

การใช้ FOLIC ACID ในผู้ป่วย INFANTILE DIARRHEA เพื่อลดระยะเวลาอยู่โรงพยาบาล

สุนทร จันโสมศึก พ.บ.,ว.ว.(กุมารเวชศาสตร์)*

Abstract : Use of Oral Folic acid in Acute Infantile Diarrhea for Shortening Duration of Illness.

Janjomsuk S.

Department of Paediatrics, Nakornpathom Hospital, Thailand.

Reg 7 Med J 1991 ; 10 : 151-155.

A clinical trial was carried out in 210 paediatrics-in-patients aged 1 month to 5 years with acute diarrhea by randomized use of folate at Department of Paediatrics, Nakornpathom Hospital, from November 1989 to November 1990. The patients were randomized to receive oral folate 15 mg/day, thrice daily or not receive oral folate. All of the patients were treated with standard regimen (antibiotics, i.v. fluid) as necessary. The patients were divided in two groups by stool exam, and stool culture. There were non-infectious diarrhea group (99 cases) and infectious diarrhea group (111 cases). The main organisms isolated from stool culture were *Shigella* spp. and *E.coli*. Rota virus were not isolated in this study. Clinical response to oral folate in infectious group was significant statistically in shortening duration in hospital ($p = 0.024$) but not significant in non-infectious group ($p = 0.358$).

เรื่องย่อ : จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาโรคท้องร่วงด้วยยากรดโฟลิกในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 เดือน ถึง 5 ปี จำนวน 210 ราย ที่แผนกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลศูนย์นครปฐม ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2532 ถึง พฤศจิกายน 2533 ด้วยการให้ยาและไม่ให้ยากรดโฟลิก โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มไม่ติดเชื้อ (99 ราย) และกลุ่มติดเชื้อ (111 ราย) ผลการเพาะเชื้อจากอุจจาระ พบว่าเป็นเชื้อชิกเกลลาและ อี โคไลเป็นส่วนใหญ่ และพบว่าผลการรักษาด้วยยากรดโฟลิกในกลุ่มติดเชื้อได้ผลดี ช่วยลดระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มไม่ติดเชื้อ ได้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำนำ

ใน infantile diarrhea ส่วนใหญ่แล้ว epithelium cell lining ของ small intestine villi มักมีการถูกทำลาย ไม่มากก็น้อยอยู่เสมอ ไม่ว่าจะเป็นเกิดจาก infectious หรือ non infectious diarrhea ก็ตาม และการสร้างซ่อมของ small intestine villi นั้นจะอาศัยการ migration ของ epithelium cell lining ของ crypt of Lieberkuhn ของลำไส้เล็ก ซึ่งขบวนการซ่อมสร้างนี้จะต้องอาศัย folic acid เป็นตัวการสำคัญในการเกิด cellular DNA synthesis ซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นขบวนการ regeneration ของ damaged epithelium cell ที่ intestinal brush border เกิดเป็น cell ใหม่ของ small bowel mucosa

ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า folic acid มีส่วนช่วยในการรักษา infantile diarrhea นอกเหนือจากการให้ antibiotics, oral rehydration หรือ I.V. fluid ได้

➤ การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเพื่อเสนอวิธีการรักษา infantile diarrhea โดยการใช้ folic acid ร่วมกับวิธีการรักษาทั่วไป

ผู้ป่วยและวิธีการ

การศึกษานี้ใช้เวลาศึกษาตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2532 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2533 เป็นเวลาศึกษาทั้งหมด 12 เดือน การศึกษาเลือกข้อมูลจากประชากรโดยวิธี randomized control study โดยเลือกผู้ป่วยที่มีอาการท้องร่วงแบบเฉียบพลัน ที่มีอายุตั้งแต่ 1 เดือน ถึง 5 ปี จำนวนทั้งหมด 210 ราย

โดยมีการตรวจ stool exam และ stool c/s ทุกราย รวมทั้งมีการซักถามประวัติเมื่อแรกเริ่ม และซักถามตอนกลับบ้าน

เด็กทุกรายจะได้รับการรักษาตามวิธีมาตรฐานทั่วไป ได้รับการตรวจอุจจาระตอนกลับบ้าน และดูลักษณะอุจจาระทุกราย

สำหรับการให้ยา folic acid นั้น จะให้แก่เด็กโดยการให้สลับเดือนเว้นเดือนทั้งนี้เพื่อความสะดวกในการรักษาพยาบาล และขนาดที่ให้คือ 1 เม็ดทางปาก วันละ 3 ครั้ง ทุกวันจนกระทั่งกลับบ้าน

สำหรับการให้ antibiotics และ i.v.fluid นั้น จะให้แล้วแต่ความจำเป็นของเด็กแต่ละรายไป

ในการศึกษาครั้งนี้จะแบ่งชนิดของ diarrhea ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ เป็น infectious diarrhea และ non-infectious diarrhea โดยดูจาก stool exam และ stool c/s

หลังจากนั้นจึงรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเด็กซึ่งมีจำนวน 210 คน แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่ม infectious diarrhea ที่ให้ folic acid กลุ่ม infectious diarrhea ที่ไม่ได้ folic acid กลุ่ม non-infectious diarrhea ที่ให้ folic acid และกลุ่ม non-infectious diarrhea ที่ไม่ได้ folic acid โดยแบ่งกลุ่มดังนี้ :-

1) กลุ่ม non-infectious diarrhea :-

กลุ่ม ให้ folic acid 46 ราย

กลุ่ม ไม่ให้ folic acid 53 ราย

2) กลุ่ม infectious diarrhea

กลุ่ม ให้ folic acid 54 ราย

กลุ่ม ไม่ให้ folic acid 57 ราย

ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการกระจายของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคท้องร่วงติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ

	non-infectious diarrhea	infectious diarrhea
กลุ่มได้รับ folic acid	46	54
กลุ่มไม่ได้รับ folic acid	53	57
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	99	111

นำข้อมูลทั้งหมดมาศึกษาและคำนวณตามวิธีการทางสถิติ โดยใช้สูตรการทดสอบสมมติฐานแบบประชากรแจกแจงปกติแต่ไม่ทราบค่าแปรปรวน โดยวิธี unpaired T test เพื่อจะได้ค่าความมีนัยสำคัญทางสถิติในการทดลองครั้งนี้

ผลการศึกษา

1. ผู้ป่วย

ได้รวบรวมผู้ป่วยเด็กที่มีอาการท้องร่วง (infantile diarrhea) ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2532 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2533 เป็นจำนวนทั้งสิ้น 210 ราย มีอายุระหว่าง 1 เดือน ถึง 4 ปี 6 เดือน อายุเฉลี่ยเท่ากับ 2 ปี 7 เดือน เป็นเด็กชาย 132 ราย และเด็กหญิง 78 ราย อัตราส่วนเพศชาย: หญิง = 1.7 : 1 ผู้ป่วยแบ่งตามลักษณะ dehydration ดังนี้:-

mild dehydration	155 ราย (73.80%)
moderate dehydration	53 ราย (25.20%)
severe dehydration	2 ราย (1.00%)

ในการศึกษานี้มีเด็กเสียชีวิต 1 ราย เป็นเด็กอายุ 9 เดือน มีอาการ severe dehydration และมีอาการทางคลินิกแบบ sepsis ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาลเพียง 20 ช.ม. แต่ผลเพาะเชื้อในเลือดไม่พบเชื้อ

2. ผลการตรวจและเพาะเชื้อ

การตรวจ stool exam ให้ผลบวก คือพบเม็ดเลือดขาว และเม็ดเลือดแดงในอุจจาระ 111 ราย (52.85%)

การตรวจ stool culture พบเชื้อ 30 ราย (14.28%) เชื้อที่พบจากการตรวจ เป็น Shigella spp. 15 ราย patho-

genic E. coli 11 ราย และ Salmonella spp. 4 ราย

3. ผลการรักษาทางคลินิก

ในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยเด็กที่ต้องให้ i.v. fluid จำนวน 75 ราย (35.70%) มีเด็กเสียชีวิต 1 ราย (0.50%)

ผลการศึกษาในเด็ก 2 กลุ่ม (infectious และ non-infectious diarrhea) ได้ผลดังนี้

1) กลุ่ม non-infectious diarrhea แบ่งเป็น :-

กลุ่มให้ folic acid มีระยะเวลาอยู่ในโรงพยาบาลเฉลี่ย 32.08 ช.ม. ค่า standard deviation 19.34

กลุ่มไม่ให้ folic acid มีระยะเวลาอยู่ในโรงพยาบาลเฉลี่ย 36.70 ช.ม. ค่า standard deviation 20.58

ในกลุ่มนี้พบว่า ค่า $P > 0.05$ ซึ่งแสดงว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.358$) (ดังตารางที่ 2)

2) กลุ่ม infectious diarrhea แบ่งเป็น :-

กลุ่มให้ folic acid มีระยะเวลาอยู่ในโรงพยาบาลเฉลี่ย 49.95 ช.ม. ค่า standard deviation 25.79

กลุ่มไม่ให้ folic acid มีระยะเวลาอยู่ในโรงพยาบาลเฉลี่ย 60.72 ช.ม. ค่า standard deviation 23.57

ในกลุ่มนี้พบว่า ค่า $P < 0.05$ ซึ่งแสดงว่า มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.024$) (ดังตารางที่ 3)

จากการศึกษานี้ ผู้ป่วยเด็กทุกรายไม่พบอาการข้างเคียงหรืออาการแพ้ยาเลย และเด็กทุกรายสามารถรับยานี้ได้โดยไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนแต่อย่างใด

ตารางที่ 2 แสดงระยะเวลาอยู่ในโรงพยาบาลในกลุ่ม non-infectious diarrhea

	เวลา (ช.ม.)	
	กลุ่มได้รับ folic acid	กลุ่มไม่ได้รับ folic acid
ระยะเวลาสั้นที่สุด	10	10
ระยะเวลายาวที่สุด	96	96
ค่าเฉลี่ย(พิสัย)	32.08	36.70
ค่า S.D.	19.34	20.58
ค่า $p = 0.358$ (>0.05)		

ตารางที่ 3 แสดงระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลในกลุ่ม *infectious diarrhea*

	เวลา (ชม.)	
	กลุ่มได้รับ folic acid	กลุ่มไม่ได้รับ folic acid
ระยะเวลาสั้นที่สุด	12	10
ระยะเวลายาวที่สุด	192	168
ค่าเฉลี่ย(พิสัย)	49.95	60.72
ค่า S.D.	25.79	23.57
ค่า $p = 0.024 (<0.05)$		

วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก non-infectious diarrhea นั้น การให้ folic acid ไม่มีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในแง่ระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาล จำนวนผู้ป่วย อายุ เพศ และความรุนแรงของโรค

แต่ในกลุ่มผู้ป่วย infectious diarrhea พบว่าการให้ folic acid นั้นมีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในแง่ระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาลชัดเจน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ folic acid

การศึกษาค้นคว้านี้ เชื่อที่พบมากที่สุดคือ *Shigella* spp. *E coli* และ *Salmonella* spp. ซึ่งก็สนับสนุนรายงานอื่น ๆ ซึ่งการให้ antibiotics ก็ให้ไปตามความเหมาะสมของแต่ละราย

สำหรับการศึกษาค้นคว้านี้ ขนาดของ folic acid ที่ให้ มีขนาดมากกว่า daily requirement ตามปกติ แต่การให้ยานี้ ในเด็กก็ไม่ลำบากยุ่งยากแต่อย่างใด โดยการบดละลายน้ำให้ทาน ซึ่งผู้ป่วยเด็กก็สามารถรับได้ทุกราย และเด็กทุกราย ไม่มีอาการข้างเคียงหรือแพ้แต่อย่างใด

เมื่อยา folic acid ที่ให้นี้อยู่ในรูปของ mono-glutamate ซึ่งรูปแบบนี้ร่างกายสามารถดูดซึมได้หมด แม้แต่ในเด็กที่เป็น malabsorption syndrome ก็สามารถจะดูดซึมได้ดี เช่นเดียวกับเด็กท้องร่วง

folic acid นั้นเป็นสารอาหารที่มีอยู่ใน ตับ ยีสต์ ผัก ใบเขียว เป็นสารที่มีลักษณะ สีเหลืองออกส้ม ไม่มีกลิ่นหรือ

รส folic acid ละลายน้ำได้บ้าง แต่ละลายได้ดีในสารที่เป็นด่าง หรือคาร์บอนเนต

folic acid เมื่อเข้าในร่างกายจะเปลี่ยนแปลงเป็น tetrahydrofolate ซึ่งจะทำหน้าที่เป็น co-enzyme ในการสร้าง purine และ pyrimidine nucleotide ซึ่งจะเป็นขบวนการที่จะเกิด DNA synthesis ในการเตรียมการสร้าง new epithelium ของ mucosa ของลำไส้เล็กต่อไป

Morrey ได้ศึกษาพบว่า การขาด folic acid ในหนูทดลองจะทำให้เกิด impairment ของ immunity ทั้ง cell-mediated และ humoral immunity และยังทำให้หนูมีน้ำหนักลดลงด้วย

Haffeejee ได้ศึกษาพบว่า การให้ folic acid ในเด็กที่เป็น infectious diarrhea ที่เกิดจาก Rota virus ได้ผลดี ในการลดระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลให้สั้นลง และแม้แต่ใน non-Rota virus diarrhea ก็ได้ผลดีเช่นเดียวกัน

สำหรับการศึกษาค้นคว้านี้ พบว่าการให้ folic acid ในเด็ก infectious diarrhea ได้ผลดีในการลดระยะเวลาอยู่โรงพยาบาล แต่ในกลุ่ม non-infectious diarrhea การให้หรือไม่ให้ folic acid ไม่ได้ผลในการลดระยะเวลาอยู่ในโรงพยาบาล ซึ่งอาจแสดงให้เห็นว่า non-infectious diarrhea นั้นมีการทำลาย mucosa หรือ villi ของลำไส้เล็กไม่รุนแรงมากเท่ากับกลุ่ม infectious diarrhea ซึ่งมีการทำลายผิวของลำไส้มากกว่า จึงต้องการ folic acid จำนวนน้อย ในการซ่อมแซมและสร้างเสริมผิวของลำไส้

สำหรับ daily requirement ของ folic acid ทั่วไปคือ 0.1 mg/วัน แต่ขนาดที่เหมาะสมหรือ therapeutic dose ที่เหมาะสมที่แท้จริงในการรักษา infantile diarrhea คงจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกต่อไป

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า การให้ folic acid ในผู้ป่วยเด็ก infantile diarrhea สามารถจะลดระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาลได้ นอกเหนือจากการให้การรักษาโดยวิธีมาตรฐานทั่ว ๆ ไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณ นายแพทย์พัฒนา ศรุตานนท์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลศูนย์นครปฐม และแพทย์หญิง อัมพร ทิรัญโชติ หัวหน้ากลุ่มงานกุมารเวชกรรม ที่อนุญาติให้ทำการศึกษาและนำเสนอผลงานครั้งนี้ และขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่พยาบาลกลุ่มงานกุมารเวชกรรมทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Weinstein WM. Epithelium renewal of the small

intestinal mucosa. Med Clin North Am 1974 ; 58 : 1375-86.

2. Rodriguez MS. A conspectus of research on folacin requirement of man. J Nutr 1978 ; 108 : 1983-2103.
3. Davison GP, Barns GL. Structural and functional abnormality of small intestine in infant and young children with Rotavirus enteritis. Acta Paed Scand 1979 ; 68 : 181-186.
4. พิไลพันธ์ พุชวัฒนะ, นิรันดร์ วรรณประภา, เกรียงพันธ์ เถลิงผล, จันทพงษ์ วะสี, ประเสริฐ ทองเจริญ. การศึกษาเบื้องต้นเรื่องการติดเชื้อ Rotavirus ในประชากรไทย. จดหมายเหตุมหาวิทยาลัย 2524 ; 64 : 341-345.
5. วินดี วราวิทย์. อุจจาระร่วงเฉียบพลัน. วารสารสมาคมปรสิตวิทยาและอายุรศาสตร์เขตร้อน ๖ 2525 ; 5 : 1-11.
6. สันติสุข วิบูลย์นิตติกิจ, บุญช่วย เขี่ยมโกศภาค, สมศักดิ์ โล่ห์เลขา. แบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน. ราชบัณฑิตยสาร 2525 ; 5 : 128-135.
7. Morrey JD, Sidwell RW, Noble RL, Barnett BB, Mahoney AW. Effect of folic acid malnutrition on Rotavirus infection in mice. Proc Soc Exp Bio Med 1984 ; 176 : 77-83.
8. Haffee IE. Honey in the treatment of infantile gastroenteritis. Br Med J 1985 ; 290 : 1866-1867.
9. Haffee IE. Effect of oral folate on duration of acute infantile diarrhea. Lancet 1988 ; 8606 : 334-335.
10. Reynold JEF, Prasad AB. Martindale, the extra pharmacopoeia. 28 ed. London : The Pharmaceutical press, 1982.

อภินิทนาการ จาก

ห้างหุ้นส่วนจำกัด สหพันธ์เภสัช

1875/125 ถนนเจริญนคร เขตคลองสาน กรุงเทพฯ 10600