



แพทยสารทหารอากาศ

Royal Thai Air Force Medical Gazette

ISSN 2774-0536 (Online)

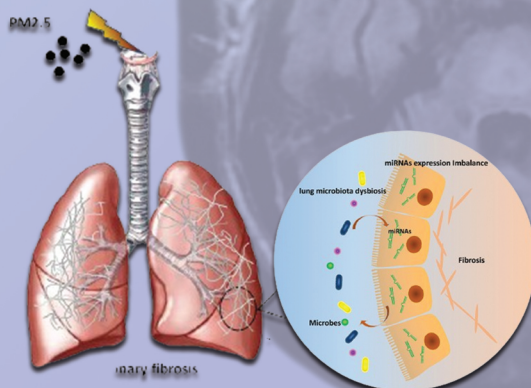
ปีที่ 70 ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน 2567 Vol. 70 No.1 January - June 2024

Review Article (บทความฟื้นฟูวิชาการ)

1. ผลกระทบของฝุ่นละอองขนาดเล็ก PM 2.5 ต่อสรีรวิทยาภูมิคุ้มกันและจุลินทรีย์ไมโครไบโอมในปอด
(The Impact of PM 2.5 on Pulmonary Immunophysiology and the Lung Microbiome)
เรณูภา ฌปัญญฤกษ์, ปวีริศา เทพเสนา, ปาณิสรา อิงคภาคย์, ปุณณิศรา พงศ์ธนาพาณิช,
ปัญชนา ตันติศักดิ์, อัญชิสา พงศ์ชัยศรีกุล, พรณพพร ศรีกุลยนันท์, สราจิต เอี่ยมจงจันทร์

Original Articles (นิพนธ์ต้นฉบับ)

2. การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการรักษาภาวะโซเดียมต่ำระดับรุนแรงเกินเป้าหมายในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
(Risk Factors of Rapid Correction of Severe Hyponatremia in Bhumibol Adulyadej Hospital)
นพ.สุวิทย์ บุญญาจรัสกุล พ.บ., น.ท.ณัฐพล ปัทมินทร์ พ.บ
3. การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มของยา Fluoxetine หรือยาหลอกต่อคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน
(Randomized controlled trial of Fluoxetine or placebo on quality of life after acute ischemic stroke)
พญ.สิริภัสสร หล่อวัฒนพงษ์ พบ., ร.อ.ศุภาติ ชมภูษ พบ.



กรมแพทย์ทหารอากาศ Directorate of Medical Services ,Royal Thai Air Force

E-mail : medicalgazette@gmail.com , www.medicalgazette.rtaf.mi.th , <https://www.tci-thaijo.org/index.php/rtafmng>

Royal Thai Air Force Medical Gazette

แพทยสารทหารอากาศ

ปีที่ ๗๐ ฉบับที่ ๑ มกราคม - มิถุนายน ๒๕๖๗

Vol. 70 No. 1 January - June 2024

Content

บทบรรณาธิการ (Editorial)

Review Article (บทความพินิจวิชาการ)

- ผลกระทบของฝุ่นละอองขนาดเล็ก PM 2.5 ต่อสรีรวิทยาภูมิคุ้มกันและจุลินทรีย์ไมโครไบโอมในปอด 1
(The Impact of PM 2.5 on Pulmonary Immunophysiology and The Lung Microbiome)
อ.ดร.สราจิต เอี่ยมจันทน์ และคณะ

Original Articles (นิพนธ์ต้นฉบับ)

- การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มของยา fluoxetine หรือยาหลอกต่อคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน 16
(Randomized Controlled Trial of Fluoxetine or Placebo on Quality of Life After Acute Ischemic Stroke)
อ.พญ.สิริกัญญา หล่อวัฒนพงษ์ พบ. อ.ร.อ.ศุภชาติ ชมภูษ พบ.
- การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการรักษาภาวะโซเดียมต่ำระดับรุนแรงเกินเป้าหมายในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช 29
(Risk Factors of Overcorrection of Severe Hyponatremia in Bhumibol Adulyadej Hospital)
อ.นพ.สุวิทย์ บุญญาจรัสกุล พบ. อ.น.ท.ณัฐพล บัณฑิตินทร์ พบ.



บทบรรณาธิการ

แพทยสารทหารอากาศ ฉบับที่ 1 ประจำเดือน มกราคม ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2567 ฉบับนี้ประกอบไปด้วยบทความวิชาการที่น่าสนใจ 3 เรื่อง โดยเรื่องแรกเป็นบทความฟื้นฟูวิชาการ (review article) เรื่อง The Impact of PM 2.5 on Pulmonary Immunophysiology and the Lung Microbiome โดย ดร. สาทิต เอี่ยมจงจันทร์ และคณะผู้นิพนธ์จากมหาวิทยาลัยปทุมธานี และอีก 2 เรื่องเป็นบทความนิพนธ์ต้นฉบับจากโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ได้แก่ 1) การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มของยา Fluoxetine หรือยาหลอกต่อคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน โดย ร.อ.หญิง สิริกัญญา หล่อวัฒนพงษ์ และ ร.อ.ศุภชาติ ชมภูนุช และ 2) การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการรักษาภาวะไตเฉียบพลันระดับรุนแรงเกินเป้าหมายในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดย นพ.สุวิทย์ บุญญาจรัสกุล และ น.ท.ณัฐพล ปัทมินทร์

ในปีนีทางกองบรรณาธิการได้ทำการส่งข้อมูลให้ศูนย์ดัชนีการอ้างอิงวารสารไทย (Thai-Journal Citation Index Centre, TCI) เพื่อเข้ารับการประเมินคุณภาพวารสารวิชาการที่อยู่ในฐานข้อมูลรอบที่ 5 ช่วงปี พ.ศ. 2568-2572 จึงขอให้บุคลากรของกรมแพทย์ทหารอากาศช่วยกันส่งผลงานวิจัยและบทความวิชาการมาลงในวารสารแพทยสารทหารอากาศกันให้เยอะ ๆ เพื่อที่จะได้เพิ่มโอกาสในการปรับระดับคุณภาพของวารสารขึ้นเป็นระดับ tier 2 และเป็นการยกระดับคุณภาพของวารสารต่อไปในอนาคต

บรรณาธิการ

ส.ค.67

(Review Article)

The Impact of PM 2.5 on Pulmonary Immunophysiology and The Lung Microbiome

Raynhuga Nabunyareuk¹, Pavarisa Thepsena², Panissara Ingkapak², Punnisa Phongthanapanich³,
Pincha Tantisak⁴, Pannapat Srikullayanunt⁵, Anshisa Phongchaisrikun⁶, Sathid Aimjongjun^{7*}

¹KPIS International School, 58 Moo 9 Soi Ram Intra 34, Tha Raeng, Bang Khen, Bangkok, Thailand

²Samsenwitthayalai School, 132 11 Rama VI Rd, Khet Phaya Thai, Bangkok, Thailand

³Patumwan Demonstration School Srinakharinwirot University, 2 Henri Dunant Rd., Pathum Wan, Bangkok, Thailand

⁴Suankularb Wittayalai Thonburi School, Moo 6, 201 Kanchanapisek Road, Tha Kham, Bang Khun Thian, Bangkok, Thailand

⁵Mahidol University International Demonstration School, 7/11 Moo 4, Sanamchai, Muang, Suphanburi, Thailand

⁶Triamudom Suksa School, 227 Phaya Thai Rd. Pathum Wan, Bangkok, Thailand

⁷Department of Fundamental and Medical Sciences, Faculty of Allied Health Sciences, Pathumthani University,
40 Santi Suk, Mu 4 Alley, Ban Klang, Mueang Pathum Thani District, Pathum Thani, Thailand

Correspondence to : sathid.a@ptu.ac.th

(Received : 30 Dec 23, Revised : 7 May 24, Accepted : 22 June 24)

Abstract

Air pollution is a ubiquitous environmental challenge, with fine particulate matter (PM 2.5) being a prominent component, originating from diverse sources including combustion, dust, soil, biological particles, and sea salt aerosols. This review delves into the complex interplay between PM 2.5 and its various sources, summarize main finding and elucidating their multifaceted impact on the pulmonary immune system and lung microbiome. PM 2.5, characterized by distinct compositions and biological constituents, can evoke inflammatory responses, oxidative stress, and immune dysregulation within the respiratory tract, precipitating a range of respiratory ailments. Concurrently, PM 2.5 can exert influences on the lung microbiome, potentially unsettling microbial equilibrium and compromising its protective functions. Dysbiosis induced by PM 2.5 exposure may not only compromise immune defenses but also extend its influence via the gut-lung axis, impacting systemic health. Addressing the pernicious effects of PM 2.5 necessitates a holistic approach, encompassing stringent air quality regulations, emission reductions, cleaner energy promotion, and public awareness. Moreover, further research endeavors are indispensable to unravel the intricate interactions and develop targeted interventions that mitigate PM 2.5-induced perturbations in lung immunophysiology and the microbiome. This comprehensive understanding is pivotal in fostering cleaner air, healthier lungs, and enhanced overall healthiness on a global scale. Additionally, it also helps in development of portable air quality sensors, air quality trends research and conduct comprehensive studies to further elucidate the health effects of different air pollutants, including their long-term impacts on respiratory health.

Keywords : Immunophysiology, Microbiome, PM 2.5, Oxidative stress

Royal Thai Air Force Medical Gazette, Vol. 70 No. 1 January - June 2024

(บทความพินิจวิชาการ)

ผลกระทบของฝุ่นละอองขนาดเล็ก PM 2.5 ต่อสรีรวิทยามิคุ่มกัน และจุลินทรีย์ไมโครไบโอมในปอด

เรณูภา ฌปัญญฤกษ์¹, ปวีศา เทพเสนา², ปาณิสรา อิงคภาคย์³, ปุณณิศา พงศ์ธนาพาณิซ⁴,
ปัญหานันต์ ตันติศักดิ์⁵, อัญชิสา พงศ์ชัยศรีกุล⁶, พรรณพชร ศรีกุลยนันท์⁷, สาธิต เอี่ยมจงจันทร์⁸

¹โรงเรียนนานาชาติกัปปพัฒน์ 58 หมู่ 9 ซอยอยู่เย็น ถนนรามอินทรา 34 แขวงท่าแร้ง เขตบางเขน กทม.

²โรงเรียนสามเสนวิทยาลัย 132/11 ถนนพระราม 6 แขวงพญาไท เขตพญาไท กทม.

³โรงเรียนสาธิตมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ปทุมวัน 2 ถนนอังรีดูนังต์ แขวงปทุมวัน, เขตปทุมวัน, กทม.

⁴โรงเรียนสวนกุหลาบวิทยาลัย ธนบุรี 201 ถนนกาญจนาภิเษก(เลียบทางด่วนสายบางขุนเทียน-พระประแดง)

แขวงท่าข้าม เขตบางขุนเทียน กทม.

⁵โรงเรียนสาธิตนานาชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล อาคารมหิตลตลอดยเดช พระศรีนครินทร์ ชั้น 3

999 ถนนพุทธมณฑลสาย 4 ต.ศาลายา อ.พุทธมณฑล นครปฐม

⁶โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา 227 ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กทม.

⁷ภาควิชาวิทยาศาสตร์พื้นฐานและวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยปทุมธานี

140 หมู่ 4 ถนนติวานนท์ ต.บ้านกลาง อ.เมืองปทุมธานี จ.ปทุมธานี

บทคัดย่อ

มลพิษทางอากาศเป็นความท้าทายด้านสิ่งแวดล้อมที่สำคัญ โดยมีฝุ่นละอองขนาดเล็ก (PM 2.5) เป็นปัจจัยหลักซึ่งมีต้นกำเนิดมาจากแหล่งต่าง ๆ ได้แก่ การเผาไหม้ ฝุ่น ดิน อนุภาคทางชีวภาพ และฝุ่นเกลือทะเล บทความนี้ทำการวิเคราะห์ถึงความสัมพันธ์ระหว่าง PM 2.5 กับแหล่งกำเนิด และได้สรุปถึงผลกระทบต่อระบบสรีรวิทยามิคุ่มกันและจุลินทรีย์ไมโครไบโอมในปอด ฝุ่น PM 2.5 มีองค์ประกอบทางชีวภาพที่แตกต่างกัน ทำให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบ ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) และการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติภายในระบบทางเดินหายใจ ส่งผลให้เกิดโรคระบบทางเดินหายใจได้หลายประเภท ในขณะเดียวกัน PM 2.5 ก็สามารถมีอิทธิพลต่อไมโครไบโอมในปอด ซึ่งอาจทำให้เกิดความไม่สมดุลของจุลินทรีย์และส่งผลต่อหน้าที่ในการปกป้องร่างกาย ภาวะ dysbiosis ที่เกิดจากการสัมผัส PM 2.5 ไม่เพียงแต่ส่งผลต่อภาวะภูมิคุ้มกันเท่านั้น แต่ยังส่งผลต่อระบบความสัมพันธ์ของลำไส้และปอด (gut-lung axis) ซึ่งมีผลเสียต่อสุขภาพของร่างกาย การจัดการกับผลกระทบที่เป็นอันตรายของ PM 2.5 จำเป็นต้องมีแนวทางแบบองค์รวม ซึ่งครอบคลุมการเฝ้าระวังด้านคุณภาพอากาศที่เข้มงวด การลดการปล่อยก๊าซเรือนกระจก การส่งเสริมพลังงานที่สะอาด ตลอดจนสร้างความตระหนักรู้ของสาธารณชน นอกจากนี้ควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อแก้ปัญหาและพัฒนามาตรการที่ช่วยลดผลเสียที่เกิดจาก PM 2.5 ต่อสรีรวิทยามิคุ่มกันของปอดและไมโครไบโอม ความเข้าใจที่ครอบคลุมนี้จะมีส่วนสำคัญในการส่งเสริมอากาศที่สะอาดขึ้น ปอดมีสุขภาพดีขึ้น ส่งเสริมสุขภาพในภาพรวม นอกจากนี้ยังสามารถช่วยพัฒนาเครื่องวัดคุณภาพอากาศแบบพกพา งานวิจัยเกี่ยวกับแนวโน้มคุณภาพอากาศและดำเนินการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลกระทบต่อสุขภาพของมลพิษทางอากาศชนิดต่าง ๆ รวมถึงผลกระทบต่อสุขภาพระบบทางเดินหายใจในระยะยาว

คำสำคัญ : สรีรวิทยามิคุ่มกัน, ไมโครไบโอม, ฝุ่นละอองขนาดเล็ก PM 2.5, ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน

Introduction

Air pollution, including PM 2.5, is a major environmental and public health concern worldwide. It is primarily caused by human activities such as industrial emissions, transportation, power generation, and agricultural practices⁽¹⁾. Thailand is one of the countries that face severe air pollution problems, particularly in urban areas and during certain seasons. The major sources of PM 2.5 in Thailand are vehicular emissions, industrial activities, construction, and biomass burning⁽²⁾. The health impacts of PM 2.5 exposure are significant and include respiratory problems, aggravated asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic bronchitis, lung cancer and increased the risk of cardiovascular diseases^(3,4).

Exposure to PM 2.5 can have significant effects on the immune response in the body. PM 2.5 to infiltrate deep into the respiratory system, presenting a significant risk to human health (5). Loss of balance in immune system can progress in many lung diseases (6). There are several ways of immune system encounters PM 2.5 particles, including inflammation, oxidative stress, immune system modulation, autoimmune diseases and susceptibility to infections^(7,8). The pulmonary immune system plays a pivotal role in defending the respiratory tract against invading pathogens and maintaining tissue homeostasis. However,

Introduction

Air pollution, including PM 2.5, is a major environmental and public health concern worldwide. It is primarily caused by human activities such as industrial emissions, transportation, power generation, and agricultural practices⁽¹⁾. Thailand is one of the countries that face severe air pollution problems, particularly in urban areas and during

certain seasons. The major sources of PM 2.5 in Thailand are vehicular emissions, industrial activities, construction, and biomass burning⁽²⁾. The health impacts of PM 2.5 exposure are significant and include respiratory problems, aggravated asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic bronchitis, lung cancer and increased the risk of cardiovascular diseases^(3,4).

Exposure to PM 2.5 can have significant effects on the immune response in the body. PM 2.5 to infiltrate deep into the respiratory system, presenting a significant risk to human health⁽⁵⁾. Loss of balance in immune system can progress in many lung diseases⁽⁶⁾. There are several ways of immune system encounters PM 2.5 particles, including inflammation, oxidative stress, immune system modulation, autoimmune diseases and susceptibility to infections^(7,8). The pulmonary immune system plays a pivotal role in defending the respiratory tract against invading pathogens and maintaining tissue homeostasis. However, exposure to PM 2.5 can perturb the delicate balance of immune responses within the lungs, leading to a range of health consequences⁽⁹⁾. The ability of PM 2.5 to induce immune systems presents a complex scenario that warrants a comprehensive understanding of its impact on pulmonary immunity. Additionally, research has begun to shed light on the influence of PM 2.5 on the lung microbiome, a diverse community of microorganisms that coexist within the respiratory tract⁽¹⁰⁾. The lung microbiome not only influences local immunity but also impacts overall respiratory health. Perturbations to the lung microbiome due to PM 2.5 exposure can potentially exacerbate respiratory diseases and affect host-microbe interactions, adding yet another layer of complexity to the relationship between air pollution and human health⁽¹¹⁾. However numerous studies have

elucidated the detrimental effects of PM 2.5 on the respiratory and cardiovascular systems^(5,6), the intricate interplay between PM 2.5 exposure and the pulmonary immune system and lung microbiome is an area of increasing research interest.

In this context, investigating the effect of PM 2.5 on the pulmonary immune system and lung microbiome is vital to comprehend the underlying mechanisms by which air pollution impacts respiratory health. In this review, we explore the current state of knowledge regarding the intricate interplay between PM 2.5, the pulmonary immune system, and the lung microbiome, underscoring the importance of further research in this critical field of environmental health. This research may pave the way for knowledge strategies to mitigate the adverse effects of PM 2.5 exposure and contribute to the development of targeted interventions aimed at safeguarding respiratory well-being in the face of worsening air quality worldwide.

Global PM 2.5 effect on human health

PM 2.5, consisting of tiny particles with a diameter of 2.5 micrometres or less, is a major component of air pollution that poses a significant threat to human health. Due to its small size, PM 2.5 has the ability to penetrate deep into the respiratory system, reaching the lower airways and even crossing the alveolar barrier to enter the bloodstream⁽⁶⁾. Once inhaled, these particles can trigger a cascade of adverse effects on the respiratory system. One of the primary health implications of PM 2.5 exposure is its capacity to induce inflammation in the respiratory tract⁽¹²⁾. When PM 2.5 particles contact with lung tissues, they can activate immune cells, such as macrophages and neutrophils, to release pro-inflammatory cytokines⁽¹³⁾. This inflammatory response is an attempt by the immune system to clear the

foreign particles from the lungs. However, chronic exposure to elevated PM 2.5 levels can result in persistent inflammation, leading to damage and remodelling of lung tissues over time⁽¹⁴⁾. This impaired lung function can manifest as reduced lung capacity and increased susceptibility to respiratory infections.

Moreover, PM 2.5 is known to generate reactive oxygen species (ROS) upon interaction with cells in the respiratory tract. ROS are highly reactive molecules that can cause oxidative stress, leading to cellular damage and dysfunction⁽¹⁵⁾. This oxidative stress further exacerbates the inflammatory response, creating a vicious cycle of immune system activation and tissue damage. The impact of PM 2.5 is not limited to the respiratory system alone. Studies have shown that these fine particles can enter the bloodstream and disseminate throughout the body, contributing to systemic inflammation and affecting other organs and systems^(16,17). The cardiovascular system is vulnerable to the adverse effects of PM 2.5 exposure⁽¹⁸⁾. The particles can promote atherosclerosis, the build-up of plaque in arterial walls, and increase the risk of cardiovascular diseases, including heart attacks and strokes⁽¹⁹⁾.

Additionally, emerging research has pointed towards the influence of PM 2.5 on the lung microbiome, a diverse community of microorganisms that inhabit the respiratory tract⁽²⁰⁾. Alterations in the lung microbiome composition due to PM 2.5 exposure can disrupt the delicate balance between beneficial and harmful bacteria, potentially exacerbating respiratory conditions and impairing local immunity⁽²¹⁾. Thus, PM 2.5 represents a formidable environmental hazard with far-reaching consequences for human health. Its ability to elicit inflammation, oxidative stress, immune dysregulation and lung microbiome system interfering.

Lung microbiome is a complex and diverse community of microorganisms that inhabit the respiratory tract. Traditionally, the lungs were believed to be sterile environments, but advances in sequencing technologies have revealed the presence of a vast array of bacteria, viruses, fungi, and other microorganisms in the lower respiratory tract⁽²²⁾. The lung microbiome interacts dynamically with the host's immune system, influencing respiratory health and disease outcomes. There are many bacteria identified in human lung including *Streptococcus* spp, *Haemophilus influenzae*, *Prevotella* spp., *Veillonella* spp., and *Fusobacterium* spp⁽²³⁾. The composition and diversity of the lung microbiome can be influenced by various factors, including environmental exposures, such as air pollution and smoking, as well as the host's genetics, age, and overall health status⁽²⁴⁾. Studies have shown that the lung microbiome of healthy individuals typically consists of a balanced and diverse microbial community, contributing to immune homeostasis and lung function maintenance⁽²⁴⁾.

One critical role of the lung microbiome is its involvement in immune modulation. The presence of beneficial microorganisms can stimulate the host's immune system, promoting a balanced and appropriate immune response to potential pathogens^(25,26). This interaction helps to prevent the overactivation of the immune system, which could lead to chronic inflammation and tissue damage^(27,28). Moreover, the lung microbiome serves as a protective barrier against pathogenic invaders⁽²⁹⁾.

By occupying niche spaces and competing for resources, beneficial microorganisms can limit the growth and colonization of harmful pathogens⁽³⁰⁾. This "competitive exclusion" can be crucial in preventing infections and maintaining lung health. However, disturbances in the lung microbiome, known as

dysbiosis, have been associated with various respiratory diseases⁽³¹⁾. Chronic respiratory conditions, such as asthma, COPD, and cystic fibrosis, have been linked to alterations in the lung microbiome composition. Dysbiosis can lead to an imbalanced immune response, impaired host-microbe interactions, and increased susceptibility to respiratory infections^(32,33). Furthermore, emerging evidence suggest that environmental factors, including air pollution, may impact the lung microbiome^(4,32). Exposure to fine particulate matter (PM 2.5) and other air pollutants has been associated with changes in the respiratory microbiota, potentially contributing to respiratory diseases and exacerbating existing conditions⁽³⁴⁾.

Thus, the lung microbiome plays a vital role in maintaining respiratory health and influencing immune responses within the respiratory tract. Its complex and delicate balance can be influenced by various factors, including environmental exposures, genetics, and overall health. Understanding the dynamics of the lung microbiome is crucial for advancing our knowledge of respiratory diseases and developing innovative approaches to promote lung health.

PM 2.5, lung immune cell and microbiome

1) Combustion-derived PM 2.5

The impact of combustion-derived PM 2.5 on lung health extends beyond its immediate respiratory effects, reaching into the intricate realm of lung immunopathology and the delicate balance of the lung microbiome as depicted in the Figure 1^(9,35). The toxic components of combustion-derived PM 2.5, such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), heavy metals, and volatile organic compounds (VOCs), can elicit harmful immune responses and lead to immunopathological changes in the respiratory system⁽³⁶⁾. Combustion-derived PM 2.5

particles can reach the deep lung tissues, where they contact with immune cells, such as macrophages and dendritic cells, as well as lung epithelial cells⁽³⁷⁾. These immune cells recognize the foreign particles as threats and initiate an immune response to clear them from the lungs. However, chronic exposure to high levels of combustion-derived PM 2.5 can overwhelm the immune system and lead to immunopathology⁽³⁸⁾.

One of the primary immunopathological effects of combustion-derived PM 2.5 is the induction of persistent inflammation in the lungs. The particles contain pro-inflammatory substances, such as PAHs, that can activate immune cells, leading to the release of inflammatory cytokines and chemokines⁽³⁹⁾. The sustained inflammation can cause tissue damage, disrupt lung function, and contribute to the development and exacerbation of respiratory diseases, such as asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)⁽³⁷⁾. Moreover, the oxidative stress induced by combustion-derived PM 2.5 can also play a crucial role in lung immunopathology. The particles generate reactive oxygen species (ROS) when they encounter lung cells, leading to cellular damage and oxidative stress. The imbalance between ROS production and the body's antioxidant defences mechanisms can promote inflammation and further contribute to lung tissue injury⁽³⁸⁾. In addition to inflammation and oxidative stress, combustion-derived PM 2.5 can impact the adaptive immune response in the lungs. The particles may act as adjuvants, enhancing the immune system's recognition of allergens and other environmental antigens⁽³⁹⁾. This can lead to an exaggerated immune response, with the production of excessive levels of antibodies and immune cells, contributing to allergic reactions and respiratory hypersensitivity⁽⁴⁰⁾. Furthermore, the ability of combustion-derived PM

2.5 to carry and release toxic components can alter the lung's immune microenvironment. The particles may adsorb and transport other pollutants and allergens into the respiratory tract, exacerbating immune responses and promoting immunopathology⁽⁴¹⁾.

Recent studies have shown that exposure to combustion-derived PM 2.5 can lead to alterations in the composition and diversity of the lung microbiome. Chronic exposure to these fine particles may result in dysbiosis, an imbalance in the microbial community, and a shift in the relative abundance of certain microbial species. Dysbiosis induced by combustion-derived PM 2.5 can have several consequences for respiratory health⁽⁴²⁾. Firstly, it may compromise the lung microbiome's protective functions. Beneficial microorganisms play a critical role in preventing the colonization of harmful pathogens by occupying niche spaces and competing for resources. When the balance of the microbiome is disrupted, the lung's natural defences mechanisms may weaken, making individuals more susceptible to respiratory infections⁽⁴³⁾. Secondly, dysbiosis can influence the immune response in the respiratory tract. The lung microbiome interacts closely with the host's immune system, and alterations in the microbial community can lead to dysregulated immune responses⁽⁴⁴⁾. The dysbiotic lung microbiome may contribute to an abnormal immune activation, promoting the release of pro-inflammatory cytokines and chemokines, and sustaining inflammation in the respiratory tract⁽⁴⁵⁾. Moreover, the gut-lung axis, a bidirectional communication pathway between the gut microbiome and the lung, plays an essential role in lung health. Disruptions in the lung microbiome caused by combustion-derived PM 2.5 exposure can impact the gut-lung axis, leading to gut dysbiosis and systemic inflammation, which may further exacerbate respiratory conditions⁽⁴⁶⁾. Furthermore, the

exacerbate respiratory conditions⁽⁴⁶⁾. Furthermore, the alterations in the lung microbiome induced by combustion-derived PM 2.5 can also affect the metabolism and breakdown of the particles within the respiratory tract⁽¹¹⁾. Beneficial microorganisms may possess enzymatic capabilities that can modify or degrade certain components of PM 2.5, potentially influencing their persistence and toxicity in the lungs. Dysbiosis may impair these metabolic processes, leading to prolonged exposure to harmful pollutants and increased damage to lung tissues.

2) Secondary PM 2.5 compounds

Secondary PM 2.5 is formed by chemical reactions of atmosphere gases with solid and liquid particles including particles from oil refining and pulp and paper industrial production process. One of the keyways in which secondary PM 2.5 impacts lung immunophysiology is by triggering inflammation in the respiratory tract as illustrated in the Figure 1. The particles contain chemical components that can activate immune cells, such as macrophages and dendritic cells. These immune cells recognize the foreign particles as threats and initiate an immune response to remove them from the lungs. However, chronic exposure to secondary PM 2.5 can lead to persistent immune activation, resulting in the continuous release of pro-inflammatory cytokines and chemokines⁽⁹⁾. The sustained inflammation in the lungs caused by secondary PM 2.5 can lead to tissue damage, disrupt lung function, and contribute to the development or exacerbation of respiratory diseases, such as asthma, chronic bronchitis, and COPD⁽⁶⁾. Moreover, the chronic inflammatory state may also affect the lung's immune microenvironment, influencing the balance of immune cell populations and altering immune responses. Additionally, secondary PM 2.5 can modulate the adaptive immune response in the respiratory tract⁽⁴⁷⁾. The

particles may act as adjuvants, enhancing the immune system's recognition of allergens and other environmental antigens⁽⁴⁸⁾. This can lead to an exaggerated immune response, with the production of excessive levels of antibodies and immune cells, contributing to allergic reactions and respiratory hypersensitivity⁽⁴⁹⁾. Furthermore, the ability of secondary PM 2.5 to generate oxidative stress is also relevant to lung immunophysiology. The fine particles can produce reactive oxygen species (ROS) upon contact with lung cells, leading to cellular damage and oxidative stress⁽⁴⁹⁾. The ROS generated by secondary PM 2.5 can activate immune cells and trigger inflammation, further exacerbating immunological responses in the respiratory tract⁽¹⁵⁾.

Studies have shown that exposure to secondary PM 2.5 can lead to alterations in the composition and diversity of the lung microbiome. Chronic exposure to these fine particles may result in dysbiosis, an imbalance in the microbial community^(9,35), and a shift in the relative abundance of certain microbial species. Dysbiosis induced by secondary PM 2.5 can have several implications for respiratory health including mucus production and clearance, infection susceptibility, ROS generation and increasing in bacterial resistance^(15,47-49).

3) Dust and soil particle PM 2.5

Crustal PM 2.5 can have various effects on lung immunophysiology, influencing the respiratory immune response and potentially leading to adverse respiratory health outcomes as presented in the Figure 1⁽⁵⁰⁾. One of the keyways in which crustal PM 2.5 impacts lung immunophysiology is through its ability to trigger inflammation in the respiratory tract⁽⁵¹⁾. These particles can carry pro-inflammatory substances and antigens, such as endotoxins and allergens, which can activate immune cells in the lungs⁽⁵⁰⁾. The activated immune cells, such as macrophages

and chemokines, leading to an inflammatory response. Chronic exposure to crustal PM 2.5 can result in sustained inflammation in the respiratory tract, which may contribute to tissue damage and remodelling of the airways. Moreover, crustal PM 2.5 can also influence the adaptive immune response in the lungs⁽⁵²⁾. The particles can act as adjuvants, enhancing the immune system's recognition and response to allergens and other environmental antigens. This can lead to an exaggerated immune response, with the production of excessive levels of antibodies and immune cells, potentially promoting allergic reactions and respiratory hypersensitivity⁽⁵³⁾.

Furthermore, crustal PM 2.5 particles can exacerbate pre-existing respiratory conditions, such as asthma and chronic bronchitis. Individuals with these conditions are particularly susceptible to the adverse effects of crustal PM 2.5 exposure. The particles can trigger acute exacerbations of these conditions, leading to worsening symptoms, increased hospitalizations, and reduced quality of life for affected individuals⁽⁵⁴⁾. Additionally, crustal PM 2.5 may have specific effects on the lung's mucosal immune system. The particles can impact the integrity of the respiratory epithelial barrier, making it more permeable to pathogens and other particles⁽⁵⁵⁾. This disruption of the mucosal barrier can compromise the lung's first line of defences against respiratory infections, increasing susceptibility to viral and bacterial respiratory diseases⁽⁵⁶⁾.

Limited studies have begun to explore the effects of crustal PM 2.5 on the lung microbiome. Exposure to these particles may lead to alterations in the composition and diversity of the lung microbial community⁽⁵⁷⁾. Chronic exposure to crustal PM 2.5 may result in dysbiosis, an imbalance in the relative abundance of certain microbial species⁽⁵⁸⁾.

4) Biological PM 2.5

One of the primary ways in which biological

PM 2.5 impacts lung immunophysiology is through its role in triggering allergic responses as indicated in the Figure 1. Pollen and fungal spores are common sources of biological PM 2.5 and can act as potent allergens⁽⁵⁹⁾. When inhaled, these particles can activate immune cells, such as mast cells and eosinophils, leading to the release of histamine and other inflammatory mediators⁽⁶⁰⁾. This can cause allergic reactions in the respiratory tract, leading to symptoms such as sneezing, coughing, wheezing, and shortness of breath. Moreover, some biological PM 2.5 particles, such as bacteria and viruses, can directly interact with immune cells in the lungs. Bacteria and viruses may invade lung tissues and infect immune cells, leading to acute respiratory infections. In response, the immune system mounts an immune response to combat the infection, resulting in inflammation in the respiratory tracts^(61,62). The immunophysiological effects of biological PM 2.5 are not limited to the respiratory tract alone. These particles can also impact systemic immune responses. For example, certain bioaerosols can enter the bloodstream and disseminate throughout the body, influencing immune function beyond the respiratory system⁽⁶²⁾. Furthermore, the composition and abundance of biological PM 2.5 can vary with the seasons and environmental conditions⁽⁶²⁾. During specific times of the year, such as pollen seasons or mold spore release, the concentration of biological PM 2.5 in the air may significantly increase⁽⁶³⁾. This heightened exposure to bioaerosols can exacerbate allergic responses and increase the risk of respiratory infections, particularly in individuals with pre-existing respiratory conditions⁽⁶⁴⁾.

Limited studies have begun to explore the impact of biological PM 2.5 on the lung microbiome. Exposure to these bioaerosols may lead to alterations in the composition and diversity of the microbial community in the respiratory tract⁽⁶⁵⁾. Dysbiosis

community in the respiratory tract⁽⁶⁵⁾. Dysbiosis induced by biological PM 2.5 can have several implications for respiratory health. Additionally, some bioaerosols, such as bacteria and fungi, may possess enzymatic capabilities that can modify or degrade certain components of PM 2.5 particles⁽⁶⁶⁾. Dysbiosis induced by biological PM 2.5 may impair these metabolic processes, potentially influencing the persistence and toxicity of PM 2.5 particles in the lungs⁽⁶⁷⁾.

5) Biomass and wildfire burning PM 2.5

The fine particles from biomass and wildfire burning can also carry biological materials, such as endotoxins and allergens, which can further amplify the immune response as demonstrated in the Figure 1. These biological components can trigger allergic reactions and exacerbate respiratory hypersensitivity, particularly in individuals with pre-existing allergies⁽⁶⁷⁾. Additionally, exposure to biomass and wildfire burning PM 2.5 can impair the lung's innate immune defenses. The particles can interfere with the function of immune cells, such as macrophages and dendritic cells, that play a crucial role in recognizing and clearing pathogens from the lungs⁽⁶⁸⁾. This impairment of the innate immune response may compromise the lung's ability to defend against infections and other environmental threats⁽⁶⁸⁾. Furthermore, biomass and wildfire burning PM 2.5 can generate oxidative stress in the respiratory tract⁽⁶⁹⁾. The particles contain reactive species, such as PAHs, that can produce reactive oxygen species (ROS) upon contact with lung cells⁽⁷⁰⁾. The excessive production of ROS overwhelms the body's antioxidant defense mechanisms, leading to oxidative damage to cellular structures and further exacerbating the inflammatory response⁽⁷¹⁾.

Limited research has explored the specific effects of biomass and wildfire burning PM 2.5 on

the lung microbiome. However, it is plausible that exposure to these fine particles may lead to alterations in the composition and diversity of the lung microbiome resulting in dysbiosis and imbalance in the microbial species^(5,72).

6) Sea salt aerosol PM 2.5

Sea salt aerosols can reach the lower respiratory tract, where they can interact with immune cells and lung tissues. The primary component of sea salt aerosols is sodium chloride (NaCl), which is relatively inert⁽⁷³⁾. However, studies have shown that sea salt aerosols can modulate immune responses and affect lung immunophysiology through several mechanisms shown in Figure 1 as well. One significant effect of sea salt aerosols on lung immunophysiology is their ability to trigger inflammation in the respiratory tract^(74,75). While NaCl is not inherently inflammatory, sea salt aerosols can act as carriers for other bioactive substances present in the atmosphere. For example, sea salt particles can adsorb pollutants and allergens, such as nitrogen oxides (NOx) and pollen, onto their surfaces⁽⁷⁶⁾. These particles can activate immune cells, such as macrophages and dendritic cells, leading to the release of pro-inflammatory cytokines and chemokines⁽⁷⁷⁾. This can result in localized inflammation in the lungs, contributing to respiratory symptoms and exacerbation of respiratory conditions, especially in individuals with pre-existing respiratory diseases⁽⁷⁷⁾. Sea salt aerosols can also impact the immune system by affecting the mucosal barrier function in the respiratory tract. The aerosols can alter the epithelial barrier's integrity, making it more permeable to pathogens and other particles. This disruption of the mucosal barrier can compromise the first line of defense against respiratory infections, increasing susceptibility to viral and bacterial respiratory diseases^(78,79). Furthermore, sea salt aerosols may influence the activation and

suggested that exposure to and associated cytokines^(80,81). Th17 cells are a subset of T helper cells with defined by their secretion of pro-inflammatory interleukin 17 (IL-17). Th17 cells are involved in inflammation and have been implicated in the pathogenesis of various respiratory diseases, including asthma and COPD⁽⁸²⁾. This immunomodulatory effect of sea salt aerosols may contribute to the development or exacerbation of these respiratory conditions.

Studies on the effects of sea salt aerosol PM 2.5 on the lung microbiome are limited, but it is plausible that exposure to these particles may have implications for the microbial community in the respiratory tract⁽⁸³⁾. The inorganic salts in sea salt aerosols may create an environment that influences the growth and survival of microorganisms, potentially altering the lung microbiome's composition and diversity⁽⁸⁴⁾. Moreover, the microbial components carried by sea salt aerosols can directly impact the lung microbiome. Bacteria and viruses from the sea

surface can enter the respiratory tract upon inhalation and interact with the existing microbial community⁽⁸⁵⁾. Depending on the specific microbial species present, this interaction may lead to alterations in the lung microbiome's composition and function. The effects of sea salt aerosol PM 2.5 on the lung microbiome may have consequences for respiratory health⁽⁸⁶⁾. The lung microbiome plays a critical role in maintaining lung homeostasis and protecting against respiratory infections. Disruptions in the microbial community can compromise the lung's defence mechanisms, potentially increasing the susceptibility to respiratory diseases⁽⁸⁷⁾. However, the influence of sea salt aerosol PM 2.5 on the lung microbiome is likely to be context-dependent. Factors such as individual health status, underlying respiratory conditions, and the coexistence of other air pollutants may modulate the effects of sea salt aerosols on the lung microbiome⁽⁸⁷⁾.

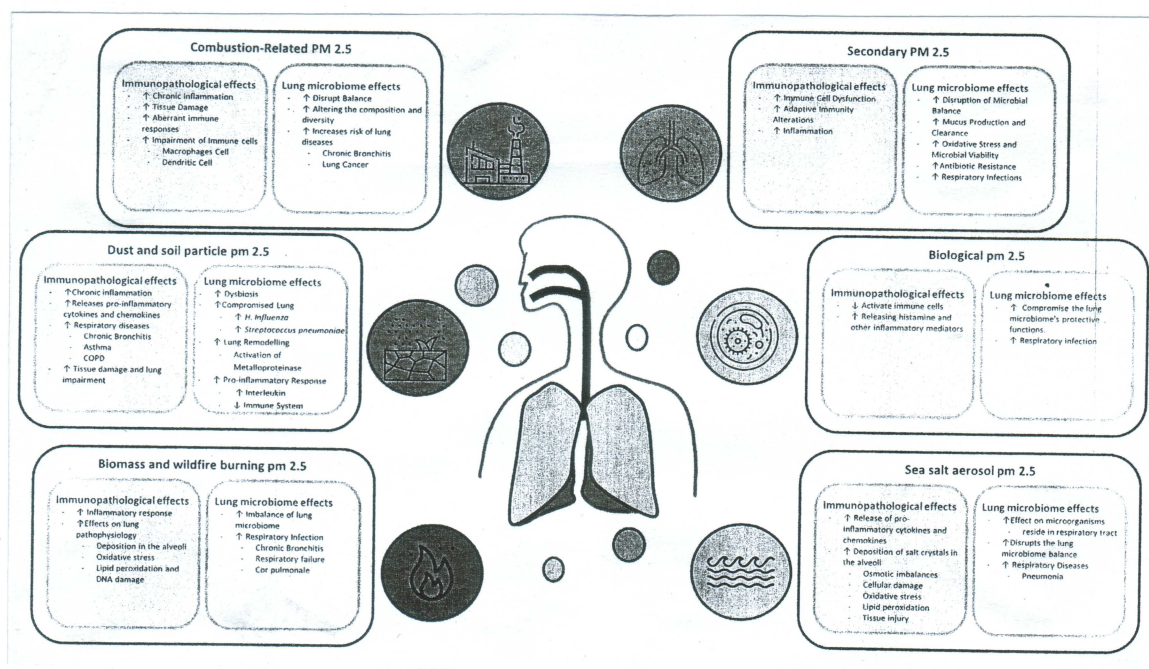


Figure 1 The effects of PM2.5 on human immunopathology and human microbiome. The figure presents important effect of each type of particulate matter (PM) exposure on immunopathology and microbiome in the respiratory system.

Conclusion

In conclusion, the intricate relationship between PM 2.5 and its diverse sources and their impact on the lung's immunophysiology and microbiome underscores the critical importance of understanding the multifaceted nature of air pollution's effects on respiratory health. Particulate matter, especially PM 2.5, is not a uniform entity but a complex mixture originating from various anthropogenic and natural sources. Each type of PM 2.5 carries distinct chemical compositions and biological components that interact with the respiratory immune system and the lung microbiome in unique ways. The immunopathological effects of PM 2.5 involve triggering inflammation, oxidative stress, and immune dysregulation in the respiratory tract. These effects can lead to a spectrum of respiratory disorders, from acute exacerbations to chronic diseases, affecting individuals' quality of life and imposing a considerable burden on public health systems. Similarly, PM 2.5 can significantly influence the lung microbiome, disrupting its equilibrium and compromising its protective and regulatory functions. Dysbiosis induced by PM 2.5 exposure may leave the respiratory tract more vulnerable to infections and exacerbate existing respiratory conditions. Moreover, further research is imperative to delve deeper into the nuanced interactions between different types of PM 2.5, the immune system, and the microbiome. This knowledge can pave the way for targeted interventions, therapies, and preventive measures that could enhance the lung's resilience against the adverse effects of PM 2.5 exposure. Preventing the long-term health effects of PM 2.5 exposure on different populations, including vulnerable groups such as children, the elderly, and individuals with pre-existing health conditions by avoiding assessing the indoor

and outdoor environments, workplaces, and transportation. Moreover, risk assessment findings to inform the development of air quality standards and regulations aimed at reducing PM2.5 levels and protecting public health still legal need including industrial activities, transportation, and residential combustion to reduce PM 2.5 exposure and protecting vulnerable populations from the adverse effects of air pollution.

Declaration of use of AI in the writing process

In this scientific reviewed work, generative artificial intelligence (AI) has been used. Statement: The author(s) used ChatGPT during the preparation of this work to generate the concept and the overviewed planning. After utilizing the tool/service, the author(s) thoroughly reviewed and edited the content as necessary and assumed full responsibility for the publication's content.

References

1. McDuffie EE, Martin RV, Spadaro JV, et al., Source sector and fuel contributions to ambient PM2.5 and attributable mortality across multiple spatial scales. *Nat. Commun*, 2021;12(1):3594.
2. Nares C, Subuntith N, Sukanda L, Tida K. Levels and major sources of PM 2.5 and PM 10 in Bangkok Metropolitan Region. *Environment International*, 2008;34(5):671-7.
3. Kyung SY, Jeong SH. Particulate-Matter Related Respiratory Diseases. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2020;83(2):116-21.
4. Ioannis M, Elisavet S, Agathangelos S, Eugenia B. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health*, 2020;8:14.
5. Yang L, C Li, X Tang. The Impact of PM (2.5) on the Host Defense of Respiratory System. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:91.

6. Xing UF, Xu YH, Shi MS, Lian YX. The impact of PM 2.5 on the human respiratory system. *J Thorac Dis*. 2016;8(1):E69-74.
7. Wei T, M Tang. Biological effects of airborne fine particulate matter (PM 2.5) exposure on pulmonary immune system. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018;60:195-201.
8. Chen YW, Huang MZ, Chen CL, et al. PM 2.5 impairs macrophage functions to exacerbate pneumococcus-induced pulmonary pathogenesis. *Part fibre toxicol*, 2020;17(1):37.
9. Thangavel P, Park D, Lee YC. Recent Insights into Particulate Matter PM (2.5) Mediated Toxicity in Humans: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*, 2022;19(12).
10. Xue Y, Chu J, Li Y, Kong X. The influence of air pollution on respiratory microbiome: A link to respiratory disease. *Toxicol Lett*, 2020;334:14-20.
11. Li J, Hu Y, Liu L, Wang Q, Zeng J, Chen C. PM 2.5 exposure perturbs lung microbiome and its metabolic profile in mice. *Science of The Total Environment*, 2020;721:137432.
12. Mack SM, Madl AK, Pinkerton KE. Respiratory Health Effects of Exposure to Ambient Particulate Matter and Bioaerosols. *Compr Physiol*, 2019;10(1):1-20.
13. Hiraiwa, K, van Eeden SF. Contribution of lung macrophages to the inflammatory responses induced by exposure to air pollutants. *Mediators Inflamm*, 2013;619523.
14. Liu Y, Xu J, Shi J, et al. Effects of short-term high-concentration exposure to PM 2.5 on pulmonary tissue damage and repair ability as well as innate immune events. *Environ. Pollut*, 2023;319:121055.
15. Hu R, Xie XY, Xu SK, et al. PM (2.5) Exposure Elicits Oxidative Stress Responses and Mitochondrial Apoptosis Pathway Activation in HaCaT Keratinocytes. *Chin Med J (Engl)*, 2017;130(18):2205-14.
16. Jankowska KM, Roman A., Nalepa I. The Air We Breathe: Air Pollution as a Prevalent Proinflammatory Stimulus Contributing to Neurodegeneration. *Front. cell. neurosci*, 2021;15.
17. Konduracka E, Rostoff P. Links between chronic exposure to outdoor air pollution and cardiovascular diseases: a review. *Environ. Chem. Lett*. 2022;20(5):2971-88.
18. Du Y, Xu X, Chu M, Guo Y, Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: the epidemiological, biomedical and clinical evidence. *J Thorac Dis*, 2016;8(1):E8-e19.
19. Basith S, Manavalan B, Shin TH, et al. The Impact of Fine Particulate Matter 2.5 on the Cardiovascular System: A Review of the Invisible Killer. *Nanomater*. 2022;12,DOI: 10.3390/nano12152656.
20. Mazumder MHH, Gandhi J, Majumder N, et al. Lung-gut axis of microbiome alterations following co-exposure to ultrafine carbon black and ozone. *Part Fibre Toxicol*, 2023;20(1):15.
21. Wang J, Yan Y, Si H, et al. The effect of real-ambient PM2.5 exposure on the lung and gut microbiomes and the regulation of Nrf2. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023;254:114702.
22. Yagi K, Huffnagle GB, Lukacs NW, Asai N. The Lung Microbiome during Health and Disease. *Int J Mol Sci*, 2021;22(19).
23. Huffnagle GB, Dickson RP. Lukacs N.W. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol*, 2017;10(2):299-306.
24. Zafar H, Saier MH. Understanding the Relationship of the Human Bacteriome with COVID-19 Severity and Recovery. *Cells*, 2023;12,DOI: 10.3390/cells12091213.
25. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch. Microbiol*, 2020; 202(8):2147-67.

26. Alsayed A, Anus A, Heba K, et al. Molecular Accounting and Profiling of Human Respiratory Microbial Communities: Toward Precision Medicine by Targeting the Respiratory Microbiome for Disease Diagnosis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci*, 2023;24,DOI:10.3390/ijms24044086.
27. de Steenhuijsen Piters WAA, Sanders EAM, D. Bogaert. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philosophical Transactions B*, 2015;370(1675): 20140294.
28. Li Z, Li Y, Sun Q, et al. Targeting the Pulmonary Microbiota to Fight against Respiratory Diseases. *Cells*, 2022;11(5).
29. Thottarath PA, Damodaran A, Kumar NS, Viswanad V. Deducing the Interplay Between Gut Flora and Respiratory Diseases: A New Therapeutic Strategy? *Indian J Microbiol*, 2023;63(1):1-17.
30. Russo C, Colaianni V, Ielo G, Valle MS, Spicuzza L. Impact of Lung Microbiota on COPD. *Biomedicines*, 2022;10(6).
31. Overdos K, Bellos G, Kokolatou L, et al. Lung Microbiome in Asthma: Current Perspectives. *J Clin Med*, 2019;8(11).
32. Dong X, Yao S, Deng L, et al. Alterations in the gut microbiota and its metabolic profile of PM 2.5 exposure-induced thyroid dysfunction rats. *Sci Total Environ*. 2022;doi:10.1016/j.scitotenv.2022;156402.
33. Hime NJ, Marks GB, Cowie CT. A Comparison of the Health Effects of Ambient Particulate Matter Air Pollution from Five Emission Sources. *Int J Environ Res Public Health*, 2018;15(6).
34. Murillo-Tovar MA, Barradas-Gimate A, Arias-Montoya MI, Saldarriaga-Norena HA. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) Associated with PM 2.5 in Guadalajara, Mexico: Environmental Levels, Health Risks and Possible Sources. *Environments* 2018;5:62.
35. Nagappan A, Park SB, Lee SJ, Moon Y. Mechanistic Implications of Biomass-Derived Particulate Matter for Immunity and Immune Disorders. *Toxics*, 2021;9,DOI:10.3390/toxics9020018.
36. Li T, Yu Y, Sun Z, Duan J. A comprehensive understanding of ambient particulate matter and its components on the adverse health effects based from epidemiological and laboratory evidence. *Part Fibre Toxicol.*, 2022;19(1):67.
37. Yu YY, Jin H, Lu Q. Effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on immunity. *J Transl Autoimmun*, 2022;5:100177.
38. Thompson PA, Khatami M, Bagloli CJ, et al. Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk. *Carcinog*. 2015;36:S232-S253.
39. Li T, Hu R, Chen Z, et al. Fine particulate matter (PM (2.5)): The culprit for chronic lung diseases in China. *Chronic Dis Transl Med*, 2018;4(3):176-86.
40. Li R., Zhou R, Zhang J. Function of PM 2.5 in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases. *Oncol Lett*, 2018; 15(5):7506-14.
41. Wu JZ, Ge DD, Zhou LF, Hou LY, Zhou Y, Li QY. Effects of particulate matter on allergic respiratory diseases. *Chronic Dis Transl Med*, 2018;4(2):95-102.
42. Wei S, Liao J, Xue T, et al. Ambient fine particulate matter and allergic symptoms in the middle-aged and elderly population: results from the PIFCOPD study. *Respir. Res*, 2023;24(1):139.
43. Chen YW, Li SW, Lin CD, et al. Fine Particulate Matter Exposure Alters Pulmonary Microbiota Composition and Aggravates Pneumococcus-Induced Lung Pathogenesis. *Front Cell Dev Biol*, 2020;8:570484.
44. Lira-Lucio JA, Falfan-Valencia R, Ramirez-Venegas A, et al. Lung Microbiome Participation in Local Immune Response Regulation in Respiratory Diseases. *Microorganisms*, 2020;8(7).
45. Yang D, Xing Y, Song X, Qian Y. The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation. *Immunology*, 2020;159(2):156-66.

46. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol*, 2017;15(1):55-63.
47. Castaneda AR, Bein KJ, Smiley-Jewell S, Pinkerton KE. Fine particulate matter (PM (2.5)) enhances allergic sensitization in BALB/c mice. *J Toxicol Environ Health A*, 2017;80(4):97-207.
48. Kuroda E, Temizoz B, Coban C, Ozasa K, Iand shii K.J. Particulate-Driven Type-2 Immunity and Allergic Responses. *Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine*. Springer 2017:63-82.
49. Gangwar RS, Bevan GH, Palanivel R, Das L, Rajagopalan S. Oxidative stress pathways of air pollution mediated toxicity: Recent insights. *Redox Biol*, 2020;34:101545.
50. Hongli L, John T, Matthew K, Zhi D. PM 2.5 and PM 10 emissions from agricultural soils by wind erosion. *Aeolian Res*, 2015;19:171-82.
51. Ghosal S, Wall S. Identifying regional soil as the potential source of PM (2.5) particulate matter on air filters collected in Imperial Valley, California - A Raman micro-spectroscopy study. *Environ Pollut*, 2019;253:181-9.
52. Fussell JC, Kelly FJ. Mechanisms underlying the health effects of desert sand dust. *Environ Int*, 2021;157:106790.
53. Vanka KS, Shukla S, Gomez HM, et al. Understanding the pathogenesis of occupational coal and silica dust-[associated lung disease. *Eur Respir Rev*, 2022;31(165).
54. Zhang L, Ou C, Magana-Arachchi D., et al. Indoor Particulate Matter in Urban Households: Sources, Pathways, Characteristics, Health Effects, and Exposure Mitigation. *Int J Environ Res Public Health*, 2021;18(21).
55. Loxham M, Nieuwenhuijsen MJ. Health effects of particulate matter air pollution in underground railway systems-a critical review of the evidence. *Part Fibre Toxicol*, 2019;16(1):12.
56. Arahani VJ, Altuwayjiri A, Pirhadi M, et al. The oxidative potential of particulate matter (PM) in different regions around the world and its relation to air pollution sources. *Environ Sci Atmos*, 2022;2(5):1076-86.
57. Wang W, Zhou J, Chen M, et al. Exposure to concentrated ambient PM (2.5) alters the composition of gut microbiota in a murine model. *Part Fibre Toxicol*, 2018;15(1):17.
58. Cao C, Jiang W, Wang B, et al. Inhalable Microorganisms in Beijing's PM 2.5 and PM 10 Pollutants during a Severe Smog Event. *Environ Sci Technol*, 2014;48(3):1499-1507.
59. Lam HCY, Jarvis D, Fuertes E. Interactive effects of allergens and air pollution on respiratory health: A systematic review. *Sci Total Environ*, 2021;757:143924.
60. Clementi N, Ghosh S, De Santis M, et al. Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury. *Clin Microbiol Rev*, 2021;34(3).
61. Zhang H, He F, Li P, Hardwidge PR, Li N, Peng Y. The Role of Innate Immunity in Pulmonary Infections. *Biomed Res Int*, 2021;6646071.
62. Marchetti S, Hassan SK, Shetaya WH, et al. Seasonal Variation in the Biological Effects of PM 2.5 from Greater Cairo. *Int J Mol Sci*, 2019;20(20).
63. Li H, Shan Y, Huang Y, et al. Bacterial Community Specification in PM 2.5 in Different Seasons in Xinxiang, Central China. *AAQR*, 2019;19(6):1355-64.
64. Ghosh B, Lal H, Srivastava A. Review of bioaerosols in indoor environment with special reference to sampling, analysis and control mechanisms. *Environ Int*, 2015;85:254-72.
65. Liu H, Hu Z, Zhou M, et al. PM 2.5 drives bacterial functions for carbon, nitrogen, and sulfur cycles in the atmosphere. *Environ Pollut*, 2022;295:118715.
66. Garcia A, Santa-Helena E, De Falco A, de Paula Ribeiro J, Gioda A, Gioda CR. Toxicological Effects of Fine Particulate Matter (PM (2.5)): Health Risks and Associated Systemic Injuries-Systematic Review. *Water Air Soil Pollut*, 2023;234(6):346.

67. Kim KH, Jahan SA, Kabir E. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma. *Environ. Int.*, 2013;59:41-52.
68. Shahbaz MA, Martikainen MV, Ronkko TJ, et al. Urban air PM modifies differently immune defense responses against bacterial and viral infections in vitro. *Environ Res*, 2021;192:110244.
69. Migliaccio CT, Kobos E, King QO, Porter V, Jessop F, Ward T. Adverse effects of wood smoke PM 2.5 exposure on macrophage functions. *Inhal Toxicol.* 2013;25:67-76.
70. Libalova H, Milcova A, Cervená T, et al. Kinetics of ROS generation induced by polycyclic aromatic hydrocarbons and organic extracts from ambient air particulate matter in model human lung cell lines. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2018;827:50-8.
71. Kelly FJ, Fussell C. Global nature of airborne particle toxicity and health effects: a focus on megacities, wildfires, dust storms and residential biomass burning. *Toxicol Res*, 2020;9(4):331-45.
72. Aguilera R, Corringham T, Gershunov, A et al. Wildfire smoke impacts respiratory health more than fine particles from other sources: observational evidence from Southern California. *Nat Commun*, 2021;12(1):1493.
73. Murphy D, Froyd K, Bian H, et al. The distribution of sea-salt aerosol in the global troposphere. *Atmos. Chem. Phys.*, 2019;19(6):4093-104.
74. Zieger P, Vaisanen O, Corbin J, et al. Revising the hygroscopicity of inorganic sea salt particles. *Nat. Commun.*, 2017;8:15883.
75. Hosoki K, Boldogh I, Sur S. Innate responses to pollen allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015;15(1):79-88.
76. Rouadi PW, Idriss SA, Naclerio RM, et al. Immunopathological features of air pollution and its impact on inflammatory airway diseases (IAD). *World Allergy Organ J*, 2020;13(10):100467.
77. Glencross DA, Ho TR, Camina N, Hawrylowicz CM, Pfeffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med*, 2020;151:56-68.
78. Serpa GL, Renton ND, Lee N, Crane MJ, Jamieson AM. Electronic Nicotine Delivery System Aerosol-induced Cell Death and Dysfunction in Macrophages and Lung Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020;63(3):306-16.
79. Olesiejuk, K, Chatubinski M. How does particulate air pollution affect barrier functions and inflammatory activity of lung vascular endothelium? *Allergy*, 2023;78(3):629-38.
80. Ma Q. Polarization of Immune Cells in the Pathologic Response to Inhaled Particulates. *Front Immunol*, 2020;11:1060.
81. Matthias J, Heink S, Picard F, et al. Salt generates antiinflammatory Th17 cells but amplifies pathogenicity in proinflammatory cytokine microenvironments. *J Clin Invest*, 2020;130(9):4587-600.
82. Alcorn JF, Crowe CR, Kolls JK. TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol*, 2010;72:495-516.
83. Li CJ, Zhang WD. Sea salt aerosols as a reactive surface for inorganic and organic acidic gases in the Arctic troposphere. *Atmos. Chem. Phys.*, 2015;15(19):11341-11353.
84. Kumawat C, Kumar A, Parshad J, et al. Microbial Diversity and Adaptation under Salt-Affected Soils: A Review. *Sustainability*, 2022;14:DOI:10.3390/su14159280.
85. Nowoisky JF, Kampf CJ, Weber B, et al. Bioaerosols in the Earth system: Climate, health, and ecosystem interactions. *Atmos. Res*, 2016;182:346-76.
86. Nan N, Zhipeng Y, Yaru Z, Rui C, Guohua Q, Nan S. Overview of PM 2.5 and health outcomes: Focusing on components, sources, and pollutant mixture co-exposure. *Chemosphere*, 2023;323:138181.
87. Natalini JG, Singh S, Segal LN. The dynamic lung microbiome in health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2023;21(4):222-35.

(Original Article)

Randomized Controlled Trial of Fluoxetine or Placebo on Quality of Life After Acute Ischemic Stroke

Flt.Lt. Sirikanya Lorwatanapongsa MD., Flt.Lt. Supachat Chompoonuch MD.

Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Directorate of Medical Service, RTAF, Bangkok, Thailand

Correspondence to : sirikanyalor@yahoo.com

(Received : 21 May 24, Revised : 23 June 24, Accepted : 24 July 24)

Abstract

Introduction : Acute ischemic stroke is a leading cause of life-altering disability and death among the Thai population. Depression is a significant sequela of stroke which negatively impacts not only physical recovery, but also the quality of life of stroke survivors. Fluoxetine has been involved in numerous studies in improving functional recovery and preventing post-stroke depression, but with limited findings on the quality of life of stroke patients receiving fluoxetine. This current study strived to ascertain the effects of fluoxetine on the quality of life of patients with acute ischemic stroke following discharge.

Methods : A prospective, double blinded, randomized controlled trial was conducted at Bhumibol Adulyadej Hospital (Bangkok, Thailand) among patients of consenting age admitted with acute ischemic stroke between April 2019-March 2020. Patients with a diagnosed mental illness, complications following ischemic stroke, inability to communicate, or had high scores on depression screening tools were excluded. Enrolled patients were given either fluoxetine or a matching placebo upon discharge to take once daily for 90 days. They were also scheduled for assessments of quality of life, depression screening, and stroke evaluation at one month and three months following discharge. As of December 2019, 34 patients have been enrolled and followed up at the outpatient department. The primary outcome is the proportion of patients who have a clinically significant improvement (≥ 0.1) of quality of life at 3 months as measured by EQ-5D-5L. Quality of life as measured by the modified Rankin score (mRS) and incidence of depression as monitored by the 9Q questionnaire were studied as secondary outcomes. Proportional variables were compared using Chi-squared test and Fisher's exact test and continuous variables were compared using T-test or Mann Whitney U test where appropriate. Statistical analyses were carried out using SPSS version 19.

Results : A total of 34 patients were enrolled in which 3 patients were lost to follow up (1 from the fluoxetine group and 2 from the placebo group). Patient baseline characteristics including age, sex, body mass index, and alcohol and tobacco usage were not significantly different between the two groups. Baseline EQ-5D-5L, EQ-VAS, hospital anxiety and depression scale (Thai-HADS), and modified Rankin score (mRS) were similar between the two groups, while 9Q scores in the placebo group (mean=4) was significantly greater although not exceeding the cut-off point for a positive screening of depression ($p=0.015$). Improvements of EQ-5D-5L scores at the final follow up for patients receiving fluoxetine were higher than those receiving

placebo (75 % vs. 46.7 %), but were not statistically significant ($p=0.106$). Proportions of patients with mRS ≤ 2 at 3 months were not significantly different between the placebo and the fluoxetine group ($p=1.0$). A greater proportion of patients in the placebo group had a 9Q score of > 7 at the final visit as compared to the Fluoxetine group (33.5 % vs. 18.75 %). No major adverse effects accountable to fluoxetine were observed.

Conclusion : In this study, prescribing fluoxetine to patients after acute ischemic stroke revealed a potential for positive improvement of quality of life compared to placebo, although improvements of functional outcomes were equivocal. The incidence of higher depression screening scores was greater in patients who received placebo, suggesting fluoxetine as a potential agent for the prevention of post-stroke depression.

Keywords : paralysis, ischemic stroke, depression

Royal Thai Air Force Medical Gazette, Vol. 70 No.70 January - June 2024

(นิพนธ์ต้นฉบับ)

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มของยา Fluoxetine หรือยาหลอกต่อคุณภาพชีวิต ในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

พญ.สิริกัญญา หล่อวัฒนพงษ์ พบ., ร.อ.ศุภชาติ ชมบุญช พบ.
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา : หลอดเลือดสมองตีบเป็นสาเหตุของความทุพพลภาพและการเสียชีวิตหลักในประเทศไทย ภาวะซึมเศร้าเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ไม่เพียงส่งผลเสียต่อการฟื้นฟูทางร่างกาย แต่ยังมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้รอดชีวิต ยา fluoxetine ได้มีการนำมาศึกษาอย่างแพร่หลายในการวิจัยและพบว่ามีส่วนดีต่อการฟื้นฟูสมรรถภาพร่างกายและการป้องกันการเกิดภาวะซึมเศร้าภายหลังการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบ แต่ยังคงมีข้อจำกัดในแง่ของผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การศึกษานี้มุ่งเน้นที่จะศึกษาผลกระทบของยา fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบภายหลังการออกจากโรงพยาบาล

ระเบียบวิธีวิจัย : ผู้วิจัยทำการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยอำพรสองฝ่าย ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรุงเทพมหานคร ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระหว่าง เมษายน 2562 ถึง มีนาคม 2563 ผู้ป่วยจะถูกคัดออกหากมีภาวะทางจิตที่ผิดปกติ มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ ไม่สามารถสื่อสารได้ หรือมีคะแนนคัดกรองโรคซึมเศร้าเกินเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ของงานวิจัยได้รับยา fluoxetine หรือยาหลอกที่คล้ายคลึงกันเมื่อได้รับการจำหน่ายจากโรงพยาบาลไปรับประทานต่อเนื่องเป็นเวลา 90 วัน และมีการนัดหมายมาที่ 1 เดือน และ 3 เดือนเพื่อประเมินแบบสอบถามคุณภาพชีวิต คัดกรองโรคซึมเศร้า และประเมินการฟื้นฟูโรคหลอดเลือดสมองตีบ

มีผู้ป่วยทั้งหมด 34 ราย ได้รับการคัดเข้าร่วมการวิจัยและติดตามที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกโดยเสร็จสิ้น ณ เดือนธันวาคม 2562 วัดทุประสงค์หลักคือสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ 3 เดือน ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (≥ 0.1) โดยวัดด้วยแบบสอบถาม EQ-5D-5L วัดทุประสงค์รองได้แก่การประเมินคุณภาพชีวิตด้วย modified Rankin score

(mRS) และการวัดอุบัติการณ์การเกิดโรคซึมเศร้าโดยใช้แบบสอบถาม 9Q เปรียบเทียบตัวแปรจัดกลุ่ม ด้วย Chi-squared หรือ Fisher's exact test และเปรียบเทียบตัวแปรต่อเนื่องด้วย T-test หรือ Mann Whitney U test การวิเคราะห์ทางสถิติ ใช้ SPSS version 19

ผลการศึกษา : มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 34 ราย โดยมี 3 รายที่ขาดการติดตาม (1 รายจากกลุ่มยา fluoxetine และ 2 รายจากกลุ่มยาหลอก) ข้อมูลและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย การดื่มแอลกอฮอล์ และการสูบบุหรี่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คะแนน EQ-5D-5L, EQ-VAS, hospital anxiety and depression scale (Thai-HADS) และ modified Rankin score (mRS) ที่แรกเริ่ม ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มเช่นกัน แต่พบว่าคะแนนเฉลี่ย 9Q ในกลุ่มยาหลอกสูงกว่าในกลุ่มยา fluoxetine ที่แรกเริ่ม แต่ไม่สูงไปกว่าค่าปกติ ผลการศึกษาที่สามเดือนพบว่าคะแนน EQ-5D 5L ของกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.106$) ส่วนผู้ป่วยที่มีคะแนน mRS < 2 ที่สามเดือนไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่มเช่นกัน ($p=1.0$) พบสัดส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีคะแนน 9Q > 7 ที่สูงกว่าในกลุ่มยา fluoxetine เมื่อติดตามที่สามเดือน (ร้อยละ 33.5 กับ 18.75) ไม่พบภาวะแทรกซ้อนอันตรายจากการได้รับยา fluoxetine ในการศึกษาครั้งนี้

สรุป : ผลการวิจัยพบว่าการให้ยา fluoxetine แก่ผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบมีแนวโน้มทำให้เกิดผลดีต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่ผลต่อการฟื้นฟูสมรรถภาพทางร่างกายไม่ชัดเจน อุบัติการณ์ของการคัดกรองโรคซึมเศร้าที่ผิดปกติมีความชุกมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ fluoxetine ซึ่งอาจบ่งบอกว่ายา fluoxetine อาจมีบทบาทในการป้องกันการเกิดโรคซึมเศร้าภายหลังการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบได้

คำสำคัญ : อัมพาต, โรคหลอดเลือดสมองตีบ, ภาวะซึมเศร้า

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบัน โรคหลอดเลือดสมองตีบเป็นสาเหตุการตายอันดับสามของคนไทย และเป็นหนึ่งในสาเหตุหลักของความทุพพลภาพทั้งทางร่างกายและจิตใจของผู้ป่วย⁽¹⁾ สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่รอดชีวิต นอกจากจะเสียการใช้งานของร่างกาย ยังเกิดความลำบากในการใช้ชีวิตประจำวันซึ่งกระทบต่อคุณภาพชีวิตและความสามารถในการกลับไปทำงาน เป็นที่ทราบกันดีว่าโรคหลอดเลือดสมองตีบสามารถทำให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหว กลืน และพูด ได้ลำบากมากขึ้น แต่นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบยังมีผลต่อจิตใจและอารมณ์ของผู้ป่วยได้อีกด้วย

โรคหลอดเลือดสมองตีบและโรคซึมเศร้ามีความเกี่ยวข้องกันอย่างลึกซึ้ง โดยโรคหลอดเลือดสมองตีบนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคซึมเศร้า และโรคซึมเศร้าเองก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคอัมพาตได้เช่นกัน⁽²⁾ จากหลายการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยเป็นโรคซึมเศร้าตามหลังการเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ มากถึงร้อยละ 20-79^(3, 4) โดยอาจมีอีกหลายรายที่ไม่ได้กับการตรวจพบเนื่องจากมีข้อจำกัดทางการ

สื่อสารและความเข้าใจภายหลังการเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ โดยการที่เป็นโรคซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองตีบนั้นส่งผลทำให้การฟื้นฟูร่างกายและคุณภาพชีวิตแย่ลง การเป็นโรคซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองตีบยังสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นอีกด้วย⁽⁵⁾ ในอดีตที่ผ่านมาอาจเชื่อกันว่าข้อจำกัดทางกายนั้นนำไปสู่อารมณ์ที่ซึมเศร้า โกรธ หงุดหงิด หรือเครียด แต่ในปัจจุบันพบว่าภาวะหลอดเลือดสมองตีบอาจทำให้เกิดโรคซึมเศร้าผ่านทางหลายกลไก เช่น การทำลายเนื้อสมองในส่วนที่ผลิตสารสื่อประสาทที่ควบคุมอารมณ์ การทำให้เกิดการหลั่งสารเคมีในสมองที่ทำให้เกิดการอักเสบ และเกิดความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ⁽²⁾

EQ-5D-5L เป็นแบบประเมินคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพที่จัดทำโดย EuroQol group สามารถให้ผู้ป่วยประเมินด้วยตนเอง และใช้เวลาไม่มากในการทำ ซึ่งสามารถใช้ในการติดตามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการรักษา ใช้ในงานวิจัยทางคลินิก และประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ แบบสอบถาม EQ-5D-5L ประกอบไปด้วย 2 ส่วน ในส่วนแรกเป็นการประเมินมิติทางสุขภาพ 5 ด้าน ได้แก่ การเคลื่อนไหว

การดูแลตนเอง กิจกรรมที่ทำเป็นประจำ อาการเจ็บปวด/อาการไม่สบายตัว และความวิตกกังวล/ความซึมเศร้า ผู้ตอบแบบสอบถามจะให้คะแนนตนเองในแต่ละหัวข้อจาก 1 ถึง 5 โดย 1 หมายถึงไม่มีปัญหา 2 หมายถึงมีปัญหาล็กน้อย 3 หมายถึงมีปัญหามากปานกลาง 4 หมายถึงมีปัญหามาก และ 5 หมายถึงไม่สามารถทำกิจกรรมนั้นได้หรือมีปัญหามากที่สุด คะแนนในส่วนนี้สามารถนำไปคิดคำนวณคะแนนรรถประโยชน์ (utility) ได้ ในส่วนที่สอง เป็นแบบประเมินสุขภาพทางตรง หรือ visual analog scale (VAS) ให้ผู้ตอบประเมินสุขภาพของตนเองตั้งแต่ 0 ถึง 100 โดย 0 คือสุขภาพที่แย่ที่สุด และ 100 คือสุขภาพที่ดีที่สุด

Minimal clinically important difference (MCID) คือคะแนนคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปทีน้อยที่สุด ที่ถือว่ามียัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งมีผลต่อสุขภาพของผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นทางดีหรือไม่ดี การทราบค่า MCID มีความสำคัญ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางสถิติไม่ได้หมายความว่า การเปลี่ยนแปลงนั้นมียัยสำคัญทางคลินิกเสมอไป โดยเฉพาะในการแปลความข้อมูลที่ได้จากแบบสอบถาม ที่ผู้ป่วยตอบเอง จากการศึกษาท่อนหน้าพบว่า MCID ในการศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบอยู่ที่ 0.1 (ร้อยละ 10) ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงยึดค่านี้เป็นค่าคะแนนคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงน้อยที่สุดที่เกิดนัยสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วย⁽⁶⁾

ยาโรคซึมเศร้าหลายตัวมีบทบาทในการวิจัย ผู้ป่วยอัมพาตโดยเชื่อว่าลดอัตราการเกิดโรคซึมเศร้าและทำให้ฟื้นฟูผู้ป่วยทางร่างกายได้ดียิ่งขึ้น รวมถึงสมรรถภาพ การเคลื่อนไหว และป้องกันการเกิดโรคซึมเศร้าในมนุษย์ ในบรรดาหลายตัวจากการศึกษาต่าง ๆ fluoxetine เป็นยาที่ได้รับการศึกษามากที่สุดและได้แสดงศักยภาพ ในการฟื้นฟูระบบประสาทในผู้ป่วยอัมพาตและในสัตว์ทดลอง โดยอาจผ่านกลไกหลายทาง เช่น ผ่านการกระตุ้นสารสื่อประสาท ที่เหนี่ยวนำให้เกิดการฟื้นฟูการเคลื่อนไหวและการลดการอักเสบ ของสมองหลังเกิดภาวะโรคหลอดเลือดสมองตีบ⁽²⁾ ในการ ศึกษาของ Chollet et.al⁽⁷⁾ ได้นำยา fluoxetine มาใช้กับ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา fluoxetine ร่วมกับการทำกายภาพบำบัดมีการฟื้นฟูทาง การเคลื่อนไหวและแรงดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ โดยอาจมีผลในทางที่ดีต่อขบวนการปรับเปลี่ยนพันตัว

ของระบบสมองหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ ซึ่งนำมาสู่การทำงานของกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหวที่ดีขึ้น โดยไม่ได้ มีผลดีต่ออารมณ์ของผู้ป่วยเพียงอย่างเดียวตามที่อาจคาดไว้ นอกจากนี้ ยังพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคซึมเศร้าในผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมองตีบกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine นั้นต่ำกว่า กลุ่มที่ไม่ได้รับยา จึงอาจเป็นไปได้ว่าการให้ยา fluoxetine ในช่วงแรกหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบอาจมีผลในการป้องกันการเกิดโรคซึมเศร้า fluoxetine ยังเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และมีราคาถูกจึงสะดวกต่อการนำมาใช้กับผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ

จากการค้นคว้าและทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ยังไม่พบการวิจัยที่ศึกษาผลของการให้ยา fluoxetine ใน ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเพื่อศึกษาผลต่อคุณภาพชีวิต หลังออกจากโรงพยาบาลในประชากรชาวไทย การวิจัยนี้จึงมี จุดมุ่งหมายในการศึกษาผลของยา fluoxetine ที่มีต่อคุณภาพ ชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับการรักษาจาก โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อทราบผลของยา fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิต ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเมื่อเทียบกับ ยาหลอก โดยวัดสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับคุณภาพชีวิต เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก โดยใช้แบบประเมินคุณภาพ ชีวิต EQ-5D-5L โดยถือว่าการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ทางคลินิกหากคะแนนเทียบกับตอนตั้งต้นเพิ่มขึ้น ≥ 0.1

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาผลการบำบัดฟื้นฟูฟื้นฟูในผู้ป่วยโรคหลอดเลือด สมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยา fluoxetine กับผู้ที่ไม่ได้ รับยา ทราบลักษณะการดำเนินโรคของผู้ป่วยอัมพาตหลังจาก ออกจากโรงพยาบาล รวมถึงผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและ อัตราการเกิดโรคซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองตีบ

ระเบียบวิธีวิจัย

ขอบเขตการวิจัย

ศึกษาผลของยา fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเมื่อเทียบกับ ยาหลอก โดยประเมินจากความเปลี่ยนแปลงของคะแนน

คุณภาพชีวิตที่วัดโดยใช้แบบสอบถาม EQ-5D-5L และศึกษาผลการบำบัดฟื้นฟูในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยา fluoxetine กับผู้ที่ไม่ได้รับยา โดยใช้ modified Rankin score (mRS) รวมถึงทราบลักษณะการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหลังจากออกจากโรงพยาบาล และอัตราการเกิดโรคซึมเศร้าหลังอัมพาตโดยประเมินด้วยแบบประเมินโรคซึมเศร้า 9 คำถาม (9Q)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

เพื่อศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหลังออกจากโรงพยาบาล รวมไปถึงผลของยา fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เพื่อพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของการใช้ยา fluoxetine ร่วมกับการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ท่ายู่ในปัจจุบัน

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบ prospective randomized, double blind, controlled trial

ประชากรกลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์การคัดเลือก

ผู้ป่วยที่เป็นอัมพาตชนิดเส้นเลือดสมองตีบ วินิจฉัยโดยการแสดง และ การทำ brain computer tomography ที่มารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

เกณฑ์รับเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- ได้รับการวินิจฉัยเป็นอัมพาตชนิดเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

- อายุตั้งแต่ 18 ปี
- ได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยโดยสมัครใจ

เกณฑ์ไม่รับเข้าศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคซึมเศร้าหรือโรคทางจิตเวชอยู่เดิม โดยกำหนดว่ามีคะแนนแบบประเมินโรคซึมเศร้า Thai-HADS > 11 แต้ม หรือ 9Q > 7 แต้ม
- มีภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมอง
- ผู้ป่วยที่มีอุปสรรคในการสื่อสารและเข้าใจภาษา
- ผู้ป่วยที่มีผลการประเมิน EQ-5D-5L สูงกว่า 0.9

การกำหนดขนาดตัวอย่างที่จะศึกษา (Sample size)

การจากสำรวจคะแนน EQ-5D-5L ในผู้ป่วยที่กักด้วยภาวะเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันพบว่าผู้ป่วยที่อาจเข้าได้กับเกณฑ์ประมาณร้อยละ 70 โดยมีค่าคะแนน 70.6 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 12.86 จากการทบทวนวรรณกรรมการเพิ่มขึ้นของค่า EQ-5D-5L น้อยสุดที่มีความสำคัญต่อผู้ป่วยคือ 10 ดังนั้นสามารถคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร

$$k = \frac{n_2}{n_1} = 1$$

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/K)(z_1 - \alpha/2 + z_1 - \beta)^2}{\Delta^2}$$

$$n_1 = \frac{(12.86^2 + 12.86^2/1)(1.96 + 0.84)^2}{10^2}$$

$$n_1 = 26$$

$$n_2 = K \cdot n_1 = 26$$

$\Delta = |\mu_2 - \mu_1|$ = absolute difference between two means

σ_1, σ_2 = variance of mean #1 and #2

n_1 = sample size for group #1

n_2 = sample size for group #2

α = probability of type I error = 0.05

β = probability of type II error = 0.2

z = critical Z value for a given α or β

k = ratio of sample size for group #2 to group #1 = 1

ต้องการจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาน้อย 52 ราย โดยจะทำการรับเข้าการศึกษาทั้งสิ้น 60 ราย โดยคิดเผื่อการขาดหายระหว่างการติดตามร้อยละ 10

ขั้นตอนการวิจัย

1. ขั้นตอนเตรียมการ

- ทบทวนวรรณกรรมและโครงร่างงานวิจัย
- เตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล
- จัดทำยาหลอก ร่วมกับเตรียมยา fluoxetine

ใส่ลงในถุงสุญญากาศและติดฉลากหน้าซองยาตามรวมถึงวิธีการกินยา

- แบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้วิธีสุ่มเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine กับกลุ่มที่ได้รับยา สิ่งแทรกแซง (intervention) คือการให้ยา fluoxetine แก่ผู้ป่วยอัมพาต โดยยาที่ใช้เป็นยี่ห้อ Oxetine 20 ผลิตโดย บริษัท The Medicpharma Co., Ltd ซึ่งเป็นยาในบัญชี ยาหลักแห่งชาติ บัญชี ก. สามารถเบิกได้สำหรับทุกสิทธิ การรักษาผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับยา fluoxetine จะถูก กำหนดให้รับประทานยาวันละ 1 เม็ดเป็นเวลา 3 เดือน นับจากวันที่ออกจากโรงพยาบาล กลุ่มควบคุม (control) คือ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยจะช้ยาหลอกที่มีลักษณะภายนอก เหมือนยา fluoxetine เพื่อเป็นการอำพราง

2. ขั้นตอนปฏิบัติงาน

- รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยอัมพาตชนิดเส้นเลือดสมองตีบที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดยใช้แบบสอบถาม หลังได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย

- ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดออกจะถูกแบ่งตัวอย่างเป็นสองกลุ่มโดยใช้การสุ่มด้วยวิธี block of 4 randomization

- จ่ายยาทดลองหรือยาหลอกตามที่ได้รับกลุ่มมาก่อนกลับบ้าน

- นัดผู้ป่วยที่ 1 เดือน และ 3 เดือนหลังเกิดอัมพาต ซึ่งเป็นการนัดตามมาตรฐานปกติอยู่แล้วเพื่อประเมินคุณภาพชีวิต และภาวะซึมเศร้าโดยใช้แบบสอบถาม และความคืบหน้าในการฟื้นฟู โดยระหว่างการดำเนินการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาอัมพาต ได้แก่ ยา กายภาพบำบัด การฝึกพูดฝึกกลืน และการรักษาอื่น ๆ ตามแนวทางการรักษาของโรงพยาบาล ภูมิพลอดุลยเดช ตามปกติ

3. เก็บรวบรวมข้อมูล

ประเมินระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาล

a) Patient baseline characteristics (อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว พฤติกรรมเสี่ยง)

b) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

c) QoL questionnaire : EQ5D5L

d) Modified Rankin Score (mRS)

e) 9Q questionnaire

f) NIHSS

g) Oxfordshire stroke classification

ประเมินที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกอายุรกรรม ณ 1 เดือน และ 3 เดือนหลังเกิดโรค

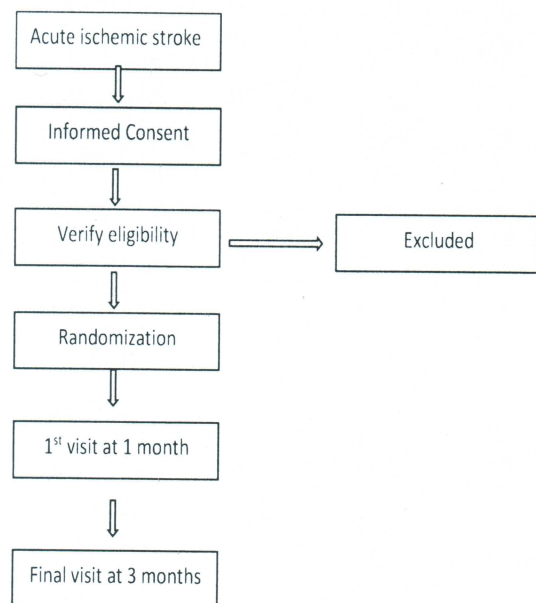
a) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

b) QoL questionnaire : EQ-5D-5L

c) Modified Rankin Score (mRS)

d) 9Q questionnaire

แผนผังการดำเนินงานวิจัย



นิยามของตัวแปรต่าง ๆ ในการศึกษา

นิยามของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับภาวะหลอดเลือดสมองตีบ โดยอาจมีหรือไม่มีผลทางรังสีวิทยาขึ้นก็ได้

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

- ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ชนิดของอัมพาต โรคประจำตัว ความรุนแรงของโรค วิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้จำนวนและร้อยละ

- ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย คะแนนคุณภาพชีวิต และ คะแนนแบบสอบถามโรคซึมเศร้า

- หาความสัมพันธ์ของการใช้ยา fluoxetine กับ คะแนนคุณภาพชีวิต และการวินิจฉัยโรคหลังอัมพาต

- วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้การวิเคราะห์ข้อมูลผ่านระบบคอมพิวเตอร์ Statistical Package for Social Science (SPSS) version 19

งบประมาณในการวิจัย

ได้รับทุนการวิจัยซึ่งเป็นค่าบริหารโครงการจากโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

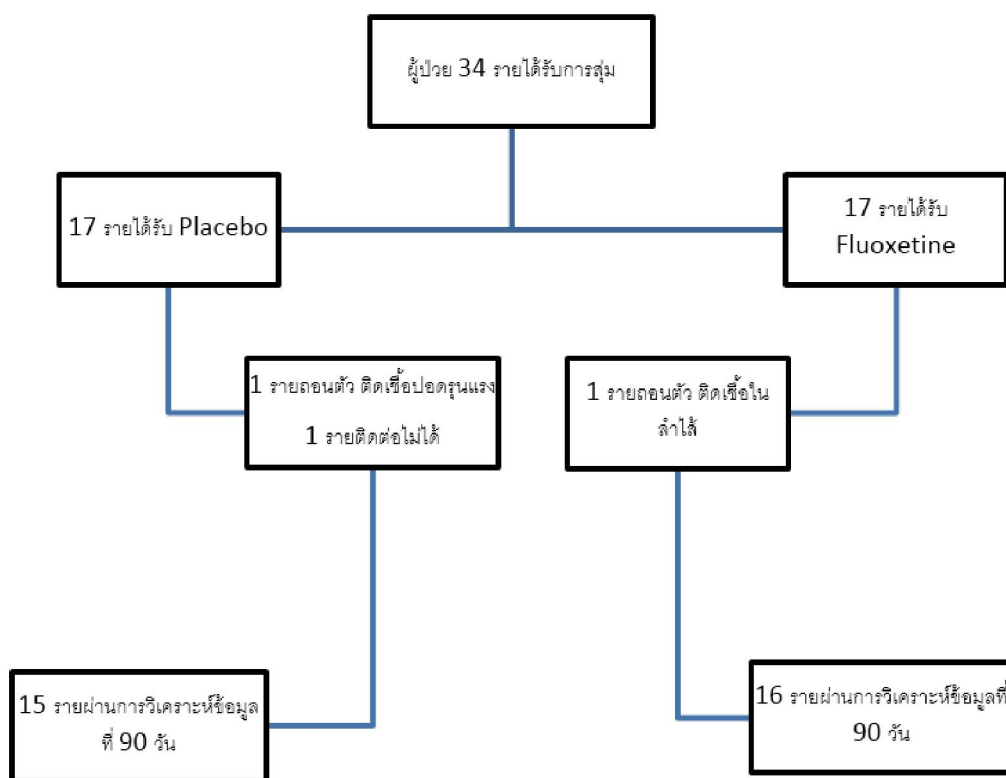
จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ ได้รับอนุญาตให้ทำวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรม (Ethics Committee) โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ในการทำวิจัย

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน

จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบ (double blinded, randomized controlled trial) ของผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดสมองตีบในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ตั้งแต่เดือน เมษายน 2562 ถึง ธันวาคม 2562 ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลขั้นตอนแรกก่อนการวิจัยสิ้นสุดลงหลังมีผู้เข้าร่วมเกินครึ่งของจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่คาดการณ์ไว้ ทั้งนี้มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์งานวิจัยทั้งหมด 34 ราย โดยมี



แผนผังงานวิจัย

ผู้ป่วยขาดการติดตามไป 3 ราย ด้วยสาเหตุทางสุขภาพหรือติดต่อดังกล่าวไม่ได้ (1 รายจากกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine และอีก 2 ราย จากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ผู้ป่วยที่ได้รับยา fluoxetine มีทั้งสิ้น 17 ราย โดยมีผู้ชาย 14 ราย (ร้อยละ 82.4) ค่าเฉลี่ยของอายุคือ 66.41 ปี โดยค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายคือ 26.47 จากกลุ่มนี้ มีผู้ป่วยที่เป็น Stroke FAST track ที่ได้รับยา

rtPA ทั้งหมด 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.2 ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีทั้งสิ้น 17 ราย โดยมีผู้ชาย 14 ราย (ร้อยละ 82.4) ค่าเฉลี่ยของอายุคือ 62.02 ปี โดยค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายคือ 24.76 จากกลุ่มนี้ มีผู้ป่วยที่เป็น Stroke FAST track ที่ได้รับยา rtPA ทั้งหมด 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.8

ผู้ป่วยส่วนมากในทั้งสองกลุ่มเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบชนิด lacunar infarction (LACS) โดยในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine นั้น มีสัดส่วนมากกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย (ร้อยละ 88.2 เทียบกับ ร้อยละ 76.5) ส่วนในกลุ่มควบคุมนั้น มีผู้เป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิด posterior circulation อยู่ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.6 ซึ่งมากกว่าสัดส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine

จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มการศึกษาทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย การดื่มแอลกอฮอล์ และการสูบบุหรี่ ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งสองกลุ่มมีผู้ป่วย

ที่มีโรคประจำตัวได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเส้นเลือดสูง โรคหัวใจ และ โรคหลอดเลือดสมองตีบในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน

คะแนน EQ-5D-5L, EQ-VAS, Hospital Anxiety and Depression Scale ฉบับภาษาไทย และ modified Rankin score (mRS) ของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีเพียงคะแนนแบบสอบถาม 9Q ของกลุ่มควบคุมที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Fluoxetine (median 4, IQR 2.5-6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.015$) แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้สูงไปกว่าค่าที่ถือว่าผิดปกติสำหรับการคัดกรองโรคซึมเศร้า

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

	Placebo (n=17)	Fluoxetine (n=17)	p-value
Age, mean±SD.	62.06±10.37	66.41±12.16	0.270
Men, no (%)	14 (82.4)	14 (82.4)	1.0
Body-mass index (kg/m²)	24.76±4.54	26.47±4.50	0.279
Vascular risk factors			
* Diabetes, no. (%)	5 (29.4)	10 (58.8)	0.084
* Hypertension, no. (%)	10 (58.8)	13 (76.5)	0.271
* Dyslipidemia, no. (%)	9 (52.9)	10 (58.8)	0.730
* Previous cardiac disease, no. (%)	2 (11.8)	1 (5.9)	0.545
* Atrial fibrillation, no. (%)	3 (17.6)	1 (5.9)	0.287
* Previous stroke, no. (%)	4 (23.5)	2 (11.8)	0.368
* Smoker, no. (%)	7 (41.2)	8 (47.1)	0.730
* Alcohol drinking, no. (%)	8 (47.1)	10 (58.8)	0.492
Stroke characteristics			
* Total anterior circulation syndrome (TACS)	0	0	-
* Partial anterior circulation syndrome (PACS)	1 (5.9)	1 (5.9)	1.0
* Posterior circulation syndrome (POCS)	3 (17.6)	1 (5.9)	1.0
* Lacunar syndrome (LACS)	13 (76.5)	15 (88.2)	0.368
EQ-5D-5L, median (IQR)	0.795 (0.538-0.828)	0.714 (0.524-0.824)	0.863
EQ-VAS, mean (SD)	61.67 (18.97)	63.44 (15.71)	0.845
9Q questionnaire, median (IQR)	4 (2.5-6)	2 (0-4.5)	0.015*
Modified Rankin score, median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-3)	0.654
Intravenous thrombolysis	10 (58.8)	7 (41.2)	0.303

ผลของยา Fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

จากการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบในทั้งสองกลุ่มไปเป็นเวลา 90 วัน และทำการประเมินแบบสอบถาม EQ-5D-5L เปรียบเทียบกับ

ครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine มีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (75 % เทียบกับ 46.7 %) แต่ผลที่พบนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.106$)

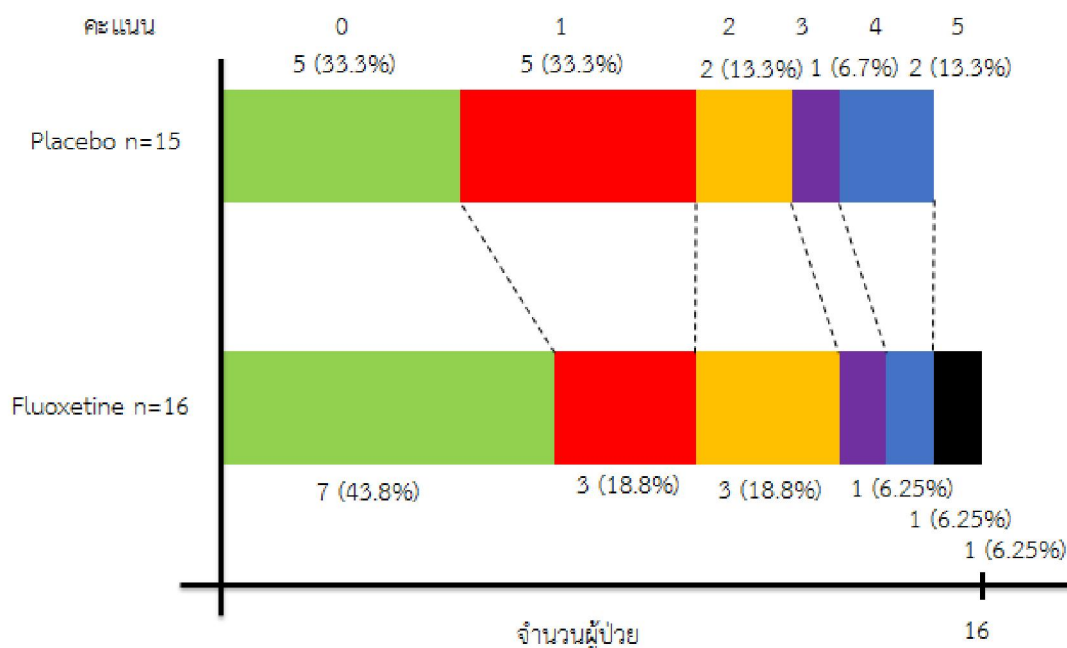
ตารางที่ 2 คะแนน EQ-5D-5L และ EQ-VAS และความเปลี่ยนแปลง

	Placebo (n=15)	Fluoxetine (n=16)	p-value
Day 90			
EQ-5D-5L, median (IQR)	0.814 (0.610-0.944)	0.863 (0.719-0.960)	0.487
EQ-VAS	74.33 (15.80)	77.50 (14.83)	0.569
Change from day 0 to day 90			
EQ-5D-5L, % change	7 (46.7)	12 (75)	0.106
EQ-5D-5L, median (IQR)	0.076 (-0.041-0.352)	0.183 (0.044-0.277)	0.406
EQ-VAS, mean (SD)	12.67 (22.90)	14.06 (19.43)	0.856

ผลการรักษาฟื้นฟูโรคเส้นเลือดสมองตีบและอุบัติการณ์การเกิดโรคซึมเศร้า

ในส่วนของการวิเคราะห์วัตถุประสงค์รอง พบว่าเมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่มีคะแนน modified Rankin score (mRS) น้อยกว่า 2 ตั้งแต่ ที่ 90 วัน จากทั้งสองกลุ่ม พบว่าความแตกต่างในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine เทียบกับ

กลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=1.0$) โดยกลุ่มควบคุมนั้น มีผู้ป่วยที่มีคะแนน modified Rankin score ตั้งแต่ 0-2 อยู่ 12 ราย (ร้อยละ 80) และกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine มีผู้ป่วยที่มีคะแนน modified Rankin score ตั้งแต่ 0-2 อยู่ 13 ราย (ร้อยละ 81.3)



รูปที่ 1 แสดงสัดส่วนคะแนน modified Rankin score ของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มการศึกษาที่ 90 วัน

นอกจากนี้ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน modified Rankin score จากช่วงเวลาผู้ป่วยอยู่ใน โรงพยาบาลไปจนถึง การติดตามครั้งสุดท้ายที่ 90 วัน สำหรับทั้งสองกลุ่มการศึกษานั้น ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p=0.677$)

ในการวิเคราะห์อุบัติการณ์ของการเกิดโรคซึมเศร้า ด้วยการทำแบบสอบถามคัดกรองโรคซึมเศร้า 9Q ที่ 90 วัน พบว่ามีสัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีคะแนน 9Q > 7 แต้ม มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine (ร้อยละ 33.5 เทียบกับ ร้อยละ 18.75)

ภาวะแทรกซ้อนจากการวิจัย

ที่ 30 วัน และ 90 วัน ผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มการศึกษา ได้มาติดตามการรักษาตามนัดเพื่อติดตามอาการด้านระบบ ประสาทและตรวจหาผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการรักษา นอกจากนี้ยังตรวจคัดกรองโรคซึมเศร้าเพื่อหาผู้ป่วยที่อาจ มีความจำเป็นต้องรักษาโรคซึมเศร้าร่วมกับจ่ายยาที่ใช้ในงาน วิจัยต่อเนื่อง จากการติดตามครั้งแรกที่ 30 วัน และครั้งสุดท้าย 90 วัน ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดมีผลข้างเคียงผิดปกติจากการได้ รับยาในการวิจัย เช่น ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) อาการชัก เลือดออกในสมอง อาการนอนไม่หลับ อาการ คลื่นไส้อาเจียน หรืออุบัติเหตุที่เกิดจากการใช้ยาแต่อย่างใด

อภิปรายผลการศึกษา

ในงานวิจัยนี้มีความตั้งใจในการคัดผู้ป่วยเข้าร่วม เป็นจำนวน 60 ราย ให้ทันในเวลาที่กำหนดไว้ แต่สามารถ มีผู้เข้าร่วมได้เพียง 34 ราย สาเหตุที่การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมเป็น ไปด้วยความยากลำบากมีปัจจัยทั้งความสมัครใจในการเข้าร่วม และปัจจัยด้านการโดนคัดออก พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมาก ที่มีคะแนนคัดกรองภาวะซึมเศร้าสูงผิดปกติ (Thai Hospital Anxiety and Depression Scale >11 แต้ม หรือ 9Q >7 แต้ม) หรือคะแนนคุณภาพชีวิตที่ต่ำเกินไป (EQ-5D-5L ≥ 0.9) ซึ่งเป็นหนึ่งใน exclusion criteria ของงานวิจัยนี้ นอกจากนี้ ยังมีผู้ป่วยที่การวินิจฉัยสุดท้ายมีโรคหลอดเลือดสมองตีบ จึงได้รับการคัดออกจากการวิจัยในที่สุดในการพัฒนางานวิจัยนี้ โดยหากมีการศึกษาต่อให้ครบตามจำนวนที่วางแผนไว้ อาจได้ ข้อมูลที่สมบูรณ์ขึ้นและอาจพบนัยสำคัญทางสถิติก็เป็นได้

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นเพศชายเป็นส่วนใหญ่ และมีโรคประจำตัวอยู่เดิมร่วมกับมีอัตราการสูบบุหรี่และ

ดื่มสุราค่อนข้างมากดังนั้นเมื่อเทียบประชากรทั่วไปอาจมีปัจจัย เสี่ยงต่อการเกิดโรค หลอดเลือดสมองตีบค่อนข้างมาก ในการ ศึกษาของ Guajardo et al. ในปี 2015⁽⁸⁾ มีการเปรียบเทียบ คุณภาพชีวิต (health related quality of life) ของผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมองตีบระหว่างทั้งสองเพศ พบว่าเพศหญิง มีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่าเพศชาย โดยคณะผู้เขียน ได้ตั้งสมมุติฐานว่าอาจเป็นเพราะเพศหญิงมีแนวโน้มที่จะเป็น ผู้ดูแลผู้ป่วยที่เป็นเพศชาย ในขณะที่หากผู้หญิงเป็นผู้ป่วยเอง อาจไม่มีผู้ดูแลเสมอไป ในการศึกษาปัจจุบัน มีผู้ป่วยที่เข้าร่วม เป็นเพศชายเป็นส่วนใหญ่ร่วมกับมีผู้ดูแลทุกราย ดังนั้นอาจ มีผลต่อคะแนนคุณภาพชีวิตเมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรอื่น ในการศึกษาวิจัยที่ผ่านมา

ชนิดของโรคหลอดเลือดสมองที่พบมากที่สุด ใน ทั้งสองกลุ่มการศึกษาได้แก่ lacunar infarction ซึ่งคาดว่า นอกจากจะเป็นชนิดที่มีความชุกสูงแล้ว⁽⁹⁾ ยังอาจมีแนวโน้มใน การคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัยได้มากกว่าโรคหลอดเลือดสมอง ชนิดอื่น เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงมากจนไม่ สามารถสื่อสารกับผู้ดำเนินวิจัยได้ แต่ก็ยังพอมีความผิดปกติ ทางร่างกายที่เพียงพอต่อการผ่านเกณฑ์คัดเลือก

ปัจจุบันมีงานวิจัยหลายเรื่องที่น่ายกรักษาโรคซึมเศร้า มาใช้ร่วมกับการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเพื่อ ศึกษาผลต่อการฟื้นฟูการใช้งานของร่างกาย⁽¹⁰⁾ และเพื่อลด อุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าภายหลังการเป็นโรคหลอดเลือด สมองตีบ⁽³⁾ แต่ยังไม่มียานวิจัยหลักที่ศึกษาความสัมพันธ์ ของการใช้ยา fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือด สมองตีบ

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่ามีผู้ป่วยโรคหลอดเลือด สมองตีบที่ได้รับยา fluoxetine ควบคู่กับการรักษาตาม มาตรฐานเป็นเวลา 90 วัน มีความเปลี่ยนแปลงของคุณภาพ ชีวิตไปในทางที่ดีเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ผลดังกล่าวนี้ วัดโดยการประเมินแบบสอบถามด้านคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L จาก EuroQoL Research Foundation ซึ่งเป็นแบบสอบถาม ที่ให้ผู้ป่วยประเมินสุขภาพของตนเองใน 5 มิติ ร่วมกับให้ คะแนนสุขภาพประจำวัน ถึงแม้ผลที่พบนี้จะยังไม่แตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม แต่ก็เป็นจุดเริ่มต้นที่น่าสนใจ ในการจะนำยา fluoxetine มาใช้ร่วมกับการรักษาโรคหลอดเลือด สมองตีบในปัจจุบัน

การศึกษาหลักที่เกี่ยวกับการใช้ยา fluoxetine ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเช่น FLAME study⁽¹⁰⁾ นั้นมุ่งประเด็นไปที่การศึกษาผลดีต่อการฟื้นฟูทางแรงและการใช้ชีวิต โดยประเมินการเปลี่ยนแปลงของ Fugl-Meyer motor scale (FMMS) และ modified Rankin score (mRS) และพบว่าตัวชี้วัดทั้งสองอย่างนี้มีการพัฒนาดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา fluoxetine เทียบกับผู้ที่ได้รับ placebo ที่ 90 วัน

ในการศึกษาปัจจุบัน ได้มีการประเมิน modified Rankin score (mRS) เพื่อประเมินความสามารถของผู้ป่วยในการใช้ชีวิตอย่างอิสระภายหลังการออกจากโรงพยาบาล (mRS<2) แต่พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ modified Rankin score ที่ 90 วัน และความเปลี่ยนแปลงของ modified Rankin score ระหว่างช่วงที่รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลกับที่ 90 วัน ของทั้งสองกลุ่มก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลที่พบนี้ไม่สอดคล้องกับผลที่งานวิจัยในการทบทวนวรรณกรรมศึกษาพบ แต่อาจเนื่องด้วยจำนวนกลุ่มประชากรที่น้อยกว่ามาก และความหลากหลายของกลุ่มประชากรที่ไม่เทียบเท่าทั้งในแง่ของชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง ความรุนแรงของผู้ป่วยที่เข้าร่วมและจำนวนศูนย์ที่ทำการวิจัย เป็นต้น

การคัดกรองผู้ป่วยด้วยแบบประเมินโรคซึมเศร้า 9 คำถาม (9Q) เมื่อแรกเข้าร่วมการวิจัยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีคะแนนค่ามัธยฐานของการคัดกรองโรคซึมเศร้า สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.015$) แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้สูงไปกว่าค่าที่ถือว่าผิดปกติสำหรับการคัดกรองโรคซึมเศร้า ดังนั้นจึงคาดว่าความแตกต่างของคะแนน 9Q พื้นฐานนี้ไม่น่ามีผลต่อคะแนนคุณภาพชีวิตที่วัดโดย EQ-5D-5L แต่อย่างใด

การคัดกรองผู้ป่วยด้วยแบบประเมินโรคซึมเศร้า 9 คำถาม (9Q) ที่ 90 วันพบว่ามีส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีคะแนน $9Q > 7$ แต้ม มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าการได้รับยา fluoxetine นั้นมีผลช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าได้ โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าอุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าภายหลังการเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบราว 1 ใน 3 ของผู้ป่วย^(8,11) ซึ่งใกล้เคียงผลที่พบในการศึกษาครั้งนี้ (ร้อยละ 33.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา fluoxetine)

การศึกษาส่วนใหญ่ยังไม่ทราบผลที่แน่ชัดของการให้ยารักษาโรคซึมเศร้ากับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระยะยาว

เนื่องจากรูปแบบการศึกษาของงานวิจัยที่ผ่านมามีไม่เกินช่วงเวลา 3 เดือน^(10,12) นอกจากนี้ยังไม่มีระยะเวลาที่แน่ชัดว่าควรเริ่มยารักษาโรคซึมเศร้าเพื่อป้องกันภาวะซึมเศร้าภายหลังภาวะหลอดเลือดสมองตีบเมื่อใด แต่มีงานวิจัยสนับสนุนว่าการเริ่มยาภายใน 4-6 สัปดาห์หลังการเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบอาจมีผลดีในการป้องกันอุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าได้ และการให้ยารักษาโรคซึมเศร้าเป็นระยะเวลานานขึ้นอาจช่วยลดอาการซึมเศร้าได้ดีกว่าการให้ในระยะสั้น⁽³⁾ ในแง่ของการศึกษาวิจัยอาจเริ่มไม่ช้าไปแต่ก็ไม่เร็วจนเกินไป เนื่องจากหากเริ่มเร็วมากอาจมีผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างนอนโรงพยาบาล เช่น เลือดออกในสมอง หรือ ติดเชื้อ ซึ่งนอกจากจะเป็นผลเสียแก่ผู้ป่วยแล้ว อาจทำให้การติดตามและเก็บข้อมูลการวิจัยเป็นไปอย่างลำบาก ซึ่งในการศึกษาปัจจุบันครั้งนี้ ได้กำหนดให้เริ่มยา fluoxetine เมื่อผู้ป่วยอาการคงที่และได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลแล้ว

ในแง่ของความปลอดภัยของงานวิจัยปัจจุบันเทียบกับงานวิจัยที่ได้ทบทวนมา พบว่าความปลอดภัยดี เนื่องจากไม่พบภาวะแทรกซ้อนอันตรายที่การศึกษาอื่นได้กล่าวถึง เช่น ภาวะโซเดียมต่ำ ภาวะชัก⁽¹⁰⁾ ผู้ป่วยของการศึกษานี้ที่ถอนตัวเพราะสาเหตุทางสุขภาพและสามารถติดต่อได้พบว่ามีต้นเหตุมาจากโรคที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับผลข้างเคียงของยา fluoxetine แต่อย่างใด มีบางการศึกษาตั้งข้อสงสัยว่าการหยุดยารักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรค หลอดเลือดสมองตีบ อาจเพิ่มโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำ⁽³⁾ ดังนั้นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับการรักษารักษาโรคซึมเศร้าควรต้องได้รับการติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

การคัดกรองโรคซึมเศร้าควรทำทุกรายเนื่องด้วยเป็นภาวะที่พบบ่อยและสามารถรักษาได้ไม่ยาก แต่กลับมีผลกระทบในทางที่ต่อการบำบัดรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบอย่างมาก อย่างไรก็ตามผลดีของการให้ยารักษาซึมเศร้านั้นย่อมจะมีประโยชน์สูงสุดเมื่อทำร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานในทั้งการรักษาด้วยยาและการรักษาด้วยการกายภาพบำบัด⁽²⁾ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยได้รับการนอนรักษาตัวในหน่วย Stroke Unit และได้ยารักษาโรคหลอดเลือดสมองตามมาตรฐานร่วมกับกายภาพบำบัด ฝึกพูด และฝึกกลืน ตามความจำเป็นของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาเบื้องต้นและติดตามการรักษา ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชทั้งสิ้น ดังนั้นจึงอาจพออนุมานได้ว่าความแตกต่างในมาตรฐานการ

รักษาระหว่างผู้ป่วยแต่ละรายอาจไม่ต่างกันมาก นอกจากนี้คะแนนคุณภาพชีวิต (health related quality of life) ยังอาจเป็นตัวชี้วัดในการพยากรณ์อุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าอีกด้วย⁽⁸⁾ ดังนั้นการประเมิน health related quality of life อาจเป็นอีกหนึ่งแนวทางในการคัดกรองโรคซึมเศร้าภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบได้อีกทาง

สรุปผลการวิจัย

จากการวิจัยนี้ พบว่าการให้ยา fluoxetine แก่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบทำให้มีแนวโน้มว่าจะเกิดผลดีต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแต่ผลต่อการฟื้นฟูสมรรถภาพทางร่างกายไม่ชัดเจน อุบัติการณ์ของการคัดกรองโรคซึมเศร้าที่ผิดปกติมีความชุกมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ fluoxetine ซึ่งอาจบ่งชี้ว่ายา fluoxetine อาจมีบทบาทในการป้องกันการเกิดโรคซึมเศร้าภายหลังการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบได้

ข้อจำกัดของการศึกษา

- 1) จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยไม่เท่ากับจำนวนที่คาดการณ์ไว้ เนื่องจากมีผู้ป่วยที่โดนคัดออกจำนวนมาก ร่วมกับมีผู้ป่วยปฏิเสธในการเข้าร่วมจำนวนหนึ่ง ดังนั้นผลงานวิจัยที่ยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติอาจเป็นจากอำนาจการทดสอบของงานวิจัยที่ไม่เพียงพอ
- 2) การเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยมีทั้งที่สอบถามจากผู้ป่วยโดยตรงร่วมกับการให้ญาติของผู้ป่วยช่วยสอบถาม ซึ่งอาจมีผลต่อคำตอบที่ประเมินได้
- 3) ผู้ดำเนินวิจัยไม่สามารถมั่นใจได้เต็มที่ว่าผู้ป่วยยินยอมถูกต้องและครบตามจำนวนที่กำหนดทุกราย เนื่องจากอาศัยเพียงการสอบถามปากเปล่าเมื่อผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาล
- 4) ชนิดของโรคหลอดเลือดสมองตีบในผู้ป่วยส่วนมากเป็นชนิด small vessel disease ซึ่งอาจทำให้ผลการวิจัยมีข้อจำกัดสำหรับการนำไปใช้กับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบชนิดอื่น ๆ
- 5) ช่วงเวลาการติดตามอาการของผู้ป่วยหลังออกจากโรงพยาบาลเป็นเวลา 90 วัน นั้นอาจไม่ยาวนานเพียงพอที่จะสามารถทราบถึงผลระยะยาวของการให้ยา fluoxetine

ต่อคุณภาพชีวิตได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยโรคเส้นเลือดสมองตีบเองก็ยังคงอยู่ในช่วงของการฟื้นฟูอย่างต่อเนื่องด้วยเช่นกัน ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่รบกวนการศึกษาผลของยา fluoxetine ต่อผู้ป่วยโดยตรง

6) การศึกษาที่ทำในครั้งนี้เป็นการศึกษาที่ทำในสถานพยาบาลแห่งเดียวและผู้เข้าร่วมเป็นชาวไทยทั้งหมด ดังนั้นอาจมีข้อจำกัดหากจะนำไปปรับใช้ในวงกว้างหรือกับผู้ป่วยเชื้อชาติอื่น ๆ

ข้อเสนอแนะ

- 1) เพื่อที่จะมีผู้เชี่ยวชาญที่เพียงพอ อาจใช้เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาที่หย่อนกว่าที่ใช้ในการศึกษาปัจจุบัน เพื่อให้มีกลุ่มประชากรที่กว้างขึ้น
- 2) ในการศึกษาปัจจุบันไม่ได้กล่าวถึงระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลหรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นก่อนที่ผู้ป่วยจะได้ออกจากโรงพยาบาล หากทางนวิจัยในครั้งต่อไป อาจเก็บข้อมูลเพิ่มเติมในส่วนนี้ร่วมด้วย เพื่อลดปัจจัยที่แปรปรวนผลของงานวิจัย
- 3) หากมีกลุ่มประชากรที่ใหญ่พอและมีความหลากหลายของชนิดของโรคหลอดเลือดสมองที่มากการศึกษาความเชื่อมโยงของตำแหน่งของพยาธิสภาพในสมองกับอุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าก็เป็นหัวข้อที่น่าสนใจที่ควรต่อยอดเพิ่มเติม
- 4) คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับความพร้อมของผู้ดูแลและสังคมรอบข้าง การศึกษาผู้ดูแลและปัจจัยทางสังคมที่ช่วยสนับสนุนการฟื้นฟูของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในหลาย ๆ มิติอาจทำให้มีความสมบูรณ์มากขึ้นของการประเมินคุณภาพชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. Rachpukdee S, Howteerakul N, Suwannapong N, Tang-aroonson S. Quality of Life of Stroke Survivors: A 3-Month Follow-up Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22(7):e70-8.
2. Villa R, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. Pharmacol Ther. 2018;184:131-44.

3. Chen Y, Patel NC, Guo J, Zhan SS. Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):159-66.
4. Yi ZM, Liu F, Zhai SS. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2010;64(9):1310-7.
5. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen D, Sorensen K, Qvitzau S, Bech P. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sertraline in the Prevention of Depression in Stroke Patients. *Psychosomatics*. 2003;44(3):216-21.
6. Chen P, Lin KC, Liing RJ, Wu YC, Chen CL, Chang KC. Validity, responsiveness, and minimal clinically important difference of EQ-5D-5L in stroke patients undergoing rehabilitation. *Qual Life Res*. 2016;25(6):1585-96.
7. Chollet F, Tardy J, Albucher J, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):123-30.
8. Guajardo VD, Terroni L, Sobreiro M, Zerbini M, Tinone G, Scaff M, et al. The Influence of Depressive Symptoms on Quality of Life after Stroke: A Prospective Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(1):201-9.
9. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, Professional Publishing; 2015. p.2559-84.
10. Gaillard R, Mir O. Fluoxetine and motor recovery after ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2011;10(6):499; author reply 500-1.
11. Bergersen H, Frosli KF, Stibrant Sunnerhagen K, Schanke AK. Anxiety, Depression, and Psychological Well-being 2 to 5 years Poststroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(5):364-9.
12. He YT, Tang BS, Cai ZL, Zeng SL, Jiang X, Guo Y. Effects of Fluoxetine on Neural Functional Prognosis after Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Study in China. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(4):761-70.

(Original Article)

**Risk Factors of Overcorrection of Severe Hyponatremia
in Bhumibol Adulyadej Hospital**

Suwit Boonyacharaskul, MD.¹, Wg.Cdr. Nuttapol Pattamin, MD.²

¹Department of Internal Medicine, ²Divisions of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Bhumibol Adulyadej Hospital, Directorate of Medical Service, RTAF, Bangkok, Thailand

Correspondence to : suwitboon098@gmail.com

(Received : 21 May 24, Revised : 11 July 24, Accepted : 06 Aug. 24)

Abstract

Background : Severe hyponatremia is a common electrolyte imbalance which can make patients develop neurological symptoms such as headache, nausea, vomiting, and coma. Treatment of severe hyponatremia need to be cautious because overcorrection may lead to serious neurological complications including osmotic demyelination syndrome (ODS). Nowadays, there are limited data on incidence and risk factors of overcorrection of severe hyponatremia.

Methods : In a retrospective study of 400 patients aged 18 years and older who were hospitalized with serum sodium <120 mEq/L at Bhumibol Adulyadej Hospital from 2018 to 2021, we examined the incidence and risk factors of overcorrection. Overcorrection was defined as a serum sodium increase of ≥ 10 mEq/L at 24 hours and ≥ 18 mEq/L at 48 hours. Data on patient's characteristics were collected and analyzed using descriptive and analytical statistics.

Results : Of all 400 patients with severe hyponatremia, 84 patients (21 %) experienced overcorrection. Multivariate analysis revealed that the risk factors for overcorrection of severe hyponatremia include age younger than 65 years (odd ratio (OR) 1.99, 95 % Confidence Interval (CI) 1.2-3.31, P-value 0.008), initial serum sodium lower than 115 mEq/L (OR 2.10, 95 %CI 1.26-3.48, P-value 0.004) and hypovolemic volume status (OR 2.60, 95 %CI 1.55-4.35, P-value <0.001). ODS following overcorrection was found in 4 patients accounted as 1 % of population.

Conclusion : Among patients hospitalized with severe hyponatremia, overcorrection was occurred in 21 %. The risk factors for overcorrection are age younger than 65 years, initial serum sodium lower than 115 mEq/L and hypovolemic volume status.

Keywords : severe hyponatremia, overcorrection, risk factors for hyponatremia

Royal Thai Air Force Medical Gazette, Vol. 70 No. 1 January - June 2024

(นิพนธ์ต้นฉบับ)

การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการรักษาภาวะโซเดียมต่ำระดับรุนแรงเกินเป้าหมาย ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

นพ.สุวิทย์ บุญญาจรัสกุล พบ.*, น.ท.ณัฐพล ปัทมินทร์ พบ.**

*กองอายุรกรรม รพ.ภูมิพลอดุลยเดช พอ., **หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม รพ.ภูมิพลอดุลยเดช พอ.

บทคัดย่อ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา : ภาวะโซเดียมต่ำรุนแรงเป็นปัญหาเกลือแร่ผิดปกติที่พบได้บ่อยและทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทได้ เช่น ชีမ် ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน การรักษาภาวะโซเดียมต่ำรุนแรงควรทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากการรักษาเกินเป้าหมาย (overcorrection) อาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่รุนแรงได้ เช่นภาวะ osmotic demyelination syndrome (ODS) ปัจจุบันมีข้อมูลจำกัดในเรื่องปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด overcorrection ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการรักษาภาวะโซเดียมต่ำระดับรุนแรงเกินเป้าหมายในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ระเบียบวิธีวิจัย : การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ด้วยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2561 ถึง 31 ธันวาคม 2564 ผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมต่ำรุนแรง ซึ่งระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 120 mEq/ลิตร และเกิดการรักษากลับเกินเป้าหมาย คือ ระดับโซเดียมเพิ่มขึ้นมากกว่า 10 mEq/ลิตร ที่ 24 ชั่วโมง หรือ 18 mEq/ลิตร ที่ 48 ชั่วโมง เกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักส่วนสูง ประวัติดื่มสุราและสูบบุหรี่ วินิจฉัยโรคหลักที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โรคประจำตัว และทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและเชิงวิเคราะห์

ผลการศึกษา : จากประชากร 400 ราย พบว่าเกิดการรักษากลับเกินเป้าหมาย จำนวน 84 ราย ซึ่งคิดเป็น ร้อยละ 21 และจากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) พบว่าอายุที่น้อยกว่า 65 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษากลับเกินเป้าหมาย 1.99 เท่า (p-value = 0.008) ระดับโซเดียมตั้งต้นที่น้อยกว่า 115 mEq/ลิตร เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษากลับเกินเป้าหมาย 2.1 เท่า (p-value = 0.008) ระดับสารน้ำที่ต่ำผิดปกติ เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษากลับเกินเป้าหมาย 2.6 เท่า (p-value < 0.001) นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อน ODS ทั้งหมด 4 ราย คิดเป็น ร้อยละ 1

สรุป : จากผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ที่มีโซเดียมต่ำรุนแรง พบว่าเกิดการรักษากลับเกินเป้าหมาย ร้อยละ 21 โดยมีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ อายุต่ำกว่า 65 ปี ระดับโซเดียมตั้งต้นที่น้อยกว่า 115 mEq/ลิตร และระดับสารน้ำที่ต่ำผิดปกติ

คำสำคัญ : ภาวะโซเดียมต่ำรุนแรง, การรักษาเกินเป้าหมาย, ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะโซเดียมต่ำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะโซเดียมต่ำเป็นปัญหาเกลือแร่ผิดปกติที่พบได้บ่อย ทั้งที่ห้องตรวจโรค ห้องฉุกเฉินและหอผู้ป่วย โดยพบได้มากถึงร้อยละ 14-42 ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล⁽¹⁾ โดยภาวะโซเดียมต่ำอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ อาทิ เช่น อาเจียน ถ่ายเหลว ดื่มน้ำมากผิดปกติ (polydipsia) ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต (adrenal insufficiency) ภาวะหลังฮอร์โมน ADH ผิดปกติ (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: SIADH) หัวใจวาย

น้ำท่วมปอด รวมถึงการรับประทานยาบางชนิด เช่น ยาขับปัสสาวะ เป็นต้น⁽²⁾ ภาวะโซเดียมต่ำระดับรุนแรงอาจทำให้เกิดสมองบวมและอาการรุนแรงได้ เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ชีမ် ชัก^(2,3) นอกจากนี้การรักษาภาวะโซเดียมต่ำระดับรุนแรงต้องทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากการรักษาเกินเป้าหมาย (overcorrection) อาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่รุนแรงหรือ osmotic demyelination syndrome (ODS)⁽⁴⁾

ในปัจจุบัน นอกจาก overcorrection ที่ทำให้เกิด ODS แล้ว เรายังทราบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ ODS อื่น ๆ

ได้แก่ ระดับโซเดียมตั้งต้นต่ำกว่า 105 mEq/ลิตร การดื่มสุราเรื้อรัง ภาวะทุพโภชนาการ โรคตับ และภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ⁽⁵⁾ แต่ยังมีข้อมูลปริมาณน้อยในเรื่องปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด overcorrection

Jason C. George และคณะ ศึกษาปัจจัยเสี่ยงและผลของการรักษาโซเดียมต่ำรุนแรงเกินเป้าหมาย จำนวนประชากร 1,490 คน เมื่อปี พ.ศ. 2561 พบว่าเกิด overcorrection มากถึงร้อยละ 41 โดยปัจจัยเสี่ยงได้แก่ อายุน้อย, เพศหญิง, โรคจิตเภท, ระดับโซเดียมแรกรับต่ำ และ urine sodium ต่ำ⁽¹⁾

ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการรักษาภาวะโซเดียมต่ำระดับรุนแรงเกินเป้าหมายในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการรักษาภาวะโซเดียมต่ำระดับรุนแรงเกินเป้าหมายของผู้ป่วยในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ระหว่างปี พ.ศ. 2561-2564

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาผลของการรักษาภาวะโซเดียมต่ำระดับรุนแรงของผู้ป่วยในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ระหว่างปี พ.ศ. 2561-2564

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ด้วยการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2561 ถึง 31 ธันวาคม 2564

สถานที่ทำการศึกษา

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

ประชากร กลุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การคัดเลือก

ประชากร : ผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมต่ำรุนแรง ซึ่งระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 120 mEq/ลิตร ซึ่งได้รับการรักษาในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ผู้ป่วยที่จะถูกคัดออกจากการวิจัย : ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลติดตามหลังลงทะเบียน

ขนาดตัวอย่าง

จากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาความชุกของการเกิดการรักษาภาวะโซเดียมต่ำรุนแรงเกินเป้าหมาย พบว่าอยู่ที่ประมาณ ร้อยละ 41

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างของงานวิจัยนี้ จะใช้สูตรการคำนวณกลุ่มตัวอย่างดังนี้

$$\text{โดย } n \text{ คือ ขนาดประชากรตัวอย่าง} \quad n = \frac{Z_\alpha^2 P(1-P)}{e^2}$$

Z_α คือ ค่าคะแนนมาตรฐานเมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญเท่ากับ 95 % มีค่าเท่ากับ 1.96

P คือ ค่าสัดส่วนที่เราสนใจจะประเมิน ในที่นี้คือความชุกของการเกิดการรักษาภาวะโซเดียมต่ำรุนแรงเกินเป้าหมาย มีค่าเท่ากับ 41 % ดังนั้น $= 0.41$

e คือ ค่าความคลาดเคลื่อนระหว่างค่าเฉลี่ยของประชากรกับค่าเฉลี่ยจากกลุ่มตัวอย่างที่มากที่สุดที่ยอมให้เกิดขึ้นได้ในการศึกษานี้ กำหนดที่ 5 %

$$\text{แทนค่าสูตร} \quad n = [(1.96)^2 \times 0.41 \times (1-0.41)] / 0.05^2 \\ = 371.71$$

จากการคำนวณ ต้องใช้กลุ่มตัวอย่าง 372 คน

วิธีดำเนินการวิจัย

รายชื่อและเลขทั่วไปของผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 120 mEq/ลิตร ทุกรายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ในช่วงเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม 2561 จนถึง 31 ธันวาคม 2564 โดยทำการค้นหาจากสถิติผู้ป่วยของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ซึ่งได้บันทึกไว้ในระบบคอมพิวเตอร์ โดยการค้นจากระบบผู้ป่วยในทุกรายที่มีการรักษาภาวะโซเดียมต่ำรุนแรงเกินเป้าหมาย ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2561 จนถึง 31 ธันวาคม 2564 จากนั้นเวชระเบียนของผู้ป่วยในรายชื่อทุกรายจะได้รับการทบทวนเพื่อยืนยันเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกจากการวิจัย ผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์จะทำการเก็บข้อมูลตามแบบฟอร์มเก็บข้อมูล จากนั้นจึงรวบรวมข้อมูลเพื่อนำมาวิเคราะห์ตามวัตถุประสงค์ต่อไป

นิยามของตัวแปรต่าง ๆ ในการศึกษา

นิยามศัพท์

- ภาวะโซเดียมต่ำระดับรุนแรง (severe hyponatremia) คือ ระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 120 mEq/ลิตร
- หากมีภาวะน้ำตาลสูงร่วมด้วย ใช้ระดับโซเดียมตามการคำนวณตามสูตรของ Katz คือ

$$\text{Corrected Na} = \text{measured Na} + 1.6 \times (\text{plasma glucose} - 100) / 100$$

- การรักษาเกินเป้าหมาย (overcorrection) คือ การรักษาภาวะโซเดียมต่ำด้วยวิธีใด ๆ ที่ทำให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น ≥ 10 mEq ที่ 24 ชั่วโมงแรก หรือ ≥ 18 mEq ที่ 48 ชั่วโมงแรก หลังการวินิจฉัย⁽⁵⁾

ตัวแปร

- ตัวแปรตาม คือ การเกิด overcorrection ในผู้ป่วย severe hyponatremia
- ตัวแปรอื่นที่นำมาวิเคราะห์ ได้แก่
 - * ลักษณะของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ, เพศ, การสูบบุหรี่, การดื่มสุรา, น้ำหนัก, ส่วนสูง, ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI)
 - * โรคร่วม ได้แก่ โรคเบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, ภาวะไขมันในเลือดสูง, ภาวะอ้วน, โรคหัวใจ, โรคหลอดเลือดสมอง, โรคไต, โรคตับ, โรคจิตเภท, โรคปอด, โรคมะเร็ง
- อื่น ๆ ได้แก่ การใช้ยาขับปัสสาวะก่อนการรักษา ปริมาณสารน้ำในร่างกาย (volume status) การใช้น้ำเกลือ 3 % NaCl ภาวะหลังฮอร์โมน ADH ผิดปกติ

สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนาและเชิงวิเคราะห์ที่ได้ถูกใช้ในการศึกษานี้ ดังนี้ ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ อายุตัดที่ 65 ปี ระดับโซเดียมตั้งต้นตัดที่ 115 mEq/ลิตร ระดับสารน้ำในร่างกาย ภาวะหลังฮอร์โมน ADH ผิดปกติ การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ โรคหลัก โรคร่วม และการใช้ยาขับปัสสาวะ ถูกวิเคราะห์และแสดงผลโดยใช้ จำนวน และร้อยละ

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ BMI ถูกวิเคราะห์และแสดงผลโดยใช้ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ข้อมูลเชิงคุณภาพและปริมาณ จะถูกวิเคราะห์โดย univariate และ multivariate analysis เพื่อใช้ในการคำนวณ Odds ratio (OR) 95 %Confidence interval (95 %CI) และ P-value

ข้อมูลที่ได้ถูกนำมาวิเคราะห์และแปลผลโดยโปรแกรมสำเร็จรูป Statistical Package for Social Science (SPSS) รุ่น 22.0

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้รับอนุญาตให้ทำวิจัยจาก คณะกรรมการจริยธรรม (Ethic Committee) โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

ทุนการวิจัย

ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยซึ่งเป็นค่าบริหารโครงการจากโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

ผลการวิจัย

ข้อมูลประชากรพื้นฐาน

การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลโดยการค้นจากระบบคอมพิวเตอร์ข้อมูลผู้ป่วยในทุกราย ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชตั้งแต่ 1 มกราคม 2561 จนถึง 31 ธันวาคม 2564 ที่มีระดับโซเดียมต่ำรุนแรง คือระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 120 mEq/ลิตร โดยมีผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์ที่ใช้คัดเลือกเข้าศึกษาทั้งสิ้น 400 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ไม่เกิดการรักษาเกินเป้าหมาย จำนวน 316 ราย และ กลุ่มที่ 2 เกิดการรักษาเกินเป้าหมาย จำนวน 84 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 21 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐาน และลักษณะทางคลินิก ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร ลักษณะทางคลินิก ของผู้ป่วยใน 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่รักษาไม่เกินไปหามาย และกลุ่มที่เกิดการรักษาเกินเป้าหมาย

Characteristic	No overcorrection N = 316	Overcorrection N = 84	P-value
Age (Mean, SD)	68.26±15.99	62.19±16.60	0.002
Male sex, n (%)	115 (49.05)	38 (45.24)	0.534
Initial serum Na (Mean, SD)	115.57±4.00	113.11±5.68	<0.001
BMI (Mean, SD)	22.10±4.49	22.37±4.91	0.632
Volume status, n (%)			
- Hypovolemia	120 (37.97)	54 (64.29)	<0.001
- Euvolemia	135 (42.72)	23 (27.38)	0.01
- Hypervolemia	62 (19.30)	7 (8.33)	0.01
Treatment with 3% NaCl, n (%)	96 (30.38)	33 (39.29)	0.121
Smoking, n (%)	56 (17.72)	12 (14.29)	0.456
Alcohol, n (%)	67 (21.20)	22 (26.19)	0.329
Underlying disease, n (%)			
- Diabetes	105 (33.23)	26 (30.95)	0.693
- Hypertension	178 (56.33)	47 (55.95)	0.951
- Dyslipidemia	85 (26.90)	21 (25.00)	0.726
- Obesity	17 (5.38)	8 (9.52)	0.163
- Cardiovascular disease	59 (18.67)	10 (11.90)	0.145
- Stroke	41 (13.02)	7 (8.33)	0.241
- Kidney disease	58 (18.35)	13 (15.48)	0.539
- Cirrhosis	20 (6.33)	4 (4.76)	0.591
- Psychiatric disorder	13 (4.11)	3 (3.57)	1.000
- Lung disease	39 (12.34)	10 (11.90)	0.914
- Malignancy	90 (28.48)	25 (29.76)	0.818
- Alzheimer's disease	17 (5.38)	2 (2.38)	0.387
- SIADH	149 (47.15)	21 (25.00)	<0.001
Pre-existing diuretics, n (%)			
- Hydrochlorothiazide	22 (6.96)	8 (9.52)	0.428
- Furosemide	36 (11.39)	5 (5.95)	0.144
- Spironolactone	9 (2.85)	2 (2.38)	1.000
- Chlorthalidone	2 (0.63)	1 (1.19)	0.508

จากตารางที่ 1 พบว่าตัวแปรที่มีจำนวนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่ม ได้แก่ อายุ (P-value 0.002) ระดับโซเดียมตั้งต้น (P-value <0.001) ระดับสารน้ำที่ต่ำผิดปกติ (P-value <0.001) และภาวะ SIADH (P-value <0.001)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมาย

เนื่องจากมีตัวแปรหลายตัวที่อาจส่งผลต่อการรักษา

เกินเป้าหมาย ได้แก่ อายุที่น้อยกว่า 65 ปี ระดับโซเดียมตั้งต้นที่น้อยกว่า 115 mEq/ลิตร ระดับสารน้ำที่ต่ำผิดปกติ และภาวะหลังฮอร์โมน ADH ผิดปกติ (SIADH) ผู้วิจัยจึงใช้การวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) และการวิเคราะห์ข้อมูลแบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) เพื่อกำจัดตัวกวน (confounder) ที่อาจเกิดขึ้นจากการที่ตัวแปรหลายตัวที่ส่งผลต่อการรักษาเกินเป้าหมายพร้อมกัน ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมายด้วยการวิเคราะห์ univariate และ multivariate analysis

Risk factors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	P-value	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age <65 years	2.16 (1.32-3.51)	0.002	1.99 (1.20-3.31)	0.008
Na $\leq$ 115 mEq/L	2.10 (1.29-3.41)	0.003	2.10 (1.26-3.48)	0.004
Hypovolemia	2.94 (1.78-4.85)	<0.001	2.60 (1.55-4.35)	<0.001
SIADH	0.37 (0.21-0.64)	<0.001	0.74 (0.31-1.76)	0.503

จากตารางที่ 2 การวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) แสดงให้เห็นว่าอายุที่น้อยกว่า 65 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมาย 2.16 เท่า (P-value 0.002) ระดับโซเดียมตั้งต้นที่น้อยกว่า 115 mEq/ลิตร เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมาย 2.1 เท่า (P-value 0.003) ระดับสารน้ำที่ต่ำผิดปกติ เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมาย 2.94 เท่า (P-value <0.001) และภาวะหลังฮอร์โมน ADH ผิดปกติ (SIADH) ลดความเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมายได้ร้อยละ 63 หรือ 2.7 เท่า (P-value <0.001)

อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) พบว่าอายุที่น้อยกว่า 65 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมาย 1.99 เท่า (P-value = 0.008) ระดับโซเดียมตั้งต้นที่น้อยกว่า 115 mEq/ลิตร เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมาย 2.1 เท่า (P-value = 0.004) ระดับสารน้ำที่ต่ำผิดปกติ เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมาย 2.6 เท่า (P-value <0.001)

ส่วนภาวะหลังฮอร์โมน ADH ผิดปกติ (SIADH) เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร แล้วพบว่าไม่มีแนวโน้มที่จะลดความเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมาย แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value >0.05)

ผลของการรักษา

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อน osmotic demyelination syndrome ทั้งหมด 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 1 ของประชากรในการศึกษา โดย 3 ราย เกิดตามหลังการรักษาเกินเป้าหมาย และอีก 1 ราย เกิดในกลุ่มที่ไม่เกิดการรักษาเกินเป้าหมาย

การอภิปรายผล

จากการศึกษาของ George JC และคณะ⁽¹⁾ ในปี 2561 พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการรักษาเกินเป้าหมาย ได้แก่ อายุน้อย เพศหญิง โรคจิตเภท มี Charlson comorbidity index ต่ำ ระดับโซเดียมตั้งต้นต่ำมาก และโซเดียมในปัสสาวะต่ำกว่า 30 mEq/ลิตร นอกจากนี้ยังพบปัจจัยป้องกันในการเกิดการรักษาเกินเป้าหมายได้แก่ มีประวัติโซเดียมต่ำมาก่อน ใช้อายกลุ่ม aldosterone antagonist และการรักษาในโรงพยาบาล

จากการศึกษานี้พบว่า ปัจจัยเสี่ยงการรักษาเกินเป้าหมาย ได้แก่ อายุที่น้อยกว่า 65 ปี ระดับโซเดียมตั้งต้นที่น้อยกว่า 115 mEq/ลิตร ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ และยังพบว่าระดับสารน้ำในร่างกายต่ำผิดปกติเป็น

ปัจจัยเสี่ยงที่พบในการศึกษานี้ โดยที่ไม่มีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้ามาก่อน

ผู้วิจัยสันนิษฐานว่า สาเหตุที่ได้ผลการศึกษาดังกล่าว เนื่องจากในผู้ป่วยอายุน้อย แพทย์ผู้รักษาอาจตัดสินใจรักษาด้วยการให้สารน้ำปริมาณที่มากกว่า และอาจมีการติดตามผลตรวจโซเดียมที่ห่างกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อายุมาก ทำให้มีโอกาสเกิดการรักษาเกินเป้าหมายได้ง่ายกว่า และในผู้ป่วยที่ระดับโซเดียมตั้งต้นต่ำมาก อาจทำให้มีอาการที่รุนแรงกว่า ทำให้การรักษาด้วยรวดเร็วหรือปริมาณมาก ทำให้เสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมายได้มาก

ส่วนภาวะระดับสารน้ำในร่างกายต่ำผิดปกติ อาจพบร่วมกับภาวะช็อค ความดันหรือชีพจรไม่คงที่ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับสารน้ำปริมาณมากในช่วงแรก เพื่อรักษาสัญญาณชีพต่าง ๆ ให้คงที่ และรักษาระดับสารน้ำให้กลับสู่ภาวะปกติ ร่วมกับมีการขับน้ำมาทางปัสสาวะในปริมาณมาก (water diuresis) ทำให้เกิดการรักษาเกินเป้าหมายตามมาได้ง่าย⁽¹⁾

สำหรับภาวะ SIADH พบว่าช่วยลดความเสี่ยงต่อการรักษาเกินเป้าหมายจากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร ผู้วิจัยสันนิษฐานว่า เกิดจากภาวะ SIADH มีการผลของฮอร์โมน ADH มาก ทำให้มีการดูดน้ำกลับที่ท่อไตมาก ทำให้หลังการรักษาด้วยสารน้ำเกลือกับโซเดียมมักสูงขึ้นไม่มาก อีกทั้งการรักษาส่วนใหญ่ คือ การให้ยาเม็ดเกลือแอส มากกว่าการให้สารน้ำเกลือ ซึ่งจะทำให้เกิดการรักษาเกินเป้าหมายได้น้อยกว่า

การศึกษานี้มีจุดแข็งที่มีการเก็บข้อมูลในประชากรถึง 400 ราย โดยมากกว่าการคำนวณจากสูตรประชากรตัวอย่าง นอกจากนี้ยังมีการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลเรื่องระดับสารน้ำในร่างกาย ซึ่งไม่มีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้ามาก่อน อาจใช้เป็นพื้นฐานในการศึกษาต่อยอดในอนาคตต่อไป

ข้อจำกัดทางการศึกษา

1) การศึกษานี้ไม่ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยระดับสารน้ำในร่างกาย (volume status) ที่ชัดเจน โดยใช้การทบทวนการสรุปเวชระเบียนในการวินิจฉัย อาจมีความคลาดเคลื่อนได้

2) การศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ระดับโพแทสเซียมในเลือด ระดับโซเดียมในปัสสาวะ

3) การศึกษานี้ไม่ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ ODS ซึ่งใช้การทบทวนการสรุปเวชระเบียนในการวินิจฉัย ซึ่งอาจมีความคลาดเคลื่อนและอาจพบวินิจฉัยที่ต่ำกว่าความเป็นจริง

ข้อเสนอแนะ

ควรทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective study) เนื่องจากจะสามารถเก็บข้อมูลต่าง ๆ เช่น อาการและอาการแสดง การตรวจร่างกายพบความผิดปกติ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ และผลการรักษาอื่น ๆ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนมากขึ้นในการนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

- George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR. Risk factors and outcomes of rapid correction of severe hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(7):984-92.
- Adrogu HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. JAMA. 2022;328(3):280-91.
- Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18(6):760-71.
- Sterns R, Hix JK. Overcorrection of hyponatremia is a medical emergency. Kidney Int. 2009;76(6):587-9.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. Am J Med. 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
- Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccino JD. Mortality and serum sodium: Do patients die from or with hyponatremia? Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(5):960-5.

คำแนะนำในการเตรียมบทความและการเขียนเอกสารอ้างอิง

กองบรรณาธิการได้กำหนดระเบียบการส่งต้นฉบับไว้ให้ผู้เขียนยึดเป็นแนวทางในการส่งต้นฉบับสำหรับการตีพิมพ์บทความลงวารสารแพทยสารทหารอากาศ เพื่อเป็นแนวทางให้ผู้ส่งบทความใช้เป็นรูปแบบในการเขียนบทความได้ถูกต้องตามรูปแบบของวารสารแพทยสารทหารอากาศ โดยมีระเบียบการดังนี้

การเตรียมต้นฉบับ มีรายละเอียดดังนี้

1. การจัดรูปแบบหน้าของบทความ

บทความต้องจัดส่งในรูปแบบเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ โดยพิมพ์บทความในกระดาษ A4 ขนาด 210 มม. X 297 มม. (8.27 นิ้ว x 11.69 นิ้ว) บทความมีจำนวน 10-15 หน้า รวมเอกสารอ้างอิง (หรือไม่เกิน 15 หน้า) รูปแบบการพิมพ์เป็นแบบ 1 คอลัมน์ ส่วนที่ยกเว้นสำหรับการพิมพ์แบบสองคอลัมน์ คือ ชื่อบทความ ชื่อผู้เขียน สถาบันและอีเมล และสรุปประกอบหรือตารางขนาดที่มีขนาดใหญ่ กำหนดระยะห่างของขอบกระดาษทุกด้านให้มีขนาด 2.54 ซม. จัดระยะระหว่างบรรทัดเป็นหนึ่งเท่า (Single) จัดย่อหน้าแบบชิดขอบ และจัดส่งมาในรูปแบบเอกสารที่จัดทำในโปรแกรม Microsoft Words บันทึกมาในรูปแบบไฟล์นามสกุล “doc” หรือ “docx” (Microsoft Word เวอร์ชัน 2003 หรือเวอร์ชันใหม่กว่า)

2. การจัดพิมพ์บทความ

2.1 เนื้อหาของบทความใช้กระดาษ A4 พิมพ์หน้าเดียว กำหนดระยะห่างจากขอบกระดาษ 1 นิ้ว (2.54 ซม.) เท่ากันทุกด้าน

2.2 ตัวอักษรใช้รูปแบบ TH Sarabun PSK ขนาดและชนิดต่าง ๆ ดังนี้

รายการ	ขนาด	ชนิด
ชื่อเรื่อง (ภาษาไทย)	18 (กึ่งกลาง)	ตัวหนา
ชื่อเรื่อง (ภาษาอังกฤษ)	18 (กึ่งกลาง)	ตัวหนา
ชื่อผู้เขียนและสังกัด (ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)	12 (กึ่งกลาง)	ตัวธรรมดา
ตำแหน่ง หน่วยงานที่สังกัด และอีเมลของผู้เขียน (Footnote)	12 (กึ่งกลาง)	ตัวธรรมดา
หัวข้อของบทคัดย่อ / Abstract	18 (ชิดซ้าย)	ตัวหนา
เนื้อหาบทคัดย่อ / Abstract	16 (ย่อหน้าบรรทัดแรก)	ตัวธรรมดา
คำสำคัญ / Keywords	16 (ชิดซ้าย)	ตัวธรรมดา
หัวข้อเรื่อง (ไม่ลำดับเลข)	18 (ชิดซ้าย)	ตัวหนา
หัวข้อย่อย	16 (ย่อหน้าบรรทัดแรก)	ตัวหนา
เนื้อเรื่อง	16 (ย่อหน้าบรรทัดแรก)	ตัวธรรมดา
เอกสารอ้างอิง	18 (ชิดซ้าย)	ตัวหนา
ชื่อตาราง (ระบุไว้บนตาราง)	16 (ชิดซ้าย)	ตัวหนา
ชื่อรูป ชื่อแผนภูมิ (ระบุชื่อไว้ใต้รูปแผนภูมิ)	16 (กึ่งกลาง)	ตัวหนา

ส่วนประกอบของบทความตามลำดับ ดังนี้

- ชื่อบทความ เรียงลำดับ ภาษาไทย ภาษาอังกฤษ (ไม่ต้องใส่วงเล็บ)
- ข้อมูลผู้เขียนบทความทุกคน ประกอบด้วย ชื่อผู้เขียนและสังกัด (กึ่งกลาง) ข้อมูลติดต่อผู้เขียน (เชิงอรรถ) ทั้งนี้หากมีข้อมูลอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับผู้เขียนหรือบทความให้เขียนไว้ที่เชิงอรรถหน้าแรก

3. ประเภทของบทความ ประกอบด้วย

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)	ได้แก่ บทความผลงานวิจัยที่หาขึ้นใหม่ ประกอบด้วย ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา วัตถุประสงค์ วิธีดำเนินการวิจัย ผลการวิจัย การอภิปรายผล สรุป ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป กิตติกรรมประกาศ เอกสารอ้างอิง คำสำคัญ (Key words) 2-5 คำ
รายงานผู้ป่วย (Case Reports)	เขียนได้ 2 แบบ คือ รายงานอย่างละเอียดหรือสั้น ๆ ประกอบด้วย บทนำ รายงานผู้ป่วย วิจารณ์อาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เสนอข้อคิดเห็น สรุป เอกสารอ้างอิง และบทคัดย่อ
วิจัยสิ่งประดิษฐ์ (Innovations)	กล่าวถึงสิ่งประดิษฐ์ ซึ่งจะเน้นรายละเอียดของส่วนประกอบ และการทดลองใช้สิ่งประดิษฐ์ ข้อดี ข้อเสีย ที่เกิดขึ้น โดยมีการทดลองตามขั้นตอน มีสถิติสนับสนุนวิจารณ์เหมือนกับเขียนนิพนธ์ต้นฉบับ
บทความฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles)	เป็นบทความที่เขียนจากการรวบรวมความรู้เรื่องใดเรื่องหนึ่ง โดยเฉพาะจากวารสารต่าง ๆ ทั้งในและต่างประเทศ นำมาวิเคราะห์ วิจารณ์ เปรียบเทียบเพื่อให้เกิดความกระจ่างในเรื่องนั้นยิ่งขึ้น ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ใหม่ รวบรวม สิ่งตรวจพบใหม่หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่นำมาเขียน วิจารณ์ สรุป และเอกสารอ้างอิง
อภิปรายคลินิกร่วมพยาธิ (Clinico-pathological Conferences)	เป็นการรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจที่มีการวินิจฉัยแน่นอน แสดงผลการตรวจที่น่าสนใจ รังสีภาพที่ช่วยในการวินิจฉัย ผลการตรวจชิ้นเนื้อ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ วิจารณ์ และสรุปการวินิจฉัยโรค

4. ถ้ามีรูปภาพ

แผนภูมิ ตารางประกอบหรืออื่น ๆ ต้องมีหลายเลขกำกับในบทความอ้างอิงแหล่งที่มาของข้อมูลให้ถูกต้อง ชัดเจน และไม่ละเมิดลิขสิทธิ์ของผู้อื่น ใช้รูปภาพสีหรือขาว-ดำ ที่มีความคมชัด และส่งภาพถ่ายต้นฉบับ (ถ้ามี) หรือไฟล์รูปภาพแยกต่างหากแนบมาพร้อมกับบทความด้วย

5. การอ้างอิงเอกสาร

การเขียนอ้างอิงแทรกในเนื้อหาให้ใช้ตัวเลขอารบิก ใส่ในวงเล็บแล้วยก (Superscript) ส่วนการเรียงลำดับเอกสารอ้างอิงให้ใช้ระบบ Vancouver แล้วนำมารวบรวมไว้ตามลำดับในส่วนเอกสารอ้างอิงท้ายบทความ การแจ้งเอกสารอ้างอิง ควรมีลักษณะดังนี้

- * วารสารภาษาอังกฤษ ให้เริ่มต้นด้วยนามสกุลของผู้เขียนคนแรก ตามด้วยอักษรตัวแรกของชื่อต้นและชื่อกลาง ใส่ชื่อผู้เขียนทุกคนด้วยเครื่องหมายจุลภาค ตามด้วยชื่อเรื่องของบทความ อ้างอิงชื่อวารสาร การย่อชื่อวารสาร ให้ใช้ตามแบบ Index Medicus และปีที่อ้างอิงให้ใช้ปีคริสต์ศักราช
- * ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้แต่งทุกคน แต่ถ้ามีตั้งแต่ 7 คนขึ้นไป ให้ใส่ 3 ชื่อแรกแล้วเติม et. al.

- * กรณีเอกสารอ้างอิงเป็นวารสาร ให้จัดลำดับและเครื่องหมายวรรคตอนดังนี้ ผู้แต่ง, ชื่อบทความ, ชื่อวารสาร, ปี; ปีที่ (vol.): หน้า ตัวอย่างเช่น Nicot GS, Merle LJ, Charmes JP, et. al. Transient glomerular proteinuria, enzymuria, and nephrotoxic reaction induced by radiocontrast media. JAMA. 1984;252(17):2432-4.
- * กรณีเอกสารอ้างอิงเป็นหนังสือหรือตำรา ให้จัดลำดับและเครื่องหมายวรรคตอนดังนี้ ชื่อบรรณาธิการ, ผู้แต่ง, ชื่อบท (ถ้ามี), ชื่อหนังสือ, เมืองที่พิมพ์ : สำนักพิมพ์, ปี : หน้า ตัวอย่างเช่น กิตติกร มีทรัพย์. จิตวิทยาการเลี้ยงดูเด็ก. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ : ธุรกิจการพิมพ์, 2544.
- * กรณีเอกสารอ้างอิงเป็นบทความในหนังสือหรือตำรา และผู้เขียนบทความมิได้เป็นบรรณาธิการ ให้จัดลำดับและเครื่องหมายวรรคตอนดังนี้ ผู้เขียน, ชื่อเรื่อง, ใน [ใส่ชื่อบรรณาธิการ แล้ววงเล็บว่า บรรณาธิการ], ชื่อหนังสือ, เมืองที่พิมพ์ : สำนักพิมพ์, ปี : หน้า ตัวอย่างเช่น สมจิต หนูเจริญกุล และ ประคอง อินทรสมบัติ. "การประเมินผลการพยาบาล" ใน เอกสารการสอนชุดวิชาโมติและกระบวนการพยาบาล หน่วยที่ 8-15. หน้า 749-781. มยุรา กาญจนางกูร, บรรณาธิการ, กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมมาธิราช, 2536.
- * กรณีอ้างอิงเอกสารในลักษณะอื่น
 - รายงานประจำปีหรือเอกสารเผยแพร่หน่วยงานหนึ่งซึ่งตีพิมพ์เป็นครั้งคราว ผู้แต่ง, ชื่อบทความ, ชื่อการประชุม ครั้งที่จัด สถานที่จัด, วัน เดือน ปีที่จัดประชุม : หน้า ตัวอย่างเช่น อุษณีย์ รังคะนันท์. Prevention of Diabetes การประชุมวิชาการทางการแพทย์ รพ.ภูมิพลอดุลยเดช พอ., ครั้งที่ 34, โรงแรมโซฟิเทล เซ็นทาราแกรนด์ กรุงเทพฯ. 24 มี.ค.54:329.
 - รายงานการอภิปรายหรือสัมมนาวิชาการซึ่งตีพิมพ์ในวารสาร ตัวอย่างเช่น การอภิปรายหมู่เรื่อง 'Tuberculosis' 85 วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2528;6:79-96.
 - การอ้างอิงเอกสารจากอินเทอร์เน็ต ชื่อผู้ให้บริการ, ชื่อผู้แต่ง, ชื่อเรื่อง, {Online}, ปี เดือน วันที่ค้นข้อมูล <URL> ตัวอย่าง เช่น McKenzie BC. Medicine and the internet {Online}, 1995 Oct 13. <URL>:http://www.oup.co.uk/scimed/medit>.

6. ภาคผนวก

หากมีภาคผนวก ให้ใส่ไว้หลังจากบรรณานุกรม และใส่ชื่อภาคผนวกดังนี้ ภาคผนวก ก : ชื่อภาคผนวก ก.

7. การนำส่งบทความต้นฉบับ

ผู้เขียนบทความต้องเข้าสู่ระบบสมาชิกในระบบวารสารออนไลน์ โดยเข้าไปที่เว็บไซต์ <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/rtafmg/user/profile> เมื่อสมัครเรียบร้อยแล้วจึงส่งบทความต้นฉบับ ที่พิมพ์ตามข้อกำหนดของรูปแบบวารสารเข้าในระบบตามวิธีการที่กำหนด

ผู้เขียนสามารถเข้าดูขั้นตอนการส่งบทความและข้อมูลเพิ่มเติมได้ตามลิงก์นี้

<https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1dv1OZchVQGoRUSDsRCjeWbtWFX-607T3>

8. เกณฑ์การพิจารณาบทความ

ต้นฉบับจะได้รับการอ่านประเมิน โดยผู้ทรงคุณวุฒิจากภายนอกมหาวิทยาลัยในสาขาวิชานั้น ๆ จำนวน 2 ท่าน / 1 บทความ และส่งผลการประเมินคืนผู้เขียนเพื่อให้ปรับปรุง แก้ไข โดยมีหลักการดังนี้

8.1 กองบรรณาธิการและคณะกรรมการกลั่นกรองบทความ จะพิจารณาตรวจสอบบทความในเบื้องต้นภายใน 7 วัน หลังจากได้รับต้นฉบับแล้ว

8.2 บทความที่ได้รับการตอบรับจากกองบรรณาธิการแล้วคณะกรรมการกลั่นกรองบทความจะคัดเลือกผู้ทรงคุณวุฒิจากภายในและภายนอกมหาวิทยาลัยในสาขาวิชานั้น ๆ จากนั้นจะส่งบทความให้ผู้ทรงคุณวุฒิพิจารณา โดยมีกำหนดเวลาภายใน 15 วัน

8.3 ถ้ามีข้อเสนอแนะจากผู้ทรงคุณวุฒิพิจารณาบทความกองบรรณาธิการจะแจ้งให้ผู้เขียนแก้ไขภายใน 7 วัน

8.4 สำหรับบทความที่ไม่ผ่านการพิจารณาจากผู้ทรงคุณวุฒิ กองบรรณาธิการจะแจ้งให้ผู้เขียนทราบ โดยไม่มีการส่งต้นฉบับคืนแก่เจ้าของบทความ

9. ขั้นตอนแจ้งผลและแก้ไขบทความ

กองบรรณาธิการจะแจ้งผลการพิจารณา ส่วนของการแก้ไขให้เจ้าของบทความต้องแก้ไขบทความให้ถูกต้องตามข้อเสนอแนะจากผู้ทรงคุณวุฒิ แล้วนำส่งภายในระยะเวลาที่กำหนด (การแก้ไขอาจมีมากกว่า 1 ครั้ง)

10. ความรับผิดชอบ

เนื้อหาต้นฉบับที่ปรากฏในวารสารเป็นความรับผิดชอบของผู้เขียน รวมความผิดพลาดอันเกิดจากเทคนิคการพิมพ์