Original Article นิพนธ์ต้นฉบับ

อุบัติการณ์การเจริญเติบโตล่าช้าและระยะเวลาการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติในเด็กติดเชื้อเอชไอวีหลังได้รับยาต้านไวรัส

สุประวีณ์ เขียวพร้อม พ.บ., สุภารัชต์ กาญจนะวณิชย์ พ.บ.
กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์

ส่งบทความ : 18 มิ.ย. 2563
แก้ไขบทความ : 29 เม.ย. 2564
ตีพิมพ์บทความ : 6 พ.ค. 2564

บทคัดย่อ

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเจริญเติบโตล่าช้า ระยะเวลาและปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติ (catch-up growth) ในเด็กติดเชื้อเอชไอวีหลังได้รับยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลนครพิงค์

วิธีการศึกษา : การศึกษาแบบ retrospective cohort study ในเด็กติดเชื้อเอชไอวีอายุน้อยกว่า 18 ปี ที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่โรงพยาบาลนครพิงค์ ตั้งแต่ ปีพ.ศ. 2545 ติดตามถึงธันวาคม 2561 ได้รับการติดตามหลังการรักษาอย่างน้อย 1 ปี โดยศึกษาข้อมูลเพศ อายุ น้ำหนักส่วนสูง ระดับภูมิคุ้มกัน ความรุนแรงของโรค สูตรยาต้านไวรัส ภาวะโลหิตจาง โรคติดเชื้อฉวยโอกาส ระยะเวลาติดตาม เปรียบเทียบในกลุ่มที่มีการเจริญเติบโตล่าช้า

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยจำนวน 126 ราย เพศหญิง ร้อยละ 56.30 ค่ามัธยฐานของอายุที่เริ่มยาต้านไวรัสคือ 7.58 ปี (พิสัยควอไทล์ 5.75) ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตล่าช้า 68 ราย (ร้อยละ 54.0) ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะการเจริญเติบโตล่าช้าได้แก่ ปัจจัยภูมิคุ้มกันบกพร่องปานกลางและมาก Adj.OR 2.14 (95% CI 1.14-4.02) ผู้ป่วยมีการ catch-up growth ได้ร้อยละ 70.59 อัตราอุบัติการณ์การ catch-up growth (incidence rate) 6.81 ต่อ 1000 เดือน-คน ค่ามัธยฐานเวลาที่สามารถ catch-up growthได้ 3.46 ปี (พิสัยควอไทล์ 5.08) โดยผู้ป่วยเตี้ยรุนแรงมีความเสี่ยงในการ catch-up growth ได้น้อยกว่าผู้ป่วยเตี้ยปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Crude HR 0.46, 95% CI 0.25-0.83)

สรุป : ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีมีอุบัติการณ์การเจริญเติบโตล่าช้ามาก การรักษาด้วยยาต้านไวรัสแม้ว่าจะทำให้ความสูงกลับมาเทียบเท่าปกติได้ แต่ภาวะเตี้ยรุนแรงทำให้ความสูงกลับมาเทียบเท่าปกติได้น้อย

คำสำคัญ : การเจริญเติบโตล่าช้า การเจริญเติบโตไล่ตามทัน เด็กติดเชื้อเอชไอวี ภาวะเตี้ยรุนแรง

ติดต่อบทความ
พญ.สุภารัชต์ กาญจนวณิชย์ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์
โทรศัพท์ 0-5399-9200 ต่อ 1183, Email: skanjanavanit@gmail.com

Prevalence of growth impairment and time to catch-up growth in HIV-infected children after receiving antiretroviral therapy

Suprawee Khiewprom M.D., Suparat Kanjanavanit M.D.,
Pediatric Department, Nakornping Hospital

Submitted: 18 Jun 2020
Revised: 29 Apr 2021
Published: 6 May 2021

Objective : To study prevalence of growth impairment, time to catch-up growth and factors associated with catch-up growth in HIV-infected children after receiving antiretroviral therapy.

Method : A retrospective cohort study among HIV-infected children, aged < 18 years old after receiveing antiretroviral therapy (ART), had follow up time more than 1 year in Nakornping hospital. Data collection had started from 2002 to 2018. Baseline data included age, sex, body weight, height, immune status, disease severity, ART, anemia, opportunistic infections and follow up time were used to analyze the growth impairment.

Result : Total 126 cases were eligible for the analysis, female 71 cases(56.30%), median age at starting ART 7.8 years old (iqr 5.75). At base line, 68 cases (54.0%) children had growth impairment. Moderate and severe immune suppression was increased risk of growth impairment, Adj.OR 2.14 (95% CI 1.14-4.02). Catch-up growth rate was 70.59%, median time to catch-up growth was 3.46 years (iqr 5.08). Incidence rate of catch-up growth was 6.81 per 1000 months-person. Severe stunting had higher risk of not able to catch-up growth than moderate stunting, Crude HR 0.46, 95% CI 0.25-0.83.

Conclusion : High growth impairment rate was seen in our cohort however their growth was likely to be attained. Severe stunting was a factor that associated with less achievement in normal growth.

Keyword : HIV-infected children, Growth impairment, stunting, underweight, catch-up growth

Contact:
Suparat Kanjanavanit M.D., Pediatric Department, Nakornping Hospital
Telephone: 0-5399-9200 Extension 1183, Email: skanjanavanit@gmail.com

บทนำ

การติดเชื้อเอชไอวีเป็นหนึ่งในการติดเชื้อที่สำคัญของทั้งประชากรเด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทยและทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2558 ประมาณการจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลก 36.7 ล้านคน และเสียชีวิต 1.1 ล้านคน ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีพบว่ามีประชากรเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี เฉลี่ย 1.8 ล้านคน และเสียชีวิตประมาณ 1.1 แสนคน โดยพบว่าการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูกยังคงเป็นสาเหตุสำคัญของการได้รับเชื้อในผู้ป่วยเด็ก[1] ในประเทศไทย ณ สิ้นปี พ.ศ. 2559 คาดการณ์ว่ามีผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีและยังมีชีวิตอยู่ในช่วงอายุระหว่าง 15-49 ปี จำนวน 423,778 คน คิดเป็นความชุกประมาณร้อยละ 1.1 ของประชากรไทยและอายุต่ำกว่า 15 ปีประมาณ 3,222 คน โดยจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กำลังได้รักษาด้วยยาต้านไวรัสทั้งหมด 284,434 คน คิดเป็นร้อยละ 65 ของผู้ติดเชื้อ[2]

การติดเชื้อเอชไอวีทำให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เกิดการเจ็บป่วยบ่อย มีการติดเชื้อฉวยโอกาส มีอาการและอาการแสดงหลากหลาย ปัญหาหนึ่งในเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่พบบ่อยคือการเจริญเติบโตผิดปกติ หรือล่าช้า[3-6] การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีมีแนวโน้มความผิดปกติในการเจริญเติบโต มีความสูงและน้ำหนักตัวต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีและแนวโน้มนี้มีความแตกต่างมากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น[7-9] อย่างไรก็ตามการติดตามหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสพบว่าอัตราการเจริญเติบโตที่ดีขึ้นถือเป็นปัจจัยบ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษา รวมถึงการพยากรณ์ของโรค[1,10-12]

สาเหตุแท้จริงของการเจริญเติบโตล่าช้าในเด็กติดเชื้อเอชไอวียังไม่เป็นที่แน่ชัด จากการศึกษาที่ผ่านมาพบสาเหตุหรือความสัมพันธ์กับหลายปัจจัย ซึ่งนอกจากภาวะการเติบโตช้าเป็นสาเหตุจากทางพันธุกรรมแล้ว ปัจจัยการติดเชื้อเอชไอวีตั้งแต่แรกเกิดมีผลต่อการเจริญเติบโตล่าช้า พบว่าเด็กกลุ่มนี้เจริญเติบโตช้ากว่าเด็กไม่ติดเชื้อ[13] ปัจจัยจากการทำงานของต่อมไร้ท่อผิดปกติ เช่น การทำงานของ growth hormone (GH) และ insulin-like growth factor 1 (IGF-1) ผิดปกติ[14-15] พบความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์ และการทำงานผิดปกติของอินซูลินและกลูคากอน[16-18] ในเด็กติดเชื้อเอชไอวีเองยังมีการเปลี่ยนแปลงทางเมตะโบลิค เช่นพบ high-molecular-weight adiponectin (HMW adiponectin) ต่ำ[19] มีความผิดปกติของการดูดซึมของลำไส้[20] มีการเจ็บป่วยบ่อยหรือป่วยเรื้อรัง มีการติดเชื้อบ่อย รวมถึงการติดเชื้อฉวยโอกาส[3] ซึ่งส่งผลต่อการเจริญเติบโตล่าช้าในเด็กติดเชื้อเอชไอวี ปัจจัยด้านปริมาณไวรัส (viral load, VL) เองมีความสัมพันธ์กับการใช้พลังงานของร่างกาย พบว่าระดับ VL มีความสัมพันธ์ตรงข้ามกับปริมาณพลังงานที่ร่างกายได้รับ (energy intake)[21] และยังพบว่าการใช้พลังงานขณะพักของร่างกาย (resting metabolic rate) สูงกว่าเด็กที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ทั้งหมดมีผลให้เด็กติดเชื้อเอชไอวีมีการเจริญเติบโตล่าช้า[22]

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสลดอัตราป่วย/ตายลงได้อย่างชัดเจน การรักษามีผลทำให้ปริมาณไวรัสในเลือดลดลงเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย ส่งผลให้การติดเชื้อลดลง การติดเชื้อฉวยโอกาสลดลง รวมถึงโรคหรือภาวะเกี่ยวพันกับเอดส์และไม่ใช่ภาวะเอดส์[23-27]

หลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสพบการเปลี่ยนแปลงของการเจริญเติบโตในทิศทางดีขึ้น[12] ค่า height-growth velocity เพิ่มขึ้น โดยพบว่าอายุที่เริ่มยาตั้งแต่อายุยิ่งน้อย จะมีค่า height-growth velocity ยิ่งเพิ่มขึ้นมาก แม้ว่ามีการศึกษานี้พบว่าความสูงเมื่อเป็นผู้ใหญ่เตี้ยกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป โดยพบในกลุ่มเด็กที่มีอาการแสดงของโรคเอดส์ขณะเริ่มยาต้านไวรัส แต่ปัจจัยด้านอายุที่เริ่มยา ชนิดของยาต้านไวรัส ระยะโรค ค่า CD4 และปริมาณไวรัสขณะเริ่มยาไม่มีความสัมพันธ์กับความสูงสุดท้ายของการศึกษา[28]

ในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจนกดปริมาณไวรัสได้นั้น มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการเจริญเติบโต การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักและส่วนสูง[29] มีความสูงเทียบตามอายุดีขึ้น ในการศึกษานี้พบการเจริญเติบโตไล่ตามทันเท่าเกณฑ์ปกติ เช่น มีน้ำหนักตามอายุกลับสู่ค่าปกติ ระยะที่ไล่ตามทันเท่าเกณฑ์ปกติพบในช่วง 1-2 ปีแรกหลังการรักษา ในเด็กที่เริ่มการรักษาที่อายุน้อยกว่า 2 ปี มีการเจริญเติบโตไล่ตามทันเท่าเกณฑ์ปกติมีจำนวนมากกว่าเด็กที่เริ่มยาที่อายุมากกว่า 5 ปี[12, 29-30] ในเด็กที่เริ่มยาต้านไวรัสอายุยิ่งน้อยน้ำหนักยิ่งกลับสู่ปกติได้มาก[31] ในการเริ่มยาต้านไวรัสก่อนอายุ 6 เดือน พบว่าการเจริญเติบโตเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน น้ำหนักตามทันเท่าเกณฑ์ปกติของอายุใน12 เดือนหลังการรักษา แม้ว่าความสูงยังคงต่ำกว่าเด็กปกติ[32]

อย่างไรก็ตามแม้จะมีการศึกษาเรื่องการเจริญเติบโตไล่ตามทันเท่าเกณฑ์ปกติมาแล้วนั้น การศึกษาเรื่องการเจริญเติบโตในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี และความสัมพันธ์ของการเจริญเติบโตในช่วงก่อนและหลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในเด็กไทยยังมีการศึกษาและข้อมูลที่จำกัด การศึกษาครั้งนี้จึงมีจุดประสงค์ เพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์การเจริญเติบโตล่าช้าของเด็กติดเชื้อเอชไอวี และระยะเวลาการเจริญเติบโตไล่ตามทันเท่าเกณฑ์ปกติ (catch-up growth) และปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเจริญเติบโตตามทันเท่าเกณฑ์ปกติ หลังการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาแบบ retrospective cohort study ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่รับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ โดยทีมผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลจากระบบฐานข้อมูลสารสนเทศของโรงพยาบาลนครพิงค์ และจากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี เดือนมกราคม พ.ศ. 2545 จนถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2561

เกณฑ์การรับเข้า คือ ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่อายุไม่เกิน 18 ปี ได้รับการ

วินิจฉัยยืนยันการติดเชื้อเอชไอวี จากผล Anti-HIV หรือ PCR DNA HIV ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี และได้รับการติดตามอย่างน้อยมากกว่า 1 ปี และได้รับการติดเชื้อผ่านทางแม่สู่ลูก

เกณฑ์คัดออกคือ ผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษาที่คลินิกเป็นระยะเวลานานกว่า 1 ปี ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูล น้ำหนัก ส่วนสูง ก่อนหรือวันเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเริ่มต้นจากโรงพยาบาลชุมชนและส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลนครพิงค์ที่ขาดข้อมูล น้ำหนัก ส่วนสูง ก่อน และหลังเริ่มยาช่วง 1 ปีแรก

นิยามศัพท์

1. การเจริญเติบโตผิดปกติ ล่าช้า หรือ growth impairment หมายถึงเด็กที่มีส่วนสูงตามอายุ (height-for-age z-score, HAz) ต่ำกว่า 2 ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (< -2 SD)[33]

2. การเจริญเติบโตไล่ตามทันเท่าเกณฑ์ปกติ หรือ catch-up growth หมายถึง ค่าส่วนสูงเทียบตามอายุ (HAz) เปลี่ยนแปลงจากระดับต่ำกว่า -2 SD เป็นมากกว่าหรือเท่ากับระดับ -2 SD

3. กลุ่มเตี้ย ภาวะเตี้ย หรือ stunting คือ HAz score ต่ำกว่า 2 ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (< -2 SD) แบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น กลุ่มเตี้ยปานกลางหรือภาวะเตี้ยปานกลาง (moderate stunting): HAz score <-2 SD ถึงเท่ากับ -3 SD และ กลุ่มเตี้ยรุนแรงหรือภาวะเตี้ยรุนแรง (severe stunting): HAz score < -3 SD[33]

4. กลุ่มน้ำหนักน้อย หรือunderweight คือ น้ำหนักตามอายุ (weight-for-age score, WAz) ต่ำกว่าต่ำกว่า 2 ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (< -2 SD) แบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น กลุ่มน้ำหนักน้อยปานกลาง (moderate underweight) : WAz score <-2 ถึงเท่ากับ -3 SD และ กลุ่มน้ำหนักน้อยรุนแรง (severe underweight) : WAz score < -3 SD[33]

5. ภาวะผอม หรือ wasting คือน้ำหนักตามเกณฑ์ความยาว/ส่วนสูงตามอายุ (weight-for-lenght/height z score WHz) ต่ำกว่า 2 ค่าส่วนเบี่ยงเบนฐานของน้ำหนักตามเกณฑ์ความยาว/ส่วนสูงตามอายุ แบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น ภาวะผอมปานกลาง (moderate wasting) : WHz score <-2 ถึงเท่ากับ -3 SD และ ภาวะผอมรุนแรง (severe wasting) : WHz score < -3 SD[33]

ภาวะโลหิตจาง วินิจฉัยภาวะโลหิตจาง อ้างอิงจากคู่มือแนวทางการควบคุมและป้องกันโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข[34]

ระยะของโรค อ้างอิงจาก clinical staging ตาม CDC staging categories 2014[35]

การวิเคราะห์ข้อมูล

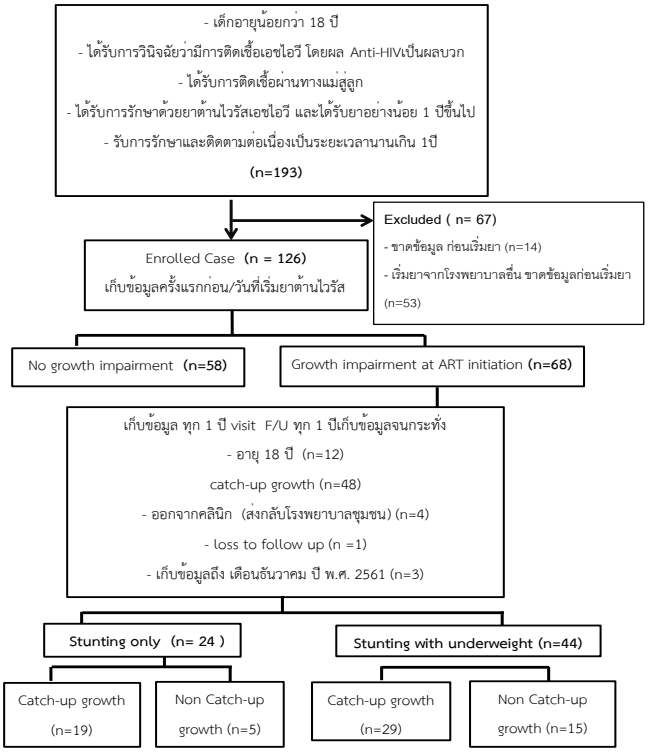
วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป นำเสนอข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยในรูปแบบของ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) พิสัยควอไทล์

(interquartile range : IQR) ตามความเหมาะสมของข้อมูล และ สถิติที่ใช้ได้แก่ Fisher's exact test, indepedent T-test, binary logistic regression และ Cox's proportional hazard regression โดยแสดงผลออกมาในรูปแบบของ Odds ratio (OR) และ Hazard ratio (HR), 95% confidence interval (CI) กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 Kaplan-Meier survival analysis ในการประเมินระยะเวลาในการ catch-up growth และ Fisher's Exact test เปรียบเทียบอัตราอุบัติการณ์การเจริญเติบโตไล่ตามทัน

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการขอรับรองการประเมินประเด็นจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ โรงพยาบาลนครพิงค์ จ.เชียงใหม่

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีเข้าเกณฑ์ทั้งหมด 193 ราย คัดออก 67 ราย เหลือผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษา 126 ราย ตามแผนภาพที่ 1 ผู้ป่วยเข้าสู่การรักษาในช่วงปี พ.ศ.2545-2550 จำนวน 95 ราย ช่วงปี พ.ศ. 2551-2555 จำนวน 24 ราย และช่วงปี พ.ศ.2556-2560 จำนวน 7 ราย มีการเจริญเติบโตล่าช้า จำนวน (ร้อยละ) 55 (57.9), 10 (41.7) และ 3 (75.0) ตามช่วงปีเข้าสู่การรักษาตามลำดับ



แผนภาพที่ 1 จำนวนผู้ป่วยเข้าเกณฑ์และการจำแนกตามแนวทางการศึกษา

ในผู้ป่วยทั้งหมด 126 ราย ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสมีส่วนสูงอยู่ในเกณฑ์ปกติตามอายุจำนวน 58 ราย (ร้อยละ 46.0) และ ส่วนสูงต่ำกว่าค่าปกติตามอายุจำนวน 68 ราย (ร้อยละ 54.0) อุบัติการณ์การเจริญเติบโตล่าช้าร้อยละ 54 จำแนกเป็นกลุ่มเตี้ยอย่างเดียว (stunting only) จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 35.3) และกลุ่มเตี้ยร่วมกับน้ำหนักน้อย (stunting with underweight) จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 64.7)

ลักษณะเบื้องต้นของผู้ป่วยเป็นเพศหญิง 71 ราย (ร้อยละ 56.30) ช่วงอายุส่วนใหญ่ที่เริ่มยาต้านไวรัส 8-18 ปี (ร้อยละ 46.03) ค่ามัธยฐานของอายุที่เริ่มยาต้านไวรัสคือ 7.58 ปี (ค่าพิสัยควอไทล์ 5.75) กลุ่มประชากรมี WAz มากสุดอยู่ในช่วง > -1 ถึง -2 SD และ > -2 ถึง -3 SD ร้อยละ 30.2 ทั้งสองช่วง WAz อยู่ในช่วง -1 ถึง 1 SD ร้อยละ 27.0 WAz อยู่ในช่วง < -3 SD ร้อยละ 11.9 และ WAz อยู่ในช่วง > 1 SD ร้อยละ 0.8 มีส่วนสูง HAz จำนวนมากสุดอยู่ในช่วง > -2 ถึง -3 SD ร้อยละ 28.6 HAz ในช่วง > -1 ถึง -2 SD ร้อยละ 27.0 HAz อยู่ในช่วง < -3 SD ร้อยละ 24.6 และ HAz อยู่ในช่วง -1 ถึง 1 SD ร้อยละ 19.8 ค่า WHz จำนวนมากที่สุดอยู่ในช่วง 1 ถึง -1 SD คิดเป็นร้อยละ 55.65 ข้อมูลพื้นฐานอื่นแสดงในตารางที่ 1

ปัจจัยสัมพันธ์กับภาวะ growth impairment เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ univariable logistic regression เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มมีและไม่มี growth impairment พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด growth impairment ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีก่อนเริ่มยาต้านไวรัสคือ ภาวะโลหิตจางและระดับภูมิต้านทาน และเมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression ยังคงพบว่าระดับภูมิต้านทานบกพร่องปานกลางและบกพร่องมากมีความเสี่ยงการเกิดภาวะ growth impairment อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Adj.OR 2.14 (95%CI 1.14-4.02) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลประชากรพื้นฐาน และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ growth impairment ขณะเริ่มยาต้านไวรัส

	Total (n = 126) n (%)	Growth impairment (n = 68), n (%)	No Growth impairment (n = 58), n (%)	P-value [a]
เพศ				
ชาย	55 (43.65)	26 (38.24)	29 (50.00)	0.210
หญิง	71 (56.35)	42 (61.76)	29 (50.00)	
อายุขณะเริ่มยาต้านไวรัส				
0 - < 2 ปี	14 (11.11)	7 (10.29)	7 (12.07)	0.535
2 - < 5 ปี	20 (15.87)	8 (11.76)	12 (20.69)	
5 - < 8 ปี	34 (26.98)	20 (29.41)	14 (24.14)	
8 - < 18 ปี	58 (46.03)	33 (48.53)	25 (43.10)	

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลประชากรพื้นฐาน และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ growth impairment ขณะเริ่มยาต้านไวรัส (ต่อ)

	Total (n = 126) n (%)	Growth impairment (n = 68), n (%)	No Growth impairment (n = 58), n (%)	P-value [a]
อายุขณะเริ่มยาต้านไวรัส Median (iqr) ปี	7.58 (5.75)	8.04 (5.96)	7.0 (5.75)	0.129
CDC Clinical staging				
N	48 (38.10)	22 (32.35)	26 (44.83)	0.225
A	27 (21.43)	13 (19.12)	14 (21.14)	
B	17 (13.49)	10 (14.71)	7 (12.07)	
C	34 (26.98)	23 (33.82)	11 (18.97)	
ภาวะโลหิตจาง				
มี	68 (57.14)	43 (67.19)	25 (45.55)	
ไม่มี	51 (42.86)	21 (32.81)	30 (54.55)	0.017
Hb mean(SD) n=119	10.98 (1.64)	10.69 (1.70)	11.31 (1.51)	0.369
สูตรยาต้านไวรัส				
PI based regimen	10 (7.94)	6 (8.82)	4 (6.90)	0.690
NNRTI based regimen	116 (92.06)	62 (91.18)	54 (93.10)	
ระดับภูมิต้านทาน				
ปกติ	16 (13.11)	7 (43.75)	9 (56.25)	0.001
บกพร่องปานกลาง	45 (36.89)	16 (35.56)	29 (64.44)	
บกพร่องอย่างมาก	61 (50.00)	43 (70.49)	18 (29.15)	
CD4 cell/mm3 median (iqr) n=120	275.5 (471)	179 (417)	376 (390)	0.001
โรคติดเชื้อฉวยโอกาส				
ไม่มี	108 (85.71)	57 (83.82)	51 (93.10)	0.511
มี	18 (14.29)	11 (16.18)	7 (12.07)	

[a] Fisher's exact test

Hb: hemoglobin, PI: protease inhibitors, NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ของความเสี่ยงการเกิดภาวะ growth impairment ก่อนเริ่มยาต้านไวรัส เมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression

	Crude OR(95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
เพศ		
ชาย	1	1
หญิง	1.61 (0.79-3.29)	1.44 (0.65-3.19)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ของความเสี่ยงการเกิดภาวะ growth impairment ก่อนเริ่มยาต้านไวรัส เมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression (ต่อ)

	Crude OR(95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
อายุขณะเริ่มยาต้านไวรัส		
0 - < 2 ปี	1	1
2 - < 5 ปี	0.67 (0.17-2.64)	0.79 (0.16-3.85)
5 - < 8 ปี	1.43 (0.41-4.99)	1.95 (0.47-8.84)
8 - < 18 ปี	1.32 (0.41-4.25)	1.8 (0.45-7.40)
CDC Clinical staging		
N	1	1
A	1.09 (0.43-2.82)	0.78 (0.26-2.32)
B	1.69 (0.55-5.18)	1.10 (0.30-4.05)
C	2.47 (0.99-6.17)	1.33 (0.43-4.07)
ภาวะโลหิตจาง		
มี	**2.45 (1.16-5.17)**	1.83 (0.78-4.32)
ไม่มี	1	1
สูตรยาต้านไวรัส		
PI based regimen	1	1
NNRTI based regimen	0.76 (0.20-2.86)	0.47 (0.10-2.09)
ระดับภูมิคุ้มกัน		
ปกติ	1	1
บกพร่องปานกลาง	0.71 (0.22-2.27)	NA
บกพร่องมาก	3.07 (0.99-9.51)	NA
บกพร่องปานกลางและมาก	NA	**2.14 (1.14-4.02)**
โรคติดเชื้อฉวยโอกาส		
ไม่มี	1	1
มี	1.41 (0.51-3.90)	0.73 (0.22-2.37)

ผู้ป่วยกลุ่มที่มี growth impairment ก่อนเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี จำนวน 68 ราย จำแนกเป็น กลุ่มเตี้ยอย่างเดียว (stunting only) 24 ราย (ร้อยละ 35.3) และ กลุ่มเตี้ยร่วมกับน้ำหนักน้อย (stunting with underweight) 44 ราย (ร้อยละ 64.7) ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่ากลุ่มเตี้ยร่วมกับน้ำหนักน้อยพบการติดเชื้อฉวยโอกาสมากกว่ากลุ่มเตี้ยอย่างเดียว ในการศึกษานี้พบโรคติดเชื้อฉวยโอกาสทั้งหมด 18 ราย (ร้อยละ14.3) การติดเชื้อที่วัณโรค พบมากสุดคือ ร้อยละ 7.1 PCP ร้อยละ 3.2 cryptococcus infection, candida infection และ toxoplasmosis มีสัดส่วนเท่ากัน (ร้อยละ 1.6) และพบ Mycobacterium avium complex 1 ราย (ร้อยละ 0.8)

ตารางที่ 3 ลักษณะประชากรกลุ่ม Growth impairment (n=68)

	Total growth impairment (n = 68)	Stunting only (n = 24)	Stunting with underweight (n=44)	P value[a]
เพศ				0.667
ชาย	26 (38.24)	10 (41.67)	16 (36.36)	
หญิง	42 (61.76)	14 (58.33)	28 (63.67)	
อายุขณะเริ่มยาต้านไวรัส				0.905
0 - < 2 ปี	7 (10.29)	3 (12.50)	4 (9.09)	
2 - < 5 ปี	8 (11.76)	2 (8.33)	6 (13.64)	
5 - < 8 ปี	20 (29.41)	7 (29.17)	13 (29.55)	
8 - < 18 ปี	33 (48.53)	12 (50.00)	21 (47.73)	
CDC Clinical staging				0.487
N	22 (32.35)	7 (29.17)	15 (34.09)	
A	13 (19.12)	7 (29.17)	6 (13.64)	
B	10 (14.71)	3 (12.50)	7 (15.91)	
C	23 (33.82)	7 (29.17)	16 (36.36)	
ภาวะโลหิตจาง				0.536
มี	43 (67.19)	15 (62.50)	28 (70.00)	
ไม่มี	21 (32.81)	9 (37.50)	12 (30.00)	
สูตรยาต้านไวรัส				0.448
PI based regimen	6 (8.82)	3 (12.50)	3 (6.82)	
NNRTI based regimen	62 (91.18)	21 (87.50)	41 (93.18)	
ระดับภูมิต้านทาน				0.221
ปกติ	7 (10.61)	1 (4.35)	6 (13.95)	
บกพร่องปานกลาง	16 (24.24)	8 (34.78)	8 (18.60)	
บกพร่องอย่างมาก	43 (65.15)	14 (60.87)	29 (67.44)	
โรคติดเชื้อฉวยโอกาส				0.047
ไม่มี	57 (83.82)	23 (95.83)	34 (77.27)	
มี	11 (16.18)	1 (4.17)	10 (23.73)	

[a] Fisher's exact test

เมื่อติดตามน้ำหนักและส่วนสูงเฉพาะในกลุ่ม growth impairment หลังเริ่มยาต้านไวรัสพบว่า มีผู้ป่วยมีส่วนสูงตามอายุกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ (catch-up growth) จำนวน 48 ราย (ร้อยละ 70.59) และกลุ่มที่ส่วนสูงตามอายุไม่สามารถกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติได้จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 29.14) เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยสถิติ univariable

Cox's proportional hazard พบว่าภาวะเตี้ยรุนแรงมีความเสี่ยงของ catch-up growth น้อยกว่ากลุ่มเตี้ยปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ HR 0.46 (95%CI 0.25-0.83) ดังแสดงในตารางที่ 4

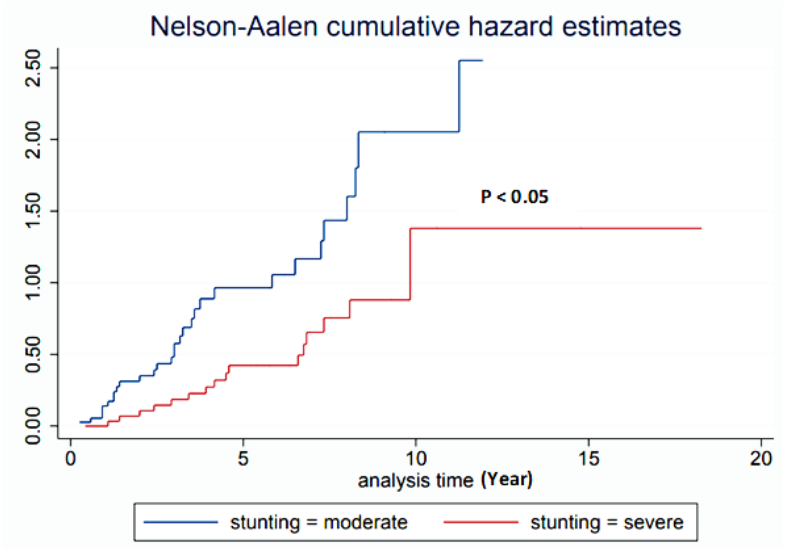
ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการ catch-up growth

Factors	growth impairment (n = 68)				P-value
	catch-up n = 48 (70.59%) n (%)	non-catch up n = 20 (29.41%) n (%)	median time, years (95%CI)	Crude HR (95%CI)	
เพศ					
ชาย	16 (61.54)	10 (38.46)	7.33 (4.17-9.83)	1	
หญิง	32 (76.19)	10 (23.81)	3.75 (2.92-6.58)	1.54 (0.84-2.80)	0.162
อายุขณะเริ่มยาต้านไวรัส					
0 - < 2 ปี	5 (71.43)	2 (28.57)	4.17(-)	1	
2 - < 5 ปี	6 (75.00)	2 (25.00)	3.75 (-)	1.57(0.47-5.20)	0.462
5 - < 8 ปี	16 (80.00)	4 (20.00)	7.33 (2.42-9.83)	1.05 (0.38-2.90)	0.914
8 - < 18 ปี	21 (63.64)	12 (36.36)	4.5 (3.17-6.58)	1.40 (0.52-3.75)	0.501
ระดับความรุนแรงภาวะเตี้ย					
- ปานกลาง	30 (81.08)	7 (18.92) *	3.25 (2.42-5.83)	1	
- รุนแรง	18 (58.06)	13 (41.94)	7.33 (4.5-9.83)	**0.46 (0.25-0.83)**	**0.010**
CDC Clinical staging					
N	12 (54.55)	10 (45.45)	7.25 (3.17-8)	1	
A	12 (92.31)	1 (7.69)	2.92 (1.08-8.25)	1.82 (0.81-4.07)	0.145
B	6 (60.00)	4 (40.00)	6.83 (-)	0.98 (0.37-2.64)	0.978
C	18 (78.26)	5 (21.74)	4.5 (3-8.08)	1.23 (0.59-2.57)	0.577
ภาวะโลหิตจาง					
มี	30 (69.77)	13 (30.23)	6.5 (3.5-8.33)	1	
ไม่มี	15 (71.43)	6 (28.57)	3.75 (2.42-8.00)	1.51 (0.80-2.86)	0.207
สูตรยาต้านไวรัส					
PI based regimen	3 (50.00)	3 (50.00)	6.83 (-)	1	
NNRTI based regimen	45 (72.58)	17 (27.42)	4.5 (3.42-7.33)	1.37 (0.42-4.45)	0.593
Detectable viral load > 1,000 copies/ml.					
- Ever detectable	13 (76.47)	4 (23.53)	5.83 (1.25-9.83)	0.98 (0.52-1.87)	0.959
- no any detectable	35 (71.43)	14 (28.57)	4.5 (3.25-7.25)	1	
ระดับภูมิต้านทาน					
ปกติ	4 (57.14)	3 (42.86)	3.92 (-)	1	
บกพร่องปานกลาง	11 (68.75)	5 (31.25)	3.75 (1.25-7.33)	1.26 (0.40-3.97)	0.689
บกพร่องอย่างมาก	32 (74.42)	11 (25.58)	5.83 (3.17-8.08)	1.07 (0.37-3.03)	0.905
โรคติดเชื้อฉวยโอกาส					
ไม่มี	40 (70.18)	17 (29.82)	5.83 (3.5-7.33)	1.08 (0.50-2.32)	0.845
มี	8 (72.73)	3 (27.27)	4.17 (2.5-9.83)	1	

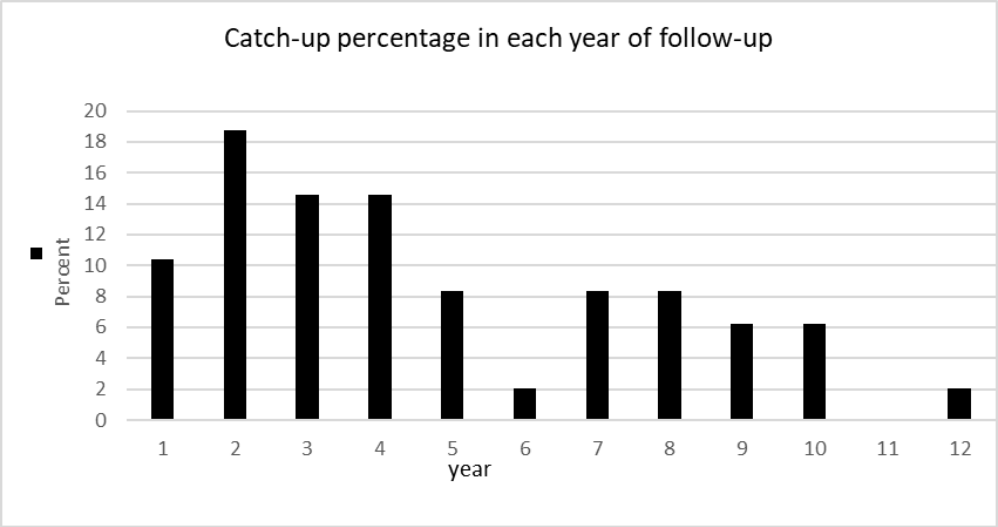
โดยพบว่า ค่ามัธยฐานของเวลาในการ catch-up growth คือ 3.46 ปี (iqr 5.08) ระยะเวลาต่ำสุด และสูงสุดคือ 0.25 ปี และ 11.25 ปีตามลำดับ ตามตารางที่ 5 โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับ catch-up growth คือ ระดับความรุนแรงของภาวะเตี้ย โดยพบว่าประชากรส่วนใหญ่ของกลุ่ม catch-up growth อยู่ในระดับเตี้ยปานกลาง ร้อยละ 62.5 ส่วนประชากรส่วนใหญ่ของกลุ่ม non catch-up growth อยู่ในกลุ่มเตี้ยรุนแรง ร้อยละ 65 โดยพบว่าประชากรกลุ่มเตี้ยปานกลาง มีระยะเวลาเฉลี่ยในการ catch-up growth ที่ 3.25 ปี (iqr 2.42-5.83) และประชากรกลุ่มเตี้ยรุนแรงมีระยะเวลาเฉลี่ยในการ catch-up growth ที่นานกว่า คือ 7.33 ปี (iqr 4.50-9.83) และเมื่อนำระยะเวลาติดตามหลังเริ่มยาต้านไวรัสในกลุ่ม catch-up growth ทั้งหมด 48 คนพบว่า ช่วงเวลาที่มีการ cathch-up growth มากที่สุด คือ ระยะเวลา 2 ปีหลังจากเริ่มยาต้านไวรัส โดยมีจำนวนผู้ป่วย 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.75 จากประชากรทั้งหมด รองลงมาคือที่ระยะเวลา 3 และ 4 ปี โดยคิดเป็นร้อยละ14.58 และ 1 ปี คิดเป็นร้อยละ 10.42 จากกลุ่มประชากรทั้งหมด 48 ราย ดังแสดงในแผนภาพที่ 2 และ 3

ตารางที่ 5 ระยะเวลาการ catch-up growth หลังเริ่มยาต้านไวรัส

	Growth impairment n=68	stunting only n =24	stunting with underweight n=44
เวลา catch-up growth , ปี median(iqr)	3.46 (5.08)	2 (2.17)	4.17 (4.17)
ค่าต่ำสุด	0.25	0.58	0.25
ค่าสูงสุด	11.25	8.33	11.25



แผนภาพที่ 2 ระยะเวลาในการ catch-up growth แบ่งกลุ่มตามระดับความรุนแรงของภาวะเตี้ย



แผนภาพที่ 3 ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถ catch-up growth ได้จำแนกตามปีติดตามหลังเริ่มยาต้านไวรัส (n=48)

ค่ามัธยฐานเวลาในการ catch-up growth โดยรวมในกลุ่ม growth impairment 3.46 ปี (iqr 5.08) โดยระยะเวลาน้อยสุดคือ 0.25 ปีและมากสุดคือ 11.25 ปี ค่ามัธยฐานเวลา catch-up growth กลุ่มเตี้ยอย่างเดียว 2 ปี (iqr 2.17) และกลุ่มเตี้ยร่วมกับน้ำหนักน้อย 4.17 ปี (iqr 4.17) ระยะเวลาน้อยในการ catch-up growth คือ 0.58 ปีในกลุ่มเตี้ยอย่างเดียว และ 0.25 ปีในกลุ่มเตี้ยร่วมกับน้ำหนักน้อย และระยะเวลามากสุดในการ catch-up growth คือ 8.33 ปี ในกลุ่มเตี้ยอย่างเดียว และ 11.25 ปี ในกลุ่มเตี้ยร่วมกับน้ำหนักน้อยดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 เวลาในการ catch-up growth ในผู้ป่วยที่มี growth impairment

	Total growth impairment (n = 68)		Stunting only (n = 24)		Stunting with underweight (n=44)	
	Median time ,years(95%CI)	Crude HR (95%CI)	Median time ,years(95%CI)	Crude HR (95%CI)	Median time ,years(95%CI)	Crude HR (95%CI)
เพศ						
ชาย	7.33 (4.17-9.83)	1	2.41 (0.92-6.17)	1	9.83 (5.83-11.25)	1
หญิง	3.75 (2.92-6.58)	1.54 (0.84-2.80)	2 (1.00-3.00)	1.11(0.48-2.55)	6.5 (3.41-8.08)	1.68 (0.76-3.70)
อายุขณะเริ่มยาต้านไวรัส						
0 - < 2 ปี	4.17(n/a)	1	3 (-)	1	4.17(-)	1
2 - < 5 ปี	3.75 (n/a)	1.57(0.47-5.20)	0.92 (-)	**7.68 (1.01-58.42)***	6.75(-)	2.18(0.39-12.2)
5 - < 8 ปี	7.33 (2.42-9.83)	1.05 (0.38-2.90)	1.25 (0.92-8)	1.02(0.24-4.27)	9.83(2.50-11.25)	1.50(0.33-6.90)
8 - < 18 ปี	4.5 (3.17-6.58)	1.40 (0.52-3.75)	2.42 (1.25-4.5)	1.39(0.38-5.06)	6.5(3.58-8.25)	2.20(0.49-9.88)

ตารางที่ 6 เวลาในการ catch-up growth ในผู้ป่วยที่มี growth impairment (ต่อ)

	Total growth impairment (n = 68)		Stunting only (n = 24)		Stunting with underweight (n=44)	
	Median time ,years(95%CI)	Crude HR (95%CI)	Median time ,years(95%CI)	Crude HR (95%CI)	Median time ,years(95%CI)	Crude HR (95%CI)
ระดับภาวะเตี้ย						
- ปานกลาง	3.25 (2.42-5.83)	1	2 (1.08-3.00)	1	5.83 (3.5-8.25)	1
- รุนแรง	7.33 (4.5-9.83)	**0.46 (0.25-0.83)**	6.33(n/a)	**0.43(1.25-1.51)***	8.08 (4.17-9.83)	0.67 (0.32-1.40)
CDC Clinical staging						
N	7.25 (3.17-8)	1	2.42 (1.25-6.33)	1	7.25(n/a)	1
A	2.92 (1.08-8.25)	1.82 (0.81-4.07)	1.25 (0.92-2.92)	1.43 (0.47-4.31)	7.33(n/a)	1.16 (0.38-3.56)
B	6.83 (n/a)	0.98 (0.37-2.64)	1 (n/a)	1.40(0.35-5.52)	9.25(n/a)	0.76 (0.23-2.53)
C	4.5 (3-8.08)	1.23 (0.59-2.57)	3 (0.58-3.25)	1.32(0.44-3.93)	6.5 (2.92-9.83)	1.03 (0.42-2.55)
ภาวะโลหิตจาง						
มี	6.5 (3.5-8.33)	1	2.92 (1.08-3.17)	1	7.33 (4.58-9.83)	1
ไม่มี	3.75 (2.42-8.00)	1.51 (0.80-2.86)	2.25 (0.92-6.17)	1.15(0.49-2.68)	7.25 (3.17-8.25)	1.56 (0.65-3.74)

ในกลุ่มเตี้ยอย่างเดียวเปรียบเทียบช่วงอายุที่เริ่มยากับระยะเวลาที่สามารถ catch-up growth ได้ พบว่า ช่วงอายุ 2-<5 ปีที่เริ่มยาต้านไวรัสสามารถ catch-up growth ที่ระยะเวลามัธยฐาน 0.92 ปี Crude HR 7.68 (95% CI 1.01-58.42), p=0.049

เมื่อนำปัจจัยมาวิเคราะห์ด้วย Cox's proportional hazard regression หาความสัมพันธ์กับการ catch-up growth หลังเริ่มยาต้านไวรัสระหว่างกลุ่มเตี้ยอย่างเดียวและกลุ่มเตี้ยร่วมกับน้ำหนักตัวน้อย กับ ปัจจัยทางเพศ อายุที่เริ่มยาต้านไวรัส ระดับความรุนแรงของภาวะเตี้ย CDC Clinical staging ภาวะโลหิตจางก่อนเริ่มยา ระดับภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคติดเชื้อฉวยโอกาส และ การตรวจพบปริมาณไวรัสระหว่างการรักษา ไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยความสำคัญทางสถิติกับการ catch-up growth

เมื่อวิเคราะห์หาอุบัติการณ์ (incidence rate) การ catch-up growth ในกลุ่มที่มีการเจริญเติบโตช้ามีอัตราอุบัติการณ์การ catch-up growth 6.81 ต่อ 1000 เดือน- คน จำแนกเป็นกลุ่มเตี้ยรุนแรงและกลุ่มเตี้ยปานกลาง 4.04 ต่อ1000 เดือน- คนและ 10.49 ต่อ1000 เดือน- คน ทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ (p< 0.001) ตารางที่ 7

ตารางที่ 7 อัตราอุบัติการณ์การเจริญเติบโตไล่ตามทันระหว่างกลุ่มเตี้ยรุนแรงและกลุ่มเตี้ย

	กลุ่มเตี้ยรุนแรง	กลุ่มเตี้ย	รวม
จำนวนการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติทั้งหมด (ครั้ง)	97	89	286
ระยะเวลาติดตามทั้งหมด (เดือน)	23,985	18,010	41,995
Incidence rate การ catch-up growth (ครั้งต่อคน-เดือน)	4.0	10.5	6.8
Incidence rate ratio	0.385 (95% CI 0.299-0.495)		p < 0.001*

(Fisher's Exact test)* กลุ่มเตี้ยเป็นกลุ่มควบคุม

อภิปรายผล

การศึกษานี้ศึกษาย้อนหลังข้อมูลการเจริญเติบโตและระยะเวลาการเจริญเติบโตเทียบเท่าเกณฑ์ปกติของเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพิงค์ โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่มีส่วนสูงตามอายุต่ำกว่าเกณฑ์คิดเป็นร้อยละ 54.0 ในการศึกษานี้พบกลุ่มเตี้ยอย่างเดียว (stunting only) ร้อยละ 19.04 และ กลุ่มเตี้ยร่วมกับน้ำหนักน้อย (stunting with underweight) ร้อยละ 34.92 ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการ catch-up growth คือ 3.46 ปี อุบัติการณ์การ catch-up growth โดยรวมอัตราร้อยละ 6.81 ต่อ 1000 เดือน-คน ในการศึกษานี้พบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะ growth impairment ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ภาวะโลหิตจาง และ ระดับภูมิคุ้มกันก่อนเริ่มยา โดยพบว่าหากมีภาวะโลหิตจางก่อนเริ่มยาต้านไวรัสจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ growth impairment เพิ่มขึ้น 2.45 เท่าเมื่อเทียบกับปกติ และเพิ่มขึ้น 3.07 เท่าเมื่อมีระดับภูมิคุ้มกันก่อนเริ่มยาบกพร่องอย่างมาก เมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression พบว่าระดับภูมิต้านทานบกพร่องปานกลางและบกพร่องมากเป็นปัจจัยเดียวที่ยังคงมีความเสี่ยงการเกิดภาวะ growth impairment ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้ที่พบว่าค่า CD4 เซลล์ต่ำสัมพันธ์กับการเกิด growth impairment (OR 1.07 95%CI 1.03-1.10)[31,37] การรักษาด้วยยาต้านไวรัสทำให้ปริมาณไวรัสลดลงและ CD4 มีปริมาณเพิ่มขึ้น การที่มีระดับภูมิต้านทานเพิ่มขึ้นทำให้อัตราการเจ็บป่วยลดลง ลดการใช้พลังงาน (catabolic state) มีผลให้การเจริญเติบโตดีขึ้น[5,11,24,27] ปริมาณไวรัสที่ลดลงสัมพันธ์กับการที่ร่างกายสามารถรับพลังงานเข้าไปใช้ได้มากขึ้น ทำให้การเจริญเติบโตดีขึ้น[21]

อัตราการเจริญเติบโตล่าช้าจากการศึกษานี้เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นการศึกษาจากประเทศอินเดีย อาฟริกา หรือไทย มีอัตราการเจริญเติบโตล่าช้าใกล้เคียงกันหรือสูงกว่า มีอัตราตั้งแต่ร้อยละ 49-78 การศึกษาจากประเทศไทยในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน มีอัตราใกล้เคียงกันร้อยละ 49 และ 52[5,28] ทั้งสองการศึกษามีลักษณะผู้ป่วยคล้ายกันเช่น อายุเข้าการศึกษาช่วง 6.2-6.7 ปี ระยะ CDC category C ร้อยละ 25 ระดับภูมิคุ้มกัน

บกพร่องรุนแรงพอๆ กัน[6,28] ขณะที่อัตราการเจริญเติบโตล่าช้าพบสูงกว่ามากในประเทศอาฟริกาสูงถึงร้อยละ 55-72[11,29-30,37] และอินเดียพบสูงมากถึงร้อยละ 78[12] จากการศึกษาในอาฟริกา ผู้ป่วยมีการดำเนินของโรครุนแรงกว่าการศึกษานี้ ลักษณะผู้ป่วยอายุส่วนใหญ่ ต่ำกว่า 5 ปี มีระยะโรค WHO stage3/4 ร้อยละ 46-89 ค่ามัธยฐาน CD4 12.6-16.3% ยกเว้นในการศึกษาของ Tekleab A.M[30] อายุเริ่มการรักษาต่ำกว่า 18 เดือน ร้อยละ 47 และมีค่าเฉลี่ยCD4 26.9% จากข้อมูลลักษณะพื้นฐานพบว่าอัตราการเจริญเติบโตล่าช้า ในการศึกษาส่วนใหญ่มีอายุมากโดยเฉพาะมากกว่า 5 ปี การดำเนินโรครุนแรงกว่า ระดับภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรงมากกว่า[11-12,29-30,37] ข้อมูลจากประเทศพัฒนาแล้วส่วนใหญ่อัตราต่ำกว่า รายงานจากประเทศยุโรปพบร้อยละ 22-53 เป็นการศึกษาในช่วงปีค.ศ.1994[15]

ปัจจัยสัมพันธ์กับการเจริญเติบโตไล่ตามทันในการศึกษานี้พบว่าระดับภูมิคุ้มกันบกพร่องเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเจริญเติบโตไล่ตามทัน สอดคล้องการหลายการศึกษา[13,30,36,38-42] บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์กับระดับภูมิคุ้มกัน[28] ส่วนปัจจัยอื่นๆ ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์กับการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติ แต่จากรายงานอื่นพบปัจจัยด้านชนิดของยาต้านไวรัส ซึ่งบางการศึกษาพบว่า Protease inhibitor based regimen มีการเจริญเติบโตดีกว่า[13,40,42-43] การศึกษาที่ใช้เฉพาะ non-nucleoside reverse transcriptase based regimen พบการเจริญเติบโตดีขึ้นหลังการรักษาเช่นกัน[26-27,44] ขณะที่บางรายงานไม่พบว่าความสัมพันธ์ของชนิดยาต้านไวรัสที่ใช้[28,45-46] ปัจจัยเรื่องอายุที่เริ่มการรักษา หากเริ่มการรักษาเร็ว การเจริญเติบโตไล่ตามทันจะมีโอกาสมากกว่าเริ่มในอายุที่มากขึ้น เช่นการเริ่มยาก่อนอายุ 3 เดือน[24] ก่อนอายุ 6 เดือน[32] หรือก่อนอายุ 18 เดือน[30] การศึกษาส่วนใหญ่มีการเจริญเติบโตดีขึ้นไปในทิศทางเดียวกันไม่ว่าจะเริ่มการรักษาเมื่อไหร่[12,23,28-29,47-48] แม้ว่าจะให้ยาในอายุที่มากขึ้น การเจริญเติบโตเห็นผลในทิศทางที่ดีขึ้น[26,39-40] ระยะเวลาได้รับยาต้านไวรัสมาก มีการเจริญเติบโตเปลี่ยนแปลงในทิศทางดีขึ้นมากตามไปด้วย[30] ซึ่งในการศึกษานี้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเริ่มในอายุที่มาก คือ 8 ปี

สัดส่วนการ การเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติในการศึกษานี้คิดเป็นร้อยละ 70.59 โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อการ การเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติคือ ภาวะเตี้ยรุนแรง ส่งผลให้มีการ การเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติได้น้อยกว่ากลุ่มเตี้ยปานกลาง 0.46 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งในการศึกษาอื่นพบว่าอายุที่เริ่มยาต้านไวรัสมีผลต่อการ การเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติ โดยพบว่าหากเริ่มยาก่อนอายุ 5 ปีจะมีแนวโน้ม การเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติได้เร็วกว่าเมื่อเทียบในช่วงอายุมากกว่า[4,7,47] การศึกษาให้ยาก่อนอายุ 6 เดือน ติดตามนาน 48 เดือนหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัส พบว่าน้ำหนักเพิ่มขึ้นมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ความสูง

ยังคงต่ำกว่าเกณฑ์[12,28,32] ซึ่งในการศึกษานี้พบว่า กลุ่มช่วงอายุ 2-5 ปี มีค่า median time ในการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติสั้นกว่ากลุ่มช่วงอายุอื่น คือ 3.75 ปี แต่เนื่องจากกลุ่มประชากรที่เก็บข้อมูลในงานวิจัยนี้ส่วนมากอยู่ในช่วงอายุมากกว่า 5 ปี และจำนวนกลุ่มอายุน้อยกว่า 5 ปีมีจำนวนน้อย คิดเป็นร้อยละ 22 หากต้องการทดสอบกำลังทางสถิติในช่วงอายุนี้ จำเป็นต้องมีประชากรตัวอย่างอย่างน้อย 264 ราย ซึ่งในการศึกษานี้จำนวนประชากรมีน้อยทำให้มีผลต่อการวิเคราะห์ทางสถิติ ซึ่งเป็นข้อจำกัดหนึ่งของการศึกษานี้

ระยะเวลาการเจริญเติบโตในการไล่ตามทันเกณฑ์ปกติในการศึกษานี้มีค่ามัธยฐาน 3.46 ปี ระยะเวลาน้อยสุด 0.25 ปีและมากสุด 11.25 ปี หากแบ่งกลุ่มย่อยพบว่าในกลุ่มเตี้ยอย่างเดียวจะมีค่ามัธยฐาน 2.00 ปี ส่วนกลุ่มเตี้ยร่วมกับน้ำหนักตัวน้อยมีค่ามัธยฐานที่ 4.17 ปี และหากเปรียบเทียบระยะเวลาพบว่าระยะเวลา 2 ปีที่ติดตามหลังเริ่มยาต้านไวรัสมีอัตราการ การเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติที่มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 18.75 จากประชากรทั้งหมด ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าซึ่งพบว่าค่าส่วนสูงตามอายุจะเพิ่มขึ้นเป็นค่าปกติที่ในช่วงเฉลี่ย 1-2 ปีหลังเริ่มยาต้านไวรัส[41] โดยผลจากการศึกษานี้พบว่าหากเริ่มยาเร็วก่อนที่จะมีภาวะเตี้ยร่วมกับน้ำหนักตัวน้อย หรือภาวะเตี้ยรุนแรงจะทำให้สามารถการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติได้เร็วกว่า ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้[1,8,39] เมื่อเปรียบเทียบอายุขณะเริ่มยาต้านไวรัสระยะเวลาการเจริญเติบโตไล่ตามทันมีความแตกต่างกัน เช่นในการศึกษาที่มีการเริ่มยาเร็วในอายุน้อยกว่า 3 เดือนไม่พบปัญหาเรื่องการเจริญเติบโต พบว่าการเจริญเติบโตอยู่ในเกณฑ์ปกติตั้งแต่เริ่มต้น[24] การเริ่มรักษาหลังจากนั้นระยะเวลาการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติพบได้แตกต่างตั้งแต่ ภายใน 12 เดือน[47] 1-2 ปี[29] ใน 4 ปี[48] ใน 5 ปี[42] บางการศึกษาการเจริญเติบโตไม่กลับเข้าสู่เกณฑ์ปกติ[32,49-50] มีความแตกต่างกันตามลักษณะผู้ป่วยเช่นอายุที่เริ่ม ระดับภูมิคุ้มกัน ชนิดยาต้านไวรัส หรือระยะเวลาที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสตามที่กล่าวมาแล้ว

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่จะกล่าวถึงได้แก่ การศึกษาเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ทำให้มีปัญหาเรื่องความครบถ้วนของข้อมูล และการติดตามข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาเป็นระยะเวลานาน และผู้ป่วยบางส่วนที่ได้เริ่มยาจากโรงพยาบาลอื่น ทำให้ขาดข้อมูลก่อนเริ่มยาต้านไวรัส โดยทำให้ต้องคัดผู้ป่วยในคลินิกออก เป็นเหตุให้จำนวนประชากรที่ศึกษามีจำนวนลดลง ทำให้ลดกำลังในการทดสอบทางสถิติของปัจจัยร่วม และเนื่องจากยังมีปัจจัยอื่นที่อาจส่งผลต่อการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติได้ เช่น ภาวะโภชนาการที่เด็กแต่ละคนได้รับ ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาต้านไวรัส รวมถึงภาวะดื้อยา แม้ว่าจะมีการเก็บข้อมูล viral load ระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเพื่อดูแนวโน้มของความล้มเหลวของการรักษา แต่ยังขาดข้อมูล

รายละเอียดของยาต้านไวรัสระหว่างการรักษา จึงเป็นข้อจำกัดในการศึกษานี้ ดังนั้นจึงควรเก็บข้อมูลเพื่อศึกษาหาปัจจัยอื่นที่อาจส่งผลต่อการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติเพิ่มเติมต่อไป

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษานี้พบว่าเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพิงค์มากกว่าครึ่ง มีส่วนสูงตามอายุต่ำกว่าเกณฑ์โดยจำนวน 1 ใน 5 เป็นกลุ่มเตี้ยอย่างเดียว และจำนวน 1 ใน 3 มีภาวะเตี้ยร่วมกับน้ำหนักตัวน้อย ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะ growth impairment ก่อนเริ่มยาต้านไวรัส คือ ระดับภูมิคุ้มกันบกพร่อง อย่างไรก็ตามเด็กติดเชื้อเอชไอวีจำนวนร้อยละ 70 สามารถมีการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติตามอายุได้ และระยะเวลาที่มีการเจริญเติบโตไล่ตามทันเกณฑ์ปกติตามอายุหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสนาน 3.5 ปี ภาวะเตี้ยรุนแรงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ไม่มีการเจริญเติบโตกลับมาเทียบเท่าเด็กปกติได้

ข้อเสนอแนะจากวิจัยนี้

จากข้อจำกัดในการเก็บข้อมูลย้อนหลังและปัจจัยบางอย่างไม่มีการติดตามการเก็บข้อมูลด้านการเจริญเติบโตจำเป็นต้องมี เช่น ประวัติทางพันธุกรรม โภชนาการที่ได้รับ หรือการเจ็บป่วยอื่นๆที่เกี่ยวข้อง การศึกษาวิจัยถัดไปควรมีการรวบรวมนำข้อมูลดังกล่าว รวมถึงยาต้านไวรัสและผลการรักษาระหว่างติดตาม มาวิเคราะห์ข้อมูลหาถึงความสัมพันธ์เพิ่มเติม เช่น ความสม่ำเสมอในการทานยา การเกิดภาวะดื้อยาระหว่างการทานยาต้านไวรัส หรือค้นหาข้อมูลจากโรงพยาบาลชุมชนเพิ่มเติมในส่วนที่ข้อมูลขาดหายไปเพื่อจะได้มีจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาเพิ่ม และอาจจะเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลการศึกษาหากมีการศึกษาชนิดที่ทำการติดตามผู้ป่วยแบบไปข้างหน้าเพื่อให้การเก็บข้อมูลมีความครบถ้วนมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Arpadi SM. Growth failure in HIV-infected children. Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: Evidence, Lessons and Recommendations for Action; 2005 April 10 - 13; Durban, South Africa. Switzerland: World Health Organization; 2005.
2. Bureau of AIDS, TB and STIs. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 2017. Nonthaburi: Agricultural Co-operative Federation of Thailand; 2017.
3. Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, Wanprapar N, Waranawat N, Punpanich W, et al. Survival, disease manifestations, and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infection in Thailand. Pediatrics. 2002;110(2 Pt 1):e25.

4. Hirschfeld S. Dysregulation of growth and development in HIV-infected children. J Nutr. 1996;126(10 Suppl):2641s-50s.
5. Collins IJ, Jourdain G, Hansudewechakul R, Kanjanavanit S, Hongsiriwon S, Ngampiyasakul C, et al. Long-term survival of HIV-infected children receiving antiretroviral therapy in Thailand: a 5-year observational cohort study. Clin Infect Dis. 2010;51(12):1449-57.
6. Collins IJ, Cairns J, Jourdain G, Fregonese F, Nantarukchaikul M, Lertpienthum N, et al. Hospitalization trends, costs, and risk factors in HIV-infected children on antiretroviral therapy. Aids. 2012;26(15):1943-52.
7. Padmapriyadarsini C, Pooranagangadevi N, Chandrasekaran K, Subramanyan S, Thiruvalluvan C, Bhavani PK, et al. Prevalence of Underweight, Stunting, and Wasting among Children Infected with Human Immunodeficiency Virus in South India. Int J Pediatr. 2009;2009:837627.
8. Newell ML, Borja MC, Peckham C. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. Pediatrics. 2003;111(1):e52-60.
9. Isanaka S, Duggan C, Fawzi WW. Patterns of postnatal growth in HIV-infected and HIV-exposed children. Nutr Rev. 2009;67(6):343-59.
10. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Meyers T. Six-month gain in weight, height, and CD4 predict subsequent antiretroviral treatment responses in HIV-infected South African children. Aids. 2010;24(1):139-46.
11. Chhagan MK, Kauchali S, Van den Broeck J. Clinical and contextual determinants of anthropometric failure at baseline and longitudinal improvements after starting antiretroviral treatment among South African children. Trop Med Int Health. 2012;17(9):1092-9.
12. Seth A, Malhotra RK, Gupta R, Chandra J, Kumar P, Singh S, et al. Effect of Antiretroviral Therapy on Growth Parameters of Children With HIV Infection. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(1):85-9.
13. Miller TL, Easley KA, Zhang W, Orav EJ, Bier DM, Luder E, et al. Maternal and infant factors associated with failure to thrive in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus-1 infection: the prospective, P2C2 human immunodeficiency virus multicenter study. Pediatrics. 2001;108(6):1287-96.

14. Carey VJ, Yong FH, Frenkel LM, McKinney RE Jr. Pediatric AIDS prognosis using somatic growth velocity. Aids. 1998;12(11):1361-9.
15. Matarazzo P, Palomba E, Lala R, Ciuti E, Altare F, de Sanctis L, et al. Growth impairment, IGF I hyposecretion and thyroid dysfunction in children with perinatal HIV-1 infection. Acta Paediatr. 1994;83(10):1029-34.
16. Hirschfeld S. Use of human recombinant growth hormone and human recombinant insulin-like growth factor-I in patients with human immunodeficiency virus infection. Horm Res. 1996;46(4-5):215-21.
17. Rondanelli M, Caselli D, Trotti R, Solerte SB, Maghnie M, Maccabruni A, et al. Endocrine pancreatic dysfunction in HIV-infected children: association with growth alterations. J Infect Dis. 2004;190(5):908-12.
18. Rondanelli M, Caselli D, Maccabruni A, Maghnie M, Bacchella L, DeStefano A, et al. Involvement of hormonal circadian secretion in the growth of HIV-infected children. Aids. 1998;12(14):1845-50.
19. Mody A, Bartz S, Hornik CP, Kiyimba T, Bain J, Muehlbauer M, et al. Effects of HIV infection on the metabolic and hormonal status of children with severe acute malnutrition. PloS one. 2014;9(7):e102233.
20. The Italian Paediatric Intestinal/HIV Study Group. Intestinal malabsorption of HIV-infected children: relationship to diarrhoea, failure to thrive, enteric micro-organisms and immune impairment. Aids. 1993;7(11):1435-40.
21. Arpadi SM, Cuff PA, Kotler DP, Wang J, Bamji M, Lange M, et al. Growth velocity, fat-free mass and energy intake are inversely related to viral load in HIV-infected children. J Nutr. 2000;130(10):2498-502.
22. Grinspoon SK, Donovan DS, Bilezikian JP. 1 Aetiology and pathogenesis of hormonal and metabolic disorders in HIV infection. Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism. 1994;8(4):735-55.
23. Azzoni L, Barbour R, Papasavvas E, Glencross DK, Stevens WS, Cotton MF, et al. Early ART Results in Greater Immune Reconstitution Benefits in HIV-Infected Infants: Working with Data Missingness in a Longitudinal Dataset. PLoS One. 2015;10(12):e0145320.

24. Cotton MF, Violari A, Otwombe K, Panchia R, Dobbels E, Rabie H, et al. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. Lancet. 2013;382(9904):1555-63.
25. Cotton MF, Rabie H. Impact of earlier combination antiretroviral therapy on outcomes in children. Curr Opin HIV AIDS. 2015;10(1):12-7.
26. Boettiger DC, Sudjaritruk T, Nallusamy R, Lumbiganon P, Rungmaitree S, Hansudewechakul R, et al. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy in Perinatally HIV-Infected, Treatment-Naïve Adolescents in Asia. J Adolesc Health. 2016;58(4):451-9.
27. Puthanakit T, Oberdorfer A, Akarathum N, Kanjanavanit S, Wannarit P, Sirisanthana T, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children participating in Thailand's National Access to Antiretroviral Program. Clin Infect Dis. 2005;41(1):100-7.
28. Traisathit P, Urien S, Le Coeur S, Srirojana S, Akarathum N, Kanjanavanit S, et al. Impact of antiretroviral treatment on height evolution of HIV infected children. BMC Pediatr. 2019;19(1):287.
29. Keiser O, Blaser N, Davies MA, Wessa P, Eley B, Moultrie H, et al. Growth in Virologically Suppressed HIV-Positive Children on Antiretroviral Therapy: Individual and Population-level References. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(10):e254-9.
30. Tekleab AM, Tadesse BT, Giref AZ, Shimelis D, Gebre M. Anthropometric Improvement among HIV Infected Pre-School Children Following Initiation of First Line Anti-Retroviral Therapy: Implications for Follow Up. PloS one. 2016;11(12):e0167565.
31. Zanoni BC, Phungula T, Zanoni HM, France H, Cook EF, Feeney ME. Predictors of poor CD4 and weight recovery in HIV-infected children initiating ART in South Africa. PloS one. 2012;7(3):e33611.
32. Shiau S, Arpadi S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Initiation of antiretroviral therapy before 6 months of age is associated with faster growth recovery in South African children perinatally infected with human immunodeficiency virus. J Pediatr. 2013;162(6):1138-45, 1145.e1-2.

33. Department of health. Reference of weight height and nutritional status of children in Thailand age 1 day to 19 years. Bangkok: Ministry of public health; 1999.
34. Department of health. Guildline in irondeficiency anemia. bangkok: Ministry of public health; 2013.
35. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014;63(Rr-03):1-10.
36. Chantry CJ, Cervia JS, Hughes MD, Alvero C, Hodge J, Borum P, et al. Predictors of growth and body composition in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. HIV Med. 2010;11(9):573-83.
37. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Munsanje B, Hamangaba F, Sinywimaanzi P, Thuma PE, et al. Weight and height z-scores improve after initiating ART among HIV-infected children in rural Zambia: a cohort study. BMC Infect Dis. 2011;11:54.
38. Benjamin DK Jr, Miller WC, Benjamin DK, Ryder RW, Weber DJ, Walter E, et al. A comparison of height and weight velocity as a part of the composite endpoint in pediatric HIV. Aids. 2003;17(16):2331-6.
39. Aurpibul L, Puthanakit T, Taecharoenkul S, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Reversal of growth failure in HIV-infected Thai children treated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. AIDS Patient Care STDS. 2009;23(12):1067-71.
40. Musoke PM, Mudiope P, Barlow-Mosha LN, Ajuna P, Bagenda D, Mubiru MM, et al. Growth, immune and viral responses in HIV infected African children receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective cohort study. BMC Pediatr. 2010;10:56.
41. Ghaffari G, Passalacqua DJ, Caicedo JL, Goodenow MM, Sleasman JW. Two-year clinical and immune outcomes in human immunodeficiency virus-infected children who reconstitute CD4 T cells without control of viral replication after combination antiretroviral therapy. Pediatrics. 2004;114(5):e604-11.
42. Guillén S, Ramos JT, Resino R, Bellón JM, Muñoz MA. Impact on weight and height with the use of HAART in HIV-infected children. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(4):334-8.

43. Jesson J, Koumakpaï S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Kouéta F, Aka A, et al. Effect of Age at Antiretroviral Therapy Initiation on Catch-up Growth Within the First 24 Months Among HIV-infected Children in the IeDEA West African Pediatric Cohort. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(7):e159-68.
44. Song R, Jelagat J, Dzombo D, Mwalimu M, Mandaliya K, Shikely K, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children in Kenya. Pediatrics. 2007;120(4):e856-61.
45. Achan J, Kakuru A, Ikilezi G, Mwangwa F, Plenty A, Charlebois E, et al. Growth Recovery Among HIV-infected Children Randomized to Lopinavir/Ritonavir or NNRTI-based Antiretroviral Therapy. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(12):1329-32.
46. Jaspan HB, Berrisford AE, Boulle AM. Two-year outcomes of children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and protease inhibitor regimens in a South African pediatric antiretroviral program. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(11):993-8.
47. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. Aids. 2011;25(3):345-55.
48. Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, Stanley KE, Johnson GM, Krogstad PA, et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(4):352-7.
49. Gsponer T, Weigel R, Davies MA, Bolton C, Moultrie H, Vaz P, et al. Variability of growth in children starting antiretroviral treatment in southern Africa. Pediatrics. 2012;130(4):e966-77.
50. Weigel R, Phiri S, Chiputula F, Gumulira J, Brinkhof M, Gsponer T, et al. Growth response to antiretroviral treatment in HIV-infected children: a cohort study from Lilongwe, Malawi. Trop Med Int Health. 2010;15(8):934-44.