



วารสารหู คอ จมูก และไพบูลย์

เจ้าของ

ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย

คณะกรรมการบริหาร

เสาวรส ภทรภักดี (ประธาน)	ภักดี สรรค์นิกร	กริธา ม่วงทอง	กิตติ จันทรรพัฒนา
จิระพงษ์ อังคะรา	ชัย อยู่สวัสดิ์	ชัยรัตน์ นิรันดร์ตัน	เดชาศักดิ์ สุขนวล
ทรงพร วาณิชเสนี	ธีรพร รัตนานอกชัย	นันท์กักร์ สันสุวรรณ	นิตา ไรท์
ปริยนันท์ จารุจินดา	พรเอก อภิพันธุ์	พีรพันธ์ เจริญชาศรี	ภาคภูมิ สุปิยพันธุ์
ภาวิน เกษกุล	มานิตย์ ศัตตูลี	ศัลยเวทย์ เลชะกุล	สมศักดิ์ จันทรรศรี
สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตน์นาจ	เอื้อชาติ กาญจนพิทักษ์		

บรรณาธิการ

เฉลิมชัย ชื่นตระการ¹

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ภูริช ประณีตวาทกุล ¹	ธวัชชัย พงศ์มพัฒน์ ¹	บุญสาม รุ่งภูวภัทร ¹
---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

กองบรรณาธิการ

ม.ล.กรเกียรติ์ สนิทวงศ์ ²	ณปฏล ตั้งจาตุรนต์ศรี ²	ภาณินี จารุศรีพันธุ์ ²	วรวรรณ ระหว่างบ้าน ²
จารึก หาญประเสริฐพงษ์ ³	ปริยนันท์ จารุจินดา ⁴	ภัทรวุฒิ วัฒนศัพท์ ⁵	ไวพจน์ จันทรรวิเมลิ้ง ⁶
จงรักภพ พรหมใจรัก ⁷	ชัยรัตน์ นิรันดร์ตัน ⁸	สุทธิพล อริยะสถิตย์มัน ⁹	จิระพงษ์ อังคะรา ⁹
กิตติ จันทรรพัฒนา ¹⁰	ดาวิณ ยาวพลกุล ¹¹	อาชวินทร์ ต้นไพจิตร ¹²	ปจวีย์ ศรีสวัสดิ์ ¹³
มัทธนี พรประสิทธิ์ ¹⁴			

สำนักงาน

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

เลขที่ 270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

โทร. 02-201-1515; โทรสาร 02-354-7293

E-mail address: editorthaijournal@gmail.com

¹ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี / Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

² : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย / Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Chulalongkorn University

³ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ / Department of Otolaryngology, Faculty of medicine, Chiang Mai university

⁴ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า / Department of Otolaryngology, Phramongkutklo Hospital of the Royal Thai Army

⁵ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น / Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Khonkaen University

⁶ : คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ / Department of Otolaryngology, Thammasat University

⁷ : กองโสต ศอ นาสิกกรรม รพ.ภูมิพลอดุลยเดช / Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok

⁸ : คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ / Faculty of Medicine Srinakharinwirot University

⁹ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์วังจันทน์ มหาวิทยาลัยนครพนม / Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

¹⁰ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ / Songklanagarind Hospital, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

¹¹ : ศูนย์การแพทย์เฉพาะทาง โสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี / Department of Otolaryngology, Rajavithi Hospital

¹² : ภาควิชาโสต ศอ นาสิก วิทยาลัยแพทยศาสตร์ศรีราชพยาบาล / Department of Otrhinolaryngology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University

¹³ : แผนกโสต ศอ นาสิกวิทยา, โรงพยาบาลทหารผ่านศึก / Department of Otolaryngology, Veterans General Hospital

¹⁴ : แผนกโสต ศอ นาสิกวิทยา, โรงพยาบาลวิชัยยุทธ / Department of Otolaryngology, Vichaiyut Hospital

Thai Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
The Royal College of Otolaryngologists-Head and Neck
Surgeons of Thailand

Editorial board

Saowaros Patarapak (President)
Kitti Jantharapattana
Chairat Neruntarat
Theeraporn Ratanaanekchai
Pariyanan Jaruchinda
Pakpoom Supiyaphun
Salyaveth Lekagul
Aurchart Kanjanapitak

Phakdee Sannikorn
Girapong Ungkhara
Dechasak Suknual
Nuntigar Sonswan
Pornake Apipan
Phawin Keschool
Somsak Chandhasri

Greetha Mounghthong
Chai Euswas
Songporn Vanichsenee
Nida Wright
Peerapun Charoenchasri
Manit Satrulee
Sanguansak Thanaviratananich

Editor in chief

Chalermchai Chintrakarn¹

Associate Editors

Phurich Praneetvatakul¹

Thongchai Bhongmakapat¹

Boonsam Roongpuvapaht¹

Editorial staff

M.L.Kornkiat Snidvongs²
Worawat Rawangban²
Patravoot Vatanasapt⁵
Chairat Neruntarat⁸
kitti Jantharapattana¹⁰
Pajaree Saisawat¹³

Napadon Tangjaturonrasme²
Jaruk Hanprasertpong³
Waiphot Chanvimalueng⁶
Sutthiphol Ariyasathitman⁹
Davin Yavapolkul¹¹
Matthanee Pornprasit¹⁴

Paninee Charusripan²
Pariyanan Jaruchinda⁴
Jungrak Phromchairak⁷
Girapong Ungkhara⁹
Archwin Tanphaichitr¹²

Office

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine
Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand
Tel. 02-201-1515; FAX 02-354-7293
E-mail address: editorthaientjournal@gmail.com

คำแนะนำในการเตรียมต้นฉบับ

นโยบาย

วารสารหู คอ จมูกและไพบุหน้า เป็นวารสารราย 6 เดือน เผยแพร่ในเดือนเมษายนและเดือนตุลาคมของทุกปี ยินดีต้อนรับพิจารณาบทความทั้งจากสาขาวิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา และสาขาวิชาอื่นที่มีความสัมพันธ์กันทางวิชาการ บทความต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ **ทุกบทความต้องมีบทคัดย่อ (abstract)** ทั้งนี้ต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษพิมพ์แยกหน้า

ต้นฉบับให้ส่งเป็นเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ในรูปแบบ Microsoft word และรูปภาพอิเล็กทรอนิกส์ (ไม่รับ pdf) พิมพ์เว้น 2 ระยะบรรทัด และจัดให้มีเนื้อที่ว่างแต่ละข้าง 2.5 ซม. ที่มุมบนซ้ายของแต่ละหน้าพิมพ์ ใส่ชื่อผู้เขียนหลัก (ยกเว้นหน้าแรก) ที่มุมบนขวา ใส่ชื่อเรื่องย่อและใส่เลขหน้ากำกับไว้ตรงกลาง โดยให้อยู่เหนือสุดของหน้าพิมพ์

การเขียนต้นฉบับภาษาไทย ควรใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ให้ทับศัพท์เฉพาะคำที่ไม่มีคำแปลหรือคำเฉพาะ หรือคำที่แปลแล้วความหมายอาจคลาดเคลื่อน ในกรณีหลังอาจแปลแล้วมีคำภาษาอังกฤษกำกับไว้ในวงเล็บ

การวิจัยที่เป็นการทดลองในคนหรือสัตว์ควรผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยของสถาบันนั้นๆ (หากมี) โดยระบุไว้ในเนื้อเรื่องด้วย

ลิขสิทธิ์

ต้นฉบับที่ส่งมาพิจารณาถึงวารสารหู คอ จมูก และไพบุหน้า จะต้องไม่อยู่ในการพิจารณาของวารสารอื่น ในขณะเดียวกันต้นฉบับที่จะส่งมาจะผ่านการอ่านโดยผู้ทรงคุณวุฒิสองท่าน จากนั้นบรรณาธิการจะส่งความเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิทั้งสองกลับไปให้ผู้พิมพ์ตรวจสอบแก้ไขอีกครั้ง หากผู้พิมพ์ไม่เห็นด้วยในความเห็นบางประเด็นของผู้ทรงคุณวุฒิ ผู้พิมพ์อาจไม่ปรับแก้ไข ในประเด็นนั้นก็ได้แต่ต้องเขียนเหตุผลชี้แจงกลับมาโดยมีการอ้างอิงหลักฐานเชิงประจักษ์ ต้นฉบับที่ผ่านการพิจารณาให้ลงตีพิมพ์ถือเป็นสมบัติของวารสารหู คอ จมูกและไพบุหน้า ไม่อาจนำไปลงตีพิมพ์ที่อื่นโดยไม่ได้รับอนุญาต

ตารางแผนภูมิ รูปภาพ หรือข้อความเกิน 100 คำที่คัดลอกมาจากบทความของผู้อื่น จะต้องมีการยินยอมจากผู้เขียนหรือผู้ทรงลิขสิทธิ์นั้นๆ และให้ระบุกำกับไว้ในเนื้อเรื่องด้วย

ชนิดของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ ควรจะเรียงลำดับเป็นข้อๆ ได้แก่ บทนำ เหตุผลที่ทำการศึกษา รวมทั้งวัตถุประสงค์ วัสดุ (หรือผู้ป่วย) วิธีการ ผล บทวิจารณ์ และสรุป

รายงานผู้ป่วย ควรประกอบด้วย บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น และสรุป

บทความปริทัศน์ ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ใหม่ รวบรวมสิ่งตรงพบใหม่ หรือเรื่องที่ที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่นำมาเขียน บทวิจารณ์และเอกสารอ้างอิงที่ทันสมัย

ย่อวารสาร อาจย่อจากบทความภาษาต่างประเทศ หรือภาษาไทยที่ตีพิมพ์ไม่นานนัก และอาจเติมบทวิจารณ์ของผู้ย่อหรือผู้ทรงคุณวุฒิด้วย

การเตรียมต้นฉบับ (Manuscript)

ให้เรียงลำดับดังนี้

หน้าแรก-หัวเรื่อง (Title page) ประกอบด้วย ชื่อเรื่องเต็ม ชื่อเรื่องย่อ ชื่อ นามสกุล ตำแหน่ง สถาบันของผู้เขียนทุกท่าน ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และที่อยู่จดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (ถ้ามี) ของผู้เขียนที่จะใช้สำหรับติดต่อกับบรรณาธิการ หากเรื่องที่เขียนเคยนำเสนอในที่ประชุมมาก่อน ให้ระบุชื่อของการประชุม สถานที่ และวันที่ที่นำเสนอ หากงานวิจัยได้รับทุนสนับสนุน โปรดระบุแหล่งทุน

บทคัดย่อ (Abstract) ทั้งภาษาไทยและอังกฤษ เนื้อหาไม่ควรเกิน 200 คำ ประกอบด้วยวัตถุประสงค์ของการศึกษา วัสดุและวิธีการศึกษา ผลการศึกษาและบทสรุปอย่างสั้น แต่ได้ใจความ

คำสำคัญ (Key words) ใต้บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ให้ระบุคำสำคัญได้ไม่เกิน 10 คำ คำหรือวลีที่ใช้ควรเป็นมาตรฐานเดียวกับ Index Medicus สำหรับบทคัดย่อภาษาไทย ไม่จำเป็นต้องมีคำสำคัญ

เนื้อเรื่อง (Text) เขียนตามลำดับหัวข้อ ดังนี้

- บทนำบอกเหตุผลหรือวัตถุประสงค์
- วัสดุหรือผู้ป่วย วิธีการศึกษา
- ผลการศึกษา
- บทวิจารณ์ ควรเน้นการวิเคราะห์ในการศึกษาของผู้เขียน
- สรุป

การใช้อักษรย่อ ถ้าเป็นภาษาอังกฤษ ให้ใช้ตัวใหญ่และต้องมีคำเต็มมาก่อนในครั้งแรกที่ใช้ ยกเว้นมาตรวัดที่เป็นสากล **มาตรวัด** ใช้ระบบ metric เท่านั้น

ชื่อยา ควรใช้ชื่อทางเคมี ไม่ควรใช้ชื่อทางการค้า

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement) กล่าวถึงผู้ที่มีส่วนช่วยสนับสนุนงาน แต่ไม่มีชื่อเป็นผู้ร่วมเขียน หากเป็นนักสถิติให้ระบุปริญญาด้วย

เอกสารอ้างอิง (Reference) ใช้รูปแบบ Vancouver ทุกรายการต้องมีการใช้อ้างอิงในเนื้อเรื่องโดยเรียงลำดับหมายเลขตามการใช้ ต้องได้รับการตีพิมพ์มาแล้ว หรือรอลงตีพิมพ์ ในกรณีหลัง ตอนท้ายให้ระบุชื่อในวารสาร และคำในวงเล็บ (รอลงตีพิมพ์) หรือ (in press)

การอ้างอิงงานที่มีได้ลงตีพิมพ์ อาจทำได้โดยใส่ชื่อเจ้าของงานไว้ในเนื้อเรื่องและกำกับในวงเล็บว่า (ไม่ได้ตีพิมพ์) ห้ามมิให้ไปรวมอยู่ในลำดับของเอกสารอ้างอิง

สำหรับเอกสารอ้างอิงที่ใช้ชื่อภาษาไทย ให้ระบุชื่อของผู้เขียน ตามด้วยนามสกุล ส่วนชื่อภาษาอังกฤษ ใช้นามสกุลของผู้เขียน ตามด้วยอักษรย่อของชื่อต้น และชื่อกลาง ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคน ถ้าเกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อ 3 คนแรก แล้วตามด้วยคำว่า et al (สำหรับภาษาไทย ใช้คำว่า “และคณะ”)

ชื่อวารสารภาษาอังกฤษ ใช้ชื่อย่อวารสารตามที่กำหนดอยู่ใน Index Medicus ฉบับ List of journals indexed in index Medicus วารสารภาษาไทยให้ใช้ชื่อเต็ม

สำหรับวารสาร Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery ให้ใช้ชื่อย่อว่า Thai J Otolaryngol Head Neck Surg

ตารางหรือแผนภูมิ (Table) ให้พิมพ์แยกเป็นอีกหนึ่งหน้าต่างหากแยกจากตัวเนื้อเรื่อง รายละเอียดในตารางไม่ควรปรากฏซ้ำซ้อนอยู่ในเนื้อเรื่อง ให้ถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของเนื้อเรื่อง

รูป (Figure) ควรเป็นรูปถ่ายคุณภาพสูง ให้ส่งรูปในรูปแบบไฟล์รูปภาพ (jpeg/tif/giff) หากต้องการให้ตีพิมพ์เป็นรูปสี ผู้เขียนต้องออกค่าใช้จ่ายเองในอัตราที่ทางสำนักพิมพ์กำหนด **ไม่รับรูปในไฟล์ word/power point**

รูปใบหน้าผู้ป่วยที่เห็นชัดเจนต้องปิดตา หรือมีหนังสือยินยอมจากผู้ป่วยแนบมาด้วย

คำอธิบายรูป (Figure Legends) รูปทุกรูปต้องมีคำอธิบายรูปโดยพิมพ์แยกเป็นอีกหนึ่งหน้าต่างหากแยกจากตัวเนื้อเรื่อง ข้ออธิบายรูปไม่ควรปรากฏซ้ำซ้อนอยู่ในเนื้อเรื่อง รูปที่ถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ ต้องระบุกำลังขยายและสีที่ใช้ย้อม

ตัวอย่าง

1. ผู้แต่งไม่เกิน 6 คน

Parrish RW, Banks J Fennerty AG. Tracheal obstruction presenting as asthma. Postgrad Med J 1983; 59: 775-8

2. ผู้แต่งเกิน 6 คน

Monsomn JP, Koioos G, Toms GC, et al. Relationship between retinopathy and glycemic control in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetes. J R Soc Med 1986; 76: 274-6

3. หนังสือ

Marzulli FN, Maibach HI. Dermatoxicology. 4th ed New York: Hemisphere 1991: 803-14

4. บทในหนังสือ

Andrews JE, Silvers DN, Latters R. Markell cell carcinoma. In: Friedman RJ, Rigal DS, Kopf AW, et al. eds. Cancer of the Skin. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 288

วารสารนี้เป็นของราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย เนื้อหาของบทความหรือข้อคิดเห็นใดๆ ในวารสาร หอ จมูกและใบหน้าที่ถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น

เพื่อความถูกต้อง อันจะนำไปสู่การตีพิมพ์ที่รวดเร็วขึ้น ขอให้ผู้เขียนตรวจสอบความสมบูรณ์ของเอกสารก่อนส่งไปพิจารณา ตามรายการ ดังนี้

1. จดหมายถึงบรรณาธิการ

2. เนื้อเรื่อง

- หน้าแรก-หัวเรื่อง
- บทคัดย่อ
- เนื้อเรื่อง
- กิตติกรรมประกาศ
- เอกสารอ้างอิง

3. หนังสือยินยอมจากผู้ป่วย (ถ้ามี)

4. ตาราง

5. รูป

6. คำอธิบายรูป

การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับที่เป็นไฟล์อิเล็กทรอนิกส์ (ไม่รับต้นฉบับที่เป็นฉบับพิมพ์) พร้อมทั้งจดหมายถึงบรรณาธิการเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ ซึ่งเป็นไฟล์อิเล็กทรอนิกส์เช่นกัน โดย upload ไฟล์ของท่านผ่านทางเว็บไซต์ของราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย www.rcot.org ซึ่งจะมี icon วารสาร หอ จมูก และใบหน้าที่ปรากฏอยู่สำหรับดำเนินการได้ หลังจากท่านได้ส่งบทความของท่านมาที่บรรณาธิการเรียบร้อยแล้ว หากท่านประสงค์จะติดต่อบรรณาธิการ ขอให้ท่านติดต่อบรรณาธิการผ่านทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ editorthaentjournal@gmail.com

Information for Authors

THAI JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY invites submission of clinical and experimental papers. Cultural and historical topics pertinent to otolaryngology and related fields are also publishable. Original articles are welcome from any part of the world and should be sent to the Editor. They will be reviewed and either accepted for publication or returned. Authors should look carefully through these notes and some articles in the Journal as guides. If these are followed, fewer problems will arise and the publication of their articles will be facilitated. Manuscripts should be prepared as described in the following instructions and mailed to **editorthaientjournal@gmail.com**

The instructions conform to the Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals (Ann Int Med 1982;96:766-70.)

Preparation of manuscript Type manuscript on A4-sized page, with all margins of at least 2.5 cm. Use double spacing throughout, including title page, abstract, text, acknowledgments, references, tables, and legends for illustrations. Begin each of the following sections on separate pages: title page, abstract and key words, text, acknowledgement, references, individual tables, and legends. Number pages consecutively, beginning with the title page. Type the page number in the upper middle of each page.

Title page The title page should contain (1) the title of the article, which should be concise but informative; (2) a short running head or footline of no more than 40 characters (count letters and spaces) placed at the foot of the title page and identified; (3) first name, middle initial, and last name of each author (s), with highest academic degree (s); (4) name of department (s) and institution (s) to which the work should be attributed; (5) disclaimers, if any; (6) name and address of author responsible for correspondence regarding the manuscript; (7) name and address of author to whom requests for reprints should be addressed, or statement that reprints will not be available from the author; (8) the source (s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these.

Abstract An informative abstract of not more than 200 words in both languages must accompany each manuscript; it should be suitable for use by abstracting journals and include data on the problem, method and materials, results, conclusion. Emphasize new and important aspects of the study or observations. Use only approved abbreviations. Uninformative abstracts (e.g. "the data will be discussed") are unacceptable.

Key words Below the abstract, provide no more than ten key words or short phrases that may be published with the abstract and that will assist indexers in cross-indexing your articles. Use terms from the Medical Subject Headings list from Index Medicus whenever possible.

Introduction Acquaint the readers with the problem and with the findings of others. Quote the most pertinent papers. It is not necessary to include all the background literature. State clearly the nature and purpose of the work.

Materials and Methods Explain clearly yet concisely your clinical, technical or experimental procedures. Previously published methods should be cited only in appropriate references.

Results Describe your findings without comment. Include a concise textual description of the data presented in tables, charts and figures.

Discussion Comment on your results and relate them to those of other authors. Define their significance for experimental research or clinical practice. Arguments must be well founded.

Reference Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by arabic numerals (Vancouver reference). References cited only in tables or in legends to figures should be numbered according to a sequence established by the first identification in the text of the particular table or illustration.

Use the form of references adopted by the US National library of Medicine and used in Index Medicus. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus. Personal communications, unpublished data or articles published without peer review, including materials appearing in programs of meeting or in organizational publications, should not be included. Authors are responsible for the accuracy of their references. Format and punctuation is shown in the following examples.

1) Standard journal article (list all authors when six or less; when seven or more, list only first three and add et al.).

Sutherland DE, Simmons RL, Howard RJ, and Najarian JS. Intracapsular technique of transplant nephrectomy. Surg Gynecol Obstet 1978;146:951-2.

2) Corporate author

International Streering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Br Med J 1979;1:532-5.

O'Connor M, Woodford FP. Writing Scientific Papers in English, an ELSE-Ciba Foundation Guide for Authors. London; Pitmen Medical, 1978.

3) Chapter in book

Parks AG. The rectum. In Sabiston DC, ed. Davis- Christopher Textbook of Surgery, 10 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1972;989-1002.

Table Tables should be self-explanatory and should supplement, not duplicated, the text. Since the purpose of a table is to compare and classify related, the data should be logically organized. Type each table on a separate sheet; remember to double space. Do not submit tables as photographs. Number tables consecutively and supply a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes, all nonstandard abbreviations that are used in each table. Omit international horizontal and vertical rules. Cite each table in the text in consecutive order. If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge fully.

Illustrations Use only those illustrations that clarify and increase understanding of the text. All illustrations must be numbered and cited in the text. All illustrations must submission in separated files with figure number. Typewritten of freehand lettering is not acceptable.

Legends for illustrations Type legends for illustrations double spaced, starting on a separate page with arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustration, identify and explain each clearly in legend. Explain internal scale and identify method of staining in photomicrographs.

Patient confidentiality Where illustrations must include recognizable individuals, living or dead and of whatever age, great care must be taken to ensure that consent for publication has been given. If identifiable features are not essential to the illustration, please indicate where the illustration can be cropped. In cases where consent has not been obtained and recognisable features may appear, it will be necessary to retouch the illustration to mask the eyes or otherwise render the individual officially unrecognisable.

Check list. Please check each item of the following check-list before mailing your manuscript.

- 1) Letter of submission.
- 2) Author's Declaration. (for article written in English only)
- 3) Manuscript arranged in the following order:
 - Title page [title, running head, author (s) with highest academic degree (s), department (s) or institution (s), disclaimer, name (s) and address (es) for correspondence and reprints, source (s) of support]
 - Abstract and Key words
 - Text (introduction, materials and methods, results, discussion)
 - References listed consecutively
 - Tables
 - Illustrations (properly labeled)
 - Legends for illustrations.
- 4) Statistical review.
- 5) Supplementary material (e.g. permission to reproduce published material).

Author's Declaration All manuscripts must be accompanied by the following statement, signed by each author: in consideration of THAI JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY taking action in reviewing and editing my (our) submission, the undersigned author(s) hereby transfers, assigns, or otherwise conveys all copyright ownership to THAI JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY in the event that the same work be published by THAI JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY. The author (s) warrants that the articles is original, is not under consideration by any other journal and has not previously been published. Furthermore, he (they) warrant (s) that all investigations reported in his (their) publication were conducted in conformity with the Recommendations from the Declaration of Helsinki and the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (Signed)

วารสาร หู คอ จมูก และใบหน้า (ไทย)
Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery
of Thailand

สารบัญ

	หน้า
คำแนะนำในการเตรียมต้นฉบับ	III
Information for Authors	VI
บทบรรณาธิการ	2
การตรวจรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันโดยอิงหลักฐานเชิงประจักษ์ <i>วิรัช เกียรติศรีสกุล พบ. และคณะ</i>	3
COVID-19 <i>นพ. คณิต เต็มไตรรัตน์, รศ. นพ. เฉลิมชัย ชินตระการ</i>	61
การบูรณะความพิการของจมูกบริเวณ nasal septum และ alar rim ด้วย Temporalis fascia graft ร่วมกับ Acellular dermal matrix และ Concha cartilage graft ร่วมกับ Bipedical transposition flap รายงานผู้ป่วย 1 ราย <i>สุรัตน์ แสงจินดา พ.บ., กฤษฎา โกวิทวิบูล พ.บ.</i>	68
Antiviral Treatments For COVID-19 <i>ปาจริย์ ศรีสวัสดิ์</i>	76
การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate <i>พญ. นววรรณ พุทธิพันธ์, ผศ. ดร. พุทธิภูมิ ลำเจียกเทศ, ผศ. นพ.จำรูญ ตั้งกীরดิษฐ์, ศ.นพ.สมยศ คุณจักร</i>	81

บทบรรณาธิการ

สวัสดีครับ เพื่อนสมาชิก ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทยทุกท่าน

วารสารหู คอ จมูกและใบหน้า ฉบับต้นปี 2563 นี้ ขอเน้นหนักไปที่โรคอุบัติใหม่ COVID-19 ซึ่งทั่วโลกกำลังระบาดอย่างรุนแรงในขณะที่เตรียมต้นฉบับนี้ เพื่อนสมาชิกคงได้รับผลกระทบกันทุกท่านไม่มากก็น้อย

เนื่องจากเป็นโรคอุบัติใหม่ ความรู้ทางการแพทย์ในทุกด้านต้องดำเนินไปอย่างเร่งด่วน ต่อเนื่องเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา วารสารฉบับนี้หวังว่าจะได้เผยแพร่ความรู้ที่เป็นปัจจุบันที่สุด ในด้านที่เกี่ยวข้องกับโสต ศอ นาสิกแพทย์เท่าที่สามารถจะหาข้อมูลได้

นอกจากหัวข้อเกี่ยวกับโคโรนาไวรัสแล้ว ยังมีบทความที่น่าสนใจอีกหลายเรื่องให้พวกเราได้เพิ่มพูนทักษะและความรู้ใหม่ๆ อย่างต่อเนื่อง

การประชุมวิชาการ ครั้งที่ 1 ประจำปีนี้ ได้ถูกเลื่อนออกไปอย่างไม่มีกำหนดเนื่องจากการระบาดของไวรัส ทำให้วารสารฉบับนี้อาจจะไม่ถึงมือเพื่อนสมาชิกหลายๆ ท่าน จึงขอประชาสัมพันธ์ให้ติดตามอ่านวารสารจากเว็บไซต์ของราชวิทยาลัยฯ นะครับ (www.rcot.org)

ขอให้เพื่อนสมาชิกทุกท่านและครอบครัว รักษาสุขภาพให้แข็งแรง ระวังตัวทุกขณะ และร่วมมือร่วมใจกันต่อสู้กับวิกฤติโรคระบาดครั้งนี้ครับ

เฉลิมชัย ชินตระการ

บรรณาธิการ

โดยความร่วมมือระหว่าง

ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืดและวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

สมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย)

รายชื่อคณะกรรมการจัดทำ

นพ.สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตน์านิจ

พญ.ฉวีวรรณ บุณนาค

นพ.พีรพันธุ์ เจริญชาศรี

ดร. นพ.มล กรเกียรติ์ สนิทวงศ์

นพ.วิรัช เกียรติศิริสุกุล

ประธาน

ที่ปรึกษา

ที่ปรึกษา

กรรมการและเลขานุการ

กรรมการและเลขานุการ

กรรมการ

พญ.กนิษฐา ภัทรกุล

พญ.กรรณิการ์ รุ่งโรจน์วัฒนศิริ

นพ.ทุนชัย ธนสัมพันธ์

นพ.บุญสาม รุ่งภูวภัทร

ดร. นพ.พงศกร ตันติลีปกร

พญ.พวงมะลิ ประเวศวรารัตน์

นพ.ภาธร ภิรมย์ไชย

นพ.เสกสรรค์ ชัยนันท์สมิตย์

พญ.สุปราณี ฟูอนันต์

นพ.อนัญญ์ เพทวนิช

ภก.ปรีชา มณฑาทิกุล

นพ.กริธา ม่วงทอง

นพ.จิระพงษ์ อังคะรา

นพ.ทรงกลด เอี่ยมจตุรภัทร

นพ.ปารยะ อาศนะเสน

นพ.พรเทพ เกษมศิริ

พญ.เพ็ญนภา ไสยสมบัติ

นพ.วิรัช จิตสุทธิภากร

พญ.สุพินดา ชูสกุล

พญ.สายสวาท ไชยเศรษฐ์

นพ. เจษฎา กาญจนอัมพร

ภก.วิชัย สันติมาลีวรกุล

ตัวแทนจากสมาคม/ราชวิทยาลัยอื่น

นพ.วิระชัย วัฒนวิระเดช

พญ.พวงมะลิ ประเวศวรารัตน์

พญ.ชลีรัตน์ ดิเรกวัฒนชัย

พญ.ชลีรัตน์ ดิเรกวัฒนชัย

นพ. อีระพงษ์ ตันทวีเชียร

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกวิทยา

สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืดและวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

คำย่อ (Abbreviation)

AR	=	Allergic rhinitis
ARS	=	Acute rhinosinusitis
ATB	=	Antibiotics
AUC	=	Area under the curve.
BANS	=	Budesonide aqueous nasal spray
BID	=	Two times a day
BSP	=	Balloon sinuplasty
CI	=	Confidence interval
CPG	=	Clinical practice guideline
CRP	=	C-reactive protein
CT scan	=	Computed tomography scan
DRSP	=	Drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
EPOS	=	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
ESR	=	Erythrocyte sedimentation rate
FFNS	=	Fluticasone furoate nasal Spray
FPNS	=	Fluticasone propionate nasal spray
GRADE	=	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IDSA	=	Infectious Diseases Society of America
IgE	=	Immunoglobulin E
IPD	=	Invasive pneumococcal disease
MFNS	=	Mometasone furoate nasal spray
NNT	=	Number needed to treat
MRI	=	Magnetic resonance imaging
nPEFR	=	Nasal peak expiratory flow rate
OD	=	Once a day
RCT	=	Randomized controlled trial
RDBPC	=	Randomized, double-blind, placebo-controlled
ROC analysis	=	Receiver operating characteristic analysis
RQLQ	=	Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire
TID	=	Three times a day

สารบัญเรื่อง

	หน้า
วิธีการจัดทำร่างแนวทางฯและวิธีการค้นบทความ	8
หลักการแบ่งระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานข้อมูลและการให้น้ำหนักของคำแนะนำ	11
คำจำกัดความทางคลินิก (clinical definition)	13
การจำแนกชนิดของโรคไซนัสอักเสบ	14
ระบาดวิทยา (epidemiology)	17
พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)	17
การวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย	19
- อาการและอาการแสดง	19
- การส่องตรวจจมูกด้วย otoscope หรือ endoscope	21
- การส่งตรวจภาพถ่ายรังสี	22
- การส่งตัวอย่างเพาะเชื้อจากไซนัส	25
- ข้อบ่งชี้ในการส่งเพาะเชื้อและวิธีการเก็บมูกหนอง	27
- การส่งตรวจเลือด Erythrocyte sedimentation rate (ERS) หรือ C-reactive protein (CRP)	29
การรักษา	32
- การรักษาด้วยยา	32
* ยาด้านจุลชีพ (antibiotics)	32
* ยาสเตียรอยด์ (corticosteroids)	35
* ยาอื่นๆ	37
* วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมค็อกคัส (Pneumococcal vaccines)	41
- การรักษาด้วยการผ่าตัด	43
* การทำ antral irrigation	43
* การผ่าตัด adenoidectomy	44
* การผ่าตัด inferior antrostomy, nasoantral window และ Caldwell-Luc operation	44
* การผ่าตัดไซนัสผ่านกล้อง (endoscopic sinus surgery)	45
* การทำ balloon Sinuplasty	46
เอกสารอ้างอิง	47

สารบัญภาพ

	หน้า
แผนภูมิที่ 1 พยาธิกำเนิดของโรคไซนัสอักเสบ	13
แผนภูมิที่ 2 การวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน	14

หมายเหตุ: หน้าในหมวดตารางและแผนภูมิ

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การให้ระดับคุณภาพของหลักฐาน	1
ตารางที่ 2 ยาด้านจุลชีพที่แนะนำในเด็ก	2
ตารางที่ 3 ยาด้านจุลชีพที่แนะนำในผู้ใหญ่	3
ตารางที่ 4 หลักฐานเชิงประจักษ์การให้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์อย่างเดียวในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน	4
ตารางที่ 5 หลักฐานเชิงประจักษ์การให้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ร่วมกับยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน	5
ตารางที่ 6 หลักฐานเชิงประจักษ์การให้ยาสเตียรอยด์ชนิดกินอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน	6
ตารางที่ 7 หลักฐานเชิงประจักษ์การให้ยาสเตียรอยด์ชนิดกินร่วมกับยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน	7
ตารางที่ 8 หลักฐานเชิงประจักษ์การให้ยาละลายมูกในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน	8
ตารางที่ 9 หลักฐานเชิงประจักษ์การให้ยาด้านฮิสตามีนในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน	9
ตารางที่ 10 หลักฐานเชิงประจักษ์การล้างจมูกด้วยน้ำเกลือในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน	10
ตารางที่ 11 Prevalence (mean percentage of positive specimens) of various respiratory pathogens from sinus aspirates in patients with acute bacterial rhinosinusitis	11
ตารางที่ 12 เปรียบเทียบการศึกษา เรื่องการผ่าตัดไซนัสผ่านกล้อง ในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย	12

หมายเหตุ: หน้าในหมวดตารางและแผนภูมิ

การตรวจรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันโดยอิงหลักฐานเชิงประจักษ์ (Evidence-Based Management of Acute Rhinosinusitis)

วิรัช เกียรติศรีสกุล, พ.บ.¹, กรเกียรติ์ สนิทวงศ์, พ.บ.², สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตน์นาจ, พ.บ.³, ฉวีวรรณ บุญนาค, พ.บ.⁴,
พีรพันธ์ เจริญชาติศรี, พ.บ.⁵, พงศกร ตันติลีปกร, พ.บ.⁴, สุพินดา ชูสกุล, พ.บ.², ทรงกลด เอี่ยมจตุรภัทร, พ.บ.²,
บุญสาม รุ่งภาวภัทร, พ.บ.⁶, ปารยะ อาศนะเสน, พ.บ.⁴, วิรัช จิตสุทธิภากร, พ.บ.⁷, กริธา ม่วงทอง, พ.บ.⁸,
สายสวาท ไชยเศรษฐ, พ.บ.⁹, พรเทพ เกษมศิริ, พ.บ.³, ภาธร ภิมยไชย, พ.บ.³, พวงมะลิ ประเวศวรรัตน์, พ.บ.¹⁰,
กนิษฐา ภัทรกุล, พ.บ.¹¹, ปรีชา มณฑาทิฏฐกุล, ภ.บ.¹², วิชัย สันติมาลีวรกุล, ภ.บ.¹³, จิระพงษ์ อังคะรา, พ.บ.¹⁴,
กรรณิการ์ รุ่งโรจน์วัฒนศิริ, พ.บ.⁹, ทนชัย ธนสัมพันธ์, พ.บ.¹⁴, อนัญญ์ เพทวนิช, พ.บ.⁴, เจษฎา กาญจนอัมพร, พ.บ.²,
เพ็ญนภา ไสยสมบัติ, พ.บ.¹⁵, สุปราณี พูนันต์, พ.บ.⁹, เสกสันต์ ชัยนันทสมิตย์, พ.บ.³, ชลรัตน์ ดิเรกวัฒนชัย, พ.บ.¹⁶

¹ ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

² ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³ ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁴ ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

⁵ กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลกรุงเทพสิริโรจน์

⁶ ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

⁷ ศูนย์การแพทย์เฉพาะทางด้านโสต ศอ นาสิก รพ.ราชวิถี

⁸ กองโสต ศอ นาสิกกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

⁹ ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

¹⁰ กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์

¹¹ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

¹² ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

¹³ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

¹⁴ ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

¹⁵ กลุ่มงานโสต ศอ นาสิกโรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์

¹⁶ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

วิธีการจัดทำร่างแนวทางและวิธีการค้นพบความ

จากการประชุมกรรมการบริหารสมาคมแพทย์โรคภูมิแพ้ (ไทย) ครั้งที่ 4/2556 เมื่อวันที่ 16 ตุลาคม 2556 ที่ห้องอาหาร โรงแรม Amari Residences ซอยศูนย์วิจัย 2 กรุงเทพฯ มีความเห็นร่วมกันว่าปัจจุบันความรู้ด้านการดูแลรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันมีการพัฒนาขึ้นมาก จึงเห็นสมควรให้มีการปรับปรุงแนวทางการพัฒนาการดูแลรักษาโรคไซนัสอักเสบสำหรับประเทศไทย พ.ศ.2546 ให้ทันสมัยขึ้นและมีมติแต่งตั้งคณะทำงานเพื่อปรับปรุงแนวทางการพัฒนาฯ (ดูรายชื่อคณะทำงานในภาคผนวก) โดยมีพ.สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตน์านิจ เป็นประธาน นพ.ดร.ม.กรเกียรติ์ สนิทวงศ์ และนพ.วิรัช เกียรติศรีสกุล เป็นเลขานุการ โดยดำเนินการตามขั้นตอนดังนี้

1. สมาคมแพทย์โรคภูมิแพ้ (ไทย) แจ้งไปยังราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย, สมาคมโรคภูมิแพ้โรคหืดและวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย, สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ว่าจะมีการปรับปรุงแนวทางฯดังกล่าว และขอให้ตั้งผู้แทนเพื่อเป็นคณะทำงานร่วมจัดทำแนวทางฯ ฉบับใหม่

2. คณะทำงานจัดทำร่างแนวทางฉบับปรับปรุงใหม่ให้ครอบคลุมการตรวจรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันทั้งเด็กและผู้ใหญ่

3. นำเสนอร่างแนวทางฯ ที่ปรับปรุงแล้วให้ที่ประชุมซึ่งประกอบด้วย โสต ศอ นาสิกแพทย์, กุมารแพทย์ แพทย์โรคภูมิแพ้, แพทย์เวชศาสตร์ครอบครัว/เวชปฏิบัติทั่วไป, เภสัชกร, พยาบาล, ผู้ป่วยและญาติผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน เพื่อรับฟังความคิดเห็นและข้อเสนอแนะเพื่อนำไปปรับปรุงเป็นแนวทางเวชปฏิบัติฉบับสมบูรณ์ต่อไป

4. คณะทำงานร่วมกันพิจารณาและจัดทำร่าง

แนวทางฉบับสมบูรณ์และส่งให้ราชวิทยาลัยฯ และสมาคมฯที่เกี่ยวข้องพิจารณารับรอง

วิธีการจัดทำร่างแนวทางฉบับปรับปรุงใหม่

คณะทำงานได้แบ่งหัวข้อการดูแลผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันเป็น 2 หัวข้อ โดยตั้งเป็นคำถาม ได้แก่ คำถามพื้นฐาน (background question) และคำถามที่สำคัญทางคลินิก (foreground question) สำหรับคำถามที่สำคัญทางคลินิกยึดหลักของเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ โดยดำเนินการเป็นขั้นตอนดังนี้

1. กำหนดคำถามทางคลินิก เพื่อหาคำตอบในแต่ละด้าน
2. กำหนดผลลัพธ์ที่สำคัญทางคลินิก
3. ระบุวิธีการค้นข้อมูลเพื่อให้ได้งานวิจัยที่สอดคล้องกับแต่ละคำถาม
4. วิเคราะห์บทความที่สัมพันธ์กับแต่ละคำถามโดยพิจารณาจากความคลาดเคลื่อนเชิงระบบ (systematic error หรือ bias) ของบทความว่าสามารถยอมรับได้หรือไม่ และพิจารณาจากความคลาดเคลื่อนเชิงสุ่ม (random error)
5. ร่างแนวทางฯเพื่อตอบคำถามทางคลินิกแต่ละข้อ
6. ร่างการให้ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานและน้ำหนักของข้อแนะนำของแต่ละผลลัพธ์
7. พิจารณาร่วมกันในการให้น้ำหนักของหลักฐาน
8. การประชุมรับฟังความคิดเห็นสาธารณะโดยวิธีประชาพิจารณ์
9. ปรับร่างตามคำแนะนำจากประชาพิจารณ์

สำหรับเนื้อหาในการเขียนร่างแนวทางฯได้อาศัยแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่จัดทำในรูปแบบของเวชศาสตร์เชิงประจักษ์โดยคณะทำงานหรือองค์กรที่น่าเชื่อถือและตีพิมพ์ ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เป็นแนวทางเพื่อปรับและประยุกต์โดยอาศัย

ข้อมูลเชิงประจักษ์เพิ่มเติม ให้เหมาะสมสำหรับคนไทย นอกจากนี้ได้ค้นข้อมูลที่ไม่ได้ตีพิมพ์ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์เพิ่มเติมเพื่อตอบคำถามทั้ง background และ foreground โดยมีรายละเอียดในการค้นข้อมูลดังนี้

1. การค้นข้อมูลแนวทางฯที่ตีพิมพ์ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

1.1 ฐานข้อมูล Medline ค้นโดยใช้ PubMed (www.pubmed.com) คำที่ใช้ค้นได้แก่ (practice guideline[pt], OR guideline*[ti], OR practice guidelines as topic[mh], OR practice parameter[ti], OR position paper[ti]), AND (sinusitis[mh], OR sinusitis[ti], OR rhinosinusitis[ti]), AND english[la], AND 2007:2014[dp] โดยค้นข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ.2550 ถึง 31 มีนาคม 2557 ได้ 84 บทความ แต่มีบทความที่ตรง และทันสมัย 12 ฉบับ⁽¹⁻¹²⁾

1.2 ฐานข้อมูล National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>) ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นแหล่งข้อมูลสาธารณะของแนวทางเวชปฏิบัติเชิงประจักษ์ โดยใช้คำค้นได้แก่ “sinusitis” ได้แนวทางเวชปฏิบัติ 34 ฉบับ แต่มีเนื้อหาที่ตรง 3 ฉบับ^(1,2,4)

1.3 ฐานข้อมูล Evidence in Health and Social Care (<http://www.evidence.nhs.uk>) ซึ่งเป็นฐานข้อมูลของสหราชอาณาจักร ใช้คำค้น “rhinosinusitis” ได้ข้อมูล 288 ฉบับ แต่มีที่ตรง 4 ฉบับ {Chow, #188; DeMuri, #180; Fokkens, #181; Scadding, 2008 #219}^(1,3,6,12)

1.4 ฐานข้อมูลแนวทางเวชปฏิบัติอื่นๆ ได้แก่ Sign Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>) ซึ่งเป็นฐานข้อมูลเวชปฏิบัติเชิงประจักษ์ ของสมาคมแพทยสกอตแลนด์, CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPGs) (<http://www.cma.ca/clinicalresources/practice-guidelines>) ซึ่งเป็นฐานข้อมูลแนวทางเวชปฏิบัติเชิงประจักษ์ของสมาคมแพทย์แคนาดา และ นิวซีแลนด์

Guidelines Group (<http://www.nzgg.org.nz>) พบ 1 ฉบับ⁽⁴⁾

เมื่อพิจารณาบทความที่ค้นได้ทั้งหมดแล้ว พบว่าบทความที่นำมาใช้เป็นแนวทางเพื่อใช้ในการ ปรับปรุงในการจัดทำแนวทางการพัฒนาการดูแลรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันในคนไทย⁽¹⁻¹⁴⁾ ได้แก่

1. แนวทางการดูแลรักษาโรคไซนัสอักเสบในคนไทย ปีพ.ศ.2546
2. Kaplan A. Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis: clinical summary. Can Fam Physician. 2014;60(3):227-34.
3. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, et al; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013;132(1):e262-80.
4. Cornelius RS, Martin J, Wippold FJ, Aiken AH, Angtuaco EJ, Berger KL, et al; American College of Radiology. ACR appropriateness criteria sinonasal disease. J Am Coll Radiol. 2013;10(4):241-6.
5. DeMuri GP, Wald ER. Clinical practice. Acute bacterial sinusitis in children. N Engl J Med. 2012;367(12):1128-34.
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al; European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012;23(3):1-298.
7. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis. 2012;54(8):e72-e112.

8. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et al; Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;40 Suppl 2:S99-193.
 9. Esposito S, Principi N; Italian Society of Pediatrics; Italian Society of Pediatric Infectology; Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology; Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases; Italian Society of Preventive and Social Pediatrics; Italian Society of Otorhinolaryngology; Italian Society of Chemotherapy; Italian Society of Microbiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children. J Chemother. 2008;20(2): 147-57.
 10. Bachert C, Bertrand B, Daele J, Jorissen M, Lefèbvre R, Rombaux P, et al; Belgian guidelines for the treatment of acute rhinosinusitis in general practice. B-ENT. 2007;3(4):175-7.
 11. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, et al; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. Clin Exp Allergy. 2008;38(2):260-75.
 12. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;137 (3 Suppl):S1-S31.
 13. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(2 Suppl):S1-S39.
 14. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
- สำหรับการค้นข้อมูลเชิงประจักษ์สำหรับคำถามที่เป็น foreground question มีแนวทางในการค้นข้อมูลดังนี้
1. ฐานข้อมูล Medline ค้นโดย PubMed ใช้ clinical queries ในการค้น
 2. ฐานข้อมูล Scopus (<http://www.scopus.com/>) โดยใช้ advanced search ซึ่งรวมฐานข้อมูล Embase อยู่ด้วย
 3. ฐานข้อมูล ISI (http://apps.webofknowledge.com/UA__GeneralSearch__input.do?product=UA&search__mode=GeneralSearch&SID=X2uZpxOyabzmHc3pXEq&preferencesSaved=)
 4. ฐานข้อมูล Scielo (Scientific Electronic Library Online) (<http://www.scielo.org/php/index.php>) ซึ่งเป็นฐานข้อมูลของประเทศลาตินอเมริกา
 5. The Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com>) ซึ่งนอกจากจะค้นข้อมูลที่เป็น systematic review แล้ว ยังค้นข้อมูลที่เป็น clinical trials อีกด้วย
 6. ค้น Reference of reference
 7. ข้อมูลที่ตีพิมพ์และไม่ตีพิมพ์ในประเทศไทย
- หลักการแบ่งระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานข้อมูล และการให้น้ำหนักของคำแนะนำ**
- ในการให้ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานและการให้น้ำหนักของคำแนะนำ ได้ใช้ระบบ GRADE

(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) เป็นหลัก ระบบนี้ WHO แนะนำให้ใช้ในการจัดทำ CPG^(15,16) ซึ่งปัจจุบันมีหลายองค์กรทางการแพทย์ ที่มีชื่อเสียงใช้กันมากขึ้นเรื่อยๆ โดยให้ระดับคุณภาพของหลักฐานแบ่งเป็น 4 ระดับ ได้แก่ สูง, ปานกลาง, ต่ำ, และต่ำมาก^(16,17) สำหรับระดับของข้อแนะนำ แบ่งเป็น 2 ระดับได้แก่ หนักแน่น

(strong) และ อ่อน (weak) (คำนี้อาจเรียกว่าเป็น conditional) โดยพิจารณาความสมดุลระหว่างผลลัพธ์ที่พึงประสงค์ (desirable) และ ไม่พึงประสงค์ (undesirable) รวมทั้งการให้คุณค่าและ ความชอบมากกว่า (values and preferences) และพิจารณาถึงการใช้ทรัพยากร (resource utilization) ด้วย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การให้ระดับคุณภาพของหลักฐาน

ระเบียบวิจัย	ความหมาย	ระดับคุณภาพ
Randomized controlled trial (RCT) ที่ดี	- มีหลักฐานคงเส้นคงวาจากงานวิจัยชนิด RCT ที่ทำอย่างดี หรือ มีหลักฐานที่ชัดเจนจาก observational studies ที่ควบคุมอคติได้เป็นอย่างดีมาก - งานวิจัยที่จะทำต่อไปไม่น่าจะทำให้มีการเปลี่ยนความเชื่อมั่นในผลลัพธ์	สูง
RCT ที่ทำไม่ดี (downgraded RCT) หรือ observational studies ที่ทำดีมาก	- มีหลักฐานจากงานวิจัยชนิด RCT ที่มีการดำเนินการโดยมีข้อจำกัดที่สำคัญได้แก่ 1. ผลลัพธ์ที่ไม่คงเส้นคงวา (inconsistent) 2. ผลลัพธ์ที่มีค่าช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) กว้าง 3. ระเบียบวิธีวิจัยมีจุดบกพร่อง 4. ไม่ได้ผลลัพธ์จากงานวิจัยโดยตรงหรือผลลัพธ์คลุมเครือหรือ - มีหลักฐานชัดเจนอย่างผิดปกติ (unusually strong evidence) จาก Observational studies ที่ควบคุมอคติได้เป็นอย่างดี - งานวิจัยที่จะทำต่อไปมีความเป็นไปได้ที่จะมีผลกระทบที่สำคัญต่อความเชื่อมั่นและอาจเปลี่ยนแปลงการประมาณผลลัพธ์	ปานกลาง

ตารางที่ 1 การให้ระดับคุณภาพของหลักฐาน

ระเบียบวิจัย	ความหมาย	ระดับคุณภาพ
Observational studies ที่ดี โดยมีกลุ่มควบคุม ได้แก่ cohort study และ case controlled study	- มีหลักฐานของผลลัพธ์ที่มีความสำคัญ (critical outcome) อย่างน้อย 1 อย่าง จากงานวิจัย RCT ที่มีจุดบกพร่องอย่างมาก หรือจาก observational studies หรือจากหลักฐานทางอ้อม - งานวิจัยที่จะทำต่อไปมีความเป็นไปได้ที่จะมีผลกระทบที่สำคัญต่อความเชื่อมั่นและมีความเป็นไปได้ที่จะทำให้การประมาณค่าผลลัพธ์เปลี่ยนแปลง	ต่ำ
อื่นๆ ได้แก่ case reports หรือ case series	- มีหลักฐานจากผลลัพธ์ที่สำคัญอย่างน้อย 1 อย่าง จาก observational studies ที่ดำเนินการอย่างไม่เป็นระบบ หรือมีหลักฐานโดยอ้อมอย่างมาก - การประมาณผลลัพธ์ที่สำคัญอย่างน้อย 1 อย่าง มีความไม่แน่นอนอย่างมาก	ต่ำมาก

ในการให้น้ำหนักของคำแนะนำจะประเมินตามความชัดเจนของความสมดุลระหว่างผลลัพธ์ที่พึงประสงค์และไม่พึงประสงค์ ดังนี้

1. หากผลลัพธ์ที่พึงประสงค์ต่างจากผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์อย่างชัดเจน ให้น้ำหนักของคำแนะนำเป็น “หนักแน่น” (strong)

2. หากผลลัพธ์ที่พึงประสงค์ต่างจากผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ไม่ชัดเจน หรือใกล้เคียงกัน ให้น้ำหนักของคำแนะนำเป็น “อ่อน” (weak)

การให้น้ำหนักของคำแนะนำและคุณภาพของหลักฐานจะให้เป็นไปพร้อมกัน

การตรวจรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันโดยอิงหลักฐานเชิงประจักษ์

โรคไซนัสอักเสบหมายถึงโรคหรือภาวะที่มีการอักเสบของเยื่อไซนัสตั้งแต่ 1 ไซนัสขึ้นไป โดยอาจเกิดจากสาเหตุใดก็ได้ เนื่องจากเยื่อโพรงจมูกต่อเนื่องไปกับเยื่อไซนัส เมื่อมีการอักเสบของเยื่อจมูกก็จะมี การอักเสบที่เยื่อไซนัส จมูกอักเสบ (rhinitis) และ ไซนัสอักเสบ (sinusitis) จึงมักเกิดร่วมกัน^(6,12,18-20) คณะกรรมการจัดทำแนวทางการดูแลรักษาโรคไซนัส อักเสบในคนไทยใช้คำ ว่า rhinosinusitis โดยจะเน้น โรคไซนัสอักเสบที่เกิดจากไวรัสและแบคทีเรีย

คำจำกัดความทางคลินิก (Clinical definition)

ปัจจุบันยังไม่มีคำจำกัดความที่ยอมรับกันทั่วโลก แต่มักจะหมายถึงไซนัสอักเสบที่มีอาการน้อยกว่า 4 สัปดาห์ ตามแนวทางการรักษาของ IDSA (Infectious Diseases Society of America) (พ.ศ.2555)⁽⁷⁾ และ AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation) (พ.ศ.2558)⁽¹²⁾ หรือหมายถึงไซนัสอักเสบที่มีอาการน้อยกว่า 12 สัปดาห์ ตามแนวทางการรักษาของ EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) (พ.ศ.2555)⁽⁶⁾ โดยอาการตั้งแต่เริ่มเป็นจนหายนั้น ต้องหายสนิท ในร่างชุดนี้จะใช้ระยะเวลาที่ 12 สัปดาห์ ตาม EPOS โดย

โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน (acute rhinosinusitis) หมายถึง อาการทางจมูกตั้งแต่ 2 อาการขึ้นไป ได้แก่ อาการ คัดจมูก, น้ำมูก/เสมหะลงคอ, ปวดแน่นบริเวณ โหนกและการรับกลิ่นลดลง แต่ต้องมีคัดจมูกหรือน้ำมูก/ เสมหะลงคอร่วมด้วยอย่างน้อย 1 อาการ โดยมีอาการ เพิ่มขึ้นหลังจากเป็นมา 5 วันหรือมีอาการที่เป็น ต่อเนื่องนานกว่า 10 วัน แต่หายสนิทภายใน 12 สัปดาห์

โรคไซนัสอักเสบในผู้ใหญ่⁽⁶⁾ จะหมายถึง

ภาวะที่มีการอักเสบของเยื่อจมูกและไซนัสโดยมี อาการทางจมูกตั้งแต่ 2 อาการขึ้นไป ได้แก่ อาการ คัดจมูก, น้ำมูก/เสมหะลงคอ, ปวดแน่นบริเวณโหนก และการรับกลิ่นลดลง แต่ต้องมีคัดจมูกหรือน้ำมูก/เสมหะ ลงคอร่วมด้วยอย่างน้อย 1 อาการ ร่วมกับ

- การส่องกล้องตรวจจมูกพบมูกหนองออกจาก middle meatus และหรือบวมตันบริเวณ middle meatus และหรือริดสีดวงจมูก และ/หรือ
- การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ไซนัส พบมีการหนาตัวของเยื่อภายใน ostiomeatal complex และ/หรือ ในไซนัส

โรคไซนัสอักเสบในเด็ก⁽⁶⁾ จะหมายถึง

ภาวะที่มีการอักเสบของเยื่อจมูกและไซนัสโดยมี อาการทางจมูกตั้งแต่ 2 อาการขึ้นไป ได้แก่ อาการ คัดจมูก, น้ำมูก/เสมหะลงคอ, ปวดแน่นบริเวณโหนก และไอ แต่ต้องมีคัดจมูกหรือน้ำมูก/เสมหะลงคอร่วมด้วย อย่างน้อย 1 อาการ ร่วมกับ

การส่องกล้องตรวจจมูกพบมูกหนองออกจาก middle meatus และ/หรือบวมตันบริเวณ middle meatus และ/หรือริดสีดวงจมูก และ/หรือ

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ไซนัสพบมีการ หนาตัวของเยื่อภายใน ostiomeatal complex และ/ หรือ ในไซนัส

หมายเหตุ: สำหรับในแง่แนวทางการวินิจฉัยไซนัสอักเสบ เฉียบพลันเพื่อการรักษาเบื้องต้น หรือใน primary care ที่ไม่มีเครื่องมือส่องกล้องตรวจจมูก อาจพิจารณาใช้ อาการอย่างเดียวในการวินิจฉัย โดยไม่มีความจำเป็นต้องส่องกล้องหรือส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ไซนัส

การจำแนกชนิดของโรคไซนัสอักเสบ

ยังไม่มีข้อตกลงที่ยอมรับกันทั่วโลกในการจำแนกชนิดของโรคไซนัสอักเสบ จากการทบทวนวารสารเกี่ยวกับการจำแนกชนิดของโรคไซนัสอักเสบมีดังนี้

1. AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology-Head & Neck Surgery), ARS (American Rhinologic Society, AAOA (American Academy of Otolaryngologic Allergy) (พ.ศ.2540)^(18,21) และ AAP (American Academy of Pediatrics) (พ.ศ.2544)⁽²²⁾ ได้จำแนกชนิดของโรคไซนัสอักเสบออกเป็น 5 ชนิด ได้แก่

1.1 ชนิดเฉียบพลัน (acute rhinosinusitis) หมายถึงการอักเสบของเยื่อไซนัสที่เป็นมานานน้อยกว่า 4 สัปดาห์ และอาการหายไปอย่างสมบูรณ์

1.2 ชนิดกึ่งเฉียบพลัน (subacute rhinosinusitis) หมายถึงการอักเสบของเยื่อไซนัสที่เป็นต่อเนื่องจาก acute rhinosinusitis แต่มีอาการไม่เกิน 12 สัปดาห์

1.3 ชนิดเรื้อรัง (chronic rhinosinusitis) หมายถึงการอักเสบของเยื่อไซนัสที่มีอาการต่อเนื่องเป็นเวลานานกว่า 12 สัปดาห์ ขึ้นไป

1.4 ชนิดเฉียบพลันที่กลับเป็นซ้ำ (recurrent acute rhinosinusitis) หมายถึงการอักเสบของเยื่อไซนัสชนิดเฉียบพลันที่มีการกลับเป็นซ้ำมากกว่า 3 ครั้งต่อปี แต่ละครั้งเป็นนานกว่า 7 วันแต่ไม่เกิน 4 สัปดาห์ และการอักเสบหายไปอย่างสมบูรณ์ทุกครั้ง

1.5 ชนิดเรื้อรังและมีการกำเริบเป็นชนิดเฉียบพลัน (acute exacerbation on chronic rhinosinusitis) หมายถึงการอักเสบของเยื่อไซนัสที่เป็นเรื้อรังและผู้ป่วยมีอาการแย่ลงทันทีหรือมีอาการอักเสบของไซนัสเกิดขึ้นใหม่ อาการอักเสบของไซนัสที่เป็นอย่างเฉียบพลันที่เกิดขึ้นใหม่จะหายไปหลังจากมีอาการไม่เกิน 4 สัปดาห์

2. IDSA (Infectious Diseases Society of America) (พ.ศ.2555)⁽⁷⁾ ได้ให้คำจำกัดความของไซนัสอักเสบชนิดเฉียบพลัน (Acute rhinosinusitis) ว่าไซนัสอักเสบที่มีอาการน้อยกว่า 4 สัปดาห์

3. EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) (พ.ศ.2555)⁽⁶⁾ ได้จำแนกชนิดของโรคไซนัสอักเสบออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

3.1 ชนิดเฉียบพลัน (acute rhinosinusitis) ไซนัสอักเสบที่มีอาการน้อยกว่า 12 สัปดาห์ โดยอาการตั้งแต่เริ่มเป็นจนหายนั้นต้องหายสนิท

3.2 ชนิดเรื้อรัง (chronic rhinosinusitis) ไซนัสอักเสบที่มีอาการเท่ากับหรือมากกว่า 12 สัปดาห์ โดยอาการไม่มีการหายสนิท

4. AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation) (พ.ศ.2558)⁽¹²⁾ ได้จำแนกชนิดของโรคไซนัสอักเสบออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่

4.1 ชนิดเฉียบพลัน (Acute rhinosinusitis) ไซนัสอักเสบที่มีอาการน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 สัปดาห์

4.2 ชนิดกึ่งเฉียบพลัน (subacute rhinosinusitis) ไซนัสอักเสบที่มีอาการมากกว่า 4 สัปดาห์แต่น้อยกว่า 12 สัปดาห์

4.3 ชนิดเรื้อรัง (chronic rhinosinusitis) ไซนัสอักเสบที่มีอาการมากกว่าหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์

5. ICAR:RS (International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis) (พ.ศ.2559)⁽¹⁴⁾ ได้จำแนกชนิดของโรคไซนัสอักเสบออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

5.1 ชนิดเฉียบพลัน (acute rhinosinusitis) ไซนัสอักเสบที่มีอาการน้อยกว่า 4 สัปดาห์ โดยอาการตั้งแต่เริ่มเป็นจนหายนั้นต้องหายสนิท

5.2 ชนิดเรื้อรัง (chronic rhinosinusitis) ไซนัสอักเสบที่มีอาการเท่ากับหรือมากกว่า 12 สัปดาห์ โดยอาการไม่มีการหายสนิท

กรณีไซนัสอักเสบที่มีอาการระหว่าง 4 ถึง 12 สัปดาห์ จัดเป็นชนิดกึ่งเฉียบพลัน (subacute rhinosinusitis) แต่การจัดแบ่งไซนัสอักเสบชนิดนี้ควรใช้อย่างจำกัด จนกว่ามีข้อมูลทางคลินิกเพียงพอ

การตรวจรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันโดยอิงหลักฐานเชิงประจักษ์ฉบับนี้ จำแนกชนิดของโรคไซนัสอักเสบเป็น 2 ชนิด โดยใช้ระยะเวลาที่ 12 สัปดาห์ตามการจำแนกของ EPOS⁽⁶⁾ เนื่องจากการจำแนกชนิดดังกล่าวมีการใช้อย่างแพร่หลายมากกว่า

ความรุนแรงของอาการ

จำแนกความรุนแรงของอาการเป็น 3 ระดับคือ อาการเล็กน้อย ปานกลาง และอาการรุนแรง

หมายเหตุ อาการเล็กน้อยหมายถึง มีอาการเป็นครั้งคราวและช่วงสั้นๆ อาการปานกลาง หมายถึงมีอาการต่อเนื่องแต่ทนได้ อาการรุนแรงหมายถึง อาการรุนแรงต่อเนื่องทนได้ยากร่วมกับรบกวนกิจวัตรประจำวันและการนอนหลับ²

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันเป็นโรคที่พบบ่อย อัตราความชุกของโรคมีรายงานตั้งแต่ร้อยละ 6 ถึง 15 ของประชากรทั่วไป¹ มีการประมาณว่าเด็กและผู้ใหญ่จะเป็นโรคติดเชื้อทางหายใจส่วนบนจากไวรัสได้ 7 ถึง 10 ครั้ง และ 2 ถึง 5 ครั้งต่อปีตามลำดับ^(23,24) และประมาณร้อยละ 0.5 ถึง 2 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำ^(23,25)

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

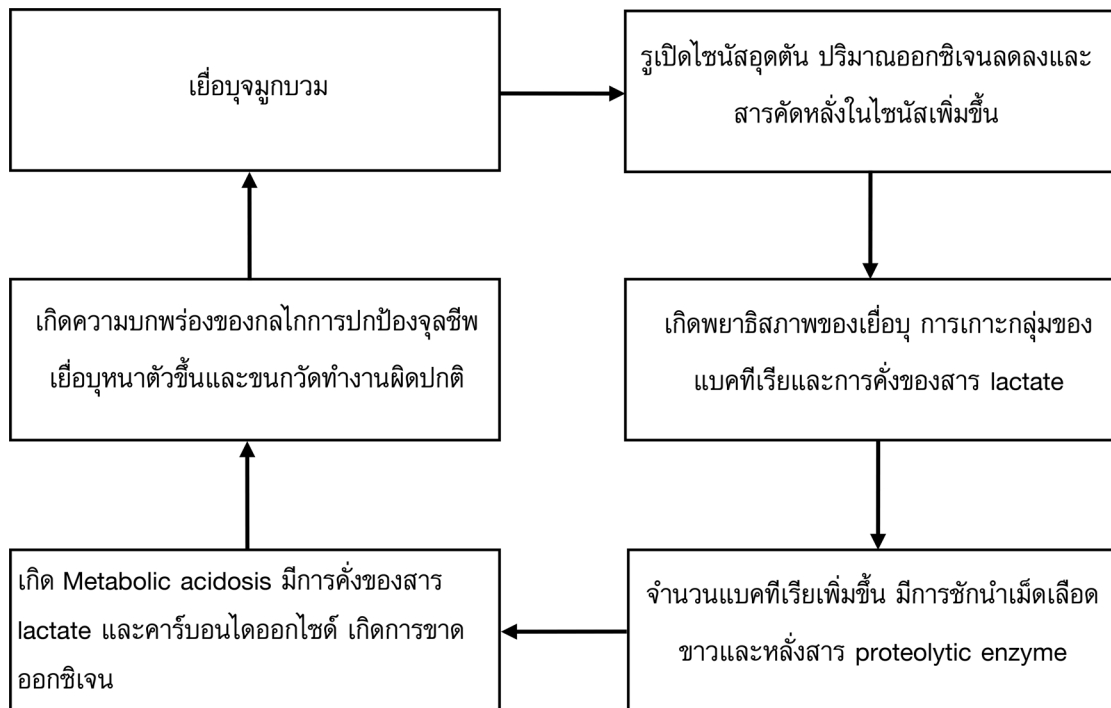
ไซนัสหรือโพรงอากาศข้างจมูกประกอบด้วยโพรง

อากาศ 4 คู่อยู่ในกะโหลกศีรษะ คือไซนัส frontal, maxillary, ethmoid และ sphenoid ภายในโพรงไซนัสบุด้วย pseudostratified ciliated columnar epithelium และติดต่อกับโพรงจมูกทางรูเปิดโดยธรรมชาติ (natural ostium) ภายในไซนัสมีการผลิตมูกซึ่งมีสารภูมิต้านทาน (antibody) และช่วยกันสิ่งสกปรกรวมทั้งแบคทีเรียที่เข้ามาในไซนัสไม่ให้ลุกลามเข้าไปในเยื่อหู นอกจากนี้ยังมีการทำงานของขนกวัด (cilia) ช่วยขับมูกภายในไซนัสออกสู่โพรงจมูก⁽²⁶⁾ ภายในไซนัสของคนปกติถือว่าเป็นบริเวณที่ไม่มีแบคทีเรีย ถึงแม้ว่าจะมีบางการศึกษาที่ยังคงมีข้อขัดแย้งกันอยู่⁽²⁷⁻³⁰⁾

องค์ประกอบสำคัญที่ทำให้ไซนัสเป็นปกติได้ประกอบด้วย

1. รูเปิดโดยธรรมชาติของไซนัสต้องไม่ถูกอุดตัน (patent sinus ostia)
2. ขนกวัดและมูกบนเยื่อบุไซนัสต้องทำงานได้ตามปกติ (normal mucociliary function)
3. สารคัดหลั่งในไซนัสจะต้องมีคุณภาพและปริมาณที่เหมาะสม (normal quality & quantity of secretion)

ถ้ามีความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งขององค์ประกอบข้างต้นจะทำให้เกิดการอักเสบของไซนัสได้ง่าย โดยที่พยาธิกำเนิดของโรคไซนัสอักเสบ (**แผนภูมิที่ 1**) มักเกิดภายหลังการติดเชื้อของทางหายใจส่วนบน นอกจากนี้ อาจเกิดจากภาวะภูมิแพ้, ความผิดปกติของโครงสร้างภายในช่องจมูก, ฟันผุ, อุบัติเหตุ ฯลฯ



แผนภูมิที่ 1 พยาธิกำเนิดของโรคไซนัสอักเสบ

ปัจจัยที่เอื้ออำนวยต่อการเกิดการอักเสบของไซนัส (predisposing factors) มีดังนี้

1. ปัจจัยที่ทำให้รูเปิดของไซนัสอุดตัน (sinus ostium obstruction) ได้แก่

1.1 เยื่อบวม (mucosal swelling) อาจเกิดจากทางหายใจส่วนบนอักเสบได้แก่ โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และจมูกอักเสบเรื้อรังอื่นๆ เช่น vasomotor rhinitis, non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิดโรคไซนัสอักเสบ

1.2 มีการอุดตันทางระบายของไซนัส (mechanical obstruction) สาเหตุอาจเกิดจากริดสีดวงจมูก, ผนังกลางจมูกคด, เนื้องอกในจมูก, สิ่งแปลกปลอมในจมูก, กระดูกเทอร์ไบเนทววม/โต (turbinate hypertrophy), concha bullosa, การบิดกลับข้างของกระดูกเทอร์ไบเนท

อังกกลาง (paradoxical curvature ของ middle turbinate) และ Haller's cell (infra-orbital ethmoid cell)

2. ปัจจัยที่ทำให้เกิดการคั่งของสารคัดหลั่งในไซนัส (retention of secretion) ได้แก่มีการผลิตสารคัดหลั่งในไซนัสเพิ่มขึ้น หรือการที่ขนกวัดและมูกในไซนัสทำงานผิดปกติ (mucociliary dysfunction) จากภาวะ immotile cilia syndrome และ cystic fibrosis

3. การติดเชื้อจากอวัยวะอื่น เช่น รากฟันอักเสบ

4. ภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายบกพร่อง (immune deficiency)

5. การสูบบุหรี่จะไปเพิ่มปริมาณจุลินทรีย์ก่อโรคทางหายใจที่บริเวณช่องคอหอยและลดปริมาณจุลินทรีย์ประจำถิ่นที่ช่วยป้องกันการรุกรานของจุลินทรีย์ก่อโรค⁽³¹⁾

การวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย

1. อาการหรืออาการแสดงใดที่บ่งชี้ว่าไซนัสอักเสบเฉียบพลันมีสาเหตุจากแบคทีเรียมากกว่าไวรัส?

คำแนะนำ

การวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย (acute bacterial rhinosinusitis) ใช้อาการหรืออาการแสดงข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. อาการที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคได้แก่ น้ำมูกเป็นหนอง หรือ ปวดใบหน้าบริเวณแก้มและฟันบน
2. อาการแสดงที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคได้แก่ มีไข้ $> 38^{\circ}\text{C}$ หรือ ตรวจพบหนองในโพรงจมูก หนองไหลลงคอ หรือที่ sinus outflow tract ได้แก่ middle meatus, superior meatus และ sphenoethmoidal recess

น้ำหนักของคำแนะนำ: หนักแน่น

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง

การวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียควรใช้ลักษณะทางคลินิก เนื่องจากการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียโดยวิธีการเก็บหนองไปส่งตรวจนั้นไม่สามารถทำได้ทั่วไปโดยแพทย์เวชปฏิบัติทุกแห่ง ไม่สามารถทำได้ในสถานพยาบาลปฐมภูมิ และจำเป็นต้องมีเครื่องมือพิเศษรวมทั้งห้องปฏิบัติการจึงมีราคาแพงหรือถึงแม้จะสามารถทำได้ก็ไม่มีความคุ้มค่าหากทำเป็นกิจประจำในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ดังนั้นหากเราทราบว่ามีลักษณะทางคลินิกของโรคได้แก่ อาการและอาการแสดงที่พบจากการตรวจร่างกายประการใดบ้างที่สามารถใช้วินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรียก็จะมีประโยชน์ในการพิจารณาเลือกใช้อย่างมาก

Gwaltney และคณะ⁽³²⁾ ได้ศึกษาอาการทางคลินิกผู้ป่วยติดเชื้อทางหายใจส่วนต้นที่ส่งเพาะเชื้อ rhinovirus แล้วให้ผลบวกจำนวน 139 คนเปรียบเทียบกับผู้ป่วย

ติดเชื้อทางหายใจส่วนต้นที่เพาะเชื้อ rhinovirus ให้ผลลบจำนวน 326 คน โดยเก็บข้อมูลอาการเป็นเวลา 14 วัน พบว่าผู้ป่วยโรคหวัดที่เกิดจากไวรัสนั้นส่วนใหญ่ไม่มีไข้ หากมีไข้ผู้ป่วยจะมีไข้ในช่วงวันแรกๆและไข้มักจะลงภายใน 24-48 ชั่วโมง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการนานประมาณ 5-10 วัน โดยอาการมักเป็นมากที่สุดในช่วง 3-6 วันแรก หลังจากนั้นผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้น จากข้อมูลเหล่านี้จึงมีแนวคิดหากผู้ป่วยมีอาการหรือมีการดำเนินโรคที่ต่างไปจากลักษณะทางคลินิกเหล่านี้ผู้ป่วยอาจมีการติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น มีอาการนานเกิน 10 วันแล้วยังไม่ดีขึ้น มีไข้และอาการรุนแรงนานเกิน 3-4 วันติดต่อกัน หรืออาการผู้ป่วยดีขึ้นแล้วแต่ต่อมาอาการกลับแย่ลงอีกภายหลัง 5-6 วัน (double sickening) เป็นต้น

สำหรับการศึกษาว่าลักษณะใดทางคลินิกของโรคที่สามารถใช้วินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรียได้นั้น คณะทำงานได้ทำการพิจารณาวารสารตามแนวทางที่กล่าวถึงในบทนำ พบการศึกษาทั้งหมด 10 ฉบับ⁽³³⁻⁴²⁾ โดยคณะทำงานได้คัดออก 8 ฉบับโดยสาเหตุที่คัดออกเนื่องจากการศึกษาเพื่อวินิจฉัยแยกโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากโรคหวัด ไม่ใช้การศึกษาเพื่อวินิจฉัยไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรีย 5 ฉบับ^(33,35, 37-39) เป็นการศึกษาเพื่อวินิจฉัยไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรีย โดยใช้ผลการเพาะเชื้อจาก nasopharynx เป็นเกณฑ์วินิจฉัย 1 ฉบับ⁽³⁶⁾ เป็นการศึกษาที่ใช้ผลการดูด maxillary sinus ได้ของเหลวโดยไม่อิงเกณฑ์เม็ดเลือดขาวและผลเพาะเชื้อแบคทีเรียขึ้นในการวินิจฉัย 1 ฉบับ⁽⁴¹⁾ เป็นการศึกษาที่นำเสนอข้อมูลเป็นแบบพรรณนาโดยไม่ได้นำมาวิเคราะห์ 1 ฉบับ⁽⁴²⁾ คงเหลือการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์ที่ใช้พิจารณา 2 ฉบับ^(34, 40)

Young และคณะ⁽⁴⁰⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ randomized, double blind study ในผู้ป่วยผู้ใหญ่

251 คนที่มีอาการสงสัยโรคไซนัสอักเสบ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับ amoxicillin/clavulanate และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าอาการที่บ่งชี้ถึงไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรียซึ่งตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ คืออาการมีน้ำมูกเป็นหนองไหลทางจมูก และอาการแสดงคือการพบน้ำมูกเป็นหนองในจมูกและคอ (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง)

ต่อมา Hansen และคณะ^(34,35) ได้ทำการศึกษาแบบ prospective cohort study ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 174 คนที่มีอาการสงสัยโรคไซนัสอักเสบ พบว่าอาการที่บ่งชี้ถึงโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย ซึ่งใช้เกณฑ์การเพาะเชื้อแบคทีเรียจาก maxillary sinus คืออาการปวดใบหน้าบริเวณแก้มและฟันบนและอาการแสดงพบไข้สูงเกิน 38°C (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง)

สรุปผลจากการศึกษาทั้ง 2 ฉบับได้ดังนี้

1. อาการที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคได้แก่ น้ำมูกเป็นหนอง หรือ ปวดใบหน้าบริเวณแก้มและฟันบน
2. อาการแสดงที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคได้แก่ ตรวจพบหนองในโพรงจมูก ตรวจพบหนองที่ middle meatus มีไข้ > 38°C
3. อาการและอาการแสดงที่มีผู้ทำการศึกษาและไม่แสดงผลว่าช่วยในการวินิจฉัย ได้แก่ อาการไอ อาการคัดจมูก, การที่มีอาการโรคหวัดนำมาก่อน, เคยมีประวัติเป็นไซนัสอักเสบ, อาการไม่ได้กลิ่น, อาการแสดงคือเคาะเจ็บหรือมีการบวมที่ตำแหน่ง maxillary sinus

สำหรับคำแนะนำของ International clinical practice guideline ที่มีอยู่พบว่าให้คำแนะนำที่ต่างไปจากคำแนะนำของสมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย) โดยคำแนะนำของ IDSA (Infectious Diseases Society of America) (พ.ศ.2555)⁽⁷⁾ แนะนำให้วินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย เมื่อ

- (1) มีอาการหรืออาการแสดงของโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันนานเกิน 10 วันโดยไม่พบว่าอาการทางคลินิกดีขึ้น

(2) มีอาการรุนแรงหรือมีไข้สูงเกิน 39 °C ร่วมกับมีหนองในจมูกหรือปวดใบหน้าเป็นเวลานานอย่างน้อย 3-4 วันติดต่อกัน

(3) มีอาการหรืออาการแสดงที่แย่ลงได้แก่ มีไข้ปวดหัว น้ำมูกเพิ่มมากขึ้น หลังจากที่มีอาการโรคหวัดมา 5-6 วันทั้งที่ก่อนหน้านี้เคยดีขึ้นบ้างแล้ว (double sickening)

โดย IDSA ใช้เกณฑ์วินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียเมื่อผู้ป่วยมีอาการแตกต่างจากอาการที่ Gwaltney และคณะ⁽²⁹⁾ ได้บรรยายลักษณะของการอักเสบจากไวรัสเอาไว้ทั้งนี้ IDSA ไม่ได้อ้างอิงการศึกษาใดๆที่ศึกษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียโดยตรง ส่วนคำแนะนำของ EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) (พ.ศ.2555)⁽⁶⁾ แนะนำให้วินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียเมื่อผู้ป่วยมี 3 ใน 5 ข้อต่อไปนี้

- (1) น้ำมูกเปลี่ยนสีและมีหนองในโพรงจมูก (มีอาการเด่นมากข้างเดียว)
- (2) ปวดใบหน้าเฉพาะที่รุนแรง (มีอาการเด่นมากข้างเดียว)
- (3) ไข้ (สูงกว่า 38 °C)
- (4) ระดับ Erythrocyte sedimentation rate (ESR) หรือ C-reactive protein (CRP) ในเลือดสูง
- (5) “Double sickening” อาการไซนัสแย่ลงหลังจากช่วงแรกที่มีอาการทุเลาแล้ว

คำแนะนำทั้ง 5 ข้อนี้อ้างอิงการศึกษาที่ศึกษาไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรียจึงมีความแตกต่างจากคำแนะนำของ IDSA อย่างไรก็ตามคำแนะนำของ EPOS มีความแตกต่างจากคำแนะนำของสมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย) เนื่องจากการศึกษาที่ EPOS อ้างอิงมีคุณภาพไม่ดีและสมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย) ได้คัดออกด้วยเหตุผลดังได้อธิบายแล้วในช่วงแรก

ขจร เสรีศิริขจรและคณะ⁽⁴³⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วยที่เป็นโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน 88 คน เปรียบเทียบการใช้เกณฑ์วินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย

ของ IDSA และ EPOS ในการวินิจฉัยผู้ป่วยคนเดียวกัน โดยใช้ผลการเพาะเชื้อแบคทีเรียจากการเก็บตัวอย่าง โดยกล้องเอนโดสโคปจากบริเวณ middle meatus เป็นเกณฑ์มาตรฐาน พบว่าเกณฑ์ของ EPOS และ IDSA มีความไวร้อยละ 50 (95%CI: 38-62) และร้อยละ 69 (95%CI: 57-79), มีความจำเพาะร้อยละ 63 (95%CI: 43-79) และร้อยละ 46 (95%CI: 28-65) และมีความแม่นยำร้อยละ 53 และ 63 ตามลำดับ ผู้วิจัยสรุปว่า เกณฑ์วินิจฉัยของ EPOS มีความไวน้อยกว่าแต่มีความจำเพาะสูงกว่า IDSA ดังนั้นการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ EPOS ที่มีความจำเพาะสูงกว่าจะช่วยให้มีการจ่ายยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผลกว่าการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ IDSA ที่มีความไวสูง (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำ)

สำหรับการศึกษาแบบ systematic review เกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกเพื่อวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียนั้นมีผลงานตีพิมพ์จำนวน 2 ฉบับ ทั้งนี้ทั้งสองฉบับทำโดยผู้วิจัยคนเดียวกัน^(44,45) การศึกษาส่วนใหญ่ถูกผู้วิจัยคัดออก คงเหลือการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์เพียงฉบับเดียวซึ่งการศึกษาผ่านเกณฑ์นี้เป็นการศึกษาที่ใช้ผลการเพาะเชื้อจาก nasopharynx เป็นเกณฑ์การวินิจฉัย⁽³⁶⁾

2. การส่องตรวจจมูกด้วยวิธี otoscopy หรือ endoscopy ช่วยในการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียหรือไม่อย่างไร?

คำแนะนำ

มีการศึกษาการใช้ otoscope ในการวินิจฉัยโรคจมูกพบว่าให้ผลสอดคล้องกับการใช้ nasal endoscope และการตรวจพบหนองที่ middle meatus เป็นอาการแสดงที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย ดังนั้นแนะนำให้ otoscopy และ nasal endoscopy มีประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัยโรค (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำ)

3. การส่งตรวจแบบใด ได้แก่ ภาพถ่ายรังสี plain films, CT, MRI และ ultrasound ช่วยในการวินิจฉัยไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย?

3.1 ภาพถ่ายรังสีของไซนัสแบบธรรมดา (Plain film of paranasal sinuses)

คำแนะนำ

ไม่แนะนำการส่งภาพถ่ายรังสี plain films เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียจากเชื้อไวรัส แนะนำให้วินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียโดยอาศัยอาการและอาการแสดง

น้ำหนักของคำแนะนำ: คัดค้านหนักแน่น

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง

ภาพถ่ายรังสีของไซนัสแบบธรรมดาที่ถือเป็นมาตรฐาน ได้แก่

1. ท่า Waters (occipito-mental)
2. ท่า Caldwell (occipito-frontal)
3. ท่า lateral ซึ่งจะต้องถ่ายในท่า upright หรือถ้าทำไม่ได้ให้ถ่ายเป็น cross-table lateral
4. ท่า submentovertex มักจะมองเห็นไซนัสไม่ชัด จึงมีประโยชน์น้อย

สำหรับการส่งภาพถ่ายรังสีแบบธรรมดาในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปีไม่ควรส่งท่า lateral เพราะไซนัส frontal และ sphenoid ยังไม่โตมากพอที่จะสามารถมองเห็นจากภาพถ่ายรังสี ภาพถ่ายรังสีของไซนัสที่ใช้วินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบได้ชัดเจนถูกต้องที่สุดคือ เมื่อผลออกมาเป็นการขุ่นทึบทั้งหมด (total opacification), มีระดับน้ำและอากาศ (air-fluid level) และการหนาของเยื่อไซนัส (mucoperiosteal thickening) ตั้งแต่ 5 มม. ขึ้นไป (ในผู้ใหญ่) และหนาอย่างน้อยเท่ากับ 4 มม. (ในเด็ก) ซึ่งหลักเกณฑ์นี้ใช้ไม่ได้กับไซนัส ethmoid นอกจากนี้พึงระลึกว่าสามารถพบภาพถ่ายรังสีของไซนัสมีความผิดปกติได้ในคนปกติที่ไม่มีอาการทางจมูกเลย และในผู้ป่วยที่เป็นโรคหวัด ดังนั้นการส่งภาพถ่ายรังสี

แบบธรรมดาจึงมีประโยชน์น้อยในการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันเนื่องจากมีผลบวกสูงได้มาก จึงควรส่งตรวจในผู้ป่วยเฉพาะรายที่มีอาการและอาการแสดงไม่ชัดเจนและแปลผลด้วยความระมัดระวัง

คณะทำงานได้ทำการพิจารณาวารสารตามเกณฑ์ที่กล่าวถึงในบทนำ พบการศึกษาทั้งหมด 7 ฉบับ^(36,39-42,46,47) โดยคณะทำงานได้คัดออก 6 ฉบับ โดยสาเหตุที่คัดออกเนื่องจากการศึกษาเพื่อวินิจฉัยแยกโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากโรคหวัด ไม่ใช่การศึกษาเพื่อวินิจฉัยไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรีย 1 ฉบับ⁽⁴⁴⁾ เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาพถ่ายรังสีกับอาการทางจมูกโดยไม่เจาะจงว่าเป็นหวัดหรือเป็นไซนัสอักเสบ 2 ฉบับ^(46,47) เป็นการศึกษาเพื่อวินิจฉัยไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรียแต่ใช้ผลการเพาะเชื้อจาก nasopharynx เป็นเกณฑ์วินิจฉัย 1 ฉบับ³⁶ เป็นการศึกษาที่ใช้ผลการดู maxillary sinus ได้ของเหลวโดยไม่อิงเกณฑ์เม็ดเลือดขาวและผลเพาะเชื้อแบคทีเรียขึ้นในการวินิจฉัย 1 ฉบับ⁴¹ เป็นการศึกษาที่ใช้ความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีเป็นเกณฑ์คัดเข้าสำหรับอาสาสมัครทุกคน จึงไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ 1 ฉบับ⁽⁴²⁾ คงเหลือการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์ที่ใช้พิจารณา 1 ฉบับ⁽⁴⁰⁾

Young และคณะ⁽⁴⁰⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ randomized, double blind study ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 251 คนที่มีอาการสงสัยโรคไซนัสอักเสบ โดยผู้ป่วยถูกแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ amoxicillin/clavulanate และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าภาพถ่ายรังสี plain films มีความไว (sensitivity) 0.80 มีความจำเพาะ (specificity) 0.79 เมื่อภาพถ่ายรังสีพบความผิดปกติจะมีความแม่นยำ (positive predictive value) ร้อยละ 59 และเมื่อภาพถ่ายรังสีไม่พบความผิดปกติจะมีความแม่นยำ (negative predictive value) ร้อยละ 91 เมื่อพิจารณาประเด็นว่าผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการที่ส่งตรวจภาพถ่ายรังสีพบความผิดปกติแล้วได้รับยา amoxicillin/clavulanate หรือไม่ (therapeutic consequences) พบว่าการส่งตรวจ

ภาพถ่ายรังสีมีประโยชน์น้อย (little effect) (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง)

3.2 ภาพถ่ายรังสีไซนัสด้วยวิธีคอมพิวเตอร์ (CT scan)

คำแนะนำ

ไม่แนะนำการส่งภาพถ่ายรังสีไซนัสด้วยวิธีคอมพิวเตอร์เพื่อช่วยในการวินิจฉัยไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์)

คณะทำงานได้ทำการพิจารณาวารสารตามเกณฑ์ที่กล่าวถึงในบทนำพบการศึกษาทั้งหมด 2 ฉบับ^(48,20) โดยคณะทำงานได้คัดออกทั้ง 2 ฉบับ เนื่องจากการศึกษาอุบัติการณ์การพบความผิดปกติของการถ่ายภาพรังสีด้วยวิธีคอมพิวเตอร์ในกลุ่มประชากรเด็ก 1 ฉบับ⁽⁴⁸⁾ และเป็นการศึกษาอุบัติการณ์การพบความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีด้วยวิธีคอมพิวเตอร์ในกลุ่มผู้ป่วยใช้หวัด 1 ฉบับ⁽²⁰⁾ อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสนใจว่าผลการศึกษาอุบัติการณ์การพบความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีด้วยวิธีคอมพิวเตอร์ในกลุ่มผู้ป่วยใช้หวัด 31 คนที่มีระยะเวลาของโรคไม่เกิน 48-96 ชั่วโมงโดย Gwaltney และคณะ⁽²⁰⁾ พบว่าร้อยละ 87 และ 65 ของผู้ป่วยใช้หวัดมีความผิดปกติของ maxillary sinus และ ethmoid sinus ตามลำดับ โดยสรุปแล้วยังไม่มีหลักฐานแนะนำให้ส่งตรวจภาพถ่ายรังสีด้วยวิธีคอมพิวเตอร์เพื่อวินิจฉัยหรือยืนยันการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ในกรณีที่สงสัยจะมีภาวะแทรกซ้อนทางสมองทางตาหรือ base of skull หรือสงสัยว่าจะเกิดจากเชื้อราอาจพิจารณาส่งภาพถ่ายรังสีด้วยวิธีคอมพิวเตอร์ได้

3.3 ภาพถ่ายไซนัสด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า/ภาพถ่ายเอ็มอาร์ (MRI)

คำแนะนำ

ไม่แนะนำการส่งภาพถ่ายไซนัสด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเพื่อช่วยในการวินิจฉัยไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

จากแบคทีเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์)

คณะทำงานได้ทำการพิจารณาวารสารตามเกณฑ์ที่กล่าวถึงในบทนำพบการศึกษาทั้งหมด 2 ฉบับ^(49,50) โดยคณะทำงานได้คัดออกทั้ง 2 ฉบับเนื่องจากเป็นการศึกษาอุบัติการณ์การพบความผิดปกติของภาพถ่ายเอ็มอาร์ ในกลุ่มผู้ป่วยไข้วัด 1 ฉบับ⁽⁴⁹⁾ และเป็นการศึกษาอุบัติการณ์การพบความผิดปกติของภาพถ่ายเอ็มอาร์ ในกลุ่มประชากรปกติ 1 ฉบับ⁽⁵⁰⁾ โดยสรุปแล้วยังไม่มีหลักฐานแนะนำให้ส่งตรวจถ่ายภาพเอ็มอาร์เพื่อวินิจฉัยหรือยืนยันการวินิจฉัยโรคไข้วัดจากแบคทีเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ในรายที่สงสัยจะมีภาวะแทรกซ้อนทางสมอง ทางตาหรือฐานสมอง หรือสงสัยว่าจะเกิดจากเชื้อรา ในหญิงตั้งครรภ์ และเด็กเล็กซึ่งไม่ต้องการให้ได้รับสารรังสีก็อาจจะส่งถ่ายภาพเอ็มอาร์ได้ โดยใช้เทคนิคพิเศษในเด็กเล็กอาจทำให้ไม่จำเป็นต้องดมยาสลบ

3.4 การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography)

คำแนะนำ

ไม่แนะนำการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อช่วยในการวินิจฉัยไข้วัดจากแบคทีเรีย (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์)

คณะทำงานได้ทำการพิจารณาวารสารตามเกณฑ์ที่กล่าวถึงในบทนำพบการศึกษาทั้งหมด 1 ฉบับ แต่คัดออกเนื่องจากใช้ผลความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีเป็นเกณฑ์วินิจฉัย⁽⁴²⁾ โดยสรุปแล้วยังไม่มีหลักฐานแนะนำให้ส่งตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อวินิจฉัยหรือยืนยันการวินิจฉัยโรคไข้วัดจากแบคทีเรีย

4. ในกรณีที่สงสัยไข้วัดจากแบคทีเรียที่มีภาวะแทรกซ้อนทางสมองหรือทางตา การส่งตรวจภาพถ่ายแบบใดมีประโยชน์ในการวินิจฉัยมากกว่ากัน

ระหว่างการถ่ายภาพเอ็มอาร์และการถ่ายภาพรังสีด้วยวิธีคอมพิวเตอร์?

คำแนะนำ

เนื่องจากการผ่าตัดไข้วัดต้องการรายละเอียดจาก bony structure จึงแนะนำให้ทำการถ่ายภาพรังสีด้วยวิธีคอมพิวเตอร์ก่อน แต่อาจส่งถ่ายภาพเอ็มอาร์เพิ่มเติมกรณีที่ต้องการรายละเอียดเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนทางสมองและทางตา (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์)

ยังไม่พบมีการศึกษาที่แสดงว่าการส่งตรวจภาพถ่ายแบบใดมีประโยชน์มากกว่ากันระหว่างการถ่ายภาพเอ็มอาร์และการถ่ายภาพรังสีด้วยวิธีคอมพิวเตอร์ ในกรณีที่สงสัยไข้วัดจากแบคทีเรียที่มีภาวะแทรกซ้อนทางสมองหรือทางตา

การส่งตัวอย่างเพาะเชื้อจากไข้วัด

คำแนะนำ

ไม่แนะนำให้ใช้ตัวอย่างจากการป้ายจากโพรงหลังจมูก (nasopharyngeal swab) หรือป้ายจมูก (nasal swab) ในการเพาะเชื้อ เพราะมีโอกาสปนเปื้อนแบคทีเรียประจำถิ่น (normal flora) ได้สูง เนื่องจากโพรงจมูกมีแบคทีเรียประจำถิ่น อยู่จำนวนมาก การเก็บตัวอย่างที่ถูกต้องจึงมีความสำคัญต่อการตรวจหาเชื้อก่อโรคที่แท้จริงและลดการปนเปื้อนได้และควรเก็บตัวอย่างก่อนเริ่มยาต้านจุลชีพ

การส่งตัวอย่างที่เจาะหรือดูดได้จากไข้วัดหากเป็นไปได้ควรเก็บส่งอย่างน้อย 1 มิลลิลิตร ใส่ในภาชนะปราศจากเชื้อ ในกรณีที่ต้องการตรวจหาแบคทีเรียที่เจริญในภาวะปราศจากออกซิเจน (anaerobic bacteria) ให้ใส่ใน transport medium ที่จำเพาะ และควรนำส่งห้องปฏิบัติการทันที

หากเป็นตัวอย่าง swab เช่น จากการป้าย middle meatus ให้ใส่ตัวอย่างใน transport medium แล้วนำส่ง

ห้องปฏิบัติการ หากส่งไม่ได้ทันที่อาจเก็บที่อุณหภูมิห้อง ควรส่งภายใน 2 ชั่วโมง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การย้อมสีแกรมจากตัวอย่างโดยตรง และตรวจหาเชื้อจากกล้องจุลทรรศน์ที่กำลังขยาย 1,000 เท่า อาจพบเชื้อก่อโรคหลักเพียงชนิดเดียวหรือมีจำนวนมากกว่าชนิดอื่น และพบเม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะ neutrophils ควรใช้แปลผลร่วมกับผลการเพาะเชื้อว่าสอดคล้องกันหรือไม่

2. การเพาะแยกเชื้อที่ได้จากตัวอย่างบนอาหารเลี้ยงเชื้อทั้งในภาวะที่มีออกซิเจน (aerobic) และภาวะที่ปราศจากออกซิเจน (anaerobic) และรายงานผลการตรวจหาความไวรับต่อยาต้านจุลชีพภายใน 48-72 ชั่วโมง

การรายงานผลการเพาะเชื้อ

1. รายงานชนิดแบคทีเรียก่อโรคและผลความไวรับต่อยาต้านจุลชีพ หากเป็นแบคทีเรียประจำถิ่นของทางหายใจส่วนบน เช่น *coagulase-negative staphylococci*, *Streptococci viridians*, *Corynebacterium* spp. ห้องปฏิบัติการมักรายงานว่า “ไม่มีเชื้อแบคทีเรียชนิดก่อโรคเจริญภายหลังการเพาะเชื้อเป็นเวลา 48 ชั่วโมง” หรือ “no pathogenic organisms were isolated after 48 hours of incubation” แต่บางห้องปฏิบัติการอาจไม่ได้ระบุระยะเวลาไว้ โดยทั่วไปจะไม่ตรวจหาความไวรับต่อยาต้านจุลชีพสำหรับเชื้อที่โดยปกติเป็นแบคทีเรียประจำถิ่น หากแพทย์สงสัยว่าเป็นเชื้อก่อโรคที่แท้จริง ควรแจ้งห้องปฏิบัติการเพื่อทดสอบความไวรับต่อยาต้านจุลชีพเป็นรายๆไป

2. การรายงานแบบบอกปริมาณ การพบเชื้อปริมาณมากทำให้เพิ่มความเป็นไปได้ว่าจะเป็นเชื้อก่อโรคที่แท้จริงมากกว่าเชื้อปนเปื้อน แบ่งวิธีรายงานเป็น

2.1 กึ่งบอกจำนวน (semi-quantitative) โดยทั่วไปห้องปฏิบัติการจะรายงานโดยใช้วิธีนี้ได้แก่

จำนวนน้อย (slight growth), จำนวนปานกลาง (moderate growth), หรือจำนวนมาก (heavy growth) บางห้องปฏิบัติการอาจรายงานเป็น 1+ ถึง 4+ แพทย์ควรแปลผลให้สอดคล้องกับอาการทางคลินิก โดยทั่วไปมักพบว่าเชื้อก่อโรคมีปริมาณมากก่อนได้รับการรักษา หรือในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เช่น จากการดื้อยาต้านจุลชีพ

2.2 การรายงานแบบนับจำนวน สำหรับเชื้อที่เจริญแต่ละชนิดเมื่อปริมาณเชื้อ $\geq 10^4$ CFU/ml สนับสนุนว่าน่าจะเป็นเชื้อก่อโรคมากกว่าเชื้อปนเปื้อน ปัจจุบันยังไม่ได้ทำเป็นกิจประจำในทุกห้องปฏิบัติการ แต่หากมีข้อมูลสนับสนุนมากขึ้นอาจนำมาใช้เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยที่เป็นวิธีมาตรฐานในอนาคต

การแปลผลการเพาะเชื้อ เพื่อแยกว่าเป็นเชื้อก่อโรคที่แท้จริงหรือเชื้อปนเปื้อนต้องอาศัยอาการทางคลินิกที่เข้าได้ร่วมด้วยเสมอ เนื่องจากผลการเพาะเชื้อเพียงอย่างเดียวไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นเชื้อก่อโรคที่แท้จริงหรือเชื้อประจำถิ่น ข้อบ่งชี้ต่อไปนี้เป็นเพียงข้อเสนอแนะโดยทั่วไปเท่านั้น

ข้อบ่งชี้ว่าผลเพาะเชื้อที่ได้เป็นเชื้อก่อโรคจริง (true pathogen)

1. เป็นเชื้อที่มีความสามารถในการก่อโรคสูงและมีรายงานว่าเป็นเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยของโรคไขสันหลังอักเสบเฉียบพลัน เช่น *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*

2. เชื้อที่เพาะได้มีปริมาณเชื้อ $\geq 10^4$ CFU/ml โดยเป็นเชื้อที่เพาะแยกได้เพียงชนิดเดียวหรือหากเพาะแยกเชื้อได้มากกว่า 1 ชนิดจะเป็นเชื้อหลักหรือมีจำนวนมากโดยเชื้ออื่นที่เพาะแยกได้ร่วมด้วยมีจำนวนน้อยกว่ามาก

3. ผลการย้อมสีแกรมจากตัวอย่างโดยตรงก่อนการเพาะเชื้อ เห็นเป็นเชื้อชนิดเดียวหรือเป็นเชื้อส่วนใหญ่ที่มีจำนวนมาก ยกเว้นในกรณี mixed infection หรือติดเชื้อ anaerobic bacteria อาจเห็นเชื้อหลายชนิด

อาจพบเชื้ออยู่ในเม็ดเลือดขาว ผลการย้อมควรสอดคล้องกับผลการเพาะเชื้อที่ได้

4. ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อได้รับยาต้านจุลชีพซึ่งครอบคลุมอย่างเหมาะสม

ข้อบ่งชี้ว่าผลเพาะเชื้อที่ได้เป็นเชื้อปนเปื้อน (contamination)

1. เป็นเชื้อที่มีรายงานว่าเป็นเชื้อประจำถิ่น (normal flora) ในโพรงจมูกหรือทางเดินหายใจส่วนบน เช่น coagulase-negative staphylococci, Streptococcus viridians และ Corynebacterium spp.
2. เชื้อที่เพาะได้มีปริมาณน้อยมากหรือกรณีนับปริมาณเชื้อแต่ละชนิดพบว่า $< 10^4$ CFU/ml
3. ไม่สอดคล้องกับผลการย้อมสีแกรมจากตัวอย่างโดยตรงก่อนการเพาะเชื้อ
4. ไม่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา

ข้อผิดพลาดที่พบได้บ่อยและควรระมัดระวัง

1. เก็บตัวอย่างด้วยวิธีที่ไม่เหมาะสมหรือเทคนิคที่ใช้ไม่ปลอดภัย ไม่แนะนำให้ใช้ตัวอย่างจากการป้ายโพรงหลังจมูก (nasopharyngeal swab) หรือป้ายจมูก (nasal swab) เพราะอาจปนเปื้อนแบคทีเรียประจำถิ่นซึ่งมีผลต่อการเจริญของเชื้อก่อโรคที่แท้จริงและการแปลผล
2. ปริมาณตัวอย่างน้อยเกินไป
3. การส่งตัวอย่างล่าช้าและเก็บตัวอย่างไว้ในสถานะที่ไม่เหมาะสมอาจทำให้ผลการเพาะเชื้อผิดพลาดได้ ควรส่งตัวอย่างไปยังห้องปฏิบัติการทันทีเพราะหากเก็บไว้นานที่อุณหภูมิห้องจะมีโอกาสให้เชื้อที่ปนเปื้อนเจริญมากขึ้นหรือเก็บไว้นานในตู้เย็นมีโอกาสให้เชื้อก่อโรคชนิดที่ไม่ทนความเย็นตายได้ หากสงสัยเชื้อก่อโรคชนิด anaerobe ควรใส่ตัวอย่างในภาชนะหรือ transport medium ที่จำเพาะอย่างเหมาะสม ตัวอย่างที่เป็น swab แบบป้ายโดยใช้ไม้พันสำลีหากไม่ใส่ใน transport medium

จะทำให้ตัวอย่างแห้งอาจไม่สามารถนำมาใช้เพาะเชื้อได้

4. ไม่ได้ติดต่อห้องปฏิบัติการในกรณีสงสัยเชื้อก่อโรคที่พบได้ไม่บ่อย ซึ่งบางชนิดอาจต้องใช้อาหารเลี้ยงเชื้อชนิดพิเศษหรือเป็นเชื้อเจริญช้าที่ต้องบ่มเพาะเชื้อเป็นระยะเวลานานกว่าปกติ ทำให้ไม่สามารถเพาะแยกเชื้อก่อโรคที่แท้จริงได้

5. การวินิจฉัยเชื้อก่อโรคโดยยึดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงอย่างเดียว ควรพิจารณาความสอดคล้องกับอาการทางคลินิกและการตอบสนองต่อการรักษาเสมอ พิจารณาว่าเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยก็อาจเป็นเชื้อประจำถิ่นได้ และเชื้อที่โดยปกติเป็นเชื้อประจำถิ่นก็อาจเป็นเชื้อก่อโรคในบางกรณีได้เช่นกัน

5. มีข้อบ่งชี้ใดในการส่งเพาะเชื้อและควรใช้วิธีใด (ได้แก่ sinus puncture, endoscopy, nasal swab หรือ nasopharyngeal swab) เก็บมูกหนองเพื่อส่งตรวจ?

คำแนะนำ

1. ข้อบ่งชี้ในการส่งเพาะเชื้อนั้นมีคำแนะนำในระดับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ได้แก่ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา, มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง, โรคไขสันหลังอักเสบชนิดเฉียบพลันที่เกิดขึ้นภายในโรงพยาบาล, มีอาการรุนแรงมากและมีภาวะแทรกซ้อนทางตาและทางสมอง (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์)
 2. การเก็บมูกหนองโดยวิธีเจาะดูไซนัส (sinus puncture) เพื่อส่งเพาะเชื้อแบคทีเรียถือเป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยโรค เนื่องจากมีโอกาสพบเชื้อปนเปื้อนน้อยกว่าวิธีอื่น แนะนำให้ทำหัตถการนี้โดยโสต ศอ นาสิกแพทย์เท่านั้น (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์)
 3. การเก็บมูกหนองจาก middle meatus เพื่อส่งเพาะเชื้อแบคทีเรีย อาจใช้ทดแทนการเจาะดูไซนัสได้
- น้ำหนักของคำแนะนำ: หนักแน่น
- ระดับคุณภาพของหลักฐาน: สูง

4. ไม่แนะนำการทำ nasal swab, inferior meatal swab, nasopharyngeal swab

น้ำหนักของคำแนะนำ: หนักแน่น

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำ

สำหรับข้อบ่งชี้ในการส่งเพาะเชื้อนั้นไม่มีการศึกษาวิจัยในเรื่องนี้ แต่มีข้อแนะนำในระดับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ได้แก่

- ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาโดยทำเพื่อหาเชื้อที่เป็นสาเหตุและความไวต่อยาต้านจุลชีพ
- ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องเพราะเชื้ออาจจะเป็นคนละชนิดกับที่พบในคนปกติ
- โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดขึ้นภายในโรงพยาบาลเพราะเชื้ออาจเป็นคนละชนิดกับที่เกิดขึ้นทั่วไปในชุมชน
- มีอาการรุนแรงมากและจำ เป็นต้องได้รับการรักษาที่ถูกต้องอย่างรวดเร็ว
- มีภาวะแทรกซ้อนทางตาและทางสมอง

สรุป วิธีการเก็บตัวอย่างเพื่อส่งเพาะเชื้อนั้นถือว่าการเจาะดูไซนัสและส่งเพาะเชื้อแบคทีเรียเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรียและใช้เป็นแนวทางในการรักษาโรคไซนัสอักเสบไปได้พร้อมๆกันเนื่องจากทำให้แพทย์ทราบชนิดและความไวของการตอบสนองต่อยาของเชื้อที่พบในไซนัสได้^(26,51,52) แต่เนื่องจากเป็นหัตถการที่ต้องใช้ความชำนาญ ใช้เวลานาน ต้องได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วย อาจต้องดมยาสลบถ้าทำในเด็ก รวมทั้งอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น เลือดออกจากจมูก หรือมีอันตรายต่อลูกตา เป็นต้น ดังนั้นในกรณีที่เป็นโรคไซนัสอักเสบที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนการเจาะดูไซนัสจึงไม่แนะนำให้ทำเป็นกิจประจำ การเจาะดูไซนัสส่วนมากจะทำที่ maxillary sinus เพราะเป็นไซนัสที่มีขนาดใหญ่และเจาะได้ง่าย โดยเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย สามารถทำได้โดยผ่านทาง inferior meatus ซึ่งนิยมทำมากกว่าการเจาะผ่านทางเหงือกบริเวณ canine fossa

ปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับวิธีการส่งเพาะเชื้อวิธีอื่นๆนอกเหนือจากการเจาะดูไซนัส โดยการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการหาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อที่ได้จากวิธีการส่งเพาะเชื้อวิธีอื่นๆเปรียบเทียบกับเชื้อที่ได้จากการเจาะดูไซนัสซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน

สำหรับการนำหนองหรือของเหลวจากบริเวณ middle meatus มาส่งเพาะเชื้อนั้น การศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis ของ Smith และคณะ⁽⁵³⁾ พบว่าอุบัติการณ์ของการเพาะได้เชื้อแบคทีเรียจากการนำหนองหรือของเหลวจากบริเวณ middle meatus มาตรวจมีเพียงร้อยละ 32.9 (95%CI: 19.0-46.8) ซึ่งต่ำกว่าการเจาะดู maxillary sinus ที่มีอุบัติการณ์ของการเพาะได้เชื้อแบคทีเรียร้อยละ 61 (95%CI: 54.7-67.2) ส่วนการหาความสัมพันธ์ระหว่างการนำหนองหรือของเหลวจากบริเวณ middle meatus เทียบกับการเจาะดู maxillary sinus นั้น การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Benninger และคณะ⁽⁵⁴⁾ พบว่ามีความแม่นยำ (accuracy) ร้อยละ 87 (95% CI: 81.3-92.8), มีค่าความไว (sensitivity) 80.9 (95% CI: 69.6-92.1), ค่าความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 82.6 (95% CI: 71.7-93.6)

สำหรับการศึกษาการเพาะเชื้อที่ได้จากในจมูก, โพรงหลังจมูกและลำคองั้น Axelsson และคณะ⁽⁵⁵⁾ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับเชื้อ ที่ได้จาก maxillary sinus ส่วน Thunberg และคณะ⁽⁵⁶⁾ เปรียบเทียบระหว่างการเพาะเชื้อที่ได้จากโพรงหลังจมูก กับการเพาะเชื้อที่ได้จากการนำหนองหรือของเหลวจากบริเวณ middle meatus ในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน ว่าวิธีใดมีความสัมพันธ์กับการเพาะเชื้อจากการเจาะดู maxillary sinus มากกว่า พบว่าการเพาะเชื้อจากการนำหนองหรือของเหลวจากบริเวณ middle meatus มีความสัมพันธ์กับการเพาะเชื้อจากการเจาะดู maxillary sinus มากกว่าการเพาะเชื้อที่ได้จากโพรงหลังจมูก (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง)

Lee และคณะ⁽⁵⁷⁾ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเพาะเชื้อและการย้อมเชื้อด้วยสีแกรมจากหนองหรือของเหลวที่ได้จากโพรงหลังจมูก เทียบกับจากบริเวณ middle meatus พบว่าผลการเพาะเชื้อจากสองตำแหน่งมีความสัมพันธ์กันร้อยละ 84 อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาผลการย้อมเชื้อด้วย สีแกรมจากสองตำแหน่งกลับพบว่าไม่มีความสอดคล้องกัน รวมทั้งเมื่อพิจารณาผลการเพาะเชื้อจากหนองหรือของเหลวที่ได้จากโพรงหลังจมูกเทียบกับการย้อมเชื้อด้วย Gram stain จากตำแหน่งเดียวกันก็ไม่มีความสอดคล้องกัน (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำ)

คุณวรรณ สุวรรณวงศ์และคณะ⁽⁵⁸⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย 64 คน โดยวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอาการผู้ป่วยกับชนิดของแบคทีเรียก่อโรคโดยการเก็บตัวอย่างโดยกล้องเอนโดสโคปจากบริเวณ middle meatus พบว่า ระดับ CRP ในเลือดที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับแบคทีเรียก่อโรค 2 ชนิดคือ *S. pneumoniae* (ร้อยละ 57.1) และ *H. influenzae* (ร้อยละ 80.0) โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *S. pneumoniae* จะมีความสัมพันธ์กับอาการปวดใบหน้า (ร้อยละ 100) เมื่อเปรียบเทียบกับ *H. influenzae* (ร้อยละ 40) (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำ)

6. การสังเกตตรวจ Erythrocyte sedimentation rate (ESR) หรือ C-reactive protein (CRP) มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียหรือไม่?

คำแนะนำ

การสังเกตตรวจเลือด ESR มีประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย โดยแนะนำให้สังเกตตรวจเลือด ESR กรณีที่ได้คัดกรองผู้ป่วยแล้วจากการซักประวัติและตรวจร่างกายแต่ยังมีความไม่แน่ใจในการวินิจฉัย แนะนำให้ใช้ค่า ESR > 30 mm/h ซึ่งค่านี้จะให้ความจำเพาะสูง 0.88

น้ำหนักของคำแนะนำ: หนักแน่น

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง

6.1 หลักฐานการสังเกตตรวจ Erythrocyte sedimentation rate เพื่อวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

การสังเกตตรวจ ESR ทำได้ง่าย การเพิ่มขึ้นของ ESR แสดงว่ามีการอักเสบในร่างกายและการอักเสบส่วนใหญ่ในร่างกายมักจะพบว่า ESR และ CRP เพิ่มขึ้นในทิศทางเดียวกัน แต่จากการศึกษาการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียพบว่า ESR และ CRP เป็นอิสระต่อกัน⁽³⁵⁾

คณะทำงานพบการศึกษาทั้งหมด 5 ฉบับ^(33-35,37,39) โดยคณะทำงานได้คัดออก 4 ฉบับเนื่องจากเป็นการศึกษาเพื่อวินิจฉัยแยกโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากโรคหวัด ไม่ใช่การศึกษาเพื่อวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบชนิดเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรีย^(33,35,37,39) คงเหลือการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์ที่ใช้พิจารณา 1 ฉบับ⁽³⁴⁾

Hansen และคณะ⁽³⁴⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ prospective cohort study ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 174 คน ที่มีอาการสงสัยโรคไซนัสอักเสบ พบว่าระดับ ESR ที่ > 11 mm/h ในผู้ชายหรือ > 21 mm/h ในผู้หญิงมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียด้วย odd ratio 4.3 เท่า มีความไว (sensitivity) 0.58 (95% CI: 0.43-0.72), ความจำเพาะ (specificity) 0.77 (95% CI: 0.67-0.85) และ odd ratio จะเพิ่มเป็น 4.9 เท่า กรณีที่ค่า ESR > 30 mm/h ทั้งเพศชายและหญิง โดยมีความไว (sensitivity) 0.33 (95% CI: 0.20-0.47), ความจำเพาะ (specificity) 0.88 (95% CI: 0.79-0.93) เมื่อคำนวณ Receiver operating characteristic (ROC) analysis พบว่า กรณีที่ค่า ESR > 11 mm/h ในผู้ชายหรือ > 21 mm/h ในผู้หญิง area under the curve (AUC) มีค่า 0.67 (95% CI: 0.59-0.76) และกรณีที่ค่า ESR > 30 mm/h ทั้งเพศชายและหญิง AUC มีค่า 0.60 (95% CI: 0.52-0.68) ดังนั้นเนื่องจาก AUC มีค่าใกล้เคียงกันจึงแนะนำให้ใช้ค่า ESR > 30 mm/h เป็น cutpoint เนื่องจากให้ค่าความจำเพาะสูงกว่า (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง)

คำแนะนำ

การส่งเลือดตรวจ CRP มีประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย โดยแนะนำให้ส่งตรวจเลือด CRP กรณีที่ได้คัดกรองผู้ป่วยแล้วจากการซักประวัติและตรวจร่างกายแต่ยังมีความไม่แน่ใจในการวินิจฉัย แนะนำให้ใช้ค่า CRP มากกว่า 49 mg/l ซึ่งค่านี้จะให้ความจำเพาะสูง 0.90

น้ำหนักของคำแนะนำ: อ่อน

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง

6.2 หลักฐานการส่งเลือดตรวจ C-reactive protein เพื่อวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย

C-reactive protein (CRP) เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) ในเลือด การตรวจ CRP มีชุดตรวจที่หาได้ง่ายและได้ผลทันที มีการนำ CRP มาใช้เพื่อช่วยวินิจฉัยผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย พบว่าสามารถลดการใช้ยาต้านจุลชีพได้อย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มประเทศสแกนดิเนเวียและสวีเดนแลนด์มีการใช้การตรวจ CRP อย่างแพร่หลาย แบบสำรวจในปี ค.ศ. 2002 พบว่าแพทย์ GP ชาวสวีเดนสั่งเจาะเลือด CRP ถึงร้อยละ 41 เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบ^(59,60) มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่ประเทศเดนมาร์กในกลุ่มแพทย์ 367 คน พบว่ากลุ่มที่ใช้การตรวจ CRP สามารถลดการใช้ยาต้านจุลชีพได้ร้อยละ 20⁽⁶¹⁾ ผลการศึกษานี้เข้ากันได้กับการศึกษาต่อมาที่ประเทศสเปนในกลุ่มแพทย์ 210 คน กลุ่มที่ใช้ CRP สั่งใช้ยาต้านจุลชีพลดลงประมาณร้อยละ 20 เช่นเดียวกัน⁽⁶²⁾ การศึกษาล่าสุดแบบ randomized controlled trial ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2012 พบว่าสามารถลดการใช้ยาต้านจุลชีพได้ร้อยละ 15⁽⁶³⁾

สำหรับหลักฐานการส่งเลือดตรวจ CRP เพื่อวินิจฉัยโรคนี้ คณะทำงานพบการศึกษาทั้งหมด 7 ฉบับ^(34,35,37,40,64-66) โดยคณะทำงานได้คัดออก 4 ฉบับ เนื่องจากการศึกษาเพื่อวินิจฉัยแยกโรคไซนัสอักเสบ

เฉียบพลันจากโรคหวัด ไม่ใช่การศึกษาเพื่อวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรีย 2 ฉบับ^(35,37) เป็นการศึกษาที่รวมกลุ่มผู้ป่วย acute tonsillitis, purulent nasopharyngitis, acute bronchitis และเก็บเชื้อจาก nasopharyngeal and/or throat swabs เป็นเกณฑ์วินิจฉัย 1 ฉบับ⁽⁶⁶⁾ และเป็นการทบทวนวรรณกรรม 1 ฉบับ⁽⁶⁵⁾ คงเหลือการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์ที่ใช้พิจารณา 3 ฉบับ^(34, 40, 64)

Young และคณะ⁽⁴⁰⁾ได้ทำการศึกษาแบบ randomized, double blind study ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 251 คนที่มีอาการสงสัยโรคไซนัสอักเสบ โดยผู้ป่วยถูกแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ amoxicillin/clavulanate และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่า เมื่อใช้ค่า CRP มากกว่า 25 mg/l ทำให้การวินิจฉัยโรคนี้มีความไว (sensitivity) 0.48, ความจำเพาะ (specificity) 0.84, ความถูกต้องเมื่อให้ผลบวก (positive predictive value) 0.54, ความถูกต้องเมื่อให้ผลลบ (negative predictive value) 0.81 (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง)

ต่อมา Hansen และคณะ⁽³⁴⁾ได้ทำการศึกษาแบบ prospective cohort study ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 174 คนที่มีอาการสงสัยโรคไซนัสอักเสบ พบว่าเมื่อใช้ค่า CRP มากกว่า 11 mg/l ผู้ป่วยจะเป็นโรคนี้ด้วย odd ratio 8.9, มีความไว (sensitivity) 0.73 (95% CI: 0.59-0.84), ความจำเพาะ (specificity) 0.78 (95% CI: 0.68-0.85) และ odd ratio จะเพิ่มเป็น 10.5 เมื่อใช้ค่า CRP มากกว่า 49 mg/l ในการวินิจฉัยโรค โดยมีความไว (sensitivity) 0.36 (95% CI: 0.23-0.50), ความจำเพาะ (specificity) 0.90 (95% CI: 0.82-0.95) เมื่อคำนวณ ROC analysis พบว่า กรณีที่ค่า CRP มากกว่า 11 mg/l AUC มีค่า 0.76 (95% CI: 0.68-0.84) และกรณีที่ค่า CRP มากกว่า 49 mg/l AUC มีค่า 0.63 (95% CI: 0.55-0.71) ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ค่า CRP มากกว่า 49 mg/l เนื่องจาก AUC มีค่าสูงใกล้เคียงกันแต่ให้ค่าความจำเพาะสูงมากกว่า (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: สูง)

การรักษา

การรักษาด้วยยา

1. ยาต้านจุลชีพ (Antibiotics)

การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ ส่วนมากจะให้ยา รักษาแบบ empirical ไม่ได้ให้ยาตามผลการเพาะเชื้อ ของแต่ละคน ดังนั้นการเลือกให้ยาควรจะต้องเลือกให้ยาที่มี ประสิทธิภาพคุ้มค่า มีผลข้างเคียงน้อย และต้องมีการ ให้ยาในขนาดและปริมาณที่เหมาะสม มีการนัดติดตาม ผลการรักษาจนแน่ใจว่าผู้ป่วยหาย การเลือกให้ยาต้าน จุลชีพยังขึ้นอยู่กับความชุกและการดื้อยาของเชื้อก่อโรค ในแต่ละพื้นที่ในประเทศไทยมีข้อมูลของเชื้อก่อโรคที่พบ ในโรคลิ้นอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียในวัยเด็ก มักจะ อ้างอิงคำแนะนำจากประเทศตะวันตก ปัจจุบันมีข้อมูล มากขึ้น ดังนั้นข้อมูลดังกล่าวจึงมีประโยชน์มากในการ เลือกยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม ดังที่ได้กล่าวแล้วว่า แบคทีเรียที่พบบ่อยในโรคลิ้นอักเสบเฉียบพลันจาก แบคทีเรีย ได้แก่ *H. influenzae*, *S. pneumoniae* และ *M. catarrhalis* โดยเชื้อที่พบมากที่สุดที่ในโรคลิ้นอัก เสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียในผู้ใหญ่ในประเทศไทย ได้แก่ *H. influenzae* รองลงมาคือ *S. pneumoniae*⁽⁶⁷⁾ การศึกษาล่าสุดในประเทศไทยพบ *H. influenzae* ร้อยละ 27.3 และ *S. pneumoniae* ร้อยละ 15.6 โดยพบ *M. catarrhalis* เพียงร้อยละ 2.6 นอกจากนี้พบว่า *H. influenzae* สร้าง beta-lactamase ร้อยละ 36.5 และเป็น Drug-resistant *S. pneumoniae* (DRSP) 5 ใน 8 ราย (ร้อยละ 62.5) สำหรับการศึกษาเชื้อ ในผู้ป่วยโรคลิ้นอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียในเด็ก ในประเทศไทยนั้นยังไม่มี แต่มีการศึกษาเชื้อในโรค หูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (AOM) ในประเทศไทย 2 การศึกษา พบว่าส่วนมากเป็นเชื้อ *S. pneumoniae* รองลงมาได้แก่ *H. influenzae*^(68,69) โดยเป็น DRSP สูงถึงประมาณร้อยละ 44.3 และสร้าง beta-lactamase สูง⁽⁶⁸⁾ ถึงแม้ข้อมูลดังกล่าวจะเป็นข้อมูลสำหรับ AOM

แต่ก็น่าจะอนุมานนำไปใช้เป็นข้อมูลของเชื้อในโรคลิ้นอัก เสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียในเด็กได้ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษา antibiogram ในประเทศไทย พบว่าเชื้อ *S. pneumoniae* ก็เป็น DRSP สูงถึงร้อยละ 51⁽⁷⁰⁾ ข้อมูลอีกอย่างสำหรับแบคทีเรียคือการหายได้เองเมื่อเกิด การติดเชื้อ พบว่าเชื้อ *H. influenzae* และเชื้อ *S. pneumoniae* มีโอกาสหายเองได้ประมาณร้อยละ 60 และ ร้อยละ 30 ตามลำดับ ส่วน *M. catarrhalis* มีโอกาสหายได้เองร้อยละ 80 นอกจากนี้มีการศึกษา พบว่าโรคลิ้นอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียที่เกิดจาก *S. pneumoniae* จะมีความรุนแรงของการอักเสบมากกว่า โรคลิ้นอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียที่เกิดจาก *H. influenzae*⁽⁷¹⁾

เมื่อพิจารณาจากเหตุผลข้างต้นแล้ว จึงน่าจะให้ ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ได้ดีต่อเชื้อ *S. pneumoniae* เป็นอันดับแรก หากไม่ได้ผลจึงให้ยาที่ออกฤทธิ์ได้ดีต่อ เชื้อ *H. influenzae* สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคลิ้นอักเสบ เฉียบพลันจากแบคทีเรียชนิด community-acquired มีการศึกษาถึงปัจจัยที่ช่วยทำนายว่าผู้ป่วยโรคลิ้นอักเสบ เฉียบพลันจากแบคทีเรียหากเป็น *S. pneumoniae* มีโอกาสที่จะเกิดจากเชื้อ DRSP สูง 7 ปัจจัย ได้แก่

1. ได้รับการเลี้ยงดูในสถานเลี้ยงเด็กกลางวัน
2. ได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนภายใน 1 เดือน
3. ผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 2 ปี หรือมากกว่า 65 ปี
4. ผู้ป่วยที่เพิ่งออกจากการนอนรักษาในโรงพยาบาล มาไม่เกิน 5 วัน
5. ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง
6. มีอาการรุนแรง ได้แก่มีไข้สูง ไม่น้อยกว่า 39 องศาเซลเซียส และมีโอกาสที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อน
7. อยู่ในพื้นที่ที่มีความชุกของ DRSP มากกว่า ร้อยละ 10

ในการพิจารณาให้ยาด้านจุลชีพในประเทศไทย ซึ่งพบความชุกของ DRSP ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียสูง มากกว่าร้อยละ 10 จึงควรมุ่งเน้นรักษาเชื้อ DRSP เป็นอันดับแรก

การรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียด้วยยาด้านจุลชีพ (ตารางที่ 2 และ 3)

1. ยาด้านจุลชีพที่ควรเลือกใช้อันดับแรก (First-line antibiotics)

1.1 Amoxicillin

ในเด็กให้ขนาดวันละ 80-90 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ในผู้ใหญ่ให้ขนาด 3 กรัมต่อวัน เพื่อให้ระดับยาอยู่ในเนื้อค่า MIC (minimal inhibitory concentration) ที่ 4 microgram/ml เป็นระยะเวลาประมาณร้อยละ 35-50 ของระยะห่างของการกินยาแต่ละครั้ง

ในกรณีที่แพ้ยา amoxicillin จะพิจารณาให้ยาดังนี้

1.1 การแพ้ชนิด IgE hypersensitivity

หมายถึงการแพ้ยาผ่านการสร้าง immunoglobulin E (IgE) ทำให้เกิดการแพ้แบบ type 1 โดยมีอาการแสดงภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา อาการแสดงที่พบบ่อยได้แก่ ผื่นลมพิษ (urticaria), การบวมใต้ผิวหนังและเยื่อเมือก (angioedema), wheezing, อาการท้องเสีย, เวียนศีรษะ และความดันโลหิตตก หากเกิดการแพ้ชนิดนี้ ให้เลื่อยไปใช้ยา doxycycline หรือยาในกลุ่ม fluoroquinolone แทน ได้แก่ levofloxacin, moxifloxacin แต่อย่างไรก็ตามในเด็กไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolone และยา doxycycline เพราะยา fluoroquinolone อาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของเด็ก และ doxycycline อาจจะทำให้ฟันแท้เปลี่ยนสีได้ ดังนั้นในเด็กที่แพ้แบบ type 1 แนะนำให้ใช้ยาด้านจุลชีพ clarithromycin หรือ azithromycin

1.2 Non-IgE hypersensitivity

หมายถึงการแพ้ยาโดยไม่ผ่านการสร้าง IgE เป็นการแพ้แบบ type 2, 3 และ 4 ในกรณีที่แพ้ไม่แพ้มากเช่น ไม่ได้เกิดเป็น Steven Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis ก็สามารถให้ยาในกลุ่ม beta-lactam ที่มี side chain ไม่เหมือนกับยาในกลุ่ม penicillin เช่นยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ได้แก่ ยา Cefpodoxime, cefixime, cefuroxime, cefditoren

บางกรณีอาจพิจารณาเลือกใช้ amoxicillin/clavulanate เป็นอันดับแรก ได้แก่ การที่มี frontal หรือ sphenoid rhinosinusitis มีประวัติโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียกลับเป็นซ้ำ (Recurrent acute rhinosinusitis) หรือมีอาการมาก และอาจพิจารณาใช้ high dose ของ augmented amoxicillin ในกรณีที่มีอาการมาก หรือผู้ป่วยอยู่ในพื้นที่ที่มีความชุกของเชื้อ DRSP และเชื้อ *H. influenzae* ที่สร้าง beta-lactamase สูง

2. ยาด้านจุลชีพที่ควรเลือกใช้อันดับที่สอง (Second-line antibiotics)

ในกรณีที่ใช้ยาด้านจุลชีพเบื้องต้นแล้วไม่ดีขึ้นหรืออาการแย่งระหว่างรักษา สามารถพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม augmented penicillin เช่น amoxicillin-clavulanate หรือยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ที่ได้กล่าวมาแล้ว หรือยา macrolide ได้แก่ clarithromycin หรือ azithromycin ยาในกลุ่มนี้จะได้ผลดีต่อเชื้อ *H. influenzae*

3. ยาด้านจุลชีพที่ควรเลือกใช้อันดับที่สาม (Third-line antibiotics)

ในเด็กควรเลือกใช้ยา augmented penicillin ในขนาดสูง เช่น high dose amoxicillin/clavulanate สำหรับในผู้ใหญ่สามารถเลือกใช้ยา high dose amoxicillin/clavulanate หรือยาในกลุ่ม fluoroquinolone ดังที่กล่าวมาแล้ว เพื่อครอบคลุมเชื้อได้กว้างขึ้น ซึ่งเชื้อส่วนหนึ่งอาจไม่ใช่ทั้ง *S. pneumoniae* หรือ *H. influenzae* หรืออาจเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาที่เลือกใช้อันดับที่ 1 และ 2

สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเป็นมากได้แก่ มีไข้สูง ปวดหัวมาก หรือมีภาวะแทรกซ้อนทางสมองหรือตา และต้องได้รับการรักษาด้วยการนอนในโรงพยาบาล แนะนำให้เลือกใช้ยาต้านจุลชีพต่อไปนี้ฉีดทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam, ceftriaxone, cefotaxime หรือ levofloxacin/moxifloxacin แต่สำหรับผู้ป่วยเด็กหากจะใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolone แนะนำให้ใช้ levofloxacin ฉีดให้เป็นระยะสั้นเท่าที่จำเป็น ยาตัวนี้มีการศึกษาในเด็ก

มากกว่ายาในกลุ่ม moxifloxacin

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพ จะเริ่มตอบสนองหลังจากกินยาไปไม่เกิน 3 วัน หากไม่ดีขึ้น ภายใน 3-7 วัน หรือแยลงหลังกินยา 48-72 ชั่วโมง แสดงว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา แพทย์ผู้รักษาจะต้อง ประเมินผู้ป่วยใหม่ว่าเป็นโรคไขข้ออักเสบเฉียบพลันจาก แบคทีเรียจริงไหม, ประเมิน compliance ในการกินยา, ประเมินว่ามีภาวะแทรกซ้อน หรือมีโรคอื่นที่ทำให้มีอาการ หรือไม่และพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาต้านจุลชีพตัวใหม่

ตารางที่ 2 ยาต้านจุลชีพที่แนะนำในเด็ก

Indication*	First line	Second line	Third line
Initial empirical therapy	- High dose Amoxicillin	- High dose Amoxicillin/ clavulanate - 2nd - 3rd gen Cephalosporin - Doxycycline (age>12yr) - Macrolide	Levofloxacin
	- Amoxicillin/clavulanate (normal dose)	- High dose Amoxicillin - 2nd - 3rd gen Cephalosporin - Doxycycline (age>12yr) - Macrolide	
Beta-lactam allergy			
- Non-type 1 hypersensitivity - Type 1 hypersensitivity	- 2nd-3rd gen cephalosporin, Doxycycline (age>12yr) or Macrolide - Doxycycline (age>12yr) or Macrolide		
Severe infection not requiring hospitalization (OPD) or Risk for complications: frontal/sphenoid sinusitis	High dose amoxicillin/clavulanate		
Severe infection requiring hospitalization	- High dose amoxicillin/clavulanate - Ampicillin/sulbactam - Ceftriaxone - Cefotaxime		

หมายเหตุ - 2nd gen cephalosporin: cefaclor, cefuroxime และ cefprozil
- 3rd gen cephalosporin: cefdinir, cefditoren, cefixime, cefpodoxime, ceftriaxone และ ceftibuten

ตารางที่ 3 ยาต้านจุลชีพที่แนะนำในผู้ใหญ่

Indication	First line	Second line	Third line
- Initial empirical therapy	- High dose Amoxicillin	- High dose Amoxicillin/ clavulanate - 2nd - 3rd gen Cephalosporin - Doxycycline - Macrolide	Fluoroquinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin)
	- Amoxicillin/clavulanate (normal dose)	- High dose Amoxicillin - 2nd - 3rd gen Cephalosporin - Doxycycline - Macrolide	
Beta-lactam allergy			
- Non-type 1 hypersensitivity	- 2nd-3rd gen cephalosporin, Doxycycline or Macrolide		
- Type 1 hypersensitivity	- Doxycycline or Macrolide		
Severe infection not requiring hospitalization (OPD) or Risk for complications: frontal/sphenoid sinusitis	High dose amoxicillin/clavulanate		
Severe infection requiring hospitalization	- High dose amoxicillin/clavuanate - Ampicillin/sulbactam - Ceftriaxone - Cefotaxime		

ระยะเวลาของการให้ยาต้านจุลชีพ

ระยะเวลาในการให้ยาต้านจุลชีพ ขึ้นอยู่กับชนิดของยาต้านจุลชีพ และการตอบสนองต่อยา มีการศึกษาการให้ยาต้านจุลชีพที่ใช้อยู่ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย ได้แก่ amoxicillin และ amoxicillin/clavulanate 10-14 วัน, cefuroxime axetil 7-10 วัน, cefixime และ cefpodoxime 10 วัน, cefditoren 14 วัน, clarithromycin 10-14 วัน, azithromycin extended release (2 กรัม) กินครั้งเดียว, Azithromycin immediate release (250 มิลลิกรัม) กิน 2 เม็ด นาน 3-6 วัน, ciprofloxacin 10 วัน, levofloxacin และ moxifloxacin 5 วัน

กรณีที่ใช้ยาครบแล้ว และผู้ป่วยไม่มีอาการพร้อมกับตรวจภายในโพรงจมูกไม่พบความผิดปกติก็สามารถหยุดยาได้ แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีอาการหรือตรวจพบความผิดปกติภายในโพรงจมูกที่สัมพันธ์กับโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียก็สามารถพิจารณาขยายเวลาได้

2. ยาสเตียรอยด์ (Corticosteroids)

ปัจจัยสำคัญของการเกิดไซนัสอักเสบคือการอุดตันของรูเปิดไซนัสจากการอักเสบของเยื่อบุจมูกและไซนัสทำให้เกิดการคั่งของสารคัดหลั่งในไซนัส ลดปริมาณออกซิเจน ขนกวัดมูกในไซนัสทำงานผิดปกติ ก่อให้เกิด

การติดเชื้อในไซนัสได้ง่ายขึ้น การให้ยาสเตียรอยด์ จะช่วยลดการอักเสบในจมูก ทำให้รูเปิดของไซนัส ที่มาเปิดในโพรงจมูกโล่งขึ้น ช่วยให้การไหลเวียนของอากาศ การระบายของสารคัดหลั่งหรือ หนองที่อยู่ภายในไซนัสดีขึ้น ทำให้การอักเสบของไซนัสหายเร็วขึ้น อาจลดโอกาสการใช้ยาต้านจุลชีพ อาจลดความเสี่ยงต่อการดื้อยาของแบคทีเรีย ยาสเตียรอยด์มีอยู่ 2 ชนิดคือ ยาสเตียรอยด์ชนิดพ่นจมูก (Intranasal corticosteroids) และชนิดกิน (oral corticosteroids) ซึ่งอาจให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพ

2.1 ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ (Intranasal corticosteroids as a monotherapy) ตารางที่ 4

คำแนะนำ: สำหรับผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่มีอาการไม่รุนแรง อาจใช้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ในการรักษาเพื่อลดอาการ

น้ำหนักของคำแนะนำ: อ่อน

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: สูง

คณะทำงานได้พิจารณาวารสารตามเกณฑ์ที่กล่าวถึงในบทนำพบการศึกษาทั้งหมด 5 บทความ⁽⁷²⁻⁷⁶⁾ โดยสามบทความเป็นการศึกษาเดียวกัน⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ แต่นำข้อมูลมาวิเคราะห์ใหม่และตีพิมพ์ใหม่ คณะทำงานได้คัดออก 1 บทความ⁽⁷⁶⁾ เนื่องจากเกณฑ์วินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันไม่ตรงกับเกณฑ์ที่กล่าวถึงในบทนำและไม่ตรงกับเกณฑ์ของ EPOS โดยผู้วิจัยใช้เกณฑ์ว่ามีอาการหรืออาการแสดง 2 ใน 4 ข้อต่อไปนี้คือ (1) อาการน้ำมูกเป็นหนองข้างเดียว (2) ปวดศีรษะข้างเดียว (3) อาการน้ำมูกเป็นหนองสองข้าง (4) ตรวจพบหนองในจมูก รวมทั้งผู้วิจัยได้ตั้งเกณฑ์คัดออกผู้ป่วยที่มีโรคไซนัสอักเสบตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปใน 12 เดือนที่ผ่านมา การศึกษาทั้งหมดสนับสนุนการใช้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ในการรักษาไซนัสอักเสบเฉียบพลัน โดยแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ช่วยลดอาการทางจมูกในกลุ่มผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่มีอาการไม่รุนแรงได้ดีกว่า

การได้ยาหลอก (placebo)⁽⁷²⁻⁷⁵⁾ และงานวิจัยของ Meltzer และคณะแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ช่วยลดอาการทางจมูกในกลุ่มผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่มีอาการไม่รุนแรงได้ดีกว่าได้รับยาต้านจุลชีพ amoxicillin (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลางถึงสูง) และพบว่าการใช้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ในปริมาณวันละ 2 ครั้งจะช่วยลดอาการได้ดีกว่าใช้ยาวันละครั้ง⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ แต่มีการวิจัย 1 ฉบับพบว่าการใช้ยาวันละครั้งกับวันละ 2 ครั้งไม่ต่างกัน⁽⁷⁵⁾

2.2 ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านจุลชีพ (Intranasal corticosteroids as an adjuvant therapy to antibiotics) ตารางที่ 5

คำแนะนำ: สำหรับผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน อาจใช้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านจุลชีพในการรักษาเพื่อลดอาการ

น้ำหนักของคำแนะนำ: อ่อน

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง

ไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียโดยตรง แต่มีงานวิจัยในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน คณะทำงานได้พิจารณาวารสารตามเกณฑ์ที่กล่าวถึงในบทนำพบการศึกษาทั้งหมด 8 บทความ⁽⁷⁶⁻⁸³⁾ คณะทำงานได้คัดออก 1 บทความ⁽⁷⁶⁾ เนื่องจากเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันไม่ตรงกับเกณฑ์ที่กล่าวถึงในบทนำและไม่ตรงกับเกณฑ์ของ EPOS ตามที่กล่าวแล้วในข้อ 2.1 คงเหลือ 7 การศึกษา⁽⁷⁷⁻⁸³⁾ รายงานการวิจัยทั้ง 7 ฉบับ สนับสนุนการใช้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน โดยการใช้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านจุลชีพช่วยลดอาการทางจมูกในกลุ่มผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันได้ดีกว่าการใช้เฉพาะยาต้านจุลชีพ (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำถึงปานกลาง)

ตารางที่ 4 หลักฐานเชิงประจักษ์การให้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์อย่างเดียวในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

Study details	Design (starting score)	Patient	Intervention	Duration (days)	Outcome	DECREASE GRADE IF					INCREASE GRADE IF				Total score	Quality of evidence
						Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Large effect	Dose response	All plausible confounders			
1. Meltzer, et al. 2005 ⁽⁷²⁾ ; Bachert, et al. 2007 ⁽⁷³⁾ ; Meltzer, et al. 2012 ⁽⁷⁴⁾ ;	RDBPC- Double dummy(4)	ARS, aged ≥ 12 yrs	MFNS 200 mcg OD (n=243) or MFNS 200 mcg BID (n=235) or amoxicillin 500 mg tid (n=251) or placeo (n=252)	15 for MFNS and 10 for amoxicillin	mean AM/PM major symptom score: Positive	- Allocation concealment: not state - Role of nasal steroids in viral rhinosinusitis? - low dose amoxicillin (-1)								3	moderate	
2. Keith, et al. 2012 ⁽⁷⁵⁾	RDBPC (4)	ARS, aged ≥ 12 yrs	3 arms: FFNS 200 mcg OD (n=240) or FFNS 200 mcg BID (n=252) or placebo (n=245) for 14 days	14	major symptom score: Positive									4	high	

[illegible]

2.3 การให้ยาสเตียรอยด์ชนิดกินเพียงอย่างเดียว ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน (Oral corticosteroids as a monotherapy) ตารางที่ 6

คำแนะนำ: ไม่แนะนำให้ใช้เฉพาะยาสเตียรอยด์ชนิดกิน อย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

น้ำหนักของคำแนะนำ: หนักแน่น

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: สูง

รายงานการวิจัยพบว่า การให้ยาสเตียรอยด์ชนิดกิน (oral prednisolone) เพียงอย่างเดียว ในการรักษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน พบว่าลดอาการทางจมูกได้ ไม่แตกต่างกับยาหลอก⁽⁸⁴⁾ (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: สูง)

2.4 การให้ยาสเตียรอยด์ชนิดกินร่วมกับยาต้านจุลชีพในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน (Oral corticosteroids as an adjuvant therapy to antibiotics) ตารางที่ 7

คำแนะนำ: สำหรับผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย อาจใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดกินร่วมกับยาต้านจุลชีพในการรักษาเพื่อลดอาการปวดและคัดจมูก

น้ำหนักของคำแนะนำ: อ่อน

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง

มีรายงานการวิจัยที่สนับสนุนว่าการให้ยาสเตียรอยด์ชนิดกินร่วมกับยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันสามารถช่วยลดอาการทางจมูก โดยเฉพาะอาการคัดจมูกและปวดไซนัสได้^(85,86) (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำถึงปานกลาง)

3. ยา Antileukotrienes

ยา antileukotrienes มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคหืดซึ่งอาจเกิดร่วมกับโรคจมูกอักเสบ โรคไซนัสอักเสบและริดสีดวงจมูก แต่ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์

ถึงประสิทธิภาพของยา antileukotrienes ในการรักษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

4. ยาลดอาการคัดจมูก (Decongestants)

คำแนะนำ: อาจใช้ยาลดอาการคัดจมูกชนิดกินหรือเฉพาะที่ในการลดอาการคัดจมูกในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน แต่ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์

ยาลดอาการคัดจมูก มีผลต่อ sympathetic tone ของหลอดเลือด โดยออกฤทธิ์จับกับตัวรับ adrenergic ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดในชั้น submucosa ลดการบวมของเยื่อจมูก จึงบรรเทาอาการคัดแน่นจมูกได้ ทำให้โพรงจมูกโล่งขึ้น ซึ่งอาจทำให้การระบายสารคัดหลั่งจากจมูกและไซนัสดีขึ้น ยากลุ่มนี้แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ชนิดกิน (Oral decongestants) ได้แก่ Pseudoephedrine, phenylephrine และชนิดเฉพาะที่แบบหยอด/พ่นจมูก (Topical decongestants) ได้แก่ ephedrine, naphazoline, oxymetazoline, phenylephrine และ xylometazoline ควรใช้ยาลดอาการคัดจมูกชนิดกินอย่างระมัดระวัง เนื่องจากอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ คือ กระสับกระส่าย, หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ, เวียนศีรษะ, ปวดหัว, มือสั่น, นอนไม่หลับ นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่เป็นต้อหิน, ต่อมลูกหมากโต, ไทรอยด์เป็นพิษ, ความดันโลหิตสูง, โรคหัวใจและหลอดเลือด, หญิงตั้งครรภ์, ผู้ป่วยมีปัญหาทางจิตและควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาลดอาการคัดจมูกเฉพาะที่ต่อเนื่องนานเกิน 5 วัน เนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการกลับมาคัดแน่นจมูกมากขึ้น หลังหยุดยา (rebound congestion) หรือที่เรียกว่า rhinitis medicamentosa ไม่แนะนำให้ใช้ยาลดอาการคัดจมูกทั้งสองชนิดในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี

อย่างไรก็ตามไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีคุณภาพที่แสดงถึงประสิทธิผลของยาลดอาการคัดจมูกชนิดกินและเฉพาะที่ในการรักษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

ตารางที่ 6 หลักฐานเชิงประจักษ์การให้ยาสเตียรอยด์ชนิดกินอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

Study details	Design (starting score)	Patient	Intervention	Duration (days)	Outcome	DECREASE GRADE IF				INCREASE GRADE IF				Total score	Quality of evidence
						Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Large effect	Dose response	All plausible gradient		
1. Venekamp et al. 2012 ⁽⁶⁴⁾	RDBPC (4)	ARS, adult	prednisolone 30 mg/d (n=93) or placebo (n=92)	7	proportion of facial pain resolution day 7.: Negative									4	high

ตารางที่ 7 หลักฐานเชิงประจักษ์การให้ยาสเตียรอยด์ชนิดกินร่วมกับยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยโรคไขข้ออักเสบเฉียบพลัน

Study details	Design (starting score)	Patient	Intervention	Duration (days)	Outcome	DECREASE GRADE IF				INCREASE GRADE IF			Total score	Quality of evidence
						Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Large effect	Dose response gradient	All plausible confounders	
1. Ratau, et al. 2004 ⁽⁸⁵⁾	RDBPC (4)	adult ARS	2 arms: Betamethasone 1 mg OD + augmentin 625 mg TID (n=21) or Placebo + augmentin 625 mg TID (n=21)	5	symptom score day 6: Positive (Headache, facial pain, congestion)	No allocation concealment (-1)			Small sample size (-1)					2 low
2. Gehanno, et al. 2000 ⁽⁸⁶⁾	RDBPC (4)	ARS, aged > 18 yrs	4 arms: 8 mg methylprednisolone TID for day 0-5 + augmentin 500 mg tid for 5 or 10 days vs placebo for day 0-5 + augmentin 500 mg TID for 5 (n=205) or 10 days (n=212)	5 or 10	pain: Positive	No allocation conceal (-1)								3 moderate

5. ยาละลายมูก (Mucolytics) ตารางที่ 8

คำแนะนำ: ไม่แนะนำให้ใช้ยาละลายมูกในการรักษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

น้ำหนักของคำแนะนำ: หนักแน่น (คัดค้าน)
ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำ

ยาละลายมูกอาจช่วยลดความเหนียวข้นของสารคัดหลั่งในจมูกหรือไซนัสเพื่อให้การระบายมูกดีขึ้น อย่างไรก็ตามมีงานวิจัยคัดค้านพบว่าการใช้ยาละลายมูก (erdosteine) ได้ผลไม่แตกต่างกับการให้ยาหลอกในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน⁽⁸⁷⁾ (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำ)

6. ยาต้านฮิสตามีน (H1-antihistamines) ตารางที่ 9

คำแนะนำ: สำหรับผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่มีโรคภูมิแพ้ร่วมด้วย แนะนำให้ยาต้านฮิสตามีนรุ่นใหม่ร่วมในการรักษาเพื่อลดอาการ ยกเว้นกรณีผู้ป่วยได้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์อยู่แล้ว

น้ำหนักของคำแนะนำ: หนักแน่น
ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง

ยาต้านฮิสตามีนมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคภูมิแพ้ชนิด IgE-mediated เนื่องจากฮิสตามีนเป็นสารตัวกลางสำคัญที่หลั่งออกมาจาก mast cells/basophils ในช่วงที่เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ จากรายงานการวิจัยพบว่าการให้ยาต้านฮิสตามีนรักษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่มีโรคภูมิแพ้ร่วมด้วย จะทำให้อาการทางจมูกโดยเฉพาะอาการคัดจมูกและจามดีขึ้น⁽⁸⁸⁾ (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง)

7. การล้างจมูกด้วยน้ำเกลือ (Saline irrigation) ตารางที่ 10

คำแนะนำ: สำหรับผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน อาจใช้การล้างจมูกด้วยน้ำเกลือร่วมด้วยในการรักษาเพื่อลดอาการทางจมูกและทำให้จมูกโล่งขึ้น

น้ำหนักของคำแนะนำ: อ่อน

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำ

การล้างจมูกด้วยน้ำเกลือเป็นการชะล้างเอาน้ำมูกหนอง สิ่งสกปรกในจมูกซึ่งเกิดจากการอักเสบในโพรงจมูกและไซนัสออก จากรายงานการวิจัยพบว่าการล้างจมูกด้วยน้ำเกลือในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันทำให้อาการทางจมูกดีขึ้น จมูกโล่งและการปิดโบทของผนังกวัดที่เย็บจมูกดีขึ้น^(89,90) (ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำ)

การรักษาทางเลือก (Alternative Treatments)

1. **Herbs** มีประสิทธิภาพในการช่วยรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันหรือไม่?

คำแนะนำ:

- สำหรับโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรีย เมื่อให้ Sinupret® ร่วมกับยาต้านจุลชีพ และยาลดอาการคัดจมูกแบบเฉพาะที่ จะช่วยลดอาการของโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรียได้

น้ำหนักของคำแนะนำ: อ่อน
ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ปานกลาง

- สำหรับโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน เมื่อให้ Sinupret® เป็น Monotherapy จะมีประโยชน์ในการลดอาการของโรคได้

น้ำหนักของคำแนะนำ: อ่อน
ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำมาก

Sinupret® เป็นสารสกัดจากสมุนไพรเพียงชนิดเดียวที่มีจำหน่ายในประเทศไทย พบข้อมูลการศึกษาจนถึงปัจจุบันในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันทั้งหมด 19 ฉบับ⁽⁹¹⁻¹⁰⁸⁾ ทางคณะกรรมการได้คัดออกเนื่องจากเป็นภาษาอื่นและไม่สามารถดึงข้อมูลได้ 6 ฉบับ^(91,95,97,101,104,106) คัดออกเนื่องจากไม่ได้เป็นการทดลองในมนุษย์ 1 ฉบับ⁽⁹⁸⁾ และคัดออกเนื่องจากกลุ่มทดลองได้รับ Sinupret ร่วมกับยาสมุนไพรอื่น

1 ฉบับ⁽⁹³⁾ คงเหลือ 11 ฉบับ และในจำนวน 11 ฉบับนี้ พบการศึกษาแบบ Double-blinded, randomized controlled trial 4 ฉบับ^(94,96,100,109) แต่พบเพียงฉบับเดียวที่ตีพิมพ์และรายงานว่ามีประโยชน์เมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁰⁰⁾ การศึกษาอีกสามฉบับซึ่งไม่ได้ตีพิมพ์ รายงานไปในทางเดียวกันว่าไม่พบความแตกต่าง จากกลุ่มควบคุม และในจำนวนทั้งหมดพบการศึกษา ในประเทศไทย 1 ฉบับ⁽¹⁰³⁾

ในปี ค.ศ. 1994, Neubauer และคณะ⁽¹⁰⁰⁾ รายงานการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา Sinupret® ในการรักษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจาก แบคทีเรีย 160 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับ doxycycline ร่วมกับ xylometazoline แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 81 ราย ได้รับ Sinupret® tablet 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง กลุ่มควบคุม 79 รายได้รับยาหลอก เป็นเวลา 14 วัน ประเมินผลจากการดูภาพถ่ายทางรังสีของไซนัส พบว่า กลุ่มที่ได้รับ Sinupret® มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่าง มีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ($p < 0.005$) และเมื่อประเมินอาการโดยแพทย์และตัวผู้ป่วยเอง หลังได้รับยาครบสองสัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Sinupret® มีอาการและอาการแสดง ได้แก่ เยื่อโพรง จมูกบวม อาการคัดจมูก และปวดศีรษะ ดีขึ้นอย่างมี นัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p < 0.001$) และไม่พบผลข้างเคียงจากยา (ไม่พบพบความเกี่ยวกับ ผลข้างเคียงในการศึกษา)

ในปี ค.ศ. 2002, พีรพันธ์ เจริญชาติและคณะ⁽¹⁰³⁾ รายงานการศึกษาที่ทำในคนไทย แบบ Open label, non-comparative study ที่คณะแพทยศาสตร์ศิริราช พยาบาล โดยให้ Sinupret® ชนิดเม็ด ในลักษณะ Monotherapy 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 21 วัน

ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน 16 ราย พบว่าที่ 14 วันอาการปวดศีรษะดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และที่ 21 วัน อาการคัดจมูก น้ำมูกไหล และปวดศีรษะ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่การรายงานอาการดังกล่าว ไม่ได้แยกระหว่าง acute และ chronic sinusitis อย่างไรก็ดีตามอัตราการหายหรือดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยไซนัส อักเสบเฉียบพลัน เท่ากับร้อยละ 87.5 พบว่าผลข้างเคียง ของยาได้แก่อาการวิงเวียน ริมฝีปากบวม ท้องเสีย อ่อนเพลีย รวมร้อยละ 10.3 ซึ่งไม่รุนแรง และหายไป ได้เอง

2. **Steam Inhalation** (การอบจมูกด้วยไอน้ำ) มี ประสิทธิภาพในการช่วยรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน หรือไม่?

ปัจจุบันยังไม่พบการศึกษาเรื่อง ประสิทธิภาพของ การอบจมูกด้วยไอน้ำในการช่วยรักษาผู้ป่วยโรคไซนัส อักเสบเฉียบพลัน

3. **Probiotics** มีประสิทธิภาพในการช่วยป้องกันหรือ รักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันหรือไม่?

ปัจจุบันยังไม่พบการศึกษาเรื่อง ประสิทธิภาพของ Probiotics ในการช่วยป้องกันหรือรักษาโรคไซนัสอักเสบ เฉียบพลัน

4. **Vitamin C** มีประสิทธิภาพในการช่วยป้องกันหรือ รักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันหรือไม่?

ปัจจุบันยังไม่พบการศึกษาที่กล่าวถึง ประสิทธิภาพ ของ vitamin C ในการช่วยป้องกันหรือรักษาโรคไซนัส อักเสบเฉียบพลัน

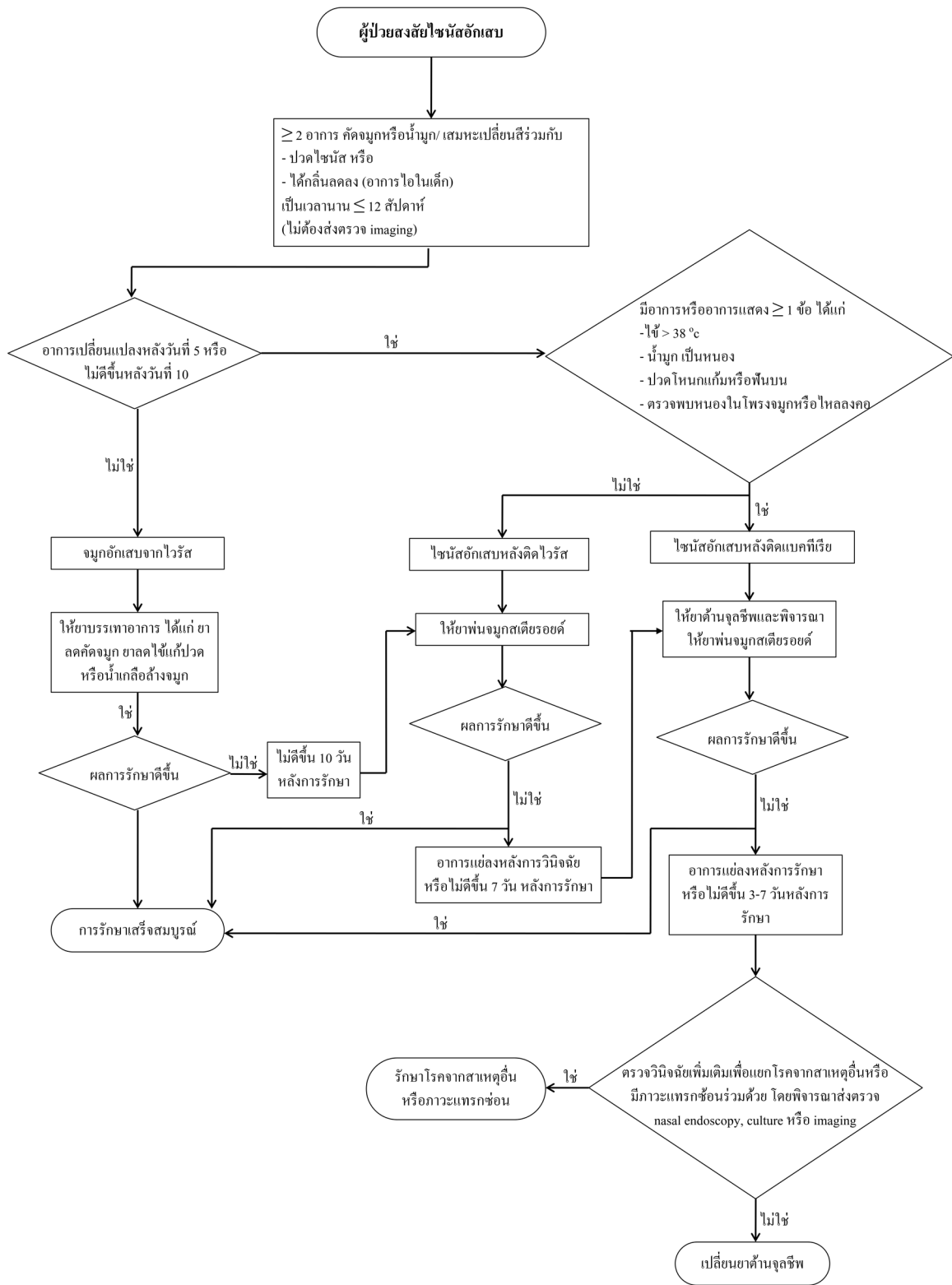
การวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งอ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ดังแผนภูมิที่ 2

ตารางที่ 9 หลักฐานเชิงประจักษ์การให้ยาด้านισταพามีนในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

Study details	Design (starting score)	Patient	Intervention	Duration (days)	Outcome	DECREASE GRADE IF				INCREASE GRADE IF				Total score	Quality of evidence
						Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Large effect	Dose response	All plausible confounders		
1.Braun, et al. 1997 ⁽⁸⁸⁾	RDBPC (4)	ARS with AR, aged 15-65 yrs, Underlying chronic AR (Symp >1 yr + positive allergy test) + acute exacerbation of sinusitis	All: augmentin 2 g/d 14 d., prednisone 40 mg d1-4+ 20 mg d5-8: 2 arms Loratadine 10 mg OD (n=71) vs placebo (n=68) for 28 days.	28	Symptom score: Positive	No allocation concealment Per protocol analysis (-1)								3	Moderate

ตารางที่ 10 หลักฐานเชิงประจักษ์การล้างจมูกด้วยน้ำเกลือในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

Study details	Design (starting score)	Patient	Intervention	Duration (days)	Outcome	DECREASE GRADE IF				INCREASE GRADE IF			Total score	Quality of evidence
						Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Large effect	Dose response	All plausible confounders	
1. Wang, et al. 2014 ⁽⁸⁹⁾	RCT (4)	60 atopic children with acute sinusitis	All received standard Tx (systemic ATB, mucolytics and nasal decongestants); 2 arms: 0.9 %NSS irrigation 15-20 cc/nostril 1-3 times/day (n=29) or control (no irrigate) (n=31)	21	RQLQ, symptom score, nPEFR; Positive	No blinding No allocation concealment (-1)			Small sample size (-1)					2 low
2. Wang, et al. 2009 ⁽⁹⁰⁾	RCT (4)	69 atopic children with acute sinusitis	All received standard Tx (systemic ATB, mucolytics and nasal decongestants); 2 arms: 0.9 %NSS irrigation 15-20 cc/nostril 1-3 times/day (n=30) or control (no irrigate) (n=39)	21	RQLQ, symptom score, nPEFR; Positive	No blinding No allocation concealment (-1)			Small sample size (-1)					2 low



แผนภูมิที่ 2 การวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมค็อกคัส (Pneumococcal vaccines)

พบ *S. pneumoniae* ซึ่ง colonizes อยู่ในทางหายใจส่วนต้นและสามารถก่อให้เกิดทั้ง invasive pneumococcal disease (IPD) ได้แก่ bacteremia, meningitis, bacteremic pneumonia และ non-IPD ได้แก่ ปอดอักเสบ, ไชนัสอักเสบและหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน

PCV7 เป็น heptavalent pneumococcal conjugate vaccine ประกอบด้วย Serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F ซึ่งครอบคลุมสายพันธุ์ที่ทำให้เกิด IPD จึงใช้ในการป้องกันการเกิดโรค IPD และเป็นวัคซีนที่ปลอดภัย ผลข้างเคียงพบน้อย และได้ผลในการสร้างภูมิคุ้มกัน การที่ PCV7 สามารถป้องกันโรค IPD และ non-IPD ได้ เกิดจากการลดลงของ nasal carriage ของ vaccine serotype pneumococci ทำให้ลดการ transmission และการแพร่กระจายเชื้อ⁽¹¹⁰⁻¹¹⁴⁾ แต่ทำให้เพิ่ม nasal colonization ของ non vaccine serotype^(111,113,115,116) ในปี ค.ศ. 2000 ประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนาดาแนะนำให้ฉีด PCV7 ให้กับเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปีทุกคนและเด็กอายุ 2-5 ปีที่เป็น high risk เพื่อป้องกันการติดเชื้อ IPD หลังการนำมาใช้พบว่ามีการลดลงของ IPD และหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันอย่างชัดเจน⁽¹¹⁷⁾ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 ได้ปรับมาใช้ PCV13 (13-valent pneumococcal conjugate vaccine) แทน โดยเพิ่ม serotype เป็น 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F ซึ่งปลอดภัยและมี immunogenicity มากกว่า⁽¹¹⁸⁾

ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์ในการป้องกันไชนัสอักเสบเฉียบพลันโดย Pneumococcal vaccine แต่รายงานแบบ systematic review ในปี ค.ศ. 2010 โดย Taylor และคณะ⁽¹¹⁹⁾ พบว่า PCV7 ช่วยลดการเกิดหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันได้ร้อยละ 0-9 (NTT = 22) และลดการมาพบแพทย์ในช่วงอายุ 3-5 ปี มีรายงาน

ประสิทธิภาพของ PCV7 ต่อการรักษาโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันและการใส่ท่อปรับความดัน (Ventilation tube placement) โดยหลังการให้ PCV7 สามารถลดการเกิดโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันลงได้ร้อยละ 6-17 ลดการใส่ท่อปรับความดันลงร้อยละ 24 และ 44. ในประเทศแคนาดาพบว่าสามารถลดผู้ป่วยโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันจาก *S. pneumoniae* ได้ 12,000-34,000 ราย/ปี ลดการใส่ท่อปรับความดันได้ 4,800 ถึง 8,800 ราย/ปี แต่มีรายงานว่ามีการเปลี่ยนแปลงอุบัติการณ์ของเชื้อก่อโรคที่เป็น non pneumococcal vaccine มากขึ้น⁽¹²⁰⁻¹²²⁾

หลังการใช้ Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) พบว่ามีอุบัติการณ์ของเชื้อเปลี่ยนแปลงไป Brook และคณะ⁽¹²³⁾ รายงานว่าก่อนการใช้ PCV7 ผู้ป่วย maxillary sinusitis (N=156) พบ *S. pneumoniae* (ร้อยละ 46), *H. influenzae* (ร้อยละ 36) แต่หลังจากใช้ PCV7 พบว่า ผู้ป่วย maxillary sinusitis (N=229) พบ *S. pneumoniae* (ร้อยละ 35), *H. influenzae* (ร้อยละ 43) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

IDSA⁽⁷⁾ รายงานอุบัติการณ์ของเชื้อในโรคไชนัสอักเสบเฉียบพลัน จากการทำ sinus aspiration ก่อนการใช้ Pneumococcal vaccine (ค.ศ. 2000) และหลังการใช้ Pneumococcal vaccine (ค.ศ. 2010) (ตารางที่ 11) ว่าในเด็กพบ *H. influenzae* เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 30 เป็นร้อยละ 31-32 และ ในผู้ใหญ่พบเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 31-35 เป็นร้อยละ 36 และในเด็กพบ *S. pneumoniae* ลดลงจากร้อยละ 44 เป็นร้อยละ 21-33 และในผู้ใหญ่ พบลดลงจากร้อยละ 30-43 เป็นร้อยละ 38 ในขณะที่พบเชื้ออื่นเพิ่มมากขึ้นด้วย เช่น ในผู้ใหญ่พบ *M. catarrhalis* เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 2-10 เป็นร้อยละ 16 และ *S. aureus* เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 13⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾ ในแง่ของ serotype ของเชื้อในกลุ่มโรค IPD ที่เป็นสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลังที่มีการใช้

Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) พบว่ามีการลดลงของ vaccine serotype แต่มีการเพิ่มขึ้นของ non-vaccine serotype ได้แก่ serotype 3, 6A, 7F, 15, 19A, 22F, 33F, 35⁽¹²⁷⁾ โดยเฉพาะสายพันธุ์ 19A เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 200⁽¹²⁸⁾ เป็นเหตุนำไปสู่การใช้ PVC13 ที่ครอบคลุมสายพันธุ์

ของเชื้อมากขึ้น และมีรายงานจากโรงพยาบาลเด็ก 8 แห่ง ในประเทศสหรัฐอเมริกาว่ามีการเพิ่มขึ้นของสายพันธุ์ 6C, 6D โดยสายพันธุ์ 6C เป็น invasive strain ที่สามารถก่อโรคได้ตั้งแต่ meningitis, bacteremia, arthritis, otitis media และ sinusitis⁽¹²⁹⁾

ตารางที่ 11 Prevalence (mean percentage of positive specimens) of various respiratory pathogens from sinus aspirates in patients with acute bacterial rhinosinusitis

Microbial Agent	Publications Before 2000		Publications in 2010	
	Adults (ร้อยละ)	Children (ร้อยละ)	Adults (ร้อยละ)	Children (ร้อยละ)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30-43	44	38	21-33
<i>Haemophilus influenzae</i>	31-35	30	36	31-32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2-10	30	16	8-11
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2-7	2	4	...
<i>Staphylococcus aureus</i>	2-3	...	13	1
Gram-negative bacilli (includes <i>Enterobacteriaceae</i> spp.)	0-24	2	...	...
Anaerobes (<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i>)	0-12	2	...	...
Respiratory viruses	3-15	...	...	...
No growth	40-50	30	36	29

ดัดแปลงจาก IDSA; Clinical practice guideline for ABRS in children and adults by Chow, et al.⁷

การรักษาด้วยการผ่าตัด

1. มีข้อบ่งชี้ใดในการทำ antral irrigation เพื่อรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย?

คำแนะนำ

ข้อบ่งชี้ในการทำ antral irrigation ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันคือ

การทำ antral irrigation เพื่อประโยชน์ในการเก็บหนองเพื่อเพาะเชื้อในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำหรือผู้ป่วยที่อยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ หรือเพื่อลดอาการปวดในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย

น้ำหนักของคำแนะนำ: อ่อน

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำมาก

ในแง่ของการวินิจฉัย การทำ antral irrigation ถือเป็นวิธีมาตรฐาน (Gold standard) ในการดูหนองเพื่อนำมาเพาะเชื้อเพื่อวินิจฉัยและใช้เป็นแนวทางในการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ สำหรับผู้ป่วยทั่วไป ความจำเป็นในการเก็บหนองผ่าน antral irrigation มีน้อยลงเนื่องจากการศึกษาของ Benninger และคณะ⁽⁵⁴⁾ พบว่าการเพาะเชื้อด้วยหนองที่มาจาก middle meatus ผ่านทางกล้องเอนโดสโคป (Endoscopic directed middle meatal cultures) ให้ความไวและความจำเพาะร้อยละ 81 และ 83 ตามลำดับ แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำหรือผู้ป่วยที่อยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ มีรายงานของ Kountakis และคณะ⁽¹³⁰⁾ พบว่า Endoscopic directed middle meatal culture มีความไวและความจำเพาะลดเหลือร้อยละ 21 และ 58 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการเก็บผ่าน antrum สอดคล้องกับการศึกษาโดย Vandenbussche และคณะ⁽¹³¹⁾ ที่พบความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 52 และ 64 ตามลำดับ ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ antral irrigation ยังเป็นทางเลือกที่เหมาะสมกว่าหากสามารถทำได้

ในแง่ของการรักษา เนื่องจากโรคไซนัสอักเสบโดยทั่วไปไม่ได้จำกัดเพียงแค่ maxillary sinus ดังนั้นประโยชน์ของวิธีนี้จึงน้อย และเมื่อเทียบกับการไม่เจาะล้างพบว่า ผลการรักษาไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ^(132,133) อย่างไรก็ตามในระดับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญพบว่า การเจาะล้างสามารถลดอาการปวดได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เกิดใน maxillary sinus

2. มีข้อบ่งชี้ใดในการผ่าตัด adenoidectomy ในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย?

คำแนะนำ

ไม่แนะนำให้ทำ adenoidectomy ในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันอย่างเดียว ยกเว้นในผู้ป่วยเด็กที่มีขนาดของต่อมแอดีนอยด์โตร่วมกับมีอาการของโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันกลับเป็นซ้ำ หรือมีไซนัสอักเสบร่วมกับโรคที่เกิดจากการอุดกั้นของต่อมแอดีนอยด์ เช่น โรคหูชั้นกลางอักเสบ หรือภาวะทางหายใจอุดกั้นขณะหลับ

น้ำหนักของคำแนะนำ: แน่น

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำมาก

ปัจจุบันยังไม่พบการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียเพียงอย่างเดียว แต่มีการศึกษาในปี ค.ศ. 1989 โดย Takahashi และคณะ⁽¹³⁴⁾ เปรียบเทียบระหว่างการทำหรือไม่ทำ adenoidectomy ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันและมีต่อมแอดีนอยด์โตร่วมกับโรคหูชั้นกลางอักเสบ (OME) พบว่าหลังผ่าตัดหูดังกล่าว ผลภาพถ่ายรังสีในกลุ่มที่ทำดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ต่อมาในปี ค.ศ. 2004 การศึกษาของกิตติรัตน์ อังกานนท์และดิเรก ดำรงค์ศักดิ์⁽¹³⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยเด็กโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันกลับเป็นซ้ำหรือโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่พบร่วมกับภาวะอื่นๆ เช่น ภาวะทางหายใจอุดกั้นขณะหลับ, ทอนซิลโต, โรคหูชั้นกลางอักเสบ หลังจากทำ adenoidectomy ร่วมกับการแก้ไข

ภาวะอื่นๆ ไปพร้อมกัน สามารถลดความถี่ในการเกิดโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน ได้อย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับต่อมแอดิโนอยด์ที่มีขนาดเล็กและไม่เกิดอาการอุดกั้นนั้น ยังไม่มีการศึกษาว่าการตัดออกจะมีผลดีต่อผู้ป่วยที่เป็นโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียหรือไม่ อย่างไรก็ตาม Coticchia และคณะ⁽¹³⁶⁾ ได้พบว่าผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมี biofilm ที่พื้นผิวของต่อมแอดิโนอยด์มากกว่ากลุ่มที่มีภาวะทางหายใจอุดกั้นขณะหลับอย่างมีนัยสำคัญ, Elwani และคณะ⁽¹³⁷⁾ ได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของเชื้อทั้งสองตำแหน่ง โดยพบว่าผู้ป่วยที่ต่อมแอดิโนอยด์ร่วมกับมีโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันกลับเป็นซ้ำหรือโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังหากเพาะเชื้อที่ต่อมแอดิโนอยด์โตแล้วเทียบกับเชื้อที่เพาะจาก middle meatus จะมี positive predictive value ร้อยละ 92 และ negative predictive value ร้อยละ 84

3. มีข้อบ่งชี้ใดในการผ่าตัด inferior antrostomy, nasoantral window และ Caldwell-Luc operation ในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย?

คำแนะนำ

ปัจจุบันยังไม่มีข้อบ่งชี้ เนื่องจากไม่พบหลักฐานที่นำเชื่อถือ ว่าการทำ inferior antrostomy, nasoantral window และ Caldwell-Luc operation นั้นมีประโยชน์ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย

4. มีข้อบ่งชี้ใดในการผ่าตัดไซนัสผ่านกล้อง (Endoscopic sinus surgery, ESS) ในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย?

คำแนะนำ

แนะนำให้ทำการผ่าตัดไซนัสผ่านกล้องในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียที่มีภาวะแทรกซ้อนทางตาชนิด subperiosteal abscess, orbital abscess และ cavernous sinus thrombosis

และผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนชนิด orbital cellulitis ที่ไม่ตอบสนองหรืออาการแย่ลงหลังได้รับยาต้านจุลชีพทางหลอดเลือดที่เหมาะสมอย่างน้อย 48-72 ชั่วโมง โดยมีการมองเห็นแยลง กล้ามเนื้อตาขยับได้ลดลง หรือ ลูกตาถูกดันออกจากตำแหน่งปกติ

น้ำหนักของคำแนะนำ: หนักแน่น

ระดับคุณภาพของหลักฐาน: ต่ำมาก

เมื่อใช้ข้อบ่งชี้ที่เหมาะสม พบว่าการผ่าตัดไซนัสผ่านกล้องในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียให้ผลการรักษาหายหรือดีขึ้นร้อยละ 85-100⁽¹³⁸⁾ และช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตสำหรับกลุ่มโรคไซนัสอักเสบกลับเป็นซ้ำจากการทบทวน คณะกรรมการพบว่าการศึกษากว้างทั้งหมดเป็นการผ่าตัดเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ไม่ว่าจะเป็นภาวะแทรกซ้อนทางตา หรือ ทางสมอง ทั้งเด็กและผู้ใหญ่ แสดงในตารางที่ 12 โดยยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเพื่อเปรียบเทียบการผ่าตัดกับการรักษาด้วยยา ซึ่งจนถึงปัจจุบันยังคงมีการศึกษาที่เป็นแบบ prospective เพียงฉบับเดียว⁽¹³⁹⁾

ในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนนั้น ยังไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัด เนื่องจากเป็นโรคที่รักษาทางยาได้ผลดีมาก อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาโดย Poetker และคณะ⁽¹⁴⁰⁾ ในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันกลับเป็นซ้ำตั้งแต่สี่ครั้งต่อบีขึ้นไป โดยทำการประเมินผลกระทบของโรคไซนัสอักเสบต่อคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบสอบถาม CSS (Chronic sinusitis survey) พบว่าการผ่าตัดไซนัส ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แต่ไม่พบความแตกต่างของ objective findings (Lund-Kennedy endoscopy score). อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ มีจำนวนผู้ขาดการติดตามถึงร้อยละ 36 และจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยเพียง 22 ราย ดังนั้นจึงยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่แน่นอนในการผ่าตัดและการแนะนำการผ่าตัดในรายที่เป็นโรคไซนัสอักเสบกลับเป็นซ้ำนั้นขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์

ตารางที่ 12 เปรียบเทียบการศึกษา เรื่องการผ่าตัดไซนัสผ่านกล้องในโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย

Author, Year	Patel 2014 (138)	Soon 2011(147)	DelGaudio 2010(146)	Deutsch 1996(148)	Stankiewicz 1995(149)
Study type	Case series	Case series	Case series	Case series	Case series
Numbers of patients	86	3	23	6	34
Age range (years)	2 months -18	38 days -9	5-77	4-15	1-18
Criteria of ABRS	Search for ICD-9 in hospital database	symptoms and CT findings	CT findings during admission	symptoms and CT findings	none specified
Intervention	ESS	ESS	ESS	ESS	ESS
Indications for ESS	SPOA, ICC	SPOA	ICC	SPOA, not improved by medications in 24 hours	Impending or actual complications
Controls	-	-	-	-	-
Cure/improved rate (ร้อยละ)	85	100	16	100	93
Complication from ESS	-	-	-	-	temporary NLD injury
Quality of evidence	+ - - , very low	+ , very low	+ , very low	+ , very low	+ -, very low
ESS=Endoscopic sinus surgery	ICC=Intracranial complications		SPOA=Subperiosteal abscess		
ABRS=Acute bacterial rhinosinusitis	RARS=Recurrent acute rhinosinusitis		NLD=Nasolacrimal duct		

สำหรับผู้ป่วยเด็ก หากอายุน้อย พบว่าเชื้อก่อโรคจะไม่ซับซ้อน และไม่รุนแรง จากการศึกษาโดย Harris และคณะ⁽¹⁴¹⁾ พบว่าผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ subperiosteal abscess และอายุน้อยกว่า 9 ขวบ เมื่อนำมาเพาะเชื้อแล้วไม่พบเชื้อร้อยละ 83 ต่อมา Garcia และคณะ⁽¹³⁹⁾ พบว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 9 ปี ที่เป็น subperiosteal abscess หากใช้ข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัดที่เหมาะสมในการเลือกผู้ป่วย กลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์ในการผ่าตัดจะสามารถหายได้จากยาต้านจุลชีพร้อยละ 93 ในขณะที่ Greenberg และคณะ⁽¹⁴²⁾ พบว่าเด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี จะได้ผลดีจากการรักษาด้วยยา

สำหรับขนาดของ subperiosteal abscess ในผู้ป่วยเด็กกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด พบว่าขนาดโดยเฉลี่ยของ abscess มีความยาว 19-26 มิลลิเมตร, กว้าง 6-15 มิลลิเมตร, สูง 14 มิลลิเมตรและมีปริมาตร 1.4-4.3 มิลลิลิตร ซึ่งพบว่าแตกต่างกันมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ

กลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾ ในกรณีตำแหน่งของ abscess พบว่า ตำแหน่ง abscess ที่ไม่ได้อยู่ด้าน medial (non-medial subperiosteal abscess) จะสัมพันธ์กับ frontal sinus และภาวะแทรกซ้อนทางสมอง รวมทั้งมีความรุนแรงของโรคมมากกว่า⁽¹⁴²⁾ ดังนั้นผู้วิจัยบางท่านจึงแนะนำให้ทำผ่าตัดเสมอในกรณี subperiosteal abscess ที่ไม่ได้อยู่ด้าน medial^(139,142) และอาจจะต้องทำผ่าตัดร่วมหรือผ่านทางด้านนอกจมูก (external approach)

สำหรับภาวะแทรกซ้อนทางสมองนั้น พบว่าส่วนใหญ่มาจากแหล่งโรคใน frontal sinus และเป็น indirect spread จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดทางกะโหลกศีรษะ ในกรณีนี้บทบาทของการผ่าตัดไซนัสผ่านกล้องไม่ชัดเจน ยกเว้นพบหลักฐานว่าเป็น direct extension จากไซนัสเข้าสมองผ่านรอยแตก และรอยแตกนั้นใกล้ตำแหน่งของ abscess ในสมอง⁽¹⁴⁶⁾

5. มีข้อบ่งชี้ใดในการทำ balloon sinuplasty (BSP) ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย?

คำแนะนำ

ไม่มีข้อบ่งชี้ เนื่องจากไม่พบหลักฐานที่น่าเชื่อถือสำหรับการทำ balloon sinusplasty เพื่อรักษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรีย

ยังไม่มีการศึกษาการทำ BSP ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียที่เป็นเพียงครั้งเดียว ยกเว้นในกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะ เช่นผู้ป่วยวิกฤติ, ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ และผู้ป่วยกลุ่มที่เสี่ยงต่อการวางยาสลบซึ่งใช้ BSP ในการรักษาร่วมกับการรักษาอื่น^(150,151) และมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบกลับเป็นซ้ำ⁽¹⁵²⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Thai Rhinologic Society. Clinical practice guideline on the management of acute bacterial rhinosinusitis in Thai 2003. [Internet]. [cited 2019 Sep 19]. Available from: <http://www.rcot.org/2016/Doctor/Detail/161>
2. Kaplan A. Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis: clinical summary. Can Fam Physician. 2014;60(3):227-34.
3. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, et al. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013;132(1):e262-80.
4. Cornelius RS, Martin J, Wippold FJ, Aiken AH, Angtuaco EJ, Berger KL, et al. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria sinonasal disease. J Am Coll Radiol. 2013;10(4):241-6.
5. DeMuri GP, Wald ER. Clinical practice. Acute bacterial sinusitis in children. N Engl J Med. 2012;367(12):1128-34.
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012;(23): 1-298.
7. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis 2012;54(8):e72-112.
8. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. J Otolaryngol Head Neck Surg 2011;40 Suppl 2:S99-193.
9. Esposito S, Principi N; Italian Society of Pediatrics; Italian Society of Pediatric Infectivology; Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology; Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases; Italian Society of Preventive and Social Pediatrics; Italian Society of Otorhinolaryngology; Italian Society of Chemotherapy; Italian Society of Microbiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children. J Chemother. 2008; 20(2):147-57.
10. Bachert C, Bertrand B, Daele J, Jorissen M, Lefèbvre R, Rombaux P, et al; Belgian guidelines for the treatment of acute rhinosinusitis in general practice. B-ENT. 2007;3(4):175-7.

11. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, et al; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(2):260-75.
12. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(3 Suppl):S1-31.
13. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(2 Suppl):S1-S39.
14. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International consensus statement on Allergy and rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6 Suppl 1:S22-209.
15. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):605-14.
16. Guidelines For WHO Guidelines: Global Programme on Evidence for Health Policy (EIP/GPE/EQC/2003.1) Geneva, World Health Organization. 2003.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008;336(7654):1170-3
18. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 117(3 Pt 2):S1-7.
19. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The staging and therapy group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995; 167:17-21.
20. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med*. 1994 ; 330(1):25-30.
21. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. International Rhinosinusitis Advisory Board. *Ear Nose Throat J*. 1997; 76(12 Suppl):1-22.
22. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics*. 2001; 108(3):798-808.
23. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratananich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011;49(3):264-71.
24. Bachert C, Hörmann K, Mösges R, Rasp G, Riechelmann H, Müller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*. 2003;58(3): 176-91.
25. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1408-12.

26. Gwaltney JM Jr, Jones JG, Kennedy DW. Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. The International Conference on sinus Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995; 167:22-30.
27. Arruda LK, Mimica IM, Sol D, Weckx LL, Schoettler J, Heiner DC, et al. Abnormal maxillary sinus radiographs in children: do they represent bacterial infection? *Pediatrics.* 1990; 85(4):553-8.
28. Abou-Hamad W, Matar N, Elias M, Nasr M, Sarkis-Karam D, Hokayem N, et al. Bacterial flora in normal adult maxillary sinuses. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(3):261-3.
29. Gwaltney JM Jr, Scheld WM, Sande MA, Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90(3 Pt 2):457-61.
30. Brook I. Aerobic and anaerobic bacterial flora of normal maxillary sinuses. *Laryngoscope.* 1981; 91(3):372-6.
31. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(5):447-50.
32. Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Simon G, Jordan WS Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA.* 1967; 202:494-500.
33. Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis.* 1988;20(5):511-6.
34. Hansen JG, Hojbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS.* 2009;117(10):724-9.
35. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ.* 1995; 311(6999):233-6.
36. Lacroix JS1, Ricchetti A, Lew D, Delhumeau C, Morabia A, Stalder H, et al. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta oto-laryngologica.* 2002; 122(2):192-6.
37. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med.* 1996;28(3):183-8.
38. Shaikh N, Hoberman A, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Jeong JH, et al. Signs and symptoms that differentiate acute sinusitis from viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(10): 1061-5.
39. van Buchem FL, Peeters MF, Beaumont JFM, Knottnerus JA. Acute maxillary sinusitis in general practice: the relationship between clinical picture and objective findings. *Eur Gen J Pract.* 1995;1:155-60.

40. Young J, Bucher H, Tschudi P, Périat P, Hugenschmidt C, Welge-Lüssen A. The clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis in general practice and its therapeutic consequences. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(4): 377-84.
41. Evans FO Jr, Sydnor JB, Moore WE, Moore GR, Manwaring JL, Brill AH, et al. Sinusitis of the maxillary antrum. *N Engl J Med*. 1975; 293:735-9.
42. Wald ER, Milmoie GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med*. 1981; 304:749-54.
43. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, Ruksakul W, Chusakul S, Kanjanaumporn, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56(3):241-4.
44. Van den Broek MF, Gudden C, Kluijfhout WP, Stam-Slob MC, Aarts MC, Kaper NM, et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: A systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150: 533-7.
45. Hauer AJ1, Luiten EL, van Erp NF, Blase PE, Aarts MC, Kaper NM, et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using fever and facial/dental pain: A systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150: 28-33.
46. Kovatch AL, Wald ER, Ledesma-Medina J, Chiponis DM, Bedingfield B. Maxillary sinus radiographs in children with nonrespiratory complaints. *Pediatrics*. 1984; 73:306-8.
47. Maresh M, Washburn A. Paranasal sinuses from birth to late adolescence. Clinical and roentgenographic evidence in infection. *Am J Dis Child*. 1940; 60:841-61.
48. Diamant MJ, Senac MO Jr, Gilsanz V, Baker S, Gillespie T, Larsson S. Prevalence of incidental paranasal sinuses opacification in pediatric patients: a CT study. *J Comput Assist Tomogr*. 1987; 11: 426-31.
49. Kristo A1, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ilkko E, Tapiainen T, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2003; 111:e586-9.
50. Kristo A, Alho OP, Luotonen J, Koivunen P, Tervonen O, Uhari M. Cross-sectional survey of paranasal sinus magnetic resonance imaging findings in schoolchildren. *Acta Paediatr*. 2003; 92:34-6.
51. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Sinus and Allergy Health Partnership. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 123(1 Pt 2):5-31.
52. Brooks I1, Gooch WM 3rd, Jenkins SG, Pichichero ME, Reiner SA, Sher L, et al. Medical management of acute bacterial sinusitis. Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2000; 182:2-20.

53. Smith SS, Ference EH, Evans CT, Tan BK, Kern RC, Chandra RK. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2015;125(1):57-69.
54. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(1):3-9.
55. Axelsson A, Brorson JE. The correlation between bacteriological findings in the nose and maxillary sinus in acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope*. 1973;83(12):2003-11.
56. Thunberg U, Engström K, Olaison S, Hugosson S. Anterior rhinoscopy and middle meatal culture in acute rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 2013;127(11):1088-92.
57. Lee S, Woodbury K, Ferguson BJ. Use of nasopharyngeal culture to determine appropriateness of antibiotic therapy in acute bacterial rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(4):272-5.
58. Suwannawong D, Seresirikachorn K, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Chitsuthipakorn W, et al. Predicting causative bacteria of acute bacterial rhinosinusitis from clinical features. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;18:1-6. 4
59. Lindbaek M, Hjortdahl P. The clinical diagnosis of acute purulent sinusitis in general practice: a review. *Br J Gen Pract*. 2002; 52(479): 491-5.
60. André M, Schwan A, Odenholt I. Swedish Study Group on Antibiotic Use. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36(3):192-7.
61. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract*. 2004;54(506):659-62.
62. Llor C1, Bjerrum L, Arranz J, García G, Cots JM, González López-Valcárcel B, et al. C-reactive protein testing in patients with acute rhinosinusitis leads to a reduction in antibiotic use. *Fam Pract*. 2012;29(6):653-8.
63. Cals JW, Schot MJ, de Jong SA, Dinant GJ, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2010;8(2): 124-33.
64. Hansen JG, Lund E. The association between paranasal computerized tomography scans and symptoms and signs in a general practice population with acute maxillary sinusitis. *APMIS*. 2011;119(1):44-8.
65. Melbye H, Stocks N. Point of care testing for C-reactive protein: a new path for Australian GPs? *Aust Fam Physician*. 2006; 35(7):513-7.
66. Söderström M, Blomberg J, Christensen P, Hovelius B. Erythromycin and phenoxymethylpenicillin (penicillin V) in the treatment of respiratory tract infections as related to microbiological findings and serum C-reactive protein. *Scand J Infect Dis*. 1991;23(3): 347-54.

67. Thanaviratnanich S, Chusakul S, Mounghthong G, Luxameechanporn T, Tantilipikorn P, Fooanant S, et al. A surveillance bacteriological study of acute bacterial rhinosinusitis in Thailand and the clinical responses to the culture-directed antibiotics. *J Med Assoc Thai*. 2015;98 Suppl 7:S204-16.
68. Intakorn P, Sonswan N, Noknu S, Mounghthong G, Pirçon JY, Liu Y, et al. *Haemophilus influenzae* type b as an important cause of culture-positive acute otitis media in young children in Thailand: a tympanocentesis-based, multi-center, cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2014;14:157.
69. วิภา ตริรัตน์วีรพงษ์, ลัดดา คำภิการเลิศ, เกษแก้ว เพียรทวีชัย, สุกัญญา ศรีกุลบุตร, พรพิมล พฤษประเสริฐ. เชื้อ *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* และ *Moraxella catarrhalis* ที่แยกเชื้อได้จากผู้ป่วยโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (Acute Otitis Media) ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่างปี ค.ศ.2003-2004. *กุมารเวชสาร*. 2552;16(3):166-73.
70. Torumkuney D, Chaiwarith R, Reechaipichitkul W, Malatham K, Chareonphaibul V, Rodrigues C, et al. Results from the survey of antibiotic resistance (SOAR) 2012-14 in Thailand, India, South Korea and Singapore. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71 Suppl 1:i3-19.
71. Benninger M, Brook I, Farrell DJ. Disease severity in acute bacterial rhinosinusitis is greater in patients infected with *Streptococcus pneumoniae* than in those infected with *Haemophilus influenzae*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):523-8.
72. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1289-95.
73. Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007;45(3):190-6.
74. Meltzer EO, Gates D, Bachert C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(4):275-9.
75. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, Fokkens W, Yun Kirby S, Wu W, et al. Fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis: a randomised placebo-controlled study. *Prim Care Respir J*. 2012;21(3):267-75.
76. Williamson IG, Rumsby K, Bengt S, Moore M, Smith PW, Cross M, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(21):2487-96.
77. Yilmaz G, Varan B, Yilmaz T, Gurakan B. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000; 257(5):256-9.
78. Barlan IB, Erkan E, Bakır M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:598-601.

79. Rahmati MB, Mohebi S, Shahmohammadi S, Rezai MS. Fluticasone nasal spray as an adjunct to Amoxicillin for acute sinusitis in children: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(22):3068-72.
80. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW Jr, Califf RM, Simel DL. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286(24):3097-105.
81. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(3):271-8.
82. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(6):812-23.
83. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *Allergy Clin Immunol*. 2000;106(4):630-7.
84. Venekemp R, Bonten MJM, Rovers MM, Verheij TJM, Sachs APE. Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2012;184(14):751-7.
85. Ratau NP, Snyman JR, Swanepoel C. Short-course, low-dose oral betamethasone as an adjunct in the treatment of acute infective sinusitis, a comparative study with placebo. *Clin Drug Invest*. 2004;24(10):577-82.
86. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desaulty A, Dubreuil C, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(6):679-84.
87. Unuvar E1, Tamay Z, Yildiz I, Toprak S, Kilic A, Aydin S, et al. Effectiveness of erdosteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, double-blinded clinical study. *Acta Paediatr*. 2010; 99:585-9.
88. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 1997; 52:650-5.
89. Wang YH, Ku MS, Sun HL, Lue KH. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in atopic children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47:63-9.
90. Wanga YH, Yang CP, Ku MS, Sun HL, Ko-Huang Lue KH. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009; 73: 1696-17.
91. [5 plant antibacterial combination: bioflavonoids in acute bacterial rhinosinusitis]. *MMW Fortschr Med*. 2012 Mar 8;154(4):75. [Article in German]

92. Zimmer M: Gezielte konservative Therapie der Akuten Sinusitis in der HNO-Praxis. *Therapiewoche*. 1985;35:4024-8. [Article in German]
93. Weber U, Luedtke R, Friese KH, Fischer I, Moeller H. A non-randomised pilot study to compare complementary and conventional treatments of acute sinusitis. *Forsch Komplementärmedizin Klass Naturheilkunde*. 2002;9(2):99-104. [Article in German; Abstract available in English]
94. Wahls M. Randomisierte kontrollierte Doppel blind studie Sinupret Tropfen vs. Mucosolvan Tropfen bei akuter Sinusitis. Bundeswehrkrankenh Detm Bundeswehrkrankenh Münch. 1990; unpublished report. [Article in German]
95. Tarasova GD. [The administration of sinupret in the treatment of acute sinusitis in children]. *Vestn Otorinolaringol*. 2001;2:46-8. [Article in Russian]
96. Simm KJ, Pape HJ. Doppelblindstudie Sinupret vs Mucosolvan, mit/ohne abschwellendem Nasenspray bei akuter Sinusitis. Gemeinschaftspraxis Hambg. 1992; unpublished report. [Article in German]
97. Schmidt W. [Treatment of sinusitis in childhood]. *Fortschr Med*. 1975;93(31):1567-9. [Article in German; Abstract available in English]
98. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, Haunschild J, Sautebin L, Werz O. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715-20.
99. Passali D, Loglisci M, Passali GC, Cassano P, Rodriguez HA, Bellussi LM. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 2015;77(1):27-32.
100. Neubauer N, März RW. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret® sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 1994;1(3):177-81.
101. März RW, Ismail C, Popp MA. [Profile and effectiveness of a phytogenic combination preparation for treatment of sinusitis]. *Wien Med Wochenschr*. 1999;149(8-10):202-8.
102. Kraus P. Randomisierte Vergleichsstudie Sinupret Dragées vs. Gelomyrtol f. bei akuter und chronischer Sinusitis. Bundeswehrkrankenh Amberg. 1986; unpublished report.
103. Jareoncharsri P, Bunnag C, Tunsuriyawong P. An open-label study of the efficacy and safety of a herbal secretolytic preparation as a sole therapy in patients with sinusitis. *Siriraj Hosp Gaz*. 2002;54(7):379-86.
104. Golusinski W. [Recommendation for Sinupret as a supplementary specimen in pharmacological treatment of rhinosinusitis]. *Otolaryngol Pol Pol Otolaryngol*. 2013; 67(5):223-7.
105. Eichel A, Wittig J, Shah-Hosseini K, Mösges R. A prospective, controlled study of SNS01 (ectoine nasal spray) compared to BNO-101 (phytotherapeutic dragées) in patients with acute rhinosinusitis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(7):739-46.

106. Dzhaparidze SV, Gegenava KA, Dzhashi MM, Lomidze LS, Nakudashvili NK. [Estimation of effectiveness of peroral mucolytic agents in treatment of inflammatory diseases of middle ear and paranasal sinusitis]. Georgian Med News. 2007;145:36-8.
107. Braum D. Randomisierte Vergleichsstudie Sinupret Dragées vs. Fluimucil Granulat bei akuter und chronischer Sinusitis. Bundeswehrkrankenh Giess. 1986; unpublished report.
108. Biebach K, Kramer A. Effective treatment of rhinosinusitis in children. Päd Pr Padiatrie. 2004;10:2-8.
109. Berghorn, Langer W, März RW. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret solution (SE) in addition to a basic therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. Bionorica GmbH Neumarkt. 1991; unpublished clinical and biometrical report.
110. Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV, Rumke HC, de Groot R. Pneumococcal vaccines: An update on current strategies. Vaccine. 2004;22:2209-20.
111. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:532-40.
112. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. Lancet. 1996;348:271-2.
113. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. J Infect Dis. 1999;180:1171-6.
114. Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P. Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. Pediatr Infect Dis J. 1997;16:1060-4.
115. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. J Infect Dis. 2002;185:927-36.
116. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: A randomised study. Lancet. 2003;361: 2189-95.
117. McClure CA, Ford MW, Wislon J, Aramini J. Pneumococcal conjugate vaccination in Canadian infant and children younger than five year of age : Recommendations and expected benefits. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2006;17(1): 19-26.
118. Bryant KA, Block SL, Baker SA, Gruber WC, Scott DA; PCV13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2010;125(5):866-75.

119. Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdroff WP, Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1756-73.
120. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-95.
121. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:951-8.
122. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001; 344:403-9.
123. Brook I, Foote PA, Hausfeld JN. Frequency of recovery of pathogens causing acute maxillary sinusitis in adults before and after introduction of vaccination of children with the 7-valent pneumococcal vaccine. *J Med Microbiol*. 2006; 55:943-6.
124. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttorp MJ, Shekelle PG, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: A systematic review. *JAMA*. 2010; 304:2161-9.
125. Casey JR, Adlowitz DG, Pichichero ME. New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 304-9.
126. Kaur R, Adlowitz DG, Casey JR, Zeng M, Pichichero ME. Simultaneous assay for four bacterial species including *Alloiococcus otitidis* using multiplex-PCR in children with culture negative acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29:741-5.
127. Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE Jr, Wedel S, Boxrud DJ, Gonzalez AL, et al; Active Bacterial Core Surveillance Team. Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002. *J Clin Microbiol*. 2006;44(3):999-1017.
128. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA*. 2007;298(15):1772-1778.
129. Green MC, Mason EO, Kaplan SL, Lamberth LB, Stovall SH, Givner LB, et al. Increase in prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6c at eight children's hospital in the United States from 1993 to 2009. *J Clin Microbiol*. 2011;49(6):2097-2101.
130. Kountakis SE, Skoulas IG. Middle meatal vs antral lavage cultures in intensive care unit patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Apr;126(4):377-81.

131. Vandebussche T, De Moor S, Bachert C, Van Cauwenberge P. Value of antral puncture in the intensive care patient with fever of unknown origin. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1702-6.
132. von Sydow C, Axelsson A, Jensen C. Acute maxillary sinusitis—a comparison between 27 different treatment modes. *Rhinology*. 1982;20(4):223-9.
133. Axelsson A, Grebelius N, Jensen C, Melin O, Singer F. Treatment of acute maxillary sinusitis. IV. Ampicillin, cephradine and erythromycin estolate with and without irrigation. *Acta oto-laryngologica*. 1975;79(5-6):466-72.
134. Takahashi H, Fujita A, Honjo I. Effect of adenoidectomy on otitis media with effusion, tubal function, and sinusitis. *Am J Otolaryngol*. 1989;10(3):208-13.
135. Ungkanont K, Damrongsak S. Effect of adenoidectomy in children with complex problems of rhinosinusitis and associated diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(4):447-51.
136. Coticchia J, Zuliani G, Coleman C, Carron M, Gurrola J 2nd, Hauptert M, et al. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: Chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(2):110-4.
137. Elwany S, El-Dine AN, El-Medany A, Omran A, Mandour Z, El-Salam AA. Relationship between bacteriology of the adenoid core and middle meatus in children with sinusitis. *J Laryngol Otol*. 2011;125(3):279-81.
138. Patel RG, Daramola OO, Linn D, Flanary VA, Chun RH. Do you need to operate following recovery from complications of pediatric acute sinusitis? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(6):923-5.
139. Garcia GH, Harris GJ. Criteria for nonsurgical management of subperiosteal abscess of the orbit: analysis of outcomes 1988-1998. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1454-6;
140. Poetker DM, Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Recurrent acute rhinosinusitis: presentation and outcomes of sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2008;22(3):329-33.
141. Harris GJ. Age as a factor in the bacteriology and response to treatment of subperiosteal abscess of the orbit. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1993;91:441-516.
142. Greenberg MF, Pollard ZF. Medical treatment of pediatric subperiosteal orbital abscess secondary to sinusitis. *J AAPOS*. 1998;2(6):351-5.
143. Gavriel H, Yeheskeli E, Aviram E, Yehoshua L, Eviatar E. Dimension of subperiosteal orbital abscess as an indication for surgical management in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(5):823-7.
144. Oxford LE, McClay J. Medical and surgical management of subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(11):1853-61.
145. Rahbar R, Robson CD, Petersen RA, DiCanzio J, Rosbe KW, McGill TJ, et al. Management of orbital subperiosteal abscess in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(3):281-6.

146. DelGaudio JM, Evans SH, Sobol SE, Parikh SL. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol*. 2010;31(1):25-8.
147. Soon VT. Pediatric subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis: a 5-year review. *Am J Otolaryngol*. 2011;32(1):62-8.
148. Deutsch E, Eilon A, Hevron I, Hurvitz H, Blinder G. Functional endoscopic sinus surgery of orbital subperiosteal abscess in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996;34(1-2):181-90.
149. Stankiewicz JA. Pediatric endoscopic nasal and sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113(3):204-10.
150. Hopkins C, Noon E, Bray D, Roberts D. Balloon sinuplasty: our first year. *J Laryngol Otol*. 2011;125(1):43-52.
151. Wittkopf ML, Becker SS, Duncavage JA, Russell PT. Balloon sinuplasty for the surgical management of immunocompromised and critically ill patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(4):596-8.
152. Gould J, Alexander I, Tomkin E, Brodner D. In-office, multisinus balloon dilation: 1-Year outcomes from a prospective, multicenter, open label trial. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(2):156-63.

COVID-19

นพ. คณิต เต็มไตรรัตน์ รศ. นพ. เฉลิมชัย ชินตระการ

บทคัดย่อ

ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 (COVID 2019) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของโลก ในปี 2020 นี้ โดยเริ่มมีการระบาดที่อู่ฮั่น ประเทศจีน ตั้งแต่ปลายปี 2019 และแพร่กระจายไปทั่วโลก ปัจจุบันยาด้านไวรัสเฉพาะ และวัคซีนยังอยู่ในระหว่างการพัฒนาและศึกษา

บทนำ

ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 (COVID-19: Corona Virus Disease 2019) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญระดับโลก ตั้งแต่ปลายปี 2562 ถึงปัจจุบัน องค์การอนามัยโลกได้ประกาศชื่อ COVID-19 สำหรับไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ ในวันที่ 11 กุมภาพันธ์ 2563⁽⁶⁾

ในวันที่ 31 ธันวาคม 2562 องค์การอนามัยโลกได้รับการรายงานครั้งแรกของการระบาดจากไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ในประเทศจีน จากนั้นมีการประกาศการระบาดในระดับ Public Health Emergency of International Concern ในวันที่ 30 มกราคม 2563 และประกาศว่าเป็นการระบาดใหญ่ (pandemic) ในวันที่ 13 มีนาคม 2563

ไวรัสวิทยา

COVID-19 เป็นไวรัสชนิด RNA สายเดี่ยว (single-stranded RNA) ในอันดับ (order) Nidovirales วงศ์ (family) Coronaviridae⁽¹⁾ ในไวรัสวงศ์นี้สามารถก่อให้เกิดโรคในมนุษย์ได้ ในระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาท ซึ่งปกติจะก่อให้เกิดอาการในระบบทางเดินหายใจแบบไม่รุนแรง ที่ผ่านมามีไวรัสในวงศ์นี้ที่มีการระบาดและก่อให้เกิดโรคในระบบทางเดินหายใจแบบรุนแรง 2 ครั้ง คือ Severe Acute Respiratory Syndrome related Coronavirus (SARS-CoV) ในประเทศจีน ปี 2002 และ Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) ในประเทศซาอุดีอาระเบีย ปี 2012⁽²⁾

COVID-19 มีขนาดความยาว 26-32 kilobases จัดอยู่ในชนิดย่อย beta-COV ซึ่งมีสัตว์อันดับฟันแทะ (Rodent), ค้างคาวเป็นพาหะ ซึ่งต่างจากชนิดย่อย delta-COV และ gamma-COV ซึ่งมีอันดับสัตว์ปีก (Avian) เป็นพาหะ⁽³⁾

SARS-COV-2 นั้นเป็นชื่อเรียกเดิมในช่วงแรกที่มีการระบาดของปอดอักเสบแบบรุนแรง ในอู่ฮั่น ประเทศจีน เนื่องจากการศึกษา ทางจีโนม (viral genome sequence) ในช่วงแรก โดย Lu และคณะ⁽²⁾ จากสิ่งส่งตรวจ bronchoalveolar lavage fluid (BALF) พบมีความเหมือนกัน 87.6% เมื่อเทียบกับ corona virus ในค้างคาว และ 79% เมื่อเทียบกับ SARS^(2,3) และ COVID-19 ใช้ Viral S (Spike) gene ในการจับกับ human angiotensin-converting enzyme II (ACE2) protein (human receptor)⁽⁴⁾ เหมือนกับ SARS⁽⁵⁾

การติดต่อ

COVID-19 ในระยะแรกของการระบาด เป็นการติดต่อจากสัตว์สู่คน⁽⁷⁾ ต่อมาเมื่อการระบาดขยายวงกว้างมากขึ้น จึงมีการรายงานการติดต่อจากคนสู่คน^(8,9,10) โดยเชื่อว่าติดต่อกันผ่านละอองฝอยขนาดใหญ่ (droplet) เป็นหลัก มีค่า basic reproductive number ที่ 2.2⁽¹¹⁾ ณ เดือนมีนาคม 2563 มีบางการศึกษา ที่พบว่าไวรัสสามารถอยู่ในอากาศได้นานถึง 3 ชั่วโมง⁽¹²⁾ ทำให้ทางองค์การอนามัยโลกได้ออกคำแนะนำ airborne precaution โดยเฉพาะในบุคลากรทางการแพทย์ และมีรายงานการตรวจพบไวรัสจากการเก็บตัวอย่างทางคอหอย (pharyngeal swab) ในเด็กทารก 36 ชั่วโมงหลังคลอดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัส⁽¹³⁾

ลักษณะอาการทางคลินิก (Clinical characteristics)

จากการศึกษา โดย Guan Wei Jie และคณะ ในวารสาร New England journal of Medicine⁽¹⁴⁾ พบว่าไวรัสมีระยะฟักตัว 2-7 วัน (มัธยฐาน 4) มีการศึกษาโดย Backer และคณะ⁽¹⁴⁾ พบว่า มีค่ากลาง (Mean) การฟักตัว ที่ 6.4 วัน และสามารถพบไวรัสได้ถึงวันที่ 11 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ใหญ่ พบผู้ป่วยเด็ก (อายุน้อยกว่า 15 ปี) เพียง 0.9% พบผู้ป่วยเพศชาย

มากกว่าเพศหญิง ในรายงาน 4 การศึกษาที่ประเทศจีน^(15,16,17,18) อาการหลักคือ ไข้ (80-98%) โดยอาจตรวจพบในครั้งแรกได้เพียง 43.8%, ไอ (60-82%), อ่อนเพลีย (44-70%), หายใจเหนื่อย (30-55%), คลื่นไส้ (5%), อาเจียน (3.8%) อาการที่พบไม่บ่อยคือ เจ็บคอ ปวดศีรษะ หนาวสั่น (10-15% ส่วนอาการ anosmia พบได้ 30%⁽¹⁹⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง ผู้ป่วยประมาณ 17-32% ที่มีอาการรุนแรง (ARDS) อัตราการตาย 1.4-4% ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักมีโรคประจำตัวร่วม

ลักษณะจากการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory findings)

ผู้ป่วยกว่า 80% ตรวจพบว่า มี lymphocytopenia, 30-35% มี thrombocytopenia และ leukopenia, และมีการเพิ่มขึ้น ของ C-reactive protein⁽¹⁴⁾ ในผู้ป่วยที่อาการหนักจะพบความผิดปกติอื่นๆ ด้วย เช่น AST, ALT, D-dimer และผู้ป่วยที่เสียชีวิต พบมีการเพิ่มขึ้นของ ferritin, neutrophil, D-dimer, BUN, creatinine^(11,17,18) ไม่พบว่าการสูงขึ้นของระดับ prolactin ในผู้ป่วย COVID-19

นอกจากนี้ยังมีการตรวจพบการลดลงของ CD4, CD8 lymphocyte และ การเพิ่มขึ้นของ interleukin (IL) 2, IL-7, IL-10, GCSF (granulocyte colony-stimulating factor), IP10 (interferon gamma-induced protein 10), MCP1 (monocyte chemotactic protein 1), MIP1A (macrophage inflammatory protein alpha) และ TNF- α (tumor necrosis factor- α)^(18,20)

ลักษณะทางรังสีวิทยา(Radiological findings)

ตรวจพบความผิดปกติ ได้ถึง 86.2%⁽¹⁴⁾ การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) มักพบพยาธิสภาพ 2 ข้าง, อยู่ขอบข้าง (peripheral), อยู่ด้านล่าง (basal

distribution) โดยลักษณะเนื้อปอดเป็น ground glass opacity, crazy paving appearance, air space consolidation, bronchoalveolar thickening (in lesion)⁽²¹⁻²⁷⁾ ลักษณะที่มักไม่พบเจอ หรือเจอน้อย คือ mediastinal lymphadenopathy, pleural effusion, multiple tiny pulmonary nodule^(23,25) Bai และคณะ ได้สรุปลักษณะสำคัญของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วย COVID-19 คือ peripheral distribution, ground glass opacity, vascular thickening⁽²⁹⁾

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย ไวรัส COVID-19 ใช้วิธี real time RT PCR ในการตรวจหาไวรัส โดยเก็บสิ่งส่งตรวจจากทางเดินหายใจได้ทั้งส่วนบนและส่วนล่าง เช่น nasal swab, throat swab, sputum, bronchoalveolar lavage, endotracheal aspirate⁽³⁰⁾ จากการศึกษาพบว่า โอกาสตรวจพบไวรัสจากสิ่งส่งตรวจทางเดินหายใจส่วนล่างมีมากกว่าในทางเดินหายใจส่วนบน⁽³¹⁾ ในส่วนทางเดินหายใจส่วนบน พบว่าการตรวจเจอในจมูกมากกว่าในคอหอย⁽³²⁾ และพบปริมาณไวรัสมากได้ตั้งแต่ช่วงไม่มีอาการ นอกจากนี้ยังมีรายงานในบางเคสที่ตรวจพบไวรัสที่ยังมีชีวิตในอุจจาระและทางเลือดด้วย⁽³¹⁾

ในบางประเทศ ได้ใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์มาใช้ในการวินิจฉัยปอดอักเสบจากไวรัส⁽¹⁴⁾ แต่ American College of Radiology(ACR) ไม่แนะนำให้ใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการวินิจฉัยปอดอักเสบจากไวรัส COVID-19⁽³³⁾

การรักษา

แนวทางการรักษาไวรัส COVID-19 มีความแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ เนื่องจากเป็นโรคอุบัติใหม่ จึงยังไม่มีแนวทางการรักษาที่แน่นอน การแยกตัว (Isolation) เป็นมาตรการที่สำคัญและมีประสิทธิภาพมากที่สุดในการควบคุมไวรัส ยังไม่มียาด้านไวรัสหรือวัคซีนเฉพาะ

COVID-19

COVID-19 ณ ขณะนี้⁽⁷⁾ การรักษาในเคสที่มีอาการไม่มาก เน้นรักษาตามอาการ ยาที่อาจพิจารณาให้ คือ hydroxychloroquine หรือ chloroquine ร่วมกับ darunavir/ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir⁽³⁴⁻³⁷⁾ ในรายที่มีอาการปอดอักเสบรุนแรง มีภาวะแทรกซ้อนพิจารณาเพิ่มยา favipiravir ร่วมด้วย^(38,39) นอกจากนี้ยังมียาที่อยู่ระหว่างการศึกษาคือ หรือใช้ในบางประเทศ เช่น arbidol ในประเทศจีนและรัสเซีย⁽⁴⁰⁾ remdesivir ในประเทศสหรัฐอเมริกา^(41,42) การใช้ azithromycin ร่วมกับ hydroxychloroquine⁽⁴³⁾ การใช้ interferon-beta⁽⁷⁾ เป็นต้น

เนื่องจากยาที่ใช้รักษา COVID-19 มีอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) กับยาในหลายกลุ่ม โดยเฉพาะยาโรคหัวใจ จึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง⁽⁴⁴⁾

คำแนะนำสำหรับโสต ศอ นาสิกแพทย์

American Academy of otolaryngology Head and Neck Surgery ได้นำเสนอข้อแนะนำโดยอ้างอิงจาก CDC ให้ปรับการทำงาน โดย เลื่อนผู้ป่วย OPD (elective ambulatory case) ทั้งหมด และปรับตารางการผ่าตัดเฉพาะเคสฉุกเฉิน (time-sensitive, urgent, emergent)⁽⁴⁶⁾ เนื่องจาก โสต ศอ นาสิกแพทย์ เป็นหนึ่งในกลุ่มแพทย์ที่เสี่ยงที่สุดในการสัมผัสสารคัดหลั่งจากผู้ป่วย ทั้งการตรวจผู้ป่วยนอก และหัตถการในระบบทางเดินหายใจส่วนบน ในการตรวจด้วยเครื่องมือที่หน่วยตรวจผู้ป่วยนอก แนะนำให้ใช้ topical medication การผ่าตัดถ้าเป็นไปได้แนะนำให้ตรวจหา COVID-19 ก่อน และทำหัตถการด้วยชุดป้องกัน (Powered, Air-Purifying Respirator (PAPR))^(47,48)

References:

1. Fehr AR, Perlman S: Coronaviruses. an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
2. Lu Roujian, Zou Xiang, Li Juan, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395: 565-574.
3. Chen Y, Liu Q, Guo D, et al. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92: 418-423.
4. Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579, 270-273
5. Li W, Moor MJ, Vasieliava N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-454
6. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (2020)
7. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing, Treasure Island, FL 2020.

8. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-523
9. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; (published online Jan 29.)
10. Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *Lancet* 2020.
11. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID- 19). StatPearls Publishing, Treasure Island, FL; 2020.
12. Neeltje van Doremalen, Trenton Bushmaker, Dylan H. Morris, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1: *N Engl J Med*. 2020.
13. Wang S, Guo L, Chen L, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa225.
14. W Guan Z, Ni Yu Hu, W Liang C, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
15. Backer J.A., Klinkenberg D., Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travelers from Wuhan. *Euro Surveill* 2020;25:20-28
16. Chen N, Zhou m, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in wuhan, china: a descriptive study>v *Lancet* 2020;395:507-513
17. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323:1061-106
18. Huang C., Wang Y., Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, china. *Lancet* 2020;395:497-506
19. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Report. World Health Organization (WHO); 2020:16-24
20. Wang Y, Chen Y, Qin Q, et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020.
21. Wei Zhao, Zheng Zhong, Xingzhi Xie, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. (2020) *American Journal of Roentgenology*.
22. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. [online] *thelancet.com* 24 February 2020. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)300864/fulltext#figures](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)300864/fulltext#figures)
23. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. (2020) *Radiology*.
24. M Chung, A Bernheim, Mei X Y, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295:202-207

COVID-19

25. Jeffrey P K. Chest CT findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. *Radiology* 2020;295:16-17
26. Soheil Kooraki , Melina Hosseiny, Lee Myers, et al, Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol* 2020;
27. Lei J, Li J, Li Xun, et al. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology* 2020; 295:18
28. Peng Liu, X Z Ta. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology* 2020; 295:19
29. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z,et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. (2020) *Radiology*
30. Hassan S, Sheikh F N, Jamal S, et al. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*; 12:3.
31. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. Published online March 11, 2020.
32. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020; NEJMc2001737; Epub ahead of print
33. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection: American College of Radiology; [cited 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
34. Colson P, Rolain JM, Lagier JC,et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 4:105932.
35. Yao X, Ye F, Zhang M,et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
36. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):72-73
37. Cao B, Wang Y, Wen D,et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
38. Goldhill DH, Te Velhuis AJW, Fletcher RA, et al. The mechanism of resistance to favipiravir in influenza. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(45): 11613-11618
39. Chinese diagnosis and treatment plan of COVID-19 patients (The sixth edition). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>
40. Chang Chen, Jianying Huang, Zhenshun Cheng, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2020.03.17.20037432; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>

41. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271.
42. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222
43. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents.* In Press.
44. American College of Cardiology. COVID-19 clinical guidance for the cardiovascular care team. <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf>. Updated March 6, 2020. Accessed March 9, 2020.
45. Zara M. Patel, Juan Fernandez-Miranda, Peter H. Hwang. PRECAUTIONS FOR ENDOSCOPIC TRANSNASAL SKULL BASE SURGERY DURING THE COVID-19 PANDEMIC [This article has been accepted for publication in *Neurosurgery* published by Oxford University Press.]
46. New Recommendations Regarding Urgent and Nonurgent Patient Care <https://www.entnet.org/content/new-recommendations-regarding-urgent-and-nonurgent-patient-care>
47. Academy Supports CMS, Offers Specific Nasal Policy <https://www.entnet.org/content/academy-supports-cms-offers-specific-nasal-policy>
48. CMS Adult Elective Surgery and Procedures Recommendations: <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-releases-recommendations-adult-elective-surgeries-non-essential-medical-surgical-and-dental>

การบูรณะความพิการของจมูกบริเวณ nasal septum และ alar rim ด้วย Temporalis fascia graft ร่วมกับ Acellular dermal matrix และ Concha cartilage graft ร่วมกับ Bipedical transposition flap รายงานผู้ป่วย 1 ราย

สุรัตน์ แสงจินดา พ.บ., กฤษฎา โกวิทวิบูล พ.บ.

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วย malignant melanoma in situ ทำการตัดรอยโรคด้วย Mohs' surgery มี defect ที่บริเวณ internal lining ของ nasal septum cartilage และสูญเสีย internal lining, framework และ skin ที่บริเวณ alar rim ทำการบูรณะโดยใช้ temporalis fascia graft และ ADM ที่ nasal septum และบูรณะ alar rim ด้วย concha cartilage graft ร่วมกับ bipedical transpositioning flap

สุรัตน์ แสงจินดา กฤษฎา โกวิทวิบูล

Nasal septum reconstruction with temporalis fascia graft and Acelluar dermal matraix AND alar rim reconstruction with concha cartilage graft and bipedical transposition flap A case report

Surat Saengjinda M.D., Kritsada Kowitwibool M.D.

Abstract

A case report of the patient with malignant melanoma in situ, excision the lesion with Mohs' surgery. After the Mohs' surgery patient had defect at internal lining of nasal septum and loss of internal lining framework and skin coverage at alar rim. Reconstruction the defect with temporalis fascia graft and Acellular dermal matrix at nasal septum and reconstruction alar rim with concha cartilage graft with bipedicle transpositioning flap

การบูรณะความพิการของจมูกบริเวณ nasal septum และ alar rim ด้วย Temporalis fascia graft
ร่วมกับ Acellular dermal matrix และ Concha cartilage graft ร่วมกับ Bipedical transposition flap รายงานผู้ป่วย 1 ราย

บทนำ

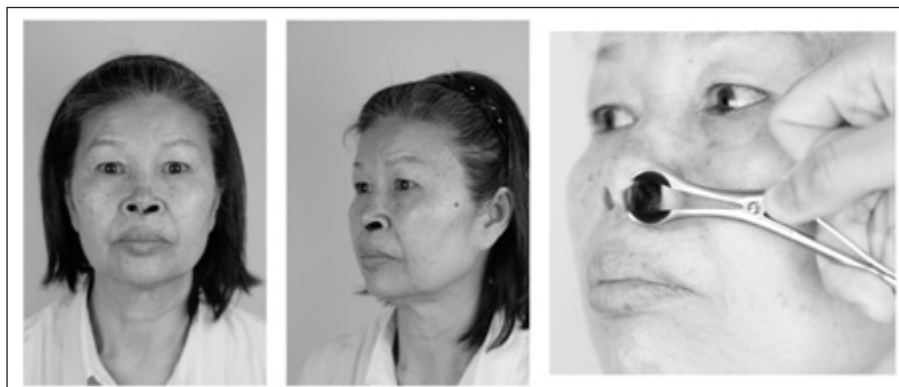
ในช่วงเวลา 20 ปีที่ผ่านมาพบการเกิดมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเพิ่มมากขึ้น และมะเร็งผิวหนังจำนวนมากเกิดขึ้นที่จมูก หลักการหนึ่งในการทำ nasal reconstruction คือการบูรณะตาม nasal subunit ซึ่งได้แก่ dorsum, nasal sidewalls, nasal tip, alar subunits, soft tissue triangle และ columellar ข้อควรระวังของการทำ nasal reconstruction ด้วยวิธีนี้คือหลีกเลี่ยงการบูรณะข้าม subunit และให้ incision line อยู่ตามรอยต่อของ subunit ต่างๆ เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดแผลเป็น และถ้า subunit ที่จะบูรณะมี defect มากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ ให้ทำการตัด subunit นั้นออกและบูรณะทั้ง subunit การยึดหลักการ nasal reconstruction แบบ subunit approach อย่างเคร่งครัดนั้น บางครั้งทำให้ต้องตัดเนื้อเยื่อที่ไม่มีรอยโรคออกไป defect มีขนาดใหญ่ขึ้นและต้องใช้วิธีการรักษาที่ยุ่งยากมากขึ้น หลักการในการทำ nasal reconstruction จึงเริ่มมีการพัฒนาไปอีกแนวทางหนึ่ง ไปสู่แนวทาง defect-only reconstruction ในทางปฏิบัติแล้วแพทย์ศัลยกรรมตกแต่งและเสริมสร้างใบหน้าจะใช้หลักการ nasal reconstruction ทั้งสองหลักการควบคู่กันไป⁽¹⁾ ดังนั้นการทำ nasal reconstruction จึงมีหลายวิธี หลายทางเลือกในการ

รักษา รายงานผู้ป่วยรายนี้เป็นการนำเสนอทางเลือกหนึ่งในการทำ nasal reconstruction ที่มี defect ที่ internal lining ของ nasal septum และ alar rim

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ของรายงานผู้ป่วยรายนี้ เพื่อนำเสนอการใช้ Acellular dermal matrix ร่วมกับ temporalis fascia graft ในการบูรณะ internal lining ของ nasal septum และการใช้ bipedicle transpositional flap ร่วมกับ concha cartilage graft ในการบูรณะ alar rim รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 63 ปี มาที่โรงพยาบาลด้วยปัญหาผิวหนังมีสีดำที่จมูกประมาณ 5 ปี แต่ในระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมาผิวหนังสีดำขยายโตเร็วขึ้น ไม่มีอาการเจ็บปวด ไม่มีอาการทางการหายใจใดๆ โดยตัวรอยโรคครอบคลุมตั้งแต่บริเวณ anterior nasal septum, columellar บางส่วนทางด้านซ้ายและ nasal mucosa ของ alar rim ด้านซ้าย ดังแสดงในรูปที่ 1 จากการทำ punch biopsy วินิจฉัยโรคเป็นเนื้องอกชนิด malignant melanoma in situ ผู้ป่วยรายนี้ได้ทำการตัดเนื้อร้ายออกด้วยวิธีการทำ Mohs surgery ภายใต้การฉีดยาชา (local anesthesia)

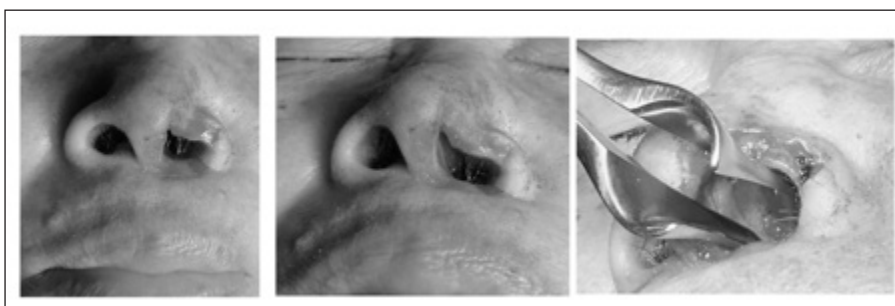


รูปที่ 1 แสดงภาพผู้ป่วยพร้อมกับรอยโรค malignant melanoma in situ ก่อนการผ่าตัด

สุรัตน์ แสงจินดา กฤษฎา โกวิทวิบูล

หลังจากการกำจัดรอยโรคออกแล้ว มี defect ที่บริเวณจมูก ได้แก่ บริเวณ nasal septum สูญเสีย ส่วนของ internal lining เหลือแต่ bare septum cartilage (intact nasal framework) บริเวณ alar rim

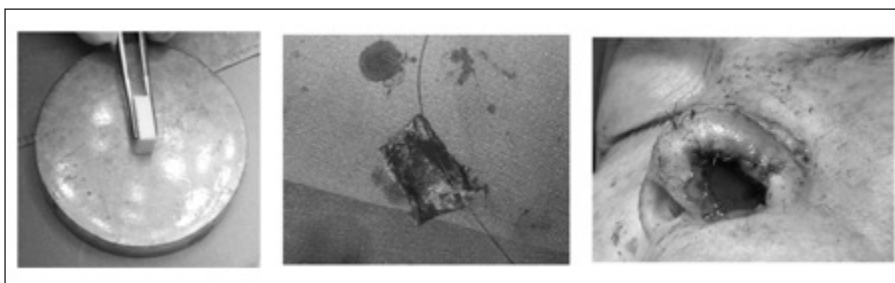
ทางด้านซ้ายสูญเสียทั้งส่วนของ internal lining (nasal mucosa), framework (บางส่วน of lateral crus ของ lower lateral cartilage) และ coverage (skin) ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงภาพผู้ป่วยหลังการตัดรอยโรค malignant melanoma in situ ด้วยวิธี Mohs' surgery

ในขั้นตอนการทำ nasal reconstruction ผู้ป่วยได้รับการดมยาสลบ (general anesthesia) การบูรณะบริเวณ bare septal cartilage ได้ทำการ harvest ส่วนของ deep temporal fascia เพื่อนำมาใช้ปิดบริเวณ bare septum cartilage โดยลง incision ใน hairline บริเวณ temporal area ความยาวประมาณ

1.5 เซนติเมตร ทำ sharp dissection จนถึงชั้น deep temporal fascia โดยจะสามารถดูได้จากลักษณะของ fascia ที่จะค่อนข้างมันวาว จากนั้นทำการตัด deep temporal fascia ออกมาขนาดประมาณ 1*1.5 เซนติเมตร จำนวนสองชิ้น มาเย็บติดเป็นผืนเดียวกัน ด้วย PDS 5/0 ดังรูปที่ 3

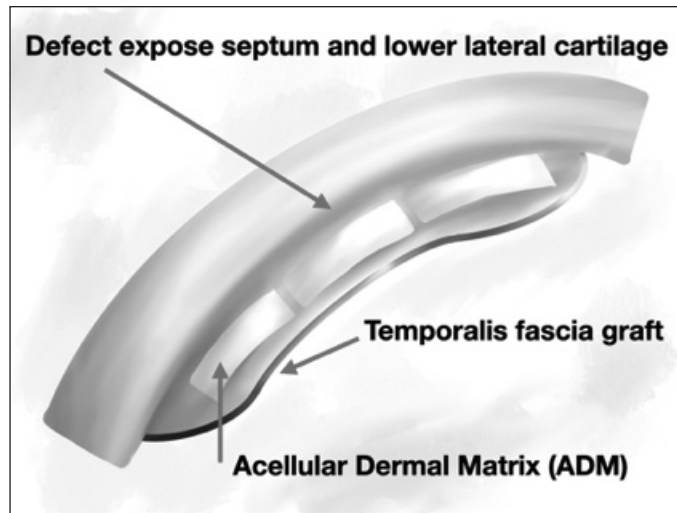


รูปที่ 3 แสดงการใช้ temporalis fascia ร่วมกับ ADM ในการซ่อมแซมบริเวณ internal lining ของ nasal septum

นำ Acellular dermal matrix [MegaDerm® Plus (L&C BIO., South Korea)] ขนาด 1*1*0.4 cm มาแบ่งออกเป็น 3 ส่วนเท่าๆ กัน หลังจากนั้นทำการเย็บ

temporalis fascia และ megaderm plus เข้ากับ nasal mucosa ที่อยู่รอบๆ ส่วนของ bare septum cartilage ด้วย PDS 5/0 ดังรูปที่ 4

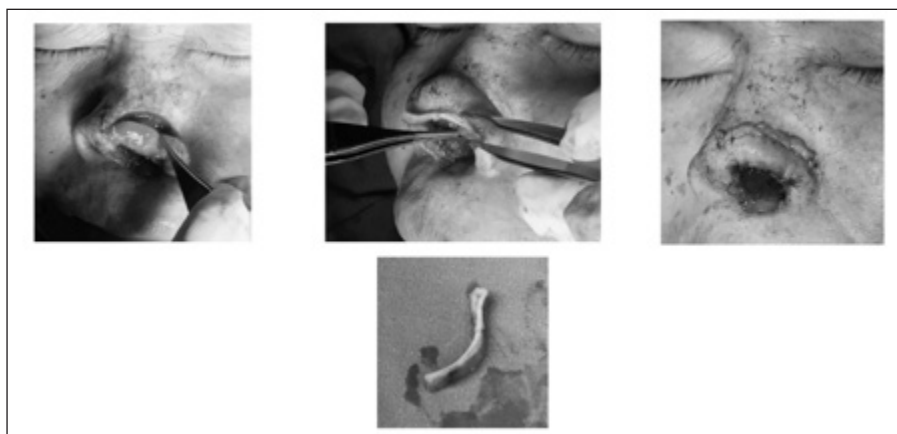
การบูรณะความพิการของจมูกบริเวณ nasal septum และ alar rim ด้วย Temporalis fascia graft
ร่วมกับ Acellular dermal matrix และ Concha cartilage graft ร่วมกับ Bipedical transposition flap รายงานผู้ป่วย 1 ราย



รูปที่ 4 รูปภาพ แสดงการใช้ temporalis fascia ร่วมกับ ADM ในการซ่อมแซมบริเวณ internal lining ของ nasal septum

บริเวณ alar rim ทางด้านซ้ายที่สูญเสียทั้ง internal lining, framework และส่วนของ skin coverage ได้ทำการรักษาโดยการทดแทนส่วนของ framework ด้วย concha cartilage ส่วนของ internal lining และ skin coverage ได้ออกแบบการรักษาโดยใช้ bipedicle

transposition flap โดยลง incision บริเวณ alar groove จากนั้น harvest flap ขึ้นมา และโยก flap ลงมาปิดที่บริเวณ alar rim ส่วน defect บริเวณ donor site ใช้ full thickness skin graft จากบริเวณหลังหู มาเย็บปิดไว้

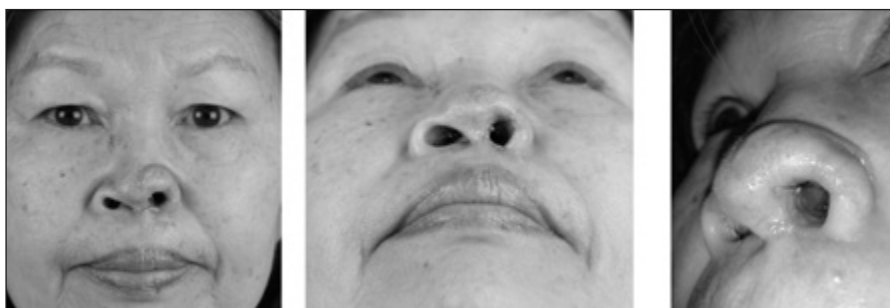


รูปที่ 5 แสดงการบูรณะ alar rim ด้วย bipedical transposition flap ร่วมกับ concha cartilage graft

หลังการรักษาทำการ pressure บริเวณ nasal septum ด้วย silicone sheet 1 อาทิตย์ และ pressure dressing บริเวณ skin graft ไว้ 1 อาทิตย์ จากนั้นให้ผู้ป่วยใส่ nasal stent ต่อไป 1 เดือนเพื่อป้องกันการ collapse ของ nasal nare

ในผู้ป่วยรายนี้หลังการผ่าตัด 2 อาทิตย์ พบว่าเริ่มมีการ epithelized ของ nasal mucosa บน deep temporal fascia และบริเวณ transposition flap มีสีของ flap ที่ใกล้เคียงเนื้อเยื่อข้างเคียงแสดงถึง blood

supply ที่ดี ส่วน FTSG ที่บริเวณ alar groove มีสีที่คล้ำกว่าเนื้อเยื่อข้างเคียงเล็กน้อย ยังแสดงถึงลักษณะของ graft ที่ยัง survive อยู่ หลังการผ่าตัด 4 อาทิตย์ พบว่าตรงบริเวณ septum ที่บูรณะด้วย temporalis fascia และ ADM มี nasal mucosa epithelized มาจนใกล้เคียงปกติ FTSG บริเวณ alar groove สีใกล้เคียงเนื้อเยื่อข้างเคียง มี nostril ของจมูกทางด้านซ้ายที่กลมและ alar rim ด้านซ้ายยกขึ้นกว่าด้านขวา น่าจะเกิดจากความโค้งของ cartilage graft และการเกิด wound contracture ร่วมด้วย ผู้ป่วยสามารถหายใจได้ปกติ



รูปที่ 6 แสดงภาพผู้ป่วยหลังการผ่าตัด 1 เดือน พบว่า nasal mucosa บริเวณ septum มีการ epithelization ได้อย่างสมบูรณ์

วิจารณ์

ปัญหาที่เกิดขึ้นเมื่อมี bare septal cartilage exposed หลังจากผ่าตัดเนื้องอกหรือมะเร็งออกไปแล้ว คือ crusting ซึ่งถ้าปล่อยให้มีการหายแบบ secondary healing จะต้องใช้เวลาในการหายของแผลประมาณ 6-12 อาทิตย์ ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยค่อนข้างมาก ทั้งปัญหาการอุดตันของการหายใจ นอนหลับยาก และการตกสะเก็ดที่ผิดปกติ ทางเลือกในการปิด bare septal cartilage exposed นั้นสามารถใช้ nasoseptal flap ได้แต่ก็ทำให้เกิด crusting ที่ donor site หรือการใช้ reverse nasoseptal flap ที่แก้ปัญหา crusting ที่ donor site แต่ต้องทำ posterior bony septectomy

ร่วมด้วยซึ่งมีเทคนิคการผ่าตัดที่ซับซ้อน การใช้ nasal mucosa flap นั้นมี flap ที่ค่อนข้างเล็กและบาง ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิด flap compromised หรือ necrosis ได้⁽²⁾

รายงานเคสผู้ป่วยรายนี้จึงได้นำเสนออีกทางเลือกในการปิด bare nasal septal cartilage ด้วยการใช้ autologous graft ในผู้ป่วยรายนี้คือ deep temporalis fascia ร่วมกับ acellular dermal matrix [MegaDerm® Plus (L&C BIO., South Korea)] เนื้อเยื่อ deep temporalis fascia เป็นเนื้อเยื่อที่ได้รับความนิยมในการนำไปใช้เป็น autologous graft เนื่องจากมี bio-compatibility ที่ดีและอัตราการสำเร็จค่อนข้างสูง บริเวณ

การบูรณะความพิการของจมูกบริเวณ nasal septum และ alar rim ด้วย Temporalis fascia graft
ร่วมกับ Acellular dermal matrix และ Concha cartilage graft ร่วมกับ Bipedicul transposition flap รายงานผู้ป่วย 1 ราย

ใบหน้ามีการใช้ temporalis fascia graft บริเวณต่างๆ เช่น tympanic membrane, nasal septum จนถึง eyelid เนื้อเยื่อ temporalis fascia มีส่วนประกอบของ collagen และ elastin มีคุณสมบัติทนต่อการขาดเลือดได้ดี การใช้ temporalis fascia graft มาปิดบริเวณ septum ตัว graft จะทำหน้าที่เป็น scaffold ให้เกิดการ regeneration ของ nasal mucosa เหมือนกับที่ใช้ในการรักษา tympanic membrane perforation⁽³⁾⁽⁴⁾ ในผู้ป่วยรายนี้การใช้ temporalis fascia graft มาปิดด้านนอกต่อ ADM ยังช่วยป้องกันการ resorption ของ ADM อีกด้วย

ADM ได้ถูกใช้ในงาน Head and neck reconstruction และ plastic surgery มาตั้งแต่ปี 1999 ซึ่งสามารถใช้งานได้หลากหลายตั้งแต่ทดแทน cutaneous defect จนถึงใช้ในงาน augmentation rhinoplasty โดยวัสดุ ADM เป็นการมีส่วนของผิวหนังซึ่งทำการ deepithelized ออกและ decellulized ออกโดยที่ยังเหลือส่วน basement membrane และ Extra Cellular Matirx (ECM) ไว้ จากการศึกษาทาง histology พบว่า ADM ทำหน้าที่เป็นโครงร่างให้ fibroblast เข้ามาแทรกซึมพบการสร้างเส้นเลือดใหม่ สามารถพบ keratinocyte ได้จาก skin graft ที่ปิดทับ ADM ไว้ และที่สำคัญคือจากการศึกษาไม่พบ inflammatory cell และไม่พบ cell-mediated immune response เมื่อระยะเวลาผ่านไป ADM ที่ใส่ไว้จะสามารถ integrate กับ local tissue ได้ ข้อเสียที่อาจจะพบได้ในการวัสดุ ADM คือมีการรายงานการ resorption ของ ADM ตั้งแต่ 10-50% เมื่อเวลาผ่านไป 1 ปีแล้วแต่ตำแหน่งต่างๆ ของร่างกายซึ่งทำให้วัสดุ ADM อาจจะมีปัญหาได้บ้างในบางหัตถการ เช่น การทำ augmentation rhinoplasty⁽⁵⁾ แต่ในรายงานผู้ป่วยรายนี้ใช้ ADM มาช่วยปิด internal lining ของ septum ทำให้ไม่ต้องคำนึงถึงการ resorption ของ ADM มากนัก

มีรายงานการใช้ ADM ในการช่วยรักษา septal perforation โดยพบว่า ADM จะช่วยเป็น scaffold ให้เกิดการ granulation ที่ดี⁽⁶⁾ การใช้ ADM ช่วยลดปัญหาในการใช้ autologous graft เช่น temporalis fascia หรือ mastoid pericranium เพราะใช้ autologous graft ก่อให้เกิดข้อพิจารณาต่างๆ ได้แก่ donor-site morbidity เพราะต้องผ่าตัดเพื่อ harvest graft อีกตำแหน่งของร่างกาย และเนื่องจาก autologous graft ที่ใช้ค่อนข้างบาง ทำให้ความหนาของ septum จากการใช้ autologous graft เพียงอย่างเดียวหนาไม่เพียงพอ และจากความบางของ autologous graft ทำให้เทคนิคในการเย็บ graft ค่อนข้างยาก⁽⁵⁾ จากรายงานเคสผู้ป่วยรายนี้การเลือกใช้ทั้ง ADM เสริมใต้ autologous graft ทำให้สามารถให้ผลการรักษาที่ได้ internal lining ของ septum ค่อนข้างหนา และจากที่ทำการเย็บ ADM กับ temporalis graft เข้าด้วยกันก่อน ทำให้การ handle graft และการเย็บง่ายขึ้น ช่วยให้การผ่าตัดราบรื่นยิ่งขึ้น

ADM ที่ใช้ในผู้ป่วยรายนี้ยี่ห้อ MegaDerm® Plus (L&C BIO., South Korea) ซึ่งเป็น cross-linked human acellular dermal matrix ผ่านกระบวนการ e-beam irradiation ที่ 25 kGy ทำให้โครงสร้าง collagen จัดเรียงตัวแบบ stratified, firm and parallel linkage pattern ซึ่งช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นและแข็งแรงของ collagen มากขึ้น การทดลองในหนูจิวโดยใช้ MegaDerm Plus ขนาด 3.0*3.0*0.1 cm ปลูกถ่ายไว้ในชั้น subdermal นาน 6 เดือน จากนั้นนำชิ้นเนื้อไปตรวจพบว่า MegaDerm Plus ยังคงรูปได้ดี เห็นเป็นโครงสร้างของ scaffold ที่มีเส้นใย collagen เป็นส่วนประกอบหลัก และมีโครงสร้างที่มีลักษณะเป็นรูพรุนที่มีเซลล์และเนื้อเยื่อของหนูเข้าไปแทนที่ (host tissue ingrowth) มี fibroblast บ้างแต่ไม่พบเซลล์อักเสบ และที่ระยะเวลา 6 เดือนยังมีความหนาของ ADM คงเดิม⁽⁷⁾

บริเวณ alar rim ด้านซ้ายที่สูญเสีย defect ทั้งส่วนของ internal lining, framework และ skin coverage สามารถจะเลือกวิธีการรักษาด้วย composite concha cartilage graft ได้เช่นกัน แต่จากการรายงานพบว่า composite concha cartilage graft ที่ใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร มีโอกาส necrosis ค่อนข้างสูงและยังเกิด contracture ค่อนข้างมาก⁽⁸⁾ ในผู้ป่วยรายนี้เลือกใช้ เป็น concha cartilage graft ร่วมกับ bipedical transposition flap ทำให้ cartilage graft มี blood supply ค่อนข้างดีและลักษณะ texture และสีของ flap ก็ใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อข้างเคียงมากกว่า

สรุป

การทำ nasal reconstruction สามารถเลือกทำการรักษาได้หลากหลายวิธี ขึ้นอยู่หลายปัจจัย ทั้งลักษณะของรอยโรค ตัวผู้ป่วย และความชำนาญของแพทย์ที่ทำการรักษา การใช้ temporalis fascia graft ร่วมกับ ADM มาปิดบริเวณ bare septal cartilage ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษา

REFERENCE

1. Payne CE, Hofer SOP. Principles of nasal reconstruction. Princ Pract Head Neck Surg Oncol Second Ed. 2009;577-97.
2. Kasemsiri P, Carrau RL, Otto BA, Tang IP, Prevedello DM, Muto J, et al. Reconstruction of the pedicled nasoseptal flap donor site with a contralateral reverse rotation flap: Technical modifications and outcomes. Laryngoscope. 2013;
3. Jeon EJ, Choi J, Lee JH, Kim SW, Nam IC, Park YS, et al. The role of temporalis fascia for free mucosal graft survival in small nasal septal perforation repair. J Craniofac Surg. 2014;25(2):164-6.
4. Heidari MB, Rasti M, Nadri S, Roozbehani A, Fallah AF, Mahmoudvand H. Comparison between Wrapping Dice Cartilage with Temporal Fascia and Wrapping in Alloderm for Dorsal Nasal Augmentation [Internet]. World Journal of Plastic Surgery. World Journal of Plastic Surgery; [cited 2020 May 10]. Available from: www.wjps.ir
5. Shridharani SM, Tufaro AP. A systematic review of acellular dermal matrices in head and neck reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2012;130(5 Suppl 2):35-43.
6. Romo T, Sclafani AP, Falk AN, Toffel PH. A graduated approach to the repair of nasal septal perforations. Plast Reconstr Surg [Internet]. 1999 Jan [cited 2020 May 12]; 103(1):66-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915165>
7. Assoc.Prof.Ju Hee Lee MD. Acellular dermal matrix : efficacy and application for plastic surgery. In: 13th ramathibodi plastic surgery symposium. 2016.
8. Son D, Kwak M, Yun S, Yeo H, Kim J, Han K. Large auricular chondrocutaneous composite graft for nasal alar and columellar reconstruction. Arch Plast Surg. 2012.

Antiviral Treatments For COVID-19

ปาริย์ ศรีสวัสดิ์

บทคัดย่อ

COVID-19 เป็นโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ที่มีความรุนแรงสูง และมีการระบาดไปทั่วโลก ในปัจจุบัน ยังไม่มีการรักษามาตรฐานอันเป็นที่ยอมรับ การรักษา COVID-19 เริ่มขึ้นอย่างเร่งด่วนที่ประเทศจีน โดยอาศัยองค์ความรู้จากการรักษาโรคติดเชื้อไวรัส SARS-CoV และ MERS-CoV ที่เคยเกิดขึ้นมาก่อนในอดีต มีการนำยาต้านไวรัส และยาอื่นๆ อีกหลายชนิดมารักษา โดยมีการออกแบบการทดลอง เก็บข้อมูล ในหลายโรงพยาบาลในประเทศ จีน และต่อมาในประเทศอื่นที่มีการระบาด ยานำมาใช้ มักเป็นยาต้าน RNA virus เช่น remdesivir, lopinavir/ ritonavir, umifenovir, favipiravir ร่วมกับยาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน เช่น azithromycin, chloroquine, ยา กดภูมิต่างๆ รวมถึงยาที่เป็นสมุนไพรพื้นบ้านของแต่ละประเทศ เพื่อเร่งหายาที่จะได้ผลมากที่สุด จากหลายการทดลอง พบว่า ยา favipiravir มีผลในการลด viral load ได้เร็ว มีผลทำให้อาการโดยรวม เช่น อาการไข้ ไอ รวม ทั้งภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดดีขึ้นไวกว่ายาตัวอื่น

โรค COVID-19 เป็นโรคอุบัติใหม่ โดยเป็นโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ติดต่อผ่านทางละอองฝอย (droplets) จากคนสู่คน พบครั้งแรกในช่วงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 ที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน หลังจากนั้น เริ่มมีการติดเชื้อแพร่กระจายอย่างรวดเร็วไปทั่วโลก จนในที่สุดองค์การอนามัยโลก ได้ประกาศให้ COVID-19 เป็นภาวะการระบาดใหญ่ทั่วโลก (pandemic) เมื่อ 11 มีนาคม พ.ศ. 2563

ลักษณะโรคจะมีอาการ ไข้ ไอ เจ็บคอ หายใจลำบาก มีเสมหะ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ถ่ายเหลว อาเจียน ผู้ป่วยมักมีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ทั่วไป แต่บางส่วนสามารถนำไปสู่อาการปอดอักเสบรุนแรง เกิดภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (ARDS) หรือ อวัยวะและระบบต่างๆ ของร่างกายล้มเหลว (multiorgan failure) และเสียชีวิตได้ โดยมีโอกาสเกิดอาการรุนแรงและเสียชีวิตได้ 0.2-15% ขึ้นกับอายุ โรคประจำตัวอื่นๆ และมีความแตกต่างไปตามภูมิภาคของโลก

การวินิจฉัยโรคในปัจจุบันใช้วิธีการตรวจสารคัดหลั่งจากโพรงจมูก nasopharyngeal swab ด้วยขบวนการ reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) ร่วมกับภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด (CT chest) ซึ่งจะพบลักษณะ ground-glass opacity และ bilateral patchy shadowing

การรักษา COVID-19 ยังไม่มีการรักษาใดที่เป็นการรักษามาตรฐาน (standard practice guideline) และยังไม่มียาป้องกันโรค การใช้ยาต้านไวรัสในช่วงนี้ยังเป็นระยะของการทดลองทั้งสิ้น

COVID-19 เป็นโรคที่เกิดจาก beta coronavirus ซึ่งเป็น RNA virus มีรหัสพันธุกรรมใกล้เคียงกับ SARS-CoV ถึง 79.5% และใช้ angiotensin-converting

enzyme 2 (ACE2) ที่พบมากบริเวณ lower respiratory tract เป็น receptor ในการติดเชื้อในมนุษย์ เหมือนกับ SARS-CoV

ในผู้ป่วยอาการไม่รุนแรง จะรักษาตามอาการ คล้ายการรักษาไข้หวัด และให้ respiratory support เน้นการป้องกันการแพร่เชื้อผ่านละอองฝอย สำหรับผู้ป่วยอาการรุนแรงให้ยาต้านไวรัสร่วมกับ ECMO ในผู้ป่วยที่มี refractory hypoxemia

COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง บางส่วนมีสาเหตุมาจาก cytokine storm syndrome ทำให้ผลการรักษาไม่ดี และต้องเปรียบเทียบผลดีผลเสียระหว่างการให้ยากดภูมิเพื่อลด systemic inflammation แต่อาจจะทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายในการกำจัดเชื้อไวรัส ทำงานได้ลดลง ยากลุ่มนี้ได้แก่ IL-1 blockade (Anakinra), IL-6 receptor blockade (tocilizumab), Janus kinase inhibitors เป็นต้น

Antiviral treatments

จากประสบการณ์โรคซาร์ส และโรคเมอร์ส ที่เคยผ่านมา แพทย์จึงใช้ยาต้านไวรัสที่เคยใช้ได้ผลเป็นหลักในการทดลองรักษา COVID-19

การรักษาแบบเดิมเช่นยา neuraminidase inhibitors (oseltamivir, peramivir, zanamivir), gancyclovir, acyclovir, ribavirin และ methylprednisolone ใช้ไม่ได้ผลในการรักษา COVID-19

Remdesivir

Remdesivir เป็นยาต้านไวรัสกลุ่ม nucleotide analogs ใช้ต้าน RNA viruses เช่น RSV, SARS-CoV และ MERS-CoV ได้มีการทดลองว่าสามารถยับยั้งปริมาณไวรัสได้ และใช้ได้ผลในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 คนแรกที่สหรัฐอเมริกา

Chloroquine

Chloroquine เป็นยาที่ใช้รักษามาลาเรียมาตั้งแต่อดีต มีการนำมารักษาโรคติดเชื้อไวรัส เชื่อว่ายับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส และยังมี immunomodulatory effects ใช้ในผู้ป่วยโรคแพ้ภูมิตัวเอง เช่น SLE ปัญหาที่ต้องระวังในการใช้ chloroquine คือเป็นยาที่มีพิษต่อหัวใจ (cardiotoxicity) และมีข้อจำกัดการใช้ยา ในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีการทดลองใช้ยา remdesivir ร่วมกับ chloroquine พบว่าสามารถควบคุม COVID-19 ได้ใน in vitro

Azithromycin

Azithromycin เป็นยาปฏิชีวนะ กลุ่ม macrolide และมีฤทธิ์ในการลดขนาดการอักเสบ ใช้ในการรักษาภาวะปอดอักเสบเรื้อรัง, โรคหอบหืด และโรคไซนัสอักเสบ โดยเชื่อว่ามีผลลดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และลดการอักเสบในทางเดินหายใจ

มีการทดลองแบบ single arm protocol ในประเทศฝรั่งเศส ช่วงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2563 ให้ hydroxychloroquine ร่วมกับ azithromycin ในผู้ป่วย COVID-19 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยทำการตรวจสอบผลหลังจากโพรงจมูกทุกวัน พบว่าเชื้อลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยา เชื่อว่าเป็นผลจาก hydroxychloroquine เป็นตัวหลัก โดยมี azithromycin เป็นตัวเสริม

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/ritonavir (Kaletra) เป็นยากลุ่ม protease inhibitors ที่ใช้รักษา HIV และเคยใช้ในการรักษา SARS-CoV และ MERS-CoV ได้มีการทดลองรักษา COVID-19 ในประเทศเกาหลีพบว่า beta coronavirus viral load ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

มีการทดลองแบบ randomized, controlled, open-label trial ในโรงพยาบาล Jin Yin-Tan, Wuhan,

China ช่วงมกราคมถึงกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 ได้แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา lopinavir/ritonavir 99 คน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามอาการ (standard care) 100 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา lopinavir/ritonavir มีอาการดีขึ้นเร็วกว่าเล็กน้อย, ระยะเวลาที่อยู่ใน ICU สั้นกว่ากลุ่ม standard care แต่ไม่มีความแตกต่างกันในการตรวจ overtime viral RNA load, ระยะเวลาการใช้ oxygen therapy และระยะเวลาการนอน รพ. ที่สำคัญ การทดลองนี้พบว่าการใช้ยา lopinavir/ritonavir ร่วมกับการรักษา standard care ไม่ได้ช่วยลดอัตราการตาย ในผู้ป่วยเมื่อเทียบกับการรักษา standard care อย่างเดียว

และพบว่าผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir ต้องหยุดรับยาและถอนตัวจากการทดลองเนื่องจากมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารที่รุนแรง (คลื่นไส้ อาเจียน และถ่ายเหลว)

Arbidol (Umifenovir)

Umifenovir เป็นยาด้านไวรัสใช้รักษาไข้หวัดใหญ่นิยมใช้ในจีนและรัสเซีย ทำหน้าที่ยับยั้งไวรัสไม่ให้เข้าสู่เซลล์ และกระตุ้นการทำงานของภูมิคุ้มกัน

ได้มีการทดลองนำ Lopinavir/ritonavir ร่วมกับ arbidol และ Shufeng Jiedu Capsule (สารสกัดสมุนไพรจีน หลายชนิด) มารักษาร่วมกัน เพื่อทุเลาอาการปอดบวมรุนแรง

Favipiravir

Favipiravir (avigan, favilavir) เป็นยาด้าน RNA ไวรัส กลุ่ม pyrazinecarboxamide derivative ที่พัฒนาโดย Toyama Chemical (Fujifilm group) ใช้ต้าน influenza virus, west Nile virus, yellow fever virus, foot- and-mouth disease virus และ ebola virus เป็นต้น ได้มีการนำยามาใช้รักษา COVID-19 ในประเทศจีน ตั้งแต่กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563

ปาจารย์ ศรัยสวัสดิ์

Favipiravir ชักนำให้เกิด RNA transversion mutations แต่ยาไม่มีผลต่อ DNA และ RNA synthesis ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มีทั้งรูปแบบยากินและยาฉีดเข้าเส้นเลือด

China National Center for Biotechnology Development อ้างถึงการรักษาผู้ป่วย 200 คนใน Wuhan, China ตั้งแต่ช่วง ธันวาคม พ.ศ. 2562 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ favipiravir หายจากโรคเร็วขึ้น แยกย่อยเป็นหาย ใช้เฉลี่ยในวันที่ 2.5 และหายจากการไอเฉลี่ยในวันที่ 4.6 เทียบกับ 4.2 และ 6 วันในกลุ่มควบคุม และมีความต้องการเครื่องช่วยในการหายใจ (breathing assistance) ลดลง (8.2% เทียบกับ 17.1%)

มีการทดลองแบบ open-label nonrandomized control trial ในผู้ป่วย 80 คน ที่ The Third People's Hospital of Shenzhen, China ในช่วง มกราคม ถึงกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่าง favipiravir กับ lopinavir/ritonavir ใน COVID-19 โดยแบ่งเป็น FVP arm และ LPV/RTV arm

FVP arm (35 คน): FVP 1600 mg twice daily in day 1 and 600 mg twice daily from day 2-14 LPV/RTV arm (45 คน) : LPV 400 mg/RTV 100 mg twice daily from day 1-14

ผลการทดลอง FPV ทำให้ viral clearance, ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดดีขึ้นเร็วกว่า LPV/RTV อย่างมีนัยสำคัญ

มีการทดลองแบบ Prospective, multicenter, open-label, randomized superiority trial ในผู้ป่วย 240 คน ที่ 3 โรงพยาบาลในประเทศจีน ในช่วงกุมภาพันธ์ ถึงมีนาคม พ.ศ. 2563 เปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่าง favipiravir 120 คน กับ arbidol (umifenovir) 120 คน โดยดูผลการรักษาที่ 7 วัน, ระยะเวลาใช้, อาการไอที่ลดลง และการบำบัดด้วยออกซิเจน (oxygen therapy)

ผลการทดลอง พบว่า กลุ่มที่ได้รับ favipiravir อาการไอ ลดลงเร็วกว่า กลุ่มที่ได้รับ arbidol อย่างมีนัยสำคัญ แต่ความต้องการ oxygen therapy ไม่ต่างกัน

สรุป

ความเร่งด่วนในการรักษา COVID-19 ซึ่งเป็นโรคอุบัติใหม่ และเกิดการระบาดไปทั่วโลกอย่างรวดเร็ว ตั้งแต่ช่วงธันวาคม 2562 ทำให้การทดลองในปัจจุบันยังมีหลักฐานความน่าเชื่อถือไม่เพียงพอ และมีข้อจำกัดมากมายในการออกแบบการทดลอง การศึกษาเก็บข้อมูลต่อเนื่องยังจำเป็นมากในการหาการรักษามาตรฐานต่อไป

จากหลายการศึกษาพบว่า time of viral clearance เป็นตัวหลักในการพิจารณาว่ายาชนิดใดได้ผลหรือไม่ (primary clinical endpoint) นอกจากนี้จะพิจารณาอาการต่างๆ เช่น ไอ การใช้ออกซิเจน ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด และผลข้างเคียงจากยา ประกอบการตัดสินใจ ซึ่งข้อมูลเท่าที่มี favipiravir ดูเหมือนจะเป็นตัวเลือกหลักในการรักษา COVID-19 ที่เหมาะสมในช่วงเวลานี้

References

1. Guo Y, Cao Q, Hong Z. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. Military Med Res 7, 11 (2020)
2. Cai Q, Yang M, Liu D. et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Engineering, available online 18 march 2020. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
3. Cao B, Wang Y, Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. N Engl J Med, march 18, 2020 DOI:10.1056/NEJMoa2001282

Antiviral Treatments For COVID-19

4. Chen C, Huang J, Cheng Z. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432
5. Gautret P, Laggier J, Parola P. et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. DOI: 10.1016/j.ijantimicag. 2020.105949
6. Sandro G, viveiros R, Wilson CS. Clinical trial on drug repositioning for COVID-19 treatment. DOI: 10.26633/RPSP.2020.40
7. Metha PM, McAuley DF, Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate

พญ. นวลวรรณ พงษ์พิทักษ์ ผศ. ดร. พุทธิภูมิ ลำเจียกเทศ ผศ. นพ.จำรูญ ตั้งกิริติชัย ศ.นพ.สมยศ คุณจักร

บทนำ Platelet rich plasma (PRP) เมื่อถูกกระตุ้นด้วย activator ต่างๆ เช่น calcium chloride, thrombin และ collagen จะมีการหลั่งของ growth factor ซึ่งมีผลทำให้ wound healing ดีขึ้น ได้แก่ PDGF, VEGF, TGF-beta ในปัจจุบันนิยมใช้ calcium chloride เป็นสารกระตุ้น ทำเป็น commercial kit นำเข้าจากต่างประเทศ มีราคาสูง ไม่มีผลิตในประเทศไทย ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะใช้ calcium gluconate ที่มีราคาถูกกว่า และหาได้ง่าย นำมาใช้เป็นสารกระตุ้นแทน calcium chloride

วัตถุประสงค์ เพื่อวัดปริมาณ growth factor ที่เกิดจากการ กระตุ้นเกล็ดเลือดใน PRP โดยเปรียบเทียบระหว่างการกระตุ้นโดยสาร 10% calcium chloride และ 10% calcium gluconate

รูปแบบและวิธีการศึกษา การศึกษานี้เป็น cross sectional study ด้วยนำเลือดของอาสาสมัคร 5 คน centrifuge จนได้ PRP และจากนั้นกระตุ้นเกล็ดเลือดใน PRP โดยการใช้สาร 2 ตัว ได้แก่ 10% calcium chloride และ 10% calcium gluconate แล้ววัดปริมาณ growth factor ที่หลั่งออกมา หลังจากใส่สารกระตุ้น 10 นาที โดยอาศัย bead-based immunoassay ในการวัดปริมาณ growth factor 13 ชนิด

ผลการศึกษา ทั้งกลุ่ม calcium chloride และ calcium gluconate มีผลกระตุ้นการหลั่ง growth factor 5 ชนิด ที่มีผลต่อ wound healing ได้แก่ M-CSF, PDGF-AA, SCF, TGF-alpha, VEGF แต่การเพิ่มขึ้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใส่สารกระตุ้น (p value>0.05) ยกเว้น PDGF-BB ที่พบว่า calcium gluconate สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง PDGF-BB สูงกว่ากลุ่ม calcium chloride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1048.20 ± 531.82 pg/mL VS 647.36 ± 538.49 pg/mL, p value=0.031)

สรุปผลการศึกษา

Calcium gluconate น่าจะสามารถนำมาใช้เป็นสารกระตุ้นเกล็ดเลือดใน PRP ให้หลั่ง growth factor แทน calcium chloride ได้ สารนี้มีราคาถูกกว่าและผลิตในประเทศไทยได้

การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP
ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate

Quantitative Analysis of Growth Factor Levels Between Calcium Chloride and Calcium Gluconate in Activated PRP

Nualwan Preutthipan M.D., Asst. Prof. Putthapoom Lumjiaktase Ph.D., Asst. Prof. Jumroon Tungkeeratichai M.D.,
Prof. Somyos Kunachak M.D.

Abstract Activated Platelet rich plasma (PRP) contains autologous growth factors such as PDGF, VEGF and TGF-Beta that promote wound healing. Currently, we use calcium chloride in the commercial kit for platelet activation. This kit has high cost and not readily available in Thailand. This prompt us to seek for a more appropriate alternative activator in PRP preparation.

Objective To compare the growth factor level released from platelet after activation PRP with calcium chloride and calcium gluconate.

Method This is a cross sectional study of 5 healthy subjects whose whole blood were collected and centrifuged to obtain PRP. Activation of PRP was performed by adding 10% calcium chloride and 10% calcium gluconate. Blood derivatives were incubated for 10 min in room temperature and then were evaluated for the release of 13 different growth factors by bead based immunoassay.

Result Calcium chloride and calcium gluconate induced the release of M-CSF, PDGF-AA, SCF, TGF-alpha, VEGF at a non statistically significant different level ($p>0.05$) except the PDGF-BB that was significantly higher in calcium gluconate compared with calcium chloride (1048.20 ± 531.82 pg/mL VS 647.36 ± 538.49 pg/mL, p value=0.031)

Conclusion Calcium gluconate can be used as an activator for PRP preparation in replace of calcium chloride. Calcium gluconate offers an advantage of inexpensiveness and more widely available in Thailand than calcium chloride.

Keywords: platelet rich plasma, calcium gluconate, calcium chloride

หลักการและเหตุผล

Platelet rich plasma (PRP) หรือ autologous platelet gel หรือ Platelet rich in growth factor (PRGF) เป็นส่วนประกอบของเลือด (plasma) หลังจากที่มีการ centrifuge จนกระทั่งสามารถแยกชั้นของเลือดที่มี concentrated platelet [1] ซึ่งในชั้นนี้ จะมีปริมาณของ growth factor จำนวนมาก เนื่องจาก platelet มีบทบาทในการ hemostasis และสามารถหลั่ง growth factor จาก alpha granule ของ platelet เช่น Platelet derived-Growth factor (PDGF), insulin like growth factor (IGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived angiogenic growth factor (PDAGF), transforming growth factor beta (TGF- B), epidermal growth factor (EGF) [2,3] โดยการหลั่งของ growth factor เกิดจากการกระตุ้น platelet ด้วย activator ต่างๆ เช่น thrombin, calcium chloride และ collagen เป็นต้น [4] ซึ่ง growth factor มีบทบาทในการ wound healing process and regenerative process รวมถึง chemotaxis, proliferation, differentiation และ angiogenesis [5,6]

ข้อดีของ PRP คือสามารถหาได้ง่าย เป็นส่วนประกอบของเลือดของผู้ป่วยเอง โดยเอามา centrifuge ไม่มีปฏิกิริยาต่อร่างกายเนื่องจากเป็น autologous PRP ปลอดภัย และมี growth factor มากมาย [7]

มีการนำ PRP มาใช้ใน oral and maxillofacial surgery โดย Whitman et al ปี 1997 [8] เชื่อว่า PRP สามารถเร่ง healing and regenerative process ของเนื้อเยื่อทั้ง soft and hard tissue ได้ดี นำมาใช้ในลักษณะของ platelet gel ซึ่งเป็น biological sealant ในการผ่าตัด ablative surgery of maxillofacial region, mandibular reconstruction, surgical repair of alveolar cleft and oral-antral/oral-nasal fistulas และ placement of osseointegrated implants [9-11]

ในด้าน aesthetic surgery มีการนำ PRP มาช่วยในกระบวนการ stem cell regeneration ในการทำ hair transplant [12] และ skin rejuvenation หลัง CO2 skin resurfacing [13], Skin rejuvenation after skin microneedling [14], fat graft augmentation [15] และ soft tissue augmentation with or without hyaluronic fillers [16]

จากการศึกษาเรื่อง Androgenic hair loss ของ Alves and Grimalt et al 2016 [17] ซึ่งมีผู้ป่วย 25 คน แบ่งศีรษะคนละครึ่ง เพื่อฉีด PRP injection และ Saline injection สำหรับการปลูกผม พบว่ากลุ่มที่ได้รับการฉีด PRP injection มี hair density ที่มากกว่ากลุ่ม Saline injection ติดตามที่ระยะ 6 เดือน

จากการศึกษาเรื่อง Skin rejuvenation ของ Asif et al 2016 [14] ซึ่งหลังการทำ microneedling procedure ในผู้ป่วย 50 คน ที่มาด้วย Acne scarring แบ่งครึ่งหน้า เพื่อให้ PRP application และ Distilled water application พบว่า บริเวณส่วนของหน้าที่ได้ PRP application พบการลดลงของ Acne scarring โดย เปรียบเทียบจาก Goodman's quantitative scale

สอดคล้องกับการศึกษาของ Lee et al 2011 [13] หลังการทำ CO2 laser resurfacing ในผู้ป่วยที่มาด้วย Acne scarring เช่นกัน พบว่า บริเวณส่วนของหน้าที่ได้ PRP application มีการลดลงของ erythema, edema เมื่อเปรียบเทียบกับบริเวณส่วนของหน้าที่ได้ normal saline application อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ต่อมา มีการนำ PRP มาใช้เพื่อ soft tissue augmentation ร่วมกับ hyaluronic acid fillers โดยการศึกษาของ Ulus et al 2017 [16] มีผู้ป่วย 94 ราย ที่ได้รับการฉีด PRP ร่วมกับ hyaluronic acid matrix พบว่า มี improvement ของ general appearance, texture and firmness บริเวณใบหน้าอย่างเห็นได้ชัด

การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP
ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate

การศึกษาของ Kamakura et al 2015 [18] มีผู้ป่วยจำนวน 2500 คน ที่ได้รับการฉีด PRP ร่วมกับ fibroblast growth factor additive (FDG) ในบริเวณ nasolabial fold, marionette line, nasojugal groove, supraorbital groove, midcheek groove, forehead, temple, glabella ซึ่งได้ผลดี ทำให้หน้าดูเต่งตึงมากขึ้น

ขั้นตอนการเตรียม PRP จาก Rachita et al [19]

1. เจาะเลือดผู้ป่วย 30 ml จากหลอดเลือดดำ แบ่งใส่ sterile tube 4 หลอดที่มี anticoagulant เป็น sodium citrate เคลือบอยู่ภายในหลอด

2. centrifuge แบบ soft spin ด้วยความเร็ว 3000 รอบ/นาที เป็นเวลา 3 นาที

3. แยก supernatant plasma containing platelet ออกจากส่วนล่างซึ่งเป็น red blood cell โดยนำไปใส่ไว้ใน sterile tube อันใหม่ ที่ไม่มี anti-coagulant

4. centrifuge แบบ hard spin ด้วยความเร็ว 4000 รอบ/นาที เป็นเวลา 15 นาที

5. นำส่วน upper 2/3 Platelet poor plasmaทิ้ง ให้เหลือส่วน lower 1/3 platelet rich plasma with platelet pellets ไว้ในหลอด

6. ได้ PRP ปริมาณ 2-4 ml มาใส่รวมใน sterile tube อันเดียวกัน

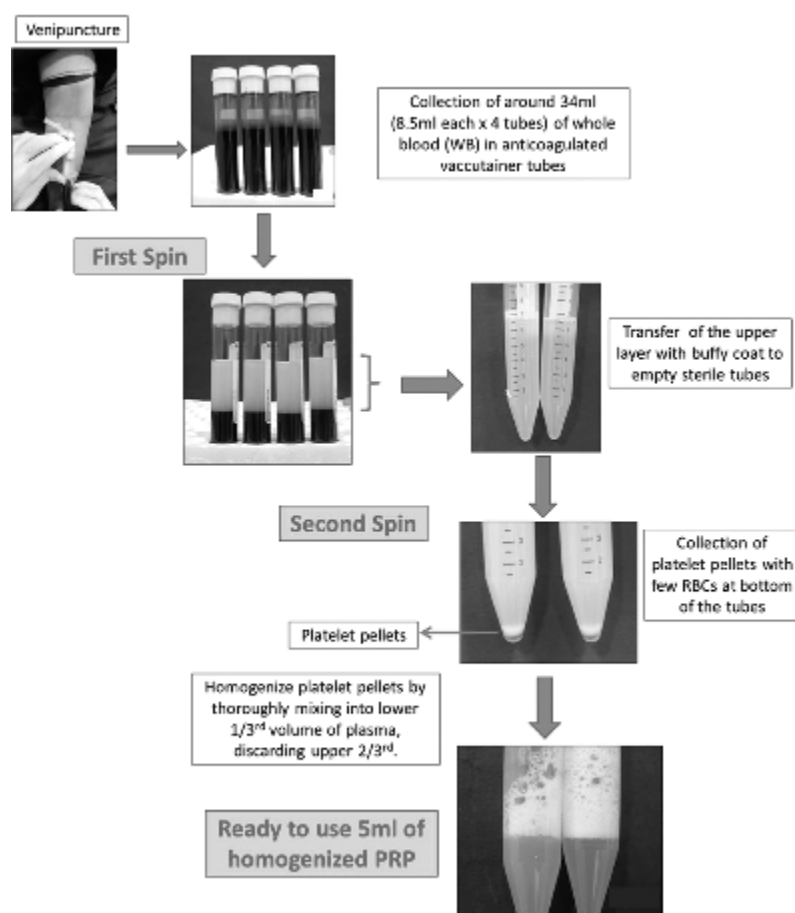


Figure 1: Flowchart describing preparation of PRP

นวลวรรณ พุทธิพันธุ์ พุทธิภูมิ ลำเจียกเทศ จำรูญ ตั้งกิตติชัย สมยศ คุณจักร

การทำ Platelet activation เป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้เกิด growth factors and cytokines หลังออกมาจาก alpha granule ของ Platelet ซึ่งมี 2 process ที่เกิดขึ้นระหว่าง activation [20]

1. degranulation of platelets to release growth factors from alpha granules

2. fibrinogen cleavage to initiate matrix formation เป็น clotting process ที่ทำให้เกิด platelet gel

ส่วนใหญ่มักใช้ thrombin and/or calcium chloride (CaCl_2) หรือบางคนฉีด PRP โดยไม่ต้องใช้ activator เหล่านี้ เนื่องจากเชื่อว่า มี platelet activation เกิดขึ้น เมื่อ expose ต่อ collagen ที่อยู่ใน connective tissue ในร่างกายเรา [4]

ปัจจุบัน ในประเทศไทย มีอุปกรณ์ commercial kit ที่นำเข้าจากต่างประเทศ ซึ่งใช้ในการเตรียม activated

PRP (บริษัท Proteal Bioregenerative solution) ซึ่งเป็นชุดสำเร็จรูป โดยมี calcium chloride เป็น activator ในปริมาณ 1 ml ต่อชุด

วิธีการเตรียม activated PRP จากบริษัท Proteal

1. เจาะเลือดผู้ป่วย 20 ml จากหลอดเลือดดำ ใส่ sterile tube 1 หลอดที่มี anticoagulant เป็น sodium citrate เคลือบอยู่ภายในหลอด สำหรับป้องกันการเกิด platelet activation ก่อนการใช้งานจริง

2. ใส่เลือดที่อยู่ใน sterile tube ลงใน proteal tube ขนาด 20 ml แทน

3. centrifuge ใน duografter/Omnigrafter

4. ดูด platelet poor plasma ชั้นบนสุดทิ้ง

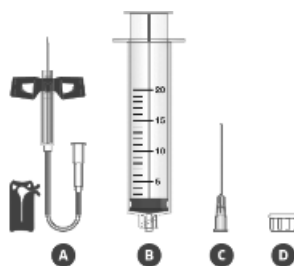
5. ดูด platelet rich plasma แยกออกมาจาก red blood cell ด้านล่างสุด

6. ได้ PRP ปริมาณ 4 ml

7. นำ PRP มา activate ด้วยการใส่ Calcium chloride 0.1 ml ต่อ PRP 1 ml

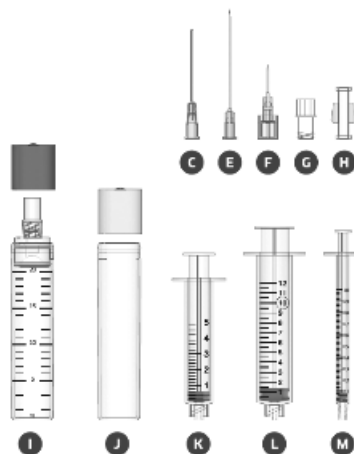
EXTRACTION KIT

- A 21 G butterfly needle (with clamp)
- B 20 ml LL syringe
- C 18 G cannula
- D Blood cap



PROCESSING KIT

- C 18 G cannula
- E 21 G needle
- F Filter & purge needle
- G Plasma cap
- H Luer Lock connector (LL) Female/Female
- I Cutaneous device:
 - Orange cap
 - Plunger mobilizer
 - Push-Out plunger
 - Proteal tube
- J Counterbalance tube
- K 5 ml LL syringe
- L 10 ml LL syringe
- M 1 ml syringe



การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP
ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate



1. Draw 20ml of citrated blood



2. Transfer the blood to the Proteal tube



3. Process the blood in the Omnigrafter or Duografter



4. Collect the PPP



5. Collect the PRP: 4 ml



6. Activate the PRP

เนื่องจาก commercial kit มีราคาแพง และแต่ละครั้ง ได้ PRP เพียง 4 ml ต่อชุด และ calcium chloride ที่ใช้เป็น activator ของ PRP ไม่มีการผลิตในประเทศไทย ทำให้ผู้ทำวิจัยต้องการหาสาร activator อย่างอื่นที่สามารถใช้ทดแทน calcium chloride ได้ และมีราคาถูกกว่า หาได้ง่ายในประเทศไทย และมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากัน

Surena et al. 2017[21] ได้นำ PRP มา activate ด้วย calcium gluconate แล้วศึกษาใน cell line หลังจากนั้น 24, 48, 72 ชั่วโมงถัดมา วัด cell proliferation ของ Human gingival fibroblast (HGF) and osteosarcoma human osteoblast like cell (MG-63) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับการ activate ด้วย calcium gluconate พบว่า มี proliferation rate สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ activate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังนั้น ผู้ทำวิจัยจึงต้องการวัดปริมาณ growth factor ที่เกิดจากการ activate PRP เปรียบเทียบระหว่าง calcium chloride และ calcium gluconate ว่ามีปริมาณและประสิทธิภาพใกล้เคียงกันหรือไม่ สามารถนำ

calcium gluconate มาใช้ทดแทน calcium chloride ได้หรือไม่ ทั้งนี้ เนื่องจาก calcium gluconate หาได้ง่าย ราคาถูก และมีใช้อยู่ทั่วไปในประเทศไทย

วัตถุประสงค์

เพื่อวัดปริมาณ growth factor ที่เกิดจากการกระตุ้นเกล็ดเลือดใน PRP โดยเปรียบเทียบระหว่างการกระตุ้นโดยสาร calcium chloride และ calcium gluconate

ขั้นตอนการทำวิจัย

การวิจัยนี้ ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี ระหว่างวันที่ 18 ตุลาคม พ.ศ.2561 ถึง 17 ตุลาคม พ.ศ.2562 การวิจัยนี้เป็น cross sectional study ด้วยนำเลือดของอาสาสมัคร 5 คน centrifuge จนได้ PRP และจากนั้นกระตุ้นเกล็ดเลือดใน PRP โดยการใช้สาร 2 ตัว ได้แก่ calcium chloride และ calcium gluconate แล้ววัดปริมาณ growth factor

นวลวรรณ พุทธิพันธุ์ พุทธิภูมิ ลำเจียกเทศ จำรูญ ตั้งกิริติชัย สมยศ คุณจักร

ที่เกิดขึ้นจากการใช้สารกระตุ้นที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ผู้ทำวิจัยได้ทำการเปรียบเทียบปริมาณ growth factor ที่เกิดขึ้นในกลุ่ม non activated PRP ซึ่งถือเป็นกลุ่ม control

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ยินยอมเข้าร่วมวิจัย โดยการลงนาม
3. ไม่มีประวัติใช้ยา antiplatelet or anticoagulant

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1. มีค่า platelet จาก CBC ผิดปกติจาก normal range
2. ปฏิเสธเข้าร่วมวิจัย

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

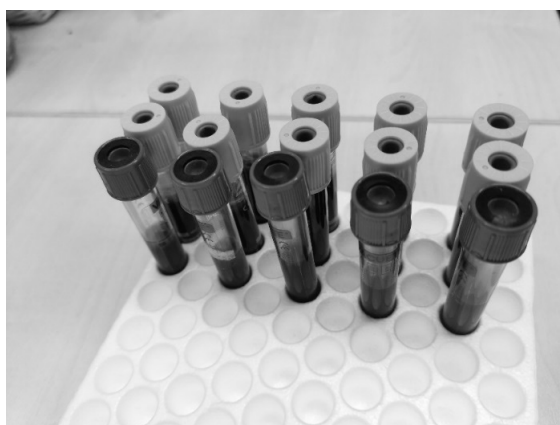
ข้อมูลปริมาณ growth factor แต่ละชนิดที่หลังออกมา จะนำมาวิเคราะห์โดยใช้การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม non activated PRP และ กลุ่ม activated PRP with

calcium chloride และกลุ่ม activated PRP with calcium gluconate โดยใช้ Mixed linear model ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของปริมาณ growth factor 3 กลุ่ม

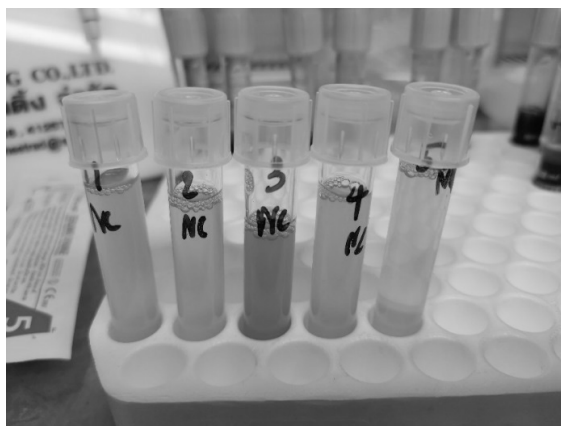
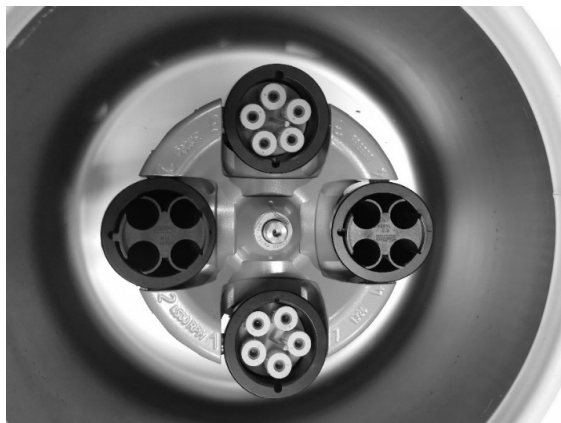
จำนวนอาสาสมัครหรือขนาดตัวอย่าง

Sample size 5 คน เนื่องด้วยข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่าย น้ำยาของ Legendplex มีราคาสูง ซึ่งคำนวณ sample size ที่ได้มากที่สุด 5 คน ต่อ 1 กล่องน้ำยา จึงต้องการทำการศึกษาแบบ pilot study ก่อน สำหรับอาสาสมัคร 1 คน จะวัดค่าเฉลี่ยปริมาณ growth factor เปรียบเทียบกัน 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม non activated PRP และ กลุ่ม activated PRP with calcium chloride และกลุ่ม activated PRP with calcium gluconate โดยแต่ละกลุ่ม ผู้ทำวิจัยจะเก็บข้อมูลปริมาณ growth factor ทั้งหมด 3 หลอด (Triplicated experiment/sample) และนำมาคิดค่าเฉลี่ย เพื่อให้ได้ค่าที่แม่นยำและน่าเชื่อถือที่สุด

1. วิธีการเตรียม PRP จะทำตามขั้นตอนการวิจัยของ Rachita et al (19) เมื่อได้ PRP ทั้งหมด นำมารวมในหลอดเดียวกัน เนื่องจากการวิจัยนี้มีอาสาสมัคร 5 คน จึงได้ PRP 5 หลอด แต่ละหลอดมี PRP ปริมาณ 4 ml

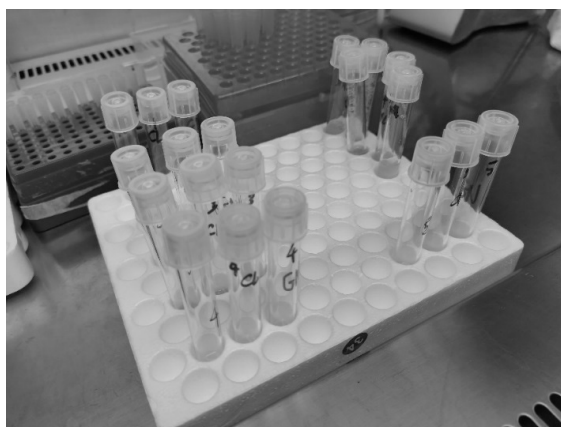


การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP
ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate



2. ในอาสาสมัครแต่ละคน แบ่ง PRP ใส่หลอด
sterile tube เป็น 3 หลอด หลอดละ 500 μ l เนื่องจาก

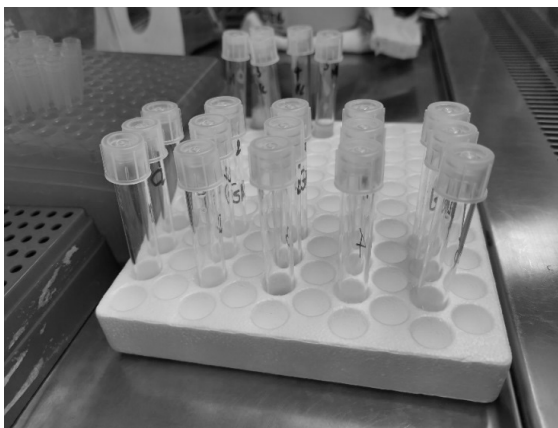
ผู้ทำวิจัยต้องการเปรียบเทียบ 3 กลุ่ม



นवलวรรณ พุทธิพันธุ์ พุทธิภูมิ ลำเจียกเทศ จำรูญ ตั้งกิริติชัย สมยศ คุณจักร

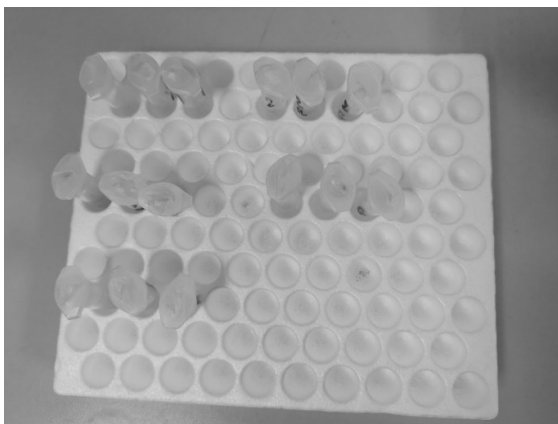
3. หลอดที่ 1 non activated จะไม่มีการใส่ activator ใดๆ หลอดที่ 2 ใส่ calcium chloride 50 μ l (อัตราส่วน PRP:activator 10:1) หลอดที่ 3 ใส่ calcium gluconate 50 μ l (อัตราส่วน PRP:

activator 10:1) สาเหตุที่ใช้อัตราส่วน PRP ต่อ activator 10:1 เนื่องจากในทางปฏิบัติใช้อัตราส่วนดังกล่าวในทางคลินิกเพื่อใช้รักษาผู้ป่วย



4. PRP ถูกนำมา incubate กับสารกระตุ้นเป็นเวลา 10 นาที ที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้น นำทั้ง 3 หลอด มา centrifuge แบบ spin down ด้วยความเร็ว 3000 รอบ/นาที เป็นเวลา 3 นาที เก็บ supernatant ในอุณหภูมิ -20 c โดยในแต่ละตัวอย่าง

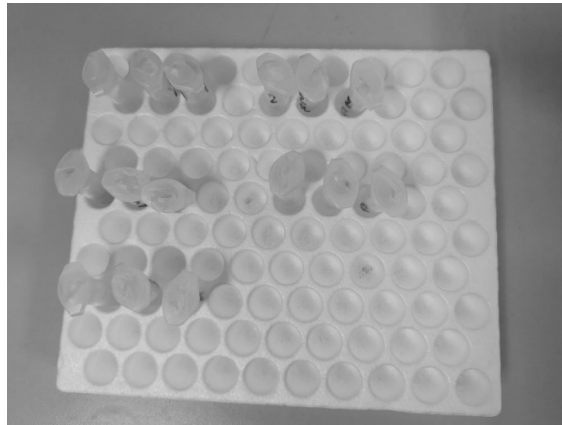
PRP จะถูกแบ่งเป็น 3 หลอด ตามประเภทของสารกระตุ้น และ non activated PRP โดยแบ่งเก็บ หลอดละ 400 μ l สาเหตุที่ใช้เวลา 10 นาที เนื่องจากในทางปฏิบัติหลังจากนำ PRP มาใส่สารกระตุ้นที่ 10 นาที จะฉีดให้ผู้ป่วย



การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP
ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate

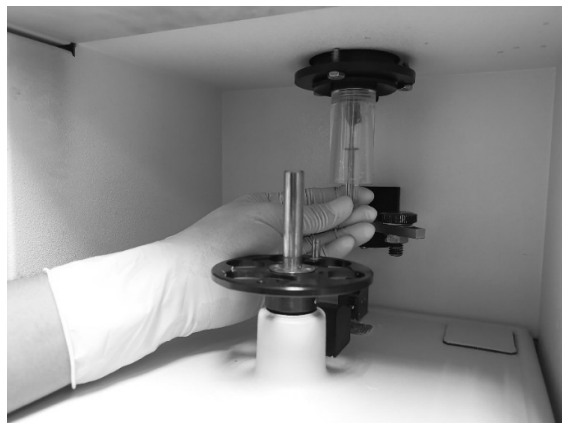
5. นำ PRP ที่เก็บไว้มาละลายในอุณหภูมิห้อง
และทำการเจือจางที่อัตราส่วน 50:50 ใน 96 well plate

เพื่อวัดปริมาณค่าเฉลี่ย growth factor ด้วย flow
cytometry ในแต่ละกลุ่ม

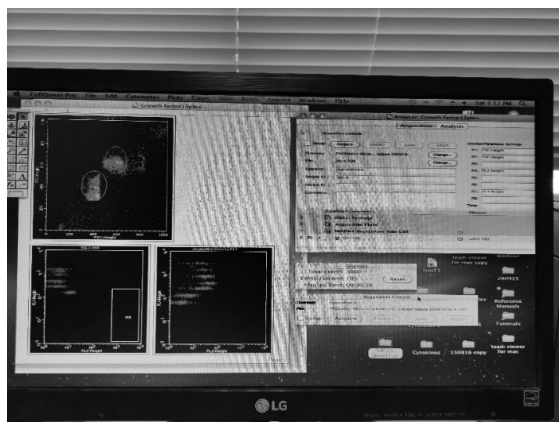


6. อาศัยหลักการ bead-based immunoassay
ในการตรวจหาชนิด และปริมาณ growth factor 13 ชนิด
ได้แก่ Angiopoietin-2, EGF, EPO, FGF-basic,
G-CSF, GM-CSF, HGF, M-CSF, PDGF-AA,
PDGF-BB, SCF, TGF-alpha และ VEGF โดยการนำ
PRP ที่เจือจางแล้ว มา incubate ร่วมกับ bead

ซึ่ง conjugated ด้วย antibody ที่มีความจำเพาะต่อ
growth factor แต่ละชนิด และติดฉลากด้วยสารเรืองแสง
(PE) แล้วทำการตรวจวัดด้วยเครื่อง flow cytometer
ร่วมกับ การใช้โปรแกรม LegendPlex Data Analysis
Software ช่วยวิเคราะห์และประมวลผล



นวลวรรณ พุทธิพันธุ์ พุทธภูมิ ลำเจียกเทศ จำรูญ ตั้งกิริติชัย สมยศ คุณจักร



LEGENDplex™ Human Growth Factor Panel

Assay Procedure Summary for Tubes (or V-Bottom Plate)

Arrange the number of tubes needed on a rack (or set up the plate)

For cell culture supernatant samples,
Add to the tubes/wells:
25 μ L Cell Culture Medium to standard tubes/wells
25 μ L Assay Buffer to sample tubes/wells
25 μ L diluted standard to standard tubes/wells
25 μ L sample to sample tubes/wells
25 μ L pre-mixed beads to all tubes/wells
25 μ L Detection Antibodies to all tubes/wells

For serum and plasma samples,
Add to the tubes/well:
25 μ L Matrix B to standard tubes/wells
25 μ L Assay Buffer to sample tubes/wells
25 μ L diluted standard to standard tubes/wells
25 μ L sample to sample tubes/wells
25 μ L pre-mixed beads to all tubes/wells
25 μ L Detection Antibodies to all tubes/wells

Incubate 2 hours, RT, shaking

 Capture beads
 Analytes
 Detection Antibody

Without washing, add 25 μ L SA-PE
Incubate 30 min, RT, shaking

Spin down beads
Wash one time
Add 200 μ L (or 150 μ L) of 1x Wash Buffer
Read on a flow cytometer

การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP
ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate

ผลการศึกษา

ตาราง 1 ข้อมูลพื้นฐาน จากการศึกษา มีอาสาสมัครทั้งหมด 5 คน เป็นเพศชาย 1 คน และเพศหญิง 4 คน อายุเฉลี่ย 47.4 ± 16.4 ปี ค่า platelet count เฉลี่ย $235,400.00 \pm 60694.30$ / mCL ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ

Parameter	
Age (Mean $\pm$ SD)	47.4 ± 16.4
Gender	(N=5)
Male	1 (20%)
Female	4 (80%)
Platelet count (Mean $\pm$ SD)	$235,400.00 \pm 60694.30$

ตาราง 2 แสดงค่าเฉลี่ย growth factor ทั้ง 13 ชนิด เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม non activated กับ calcium chloride และกลุ่ม non activated กับ calcium gluconate

ชนิด growth factor		Mean (SD)	Coef. (95% CI)	p-value
Human Ang-2	Non activated	106.49 (56.12)	0	
	Calcium chloride	82.11 (36.99)	-24.38	0.013*
	Calcium gluconate	90.07 (36.50)	-16.42	0.095
Human EGF	Non activated	10.61 (0.00)	0	
	Calcium chloride	10.61 (0.00)	-	-
	Calcium gluconate	10.61 (0.00)	-	-
Human EPO	Non activated	10.68 (0.00)	0	
	Calcium chloride	10.68 (0.00)	-	-
	Calcium gluconate	10.68 (0.00)	-	-
Human FGF- Basic	Non activated	62.32 (34.90)	0	
	Calcium chloride	18.95 (12.81)	-43.37	0.000*
	Calcium gluconate	27.66 (16.76)	-34.66	0.002*
Human G-CSF	Non activated	55.78 (27.25)	0	
	Calcium chloride	22.31 (3.00)	-33.47	0.000*
	Calcium gluconate	30.10 (8.80)	-25.67	0.001*
Human GM-CSF	Non activated	2.65 (0.00)	0	
	Calcium chloride	2.65 (0.00)	-	-
	Calcium gluconate	2.65 (0.00)	-	-

นวลวรรณ พุทธิพันธุ์ พุทธิภูมิ ลำเจียกเทศ จำรูญ ตั้งกิริติชัย สมยศ คุณจักร

ตาราง 2 แสดงค่าเฉลี่ย growth factor ทั้ง 13 ชนิด เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม non activated กับ calcium chloride และกลุ่ม non activated กับ calcium gluconate (ต่อ)

ชนิด growth factor		Mean (SD)	Coef. (95% CI)	p-value
Human HGF	Non activated	48.47 (22.95)	0	
	Calcium chloride	30.81 (11.64)	-17.66	0.013*
	Calcium gluconate	30.95 (10.23)	-17.52	0.014*
Human M-CSF	Non activated	26.41 (45.15)	0	
	Calcium chloride	55.34 (97.00)	28.93	0.059
	Calcium gluconate	33.36 (57.61)	6.95	0.650
Human PDGF-AA	Non activated	380.14 (184.32)	0	
	Calcium chloride	488.85 (198.06)	108.70	0.099
	Calcium gluconate	500.73 (212.03)	120.58	0.067
Human PDGF-BB	Non activated	696.36 (370.43)	0	
	Calcium chloride	647.36 (538.49)	-48.99	0.792
	Calcium gluconate	1048.20 (531.82)	351.84	0.059
Human SCF	Non activated	36.77 (16.39)	0	
	Calcium chloride	52.19 (27.93)	15.42	0.086
	Calcium gluconate	37.33 (13.20)	0.58	0.948
Human TGF-alpha	Non activated	63.21 (56.86)	0	
	Calcium chloride	68.91 (65.23)	5.96	0.637
	Calcium gluconate	76.05 (82.16)	12.83	0.288
Human VEGF	Non activated	91.00 (82.46)	0	
	Calcium chloride	91.00 (76.92)	0.01	0.999
	Calcium gluconate	96.83 (85.74)	5.83	0.480

1. Human Ang-2

กลุ่ม non activated มีการหลั่ง Angiopoietin-2 เท่ากับ 106.49 (56.12) pg/mL กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง Angiopoietin-2 เท่ากับ 82.11 (36.99) pg/mL และกลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง Angiopoietin-2 เท่ากับ 90.07 (36.50) pg/mL

ดังนั้น กลุ่ม non activated มีการหลั่ง Angiopoietin-2 มากกว่ากลุ่ม calcium chloride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.013*) และกลุ่ม non activated มีการหลั่ง Angiopoietin-2 มากกว่ากลุ่ม calcium gluconate แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.095)

การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP
ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate

2. Human EGF

ไม่พบการหลั่งของ EGF ในทั้ง 3 กลุ่ม เนื่องจากปริมาณ EGF น้อยกว่า 10.62 pg/mL ในทั้ง 3 กลุ่ม

3. Human EPO

ไม่พบการหลั่งของ EPO ในทั้ง 3 กลุ่ม เนื่องจากปริมาณ EPO น้อยกว่า 10.69 pg/mL ในทั้ง 3 กลุ่ม

4. Human FGF- Basic

กลุ่ม non activated มีการหลั่ง FGF-Basic เท่ากับ 62.32 (34.90) pg/mL กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง FGF-Basic เท่ากับ 18.95 (12.81) pg/mL และกลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง FGF-Basic เท่ากับ 27.66 (16.76) pg/mL

ดังนั้น กลุ่ม non activated มีการหลั่ง FGF-Basic มากกว่ากลุ่ม calcium chloride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.000*) และกลุ่ม non activated มีการหลั่ง FGF-Basic มากกว่ากลุ่ม calcium gluconate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.002*)

5. Human G-CSF

กลุ่ม non activated มีการหลั่ง G-CSF เท่ากับ 55.78 (27.25) pg/mL กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง G-CSF เท่ากับ 22.31 (3.00) pg/mL และกลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง G-CSF เท่ากับ 30.10 (8.80) pg/mL

ดังนั้น กลุ่ม non activated มีการหลั่ง G-CSF มากกว่ากลุ่ม calcium chloride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.000*) และกลุ่ม non activated มีการหลั่ง G-CSF มากกว่ากลุ่ม calcium gluconate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.001*)

6. Human GM- CSF

ไม่พบการหลั่งของ GM-CSF ในทั้ง 3 กลุ่ม เนื่องจากปริมาณ GM-CSF น้อยกว่า 2.66 pg/mL

ในทั้ง 3 กลุ่ม

7. Human HGF

กลุ่ม non activated มีการหลั่ง HGF เท่ากับ 48.47 (22.95) pg/mL กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง HGF เท่ากับ 30.81 (11.64) pg/mL และกลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง HGF เท่ากับ 30.95 (10.23) pg/mL

ดังนั้น กลุ่ม non activated มีการหลั่ง HGF มากกว่ากลุ่ม calcium chloride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.013*) และกลุ่ม non activated มีการหลั่ง HGF มากกว่ากลุ่ม calcium gluconate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.014*)

8. Human M-CSF

กลุ่ม non activated มีการหลั่ง M-CSF เท่ากับ 26.41 (45.15) pg/mL กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง M-CSF เท่ากับ 55.34 (97.00) pg/mL และกลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง M-CSF เท่ากับ 33.36 (57.61) pg/mL

ดังนั้น กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง M-CSF มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.059) และกลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง M-CSF มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.650)

9. Human PDGF-AA

กลุ่ม non activated มีการหลั่ง PDGF-AA เท่ากับ 380.14 (184.32) pg/mL กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง PDGF-AA เท่ากับ 488.85 (198.06) pg/mL กลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง PDGF-AA เท่ากับ 500.73 (212.03) pg/mL

ดังนั้น กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง PDGF-AA มากกว่า กลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.099) และกลุ่ม

นวลวรรณ พุทธิพันธุ์ พุทธิภูมิ ลำเจียกเทศ จำรูญ ตั้งกิริติชัย สมยศ คุณจักร

calcium gluconate มีการหลั่ง PDGF-AA มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.067)

10. Human PDGF-BB

กลุ่ม non activated มีการหลั่ง PDGF-BB เท่ากับ 696.36 (370.43) pg/mL กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง PDGF-BB เท่ากับ 647.36 (538.49) pg/mL กลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง PDGF-BB เท่ากับ 1048.20 (531.82) pg/mL

ดังนั้น กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง PDGF-BB น้อยกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.792) และกลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง PDGF-BB มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.059)

11. Human SCF

กลุ่ม non activated มีการหลั่ง SCF เท่ากับ 36.77 (16.39) pg/mL กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง SCF เท่ากับ 52.19 (27.93) pg/mL กลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง SCF เท่ากับ 37.33 (13.20) pg/mL

ดังนั้น กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง SCF มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.086) และ กลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง SCF มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.948)

12. Human TGF-alpha

กลุ่ม non activated มีการหลั่ง TGF-alpha เท่ากับ 63.21 (56.86) pg/mL กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง TGF-alpha เท่ากับ 68.91 (65.23) pg/mL กลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง TGF-alpha เท่ากับ 76.05 (82.16) pg/mL

ดังนั้น กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง TGF-alpha มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.637) และกลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง TGF-alpha มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.480)

13. Human VEGF

กลุ่ม non activated มีการหลั่ง VEGF เท่ากับ 91.00 (82.46) pg/mL กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง VEGF เท่ากับ 91.00 (76.92) pg/mL และกลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง VEGF เท่ากับ 96.83 (85.74) pg/mL

ดังนั้น กลุ่ม calcium chloride มีการหลั่ง VEGF มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.999) และกลุ่ม calcium gluconate มีการหลั่ง VEGF มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.480)

สรุป กลุ่ม non activated มีการหลั่ง Ang-2, FGF-Basic, G-CSF และ HGF มากกว่ากลุ่ม calcium chloride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value<0.05*) และกลุ่ม non activated มีการหลั่ง FGF-Basic, G-CSF และ HGF มากกว่ากลุ่ม calcium gluconate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value<0.05*)

ทั้งกลุ่ม calcium chloride และ calcium gluconate มีการหลั่ง M-CSF, PDGF-AA, SCF, TGF-alpha, VEGF มากกว่ากลุ่ม non activated แต่ค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม non activated (p value>0.05)

ทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบการหลั่งของ growth factor 3 ชนิด ได้แก่ EGF, EPO และ GM-CSF

การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP
ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate

ตาราง 3 แสดงค่าเฉลี่ย growth factor ทั้ง 13 ชนิด เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม calcium chloride กับ calcium gluconate

ชนิด growth factor	Mean (SD)		Coef. (95% CI)	p-value
	Calcium chloride	Calcium gluconate		
Human Ang-2	82.11 (36.99)	90.07 (36.50)	7.97	0.419
Human EGF	10.61 (0.00)	10.61 (0.00)	-	-
Human EPO	10.68 (0.00)	10.68 (0.00)	-	-
Human FGF- Basic	18.95 (12.81)	27.66 (16.76)	8.71	0.427
Human G-CSF	22.31 (3.00)	30.10 (8.80)	7.79	0.310
Human GM-CSF	2.65 (0.00)	2.65 (0.00)	-	-
Human HGF	30.81 (11.64)	30.95 (10.23)	0.146	0.984
Human M-CSF	55.34 (97.00)	33.36 (57.61)	-21.97	0.152
Human PDGF-AA	488.85 (198.06)	500.73 (212.03)	11.88	0.857
Human PDGF-BB	647.36 (538.49)	1048.20 (531.82)	400.83	0.031*
Human SCF	52.19 (27.93)	37.33 (13.20)	-14.84	0.098
Human TGF-alpha	68.91 (65.23)	76.05 (82.16)	7.14	0.554
Human VEGF	91.00 (76.92)	96.83 (85.74)	5.82	0.480

สรุป จากตาราง 2 แม้ว่าทั้งกลุ่ม calcium chloride และ calcium gluconate มีผลกระตุ้นการหลั่ง growth factor 5 ตัว ได้แก่ M-CSF, PDGF-AA, SCF, TGF-alpha, VEGF แต่ค่าเพิ่มสูงขึ้น อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใส่สารกระตุ้น (p value>0.05)

แต่จากตาราง 3 พบว่ากลุ่ม calcium gluconate สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง PDGF-BB สูงกว่ากลุ่ม calcium chloride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1048.20 $\pm$ 531.82 pg/mL VS 647.36 $\pm$ 538.49 pg/mL, p value=0.031*)

บทวิจารณ์

ในปัจจุบัน มีการศึกษาเกี่ยวกับสารกระตุ้นเกล็ดเลือด

ใน PRP ว่าสารใดจะให้ประสิทธิภาพการหลั่ง autologous growth factor และ cytokine ได้ดีที่สุด เพื่อช่วย wound healing ในเซลล์ร่างกายที่ได้รับบาดเจ็บ แต่หลายการศึกษา มีการใช้สารกระตุ้นต่างชนิดกัน ความเข้มข้นต่างกัน และวิธีการเตรียม PRP ที่ต่างกัน การวัด growth factor ต่างชนิดกัน ทำให้ผลการศึกษามีความหลากหลาย จึงไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน

การศึกษาของ Cavallo et al.[22] เกี่ยวกับวิธีการ activate PRP ที่ต่างกัน จะส่งผลต่อการหลั่ง bioactive molecule อย่างไร โดยการศึกษาทำในอาสาสมัคร 10 คน เมื่อเจาะเลือดมา centrifuge จนได้ PRP แล้วนำมาใส่สารกระตุ้นต่างกัน ได้แก่ 10% calcium chloride, 10% autologous thrombin, 10% mixture calcium chloride with thrombin และ 10% collagen type I วัดการหลั่ง VEGF, TGF beta1, PDGF-AB,

IL-1 beta, TNF alpha ที่เวลา 15 นาที 30 นาที 1 ชม 2 ชม 24 ชม ซึ่งได้ผลการศึกษาดังนี้ ที่ 15 นาที การใส่สารกระตุ้นด้วย 10% autologous thrombin และ 10% mixture calcium chloride with thrombin ได้ปริมาณ VEGF, TGF beta1, PDGF-AB ที่มากกว่า การใส่สารกระตุ้น 10% calcium chloride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value<0.05) ซึ่ง growth factor ทั้ง 3 ชนิดนี้ มีผลต่อ wound healing cascade และไม่มีการหลั่งของ IL-1 beta, TNF alpha ในสารกระตุ้นทุกชนิด การศึกษานี้สรุปว่า สารกระตุ้นต่างกัน ได้การหลั่ง growth factor ที่ต่างกันด้วย

แม้ว่าจากการศึกษาข้างต้น การใช้สารกระตุ้น autologous thrombin และ 10% mixture calcium chloride with thrombin จะดีกว่าการใช้สารกระตุ้น 10% calcium chloride แต่จากอีกการศึกษาหนึ่งของ Kushida et al.[23] ทำในอาสาสมัคร 5 ราย ที่ต้องการเปรียบเทียบ commercial kit ของ 7 บริษัทที่ผลิตสารกระตุ้นเกล็ดเลือดใน PRP ที่แตกต่างกัน วัดการหลั่ง PDGF-AB, TGF-beta และ VEGF พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ในทั้ง 7 บริษัท แม้ว่า commercial kit ของบริษัท JP200, GLO PRP, Magellan, Mycells, Dr Shin's system จะมีสารกระตุ้นเป็น (1:1) mixture of 0.5 M calcium chloride and autologous thrombin และ commercial kit ของบริษัท Kyocera และ Selphyl จะมีสารกระตุ้นเป็น 0.5 M calcium chloride ก็ตาม (ใส่อัตราส่วน PRP: activator 10:1)

Commercial kit ในประเทศไทย ที่เรานิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ในการเตรียม activated PRP ของบริษัท Proteal (Bioregenerative solution) นำเข้าจากต่างประเทศ ซึ่งเป็นชุดสำเร็จรูปที่ใช้ได้ง่าย และมี 10% Calcium chloride เป็นสารกระตุ้นเกล็ดเลือดใน PRP แต่ก็มีราคาแพง ทำให้ผู้ทำวิจัยต้องการหาสารกระตุ้นอย่างอื่นที่สามารถใช้ทดแทน calcium chloride ได้

และมีราคาถูกกว่า และผลิตในประเทศไทย

ดังนั้น การศึกษานี้ ผู้ทำวิจัย จึงได้นำ 10% calcium gluconate มาใช้เปรียบเทียบกับ 10% calcium chloride และวัดปริมาณ growth factor ที่หลั่งออกมาที่ 10 นาที หลังใส่สารกระตุ้นเกล็ดเลือดใน PRP ณ อุณหภูมิห้อง ส่วนสาเหตุที่เลือกวัดที่ 10 นาที เนื่องจากในทางปฏิบัติ หลังจากนำ PRP มาใส่สารกระตุ้น จะฉีด PRP ให้ผู้ป่วยภายใน 10 นาทีแรก หากรอหลังจากนั้น จะเริ่มกลายเป็น gel นืด ทำให้อาจจะฉีดเข้าผู้ป่วยได้ยากขึ้น

น้ำยาของ Legendplex อาศัยหลักการ bead-based immunoassay ในการตรวจหาชนิด และปริมาณ growth factor 13 ชนิด ได้แก่ Angiopoietin-2, EGF, EPO, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, SCF, TGF-alpha และ VEGF ซึ่งยังไม่เคยมีการวิจัยใดๆ มาก่อน เกี่ยวกับ PRP ที่วัดทั้ง 13 growth factor นี้ ผู้ทำวิจัยจึงคิดว่า ควรจะทำการศึกษานี้ ซึ่งน่าจะได้อะไรเพิ่มขึ้นและเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย อีกทั้งการเปรียบเทียบ growth factor ใน 3 กลุ่ม ใช้ PRP ก่อนกระตุ้นจากคนๆเดียวกัน ใช้เป็น Triplicated experiment/sample ยิ่งทำให้ได้ค่าแม่นยำมากขึ้น

ผลการศึกษา พบว่า กลุ่ม non activated มีการหลั่ง Ang-2, FGF-Basic, G-CSF และ HGF มากกว่ากลุ่ม calcium chloride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value<0.05*) และกลุ่ม non activated มีการหลั่ง FGF-Basic, G-CSF และ HGF มากกว่ากลุ่ม calcium gluconate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value<0.05*) ดังนั้น หากพิจารณาในกลุ่ม non activated เป็นกลุ่ม control ที่ไม่มีการใส่สารกระตุ้น ผู้วิจัยคิดว่า มีความเป็นไปได้ว่า สาร calcium chloride และ calcium gluconate อาจจะมีบทบาทในการยับยั้งการหลั่งของ growth factor ได้ แต่ยังคงต้องมีการวิจัยต่อไปเพื่อพิสูจน์สมมติฐานนี้

การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP
ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate

แม้ว่าทั้ง 2 กลุ่ม อาจจะมีการยับยั้ง growth factor บางชนิด แต่ growth factor ดังกล่าว ไม่ได้เป็นตัวหลักที่เกี่ยวข้องและส่งผลต่อ wound healing มากนัก [22]

ทั้งกลุ่ม calcium chloride และ calcium gluconate มีผลกระตุ้นการหลั่ง growth factor 5 ชนิด ได้แก่ M-CSF, PDGF-AA, SCF, TGF-alpha, VEGF แต่ค่าเพิ่มสูงขึ้น อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม non activated (p value>0.05) ยกเว้น PDGF-BB ที่พบว่ากลุ่ม calcium gluconate สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง PDGF-BB สูงกว่ากลุ่ม calcium chloride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1048.20 ± 531.82 pg/mL VS 647.36 ± 538.49 pg/mL, p value=0.031*) แสดงให้เห็นว่าสารกระตุ้น calcium gluconate ดีกว่า calcium chloride เพราะ ได้ PDGF-BB ที่หลั่งออกมาสูงกว่า

จากตาราง 2 ทั้งกลุ่ม calcium chloride และ calcium gluconate มีผลกระตุ้นเกล็ดเลือดใน PRP ทำให้มีการหลั่ง growth factor 5 ชนิดที่สูงขึ้น ได้แก่ M-CSF, PDGF-AA, SCF, TGF-alpha, VEGF ซึ่ง growth factor ที่สูงขึ้นนี้ มีความสำคัญต่อ wound healing cascade ด้วย และมีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Cavallo et al.[22] ที่วัดปริมาณการหลั่ง growth factor ได้แก่ VEGF, TGF beta1, PDGF-AB เมื่อใส่สารกระตุ้นต่างชนิดกัน และพบว่ามีค่าสูงขึ้นเมื่อใส่สารกระตุ้น และการศึกษาของ Kushida et al.[23] ที่วัดปริมาณการหลั่ง growth factor ได้แก่ PDGF-AB, TGF-beta และ VEGF แม้จะใช้ commercial kit ต่างกัน แต่พบว่ามีค่าสูงขึ้นทั้ง 3 ชนิด ดังนั้น แสดงให้เห็นว่า ทั้ง calcium chloride และ calcium gluconate เป็นสารกระตุ้นที่ช่วยให้เกิดการหลั่ง growth factor ที่มีความจำเป็นต่อการเกิด wound healing ทั้งนี้

ทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบการหลั่งของ growth factor 3 ชนิด ได้แก่ EGF, EPO และ GM-CSF ผู้วิจัย

คิดว่าอาจเกิดจากปริมาณ growth factor ที่หลั่งออกมา คำน้อยมากจนไม่สามารถวัดได้ด้วยวิธี bead-based immunoassay ในครั้งนี้ หรืออาจจะไม่มีการหลั่งจริง ดังนั้น หากต้องการทำวิจัยเพิ่ม อาจใช้วิธีอื่นในการหาปริมาณ growth factor เช่น ELISA เป็นต้น

เนื่องด้วยข้อจำกัดที่มีผู้ร่วมวิจัยจำนวนน้อย เพราะค่าใช้จ่ายในการวิจัยค่อนข้างสูง ผู้ทำวิจัยจึงต้องการให้การศึกษานี้เป็น pilot study ก่อน อีกทั้ง ควรมีการศึกษาความแตกต่างของสารกระตุ้นทั้ง 2 ชนิด ในทางคลินิกด้วย เช่นนำไปฉีดในผู้ป่วยจริง และติดตามผลการรักษาจริง

สรุปผลการศึกษา

Calcium gluconate น่าจะสามารถนำมาใช้เป็นสารกระตุ้นเกล็ดเลือดใน PRP ให้หลั่ง growth factor แทน calcium chloride ได้ สารนี้มีราคาถูกกว่าและผลิตในประเทศไทยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Marx RE (2001) Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? Implant Dent 10 (4):225-228
2. Nikolidakis D, Jansen JA (2008) The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. Tissue Eng Part B Rev 14 (3):249-258. doi:10.1089/ten.teb.2008.0062
3. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M (2006) The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. Clin Oral Implants Res 17 (2):212-219. doi:10.1111/j.1600-0501.2005.01203.x

4. Fufa D, Shealy B, Jacobson M, Kevy S, Murray MM (2008) Activation of platelet-rich plasma using soluble type I collagen. *J Oral Maxillofac Surg* 66 (4):684-690. doi:10.1016/j.joms.2007.06.635
5. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, Kushida S, Notodihardjo FZ, Kusumoto K (2008) Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 122 (5):1352-1360. doi:10.1097/PRS.0b013e3181882046
6. Kakudo N, Morimoto N, Kushida S, Ogawa T, Kusumoto K (2014) Platelet-rich plasma releasate promotes angiogenesis in vitro and in vivo. *Med Mol Morphol* 47 (2):83-89. doi:10.1007/s00795-013-0045-9
7. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M (2011) Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19 (4):516-527. doi:10.1007/s00167-010-1306-y
8. Whitman DH, Berry RL, Green DM (1997) Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 55 (11):1294-1299
9. Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M (2015) Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 51(1): 62-74. doi:10.1016/j.ejca.2014.10.015
10. Roffi A, Filardo G, Kon E, Marcacci M (2013) Does PRP enhance bone integration with grafts, graft substitutes, or implants? A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 14:330. doi:10.1186/1471-2474-14-330
11. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA (2009) Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 37 (11): 2259-2272. doi:10.1177/0363546509349921
12. Singh B, Goldberg LJ (2016) Autologous Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Pattern Hair Loss. *Am J Clin Dermatol* 17 (4):359-367. doi:10.1007/s40257-016-0196-2
13. Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Mun SK (2011) The efficacy of autologous platelet rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: a simultaneous split-face trial. *Dermatol Surg* 37 (7):931-938. doi:10.1111/j.1524-4725.2011.01999.x
14. Asif M, Kanodia S, Singh K (2016) Combined autologous platelet-rich plasma with micro-needling verses microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study. *J Cosmet Dermatol* 15 (4):434-443. doi:10.1111/jocd.12207
15. Serra-Mestre JM, Serra-Renom JM, Martinez L, Almadori A, D'Andrea F (2014) Platelet-rich plasma mixed-fat grafting: a reasonable pro-survival strategy for fat grafts? *Aesthetic Plast Surg* 38 (5):1041-1049. doi:10.1007/s00266-014-0374-7
16. Ulusal BG (2017) Platelet-rich plasma and hyaluronic acid—an efficient biostimulation method for face rejuvenation. *J Cosmet Dermatol* 16 (1):112-119. doi:10.1111/jocd.12271

การวัดปริมาณ Growth Factor ที่เกิดจากการ activate PRP
ระหว่างสาร Calcium chloride และ Calcium gluconate

17. Alves R, Grimalt R (2016) Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study to Assess the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg* 42 (4):491-497. doi:10.1097/DSS.0000000000000665
18. Kamakura T, Kataoka J, Maeda K, Teramachi H, Mihara H, Miyata K, Ooi K, Sasaki N, Kobayashi M, Ito K (2015) Platelet-Rich Plasma with Basic Fibroblast Growth Factor for Treatment of Wrinkles and Depressed Areas of the Skin. *Plast Reconstr Surg* 136 (5):931-939. doi:10.1097/PRS.0000000000001705
19. Dhurat R, Sukesh M (2014) Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg* 7 (4):189-197. doi:10.4103/0974-2077.150734
20. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL (2014) The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med* 42 (5):1204-1210. doi:10.1177/0363546514525593
21. Vahabi S, Yadegari Z, Mohammad-Rahimi H (2017) Comparison of the effect of activated or non-activated PRP in various concentrations on osteoblast and fibroblast cell line proliferation. *Cell Tissue Bank* 18 (3):347-353. doi:10.1007/s10561-017-9640-7
22. Cavallo C, Roffi A, Grigolo B, Mariani E, Pratelli L, Merli G, Kon E, Marcacci M, Filardo G (2016) Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. *Biomed Res Int* 2016:6591717. doi:10.1155/2016/6591717
23. Kushida S, Kakudo N, Morimoto N, Hara T, Ogawa T, Mitsui T, Kusumoto K (2014) Platelet and growth factor concentrations in activated platelet-rich plasma: a comparison of seven commercial separation systems. *J Artif Organs* 17 (2):186-192. doi:10.1007/s10047-014-0761-5

พิมพ์ที่สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทร. 0-2218-3550 โทรสาร 0-2218-3547
www.cupress.chula.ac.th e-mail: cuprint@hotmail.com

