heart disease	18 (5.4)	8 (4.3)	10 (6.8)	
- Chronic lung disease	4 (1.2)	1 (0.6)	3 (2.0)	
เคยติดเชื้อโควิด-19 มาก่อน, จำนวน (ร้อยละ) (n=331)	86 (26.0)	49 (26.3)	37 (25.5)	0.865
บุหรี่มือสองจากสมาชิกในบ้านที่สูบ,จำนวน (ร้อยละ) (n=278)				
- ไม่มี	127 (45.7)	74 (49.7)	53 (41.1)	
- มี 1 คน	127 (45.7)	61 (40.9)	66 (51.2)	0.233
- มีมากกว่า 1 คน	24 (8.6)	14 (9.4)	10 (7.7)	
สมาชิกในครอบครัวเกิน 4 คน, จำนวน (ร้อยละ) (n=333)	134 (40.2)	69 (36.9)	65 (44.5)	0.159
จำนวนเด็กในครอบครัวเกิน 2 คน, จำนวน (ร้อยละ) (n=327)	52 (15.9)	25 (13.6)	27 (18.9)	0.194
ได้รับวัคซีนพื้นฐานครบตามอายุ, จำนวน (ร้อยละ) (n=328)	304 (92.7)	172 (94.5)	132 (90.4)	0.157
การได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่, จำนวน (ร้อยละ) (n=301)				
- ไม่ได้รับ	240 (79.7)	135 (79.4)	105 (80.2)	
- เคยได้รับแต่เกิน 1 ปีก่อนป่วย	19 (6.3)	12 (7.1)	7 (5.3)	0.819
- ได้รับไม่เกิน 1 ปีก่อนป่วย	42 (14.0)	22 (13.5)	19 (14.5)	
การได้รับ Pneumococcal vaccine, จำนวน (ร้อยละ) (n=267)				
- ไม่ได้รับ	200 (75.5)	116 (75.8)	84 (75.0)	
- ได้รับแต่ไม่ครบ 4 เข็ม	61 (23.0)	36 (23.5)	25 (22.3)	0.497+

ลักษณะทั่วไป	ผู้ป่วยจำแนกตามความรุนแรงของปอดอักเสบ			
	ผู้ป่วยทั้งหมด (334)	Non-severe (187)	Severe (147)	p-value
- ได้รับครบ 4 เข็ม	4 (1.5)	1 (0.7)	3 (2.7)	

หมายเหตุ: ผู้ป่วยทั้งหมดมี 334 ราย แต่ในบางตัวแปรที่มีข้อมูลไม่ครบจะระบุจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลดังกล่าวต่อท้ายชื่อตัวแปร

* p-value < 0.05

\+ p-value ได้จาก Fisher's exact test

อาการและอาการแสดงที่พบส่วนใหญ่คือ มีอาการไอ (ร้อยละ 97.9) ตามด้วยอาการ ไข้ (ร้อยละ 90.7) และหายใจลำบาก (ร้อยละ 86.2) มีข้อค้นพบว่าในกลุ่มที่เป็น severe pneumonia สัมพันธ์กับอาการและอาการแสดง ต่อไปนี้คือ tachypnea ตามอายุ มีภาวะ desaturation (<ร้อยละ 95) มีภาวะหายใจลำบาก และ มี retraction ในทางกลับกันพบว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ severe pneumonia มีสัดส่วนของการมีไข้สูง (ร้อยละ 93.6) กว่ากลุ่มที่เป็น severe pneumonia (ร้อยละ 87.1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์หลังจากมีอาการแล้ว 1-3 วัน (ร้อยละ 76.7) และส่วนใหญ่ได้รับยาปฏิชีวนะ (ไม่เกิน 2 ชนิด) และยาต้านไวรัส (ได้รับ oseltamivir ร้อยละ 71.0) และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะเวลานอนโรงพยาบาลไม่เกิน 7 วัน แต่ทั้งนี้พบว่าสัดส่วนของการมาพบแพทย์โรงพยาบาลหลังมีอาการนานกว่า 3 วัน ในกลุ่ม severe pneumonia สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่ใช่ severe pneumonia ถึงเกือบ 2 เท่า สอดคล้องไปกับสัดส่วนการได้รับยาปฏิชีวนะมากกว่า 2 ชนิด การได้รับ oseltamivir การที่ต้องดูแลด้วยการใส่ท่อช่วยหายใจและต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า 7 วัน ในกลุ่ม severe pneumonia ที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ severe pneumonia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการดีขึ้นและกลับบ้านได้ มีเพียง ร้อยละ 1.8 ที่ต้องทำการส่งตัวเข้าไปรับการรักษาต่อในโรงพยาบาลขนาดใหญ่หรือเสียชีวิต ซึ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม severe pneumonia ทั้งหมด ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อาการ อาการแสดง และการรักษาของผู้ป่วยปอดอักเสบ

ลักษณะทั่วไป	ผู้ป่วยจำแนกตามความรุนแรงของปอดอักเสบ			
	ผู้ป่วยทั้งหมด (334)	Non-severe (187)	Severe (147)	p-value
อาการ/อาการแสดงทางเดินหายใจ, จำนวน (ร้อยละ)				
- Tachypnea ตามอายุ	133 (39.82)	23 (12.30)	110 (74.83)	<0.001*
- Tachycardia ตามอายุ	146 (43.71)	80 (42.78)	66 (44.90)	0.699
- Desaturation (<95%) (n=325)	88 (27.08)	19 (10.38)	69 (48.59)	<0.001*
- มีไข้ (n=333)	302 (90.69)	174 (93.55)	128 (87.07)	0.044*
- ไอ	327 (97.90)	185 (98.93)	142 (96.60)	0.140
- หายใจลำบาก (Dyspnea)	288 (86.23)	146 (78.07)	142 (96.60)	<0.001*
- มี Retraction	249 (74.55)	103 (55.08)	146 (99.32)	<0.001*
- ท้องเสีย	81 (24.25)	51 (27.27)	30 (20.41)	0.146
Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS)				
ค่ามัธยฐาน (Q1-Q3)	3.00 (2-4)	2.00 (1-3)	4.00 (4-5)	<0.001*

ลักษณะทั่วไป	ผู้ป่วยจำแนกตามความรุนแรงของปอดอักเสบ			
	ผู้ป่วยทั้งหมด (334)	Non-severe (187)	Severe (147)	p-value
ระยะเวลาจากเริ่มมีอาการจนมาพบแพทย์, จำนวน (ร้อยละ)				
- ภายใน 1 วัน	11 (3.29)	8 (4.28)	3 (2.04)	
- 1-3 วัน	256 (76.65)	135 (72.19)	121 (82.31)	0.086
- นานกว่า 3 วัน	67 (20.06)	44 (23.53)	23 (15.65)	
การได้รับยาปฏิชีวนะมากกว่า 2 ชนิด, จำนวน (ร้อยละ)	106 (31.74)	45 (26.06)	61 (41.50)	0.001*
การได้รับยาต้านไวรัส, จำนวน (ร้อยละ)				
- ไม่ได้รับ	78 (23.35)	55 (29.41)	23 (15.65)	
- ได้รับ Oseltamivir	237 (70.96)	116 (62.03)	121 (82.31)	<0.001*+
การให้ออกซิเจน, จำนวน (ร้อยละ) (n=333)				
- ไม่ได้ให้ออกซิเจน	97 (29.13)	93 (49.73)	4 (2.74)	
- ให้ Oxygen cannula/box/mask with bag	29 (8.71)	28 (14.97)	1 (0.68)	
- ให้ออกซิเจนด้วยอัตราการไหลสูงทางจมูก (HFNC)	81 (24.32)	54 (28.88)	27 (18.50)	<0.001*+
- ใส่ท่อช่วยหายใจ/เครื่องช่วยหายใจ	126 (37.84)	12 (6.42)	114 (78.08)	
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล (วัน)				
- นอนโรงพยาบาล 1-3 วัน	150 (44.91)	113 (60.43)	37 (25.17)	
- นอนโรงพยาบาล 4-7 วัน	139 (41.62)	59 (31.55)	80 (54.42)	
- นอนโรงพยาบาลนานกว่า 7 วัน	45 (13.47)	15 (8.02)	30 (20.41)	<0.001*
ผลการรักษา, จำนวน (ร้อยละ) (n=332)				
- หาย/กลับบ้าน	326 (98.19)	185 (100.00)	141 (95.92)	
- ส่งต่อโรงพยาบาลขนาดใหญ่/เสียชีวิต	6 (1.81)	0 (0.00)	6 (4.08)	0.007*

หมายเหตุ: ผู้ป่วยทั้งหมดมี 334 ราย แต่ในบางตัวแปรที่มีข้อมูลไม่ครบจะระบุจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลดังกล่าวต่อท้ายชื่อตัวแปร

* p-value < 0.05

\+ p-value ได้จาก Fisher's exact test

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยปอดอักเสบ พบความสอดคล้องของผล complete blood count กับ severe pneumonia จากการ มีภาวะ leukocytosis, neutrophil predominates, และ anemia ในกลุ่มที่เป็น severe pneumonia สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่ใช่ severe pneumonia ในขณะที่ สัดส่วนของ lymphocyte predominates ในกลุ่มที่ไม่ใช่ severe pneumonia สูงกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการตรวจ chest x-ray พบว่าส่วนใหญ่มีความผิดปกติ (ร้อยละ 92.5) โดยสามารถระบุได้ว่าเป็นความผิดปกติแบบ interstitial infiltration มากที่สุด (ร้อยละ 44.9) รองลงมาเป็นความผิดปกติแบบ patchy infiltration (ร้อยละ 22.5) ซึ่งพบความสอดคล้องของ severe pneumonia กับความผิดปกติแบบ patchy

infiltration สัดส่วนที่สูงในผู้ป่วย severe pneumonia มากกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ severe pneumonia และส่วนใหญ่พบความผิดปกติของ chest x-ray เพียงข้างใดข้างหนึ่ง (ร้อยละ 72.0) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยปอดอักเสบ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	**ผู้ป่วยจำแนกตามความรุนแรงของปอดอักเสบ**			
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=334)	**Non-severe (n=187)**	**Severe (n=147)**	**p-value**
ผลการตรวจ CBC, จำนวน (ร้อยละ)				
White blood cell count (n=326)				
- Within normal limit	136 (41.72)	83 (45.86)	53 (36.55)	
- Leukopenia	6 (1.84)	3 (1.66)	3 (2.07)	0.232+
- Leukocytosis	184 (56.44)	95 (52.49)	89 (61.38)	
- Neutrophil predominates (n=309)	85 (27.51)	26 (15.12)	59 (43.07)	<0.001*
- Lymphocyte predominates	97 (30.12)	64 (35.96)	33 (22.92)	0.011*
(n=322)	176 (53.82)	87 (47.54)	89 (61.81)	0.010*
Anemia (n=327)				
Platelet count	211 (63.17)	123 (65.78)	88 (59.86)	
- Within normal limit	14 (4.19)	8 (4.28)	6 (4.08)	0.496
- Thrombocytopenia	109 (32.63)	56 (29.95)	53 (36.05)	
- Thrombocytosis				
ผล Chest x-ray, จำนวน (ร้อยละ)	25 (7.49)	23 (12.30)	2 (1.36)	
- ปกติ	150 (44.91)	81 (43.32)	69 (46.94)	<0.001*+
- Interstitial infiltration	75 (22.46)	34 (18.18)	41 (27.89)	
- Patchy infiltration	84 (25.14)	49 (26.20)	35 (23.81)	
- Other/unspecific infiltration				
บริเวณที่มีความผิดปกติของ chest				
x-ray (n=279)				
- Unilateral	201 (72.04)	111 (74.00)	90 (69.77)	0.432
- Bilateral	78 (27.96)	39 (26.00)	39 (30.23)	

หมายเหตุ: ผู้ป่วยทั้งหมดมี 334 ราย แต่ในบางตัวแปรที่มีข้อมูลไม่ครบจะระบุจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลดังกล่าวต่อท้ายชื่อตัวแปร

* p-value < 0.05

\+ p-value ได้จาก Fisher's exact test

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิด severe pneumonia ในการทำการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด severe pneumonia หลายปัจจัย เมื่อพิจารณาที่นัยสำคัญ p-value<0.1 และทบทวนวรรณกรรมแล้วพบมีกลุ่มปัจจัยที่สามารถคาดการณ์ผลลัพธ์การเกิด severe pneumoniaในผู้ป่วยได้ตั้งแต่ระยะแรก นำเข้าสู่การวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรคือ การคลอดก่อน

กำหนด การมีอาการที่แสดงถึงความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจอย่างน้อย 2 ใน 3 tachypnea, desaturation และ retraction ผลตรวจเลือดที่ผิดปกติคือการมี leukocytosis ที่เป็น PMN predominate รวมถึงการพบความผิดปกติของ chest x-ray

เมื่อทำการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรโดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด (OR_{adj}=3.1, 95%CI 1.4-6.7)) การมีอาการที่แสดงถึงความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจอย่างน้อยสองสามของ tachypnea, desaturation และ retraction (OR_{adj}=5.5, 95%CI 3.9-7.9) การที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ leukocytosis with neutrophil predominates (OR_{adj}=4.2, 95%CI 1.6-10.7) การที่พบ chest x-ray ผิดปกติแบบ patchy infiltration (OR_{adj}=10.9, 95%CI 1.1-113.3) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด severe pneumonia แบบหลายตัวแปร

ปัจจัย	**Adjusted Odds ratio (95% CI)**	**p-value**
คลอดก่อนกำหนด (คลอดครบกำหนดเป็นกลุ่มอ้างอิง)	3.1 (1.4-6.7)	0.004*
อาการระบบทางเดินหายใจอย่างน้อยสองสามของ tachypnea, desaturation และ retraction (ไม่มีหรือมีน้อยกว่า 2 ใน 3 อาการเป็นกลุ่มอ้างอิง)	5.5 (3.9-7.9)	<0.001*
การมีภาวะ leukocytosis with neutrophil predominate (กลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าวเป็นกลุ่มอ้างอิง)	4.2 (1.6-10.7)	0.003*
ผล Chest x-ray (ผลปกติเป็นกลุ่มอ้างอิง)		
- Interstitial infiltration	8.2 (0.8-86.4)	0.081
- Patchy infiltration	10.5 (1.1-113.3)	0.046*
- Other/unspecific infiltration	6.7 (0.6-69.9)	0.114

หมายเหตุ *p-value<0.05

อภิปรายผล

จากผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์ในการเกิดปอดอักเสบรุนแรง (severe pneumonia) ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด การมีอาการที่แสดงถึงความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจอย่างน้อย 2 ใน 3 ของ tachypnea, desaturation และ retraction การที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ leukocytosis with neutrophil predominates และ การพบ chest x-ray ผิดปกติแบบ patchy infiltration

ปัจจัยการคลอดก่อนกำหนดทำให้การพัฒนาของระบบภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นได้ไม่สมบูรณ์เมื่อเทียบกับเด็กที่คลอดครบกำหนด ดังนั้นผู้ป่วยที่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนดจึงส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการรุนแรงเมื่อมีภาวะปอดอักเสบได้สูงกว่าผู้ป่วยที่มีประวัติคลอดครบกำหนดเช่นเดียวกับผลการศึกษาถึงความรุนแรงในผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้ออื่น ๆ จำเพาะ เช่น โควิด-19[3] หรือ Rhinovirus[4]

การมี tachypnea, desaturation และ retraction นั้นเป็นการปรับตัวของร่างกายต่อการเกิดปอดอักเสบ โดยในผู้ป่วยที่การเกิดปอดอักเสบรุนแรง ภายในปอดอาจเต็มไปด้วยสารคัดหลั่ง หรือเซลล์ที่เกิดจากกระบวนการอักเสบอันจะส่งผลให้การแลกเปลี่ยนออกซิเจนภายในปอดทำได้ลดลง ซึ่งอาจแสดงออกให้พบได้โดยการพบว่าค่า oxygen saturation ต่ำลงกว่าปกติ หรือ มีภาวะ desaturation เช่นเดียวกันกับการกำจัดคาร์บอนไดออกไซด์ที่ลดลงด้วย ดังนั้นร่างกายจึงมีกระบวนการตอบสนองโดยการหายใจให้เร็วขึ้น เพื่อเพิ่มอัตราการแลกเปลี่ยนออกซิเจน และกำจัดคาร์บอนไดออกไซด์[3-5] ดังการศึกษาในผู้ป่วยเด็กปอดอักเสบอายุน้อยกว่า 5 ปีที่พบว่ามีสัดส่วนของการมีภาวะ hypoxia ในกลุ่มที่เป็นปอดอักเสบรุนแรงสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นปอดอักเสบรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[6] นอกจากนี้ในการกำหนดวิธีการหรือรูปแบบของการประเมินความรุนแรงของโรคในระบบทางเดินหายใจหรือแม้แต่ความรุนแรงของปอดอักเสบ จะมีการประเมินในส่วนของการมี tachypnea และ desaturation ร่วมด้วย[7-8]

ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้วว่าในผู้ป่วยปอดอักเสบที่มีอาการรุนแรงนั้นเนื่องจากมีการขัดขวางการแลกเปลี่ยนออกซิเจนโดยสารคัดหลั่งหรือเซลล์ที่เกิดจากกระบวนการอักเสบ เมื่อถ่ายภาพรังสีทรวงอก จึงพบความผิดปกติได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการรุนแรง ดังผลการศึกษาในครั้งนี้ที่พบว่า การพบความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกทั้งแบบ interstitial และ patchy infiltration นั้น สัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าจากรายงานขององค์การอนามัยโลก (WHO) ที่ทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเด็กที่เป็นปอดอักเสบใน low-and middle-income countries แล้วพบว่าภาพรังสีทรวงอกที่ผิดปกติไม่ได้สัมพันธ์กับการเป็นปอดอักเสบรุนแรง โดยพบว่าร้อยละ 24-72 ของผู้ป่วยปอดอักเสบที่ผลภาพรังสีทรวงอกปกตินั้นเข้าเกณฑ์การเป็นผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงของ WHO[9] แต่ก็มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็นปอดอักเสบในประเทศอินเดียที่พบว่า มีภาพรังสีทรวงอกที่ผิดปกติในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นปอดอักเสบรุนแรงในสัดส่วนที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นปอดอักเสบรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[6, 10] และมีการศึกษาของ The Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) ที่พบว่าภาพรังสีทรวงอกที่ผิดปกติสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ hypoxemia และ tachypnea ซึ่งเป็นอาการที่สัมพันธ์กับการเกิด severe pneumonia อีกทั้งยังพบว่าภาพรังสีทรวงอกที่ผิดปกติในแบบ consolidation สัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่สูงขึ้น[11] และมีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กไทยที่เป็นปอดอักเสบพบว่า การมีภาพถ่ายรังสีทรวงอก พบ lobar infiltration สัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบแบบรุนแรง

ผลของการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่า การมี leukocytosis with neutrophil predominate เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด severe pneumonia เนื่องจาก neutrophil เป็นเม็ดเลือดขาวชนิดที่สำคัญในการตอบสนองต่อเชื้อแบคทีเรีย รวมถึงเชื้อ Streptococcus pneumoniae ซึ่งเป็นเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กที่เป็นปอดอักเสบ แต่ในขณะเดียวกันกระบวนการทำงานเพื่อกำจัดเชื้อแบคทีเรียของ neutrophil ก็อาจก่อให้เกิดความเสียหายแต่เนื้อเยื่อในบริเวณนั้นด้วย[12] ด้วยกระบวนการกำจัดเชื้อทั้งแบบ innate และ adaptive immune responses[13] อีกทั้งยังมีการศึกษาพบว่าปริมาณ neutrophil ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย chronic obstructive pulmonary disease สัมพันธ์กันกับการป่วยเป็นปอดอักเสบที่ถี่ขึ้น[14] ดังนั้นในผู้ป่วยที่มี neutrophil predominate อาจเป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียที่ต้องการ neutrophil ปริมาณมากเพื่อการกำจัดเชื้อ อาการจึงอาจรุนแรงกว่ากลุ่มที่ ไม่ได้ต้องการ neutrophil ปริมาณมากเพื่อต่อต้านเชื้อ

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าการมีประวัติเคยติดเชื้อโควิด-19 มาก่อนนั้นไม่สัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบรุนแรง ทั้งนี้การติดเชื้อ โควิด-19 ในเด็กนั้นมักมีอาการรุนแรงน้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ อีกทั้งระยะเวลาแสดงอาการก็ยังสั้นกว่าเมื่อเทียบกับการเกิดปอดอักเสบจากเชื้ออื่น ๆ[15-16] จึงอาจเป็นได้ว่า

การป่วยด้วยการติดเชื้อโควิด-19 มาก่อนไม่ได้ก่อให้เกิดพยาธิสภาพถาวรในปอดของผู้ป่วยเด็ก จึงไม่ได้ส่งผลต่อการเกิดปอดอักเสบในครั้งถัดมา อีกทั้งยังมีการศึกษาที่พบว่าในผู้ป่วยเด็กที่มีปอดอักเสบจากเชื้อโควิด-19 นั้นไม่ได้เกิดความรุนแรงแตกต่างจากการเกิดปอดอักเสบด้วยเชื้ออื่น ๆ[17] ดังนั้นความเสี่ยงต่อการเกิดปอดอักเสบรุนแรงของผู้ป่วยเด็กที่เคยติดเชื้อโควิด-19 มาก่อนไม่แตกต่างจากผู้ป่วยเด็กที่เคยติดเชื้อทางเดินหายใจอื่น ๆ มาก่อน และยังพบว่ามีการศึกษาที่สามารถระบุได้ว่าในผู้ใหญ่ที่มีประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยโควิด-19 ซึ่งมีโอกาสติดเชื้อโควิด-19 ได้สูง มีสัดส่วนการเป็นปอดอักเสบรุนแรงน้อยกว่าผู้ที่ไม่มีประวัติดังกล่าว[18] ซึ่งผลจากการศึกษาก่อนหน้าที่กล่าวมาทั้งหมดนั้นสอดคล้องกับผลในการศึกษาครั้งนี้ว่าการมีประวัติเคยติดเชื้อโควิด-19 มาก่อนนั้นไม่สัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบรุนแรงในผู้ป่วยเด็ก

ทั้งนี้ในการศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดบางประการ เนื่องจากเป็นการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ข้อมูลบางส่วนอาจไม่ครบถ้วน อีกทั้งปัจจัยบางปัจจัยมีจำนวนผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวน้อย จึงไม่สามารถวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรได้ครบทุกตัวแปรที่มี อย่างไรก็ตามผลการศึกษามิได้แตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้ามากนัก

สรุปผลการวิจัย

ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด severe pneumonia ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด การมีโรคประจำตัวเป็น asthma ผลการตรวจเลือดพบ Neutrophil predominates และ Anemia รวมทั้งการตรวจ x-ray พบความผิดปกติ ส่วนการเคยติดโควิด-19 ไม่สัมพันธ์กับการเกิด severe pneumonia

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัย

การศึกษาครั้งหน้า พิจารณาทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (Prospective study) เพราะทำให้วางแผนเก็บข้อมูลได้อย่างครบถ้วน ถูกต้องและน่าเชื่อถือ และสามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ได้อย่างแม่นยำมากขึ้น

นอกจากนี้ควรเพิ่มการศึกษาเชิงคุณภาพ ทบทวนรายกรณีในกลุ่มเด็กที่อาการรุนแรง หรือเสียชีวิต หรือได้ส่งต่อโรงพยาบาลตติยภูมิ เพื่อนำไปพัฒนาคุณภาพให้บริการที่ดีขึ้นในเด็กต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Jaiyong R. Pneumonia. Annual Epidemiological Surveillance Repart 2019. น.152-6. Retrieved June 20, 2022. Available from https://ddc.moph.go.th/doe/publishbooksub.php?5
2. Rerks-Ngam S, Treleaven S, Chunsultiwat S. Prospective population-based incidence of *Haemophilus influenza*e type B meningitis in Thailand. Vaccine. 2004; 22: 975-83.
3. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, et al. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. JAMA Netw Open. 2021 Jun 1;4(6):e2111182.
4. Hartiala M, Lahti E, Forsström V, Vuorinen T, Ruuskanen O, Peltola V. Characteristics of Hospitalized Rhinovirus-Associated Community-Acquired Pneumonia in Children, Finland, 2003-2014. Front Med (Lausanne). 2019;6:235.
5. Lee T, Walley KR, Boyd JH, Cawcutt KA, Kalil A, Russell JA. Impact of the COVID-19 pandemic on Non-COVID-19 community acquire pneumonia: a retrospective cohort study. BMJ Open Respir Res 2023;10:1-9.

6. Kiconco G, Turyasiima M, Ndamira A, Yamile OA, Egesa WI, Ndiwimana M, Maren MB. Prevalence and associated factor of pneumonia among under-fives with acute respiratory symptoms: a cross sectional study at a Teaching hospital in Bushenyi district, weatern Uganda. Afrian Health Sciences. 2021;21(4):1701-10.
7. Messinger AI, Kupfer O, Hurst A, Parker S. Management of pediatric community acquired bacterial pneumonia. Pediatr Rev 2017;38:394-409.
8. Mijaji Y, Sugui K, Nozawa A, et el. Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS) for respiratory tract infections in children. Austin Virol Retrovirol 2015;2:1009-15.
9. Bernard, R. Fundamentals of biostatistics. 5th ed. Duxbery: Thomson learning;2022
10. Ng DC-E, Tan KK, TING GSS, Ling C, Fadzilah NFB, TAN SF, Subramaniam T, Zailanalhuddin NEB, LIM HY, Baharuddin SB, LEE YL, Mohamad Nor A and Khoo EJ. Comparison of Severe Viral Pneumonia Caused by SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses Among Malaysian Children During the COVID-19 Pandemic. Front. Pediatr. 2022;10:865-99.
11. Izadnegahdar R, Fox MP, Thea DM, Qazi SA. Frequency and trajectory of abnormalities in respiratory rate, temperature and oxygen saturation in severe pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J. 2012 Aug;31(8):863-5.
12. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2018;12(2):136-44.
13. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. J Pediatr (Rio J). 2020;96 Suppl 1(Suppl 1):29-38.
14. Paul AG, Valiaveetil KA, John JJ, Managutti A, Kumar N, Betha SP, Pandey PR. CORRELATION BETWEEN CHEST X-RAY AND SEVERITY OF PNEUMONIA IN CHILDREN UNDER FIVE YEARS: AN ORIGINAL RESEARCH. Int j. early child. spec.2022;14(3).
15. Thokngaen, Janjira and Karoonboonyanan, Wissaroot. Pediatric respiratory severity score evaluates disease severity of respiratory tract infection in children. Chulalongkorn Medical Journal.2019;63.
16. Kaya AE, Ozkan S, Usul E, Arslan ED. Comparison of pneumonia severity scores for patients diagnosed with pneumonia in emergency department. Indian J Med Res. 2020 Oct;152(4):368-77.
17. Kazi S, Hernstadt H, Abo YN, Graham H, Palmer M, Graham SM, et al. The utility of chest x-ray and lung ultrasound in the management of infants and children presenting with severe pneumonia in low-and middle-income countries: A pragmatic scoping review. J Glob Health. 2022 Dec 23;12:10013.
18. Goyal DK, Sareen D. Can chest x-ray predict pneumonia severity and its outcome in children aged 2 months - 5 years?. Int J Contemp Pediatr. 2020 Mar;7(3):704-709.

19. Fancourt N, Deloria Knoll M, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Hammitt LL, et al. Chest Radiograph Findings in Childhood Pneumonia Cases From the Multisite PERCH Study. Clin Infect Dis. 2017 Jun 15;64(suppl_3):S262-S270.
20. Thadchanamoorthy V, Dayasiri K. Review on Pneumococcal Infection in Children. Cureus. 2021 May 9;13(5):e14913.
21. Pechous RD. With Friends Like These: The Complex Role of Neutrophils in the Progression of Severe Pneumonia. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:160-78.
22. Pascoe SJ, Papi A, Midwinter D, Lettis S, Barnes N. Circulating neutrophils levels are a predictor of pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2019 Aug 23;20(1):195.
23. Parisi GF, Indolfi C, Decimo F, Leonardi S, Miraglia Del Giudice M. COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management. Front Pediatr. 2020;8:616-22.
24. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P, et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. J Paediatr Child Health. 2022 Jan;58(1):46-53.
25. Ren GL, Wang XF, Xu J, Li J, Meng Q, Xie GQ,et all. Comparison of acute pneumonia caused by SARS-COV-2 and other respiratory viruses in children: a retrospective multi-center cohort study during COVID-19 outbreak. Mil. Med. Res. 2021 Dec;8:1-4.
24. Irmak İ, İnam MG, Tekin F, Damadoğlu E. Association Between Known Close Contact History and Severity of COVID-19 Pneumonia: A Preliminary Evidence Supporting Importance of Filiation. Turk Thorac J. 2022 May;23(3):196-202.