

# ก้าวทันเทคโนโลยี พัฒนาต่อยอด การดูแลผู้ป่วยเด็กโรคต่อมไร้ท่อ และเมตาบอลิซึม (growing with tech: advancing pediatric endocrinology for growth disorders, diabetes, and puberty)

ณัฐกานต์ นำศรีสกุลรัตน์

## บทนำ

การใช้เทคโนโลยีทางการแพทย์และปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligence) เข้ามามีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยมากขึ้นอย่างก้าวกระโดดในช่วงห้าปีที่ผ่านมา โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้การคัดกรอง การวิเคราะห์ข้อมูลทางการแพทย์ การวินิจฉัย และการรักษาโรคเป็นไปอย่างถูกต้องเหมาะสม<sup>(1)</sup> ปัจจุบันการดูแลผู้ป่วยยึดหลักการรักษาโดยมีผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง (patient-centered care) หมายถึง การรักษาโดยการคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อผู้ป่วย และเคารพการตัดสินใจของตัวผู้ป่วยและครอบครัว ไม่ใช่การมุ่งเน้นรักษาแต่ตัวโรคเพียงอย่างเดียว<sup>(2)</sup> ดังนั้นในที่สุดแล้วเทคโนโลยีและปัญญาประดิษฐ์อาจจะยังไม่สามารถมาทดแทนการทำหน้าที่แพทย์ได้อย่างครบถ้วนสมบูรณ์ หากแต่แพทย์ผู้รักษามีหน้าที่รู้จักการใช้งานเทคโนโลยีต่าง ๆ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการดูแลผู้ป่วย

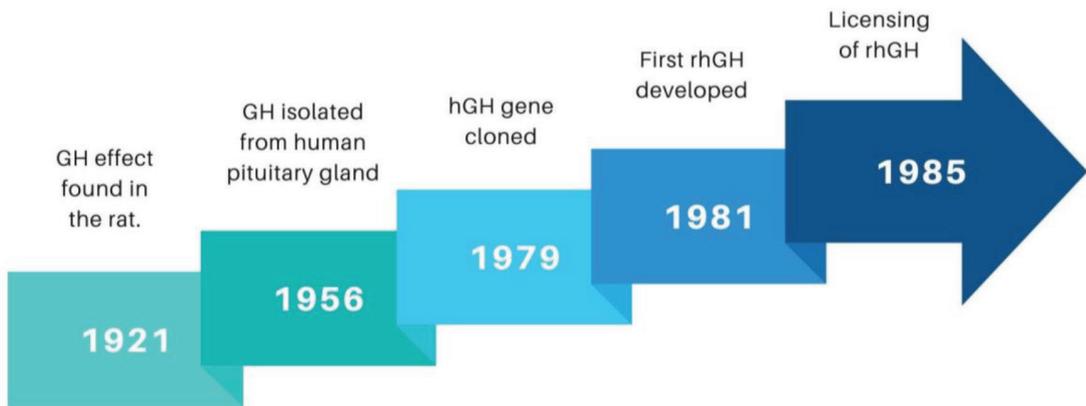
โรคทางต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึมในผู้ป่วยเด็กเป็นอีกหนึ่งสาขาที่มีการนำเทคโนโลยีทางการแพทย์หลายอย่างมาช่วยในกระบวนการตรวจรักษา อาทิ การใช้โปรแกรมวิเคราะห์อายุ



กระดูจากภาพเอกซเรย์ข้อมือซ้าย เพื่อประเมินพัฒนาการของร่างกายที่ตอบสนองต่อฮอร์โมน และคาดการณ์ส่วนสูงในอนาคตของเด็ก การคิดค้นยาฮอร์โมนแบบฉีดชนิดออกฤทธิ์ยาวในการรักษาภาวะเป็นสาวก่อนวัย<sup>(3)</sup> การใช้เครื่องมือพิเศษช่วยในการฉีดยาฮอร์โมนสำหรับเด็กที่ขาดฮอร์โมนการเจริญเติบโตซึ่งสามารถประเมินความเคร่งครัดในการฉีดยา เตือนการฉีดยา และส่งข้อมูลการรักษาเข้าระบบเพื่อให้แพทย์นำไปวิเคราะห์และปรับแผนการรักษาต่อไปได้<sup>(4)</sup> รวมถึงการใช้เครื่องตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดต่อเนื่องร่วมกับเครื่องจ่ายอินซูลิน (continuous glucose monitoring with insulin pump) สำหรับเด็กที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1<sup>(5)</sup> เป็นต้น

### เทคโนโลยีในการดูแลผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาทางด้าน การเจริญเติบโต

เด็กที่ตัวเตี้ยจากการขาดฮอร์โมนการเจริญเติบโต (growth hormone deficiency) จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการฉีดยาฮอร์โมนการเจริญเติบโต (growth hormone) เพื่อช่วยให้ตัวสูงขึ้นและเจริญเติบโตเป็นปกติ ย้อนกลับไปในอดีตเมื่อประมาณ 100 ปีก่อน ช่วงเวลานั้นนับเป็นครั้งแรกที่มีการค้นพบว่า การใส่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าของวัวที่บดละเอียดลงไปในช่วงท้องของหนูทดลองสามารถทำให้หนูเจริญเติบโตผิดปกติได้ หลังจากนั้นมีการพยายามสกัด human growth hormone จากต่อมใต้สมองของศพเพื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วย อย่างไรก็ตามในระยะต่อมาพบรายงานการเกิด Creutzfeldt-Jakob disease ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนดังกล่าวที่สกัดจากต่อมใต้สมองของคน<sup>(6)</sup> จึงมีการคิดค้น recombinant human growth hormone (rhGH) จนพัฒนาสำเร็จ และในปัจจุบันถือว่า rhGH เป็นยามาตรฐานสำหรับรักษา growth hormone deficiency ที่ใช้มานานกว่า 40 ปีแล้ว<sup>(7)</sup> นอกจากนี้ rhGH ยังมีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเด็กที่ตัวเตี้ยจาก small for gestational age (SGA), turner syndrome และโรคไตวายเรื้อรังอีกด้วย ขนาดยา rhGH ที่ต้องใช้รักษามีความแตกต่างกันไปในแต่ละโรค เช่น เริ่มต้นฉีดที่ 0.02 มก./กก./วัน ในเด็กที่มีภาวะ growth hormone deficiency, 0.035 มก./กก./วัน ใน turner syndrome และ SGA และปรับขนาดยาตามการตอบสนอง การเพิ่มของส่วนสูง และระดับ insulin-like growth factor 1 (IGF1) ให้อยู่ในค่าที่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม สิ่งสำคัญคือการใช้ที่เด็กจะต้องฉีดยาเอง (หรือผู้ปกครองฉีดยาให้) เข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง เนื่องจากยาออกฤทธิ์สั้น ซึ่งการรักษาด้วย rhGH ส่วนใหญ่เป็นการรักษาในระยะยาวเป็นเวลาหลายปีตั้งแต่เล็กจนโต จึงนับเป็นความท้าทายอย่างยิ่งที่ผู้ปกครองและเด็กจะต้องมีวินัยและเคร่งครัดในการฉีดยาเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพเต็มที่



รูปที่ 1. Growth hormone historical milestones

ในปัจจุบัน มีการใช้เทคโนโลยีทางการแพทย์เข้ามาช่วยลดปัญหาเหล่านี้มากมาย ตัวอย่างแรกคือ การคิดค้น rhGH ชนิดออกฤทธิ์ยาว (long-acting growth hormone, LAGH) ซึ่งสามารถลดการฉีดยาจากวันละครั้ง เป็นการฉีดสัปดาห์ละครั้ง เนื่องจากมีการพัฒนาปรับเปลี่ยนรูปแบบยาให้ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น เช่น พัฒนายารูปแบบ depot คือ นำอนุภาคของ rhGH มาจับกับ sodium hyaluronate และใส่น้ำมัน medium-chain triglycerides, การเติม polyethylene-glycol ใน rhGH (pegylated rhGH), การเพิ่มประสิทธิภาพในการจับกับอัลบูมิน (increased albumin binding) รวมไปถึงการใช้เทคโนโลยี fusion protein ซึ่งนำ rhGH ไปจับกับ Fc-domain ของ IgG เพื่อเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของยาให้นานขึ้นและทนต่อการย่อยสลายจาก lysosome เป็นต้น<sup>(๘, ๙)</sup> ปัจจุบัน องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้อนุมัติการใช้ยา rhGH แบบฉีดสัปดาห์ละครั้ง ขนาด 0.16 มก./กก./สัปดาห์ สำหรับเด็กอายุ 2 ปีครึ่งขึ้นไป ที่ขาดฮอร์โมนการเจริญเติบโต โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบพบว่าเด็กที่ขาดฮอร์โมนการเจริญเติบโตกลุ่มที่ได้ยา rhGH แบบฉีดวันละครั้งหรือสัปดาห์ละครั้ง มีอัตราการเพิ่มของส่วนสูง (height velocity) ได้ผลดีไม่แตกต่างกัน<sup>(10)</sup> และกำลังมีการศึกษาต่อเนื่องในการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 เกี่ยวกับการใช้ยานี้ในเด็กที่ตัวเตี้ยจาก SGA และ turner syndrome อีกด้วย นอกจากนี้ยังมีการพยายามพัฒนา rhGH แบบฉีดทุก 2 สัปดาห์ หรือฉีดทุกเดือน โดยมุ่งหวังว่าการใช้ยาฉีดที่ห่างขึ้นจะสามารถลดปัญหาการฉีดยาไม่ครบได้ โดยมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันและผลข้างเคียงน้อย

อีกตัวอย่างหนึ่งของการใช้เทคโนโลยีเพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น คือการคิดค้นพัฒนาอุปกรณ์ฉีด rhGH แบบพิเศษ (รูปที่ 2) จากเดิมที่การฉีดยาต้องใช้การผสมยาเองและฉีดด้วยเข็มฉีดยา พัฒนาเป็นการใช้ปากกาใส่หลอดยาสำเร็จรูป จนในปัจจุบันมีการคิดค้นอุปกรณ์พิเศษดังกล่าว ซึ่งผู้ป่วยสามารถตั้งค่ารูปแบบการฉีดยาได้เอง ทั้งความเร็วในการฉีดและความลึกของเข็ม มีรูปแบบการซ่อนเข็มในเครื่องไม่ให้เด็กเห็นเพื่อลดความกลัวและป้องกันไม่ให้

เกิดอุบัติเหตุจากการโดนเข็มตำ มีระบบการแจ้งเตือนการฉีดยา มีหน้าจอแสดงผลปริมาณการฉีดยาในตัวเครื่องมีหน่วยความจำซึ่งสามารถเก็บข้อมูลรายละเอียดการฉีดยาได้นานถึงสามปีย้อนหลัง ทำให้แพทย์และผู้ป่วยสามารถนำข้อมูลมาตรวจสอบและติดตามความเคร่งครัดในการฉีดยาได้ นอกจากนี้ยังมีการทำงานส่งข้อมูลผ่านระบบไร้สายขึ้นเก็บไว้ในฐานข้อมูล แพทย์สามารถเข้าถึงข้อมูลได้ทันที จากการศึกษาพบว่าการใช้อุปกรณ์ฉีดยาพิเศษนี้ช่วยเพิ่มความเคร่งครัดในการฉีดยามากขึ้นส่งผลให้ผลลัพธ์ในด้านเจริญเติบโตดีขึ้น และส่วนสูงเพิ่มมากขึ้น<sup>(4)</sup>



ที่มา: <https://hcp.merckgroup.com/en/endocrinology/saizen/saizen-injection-devices/easypod.html>

**รูปที่ 2.** การพัฒนาอุปกรณ์การฉีด growth hormone จากการใช้ syringe เป็นปากกา และเครื่องฉีดยาแบบพิเศษ

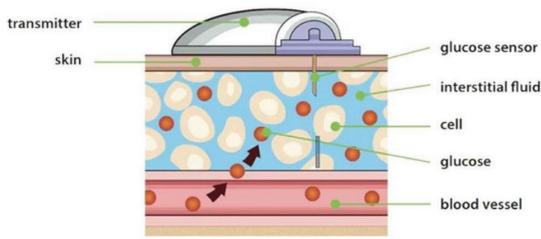
### เทคโนโลยีในการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคเบาหวาน

โรคเบาหวานในเด็กมีหลายชนิด แต่ที่พบบ่อยคือโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งเกิดจากการที่เซลล์ตับอ่อนถูกทำลายจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ ทำให้ไม่สามารถผลิตและหลั่งอินซูลินออกมาเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ นอกจากนี้เซลล์ต่าง ๆ ในร่างกายก็ไม่สามารถนำน้ำตาลเข้าสู่เซลล์ไปใช้ได้เช่นกัน ส่งผลให้ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำบ่อย อ่อนเพลีย และน้ำหนักลด จนเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา หากย้อนกลับไปที่เมื่อ 100 กว่าปีก่อน โรคนี้ยังเป็นโรคที่ไม่มียารักษา หากเด็กคนใดได้รับการวินิจฉัยแล้วจะเสียชีวิตในเวลาต่อมาไม่นาน อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 1921 ได้มีการทดลองสกัดอินซูลินออกจากตับอ่อนสุนัข และมีการพัฒนาเรื่อยมาจนสามารถนำอินซูลินไปใช้ในการรักษาเด็กโรคเบาหวานรายแรกของโลกได้ ในปี ค.ศ. 1922 รวมถึงมีการสังเคราะห์ insulin analog เกิดเป็นยาอินซูลินเพื่อใช้ในมนุษย์ในที่สุด<sup>(11)</sup> เรียกได้ว่าอินซูลินเป็น magical elixir of life ที่สามารถเปลี่ยนเด็กป่วยจากการรอความตาย กลายเป็นโรคที่รักษาได้ด้วยการใช้ยาและใช้ชีวิตเหมือนคนปกติได้

การรักษามาตรฐานสำหรับเด็กที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 คือ การฉีดยาอินซูลินแบบ multiple daily injection (MDI) ประกอบไปด้วย การฉีดยาอินซูลินออกฤทธิ์สั้นสำหรับทุก ๆ มื้อ

อาหารแต่ละมื้อที่กิน (bolus insulin) และอินซูลินออกฤทธิ์ยาววันละครั้งสำหรับการคุมระดับน้ำตาลต่อเนื่องระหว่างวัน (basal insulin) รวมถึงการเจาะระดับน้ำตาลปลายนิ้วก่อนอาหารและก่อนนอน รวมอย่างน้อยวันละ 4 ครั้ง และนับปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่กิน เพื่อใช้ในการคำนวณขนาดยาที่ต้องฉีด<sup>(12)</sup> ปัจจุบันโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ยังไม่มีทางรักษาให้หายขาดได้ เด็กที่เป็นโรคต้องใช้อินซูลินและปฏิบัติตามคำแนะนำข้างต้นไปตลอด เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะการมีน้ำตาลในเลือดสูงหรือต่ำกว่าค่าปกติ ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนฉับพลันที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต ดังนั้นจึงมีการนำเทคโนโลยีหลายอย่างมาช่วยพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น และช่วยให้การรักษาโรคเบาหวานทำได้ง่ายขึ้น เช่น การใช้เครื่องตรวจติดตามระดับน้ำตาลต่อเนื่อง (continuous glucose monitoring, CGM), insulin pump, telemedicine และ smartphone applications เป็นต้น<sup>(13)</sup>

ตัวอย่างแรกของการใช้เทคโนโลยีในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 คือการใช้ CGM ซึ่งเป็นอุปกรณ์ขนาดเล็กติดบริเวณแขน ขา หรือหน้าท้อง โดยเครื่องจะอ่านค่าน้ำตาลจากสารน้ำระหว่างเซลล์ทุก ๆ 5 นาที และส่งค่าผ่านระบบบลูทูธเข้าสู่ฐานข้อมูล ทำให้ผู้ป่วยและแพทย์มองเห็นกราฟระดับน้ำตาลในเลือดได้ทันที และต่อเนื่องตลอดเวลาผ่าน application ในโทรศัพท์มือถือ รวมถึงมีการแจ้งเตือนระดับน้ำตาลที่สูงหรือต่ำผิดปกติตามที่ผู้ใช้งานตั้งค่าไว้ (รูปที่ 3) ซึ่งพบว่าการใช้ CGM ช่วยลดความเจ็บและความไม่สะดวกสบายจากการเจาะเลือดปลายนิ้วได้อย่างมาก รวมถึงช่วยลดความกังวล ลดอัตราการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ และทำให้ผู้ป่วยคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีขึ้น<sup>(14)</sup> ในปัจจุบันมี CGM จากหลายบริษัทได้รับการอนุมัติจาก FDA ให้สามารถใช้ได้ในเด็กอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปีขึ้นไป<sup>(15)</sup> จึงมีการใช้ในผู้ป่วยเด็กเพิ่มขึ้นมาก



ที่มา: <https://www.medtronicdiabetes.com/>



ที่มา: <https://aptivamedical.com/blog/benefits-of-using-a-continuous-glucose-monitor/>

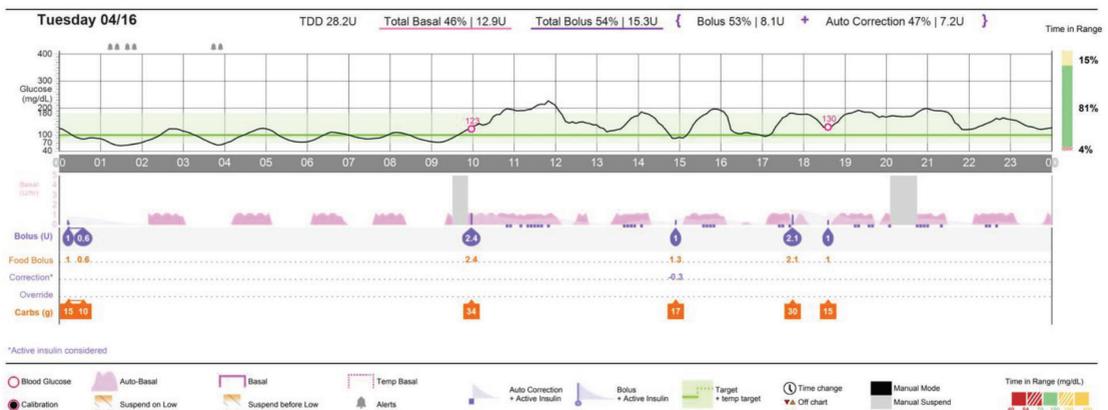
### รูปที่ 3. การใช้งาน continuous glucose monitoring (CGM) และการแสดงผล

นอกจากนี้ยังมีกรใช้ insulin pump ซึ่งเป็นเครื่องมือขนาดเล็กบรรจุหลอดยาอินซูลินชนิดออกฤทธิ์เร็ว (rapid-acting insulin) พร้อมหน้าจอแสดงเมนูต่าง ๆ ที่ใช้ในการตั้งค่า และควบคุมการปล่อยยาอินซูลินเข้าชั้นใต้ผิวหนัง โดยเครื่องจะติดเข้ากับบริเวณหน้าท้องเพื่อปล่อยยาอินซูลินตามที่ผู้ใช้งานกำหนด (รูปที่ 4) คือ ปล่อยอินซูลินต่อเนื่องในระดับต่ำ ๆ ตลอด 24 ชั่วโมงตามอัตราที่ตั้งไว้เพื่อออกฤทธิ์เป็น basal insulin และปล่อยยาอินซูลินก่อนมื้ออาหารโดยคำนวณตามที่ผู้ใช้งานใส่ค่าคาร์โบไฮเดรตและระดับน้ำตาลในเลือดลงไปบนเครื่อง เพื่อเป็น bolus insulin โดยมีเป้าหมายเพื่อรักษาระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในช่วงที่ผู้ใช้งานกำหนด (personalized glucose targets)



#### รูปที่ 4. Insulin pump

ล่าสุดการทำงานของ Insulin pump และ CGM สามารถเชื่อมต่อกันเพื่อรับส่งข้อมูลกันได้ โดย insulin pump จะปรับอัตราการจ่ายอินซูลินอัตโนมัติตามข้อมูลระดับน้ำตาลที่ได้จาก CGM ทุก ๆ 5 นาที โดยจะจ่ายอินซูลินลดลงหรือหยุดจ่ายหากคาดการณ์ล่วงหน้าว่าระดับน้ำตาลในเลือดกำลังจะต่ำ และจ่ายเพิ่มขึ้นหากระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยผู้ใช้งานมีหน้าที่ใส่ค่าคาร์โบไฮเดรตสำหรับมื้ออาหารที่กิน (hybrid closed-loop therapy) (รูปที่ 5)

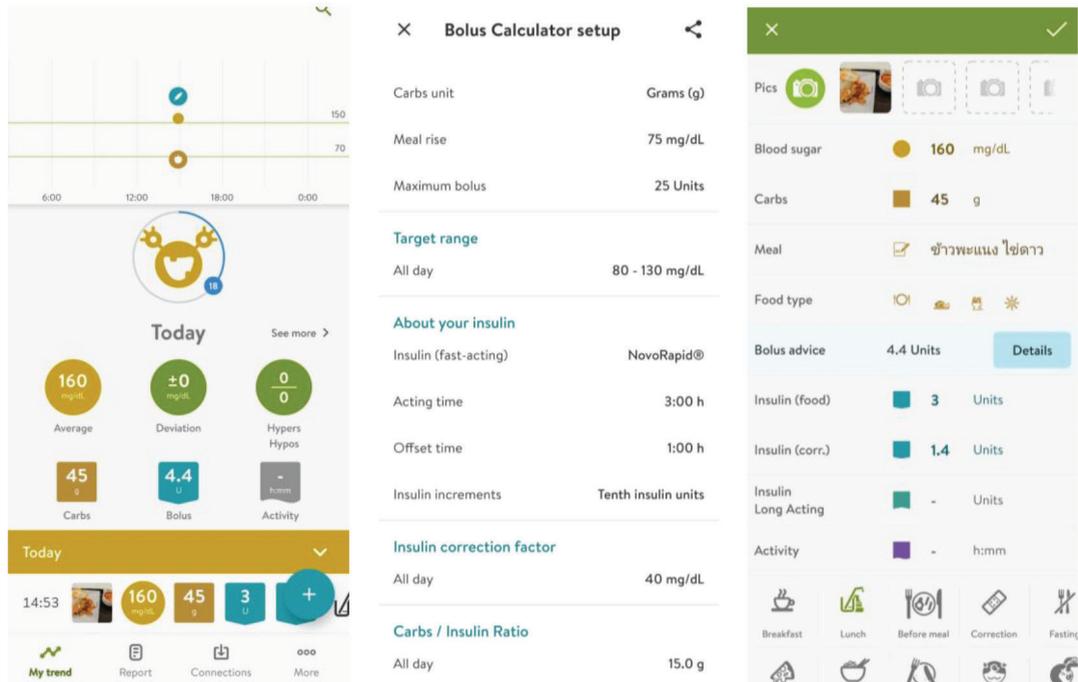


รูปที่ 5. ตัวอย่างการปรับอัตราการให้อินซูลินชนิด basal อัตโนมัติ (คลื่นสีชมพู) ซึ่งมีการหยุดจ่ายยาเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดมีแนวโน้มต่ำ (กราฟเส้นสีดำ)

เครื่องจะนำข้อมูลระดับน้ำตาลในเลือดและปริมาณยาที่ปล่อย รวมถึงผลการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดหลังได้ยาแต่ละครั้งไปเป็นข้อมูลที่ใช้ในการเรียนรู้ (machine learning) เพื่อสร้าง algorithm ในการปรับการจ่ายยาอินซูลินให้กับผู้ป่วยต่อไป จะเห็นได้ว่าการทำงานดังกล่าวมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างมาก โดยเฉพาะเด็กที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมักต้องใช้เวลาปรับขนาดอินซูลินอย่างละเอียดอ่อน มีพฤติกรรมการกินอาหารที่อาจจะไม่เป็นมือชัดเจน และมีกิจกรรมเล่นตลอดทั้งวัน การใช้ hybrid closed-loop therapy สามารถเพิ่มระยะเวลาของการมีระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม (% time in range) ในเด็กได้มากเมื่อเทียบกับเด็กที่ไม่ได้ใช้ระบบดังกล่าว<sup>(16)</sup> และป้องกันการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดได้<sup>(17)</sup> ในอนาคตอันใกล้นี้คงจะมีการใช้ระบบ fully closed-loop control (artificial pancreas) ซึ่งตัว insulin pump และ CGM รับส่งข้อมูลเพื่อปรับระดับการปล่อยยาอินซูลินอย่างอัตโนมัติทั้งหมดโดยผู้ใช้งานไม่จำเป็นต้องใส่ปริมาณคาร์โบไฮเดรตเมื่อจะทานอาหาร และไม่ต้องใส่ค่าระดับน้ำตาลในเลือดเลย<sup>(18)</sup> โดยอาศัยการทำงานที่ซับซ้อนขึ้น และใช้ยาอินซูลินรูปแบบใหม่รวมถึงฮอร์โมนอื่น ๆ เช่น glucagon หรือ pramlintide ร่วมด้วย<sup>(18, 19)</sup>

เทคโนโลยีในปัจจุบันสามารถออกแบบยาอินซูลินให้ฉีดได้ง่ายขึ้น จากเดิมที่ต้องฉีด rapid-acting insulin เช่น lispro, aspart และ glulisine ก่อนกินอาหาร 15 นาที ปัจจุบันมีการคิดค้น ultra-rapid-acting insulin analog (URAA) โดยการเติมสารต่าง ๆ ลงไป เช่น niacinamide เพื่อช่วยให้ยากระจายตัวในชั้นไขมันใต้ผิวหนังได้อย่างรวดเร็วและออกฤทธิ์เร็วมากขึ้น และ l-arginine เพื่อช่วยให้อินซูลินมีความคงตัวมากขึ้น ซึ่งพบว่า URAA สามารถออกฤทธิ์ได้เร็วและคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารได้ดีกว่า rapid-acting insulin<sup>(20)</sup> สามารถนำมาใช้กับ insulin pump ได้ ผู้ป่วยสามารถกดปล่อยยาได้เลยทันทีที่จะกิน ไม่ต้องรอ 15 นาทีก่อนกินอาหาร

นอกจากนี้ยังมีการพัฒนา mobile application หลากหลายรูปแบบที่สามารถช่วยเด็กที่เป็นเบาหวานให้ดูแลตัวเองได้ดีมากขึ้น โดยทำงานเชื่อมต่อกับ CGM มีการบันทึกมื้ออาหารและบันทึกค่าน้ำตาลอัตโนมัติ มีการแจ้งเตือนการตรวจระดับน้ำตาลตามเวลาที่ตั้งไว้ และฟังก์ชันการคำนวณปริมาณยาอินซูลินที่ต้องฉีดสำหรับอาหารและแก่น้ำตาลในเลือดสูง ตามสูตรที่แพทย์ให้ไว้อีกด้วย (รูปที่ 6)

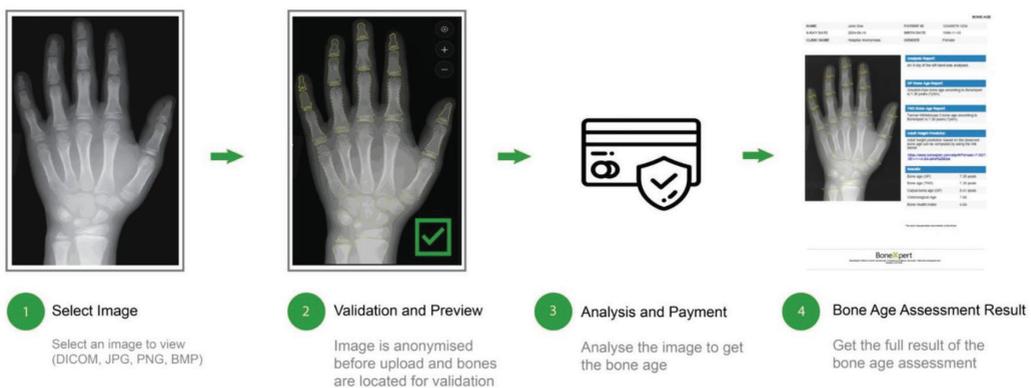


รูปที่ 6. ตัวอย่าง mobile application ซึ่งใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งสามารถบันทึกคาร์โบไฮเดรตที่ทาน ตั้งค่าสัดส่วนการคำนวณยาที่ต้องฉีด และสรุปออกมาให้เห็นตัวเลขที่ชัดเจน

## เทคโนโลยีที่มีบทบาทในการดูแลรักษาการเข้าวัยหนุ่มสาวผิดปกติในเด็ก

ภาวะเป็นหนุ่มหรือเป็นสาวสาวก่อนวัย (precocious puberty) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ แบ่งสาเหตุออกได้เป็น central precocious puberty หมายถึงการเข้าวัยหนุ่มสาวที่เกิดจาก hypothalamic-pituitary-gonadal axis ทำงานเร็ว ซึ่งอาจเป็นเพราะเด็กมีความผิดปกติภายในสมอง หรือไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic) อีกกลุ่มหนึ่ง คือ peripheral precocious puberty หมายถึงการเข้าวัยหนุ่มสาวจากปัจจัยอื่น ๆ เช่น การได้รับยาฮอร์โมนจากภายนอก การมีเนื้องอกที่บริเวณต่อมหมวกไต อัณฑะ หรือรังไข่ซึ่งผลิตฮอร์โมนได้ เป็นต้น<sup>(21)</sup> ปัญหาเหล่านี้มักเป็นปัญหาที่ผู้แม่ผู้ปกครองกังวลและพาเด็กมาตรวจกับกุมารแพทย์ ปัจจุบันมีงานวิจัยมากขึ้นเกี่ยวกับการนำ machine learning มาใช้ในการคัดกรองรวมถึงตรวจหาเด็กที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะดังกล่าว โดยวิเคราะห์และรวบรวมข้อมูลจากประวัติ การตรวจร่างกาย ผลตรวจระดับฮอร์โมน อายุกระดูก และผลตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณเชิงกราน<sup>(22)</sup> เพื่อที่จะนำไปสู่การวินิจฉัยภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยได้อย่างรวดเร็วและป้องกันไม่ให้เกิดผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ตามมา เช่น การมีประจำเดือนเร็ว ตัวเตี้ย และความไม่พร้อมในการเข้าสู่วัยหนุ่มสาว เป็นต้น

ระดับฮอร์โมนเพศที่สูงขึ้นในร่างกายจะทำให้เด็กเกิดการพัฒนาลักษณะทางเพศทุติยภูมิ (secondary sexual characteristic) เช่น การมีหน้าอก สะโพกผาย มีประจำเดือน ในเด็กผู้หญิง และการมีองคชาติใหญ่ขึ้น มีหนวด เสียงแตก ในเด็กผู้ชาย และเด็กเหล่านี้จะมีอายุกระดูกที่ต่ำกว่าอายุจริง การประเมินอายุกระดูก (bone age) จากการอ่านภาพเอกซเรย์กระดูกข้อมือซ้ายจึงมีความสำคัญ เนื่องจากจะช่วยประเมินภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยได้ และช่วยคาดการณ์ส่วนสูงสุดท้าย (predicted adult height) เพื่อนำมาเปรียบเทียบกับศักยภาพทางพันธุกรรม (target height range) ว่ามีความเหมาะสมหรือไม่ วิธีการดั้งเดิมของการประเมินอายุกระดูก คือ การอ่านภาพเอกซเรย์เปรียบเทียบกับภาพจากฐานข้อมูลของ Greulich & Pyle หรือ Tanner & Whitehouse Atlas ซึ่งพบว่ามีความคลาดเคลื่อนได้มาก เนื่องจากการประมาณค่าด้วยสายตาของมนุษย์ ต่อมามีการใช้เทคโนโลยีในการอ่านอายุกระดูก รวมถึงการใช้โปรแกรมที่ช่วยวิเคราะห์และคาดการณ์ส่วนสูงที่ค่อนข้างมีความแม่นยำ โดยการสร้างโปรแกรมมีพื้นฐานจากการใช้ machine learning ให้เรียนรู้ภาพเอกซเรย์กระดูกมือของเด็กสุขภาพแข็งแรงดี 1,678 ภาพ<sup>(23)</sup> จากนั้นเมื่อผู้ใช้งานอัปโหลดภาพเอกซเรย์ของผู้ป่วยเข้าไป โปรแกรมจะตรวจจับขอบเขตของกระดูกแต่ละชิ้น จากนั้นจึงวิเคราะห์ความเข้มและรูปร่างของกระดูกแต่ละจุดเทียบกับฐานข้อมูลเพื่อประเมินอายุกระดูกแยกชิ้น แล้วนำมาแปลผลรวม พบว่าโปรแกรมสามารถใช้อ่านค่าอายุกระดูกได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำ<sup>(24)</sup> อีกทั้งยังนำข้อมูลเพิ่มเติมที่ผู้ใช้งานป้อนค่าลงไป ได้แก่ เพศ อายุจริง และส่วนสูง ไปคาดการณ์ final adult height ของเด็กได้อีกด้วย



ที่มา: <https://bonexpert.com/bonexpert-online-the-solution-clinics-without-a-pacs/>

### รูปที่ 7. ตัวอย่างการใช้งานการตรวจอายุกระดูกจาก web-based application

การรักษาเด็กที่เป็นหนุ่มสาวก่อนวัยมีจุดประสงค์เพื่อลดปัญหาทางด้านความไม่พร้อมในการเข้าวัยหนุ่มสาว และช่วยลดโอกาสการเกิดภาวะตัวเตี้ยจากกระดูกปิดเร็ว การรักษามาตรฐานสำหรับ central precocious puberty ในเด็กชายที่มีข้อบ่งชี้ คือการฉีด gonadotro-

pin-releasing hormone analogs ขนาด 3.75 มก. ทุกเดือน หรือ 11.25 มก. ทุก 3 เดือน โดย ยาจะออกฤทธิ์จับกับ GnRH receptor ทำให้เกิด desensitization และลดการหลั่ง gonadotropin<sup>(21)</sup> ล่าสุดมียาแบบใหม่ซึ่งถูกปรับโครงสร้างและส่วนผสมทำให้ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น สามารถฉีด 22.5 mg ทุก 6 เดือนได้ โดยหวังว่าจะช่วยเพิ่มความสะดวกสบายสำหรับเด็กและครอบครัว และมีประสิทธิภาพสูง<sup>(3)</sup> อย่างไรก็ตามนี่เป็นยาใหม่ที่มีการนำมาใช้ได้ไม่นาน จำเป็นต้องติดตามข้อมูล เพิ่มเติมต่อไป

## บทสรุป

การใช้เทคโนโลยีทางการแพทย์ในการช่วยดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีโรคทางต่อมไร้ท่อและ เมตาบอลิซึมมีข้อดีหลายประการ และตอบโจทย์ในการช่วยแก้ปัญหาที่พบระหว่างการดูแลรักษา อาทิ เพิ่มประสิทธิภาพการวินิจฉัยและรักษาโรค ช่วยคัดกรอง วิเคราะห์ แปลผลตรวจ และสรุป รวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบ ช่วยลดการเกิดข้อผิดพลาดทางการแพทย์ นอกจากนี้ยังช่วย วางแผนการรักษา คำนวณ และปรับขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงช่วยติดตาม อาการและแจ้งเตือนเมื่อเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ อย่างไรก็ตาม แพทย์และผู้ใช้งานควรพึงระวัง ว่าทุกสิ่งย่อมมีสองด้าน การป้อนข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยเข้าในระบบควรต้องมีการรักษาความปลอดภัยป้องกันข้อมูลรั่วไหล ผลลัพธ์ที่ได้จากการใช้เทคโนโลยีช่วยคำนวณและแปลผลต้องผ่านการตรวจสอบและพิจารณาอย่างถี่ถ้วนนำไปใช้กับผู้ป่วยเสมอ สิ่งที่สำคัญที่สุดคือ ควรระวังการ พึ่งพาเทคโนโลยีมากเกินไป จนลืมนึกว่าแพทย์ ผู้ป่วยเด็ก และครอบครัว ต้องมีปฏิสัมพันธ์ สื่อสาร พูดคุย และแลกเปลี่ยนข้อมูลกันอยู่เสมอ เพื่อรักษาความสัมพันธ์อันดีระหว่างแพทย์กับคนไข้ และเพื่อให้การใช้เทคโนโลยีทางการแพทย์เกิดประโยชน์อย่างแท้จริง

## เอกสารอ้างอิง

1. Alowais SA, Alghamdi SS, Alsuhebany N, Alqahtani T, Alshaya AI, Almohareb SN, et al. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. BMC Medical Education 2023;23(1):689.
2. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making--pinnacle of patient-centered care. N Engl J Med 2012;366(9):780-1.
3. Yoo E, Kim S, Jung HL, Shim JY, Shim JW, Kim DS, et al. Impact of 6-month triptorelin formulation on predicted adult height and basal gonadotropin levels in patients with central precocious puberty. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1134977.

4. Deeb A, Al Yaarubi S, Abbas BB, Al Jubeh J, Chaturvedi D, Al Hassani N, et al. Patients' Perception of the Use of the EasyPod™ Growth Hormone Injector Device and Impact on Injection Adherence: A Multi-Center Regional Study. *Frontiers in Pediatrics* 2022;10.
5. Alonso GT, Triolo TM, Akturk HK, Pauley ME, Sobczak M, Forlenza GP, et al. Increased Technology Use Associated With Lower A1C in a Large Pediatric Clinical Population. *Diabetes Care* 2023;46(6):1218-22.
6. Tidblad A. The history, physiology and treatment safety of growth hormone. *Acta Paediatr* 2022;111(2):215-24.
7. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;86(6):361-97.
8. Mameli C, Orso M, Calcaterra V, Wasniewska MG, Aversa T, Granato S, et al. Efficacy, safety, quality of life, adherence and cost-effectiveness of long-acting growth hormone replacement therapy compared to daily growth hormone in children with growth hormone deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2023;193:106805.
9. Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-Acting Growth Hormone Preparations - Current Status and Future Considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6):e2121-33.
10. Mori J, Ohata Y, Fujisawa Y, Sato Y, Röhrich S, Rasmussen MH, et al. Effective growth hormone replacement with once-weekly somapacitan in Japanese children with growth hormone deficiency: Results from REAL4, a phase 3 clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;100(4):389-98.
11. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nature Medicine* 2021;27(7):1154-64.
12. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1270-6.

13. Grunberger G, Sherr J, Allende M, Blevins T, Bode B, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice* 2021;27(6):505-37.
14. Lind M, Ólafsdóttir AF, Hirsch IB, Bolinder J, Dahlqvist S, Pivodic A, et al. Sustained Intensive Treatment and Long-term Effects on HbA(1c) Reduction (SILVER Study) by CGM in People With Type 1 Diabetes Treated With MDI. *Diabetes Care* 2021;44(1):141-9.
15. Friedman JG, Cardona Matos Z, Szmullowicz ED, Aleppo G. Use of Continuous Glucose Monitors to Manage Type 1 Diabetes Mellitus: Progress, Challenges, and Recommendations. *Pharmgenomics Pers Med* 2023;16:263-76.
16. Wadwa RP, Reed ZW, Buckingham BA, DeBoer MD, Ekhlaspour L, Forlenza GP, et al. Trial of Hybrid Closed-Loop Control in Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2023;388(11):991-1001.
17. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2017;40(6):764-70.
18. Nwokolo M, Hovorka R. The Artificial Pancreas and Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(7):1614-23.
19. Boughton CK, Hartnell S, Lakshman R, Nwokolo M, Wilinska ME, Ware J, et al. Fully Closed-Loop Glucose Control Compared With Insulin Pump Therapy With Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes and Suboptimal Glycemic Control: A Single-Center, Randomized, Crossover Study. *Diabetes Care* 2023;46(11):1916-22.
20. Giorgino F, Battelino T, Bergenstal RM, Forst T, Green JB, Mathieu C, et al. The Role of Ultra-Rapid-Acting Insulin Analogs in Diabetes: An Expert Consensus. *J Diabetes Sci Technol* 2023:19322968231204584.
21. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr* 2019;91(6):357-72.
22. Chen Y, Huang X, Tian L. Meta-analysis of machine learning models for the diagnosis of central precocious puberty based on clinical, hormonal (laboratory) and imaging data. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1353023.

23. Thodberg HH. Clinical review: An automated method for determination of bone age. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2239-44.
24. Prokop-Piotrkowska M, Marszalek-Dziuba K, Moszczynska E, Szalecki M, Jurkiewicz E. Traditional and New Methods of Bone Age Assessment-An Overview. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021;13(3):251-62.