

Neonatal vitamin K prophylaxis : เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งในเด็ก ข้อสงสัยที่ยังแก้ไขไม่ได้

Rudiger von Kries ศาสตราจารย์ทางกุมารเวชศาสตร์ที่ Institute for Social Paediatrics and Adolescent Medicine, Ludwig-Maximilians Universitat, 81377 Munich, Germany ได้เขียนไว้ในบทบรรณาธิการใน BMJ 17 January 1998 (BMJ 1998;316) ดังนี้

ตั้งแต่ต้นทศวรรษ 1980 พบภาวะใหม่ในเด็กเรียกว่า late vitamin K deficiency bleeding¹ ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกในสมอง อาการนี้เกิดมากในเด็กอายุระหว่าง 2-6 สัปดาห์ เด็กส่วนใหญ่มีนมแม่ และอาจพบมีความผิดปกติที่ตับเป็นแบบ cholestatic disease การวินิจฉัยมักจะทำได้หลังจากเกิดอาการแล้ว ในประเทศทางยุโรปมีอุบัติการณ์เลือดออกในเด็กที่ไม่มีการป้องกันด้วยวิตามินเคประมาณ 40-100 คนต่อเด็กเกิด 1000 คน แม้ว่าผู้ป่วยในแต่ละปีจะพบไม่มากแต่ภาวะนี้เป็นปัญหาสำคัญ เพราะเมื่อมีเลือดออกมากทำให้ถึงตายได้ หรือมีความพิการทางสมองอย่างรุนแรงได้ถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วย และภาวะเลือดออกนี้สามารถป้องกันได้โดยให้วิตามินเค ในเวลานั้นมีการใช้วิตามินเคป้องกัน classic haemorrhagic disease of the newborn ซึ่งเกิดในสัปดาห์แรกของชีวิตอยู่แล้ว

สาเหตุของการขาดวิตามินเคในสัปดาห์แรกของชีวิต (classic hemorrhagic disease of the newborn) เกิดจากเด็กกินนมแม่ได้น้อยและนมแม่มีปริมาณวิตามินเคต่ำ ส่วนสาเหตุภาวะเลือดออกจากการขาดวิตามินเคในระยะหลัง (late vitamin K deficiency bleeding) เกิดจากการดูดซึมวิตามินเคไม่ดีหรือมีความต้องการวิตามินเคมากขึ้น

แม้ว่าการให้วิตามินเคหยอดทางปากหนึ่งครั้งจะเพียงพอสำหรับการป้องกันภาวะการขาดวิตามินเคในสัปดาห์แรกของชีวิต แต่ไม่สามารถป้องกันภาวะเลือดออกในระยะหลังได้^{2,3}

ดังนั้นตั้งแต่ ค.ศ.1991 เด็กแรกเกิดทุกคนจึงได้รับการแนะนำให้ฉีดวิตามินเคเข้ากล้ามเนื้อ เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากการขาดวิตามินเค^{3,4} เพราะในขณะนั้นมีข้อพิสูจน์ว่าการให้วิตามินเคขนาด 1 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเมื่อแรกเกิดสามารถป้องกันภาวะเลือดออกจากการขาดวิตามินเคในระยะหลังได้ (late vitamin K deficiency bleeding) เนื่องจากการให้หยอดวิตามินเคทางปากแม้ว่าขนาดสูงกว่าฉีด แต่มี

ประสิทธิภาพน้อยกว่าอย่างชัดเจนมาก²

ในปี 1990 มีรายงานเรื่องแรกพบว่าการให้วิตามินเคป้องกันเลือดออกสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งในเด็ก⁵ และมีการพบโดยบังเอิญว่าการให้วิตามินเคฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 มก. มีปริมาณมากกว่าระดับ endogenous vitamin K มาก⁶ ซึ่งประเด็นนี้ต้องการการพิสูจน์ว่าวิตามินเคในระดับสูงขนาดนั้นก่อให้เกิดอันตรายอย่างไรหรือไม่

Golding J ได้ทำการวิจัยแบบ case-control study ใน Avon⁷ ซึ่งก็ได้ผลว่าการให้วิตามินเคเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาว หลังจากนั้นก็มีอีกหลายการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้⁹⁻¹¹ แต่ไม่สามารถยืนยันว่าการให้วิตามินเคฉีดป้องกันภาวะเลือดออกจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งจนกระทั่งในปี 1996 Zipursky A¹² ได้เสนอแนะว่าถึงเวลาแล้วที่ควรเลิกวิตกกังวลเกี่ยวกับเรื่องนี้ ในขณะที่งานวิจัย 4 เรื่องที่ลงใน BMJ ฉบับ 1998;316 ยังอยู่ระหว่างการดำเนินการวิจัยอยู่

งานวิจัยดังกล่าว 4 เรื่อง คือ¹³⁻¹⁶

1. Case control study of childhood leukemia and cancer in Scotland : findings for neonatal intramuscular vitamin K โดย Mc Kinney PA, Juszczak E, Findlay E, Smith K. จาก Information and Statistics Division, Common Services Agency for the National Health Service in Scotland

2. Case-control studies of relation between childhood cancer and neonatal vitamin K administration โดย Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, Kroll M. จาก Childhood Cancer Research Group, Oxford. ประเทศอังกฤษ

3. Ecological studies of relation between hospital policies on neonatal vitamin K administration and subsequent occurrence of childhood cancer. โดย Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, Kroll M.

4. Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the north of England : retrospective case-control study โดย Parker L, Cole M, Craft AW, Hey EN จาก Sir James Spence Institute of Child Health, University of Newcastle upon Tyne, Royal Victoria Infirmary, ประเทศอังกฤษ

ในวิจัยเรื่องแรกโดย Mc Kinney PA และคณะมีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบสมมุติฐานว่าการฉีดวิตามินเคเข้ากล้ามเนื้อในเด็กแรกเกิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งอื่นๆ ในเด็ก รูปแบบการศึกษาเป็น population based case-control study โดยข้อมูลสรุปจากบันทึกของโรงพยาบาลเป็นการศึกษาในประเทศสกอตแลนด์ ผู้ป่วยเป็นเด็กอายุ 0-14 ปี ที่มีถิ่นฐานในสกอตแลนด์ ตั้งแต่ปี 1991-1994 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งระบบประสาทส่วนกลาง และ solid tumor อื่นๆ กลุ่มเปรียบเทียบเป็นเด็ก 777 คน ซึ่งจับคู่กับอายุและเพศ ผลการศึกษาไม่พิสูจน์ว่าการฉีดวิตามินเค มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งทั้งหลายและมะเร็งเม็ดเลือดขาว (Odds ratio 1.30;95% confidence interval 0.83-2.03), มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic leukaemia (1.21; 0.74-1.94), มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (1.06;0.46-2.24), มะเร็งระบบประสาทส่วนกลาง (0.74;0.40-1.34), solid tumor อื่นๆ (0.59;0.37-0.96)

เช่นเดียวกับการวิจัยที่ 4 โดย Parker L และคณะ ซึ่งต้องการสืบค้นความสัมพันธ์ระหว่างการฉีดวิตามินเคในเด็กแรกเกิดกับการเกิดมะเร็งในระยะต่อมา เป็นการศึกษาย้อนหลังจากบันทึกของโรงพยาบาลในภาคเหนือของประเทศอังกฤษ

การศึกษานี้มีผู้ป่วย 685 ราย ที่เป็นมะเร็งก่อนอายุ 15 ปี เปรียบเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ 3442 ราย ที่เกิดระหว่างปี 1960-1991 ซึ่งจับคู่กันโดยใช้เวลาและโรงพยาบาลที่เกิดโดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ได้รับการฉีดวิตามินเคเข้ากล้ามเนื้อกับผู้ไม่ได้รับวิตามินเค ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งในเด็กกับการฉีดวิตามินเค (unadjusted odds ratio 0.89;95% confidence interval 0.69 to 1.15) และใน acute lymphoblastic leukemia ทั้งหมด (1.20;0.95 to 1.92) แต่พบว่ามี odds ratio เพิ่มขึ้นใน acute lymphoblastic leukemia ที่เกิดขึ้น 1-6 ปีหลังเกิด (1.79;1.02 to 3.15) เมื่อผู้วิจัยแยกทำเป็น control based study ในโรงพยาบาลที่เด็กทุกคนได้รับการฉีดวิตามินเคเปรียบเทียบกับในที่ที่มีการฉีดวิตามินเคน้อยกว่าหนึ่งในสามของเด็กแรกเกิด ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการฉีดวิตามินเคกับการเกิดมะเร็งในเด็ก ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงสรุปว่าในการวิจัยระยะต้นๆ ที่ว่าการฉีดวิตามินเคมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งในเด็กน่าจะเป็นเพราะไม่ได้มีการจับคู่ระหว่างเวลาและสถานที่เกิดซึ่งอาจมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งในเด็กก็เป็นได้

การศึกษาของ Passmore SJ. และคณะ 2 เรื่อง ยังมีข้อกังวลใจอยู่บ้าง เกี่ยวกับการฉีดวิตามินเคกับการเกิดมะเร็งในเด็ก แม้ว่าจะไม่มีอุบัติการณ์สูงดังเช่นงานวิจัยก่อนๆ เคย

พูดถึง แต่ก็มีข้อที่ยังต้องคำนึงถึง

การศึกษาแรกคือ Case-control studies of relation between childhood cancer and neonatal vitamin K administration. วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการฉีดวิตามินเคกับการเกิดมะเร็งในเด็ก รูปแบบเป็น matched case-control ในโรงพยาบาลที่มีแผนกสูติศาสตร์ใหญ่ๆ ในประเทศอังกฤษ และเวลส์ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเกิดระหว่างปี 1968-85 ได้รับการวินิจฉัยในระหว่างปี 1969-86 ในกลุ่มเปรียบเทียบ มีการจับคู่ระหว่างเพศ เดือน และโรงพยาบาลที่เกิด main exposure measures คือการฉีดวิตามินเค อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด วิธีการคลอด การต้องเข้าอยู่ใน special care unit ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจมีผลต่อการเกิดมะเร็งในเด็ก

ผลการศึกษา หลังจากตัดรายที่ไม่ได้บันทึกข้อมูลไว้ และรายที่ไม่ทราบนโยบายการให้วิตามินเคในโรงพยาบาล มีผู้ป่วยและกลุ่มเปรียบเทียบที่เข้าในการศึกษา 597 คู่ ในจำนวนนี้ได้บันทึกการให้วิตามินเคเพียงร้อยละ 40 และเพื่อตัดปัญหาการลำเอียงจากการเลือกบันทึกข้อมูล ให้ถือว่าในโรงพยาบาลที่มีนโยบายให้วิตามินเคอย่างไร ผู้เกิดได้รับการปฏิบัติเช่นนั้น ผลการศึกษาพบว่าการฉีดวิตามินเคมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งในเด็กเป็นแบบ border-line significance (odds ratio 1.44 P = 0.05) และความสัมพันธ์มากที่สุดกับการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว อย่างไรก็ตามความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งที่เพิ่มขึ้นอาจจะเป็นผลจากการเกิดผิดปกติของเด็กเองก็ได้

อีกการศึกษาหนึ่งของ Passmore และคณะ คือ Ecological studies of relation between hospital policies on neonatal vitamin K administration and subsequent occurrence of childhood cancer. วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องระหว่างการฉีดวิตามินเคกับการเกิดมะเร็งในเด็ก โดยรูปแบบการศึกษาเป็น Ecological study เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในเด็กในโรงพยาบาลที่มีมาตรการการให้วิตามินเคที่แตกต่างกัน

การวิจัยนี้ใช้คำว่า ecological study แทน cohort study เนื่องจากในแต่ละกลุ่มนั้นผู้วิจัยไม่ทราบรายละเอียดของเด็กทุกรายว่าได้รับหรือไม่ได้รับวิตามินเค แต่คาดเดาเด็กที่เกิดในที่นั้นๆ ส่วนมากจะได้วิตามินเคตามนโยบายที่โรงพยาบาลนั้นๆ กำหนด การศึกษานี้ศึกษาในโรงพยาบาลที่มีแผนกสูติศาสตร์ใหญ่ๆ ในอังกฤษ สกอตแลนด์และเวลส์ เด็กที่ศึกษาเกิดในโรงพยาบาลที่เลือกในช่วงเวลา 1966 และ 1991

การวัดผล คือจำนวนเด็กที่เป็นมะเร็งก่อนอายุ 15 ปี จาก National Registry of Childhood Tumours โดยเปรียบเทียบอัตราส่วนของการเกิดมะเร็ง (observed) กับที่คาดว่าจะเกิด (expected) ในแต่ละโรงพยาบาลที่ใช้มาตรการการให้วิตามิน

แตกต่างกัน ดังนี้ คือบางโรงพยาบาลให้วิตามินเคฉีดเข้ากล้ามเนื้อในเด็กแรกเกิดทุกราย (non-selective) บางโรงพยาบาลให้วิตามินเคฉีดเฉพาะในเด็กแรกเกิดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการขาดวิตามินเค (selective)

ผลจากการศึกษาใน 94 โรงพยาบาลที่มีนโยบายการให้วิตามินเคแตกต่างกัน บางแห่งมีอัตราเสี่ยงมากขึ้น แต่เมื่อศึกษาโดยรวมแล้ว ไม่มีความสำคัญทางสถิติ และไม่มีหลักฐานใดสนับสนุนว่าการให้วิตามินเคชนิดฉีดมีอัตราการเกิดมะเร็งเพิ่มเป็นสองเท่าดังที่มีการศึกษาก่อนหน้านี้

ดังนั้นโดยสรุปแล้ว แม้ว่าการศึกษาทั้ง 4 เรื่อง จะเสร็จสิ้นลงคงไม่ทำให้กุมารแพทย์วางใจได้เต็มที่ในการให้วิตามินเคชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อในเด็กทุกราย ข้อดีของการศึกษาที่ผ่านมาเกิดเนื่องจากการศึกษาย้อนหลัง ทำให้การควบคุมปัจจัยต่างๆ ทำได้ยาก คงต้องการการศึกษาไปข้างหน้าที่ควบคุมปัจจัยต่างๆ ได้แน่นอนมากขึ้นแต่จากผลการศึกษา ผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะว่าการให้วิตามินเคชนิดฉีด ควรให้ในเด็กแรกเกิดที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการขาดวิตามินเค ในเด็กที่คลอดปกติอื่นๆ น่าจะให้เป็นชนิดหยอดเข้าปากและรวมถึงการศึกษาเรื่องขนาดของวิตามินเคที่ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อว่าให้ 1 มก. มากไปหรือไม่ มีขนาดที่เหมาะสมกว่านี้ ที่ยังได้ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกจากการขาดวิตามินเคหรือไม่

แพทย์หญิงอรุณี เจตศรีสุภาพ
สรุปจาก BMJ, 1998:316
ในหัวข้อที่เกี่ยวกับการวิจัย 4 เรื่อง
และจากบทบรรณาธิการ

เอกสารอ้างอิง

1. McNinch AW, LúOrme R, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn returns. *Lancet* 1983; i: 1089-90.
2. Von Kries R, Hanawa Y. Neonatal vitamin K prophylaxis. Report of Scientific and Standardization Subcommittee on Perinatal Haemostasis, Thrombosis and Haemostasis 1993; 69: 293-5
3. Von Kries R. Neonatal vitamin K : prophylaxis for all. *BMJ* 1991; 303: 1083-4.
4. McNinch A, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles : a two year prospective study. *BMJ* 1991; 303: 1105-9.
5. Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study.

6. McNinch AW, Upton C, Samuels M, Shearer MJ, McCarthy P. Plasma concentrations after oral or intramuscular vitamin K in neonates. *Arch Dis Child* 1985;60:814-8.
7. Golding J, Birmingham K, Greenwood R, Mott M. Intramuscular vitamin K and childhood cancer. *BMJ* 1992; 305: 341-6.
8. Ekelun H, Finnstrom O, Gunnarskog J, Kallen B, Larson Y. Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer. *BmJ* 1993; 307: 89-91.
9. Klebanoff MA, Read JS, Mills JL, Shiono PH. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. *N Engl J Med* 1993; 329: 905-8.
10. Ansell P, Bull D, Roman E, Childhood Leukaemia and intramuscular vitamin K : findings from a case-control study. *BMJ* 1996; 313: 204-5.
11. Von Kries R, Gobel U, Hachmeister A, Kaletsch U, Michaelis J. Vitamin K and childhood cancer : a population based case-control study in Lower Saxony, Germany. *BMJ* 1996; 313: 199-203.
12. Zipursky A. Vitamin K at birth : haemorrhagic disease of the newborn can be eradicated without risk of leukaemia or cancer. *BMJ* 1996; 313: 179-80.
13. McKinney PA, Juszcak E, Findlay E, Smith K. Case-control study of childhood leukaemia and cancer in Scotland : findings for neonatal intramuscular vitamin K. *BMJ* 1998; 316: 173-7.
14. Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, Kroll M. Ecological studies of relation between hospital policies on neonatal vitamin K administration and subsequent occurrence of childhood cancer. *BMJ* 1998; 316: 184-9.
15. Parker L, Cole M, Craft AW, Hey EN. Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the north of England. *BMJ* 1998; 316: 189-93.
16. Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, Kroll M. Case-control studies of relation between childhood cancer and neonatal vitamin K administration:retrospective case-control study. *BMJ* 1998; 178-84.
17. Hansen KN, Ebbesen F. Neonatal vitamin K prophylaxis in Denmark: three years' experience with oral administration during the first three months of life compared with one oral administration at birth. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1137-9.
18. Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency : efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 126-30.

ข่าวจากคณะกรรมการพิจารณาการใช้ วิตามินเคในทารก การให้วิตามิน เค ป้องกันโรคเลือดออกง่ายในทารก

เนื่องจากบริษัทได้งดการผลิตยา Vitamin K, Konakion Pediatric Drop ซึ่งเป็นยาที่ใช้ให้แก่ทารกทั่วประเทศไทย ป้องกันโรคเลือดออกง่ายในทารกมาตั้งแต่ พ.ศ. 2527 เพราะบริษัทได้ผลิตยาในรูปแบบใหม่ วิตามิน K1 mixed micelles แทน ซึ่งไม่คงทนในขวดสำหรับหยอดทางปาก นายกสมาคม โฉมิตวิทยา แห่งประเทศไทยจึงได้ตั้ง “คณะกรรมการพิจารณาการใช้วิตามิน เค ป้องกันโรคเลือดออกง่ายในทารก” เพื่อแนะนำแนวทางการใช้ยาอื่นแทน Konakion Pediatric Drop คณะกรรมการพิจารณาการใช้วิตามิน เค ป้องกันโรคเลือดออกง่ายในทารก สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2540 มีมติดังนี้

1. ให้ฉีด Vitamin K1 ชนิดธรรมดา (K1 Konakion) หรือ ชนิด K1 Mixed Micelles (K1 MM) แก่ทารกแรกเกิดทุกคนทั้ง ทารกเกิดปกติและ high risk babies โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 มิลลิกรัมในวันแรกเกิด

สำหรับโรงพยาบาลที่ยังมียาวิตามิน เค ชนิดหยดให้กิน ทางปากเหลืออยู่ ขอให้ใช้ต่อไปเช่นเดิมสำหรับเด็กปกติ โดยให้กิน 2 มิลลิกรัมในวันแรกเกิด

2. ยาวิตามิน K1 ผลิตโดยบริษัทต่าง ๆ ที่องค์การอาหาร และยาของประเทศไทยรับรองแล้วน่าจะใช้ได้ทุกบริษัท สำหรับยา K1 MM ได้ทำการศึกษาวิจัยและตีพิมพ์ว่าได้ผลดี มากเช่นกัน

3. เนื่องจากบริษัทยาได้ผลิตยาวิตามิน K1 บรรจุใน หลอดขนาดต่างกันคือ 1,2,10 มิลลิกรัม แพทย์แต่ละสถาบัน อาจพิจารณาให้ขนาดต่างกัน ตามจำนวนทารกที่เกิดใน แต่ละวันตามความเหมาะสม อาทิเช่น โรงพยาบาลที่มีทารก แรกเกิดมากในแต่ละวัน อาจจะใช้ขนาด 10 มิลลิกรัมแบ่ง ฉีดทารกหลายคน โดยแยกเข็มและหลอดฉีดยาแต่ละคน เพื่อประหยัด ค่ายา แต่จำเป็นต้องรีบใช้ให้หมดหลอดโดย เร็วในเวลา 1 ชั่วโมง เพราะยาวิตามิน K1 (Konakion) และ K1 MM ไม่ Stable เมื่อถูกอากาศและถูกแสง จึงขอเตือนแพทย์ ผู้ใช้ว่าเมื่อเปิดหลอดยาออกแบ่งใช้ อย่าทิ้งไว้นานหลาย ชั่วโมงยาจะเสื่อมสลายใช้ไม่ได้ผล

ศาสตราจารย์เกียรติคุณภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา
ประธานคณะกรรมการพิจารณาการใช้วิตามิน เค
ป้องกันโรคเลือดออกง่ายในทารก
12 กุมภาพันธ์ 2541

