

- ลักษณะทางคลินิกของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง  
(clinical characteristics of malignancy-related venous thromboembolism)  
    สุภลักษณ์ พงศ์อุทัย/พลภัทร โรจน์นครินทร์
  
- การศึกษาย้อนหลัง เปรียบเทียบการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส  
    ไบโอไทป์สอง: ความสัมพันธ์กับโรคตับหรือทางเดินน้ำดี  
(a retrospective, case control study of *Streptococcus bovis* biotype II infection: an association with hepatobiliary diseases)  
    โสภิตา งามวงศ์วาน/รองพงศ์ โพลั้งละ/สุภาณี นิลเกต/  
    ธนียฐา ฉัตรสุวรรณ/ชัชฌา สวนกระต่าย
  
- Journal club  
    จิตร สิทธิอมร/ประพิมพ์พรรณ อำพันทรัพย์, สมบัติ ศรีประเสริฐสุข
  
- Clinicopathological conference  
    พัชญา บุญชยาอนันต์/ชิตี สันต์บุญ/จตุพร ชยะกุลคีรี/ธรรมธร อาศนะเสน
  
- EKG quiz  
    สรารุณี ศิวโมกษธรรม
  
- Spot diagnosis  
    มงคลธิดา อัมพลเสถียร/ชิตี สันต์บุญ

# จุฬาอายุรศาสตร์

## เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

## กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา  
ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร  
รศ.นพ.วิทยา ศรีดามา

## บรรณาธิการ

ศ.ดร.นพ.ชัชวาล ส่วนกระต่าย

## ผู้ช่วยบรรณาธิการ

รศ.นพ.วันลา กุลวิจิต  
ผศ.นพ.กมล แก้วกิติณรงค์  
อ.พญ.กมลวรรณ จุติวรกุล  
อ.นพ.กำพล สุวรรณวิมลกุล  
อ.นพ.รองพงศ์ โพลั้งละ

## กองบรรณาธิการ

ศ.นพ.ประวิตร อัครานนท์  
รศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์  
รศ.นพ.สมบัติ ตีระเสริฐสุข  
ผศ.ดร.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์  
ผศ.ดร.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์  
อ.นพ.ชัยภัทร ชุมทรัพย์  
อ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ  
อ.นพ.ปฎิณัฐ บุรณทรัพย์จกร  
อ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน  
อ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย  
อ.นพ.ยงเกษม วรเศรษฐ์การกิจ  
อ.นพ.วรวิมล รุ่งประดับวงศ์

## ฝ่ายศิลป์

สุนิภา ตริลพ

## สำนักงาน

ตึกอบรมวิชาการ ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330  
โทรศัพท์ 02-256-4246  
แฟกซ์ 02-252-7858  
E-mail: chusana.s@chula.ac.th

กำหนดออก ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬาอายุรศาสตร์” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สามารถ Download วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ได้ที่  
<http://www.cumedicine.org/home/category/journal>

## นโยบาย และการส่งเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬารายการศาสตร์

### จุดประสงค์

- เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิทยาศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้ จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งยังมีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
- เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการฟื้นฟูความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
- เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

### สมาชิก

- อาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
- บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

## ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

### บทความ

Suankratay C, Suan D, Auzt E, Somt D, Xan F, Ton A, et al. Study of diabetes mellitus treatment in patients with glipizide. Clin Infect Dis 2005;10:106-8.

### บทในหนังสือ

Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia. In: Hall R, Basser M, eds. Fundamentals of Clinical Endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:197-204.

## จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬายุทธศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 2 ของปี พ.ศ. 2558 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย topic review 2 เรื่อง journal club, CPC, EKG quiz และ spot diagnosis หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่านคงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ หรือ email: [chusana.s@chula.ac.th](mailto:chusana.s@chula.ac.th) ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการรับไว้พิจารณาครับ

ศ.ดร.นพ.ชัชฌา สวนกระต่าย  
บรรณาธิการ

# สารบัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 28 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2558

หน้า

---

ลักษณะทางคลินิกของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง (clinical characteristics of malignancy-related venous thrombo- embolism)	69
สุกัลกษณ์ พงศ์อุทัย/พลภัทร โรจนนครินทร์	
การศึกษาย้อนหลัง เปรียบเทียบการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอไทป์สอง: ความสัมพันธ์กับโรคตับหรือทางเดินน้ำดี (a retrospective, case control study of <i>Streptococcus bovis</i> biotype II infections: an association with hepatobiliary diseases)	80
โสภิตา งามวงษ์วาน/รองพงศ์ โพล้งละ/สุมาณี นิลเกต/ ชนิษฐา ฉัตรสุวรรณ/ชัชญา สวนกระต่าย	
<b>Journal club</b>	97
จิตร สิทธิอมร/ประพิมพรรณ อำพันทรัพย์, สมบัติ ศรีประเสริฐสุข	
<b>Clinicopathological conference</b>	103
พัชญา บุญชยาอนันต์/ชิตี สันันบุญ/จตุพร ชยะกุลคีรี/ธรรมธร อาศนะเสน	
<b>EKG quiz</b>	110
สรวุฒิ ศิวโมกษธรรม	
<b>Spot diagnosis</b>	112
มงคลธิดา อัมพลเสถียร/ชิตี สันันบุญ	
<b>CME credit</b>	118

---

## Topic review

### ลักษณะทางคลินิกของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง (clinical characteristics of malignancy-related venous thromboembolism)

สุกัลกษณ์ พงศ์อุทัย\*  
พลภัทร โรจน์นครินทร์\*\*

#### บทคัดย่อ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุหลักในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันในประเทศไทย การศึกษาในต่างประเทศก่อนหน้านี้ พบว่ามีหลายปัจจัย เช่น โรคมะเร็งเอง ยาเคมีบำบัด ยาฮอร์โมน ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน และพบว่า มะเร็งตับอ่อน มะเร็งรังไข่ และมะเร็งสมอง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมากที่สุด แต่ข้อมูลในชาวตะวันตกอาจมีความแตกต่างด้านระบาดวิทยาของผู้ป่วยไทย

#### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของมะเร็งปฐมภูมิ และชนิดของเซลล์มะเร็ง ในผู้ป่วยหลอดเลือดดำอุดตันที่มีมะเร็งร่วมในประเทศไทย

#### วิธีการ

ผู้วิจัยได้ศึกษาเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (deep vein thrombosis, DVT) หรือ หลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน (pulmonary embolism, PE) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2552-พ.ศ. 2554 ตัวแปรที่ศึกษา คือ เพศ อายุ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ชนิดของมะเร็งปฐมภูมิที่พบร่วม ระยะของโรคมะเร็ง การรักษามะเร็งที่ได้รับก่อนหน้านี้ อัตราการตายในโรงพยาบาล และภาวะเลือดออกหลังการรักษา

#### ผลการศึกษา

รวบรวมผู้ป่วยได้ 155 ราย (DVT 101 ราย PE 42 ราย DVT ร่วมกับ PE 12 ราย) พบเป็นเพศหญิงร้อยละ 65.2 อายุเฉลี่ย 61.3 ปี

\*แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
\*\*สาขาวิชาโลหิตวิทยา  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(พิสัย 20-97 ปี) โดยพบว่ามะเร็งร่วม 74 ราย (ร้อยละ 47.1) ในกลุ่มที่มีมะเร็งร่วมพบมะเร็งปอดเป็นมะเร็งรังไข่ร้อยละ 14.9 มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักร้อยละ 14.9 มะเร็งมดลูกร้อยละ 8.1 มะเร็งโลหิตวิทยาร้อยละ 8.1 และมะเร็งท่อน้ำดีร้อยละ 8.1 นอกจากนี้พบว่าชนิดของเซลล์มะเร็งที่พบบ่อยคือ มะเร็งชนิด adenocarcinoma ร้อยละ 47.1 squamous cell carcinoma ร้อยละ 8.8 และ diffuse large B cell lymphoma ร้อยละ 2.9 โดยพบมะเร็งระยะที่ 4 ร้อยละ 78.8 การรักษามะเร็งก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำอุดตันพบว่า ได้รับยาเคมีบำบัดร้อยละ 22.6 การผ่าตัดร้อยละ 11.3 รังสีรักษาร้อยละ 8.1 และได้รับการรักษาหลายวิธีร้อยละ 37.1 และเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันหลังการรักษาด้วยการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งร้อยละ 4.1 มีการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 12.9 และพบภาวะเลือดออกในโรงพยาบาลร้อยละ 11

### สรุป

ในประเทศไทยพบมะเร็งในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมากกว่าในต่างประเทศ (ร้อยละ 47.1 เทียบกับร้อยละ 20) โดยมะเร็งปอดที่พบบ่อยที่สุดในการศึกษานี้ คือ มะเร็งนรีเวช มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งโลหิตวิทยา และมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งสอดคล้องกับที่เคยมีการรายงานในต่างประเทศ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันเป็นภาวะที่พบบ่อยในประเทศทางตะวันตก โดยพบอุบัติการณ์ 43.7-192.0 ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และเชื่อว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในประเทศไทยในปัจจุบันสูงขึ้นกว่าอดีตมาก โดยพบมากในกลุ่มที่มีโรคมะเร็งร่วมด้วยและหลังการผ่าตัดซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและก่อให้เกิดการเสียชีวิตอย่างฉับพลันได้ นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา ส่งผลให้เกิดความทุพพลภาพตามมา เช่น post-thrombotic syndrome การศึกษานี้ต้องการศึกษาถึงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่พบในผู้ป่วยมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อต้องการทราบจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่มีมะเร็งร่วม และต้องการทราบลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งที่พบในประเทศไทยซึ่งอาจมีความแตกต่างจากที่พบในต่างประเทศ

### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (review of related literature)

จากการศึกษาในประเทศสวีเดน<sup>1</sup> ปี ค.ศ. 1987 ศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในเมือง Malmö ประเทศสวีเดน พบว่า อุบัติการณ์เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน 1.6 ราย/1,000 ราย/ปี โดยอายุเฉลี่ยในเพศชาย 66 ปี เพศหญิง 72 ปี และขณะที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน พบว่า ร้อยละ 19 เป็นมะเร็งอยู่เดิม และร้อยละ 5 ตรวจพบว่าเป็นโรคมะเร็งภายในเวลา 1 ปี

จากการศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยหลอดเลือดดำอุดตันเปรียบเทียบระหว่าง ผู้ที่เป็นมะเร็งและไม่ได้เป็นมะเร็ง ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดย Wutthimanop และ Rojnuckarin<sup>2</sup> ศึกษาใน พ.ศ. 2546-2550 โดยรวบรวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 167 ราย พบว่า ร้อยละ 32 มีมะเร็งร่วม และผู้ป่วยหลอดเลือดดำอุดตันที่มีและไม่มีมะเร็งร่วม พบว่ามีลักษณะบางอย่างที่ต่างกัน ได้แก่ อายุที่มาก และภาวะช็อค อาจบ่งว่ามีมะเร็งร่วม ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน

และมีประวัติการใช้ estrogen จะพบบ่อยกว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีมะเร็งร่วม

จากการศึกษาของ Piccioli และคณะ<sup>3</sup> ถึงการตรวจคัดกรองเพื่อหาโรคมะเร็งในผู้ป่วยที่เป็นภาวะหลอดเลือดดำอุดตันโดยไม่ทราบสาเหตุ ค.ศ. 2004 พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันโดยที่ยังไม่มีมะเร็งร่วม มีอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งที่ตรวจพบในอนาคตร้อยละ 10 โดยทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม ติดตามผู้ป่วย 2 ปี พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีการตรวจคัดกรองมะเร็งพบโรคมะเร็งร้อยละ 13.1 ส่วนในกลุ่มที่ไม่มีการตรวจคัดกรองมะเร็ง พบโรคมะเร็งร้อยละ 9.81 และผู้ป่วยที่ตรวจพบโรคมะเร็งในกลุ่มที่ตรวจคัดกรองพบมะเร็งในระยะแรกมากกว่า และค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการวินิจฉัยโรคมะเร็งลดลงจาก 11.6 เดือน เป็น 1 เดือน แต่การที่ตรวจพบโรคมะเร็งเร็วขึ้นยังสรุปไม่ได้ว่าจะมีพยากรณ์ของโรคที่ดีขึ้น

มีการศึกษาโดย Levine และคณะ<sup>5</sup> ถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่สองจำนวน 205 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและยาฮอร์โมนที่ 12 สัปดาห์ และ 36 สัปดาห์ พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันร้อยละ 68 และพบว่าการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันพบในช่วงที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด การศึกษานี้สรุปได้ว่ายาเคมีบำบัดเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง

มีการศึกษาของ Saphner และคณะ<sup>6</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 2,673 ราย พบอัตราการเกิดภาวะหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงอุดตันในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดและยาฮอร์โมนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญ คือร้อยละ 5.4 เทียบกับร้อยละ 1.6 ( $p=0.0002$ ) และการได้รับ tamoxifen เพิ่มจากยาเคมีบำบัด พบว่าเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดภาวะ

หลอดเลือดดำอุดตันจากร้อยละ 0.8 เป็นร้อยละ 2.8 ( $p=0.003$ ) ในผู้หญิงก่อนวัยหมดประจำเดือน และเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในกลุ่มผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจากร้อยละ 2.3 เป็นร้อยละ 8 ( $p=0.03$ )

### คำถามการวิจัย (research question)

คำถามหลัก (primary research question) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตันเป็นโรคมะเร็งร่วมด้วยร้อยละเท่าใด

คำถามรองของการวิจัย (secondary research question) ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่เป็นมะเร็ง ชนิดของมะเร็ง และการรักษามะเร็งที่ได้รับ

### การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (operational definition)

ผู้ป่วยมะเร็ง หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งทุกชนิด ทั้งที่เคยเป็น และกำลังเป็นโรคมะเร็ง

ผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตันตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง โดยได้รับการยืนยันการวินิจฉัยที่แน่นอนทางรังสีวิทยา

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาความชุกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2552-2554

#### วัตถุประสงค์รอง

1. ศึกษาลักษณะทางคลินิก ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่เป็นมะเร็ง
2. ศึกษาชนิดของมะเร็ง ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตัน



3. ศึกษาการได้รับการรักษาโรคมะเร็งที่ผ่านมา ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตัน

### คำสำคัญ (keywords)

Venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, malignancy

### รูปแบบการวิจัย (research design)

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (descriptive retrospective study)

### ระเบียบวิธีการวิจัย (research methodology)

**ประชากร (population)** หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่มีการยืนยันการวินิจฉัยที่แน่นอนจากรังสีวิทยาโดย doppler ultrasonogram, computed tomogram, magnetic resonance imaging หรือ venogram ที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2552-2554

**ประชากรเป้าหมาย (target population)** หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่มีการยืนยันการวินิจฉัยที่แน่นอนโดย doppler ultrasonogram, computed tomogram, magnetic resonance imaging หรือ venogram และเป็นมะเร็งที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2552-2554

**ประชากรตัวอย่าง (sample population)** หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่มีการยืนยันการวินิจฉัยที่แน่นอนจากรังสีวิทยาโดย doppler

ultrasonogram, computed tomogram, magnetic resonance imaging หรือ venogram และเป็นมะเร็งที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2552-2554

**เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion criteria)** กลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตัน โดยยืนยันการวินิจฉัยด้วยที่แน่นอนจากรังสีวิทยา (ทั้งที่เป็นมะเร็งและไม่เป็นมะเร็ง) โดย doppler ultrasonogram, computed tomogram, magnetic resonance imaging หรือ venogram ที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2552-2554

**เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออก (exclusion criteria)** ผู้ป่วยที่ไม่มีผลทางรังสีวิทยายืนยันการวินิจฉัย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตันมาก่อนที่จะได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน

#### ขนาดตัวอย่างและการคำนวณ

$N$  = จำนวนประชากรตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยในช่วงที่ต้องการศึกษาทั้งหมด โดย  $N = 155$  ราย

### การรวบรวมข้อมูล (data collection)

คัดเลือกประชากรเป้าหมายโดยสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ในช่วงเวลาที่กำหนด

คัดเลือกประชากรเป้าหมายตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย

### การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (data analysis and statistics)

Descriptive data (demographic data)

1. Categorical data: percent
2. Continuous data: mean and standard deviation

### ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (ethical consideration)

การใช้เวชระเบียนของผู้ป่วยในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ในการวิจัยครั้งนี้ ตามพระราชบัญญัติสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2550 เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลังผู้วิจัยไม่สามารถขอความยินยอมจากผู้ป่วยได้ จึงขออนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ เพื่อขอเวชระเบียนผู้ป่วย และจะบันทึกเป็นนิรนาม ไร้รหัส โดยไม่มีการระบุหรือเปิดเผยชื่อผู้ป่วย

### ข้อจำกัดในการวิจัย (limitations)

การประเมินข้อมูลที่บันทึกไว้ในอดีต ในบางรายข้อมูลอาจบันทึกไว้ไม่สมบูรณ์

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected or anticipated benefit gain)

- ทราบจำนวนของผู้ป่วยมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตัน
- ทราบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตัน
- ทราบถึงการรักษาโรคมะเร็งที่ได้รับก่อนได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตัน
- สามารถต่อยอดการศึกษาในอนาคตถึงความสัมพันธ์และปัจจัยเสี่ยงระหว่างหลอดเลือดดำอุดตันกับโรคมะเร็งในประเทศไทยได้

### อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น (challenges)

เวชระเบียนในอดีตอาจมีข้อมูลที่บันทึกไว้ไม่สมบูรณ์

### การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (administration and time schedule)

การดำเนินงาน	ระยะเวลา
1. ศึกษาเตรียมงาน	เดือนเมษายน พ.ศ. 2555 - เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2555
2. รวบรวมข้อมูล	เดือนธันวาคม พ.ศ. 2555 - กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2556
3. วิเคราะห์ข้อมูล	เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2556
4. สรุปและเขียนรายงาน	เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2556
5. รายงานผล	เดือนมีนาคม พ.ศ. 2556

### การวิเคราะห์ทางสถิติ

- สถิติเชิงพรรณนา สำหรับ continuous data รายงานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)
- Categorical data รายงานเป็นร้อยละ (percent)
- ความแตกต่างระหว่างกลุ่มใช้สถิติ student's t test และ Pearson Chi-square

### ผลการศึกษา

จากการรวบรวมเวชระเบียน ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น deep vein thrombosis (DVT) หรือ pulmonary embolism (PE) ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 มีผู้ป่วยทั้งหมด 155 ราย อายุเฉลี่ย  $61.29 \pm 16.27$  ปี เป็นเพศหญิง 101 ราย (ร้อยละ 65.2) เพศชาย 54 ราย (ร้อยละ 34.8) โดยได้รับการวินิจฉัยเป็น DVT 101 ราย (ร้อยละ 65.6) PE 42 ราย (ร้อยละ 27.1) และเป็นทั้งสองอย่าง 12 ราย (ร้อยละ 7.7) กลุ่มที่มีมะเร็งร่วมด้วย 73 ราย (ร้อยละ 47.1) และไม่มีมะเร็งร่วมด้วย 82 ราย (ร้อยละ 52.9) ดังตารางที่ 1 และตารางที่ 2

ตารางที่ 1. Type of venous thromboembolism (VTE)

Type of VTE	Frequency	Percent
Proximal vein	41	26.5
Distal vein	6	3.9
Visceral vein	3	1.9
Both proximal & distal	48	31
Pulmonary embolism	42	27.1
DVT & PE	12	7.7
Visceral vein & DVT	3	1.9

DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism

ตารางที่ 2. VTE with malignancy

VTE	Frequency	Percent
Malignancy	73	47.1
No malignancy	82	52.9
Total	155	100

VTE: venous thromboembolism

จากการศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่มีปัจจัยเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน คือ immobilization ร้อยละ 20 มีภาวะการติดเชื้อมัถลำร่วมด้วยร้อยละ 9 มี lower limb paralysis ร้อยละ 6.5 มีประวัติการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดเม็ดมาก่อนร้อยละ 5.8 มีการผ่าตัดภายใน 6 สัปดาห์ก่อนเกิดภาวะ VTE ร้อยละ 5.8 มีประวัติเคยมีภาวะ VTE มาก่อนร้อยละ 5.8 มีการได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลมาก่อนภายใน 6 สัปดาห์ก่อนเกิดภาวะ VTE ร้อยละ 4.5 และไม่มีปัจจัยเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันร้อยละ 39.4 ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3. Risk factor of venous thromboembolism (VTE)

Risk factor	Frequency	Percent
None	61	39.4
Immobilization	31	20
Acute infection	14	9
Lower limb paralysis	10	6.5
History use oral contraceptive	9	5.8
Postoperative within 6 weeks	9	5.8
Previous VTE	9	5.8
Postadmission within 6 weeks	7	4.5
Fracture of spine	5	3.2
Fracture of femur	3	1.9
Congestive heart failure FC III, IV	2	1.3
Thrombophilia	2	1.3
SLE	2	1.3
Assisted ventilator	1	0.6
COPD	1	0.6
Nephrotic syndrome	0	0
Central venous catheter	0	0

FC: functional class, COPD: chronic obstructive pulmonary disease

จากการศึกษานี้พบว่า มะเร็งปอดชนิดที่พบมากที่สุดเป็นผู้ป่วย VTE ได้แก่ มะเร็งรังไข่ และมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก โดยพบร้อยละ 14.9 รองลงมาคือมะเร็งเม็ดเลือด มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก และมะเร็งท่อน้ำดี โดยพบร้อยละ 8.1 ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4. Primary cancer

Type of cancer	frequency	Percent
Ovary	11	14.9
Colorectal cancer	11	14.9
Hematologic cancer	6	8.1
Endometrial cancer	6	8.1
Cholangiocarcinoma	6	8.1
Liver	5	6.8
Breast	4	5.4
Unknown primary	4	5.4
Cervix	3	4.1
Prostate	3	4.1
Musculoskeletal cancer	2	2.7
Other	10	13.5

จากการศึกษาพบว่า ชนิดของมะเร็งในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน พบมะเร็งชนิด adenocarcinoma ร้อยละ 47.1 squamous cell carcinoma ร้อยละ 8.8 และ diffuse large B cell ร้อยละ 2.9 ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5. Cell types

Cell type	Frequency	Percent
Adenocarcinoma	32	47.1
Squamous cell carcinoma	6	8.8
Diffuse large B cell	2	2.9
Other	28	41.2

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่พบมะเร็งร่วม อยู่ในมะเร็งระยะที่ 4 ร้อยละ 78.8 ระยะที่ 3 ร้อยละ 7.6 ระยะที่ 2 ร้อยละ 7.6 และระยะที่ 1 ร้อยละ 6.1 ตามลำดับ (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6. Stages of malignancy

Stage	Frequency	Percent
Stage IV	52	78.8
Stage III	5	7.6
Stage II	5	7.6
Stage I	4	6.1

ผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่มีมะเร็งร่วม ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ร้อยละ 22.6 การผ่าตัด ร้อยละ 11.3 รังสีรักษา ร้อยละ 8.1 รักษาด้วยยาฮอร์โมน ร้อยละ 1.6 และได้รับการรักษาหลายวิธี ร้อยละ 35.2 (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7. Antitumor treatments

Treatment	Frequency	Percent
Chemotherapy (CMT)	14	22.6
Radiotherapy (RT)	5	8.1
Hormonal therapy	1	1.6
Surgery	7	11.3
CMT+Surgery	8	12.9
CMT+Hormone	5	8.1
CMT+targeted therapy	1	1.6
CMT+RT	4	6.5
Surgery +RT	3	4.8
CMT+Hormone+surgery	1	1.6
CMT+Hormone+RT	1	1.6

จากการศึกษานี้พบว่า มีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 12.9 โดยเป็นผู้ป่วยที่มีมะเร็งร่วม 11 ราย จากผู้ป่วยที่มีมะเร็งร่วม 73 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง และคิดเป็นร้อยละ 10.97 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีมะเร็งร่วม (ตารางที่ 8) โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยสองกลุ่มนี้

ตารางที่ 8. In-hospital mortality

In-hospital death	Malignancy	No malignancy	Total
Frequency	11/73	9/82	20/155
Percent	15%	10.97%	12.9%

(p=0.45) โดยสาเหตุการเสียชีวิตที่พบในผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่เสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดคิดเป็นร้อยละ 36 เสียชีวิตจากโรคมะเร็งและจากลิ่มเลือดอุดตันที่ปอดเท่ากันคิดเป็นร้อยละ 27.27 เสียชีวิตจากมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารหลังได้รับการรักษาด้วย enoxaparin คิดเป็นร้อยละ 9.09 โดยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย enoxaparin ร้อยละ 81.82 ส่วนในกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งร่วม สาเหตุการตายส่วนใหญ่มาจากการติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 55.56 ลิ่มเลือดอุดตันที่ปอดร้อยละ 22.22 เลือดออกในช่องท้องร้อยละ 11.11 โดยไม่ได้รับการ

ตารางที่ 9. Bleeding

Bleeding	Malignancy	No malignancy	Total
Frequency	10/73	7/82	17/155
Percent	13.6%	8.5%	11.0%

ตารางที่ 10. Laboratory results

	Hb (ก./ดล.)	Hct (%)	WBC (/ลบ.มม.)	Neutrophil (%)	Lymphocyte (%)	Monocyte (%)	Eosinophil (%)
Mean	10.99	33.74	9965.82	72.43	18.83	6.58	2.06
SD	1.99	5.90	5631.70	15.14	12.90	5.86	3.17

	Basophil (%)	Platelet (%)	PT (วินาที)	PTT (วินาที)	MCV (เฟมโตล.)	RDW (%)	Cr (มก./ดล.)
Mean	0.35	268840.99	13.62	29.18	83.19	16.26	1.15
SD	0.49	139354.04	2.90	9.26	10.67	3.15	1.20

SD: standard deviation, Hb: hemoglobin, Hct: hematocrit, WBC: white blood cell, RDW: red cell distribution width, MCU: mean corpuscular volume

รักษาก่อนเสียชีวิตร้อยละ 33.33 ได้รับการรักษาด้วย enoxaparin ร้อยละ 22.22 ได้รับการรักษาด้วย warfarin ร้อยละ 22.22 ได้รับ rTPA ร้อยละ 11.11

จากการศึกษานี้พบภาวะเลือดออกในโรงพยาบาลร้อยละ 11 โดยเป็นผู้ป่วยที่มีมะเร็งร่วม 10 ราย จากผู้ป่วยที่มีมะเร็งร่วม 73 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.6 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง และคิดเป็นร้อยละ 8.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีมะเร็งร่วม (ตารางที่ 9) โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างภาวะเลือดออกในโรงพยาบาลของผู้ป่วยสองกลุ่มนี้ (p=0.31)

จากการศึกษานี้พบว่า มีค่าเฉลี่ยของ hemoglobin 10.99 ก./ดล. hematocrit 33.74% white blood cell 9965.82/ลบ.มม. platelet 268,840/ลบ.มม. PT 13.62 วินาที PTT 29.18 วินาที creatinine 1.15 มก./ดล. ดังตารางที่ 10

เมื่อเปรียบเทียบผลการตรวจปฏิบัติการระหว่างกลุ่มที่มีมะเร็งร่วมและกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งร่วม (ตารางที่ 11) พบว่า กลุ่มที่มีมะเร็งร่วม มีค่าเฉลี่ย hemoglobin 10.26 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งร่วมคือ 11.65 พบว่า ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีมะเร็งร่วมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) และมีค่า platelet สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีมะเร็งร่วมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.04)

ตารางที่ 11. Laboratory result เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีมะเร็งร่วมและไม่มะเร็งร่วม

		N	Mean	SD	P value
<b>Hb</b> (ก./ดล.)	Malignancy	72	10.26	1.79	<0.001
	Non malignancy	81	11.65	1.95	
<b>WBC</b> (/ลบ.มม.)	Malignancy	72	10004.10	6203.48	0.94
	Non malignancy	80	9931.38	5102.27	
<b>Platelet</b> (/ลบ.มม.)	Malignancy	71	294112.68	147920.69	0.04
	Non malignancy	80	246412.38	128067.77	
<b>PT</b> (วินาที)	Malignancy	64	13.72	2.95	0.70
	Non malignancy	77	13.54	2.89	
<b>PTT</b> (วินาที)	Malignancy	62	28.07	7.16	0.19
	Non malignancy	73	30.13	10.70	
<b>Cr</b> (มก./ดล.)	Malignancy	66	1.02	0.93	0.19
	Non malignancy	71	1.29	1.41	

Cr: creatinine, Hb: hemoglobin, WBC: white blood cell, SD: standard deviation

### อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษานี้ พบโรคมะเร็งร่วมในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำอุดตันร้อยละ 47.1 ซึ่งพบมากกว่ารายงานในต่างประเทศ<sup>15</sup> โดยการศึกษาในต่างประเทศพบมะเร็งร่วมร้อยละ 20 ซึ่งคาดว่าเกิดจากการเก็บข้อมูลในการศึกษานี้ เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งทั้งหมด ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศที่การเก็บข้อมูลได้ตัดภาวะหลอดเลือดดำที่ปอดอุดตันที่รุนแรงและตัดผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่คาดว่าจะไม่สามารถตรวจติดตามหลังการรักษาได้ออกไป และคาดว่าในต่างประเทศ ปัจจัยทางเชื้อชาติมีผลต่อปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วม เช่น ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ และอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบมะเร็งร่วมมากขึ้นเนื่องจากปัจจุบัน ผู้ป่วยมะเร็งมีชีวิตยืนยาวขึ้น ร่วมกับได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องด้วยยาเคมีบำบัด ยาฮอร์โมน หรือการผ่าตัดเกือบทุกราย จึงทำให้ตรวจพบภาวะหลอดเลือด

เลือดดำอุดตันในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลมากขึ้น โดยตำแหน่งที่พบภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่บ่อยได้แก่ ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน proximal VTE คือ ร้อยละ 57.5 (proximal VTE ร้อยละ 26.5 และ proximal and distal VTE ร้อยละ 31) ซึ่งในการศึกษา MASTER<sup>15</sup> พบ proximal vein VTE มากที่สุดคือ ร้อยละ 75.6

ในส่วนของปัจจัยเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่พบในการศึกษานี้ ปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุดคือ immobilization ร้อยละ 20 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ<sup>15</sup> พบปัจจัยเสี่ยงนี้มากที่สุดคือร้อยละ 15

มะเร็งปอดที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้คือ มะเร็งนรีเวช ร้อยละ 27.1 (มะเร็งรังไข่ร้อยละ 14.9 มะเร็งเยื่อโพรงมดลูกร้อยละ 8.1 มะเร็งปากมดลูกร้อยละ 4.1) มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ร้อยละ 14.9 มะเร็งโลหิตวิทยา ร้อยละ 8.1 และมะเร็งท่อ

น้ำดีร้อยละ 8.1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา MAS-TER<sup>15</sup> ในมะเร็งที่พบบ่อยคือมะเร็งนรีเวชร้อยละ 26 มะเร็งทางเดินอาหารร้อยละ 20.6 และมะเร็งโลหิตวิทยาร้อยละ 17 โดยชนิดของเซลล์มะเร็งที่พบบ่อยได้แก่ มะเร็งชนิด adenocarcinoma พบร้อยละ 47.1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบ และส่วนใหญ่พบมะเร็งระยะลุกลามร้อยละ 78.8 โดยใกล้เคียงกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบมะเร็งระยะลุกลามร้อยละ 79.17

ผลการรักษา พบว่าอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลทั้งหมดร้อยละ 12.9 โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลในกลุ่มมะเร็งร่วมและกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งร่วมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 15 และร้อยละ 10.97,  $p=0.45$ ) ซึ่งต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ<sup>12,13</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันเพิ่มปัจจัยเสี่ยงการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีมะเร็งร่วม คิดว่าเกิดจากกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีน้อยจึงพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการศึกษานี้พบภาวะเลือดออกหลังการรักษาร้อยละ 11 ซึ่งมากกว่าที่พบในการศึกษาต่างประเทศ (ร้อยละ 5.4)<sup>15</sup> และพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีมะเร็งร่วมและกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งร่วม (ร้อยละ 13.6 และร้อยละ 8.5  $p=0.31$ ) ซึ่งต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ<sup>15</sup> ที่พบภาวะเลือดออกในกลุ่มที่เป็นมะเร็งมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยของเรามีจำนวนน้อย ทำให้มีข้อจำกัดในการสรุปผล

สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าค่าฮีโมโกลบินในกลุ่มผู้ป่วยที่มีมะเร็งร่วมมีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีมะเร็งร่วมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) คิดว่าเกิดจากในกลุ่มมะเร็งร่วมมีเรื่องของภาวะซีดจากโรคเรื้อรังและจากโรคมะเร็งเองร่วมด้วย

การศึกษานี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้โดยการดูแลระดับวิทยาในประเทศไทย โดยจากการศึกษานี้พบภาวะมะเร็งในหลอดเลือดดำอุดตันถึงร้อยละ 47 ซึ่งมากกว่าที่พบในต่างประเทศ ดังนั้นจึงควรพยายามค้นหาภาวะมะเร็งร่วมในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำอุดตันเสมอ รวมถึงพบภาวะแทรกซ้อนเลือดออกหลังการรักษาค่อนข้างมาก จึงควรเฝ้าระวังและติดตามอย่างใกล้ชิดขณะให้การรักษาด้วย anticoagulant การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนอาจไม่สมบูรณ์ โดยเฉพาะในส่วนของผลการสืบค้นชนิดของเซลล์มะเร็ง ระยะของมะเร็ง และการรักษา มะเร็งที่ได้รับมาก่อนหน้านี้ และกลุ่มผู้ป่วยมีจำนวนน้อย ทำให้มีข้อจำกัดในการสรุปผลที่แน่นอน จึงควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า หรือทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยมีการติดตามผู้ป่วยหลังได้รับการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำอุดตันและหลังการรักษาในครั้งนี้อย่างต่อเนื่องต่อไป

#### เอกสารอ้างอิง

1. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A perspective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
2. Atthakorn Wutthimanop and Ponlapat Rojnuckarin Clinical characteristics of malignancy-related versus non-malignancy-related venous thromboembolism. *J Hematol Transfus Med* 2009;19(4).
3. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-9.
4. Falanga A. and Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005;16:696-701.
5. Levine MN, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404-7.

6. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who receive adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:286-94.
7. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Ann Surg* 1988;208:227-40.
8. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997;78:141-4.
9. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-20.
10. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-91.
11. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
12. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
13. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
14. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117:93-102.
15. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica* 2008;93:273-8.
16. Luzzato G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990;17:147-58.
17. Aamer Aleem I\*, Abdul Rahman Al Diab I, Khalid Alsaleh I, et al. Frequency, clinical pattern and outcome of thrombosis in cancer patients in Saudi Arabia. *Asian Pacific J Cancer Prevent* 2012;13.



## Topic review

### การศึกษาย้อนหลัง เปรียบเทียบการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอไทป์สอง: ความสัมพันธ์กับโรคตับหรือทางเดินน้ำดี (a retrospective, case control study of *Streptococcus bovis* biotype II infection: an association with hepatobiliary diseases)

โสภิตา งามวงศ์วาน\*  
 รองพงศ์ โพลิ่งละ\*\*  
 สุมาณี นิลเกต\*\*\*  
 ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ\*\*\*  
 ชุษณา สวนกระต่าย\*\*

\*แพทย์ประจำบ้าน  
 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 \*\*หน่วยโรคติดเชื้อ สาขาวิชาอายุรศาสตร์  
 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 \*\*\*ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

#### บทคัดย่อ

##### ที่มาของปัญหาการวิจัย

เป็นที่ทราบกันดีว่าการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส สัมพันธ์กับการเกิดลิ้นหัวใจอักเสบและโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่เริ่มมีการศึกษาภายหลังพบว่า โรคตับหรือทางเดินน้ำดีอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอไทป์สอง

##### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาว่าโรคตับหรือทางเดินน้ำดีมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอไทป์สอง หรือไม่ เมื่อเทียบกับสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอไทป์หนึ่ง

##### ผู้ป่วยและวิธีการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงเปรียบเทียบ (retrospective case control study) ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี ที่มีผลเพาะเชื้อเป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิส จากตำแหน่งส่งตรวจที่ปลอดภัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย ช่วง พ.ศ. 2548-2552 โดยรายที่ติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอไทป์สองเป็นกลุ่มศึกษา และรายที่ติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอไทป์หนึ่งเป็นกลุ่มควบคุม

##### ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 140 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 75 ราย เพศหญิง 65 ราย ค่าอายุมัธยฐาน 61.36 ปี ค่าพิสัยอินเตอร์ควอตล์ 50 และ 74 ปี เป็นกลุ่มศึกษา (เชื้อสเตรปโต-

คอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์สอง) 127 ราย และเป็นกลุ่มควบคุม (เชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่ง) 13 ราย ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในข้อมูลพื้นฐานระหว่าง 2 กลุ่ม อาการที่นำมาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน ยกเว้นในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่ง ที่ไม่มีอาการปวดท้องเลย แต่กลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์สองมีผู้ป่วยปวดท้องมากถึง 42 ราย (ร้อยละ 33.1) ( $p=0.01$ ) มีผู้ป่วยที่มีเสียงหัวใจผิดปกติ (heart murmur) 5 ราย (ร้อยละ 38.5) และ 22 ราย (ร้อยละ 17.3) ในกลุ่ม สเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่งและสอง ตามลำดับ

จากผู้ป่วย 13 รายในกลุ่ม สเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่ง มีผู้ป่วยวินิจฉัยเป็นการติดเชื้อปฐมภูมิ ติดเชื้อเฉพาะที่ ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ และติดเชื้อจากการมีสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ (central venous catheter-related blood stream infection, CRBSI) 9 ราย (ร้อยละ 69.2), 2 ราย (ร้อยละ 15.4), 1 ราย (ร้อยละ 7.7) และ 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ตามลำดับ ใกล้เคียงกับผู้ป่วยกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์สอง วินิจฉัยเป็นการติดเชื้อปฐมภูมิ, ติดเชื้อเฉพาะที่, ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ และติดเชื้อการมีสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ 76 ราย (ร้อยละ 59.8), 44 ราย (ร้อยละ 34.6), 7 ราย (ร้อยละ 5.5) และ 0 ราย (ร้อยละ 0) ตามลำดับ

ในผู้ป่วย 140 ราย มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับ 3 ราย (ร้อยละ 23.1) และ 53 ราย (ร้อยละ 41.7) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่งและสอง ตามลำดับ ( $p=0.19$ ) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์สอง มี 6 ราย (ร้อยละ 4.7) ขณะที่ไม่มีคนมีโรคประจำตัวทางเดินน้ำดีเลยในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่ง รวมแล้วมีผู้ป่วยเป็นโรคตับและทางเดินน้ำดีในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่ง 3 ราย (ร้อยละ 23.1) และ 59 ราย (ร้อยละ 46.5) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์สอง ( $p=0.12$ ) มีผู้ป่วยที่ได้ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่างในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่ง 3 ราย พบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 2 ราย (ร้อยละ 66.6) ขณะที่กลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์สอง ได้ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่าง 12 ราย พบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 2 ราย (ร้อยละ 16.7) พบติ่งเนื้อที่เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง 3 ราย (ร้อยละ 25) ติ่งเนื้อที่ไม่เป็นมะเร็ง 3 ราย (ร้อยละ 25) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์สอง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในจำนวนผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นลิ้นหัวใจอักเสบในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่งและสองเป็น 1 ราย (ร้อยละ 7.7) และ 7 ราย (ร้อยละ 5.5) ตามลำดับ โดยทุกรายในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่ได้ยาเพนิซิลลินเลย มีอัตราการตายไม่ต่างกันเป็น 3 ราย (ร้อยละ 23.1) และ 30 ราย (ร้อยละ 23.6) ในกลุ่มไบโอสัยพ์หนึ่งและสอง ตามลำดับ

#### สรุปผลการศึกษา

มีความสัมพันธ์ระหว่างสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์สองกับโรคทางเดินน้ำดี ตรงข้ามกับสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่งซึ่งไม่มีผู้ป่วยเป็นโรคทางเดินน้ำดีเลย

#### ความสำคัญที่มาของปัญหาการวิจัยและทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส (*Streptococcus bovis*) เป็นสเตรปโตคอคคัสกรุปดี (*Strepto-*

*coccus* group D) ซึ่งเดิมสามารถแบ่งตามไบโอสัยพ์หนึ่ง (สเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสัยพ์หนึ่ง) และไบโอสัยพ์สอง (สเตรปโตคอคคัส โบวิส แวเรียน)<sup>1</sup> แต่ปัจจุบันแบ่งตามพันธุกรรมพบว่าเป็นคนละสาย

พันธุ์ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส แบ่งเป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิส (*S. bovis*) สเตรปโตคอคคัส อีควินัส (*S. equinus*) สเตรปโตคอคคัส เจลโลไลติกัส (*S. gallolyticus*) สเตรปโตคอคคัส พาสตูเรียนัส (*S. pasteurianus*) สเตรปโตคอคคัส อินแฟนทารีอัส (*S. infantarius*) และสเตรปโตคอคคัส ลูทีเทียนซิส (*S. lutetiensis*)<sup>2,3,4</sup> เชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิสเป็นเชื้อประจำถิ่นในกระเพาะของวัว<sup>5</sup> และเป็นเชื้อประจำถิ่นในลำไส้ของคน ทางเข้าหลักของการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ในกระแสเลือดที่เป็นได้มากที่สุดคือ ทางเดินอาหาร<sup>6</sup> คนที่เป็นโรคลำไส้ใหญ่ หรือโรคตับที่มีปัญหาในการหลังเคลื่อนน้ำดี หรือภูมิคุ้มกัน อาจทำให้เชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส เจริญเติบโตมากขึ้น และเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดพอร์ทัล (portal venous system)<sup>7</sup>

จากการศึกษาในช่วงหลายปีที่ผ่านมา พบว่าการมีสเตรปโตคอคคัส โบวิส ในกระแสเลือดหรือลึ้นหัวใจอักเสบ มีความสัมพันธ์กับมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยในผู้ป่วยที่มีสเตรปโตคอคคัส โบวิส ในกระแสเลือดหรือลึ้นหัวใจอักเสบ ตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 16-32 โดยส่วนใหญ่เป็นการตรวจเพิ่มเติมหลังจากตรวจพบการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส<sup>8-14</sup>

นอกจากนี้ มีการศึกษาพบความสัมพันธ์ของสเตรปโตคอคคัส โบวิสกับโรคในทางเดินอาหารอื่นๆ นอกจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยเฉพาะการติดเชื้อในตับและทางเดินน้ำดี ดังใน พ.ศ. 2547 จินและคณะได้รายงานการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 62 ราย ที่มีสเตรปโตคอคคัส โบวิสในกระแสเลือดที่ประเทศไต้หวันระหว่าง พ.ศ. 2535-2544<sup>15</sup> พบว่าในกลุ่มที่มีเชื้อในกระแสเลือด การติดเชื้อในตับและทางเดินน้ำดี และเยื่อหุ้มช่องท้องอักเสบแบบปฐมภูมิเพาะเชื้อเป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิสไบโอไทป์สองคิดเป็นร้อยละ 92 และร้อยละ 100 ตามลำดับ ใน

ขณะที่กลุ่มลึ้นหัวใจอักเสบเป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิสไบโอไทป์หนึ่ง ร้อยละ 67

พ.ศ. 2553 มีรายงานการศึกษาการมีเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิสในกระแสเลือดที่ประเทศสเปนระหว่าง พ.ศ. 2540-2551<sup>16</sup> มี 59 รายโดย 20 ราย (ร้อยละ 33.9) มีโรคตับเรื้อรัง 16 ราย (ร้อยละ 27.1) เป็นลึ้นหัวใจอักเสบ และ 14 ราย (ร้อยละ 23.1) มีทางเดินน้ำดีเป็นจุดกำเนิดของการมีเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด

การศึกษาส่วนใหญ่ ที่ทำในประเทศแถบตะวันตก พบว่าการมีสเตรปโตคอคคัส โบวิสในกระแสเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดลึ้นหัวใจอักเสบและมะเร็งลำไส้ใหญ่ดังที่กล่าวมาแล้ว แต่จากการศึกษาในภูมิภาคเอเชียพบว่าการมี สเตรปโตคอคคัส โบวิสในกระแสเลือด มีความสัมพันธ์กับโรคทางเดินน้ำดี และทางเดินน้ำดีอักเสบหรือถุงน้ำดีอักเสบ ดังรายงานเมื่อ พ.ศ. 2546 รอดเนย์และคณะได้รายงานผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 37 ราย ที่เพาะเชื้อในเลือดเป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิสที่ประเทศฮ่องกงระหว่าง พ.ศ. 2539-2544<sup>17</sup> มีผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นโรคตับ 7 ราย (ร้อยละ 19) โรคทางเดินน้ำดี 14 ราย (ร้อยละ 38) มะเร็งลำไส้ใหญ่ 4 ราย (ร้อยละ 11) และโรคทางเดินอาหารส่วนล่างที่ไม่ใช่มะเร็ง 1 ราย (ร้อยละ 3) มีผู้ป่วยที่มีเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดแบบปฐมภูมิ 15 ราย (ร้อยละ 41) มีทางเดินน้ำดีอักเสบหรือถุงน้ำดีอักเสบ 14 ราย (ร้อยละ 38) มีลึ้นหัวใจอักเสบเพียง 4 ราย (ร้อยละ 11) เป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอไทป์หนึ่ง 2 ราย (ร้อยละ 5) สเตรปโตคอคคัส โบวิสไบโอไทป์สองหนึ่ง (*S. bovis* biotype II/1) 3 ราย (ร้อยละ 8) และสเตรปโตคอคคัส โบวิสไบโอไทป์สองสอง (*S. bovis* biotype II/2) 32 ราย (ร้อยละ 87)

ในประเทศไทยมีการรายงานเกี่ยวกับการ

เกิดเชื้อหุ้มช่องท้องอักเสบแบบปฐมภูมิ และสเตปโตคอคคัส โบวิส เมื่อ พ.ศ. 2544 รัฐกรและคณะ<sup>18</sup> ได้รายงาน สเตปโตคอคคัส โบวิสเป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อหุ้มช่องท้องอักเสบแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) 7 ราย ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แต่ก็ยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคตับหรือทางเดินน้ำดีในผู้ป่วยที่ติดเชื้อสเตปโตคอคคัส โบวิส ในประเทศไทยเกิดขึ้น

ปัจจุบันการติดเชื้อสเตปโตคอคคัส โบวิสในประเทศไทยสามารถพบได้เรื่อยๆ ขณะที่ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคตับหรือทางเดินน้ำดีกับเชื้อสเตปโตคอคคัส โบวิสยังมีน้อย การศึกษาความสัมพันธ์ของโรคตับหรือทางเดินน้ำดีกับการติดเชื้อสเตปโตคอคคัส โบวิส ไปโอทัยพ์หนึ่งและสอง จึงเกิดขึ้น

## วัตถุประสงค์ของการศึกษาและระเบียบวิธีการวิจัย

### • คำถามการวิจัย

คำถามหลัก โรคตับหรือทางเดินน้ำดีมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อสเตปโตคอคคัส โบวิส ไปโอทัยพ์สองหรือไม่ เมื่อเทียบกับสเตปโตคอคคัส โบวิส ไปโอทัยพ์หนึ่ง

คำถามรอง โรคตับหรือทางเดินน้ำดีมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อสเตปโตคอคคัส โบวิส ไปโอทัยพ์สองสับทัยพ์สองหรือไม่ เมื่อเทียบกับสเตปโตคอคคัส โบวิส ไปโอทัยพ์สองสับทัยพ์หนึ่ง

### • รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงเปรียบเทียบ (retrospective case control study)

### • ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี ที่มีผลเพาะเชื้อเป็นเชื้อสเตปโตคอคคัส โบวิส จาก

ตำแหน่งสิ่งส่งตรวจปลอดเชื้อ (sterile site) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง พ.ศ. 2548-2552

### • คำนิยามเชิงปฏิบัติการ

การติดเชื้อสเตปโตคอคคัส โบวิสแบบปฐมภูมิ (*S. bovis* primary infection) หมายถึง การติดเชื้อจากโบวิสที่ไม่มีตำแหน่งทางเข้าของการติดเชื้อรวมทั้งการติดเชื้อไม่ทราบสาเหตุในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้ยาเคมีบำบัด (febrile neutropenia)

โรคตับหรือทางเดินน้ำดี หมายถึง โรคเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับตับหรือทางเดินน้ำดี เช่น โรคตับอักเสบเรื้อรัง โรคตับแข็ง โรคไขมันในตับ โรคมะเร็งตับ โรคนิวในตับหรือทางเดินน้ำดี โรคมะเร็งทางเดินน้ำดี ไม่รวมถึงโรคมะเร็งอื่นๆที่กระจายมาตับ

### • การรวบรวมข้อมูล

สืบค้นจากห้องจุลชีววิทยาและเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### • การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size estimation)

$$N = [Z_{\alpha/2} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{(P_1Q_1 + P_0Q_0)}]^2 / (P_1 - P_0)^2$$

$$\text{กำหนด } \alpha = 0.05, Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$\text{Power การทดสอบ} = 90\%, \beta = 0.10,$$

$$Z_{\beta} = 1.28$$

$$P_1 = P_0R / (1 + P_0(R-1)),$$

$$P = (P_1 + P_0) / 2, Q = 1 - P$$

จากการศึกษานำร่องโดยคณะผู้ศึกษา (pilot study) จำนวน 56 ราย ได้ R=odds ratio=2.8

$P_0$  อัตราการมีโรคตับหรือทางเดินน้ำดีในกลุ่มcontrol (*S. bovis* typeI)=0.2

$$N = [1.96 \sqrt{2 \times 0.3 \times 0.7} + 1.28 \sqrt{(0.41 \times 0.59 + 0.2 \times 0.8)}]^2 / (0.41 - 0.2)^2 = 97$$

### • การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลพื้นฐานและตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ โรคประจำตัว อาการและอาการ

แสดง ผลการเพาะเชื้อ นำเสนอเป็นจำนวนร้อยละ เปรียบเทียบข้อมูลโดยใช้การทดสอบไคสแควร์ (chi-square test) ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ ใช้การทดสอบสถิติที่แบบตัวอย่างอิสระ (undependent T test)

### ผลการวิจัย

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 140 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 75 ราย เพศหญิง 65 ราย ค่าอายุมัธยฐาน 61.36 ปี ค่าพิสัยอินเตอร์ควอไทล์ 50 และ 74 ปี เป็นกลุ่มศึกษา (เชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอทัยพ์สอง) 127 ราย และเป็นกลุ่มควบคุม (เชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอทัยพ์หนึ่ง) 13 ราย

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในข้อมูลพื้นฐานระหว่าง 2 กลุ่ม เป็นเพศชาย 5 ราย (ร้อยละ 8.5) เพศหญิง 8 ราย (ร้อยละ 61.5) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอทัยพ์หนึ่ง และเป็นเพศชาย 70 ราย (ร้อยละ 55.1) เพศหญิง 57 ราย (ร้อยละ 44.9) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอทัยพ์สอง มีอายุมัธยฐาน 67 ค่าพิสัยอินเตอร์ควอไทล์ 49.5 และ 82.5 ปี และ 65 ปี ค่าพิสัยอินเตอร์ควอไทล์ 50 และ 74 ปี ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอทัยพ์หนึ่งและสองตามลำดับ โดยในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอทัยพ์หนึ่งมาจากภาคกลาง 10 ราย (ร้อยละ 76.9) กลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอทัยพ์สอง 113 ราย (ร้อยละ 89) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. Characteristics of patients in both *S. bovis* biotype I, biotype II and biotype II/1 and biotype II/2

Characteristics	Species			P value	
	<i>S. bovis</i> biotype I N (%)	<i>S. bovis</i> biotype II			
		II/1 N (%)	II/2 N (%)	Total N (%)	I vs II / I vs II/2
<b>Sex</b>					0.25/0.26
Male	5 (38.5)	2 (100)	51 (54.8)	70 (55.1)	
Female	8 (61.5)	0 (0)	42 (45.2)	57 (44.9)	
<b>Median age (yr)</b>	67	67	65	65	0.47/0.47
<b>IQR age (yr)</b>	49.5,82.5	NA	48.5,74	50,74	NA/NA
<b>Region</b>					0.30/0.32
Northern	1 (7.7)	0 (0)	2 (2.2)	2 (1.6)	
Central	10 (76.9)	2 (100)	84 (90.3)	113 (89)	
Northeastern	2 (15.4)	0 (0)	5 (5.4)	9 (7.1)	
Southern	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)	3 (2.1)	
<b>Occupation</b>					0.06/0.06
Farmer	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Employee	3 (23.1)	1 (50)	13 (14)	20 (15.7)	
Officer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	
Merchant	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)	2 (1.4)	
Student	0 (0)	0 (0)	4 (4.3)	5 (3.9)	
Own business	3 (23.1)	0 (0)	8 (8.6)	13 (10.2)	
Government officer	1 (7.7)	0 (0)	16 (17.2)	17 (13.4)	
Others	5 (38.5)	1 (50)	50 (53.8)	69 (54.3)	

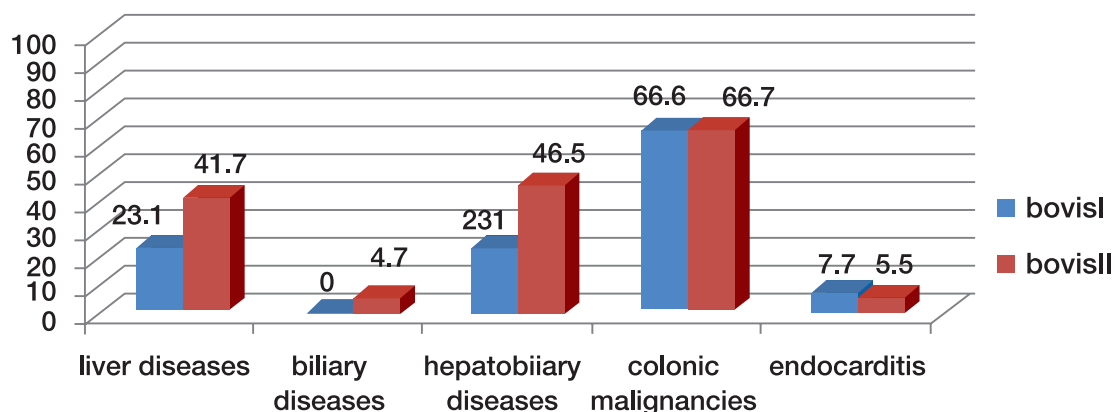
ตารางที่ 1 (ต่อ). Characteristics of patients in both *S. bovis* biotype I, biotype II and biotype II/1 and biotype II/2

Characteristics	Species				P value I vs II / I vs II/2
	<i>S. bovis</i> biotype I N (%)	<i>S. bovis</i> biotype II			
		II/1 N (%)	II/2 N (%)	Total N (%)	
<b>Liver disease</b>	3 (23.1)	1 (50)	38 (40.9)	53 (41.7)	0.19/0.21
Cirrhosis	3 (23.1)	1 (50)	36 (38.7)	51 (40.2)	0.23/0.27
Child A	1 (7.7)	0 (0)	5 (5.4)	6 (4.7)	0.64/0.44
Child B	1 (7.7)	0 (0)	14 (15.1)	20 (16.5)	0.44/0.48
Child C	1 (7.7)	1 (50)	17 (18.3)	25 (19.7)	0.29/0.34
<b>Cause</b>					
Alcohol	2 (15.4)	0 (0)	10 (10.8)	14 (11.0)	0.64/0.62
HBV	2 (15.4)	0 (0)	8 (8.6)	10 (7.9)	0.36/0.43
HCV	0 (0)	0 (0)	11 (11.8)	14 (11.0)	NA
NASH	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Cryptogenic	0 (0)	0 (0)	9 (9.7)	13 (10.2)	NA
Others	0 (0)	1 (50)	2 (2.2)	3 (2.4)	0.44/0.43
<b>Hepatoma</b>	0 (0)	0 (0)	5 (5.4)	8 (6.3)	NA
<b>Biliary tract disease</b>	0 (0)	0 (0)	5 (5.4)	6 (4.7)	NA
Gall stone	0 (0)	0 (0)	3 (3.2)	3 (2.4)	
CBD stone	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)	3 (2.4)	
IHD stone	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	
<b>Hepatobiliary tract</b>	3 (23.1)	1 (50)	43 (46.2)	59 (46.5)	0.12/0.13
<b>Colonic disease*</b>	2 (66.6)	0 (0)	6 (60.0)	8 (66.7)	0.41/0.40
Cancer	2 (66.6)	0 (0)	2 (16.7)	2 (16.7)	0.08/NA
Premalignant lesion	0 (0)	0 (0)	1 (10)	3 (25.0)	NA
Others	0 (0)	0 (0)	3 (25.0)	3 (25.0)	NA
N colonoscopy	3	1	10	12	
<b>Kidney disease</b>	6 (46.2)	0 (0)	14 (15.1)	17 (13.4)	<0.05/<0.05
<b>CNS disease</b>	1 (7.7)	0 (0)	6 (6.5)	9 (7.1)	0.936/0.86
<b>DM</b>	4 (30.8)	0 (0)	25 (26.9)	37 (29.1)	0.90/0.76
<b>HIV</b>	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	0.75/0.70
<b>Malignancy</b>					
Hematologic	1 (7.7)	0 (0)	6 (6.5)	6 (4.7)	0.64/0.86
Other solid tumors	1 (7.7)	0 (0)	9 (9.7)	13 (10.2)	0.77/0.81
<b>Autoimmune disease</b>	0(0)	0 (0)	6 (6.5)	7 (5.5)	0.39/0.34
<b>Immunosuppressive agent</b>	1 (7.7)	0 (0)	12 (12.9)	13 (10.2)	0.78/0.59

% of patient who underwent colonoscopies

มีผู้ป่วยติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดัยพ์หนึ่ง มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับ 3 ราย (ร้อยละ 23.1) เป็นตับแข็งทั้งหมด 3 ราย (ร้อยละ 23.1) เป็นชายด์ เอ (child A) 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ชายด์บี (child B) 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ชายด์ซี (child C) 1 ราย (ร้อยละ 7.7) สาเหตุจากแอลกอฮอล์ 2 ราย (ร้อยละ 15.4) ติดเชื้อไวรัสตับบี 2 ราย (ร้อยละ 15.4) และไม่มีรายที่ไม่ทราบสาเหตุ ไม่มีใครเป็นโรคมะเร็งตับ ขณะที่ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดัยพ์สอง มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับ 53 ราย (ร้อยละ 41.7) เป็นตับแข็งทั้งหมด 51 ราย เป็นชายด์ เอ (child A) 6 ราย (ร้อยละ 4.7) ชายด์บี (child B) 20 ราย (ร้อยละ 16.5) ชายด์ซี (child C) 25 ราย (ร้อยละ 19.7) สาเหตุจากแอลกอฮอล์ 14 ราย (ร้อยละ 11) ติดเชื้อไวรัสตับบี 10 ราย (ร้อยละ 7.9) เชื้อไวรัสตับซี 14 ราย (ร้อยละ 11) และไม่ทราบสาเหตุ 13 ราย (ร้อยละ 10.2) สาเหตุอื่นๆ 3 ราย (ร้อยละ 2.4) เช่น โรควิลสัน ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตัวเอง และมีคนเป็นโรคมะเร็งตับ 8 ราย (ร้อยละ 6.3) มีผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวทางเดินน้ำดีในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดัยพ์สอง 6 ราย (ร้อยละ 4.7) เป็นนิ่วในถุงน้ำดี 3 ราย (ร้อยละ 2.4) นิ่วในท่อทางเดิน

น้ำดีหลัก (common bile duct) 3 ราย (ร้อยละ 2.4) นิ่วในท่อทางเดินน้ำดีในตับ (intrahepatic bile duct) 1 ราย (ร้อยละ 0.8) ขณะที่ไม่มีคนมีโรคประจำตัวทางเดินน้ำดีเลยในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดัยพ์หนึ่ง รวมแล้วมีผู้ป่วยเป็นโรคตับและทางเดินน้ำดีในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดัยพ์หนึ่ง 3 ราย (ร้อยละ 23.1) และ 59 ราย (ร้อยละ 46.5) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดัยพ์สองโดยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ ดังรูปที่ 1 มีผู้ป่วยที่ได้ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่างในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดัยพ์หนึ่ง 3 ราย พบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 2 ราย (ร้อยละ 66.7) ขณะที่กลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดัยพ์สอง ได้ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่าง 12 ราย พบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 2 ราย (ร้อยละ 16.7) พบติ่งเนื้อที่เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง 3 ราย (ร้อยละ 25) ติ่งเนื้อที่ไม่เป็นมะเร็ง 3 ราย (ร้อยละ 25) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดัยพ์สอง โรคประจำตัวที่พบได้บ่อย ได้แก่ โรคหัวใจ โรคตับ โรคเบาหวาน เป็น 6 ราย (ร้อยละ 46.2), 6 ราย (ร้อยละ 46.2), 4 ราย (ร้อยละ 30.8) ตามลำดับ ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดัยพ์หนึ่ง และคิดเป็น 31 ราย



รูปที่ 1. Percentage of underlying of patients compare in 2 groups

(ร้อยละ 24.4), 17 ราย (ร้อยละ 13.4) และ 37 ราย (ร้อยละ 29.1) ตามลำดับ ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโotyp์หนึ่ง

อาการที่นำมาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน ยกเว้นในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโotyp์หนึ่งที่ไม่มีอาการปวดท้องเลยแต่กลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโotyp์สองมีผู้ป่วยปวดท้อง มากถึง 42 ราย (ร้อยละ 33.1  $p=0.01$ ) ดังแสดงในตารางที่ 2 และถ้าเทียบในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโotyp์หนึ่งกับสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโotyp์สอง พบว่ามีอาการคลื่นไส้อาเจียน 0 ราย (ร้อยละ 0) และ 27 ราย (ร้อยละ 21.3) ตามลำดับ ( $p<0.05$ )

ผลตรวจร่างกายผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความ

ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโotyp์หนึ่ง มีอุณหภูมิเฉลี่ยที่  $37.8^{\circ}\text{C}$  ซีพจร 91 ครั้งต่อนาที หายใจ 19 ครั้งต่อนาที ความดันอยู่ที่ 112/63 มม.ปรอทใกล้เคียงกับกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโotyp์สอง ดังตารางที่ 3 มีผู้ป่วยที่มีเสียงหัวใจผิดปกติ (heart murmur) และอาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง (chronic liver stigmata) 5 ราย (ร้อยละ 38.5) และ 3 ราย (ร้อยละ 23.1) ตามลำดับ ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโotyp์หนึ่ง และ 22 ราย (ร้อยละ 17.3) และ 50 ราย (ร้อยละ 59.3) ตามลำดับ ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโotyp์สอง

ตารางที่ 2. Symptoms of patients at the time at presentation

Symptoms	Species				P value I vs II / I vs II/2
	S. bovis biotype I N (%)	S. bovis biotype II			
		II/1 N (%)	II/2 N (%)	Total N (%)	
Fever	10 (76.9)	1 (50)	70 (75.3)	93 (73.2)	0.77/0.89
Chill	4 (30.8)	1 (50)	31 (33.3)	37 (29.1)	0.90/0.85
Jaundice	1 (7.7)	1 (50)	4 (4.3)	9 (7.1)	0.94/0.58
Abdominal pain	0 (0)	1 (50)	32 (34.4)	42 (33.1)	0.01/0.11
Abdominal discomfort	1 (7.7)	1 (50)	14 (15.1)	25 (19.7)	0.29/0.47
Diarrhea	1 (7.7)	2 (100)	26 (28)	38 (29.9)	0.09/0.11
Nausea/vomiting	0 (0)	0 (0)	23 (24.7)	27 (21.3)	0.06/<0.05
UGIB	1 (7.7)	0 (0)	8 (8.6)	9 (7.1)	0.94/0.91
LGIB	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)	2 (1.6)	0.65/0.59
Change in mental status	5 (38.5)	0 (0)	17 (18.3)	26 (20.5)	0.14/0.09
Oliguria	1 (7.7)	1 (50)	8 (8.6)	15 (11.8)	0.66/0.91
Dysuria	1 (7.7)	0 (0)	1 (1.1)	3 (2.4)	0.27/0.10
Cough	0 (0)	0 (0)	7 (7.5)	10 (7.9)	?/0.98
Dyspnea	2 (15.4)	1 (50)	23 (24.7)	33 (26.0)	0.40/0.25
Headache	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	0.75/0.70
Seizure	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	2 (1.6)	0.65/0.707
Rash	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	0.75/0.70



ตารางที่ 2 (ต่อ). Symptoms of patients at the time at presentation

Symptoms	Species				P value I vs II / I vs II/2
	<i>S. bovis</i> biotype I N (%)	<i>S. bovis</i> biotype II			
		II/1 N (%)	II/2 N (%)	Total N (%)	
Arthralgia	1 (7.7)	0 (0)	4 (4.3)	5 (3.9)	0.52/0.58
Back pain	2 (15.4)	0 (0)	3 (3.2)	5 (3.9)	0.07/0.05
Weight loss	0 (0)	1 (50)	4 (4.3)	7 (5.0)	0.39/0.44
Other symptoms	2 (15.4)	1 (50)	2 (2.2)	7 (5.5)	0.17/0.19
Duration of illness					0.95/0.98
<25 hr	3 (23.1)	0 (0)	23 (24.7)	33 (26.0)	
24-72 hr	4 (30.8)	1 (50)	27 (29.0)	34 (26.8)	
>72 hr	6 (46.2)	1 (50)	43 (46.2)	60 (47.2)	

ตารางที่ 3. Physical examination of patients at the time of presentation

Physical examination	Species				P value I vs II / I vs II/2
	<i>S. bovis</i> biotype I N (%)	<i>S. bovis</i> biotype II			
		II/1 N (%)	II/2 N (%)	Total N (%)	
Body temperature (°C)	37.82±0.93	37.15±1.63	37.77±1.03	37.81±0.9	0.60/0.81
Pulse rate (bpm)	91.23±29.88	110±14.14	92.87±22.27	91.23±29.8	0.65/0.49
Systolic blood pressure (mmHg)	112.46±25.69	112.5±14.85	110.06±25.49	112.46±25.7	0.84/0.39
Diastolic blood pressure (mmHg)	63.01±14.37	65.10±16.97	67.13±58.01	63.03±14.4	0.81/0.89
Respiratory rate (per minute)	19.77±3.56	20.21±5.66	22.22±4.58	19.77±3.6	0.15/0.16
Pale	6 (46.2)	1 (50)	50 (53.7)	71 (55.9)	0.50/0.60
Icteric sclerae	2 (15.4)	1 (50)	31 (33.5)	42 (33.1)	0.19/0.19
Heart murmur	5 (38.5)	1 (50)	15 (16.1)	22 (17.3)	0.07/0.05
Lung adventitious sound	5 (38.5)	1 (50)	23 (24.7)	30 (23.6)	0.24/0.29
Abdominal distension	2 (15.4)	2 (100)	36 (39.1)	54 (42.9)	0.06/0.09
Bowel sound					0.65/0.39
Normal	13 (100)	2 (100)	88 (94.6)	119 (93.7)	
Absent	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	
Hypoactive	0 (0)	0 (0)	5 (5.4)	6 (4.7)	
RUQ tenderness	0 (0)	1 (50)	7 (7.6)	11 (8.7)	0.27/0.30

ตารางที่ 3 (ต่อ). Physical examination of patients at the time of presentation

Physical examination	Species				P value I vs II / I vs II/2
	S. bovis biotype I N (%)	S. bovis biotype II			
		II/1 N (%)	II/2 N (%)	Total N (%)	
Murphy's sign	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	0.75/0.70
Generalized tenderness	0 (0)	0 (0)	12 (12.9)	17 (13.4)	0.16/0.16
Rebound tenderness	0 (0)	0 (0)	8 (8.6)	10 (7.9)	0.29/0.27
Guarding	0 (0)	0 (0)	4 (4.3)	5 (3.9)	0.46/0.44
Hepatomegaly	2 (15.4)	2 (100)	17 (18.3)	22 (17.3)	0.86/0.79
Chronic liver stigmata	3 (23.1)	2 (100)	34 (36.6)	50 (39.4)	0.25/0.33
Portal HT sign	2 (15.4)	2 (100)	29 (31.2)	45 (35.4)	0.15/0.24
Ascites	2 (15.4)	2 (100)	27 (29)	45 (33.9)	0.17/0.03
Splenomegaly	1 (7.7)	1 (50)	20 (21.5)	29 (22.8)	0.21/0.24
Caput medusa	0 (0)	0 (0)	3 (3.2)	3 (2.4)	0.58/0.51
Gynecomastia	0 (0)	1 (50)	4 (4.3)	6 (4.8)	0.42/0.44
Enlarged parotid glands	1 (7.7)	0 (0)	3 (3.3)	5 (4.0)	0.53/0.43
Palmar erythema	2 (15.4)	2 (100)	17 (18.3)	23 (18.1)	0.80/0.79
Spider nevi	1 (7.7)	2 (100)	18 (19.4)	24 (18.9)	0.32/0.30
Embolic phenomenon	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	5 (3.9)	0.47/0.51
Immunologic phenomenon	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	0.75/0.51
Other signs	1 (7.7)	0 (0)	3 (3.2)	7 (5.5)	0.75/0.42

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิสทั้ง 2 กลุ่มมีผลตรวจเพิ่มเติมไม่แตกต่างกัน โดยเฉพาะเชื้อขึ้นในกระแสเลือด 13 ราย (ร้อยละ 100) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่ง และ 125 ราย (ร้อยละ 98.4) ในสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สอง ดังตารางที่ 4 โดยทั้ง 2 กลุ่มไม่ค้ำต่อเพนิซิลลิน มีค่าความเข้มข้นต่ำสุดของสารที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ (minimum inhibitory concentration) 0.22 และ 0.11 ในสเตรปโตคอคคัส โบวิส

ไบโอมัยท์หนึ่ง และสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สองตามลำดับ ผลเพาะเชื้อจากที่อื่นๆ พบเพียง 1 ราย (ร้อยละ 7.7) จากน้ำไขข้อในสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่ง ขณะที่สเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สองเพาะเชื้อขึ้น 28 ราย (ร้อยละ 22.1) จากน้ำเจาะท้องมากที่สุด 25 ราย (ร้อยละ 19.7) จากน้ำไขสันหลัง 1 ราย (ร้อยละ 0.8) จากน้ำไขข้อ 1 ราย (ร้อยละ 0.8) และจากปัสสาวะ 1 ราย (ร้อยละ 0.8) โดยเชื้อทั้งหมดไม่ค้ำต่อเพนิซิลลิน

ตารางที่ 4. Investigations during admission

Investigations	Species				P value I vs II / I vs II/2
	S. bovis biotype I N (%)	S. bovis biotype II			
		II/1 N (%)	II/2 N (%)	Total N (%)	
<b>White count</b> (cell/mm <sup>3</sup> )	10409.23+/-3750.5	12810.00+/- 3408.2	14744.77+/-3750.5 88.74+/-85.7	13561.84+/- 15202.2	0.46/0.37
% Neutrophil	77.33+/-22.8	88.95+/-5.6	13.17+/-15.0	91.72+/-105.2	0.62/0.64
% Lymphocyte	9.33+/-4.4	6.60+/-2.7	5.54+/-10.3	14.52+/-17.4	0.29/0.36
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	10.65+/-0.8	9.25+/-1.8	11.94+/-9.4	11.51+/-8.2	0.70/0.62
<b>Platelet (count/mm<sup>3</sup>)</b>	186707.69+/- 101485.7	132000.00+/- 24041.6	155056.38+/- 112517.2	154934.20+/- 117987.6	0.35/0.34
<b>Blood urea nitrogen</b> (mg/dL)	39.84+/-37.5	38.5+/-6.3	42.04+/-102.9	39.48+/-88.8	0.99/0.94
<b>Creatinine (mg/dL)</b>	2.54+/-2.3	1.27+/-0.2	1.81+/-1.5	1.72+/-1.5	0.78/0.73
<b>Total bilirubin</b> (mg/dL)	4.70+/-8.1	5.91+/-4.7	6.54+/-21.00	6.23+/-18.2	0.49/0.59
<b>Direct bilirubin</b> (mg/dL)	3.12+/-6.2	4.04+/-4.6	2.97+/-6.5	3.16+/-6.3	0.98/0.89
<b>Aspartate amino- transferase (mg/dL)</b>	56.08+/-51.11	255.00+/-203.6	101.46+/-165.4	103.82+/-171.9	0.34/0.56
<b>Alanine transaminase (mg/dL)</b>	38.33+/-28.3	46.00+/-18.3	64.53+/-100.9	62.34+/-95.1	0.38/0.38
<b>Alkaline phosphatase</b>	149.58+/-82.1	137.5+/-37.4	157.52+/-160.3	150.00+/-143.0	0.99/0.87
<b>Albumin (mg/dL)</b>	2.76+/-7.6	2.40+/-0.3	2.80+/-0.7	2.76+/-0.7	0.36/0.37
<b>Globulin (mg/dL)</b>	3.57+/-7.6	3.3+/-0.0	4.34+/-2.8	4.15+/-2.5	0.57/0.50
<b>Prothrombin time</b> (secs)	29.6+/-43.6	29.15+/-15.8	18.6+/-14.3	18.81+/-12.7	0.06/0.10
<b>International Normalized Ratio (INR)</b>	1.32+/-0.4	2.25+/-1.2	1.41+/-0.5	1.46+/-0.5	0.42/0.55
<b>Partial thromboplastin time (secs)</b>	31.58+/-6.9	39.75+/-2.5	30.67+/-10.4	31.34+/-11.1	0.95/0.79
<b>Blood Culture N(%)</b>	13 (100)	2 (100)	93 (100)	125 (98.43)	0.33/0.20
<b>Blood MIC penicillin</b>	0.22+/-0.4	0.05+/-0.2	0.11+/-0.2	0.11+/-0.2	0.05/0.55
<b>Blood MIC vancomycin</b>	0.32+/-0.1	0.32+/-0.1	0.43+/-0.1	0.42+/-0.1	<0.05/<0.05

ตารางที่ 4 (ต่อ). Investigations during admission

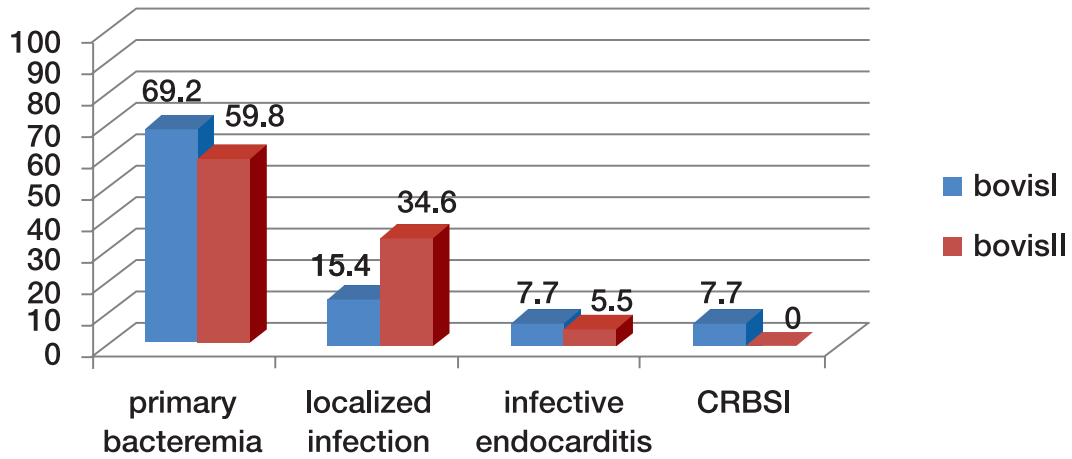
Investigations	Species				P value I vs II / I vs II/2
	S. bovis biotype I N (%)	S. bovis biotype II			
		II/1 N (%)	II/2 N (%)	Total N (%)	
Blood MIC cefotaxime	0.06+/-0.0	0.56+/-0.0	0.57+/-3.5	0.48+/-3.0	0.07/0.13
Blood MIC meropenem	0.11+/-0.3	0.02+/-0.0	0.07+/-0.3	0.07+/-0.3	0.62/0.69
Other culture N(%)	1 (7.7)	0 (0)	21 (22.5)	28 (22.1)	0.14/0.22
Ascetic fluid	0 (0)	0 (0)	18 (19.4)	25 (19.7)	
CSF	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	
Synovial fluid	1 (100)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	
Urine	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	
Other MIC penicillin	NA	NA	0.09+/-0.0	0.09+/-0.0	NA/NA
Other MIC vancomycin	NA	NA	0.41+/-0.2	0.44+/-0.2	NA/NA
Other MIC cefotaxime	NA	NA	0.24+/-0.1	0.23+/-0.1	NA/NA
Other MIC meropenem	NA	NA	0.03+/-0.0	0.46+/-0.1	NA/NA
Ultrasound N(%)	0 (0)	2 (100)	16(17.2)	23 (18.1)	0.09/0.11
ERCP N(%)	0 (0)	0 (0)	3 (3.2)	4 (3.1)	0.52/0.51
Computer scan N(%)	1 (7.7)	1 (50)	17 (18.3)	24 (18.9)	0.32/0.34
Echocardiogram N(%)	6 (46.2)	1 (50)	36 (38.7)	47 (37.0)	0.52/0.60
Colonoscope N(%)	3 (23.1)	1 (50)	10 (10.8)	12 (9.4)	0.13/0.20

ระหว่างนอนโรงพยาบาล มีการตรวจคลื่นเสียงหัวใจ (echocardiogram) ทั้งหมด 6 ราย (ร้อยละ 46.2) และมีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโธทัยพ์หนึ่ง มากกว่ากลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโธทัยพ์สองที่มีการตรวจคลื่นเสียงหัวใจทั้งหมด 47 ราย (ร้อยละ 37) และมีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ 7 ราย (ร้อยละ 5.5) แต่ไม่ได้ต่างกันมีความนัยสำคัญทางสถิติ

จากผู้ป่วย 13 รายในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโธทัยพ์หนึ่ง มีผู้ป่วยวินิจฉัยเป็นการติดเชื้อปฐมนุ้, ติดเชื้อเฉพาะที่, ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ และติดเชื้อจากการมีสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ (central venous catheter related blood stream infection,

CRBSI) 9 ราย (ร้อยละ 69.2) 2 ราย (ร้อยละ 15.4) 1 ราย (ร้อยละ 7.7) และ 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ตามลำดับ ใกล้เคียงกับผู้ป่วยกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโธทัยพ์สอง วินิจฉัยเป็นการติดเชื้อปฐมนุ้, ติดเชื้อเฉพาะที่, ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ และติดเชื้อการมีสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ 76 ราย (ร้อยละ 59.8) 44 ราย (ร้อยละ 34.6) 7 ราย (ร้อยละ 5.5) และ 0 ราย (ร้อยละ 0) ตามลำดับ ดังรูปที่ 2

โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้ง 2 กลุ่ม รอดชีวิต มีอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโธทัยพ์หนึ่ง 3 ราย (ร้อยละ 23.1) ใกล้เคียงกับ 30 ราย (ร้อยละ 23.6) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโธทัยพ์สอง ดังตารางที่ 5



รูปที่ 2. Percentage of diagnosis compare in 2 groups

ตารางที่ 5. Diagnosis treatment and outcome

Investigations	Species				P value I vs II / I vs II/2
	S. bovis biotype I N (%)	S. bovis biotype II			
		II/1 N (%)	II/2 N (%)	Total N (%)	
<b>Diagnosis N(%)</b>					
Primary bacteremia	9 (69.2)	2 (100)	55 (59.1)	76 (59.8)	0.41/0.40
Localized infection*	2 (15.4)	0 (0)	32 (34.4)	44 (34.6)	0.21/0.16
Hepatobiliary tract infection	0 (0)	0 (0)	5 (5.4)	7 (5.5)	NA
SBP	0 (0)	0 (0)	19 (20.4)	26 (20.5)	NA
SSI	1 (7.7)	0 (0)	1 (1.1)	3 (2.4)	0.27/0.10
Bone & joint infection	1 (7.7)	0 (0)	2 (2.2)	2 (1.6)	0.15/0.26
Infected CAPD	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)	2 (1.6)	NA
UTI	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	NA
Enterocolitis	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	2 (1.6)	NA
Meningitis	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)	NA
Infective endocarditis	1 (7.7)	0 (0)	6 (6.5)	7 (5.5)	0.75/0.87
CRBSI	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0.0)	NA
<b>Outcome</b>					
Improved	10 (76.9)	0	74 (79.6)	97 (76.4)	0.98/0.75
Death	3 (23.1)	2 (100)	19 (20.4)	30 (23.6)	0.96/0.82
<b>Length of stay</b>	24.39+/-20.0	12.00+/-8.5	21.63+/-23.8	22.87+/-24.8	0.83/0.69

## บทวิจารณ์

ผลการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์หนึ่ง มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับ 3 ราย (ร้อยละ 23.1) เป็นตับแข็งทั้งหมด 3 ราย (ร้อยละ 23.1) เป็นชายด์ เอ (child A) 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ชายด์บี (child B) 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ชายด์ซี (child C) 1 ราย (ร้อยละ 7.7) สาเหตุจากแอลกอฮอล์ 2 ราย (ร้อยละ 15.4) ติดเชื้อไวรัสตับบี 2 ราย (ร้อยละ 15.4) และไม่มีรานที่ไม่ทราบสาเหตุ ไม่มีใครเป็นโรคมะเร็งตับ ขณะที่ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์สอง มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับ 53 ราย (ร้อยละ 41.7) เป็นตับแข็งทั้งหมด 51 ราย เป็นชายด์ เอ (child A) 6 ราย (ร้อยละ 4.7) ชายด์บี (child B) 20 ราย (ร้อยละ 16.5) ชายด์ซี (child C) 25 ราย (ร้อยละ 19.7) สาเหตุจากแอลกอฮอล์ 14 ราย (ร้อยละ 11) ติดเชื้อไวรัสตับบี 10 ราย (ร้อยละ 7.9) เชื้อไวรัสตับซี 14 ราย (ร้อยละ 11) และไม่ทราบสาเหตุ 13 ราย (ร้อยละ 10.2) สาเหตุอื่นๆ 3 ราย (ร้อยละ 2.4) และมีคนเป็นโรคมะเร็งตับ 8 ราย (ร้อยละ 6.3) มีผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวทางเดินน้ำดีในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์สอง 6 ราย (ร้อยละ 4.7) เป็นนิ่วในถุงน้ำดี 3 ราย (ร้อยละ 2.4) นิ่วในท่อทางเดินน้ำดีหลัก (common bile duct) 3 ราย (ร้อยละ 2.4) นิ่วในท่อทางเดินน้ำดีในตับ (intrahepatic bile duct) 1 ราย (ร้อยละ 0.8) ขณะที่ไม่มีคนมีโรคประจำตัวทางเดินน้ำดีเลยในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์หนึ่ง รวมแล้วมีผู้ป่วยเป็นโรคตับและทางเดินน้ำดีในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์หนึ่ง 3 ราย (ร้อยละ 23.1) และ 59 ราย (ร้อยละ 46.5) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์สองโดยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ มีผู้ป่วยที่ได้ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่างในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์หนึ่ง 3 ราย พบ

มะเร็งลำไส้ใหญ่ 2 ราย (ร้อยละ 66.6) ขณะที่กลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์สอง ได้ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่าง 12 ราย พบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 2 ราย (ร้อยละ 16.7) พบติ่งเนื้อที่เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง 3 ราย (ร้อยละ 25) ตี้งเนื้อที่ไม่เป็นมะเร็ง 3 ราย (ร้อยละ 25) โรคประจำตัวที่พบได้บ่อย ได้แก่ โรคหัวใจ โรคตับ โรคเบาหวาน เป็น 6 ราย (ร้อยละ 46.2), 6 ราย (ร้อยละ 46.2), 4 ราย (ร้อยละ 30.8) ตามลำดับ ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์หนึ่ง และคิดเป็น 31 ราย (ร้อยละ 24.4), 17 ราย (ร้อยละ 13.4) และ 37 ราย (ร้อยละ 29.1) ตามลำดับ ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์สอง ผู้ป่วยที่ติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิสทั้ง 2 กลุ่มมีผลตรวจเพิ่มเติมไม่แตกต่างกัน โดยเฉพาะเชื้อขึ้นในกระแสเลือด 13 ราย (ร้อยละ 100) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์หนึ่ง และ 125 ราย (ร้อยละ 98.4) ในสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์สอง โดยทั้ง 2 กลุ่มไม่ดื้อต่อยาเพนิซิลลิน มีค่าความเข้มข้นต่ำสุดของสารที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ (minimum inhibitory concentration) 0.22 และ 0.11 มก./มล. ในสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์หนึ่งและสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์สองตามลำดับ ผลเพาะเชื้อจากที่อื่นๆ พบเพียง 1 ราย (ร้อยละ 7.7) จากน้ำไขข้อในสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์หนึ่ง ขณะที่สเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์สองเพาะเชื้อขึ้น 28 ราย (ร้อยละ 22.1) จากน้ำเจาะท้องมากที่สุด 25 ราย (ร้อยละ 19.7) จากน้ำไขสันหลัง 1 ราย (ร้อยละ 0.8) จากน้ำไขข้อ 1 ราย (ร้อยละ 0.8) และจากปัสสาวะ 1 ราย (ร้อยละ 0.8) โดยเชื้อทั้งหมดไม่ดื้อยาต่อเพนิซิลลิน ระหว่างนอนโรงพยาบาลมีการตรวจคลื่นเสียงหัวใจ (echocardiogram) ทั้งหมด 6 ราย (ร้อยละ 46.2) และมีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอดีทซ์หนึ่ง มาก

กว่ากลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สองที่มีการตรวจคลื่นเสียงหัวใจทั้งหมด 47 ราย (ร้อยละ 37) และมีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ 7 ราย (ร้อยละ 5.5) แต่ไม่ได้ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วย 13 รายในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่ง มีผู้ป่วยวินิจฉัยเป็นการติดเชื้อปฐมภูมิ ติดเชื้อเฉพาะที่ ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ และติดเชื้อจากการมีสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ (central venous catheter-related blood stream infection, CRBSI) 9 ราย (ร้อยละ 69.2) 2 ราย (ร้อยละ 15.4) 1 ราย (ร้อยละ 7.7) และ 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ตามลำดับ ใกล้เคียงกับผู้ป่วยกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สอง ที่วินิจฉัยเป็นการติดเชื้อปฐมภูมิ ติดเชื้อเฉพาะที่ ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ และติดเชื้อการมีสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ 76 ราย (ร้อยละ 59.8) 44 ราย (ร้อยละ 34.6) 7 ราย (ร้อยละ 5.5) และ 0 ราย (ร้อยละ 0) ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้ง 2 กลุ่มรอดชีวิต มีอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่ง 3 ราย (ร้อยละ 23.1) ใกล้เคียงกับ 30 ราย (ร้อยละ 23.6) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สอง

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของรอดเนย์และคณะ<sup>14</sup> ในผู้ป่วย 37 ราย มีผู้ป่วยที่มีเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดแบบปฐมภูมิ 15 ราย (ร้อยละ 41) มีทางเดินน้ำดีอักเสบหรือถุงน้ำดีอักเสบ 14 ราย (ร้อยละ 38) มีลิ้นหัวใจอักเสบเพียง 4 ราย (ร้อยละ 11) เป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่ง 2 ราย (ร้อยละ 5) สเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สองหนึ่ง 3 ราย (ร้อยละ 8) และสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สองสอง 32 ราย (ร้อยละ 87) ใกล้เคียงกัน คือ ติดเชื้อในกระแสเลือดแบบปฐมภูมิมากที่สุด และเชื่อเป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สองสองมากที่สุด โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้ง 2 กลุ่มรอดชีวิต มีอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มสเตรปโตคอค-

คัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่ง 3 ราย (ร้อยละ 23.1) ใกล้เคียงกับ 30 ราย (ร้อยละ 23.6) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สอง เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ในกระแสเลือด ร้อยละ 28 มีลิ้นหัวใจอักเสบ มีโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ประมาณร้อยละ 7-11<sup>14,19</sup> โดยหลักเป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับลิ้นหัวใจอักเสบอย่างชัดเจน มากกว่าร้อยละ 90<sup>20,21</sup> และมีความสัมพันธ์กับโรคประจำตัวมะเร็งลำไส้มากถึงร้อยละ 50-70<sup>20,21</sup> แต่ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยลิ้นหัวใจอักเสบเพียง 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่ง และ 7 ราย (ร้อยละ 5.5) ในสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สองเท่านั้น และพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 2 ราย (ร้อยละ 66.6) ในสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่ง มากกว่า 2 ราย (ร้อยละ 16) ในสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สองในแง่ของโรคตับสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่ง มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับ 3 ราย (ร้อยละ 23.1) สเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สอง มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับ 57 ราย (ร้อยละ 44.9) ใกล้เคียงกับข้อมูลก่อนหน้านี้ที่มีโรคตับร้อยละ 34-37 มีโรคถุงน้ำดีร้อยละ 23-28<sup>13,19</sup> แต่น่าแปลกใจที่ไม่มีคนมีโรคประจำตัวทางเดินน้ำดีเลยในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่งและมีเพียง 6 ราย (ร้อยละ 4.7) ในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สอง แม้เทียบกับการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้ พุทธเจริญและคณะ<sup>21</sup> ศึกษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาฯ พ.ศ. 2545-2548 ที่เพาะเชื้อในกระแสเลือดขึ้นสเตรปโตคอคคัส โบวิส 88 ราย เป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์หนึ่ง 8 ราย (ร้อยละ 8.9) สเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สองหนึ่ง 1 ราย (ร้อยละ 1.1) สเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอมัยท์สองสอง 79 ราย (ร้อยละ 90) ประชากรใกล้

เคียงกับการศึกษานี้ มีผู้ป่วยเป็นล้นหัวใจอักเสบ 35 ราย (ร้อยละ 4) และมีโรคตับและทางเดินน้ำดี 28 ราย (ร้อยละ 53) ใกล้เคียงกับการศึกษานี้

จะเห็นว่าสเตรปโตคอคคัส โบวิส เป็นเชื้อที่พบได้เรื่อยๆ แต่ไม่ได้บ่อยมาก ทำให้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษาก่อนหน้านี้ ไม่มาก ส่วนใหญ่ไม่ถึง 100 ราย<sup>12,13,14,19,20,21,22</sup> ซึ่งการศึกษานี้ ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 140 รายมากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา รวมทั้งได้แยกเชื้อสเตรปโตคอคคัส โบวิส ออกตามไบโอทอปส์ และซบไบโอทอปส์เป็นสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์สอง 127 ราย สเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์หนึ่ง 13 ราย ทำให้ได้ข้อมูลมากขึ้น แต่เนื่องจากข้อมูลเป็นการศึกษาย้อนหลังทำให้ข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วน ดังจะเห็นว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์สองหนึ่งรวมกับ สองสองมี 93 รายน้อยกว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์สอง 127 ราย เนื่องจากเวชระเบียนไม่ได้รับุซบไบโอทอปส์ไว้ และสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์สองหนึ่งมีจำนวนน้อยมากเพียง 2 รายเท่านั้น ในการศึกษาจึงคำนวณสถิติเทียบเฉพาะสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์หนึ่งกับสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์สอง และสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์หนึ่งกับสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์สองสองไม่สามารถเทียบกันในซบไบโอทอปส์ได้ จึงไม่สามารถตอบคำถามรองได้ และไม่ได้มีการตรวจคลื่นเสียงหัวใจทุกรายทำให้ข้อมูลไม่สมบูรณ์ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้ส่งกล้องทางเดินอาหารมีเพียง 12 รายในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์สอง และ 3 รายเท่านั้นในกลุ่มสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์หนึ่ง

การศึกษานี้กำหนดอำนาจการทดสอบที่ร้อยละ 90 โดยต้องมีจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม 97 ราย แม้ว่าการศึกษานี้จะได้จำนวนผู้ป่วยมากขึ้นเป็น 140 ราย แต่ก็ยังไม่พอที่จะทำการศึกษาเปรียบเทียบ

เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยแต่ละไบโอทอปส์ต่างกันมากเกือบ 10 เท่า ซึ่งสเตรปโตคอคคัส โบวิส ไบโอสทอปส์หนึ่งมีเพียง 13 รายเท่านั้น ทำให้ไม่สามารถแสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้

ในอนาคตต้องอาศัยข้อมูลที่เพิ่มขึ้น โดยอาจทำเป็นการศึกษาหลายสถาบัน หรือเก็บข้อมูลให้นานยิ่งขึ้น เพื่อให้ได้จำนวนผู้ป่วยที่มากกว่านี้

#### เอกสารอ้างอิง

1. Ruoff KL, Miller SI, Garner CV, Ferraro MJ, Calderwood SB. Bacteremia with *Streptococcus bovis* and *Streptococcus salivarius*: clinical correlates of more accurate identification of isolates. *J Clin Microbiol* 1989;27:305-8.
2. Schlegel L, Grimont F, Ageron E, et al. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equines* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2003;53:631-45.
3. Poyart C, Quesne G. and Trieu-Cuot P. Taxonomy dissection of the *Streptococcus bovis* group by analysis of manganese-dependent superoxide dismutase gene (*sodA*) sequences; reclassification of "*Streptococcus infantarius* subsp. *coli*" as *Streptococcus lutetiensis* sp. nov. and of *Streptococcus bovis* biotype 11.2 as *Streptococcus pasteurianus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 52:1247-55
4. Facklam et al. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:613.
5. ศุภรัตน์ นุญชยาตรา, จุฬามณี ถานุญเป็ง, ขวัญชาย เครือสุคนธ์, วิทยา สุริยาสาพร. การดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียที่สัมพันธ์กับเต้านมอักเสบในแม่โครีดนมในเขตจังหวัดเชียงใหม่. *เชียงใหม่สัตวแพทยสาร* 2550; 5:135-45.
6. Murray HW, Roberts RB. *Streptococcus bovis* bacteremia and underlying gastrointestinal disease. *Arch Intern Med* 1978;138:1097-9.
7. Zarkin BA, Lillemoie KD, Cameron JL, Effron PN,



- Magnuson TH, Pitt HA. The triad of *Streptococcus bovis* bacteremia, colonic pathology, and liver disease. *Ann Surg* 1990;211:786-92.
8. Waisberg J, Matheus Cde O, Pimenta J. Infectious endocarditis from *Streptococcus bovis* associated with colonic carcinoma: case report and literature review. *Arq Gastroenterol* 2002;39:177-80.
  9. Ballet M, Gevigney G, Gare JP, Delahaye F, Etienne J, Delahaye JP. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis* A report of 53 cases. *Eur Heart J* 1995;16:1975-80.
  10. Zarkin BA, Lillemoie KD, Cameron JL, Efron PN, Magnuson TH, Pitt HA. The triad of *Streptococcus bovis* bacteremia, colonic pathology, and liver disease. *Ann Surg* 1990;211:786-91.
  11. Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med* 1977;297: 800-2.
  12. Klein RS, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH. *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon. *Ann Intern Med* 1979;91:560-2.
  13. Leport, C, Bure A, Leport J, et al. Incidence of colonic lesions in *Streptococcus bovis* and enterococcal endocarditis. *Lancet* 1987;1:748
  14. Alazmi W, Bustamante M, O'loughlin C, Gonzalez J, Raskin JB. The association of *Streptococcus bovis* bacteremia and gastrointestinal diseases: a retrospective analysis. *Dig Dis Sci* 2006;51:732-6.
  15. Corredoira JC, Alonso MP, Garcá JF, et al. Clinical characteristics and significance of *Streptococcus salivarius* bacteremia and *Streptococcus bovis* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2005;24:250-5.
  16. Fernández-Ruiz M, Villar-Silva J, Llenas-Garcá J, et al. *Streptococcus bovis* bacteraemia revisited: Clinical and microbiological correlates in a contemporary series of 59 patients. *J Infect* 2010;24:1-7
  17. Rodney A. Lee, Patrick C.Y. Woo, Amanda P.C, et al. Geographic difference of disease association in *Streptococcus bovis* bacteremia. *J Med Microbiol* 2003;52: 903-8.
  18. Vilaichone RK, Mahachai V, Kullavanijaya P, Nunthapisud P. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Streptococcus bovis*: case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1476-9.
  19. Beck M, Frodl E, R, Funke G. Comprehensive study of strains previously designated *Streptococcus bovis* consecutively isolated from human blood cultures and emended description of *Streptococcus gallolyticus* and *Streptococcus infantarius* subsp. coli. *J Clin Microbiol* 2008;46:2966-72.
  20. Ruoff K L, Miller S I, Garner C V, et al. Bacteremia with *Streptococcus bovis* and *Streptococcus salivarius*: clinical correlates of more accurate identification. of isolates. *J Clin Microbiol* 1989;27:305.
  21. Corredoira J, Alnso MP, Coira A, et al. Characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis and its difference with *Streptococcus viridians* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:285-91.
  22. Puchareon O, Supanwimolkul G, Pongkumpai M, et al. Significant of *Streptococcus bovis* biotype II/2 bacteremia in patients with chronic liver diseases. 17<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease & 25<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy 03.04.2007.

## Journal club

### Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis

Mark R. Thursz, M.D., Paul Richardson, M.D., Michael Allison, Ph.D., Andrew Austin, M.D., Megan Bowers, M.Sc., Christopher P. Day, M.D., Ph.D., Nichola Downs, P.G. Cert., Dermot Gleeson, M.D., Alastair MacGilchrist, M.D., Allister Grant, Ph.D., Steven Hood, M.D., Steven Masson, M.A., Anne McCune, M.D., Jane Mellor, M.Sc., John O'Grady, M.D., David Patch, M.D., Ian Ratcliffe, M.Sc., Paul Roderick, Ph.D., Louise Stanton, M.Sc., Nikhil Vergis, M.B., B.S., Mark Wright, Ph.D., Stephen Ryder, D.M., and Ewan H. Forrest, M.D., for the STOPAH Trial\*

#### BACKGROUND

Alcoholic hepatitis is a clinical syndrome characterized by jaundice and liver impairment that occurs in patients with a history of heavy and prolonged alcohol use. The short-term mortality among patients with severe disease exceeds 30%. Prednisolone and pentoxifylline are both recommended for the treatment of severe alcoholic hepatitis, but uncertainty about their benefit persists.

#### METHODS

We conducted a multicenter, double-blind, randomized trial with a 2-by-2 factorial design to evaluate the effect of treatment with prednisolone or pentoxifylline. The primary end point was mortality at 28 days. Secondary end points included death or liver transplantation at 90 days and at 1 year. Patients with a clinical diagnosis of alcoholic hepatitis and severe disease were randomly assigned to one of four groups: a group that received a pentoxifylline-matched placebo and a prednisolone-matched placebo, a group that received prednisolone and a pentoxifylline-matched placebo, a group that received pentoxifylline and a prednisolone-matched placebo, or a group that received both prednisolone and pentoxifylline.

#### RESULTS

A total of 1103 patients underwent randomization, and data from 1053 were available for the primary end-point analysis. Mortality at 28 days was 17% (45 of 269 patients) in the placebo-placebo group, 14% (38 of 266 patients) in the prednisolone-placebo group, 19% (50 of 258 patients) in the pentoxifylline-placebo group, and 13% (35 of 260 patients) in the prednisolone-pentoxifylline group. The odds ratio for 28-day mortality with pentoxifylline was 1.07 (95% confidence interval [CI], 0.77 to 1.49;  $P = 0.69$ ), and that with prednisolone was 0.72 (95% CI, 0.52 to 1.01;  $P = 0.06$ ). At 90 days and at 1 year, there were no significant between-group differences. Serious infections occurred in 13% of the patients treated with prednisolone versus 7% of those who did not receive prednisolone ( $P = 0.002$ ).

#### CONCLUSIONS

Pentoxifylline did not improve survival in patients with alcoholic hepatitis. Prednisolone was associated with a reduction in 28-day mortality that did not reach significance and with no improvement in outcomes at 90 days or 1 year. (Funded by the National Institute for Health Research Health Technology Assessment program; STOPAH EudraCT number, 2009-013897-42, and Current Controlled Trials number, ISRCTN88782125.)

วิจารณ์การศึกษาและระเบียบวิธีวิจัยโดย นายแพทย์จิตร ลิทธิอมร  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Alcoholic hepatitis เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่พบในผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์มานาน ผู้ป่วยมีอาการเหลือง และตับวาย ผู้ที่มีโรครุนแรงมีอัตราตายสูงเกินร้อยละ 30 มักแนะนำให้ใช้ prednisolone และ/หรือ pentoxifylline ในผู้ป่วยที่มีโรครุนแรง แต่ผลการรักษายังไม่ชัดเจน ดังนั้น Thursz และคณะ ได้รายงานผลการศึกษาผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่มีอาการรุนแรง 1,103 รายโดยวิธี randomized double blind, 2x2 factorial design เพื่อประเมินอัตราตายที่ 28 วัน (primary end point) และอัตราตายหรือการเปลี่ยนระดับเมื่อวันที่ 90 หรือ 1 ปีหลังรักษาด้วย prednisolone หรือ pentoxifylline เนื่องจากเป็น factorial design จึงมีผู้ป่วยสี่กลุ่มที่เปรียบเทียบกันได้ คือ 1) กลุ่ม placebo อย่างเดียว 272 ราย 2) กลุ่ม prednisolone อย่างเดียว 274 ราย 3) กลุ่ม pentoxifylline อย่างเดียว 273 ราย และ 4) กลุ่มที่ได้รับ pentoxifylline ร่วมกับ prednisolone 273 ราย<sup>1</sup>

พบว่าอัตราตายที่ 28 วันในกลุ่ม placebo อย่างเดียว = ร้อยละ 17 (ตาย 45 ราย ในผู้ป่วย 269 ราย) อัตราตายในกลุ่ม prednisolone อย่างเดียว = ร้อยละ 14 (ตาย 38 รายในผู้ป่วย 266 ราย) อัตราตายในกลุ่ม pentoxifylline อย่างเดียว = ร้อยละ 19 (ตาย 50 รายในผู้ป่วย 258 ราย) และอัตราตายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ prednisolone ร่วมกับ pentoxifylline = ร้อยละ 13 (ตาย 35 รายจากผู้ป่วย 260 ราย) เมื่อเปรียบเทียบ odds ratio ของอัตราตายเมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo ที่ 28 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ pentoxifylline มีอัตราตายเป็น 1.07 เท่าของ placebo (95% CI = 0.77 to 1.49, p=0.69) และพบว่า prednisolone มีอัตราตายเป็น 0.72 เท่า

ของ placebo (95% CI 0.52 to 1.01, p=0.06) อัตราตายที่ 90 วันและที่ 1 ปีของการรักษาก็ไม่ต่างกันไม่ว่าจะได้รับยาใด ผู้ป่วยที่ได้รับ prednisolone เกิดการติดเชื้อร้อยละ 13 เมื่อเทียบกับการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ prednisolone<sup>1</sup>

ได้มีความพยายามที่จะตอบคำถามเรื่องบทบาทของ prednisolone และ/หรือ pentoxifylline มาแล้วโดยใช้ 2x2 factorial design<sup>2</sup> แต่ยังไม่ทราบผลการทำ 2x2 factorial design ทำให้เราใช้ผู้ป่วยศึกษาสามคำถามอย่างมีประสิทธิภาพ<sup>3</sup> คือ ก) ให้ pentoxifylline ต่างจากไม่ให้อาหารในผู้ป่วย severe alcoholic hepatitis หรือไม่ ข) ให้ prednisolone ต่างจากไม่ให้อาหารหรือไม่ และ ค) ให้ prednisolone + pentoxifylline ร่วมกันต่างจากไม่ให้อาหารหรือไม่ นับเป็นการออกแบบที่มีประสิทธิภาพ ใช้จำนวนตัวอย่างไม่น้อย ที่ต้องระวังคือการทดสอบว่า prednisolone และ pentoxifylline มีปฏิริยาเสริมหรือต้านกัน (interaction) แบบ synergistic หรือ antagonistic หรือไม่ ถ้ามีจะทำให้โอกาสพบความแตกต่างน้อยลง ในการศึกษาครั้งนี้ไม่เห็นว่ามีกระบวนการทดสอบ interaction ที่ชัดเจน แต่ดูจากผลที่แตกต่างกันไม่มากระหว่างยาที่ใช้เดี่ยวและใช้ร่วมกัน น่าจะอนุมานได้ว่า ไม่พบปฏิริยาเสริมหรือต้านกัน ระหว่าง prednisolone และ pentoxifylline

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น severe alcoholic hepatitis โดยเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกเป็นหลัก ไม่ได้มีการตัดชิ้นเนื้อตับไปตรวจ เนื่องจาก การวินิจฉัยโดยตัดชิ้นเนื้อไปตรวจเป็นสิ่งที่ไม่ทำกันนักในการรักษากลุ่มอาการ severe alcoholic hepatitis ยกเว้นกรณีที่การวินิจฉัยไม่ชัดเจน<sup>4,5</sup> จึงเป็นไปได้ว่า ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจวินิจฉัยไม่ถูกต้อง

ซึ่งจำนวนไม่น่าจะมาก เพราะเกณฑ์การวินิจฉัยค่อนข้างจำเพาะ<sup>1</sup>

การรักษาร่วม หรือ co-intervention ได้แก่ พวก supportive treatment ซึ่งแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยมีหน้าที่ตัดสินใจ เช่น การให้ terlipressin ในผู้ป่วยที่เริ่มเกิด hepatorenal failure การให้ยากันเลือดออกในทางเดินอาหาร การให้ยาปฏิชีวนะและกระบวนการรักษาการติดเชื้อ การรักษาผู้ที่มีไตวายร่วมด้วย เหล่านี้ อาจจะกระทบอัตราการตายได้ แต่ก็ได้มีการประเมินสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนซึ่งก็ไม่ต่างกันมาก แสดงว่า แม้จะไม่ได้ระบุเกณฑ์ที่ชัดเจนให้แพทย์ผู้รักษา การวินิจฉัยและรักษาภาวะแทรกซ้อนของแพทย์คงไม่ต่างกันมาก

เนื่องจาก end point ที่ใช้ระบุผลนับว่าชัดเจนคือ อัตราตายหรืออัตราการเปลี่ยนตับ จึงน่าจะเป็นสิ่งที่เชื่อถือได้

ผลสรุปว่า การให้ prednisolone, pentoxifylline หรือ prednisolone + pentoxifylline ในผู้ป่วย severe alcoholic hepatitis ที่วินิจฉัยโดยใช้ clinical criteria ไม่ต่างกันในเรื่อง อัตราตายที่ 28 วัน อัตราการเปลี่ยนตับ หรือตาย ใน 90 วันและใน 1 ปี โดยการศึกษาที่น่าเชื่อถือ เป็นข้อมูลที่ดีที่สุด

ในปัจจุบันที่ให้ข้อสรุปสอดคล้องกับการรายงานในอดีตที่ไม่มีกลุ่ม placebo มาเปรียบเทียบ<sup>6</sup> จึงถือได้ว่าเป็นหลักฐานที่สำคัญอีกชั้นหนึ่ง

#### เอกสารอ้างอิง

1. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, Downs N, Gleeson D, MacGilchrist A, Grant A, et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2015; 372(17):1619-28.
2. Forrest E1, Mellor J, Stanton L, et al. Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis (STOPAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013 19;14:262. doi: 10.1186/1745-6215-14-262.
3. Stampfer MJ, Buring JE, Willett W, Rosner B, Eberlein K, Hennekens CH. The 2 x 2 factorial design: its application to a randomized trial of aspirin and carotene in U.S. physicians. *Stat Med* 1985 ;4(2):111-6.
4. Potts JR, Goubet S, Heneghan MA, Verma S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:584-95.
5. Forrest EH, Gleeson D. Is a liver biopsy necessary in alcoholic hepatitis? *J Hepatol* 2012;56:1427-8.
6. Mathurin P1, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 Sep 11;310(10):1033-41. doi: 10.1001/jama.2013.276300.

วิจารณ์การศึกษาและระเบียบวิธีวิจัยโดย พญ.ประพิมพ์พรรณ อัมพันธ์ทรัพย์, รศ.ดร.นพ.สมบัติ ตีระประเสริฐสุข  
สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคตับเรื้อรังจากการดื่มแอลกอฮอล์ ทำให้มีอัตราการตายระยะสั้นสูงถึงร้อยละ 30-50 ที่ 3 เดือน<sup>2</sup> ผู้ป่วยร้อยละ 40 ของภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ชนิดรุนแรงที่ไม่ได้ประโยชน์จากการรักษาที่มีในปัจจุบัน<sup>3</sup> ภาวะนี้พบได้ในประเทศสหรัฐอเมริกาตามการลงทะเบียนโรค ICD-9 ร้อยละ 0.83 ของการนอนโรงพยาบาลทั้งหมดใน ค.ศ. 2010 และพบว่าอัตราการตายมีแนวโน้มลดลงจากร้อยละ 10.1 เป็น 5.8 ใน ค.ศ. 2002-2010 ตามลำดับ<sup>4</sup>

ปัจจุบันจึงมีความสนใจหาแนวทางการรักษาใหม่ๆ โดยจำเป็นต้องค้นหากลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ชนิดรุนแรง ซึ่งมีการนำรูปแบบคะแนนต่างๆ มาประเมินความรุนแรงโรค ได้แก่ Maddrey Discriminant Function (DF), Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS), Mayo End-stage Liver Disease (MELD) หรือ UK End-stage Liver Disease (UKELD) ซึ่งไม่ว่าจะใช้อันใดก็ไม่พบความแตกต่างกันในการใช้พยากรณ์โรค<sup>5</sup> ส่วนการศึกษาที่ใช้รักษาที่สำคัญมี 2 ชนิด ได้แก่ prednisolone และ pentoxifylline จัดเป็นการรักษามาตรฐานที่มีในปัจจุบัน<sup>6</sup> ส่วนการใช้รูปแบบอื่น เช่น การศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับ prednisolone อย่างเดียวกับกลุ่มที่ได้รับ prednisolone ร่วมกับ pentoxifylline นั้นพบว่าการได้รับยาสองชนิดรวมกันไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้สูงขึ้น<sup>7</sup> และมีการศึกษาล่าสุดของ Thursz และคณะ<sup>1</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาที่เป็น randomized control ขนาดใหญ่ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ชนิดรุนแรงโดยดูอัตราการรอดชีวิตที่ 28 วันในผู้ป่วย 4 กลุ่มเมื่อให้ prednisolone,

pentoxifylline, prednisolone ร่วมกับ pentoxifylline หรือยาหลอกที่จะวิจารณ์ต่อไป โดยมีประเด็นที่น่าสนใจดังนี้

### อภิปราย

1. ความแตกต่างของผลการศึกษาที่เป็น primary outcome พบว่าจากข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านั้นผู้ป่วยตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ชนิดรุนแรงที่รักษาด้วย pentoxifylline หรือ prednisolone หรือยาหลอก มีอัตราการตายที่ร้อยละ 35, 20 และ 34 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งต่างจากผลในการศึกษานี้ที่พบว่าอัตราการตายน้อยกว่าโดยพบเพียงร้อยละ 14-18<sup>1</sup> เท่านั้นจึงต้องหาคำอธิบายต่อไป

2. ด้านรูปแบบงานวิจัย ผู้ทำวิจัยได้กำหนดเกณฑ์การเลือกผู้ป่วยที่น่าสังเกตคือมีเกณฑ์แยกผู้ป่วยออกจากกรเข้าร่วมวิจัยที่สำคัญและอาจส่งผลถึง primary outcome คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย (ครีเอตินินมากกว่า 5.7 มก./ดล.) ผู้ที่มีภาวะติดเชื้อ (sepsis) แล้วยังไม่ได้รับการรักษา ผู้ที่มีระดับค่า AST >500 IU/ล. หรือ ALT >300 IU/ล. ซึ่งอาจทำให้การศึกษานี้มีอัตราการตายที่ต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีอัตราการตายที่ 28 วันเมื่อได้รับยาหลอกเท่ากับร้อยละ 30 ถึงแม้ว่าผู้ทำวิจัยจะรายงานว่าได้ใช้เกณฑ์วัดระดับความรุนแรงโรคของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเท่าเดิมคือ Maddrey DF มากกว่าหรือเท่ากับ 32 รวมทั้งการให้การรักษาระดับประคองที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่ทำเมื่อ 10-30 ปีก็ตาม แต่การกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยและความรุนแรงของโรคก็ยังมีผลสำคัญต่อ primary outcome ในผลการศึกษานี้ได้

ตารางที่ 1. แสดงการศึกษาที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ด้วย pentoxifylline, prednisolone หรือยาหลอก placebo

การศึกษา ปี ค.ศ. ประเทศ จำนวนผู้ป่วย	De และคณะ <sup>9</sup>	Park และคณะ <sup>10</sup>	Mathurin และคณะ <sup>7</sup>
	2009 อินเดีย 68	2014 เกาหลี 121	2013 ฝรั่งเศส 270
กลุ่ม	กลุ่ม 1: prednisolone (N=34) กลุ่ม 2: pentoxifylline (N=34)	กลุ่ม 1: prednisolone (N=58) กลุ่ม 2: pentoxifylline (N=59)	กลุ่ม 1: pentoxifylline+prednisolone (N=133) กลุ่ม 2: placebo-prednisolone (N=137)
อัตราตาย (ร้อยละ)	ที่ 3 เดือน Prednisolone: 39.3 Pentoxifylline: 14.7 (p=0.04)	ที่ 1 เดือน Prednisolone: 11.9 Pentoxifylline: 22.4 (p=0.08) ที่ 6 เดือน Prednisolone: 27.5 Pentoxifylline: 35.5 (p=0.23)	ที่ 6 เดือน Pentoxifylline+prednisolone: 30 Prednisolone: 30.6 (p=0.91)
ผู้ป่วยที่มีภาวะ แทรกซ้อนทาง ไต	Hepatorenal syndrome 6 ราย (ร้อยละ 17.6) ในกลุ่ม prednisolone และร้อยละ 0 ในกลุ่ม pentoxifylline	Hepatorenal syndrome พบร้อยละ 13.1-13.6 ในแต่ละกลุ่ม	พบภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 1-3 ในแต่ละกลุ่มการศึกษา
สรุป	Pentoxifylline ดีกว่า	Prednisolone ดีกว่า	ไม่มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม

3. สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต สืบเนื่องจากเกณฑ์แยกผู้ป่วยออกโดยเฉพาะภาวะไตวายเฉียบพลันจึงทำให้พบภาวะไตวายเฉียบพลันในการศึกษานี้เพียงร้อยละ 1-3 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบภาวะไตวายเฉียบพลันมากถึงร้อยละ 13-17 โอกาสที่เกิดจากการเลือกผู้ป่วยจึงอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของ pentoxifylline ซึ่งจะเห็นได้จากรายงานการทบทวนวรรณกรรมที่พบว่า pentoxifylline ได้ประโยชน์ในการป้องกันการ

เกิดกลุ่มอาการโรคไตในผู้ป่วยตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ชนิดรุนแรงเนื่องจาก hepatorenal syndrome โดยมี relative risk เท่ากับ 0.47 (95% CI 0.26-0.86), p=0.018

4. จุดอ่อนสำคัญของการศึกษา คือการคัดเลือกผู้ป่วยที่อาจได้รับประโยชน์ในการใช้ pentoxifylline ออกจากการศึกษา ในขณะที่จุดแข็งของการศึกษานี้ คือ วิธีการทำวิจัยที่ทำในหลายโรงพยาบาลหรือทำเป็น randomized control ขนาด

ใหญ่ แบบ double-blind และมีผู้ป่วยตับอักเสบจากแอลกอฮอล์จำนวนมากถึง 1,103 ราย

5. ประเด็นที่น่าสนใจ จากการศึกษาผลลัพธ์รอง (secondary end points) คือ อัตราการเสียชีวิตและการได้รับการเปลี่ยนตับที่ 3 เดือนและ 1 ปี พบว่าไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับ prednisolone, pentoxifylline, prednisolone ร่วมกับ pentoxifylline และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

6. ข้อสรุป จากผลของการศึกษานี้คงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า pentoxifylline นั้นไม่ช่วยในเรื่องการรอดชีวิตเมื่อนำมารักษาผู้ป่วยตับอักเสบชนิดรุนแรงจากแอลกอฮอล์ได้ และในแง่ของจริยธรรมที่ควรพิจารณาคือมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งได้รับยาหลอก ซึ่งจะทำให้ไม่ได้รับการรักษาโดยยามาตรฐานที่มีอยู่โดยเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ชนิดรุนแรง จึงไม่เหมาะสม อย่างไรก็ตามภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงดังนั้นการรักษาประคับประคองอื่นๆ การให้การรักษาด้วยการให้ภาวะโภชนาการที่เหมาะสม การหยุดดื่มแอลกอฮอล์ ยังคงเป็นปัจจัยสำคัญที่จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้

#### เอกสารอ้างอิง

1. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372(17):1619-28.
2. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2015;62(1S):S38-46.
3. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(4):231-42.
4. Jinjuvadia R, Liangpunsakul S. Trends in alcoholic hepatitis-related hospitalizations, financial burden, and mortality in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2014;25.
5. Papastergiou V, Tsochatzis EA, Pieri G, et al. Nine scoring models for short-term mortality in alcoholic hepatitis: cross-validation in a biopsy-proven cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(7):721-32.
6. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60(2):255-60.
7. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(10):1033-41.
8. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(9):845-54.
9. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15(13):1613-9.
10. Park SH, Kim DJ, Kim YS, et al. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol* 2014;61(4):792-8.

## Clinicopathological conference

พชญา บุญชยาอนันต์\*  
 ธิติ สนั่นบุญ\*  
 จตุพร ชยะกุลศิรี\*\*  
 ธรรมธร อาสนะเสน\*\*\*

\*สาขาวิชาต่อมไร้ท่อ  
 ภาควิชาอายุรศาสตร์  
 คณะแพทยศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 \*\*ภาควิชารังสีวิทยา  
 คณะแพทยศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 \*\*\*ภาควิชาพยาธิวิทยา  
 คณะแพทยศาสตร์  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยหญิงไทยหม้าย อายุ 78 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ เชื้อชาติจีน สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ ภูมิลำเนาและที่อยู่ปัจจุบันจังหวัดพิจิตร ประวัติได้จากผู้ป่วย ญาติ และเวชระเบียน เชื้อถือได้ รับไว้ในโรงพยาบาลเป็นครั้งที่ 1

**Chief complaint:** ไข้ ไอ หอบ 10 days PTA

**Present illness:** เดิมผู้ป่วยช่วยเหลือตนเองได้ ทำงานบ้านได้ NYHA FC I

8 months ผู้ป่วยมีก้อนที่คอโตขึ้น เหนื่อยง่าย ใจสั่น น้ำหนักลด 4 กก. (จาก 62 กก. เป็น 58 กก.) ใน 1 เดือน ผู้ป่วยจึงไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลรัฐบาลแห่งหนึ่ง

PE: thyroid enlargement with multiple nodules

Laboratory investigations: FT3 9.3 pg/mL (2.1-3.8)  
 FT4 3.39 µg/dL (0.93-1.70) TSH < 0.01 µIU/mL (0.27-4.20)

Ultrasonogram of thyroid:

Multiple hypervascularity iso-slightly hyperechoic nodules at both lobes thyroid (more prominent on right side) variable in size 0-5-1.4 cm.

Cystic lesion with internal septation and nodule at right lateral isthmus lobe, size about 1.9x1.3 cm.

ได้รับการวินิจฉัยเป็น toxic multinodular goiter ได้รับการรักษาเป็น PTU (50 มก.) วันละ 4 เม็ด หลังจากรับประทานยาอาการดีขึ้นบ้าง แต่ยังมีรู้สึกอ่อนเพลีย น้ำหนักขึ้นมาเป็นปกติ TFT (2 เดือนหลังรักษา) FT3 3.8 pg/mL (2.1-3.8) FT4 1.1 µg/dL (0.93-1.70) TSH 0.05 µIU/mL (0.27-4.20) TSH ไม่เคยปกติ

3 weeks PTA ผู้ป่วยมีไข้ต่ำๆ ไม่ได้วัดไข้ ไม่หนาวสั่น ไข้มักเป็นช่วงกลางคืน รู้สึกตึงก้อนที่ต่อมไทรอยด์ แต่ไม่ปวด บวม หรืออักเสบ มีผลที่ฟ้าผ่าขาวขนาดครึ่งเซนติเมตร มีหนองสีเขียวไหลเป็นหลังจากเหยียบก้อนกรวด ไปซื้อยาฆ่าเชื้อมารับประทานเองอาการไม่ดีขึ้น ยังเดินได้ตามปกติ แต่รู้สึกอ่อนเพลีย เหนื่อยง่ายขึ้น ทำงานบ้านได้ไม่นานเท่าเดิมจึงเดินทางมาหาลูกสาวที่จังหวัดสมุทรปราการ



10 days PTA ผู้ป่วยยังมีไข้อยู่และเริ่มมีอาการเสมหะสีขุ่น ไม่มีเจ็บหน้าอกเวลาหายใจ แผลที่เท้ายังไม่ดีขึ้น ลูกสาวจึงพาไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเอกชน ตรวจเอ็กซเรย์ปอด พบว่ามี right lower lung infiltration ไม่ได้เจาะเลือด วินิจฉัยเป็น pneumonia with infected wound ได้รับการรักษาเป็น ceftriaxone 2 ก./วัน นาน 3 วัน โดยให้ยาเป็นผู้ป่วยนอก หลังจากได้ยาอาการไม่ดีขึ้น

7 days PTA ผู้ป่วยจึงกลับไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งเดิม และได้รับตัวไว้ในโรงพยาบาล

PE: VS BT 38.1°C BP 127/81 mmHg PR 92/min RR 23/min

HEENT: enlarged thyroid 45 g, no exophthalmos, no tremor

Lung: crepitation at left right lower lung zone

Extremities: wound 0.5 cm with 2 cm overlying skin necrosis at plantar side of right foot with pus discharge

#### Laboratory investigations

Hb 7.4 g/dL, Hct 22.6%, MCV 86.9 fL, RDW 23.7% WBC 1,400/ $\mu$ L (N 75% L 22% M 2% Eo 0% B 1%), platelet 104,000/ $\mu$ L, PT 14.9/11.3, INR 1.3, PTT 30.2/28.9

TFT: FT3 1.27 pg/mL (2.0-4.4), TSH < 0.005  $\mu$ IU/mL (0.27-4.20)

Hemoculture: no growth

ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pneumonia with sepsis with neutropenia from antithyroid drug ได้รับการรักษาเป็น imipenem/cilastatin 500 มก. ทุก 6 ชั่วโมง และ G-CSF 300 มก. ใต้ผิวหนังวันละครั้ง ร่วมกับหยุด PTU และเปลี่ยนเป็น MMI (5 มก.) วันละ 1 เม็ด และ debridement right

foot ได้หนอง 3 มล. ไม่ได้ส่งเพาะเชื้อ และให้ PRC 1 unit

CBC on admission day 3 Hb 8.3 g/dL, Hct 24.8%, MCV 86.9 fL, RDW 21.3% WBC 3,000/ $\mu$ L (N 87% L 11% M 2% Eo 0% B 1%), platelet 118,000/ $\mu$ L

ระหว่างนอนอยู่ที่โรงพยาบาลผู้ป่วยไข้ลดลง อาการไอดีขึ้น แต่อาการเหนื่อยเป็นมากขึ้น และตรวจพบว่ามีน้ำตาลในเลือดต่ำ 48 มก./ดล. แต่ผู้ป่วยรู้ตัวตลอด ไม่ซึม ผู้ป่วยจึงได้รับน้ำเกลือเป็น 10% DNSS/2 60 มล./ชั่วโมง หลังจากนั้นเจาะน้ำตาลปลายนิ้ว ได้อยู่ระหว่าง 60-70 มก./ดล. ผู้ป่วยเหนื่อยหอบมากขึ้นร่วมกับมีปัญหาระงืดที่โรงพยาบาลที่โรงพยาบาลเอกชนหลังอยู่โรงพยาบาลได้ 7 วันญาติจึงขอมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หลังจากออกจากโรงพยาบาลผู้ป่วยมาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทันที

แรกรับที่ห้องฉุกเฉินผู้ป่วยรู้ตัวรู้เรื่องดี เจาะน้ำตาลปลายนิ้วได้ 40 มก./ดล. ไม่มีเหงื่อออก ใจไม่สั่น

ระหว่างไม่สบาย 3 สัปดาห์ที่ผ่านมา ไม่มีน้ำหนักลดเพิ่ม

#### Past history

30 years PTA ผู้ป่วยมีอาการหิวบ่อย ใจสั่น น้ำหนักลด มีก้อนที่คอโต จึงมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์บอกรว่าเป็นคอหอยพอกเป็นพิษ ได้รับการรักษาโดยการกลืนแร่ หลังจากนั้นอาการปกติ ไม่มีรอยละเอียดเนื่องจากเวชระเบียนถูกทำลาย

ไม่เคยใช้ยาต้ม ยาหม้อ ยาลูกกลอน ยาสมุนไพร

#### Obstetrics and gynecologic history

PARA 5-0-0-5 last 44

**Social history**

ไม่ดื่มสุรา ไม่สูบบุหรี่  
ไม่เคยใช้สารเสพติด

**Physical examination**

An elderly Asian female, alert, well co-operative

Vital signs: BT 38°C RR 24/min BP 118/59 mmHg PR 110/min regular

HEENT: mildly pale conjunctivae, anicteric sclerae, no exophthalmos, no lid lag, no staring thyroid 45 g with multiple thyroid nodule, firm consistency, no bruit, no thrill, no cervical lymphadenopathy

RS: equal chest expansion, decrease breath sound with coarse crepitation at right lower lung zone, increased vocal and tactile fremitus, egophony positive

CVS: neck vein not engorged, PMI at 5<sup>th</sup> ICS, MCL, no heaves, no thrills, normal S1, S2 no murmurs

Abdomen: no distension, active bowel sound, soft not tender, liver and spleen can't be palpated, liver span 10 cm, splenic dullness negative

Extremities: no pitting edema, well granulated ulcer at plantar side of right foot, no discharge

Lymph node: no lymphadenopathy

Neurological examination:

Fully conscious, well co-operative

Cranial nerves

○ CN II: pupil 3 mm RTLBE, RAPD-negative, normal VF

○ Eye ground: no papilledema, sharp disc, normal venous pulsation

○ CN III/IV/VI: full EOM

○ CN V: normal facial sensation, normal motor power of muscle of mastication, corneal reflex positive

○ CN VII: no facial weakness

○ CN VIII: no nystagmus, normal auditory sense

○ CN IX, X: normal gag reflex, uvula in midline

○ CN XI, XII: normal

Motor: no fasciculation, normal muscle tone, normal muscle mass

Motor power: grade V all

BBK plantar flexion both, clonus negative both

Reflex: Deep tendon reflex 2 + all except 0 at both ankle reflexes

Sensory: normal pinprick sensation

Meningeal irritation signs: no stiff neck, negative Kernig's sign

Cerebellar signs: normal FTN, no dysdiadokokinesia, Romberg's sign negative, tandem gait negative

**Laboratory investigations**

Hb 9.8 g/dL, Hct 30.6% (MCV 92.8 fL, RDW 19.4%), WBC 2,270/ $\mu$ L (N 64.8% L 30.7% M 0.9% Eo 0% B 0.2%), platelet 200,000/ $\mu$ L, PT 14.0/11.3 วินาที, INR 1.3, PTT 30/28.9 วินาที

UA: sp.gr.1.015 pH 6, protein 1+, RBC 5-10/HPF, WBC 0-1/HPF

BUN/Cr: 9/0.4 mg/dL

Electrolytes: Na 134 mmol/L, K 2.9 mmol/L, Cl 101 mmol/L, HCO<sub>3</sub> 11 mmol/L, Ca 9.7 mg/dL, phosphate 3.7 mg/dL, Mg 0.76 mmol/L, Uric acid 6.6 mg/dL, LDH 155 U/L (125-220)

TP 7.9 g/dL, alb 2.5 g/dL, Glo 5.4 g/dL, TB/DB 0.66/0.34 mg/dL, SGOT/SGPT 31/12 U/L, ALP 141 U/L

RPG 48 mg/dL, cortisol 16.6 mg/dL insulin <2 µU/mL, C-peptide 0.1 nmol/L

ABG (room air): pH 7.304, pO<sub>2</sub> 101.7 mmHg, pCO<sub>2</sub> 26.8 mmHg, HCO<sub>3</sub> 13.4 mmol/L, O<sub>2</sub>sat 97.7%, lactate 12.5 mmol/L

TFT: FT4 1.04 µg/dL (0.8-1.8), FT3 3.14 pg/mL (1.6-4.0), TSH 0.01 µIU/mL (0.3-4.1)

Anti-HIV negative, HBsAg negative anti-HBs negative, anti-HBc positive anti-HCV negative

## การอภิปราย

### พัชญา บุญชยาอนันท์

8 เดือนก่อน ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดและมีก้อนที่ thyroid gland ultrasonography พบว่าเป็น multinodular thyroid enlargement ซึ่งไม่มีลักษณะที่สงสัยว่าเป็นมะเร็ง (microcalcification, hypoechoic, increase nodular vascularity, infiltrative margins, taller than wide on transverse view) ร่วมกับ thyroid function test เป็น hyperthyroidism เข้าได้กับ toxic multinodular goiter หรือ Graves' disease with cold nodule ซึ่งสามารถวินิจฉัยแยกโรคกันได้โดยใช้ thyroid scan แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ทำ ซึ่งหลังจากผู้ป่วยได้

PTU ผู้ป่วยอาการดีขึ้น

3 สัปดาห์ก่อน ผู้ป่วยมีไข้ ไปตรวจที่โรงพยาบาลเอกชนพบว่ามียอดเม็ดเลือดขาวต่ำ และพบว่ามี pancytopenia ซึ่งแพทย์เจ้าของไข้คิดว่าเป็นจาก PTU ซึ่งเมื่อลองค้นหาข้อมูลพบว่า PTU ทำให้เกิด pancytopenia ได้น้อย (1: 10,000) แต่สามารถทำให้เกิด agranulocytosis ได้ร้อยละ 0.1-0.5 และ onset ของ pancytopenia ในผู้ป่วยรายนี้เกิดที่ 7 เดือนหลังจากได้รับการรักษา ซึ่งส่วนใหญ่ระยะเวลาที่เกิด pancytopenia อยู่ที่ 41 วัน เพราะฉะนั้น ผู้ป่วยรายนี้จึงไม่น่าเกิด pancytopenia จาก PTU และแพทย์เจ้าของไข้ได้เปลี่ยนจาก PTU เป็น MMI ซึ่งสามารถมี cross reaction กันได้บ่อย คิดว่า pancytopenia ในผู้ป่วยรายนี้เกิดจาก bone marrow disease มากกว่า ต่อมาผู้ป่วยตรวจพบว่ามีน้ำตาลในเลือดต่ำ FPG 48 มก./ดล. แต่ผู้ป่วยไม่มีอาการของ hypoglycemia รู้ตัวตลอดเวลา ร่วมกับมี widened anion gap metabolic acidosis ขณะนั้นได้ตรวจเพิ่มเติม พบว่า insulin และ C-peptide ต่ำ และมี cortisol อยู่เกณฑ์ปกติ และพบภาวะ lactic acidosis สาเหตุของ hypoglycemia ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะมีสาเหตุจาก IGF-mediated hypoglycemia หรือ overutilization ส่วน lactic acidosis ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็น lactic acidosis type B มากกว่า เนื่องจากไม่มีประวัติของ hypoxemia/hypoperfusion แต่ก็ไม่มีประวัติการได้รับยาที่ทำให้เกิด lactic acidosis โดยภาพรวมเมื่อนำปัญหาของผู้ป่วยรายนี้มารวมกันคือ prolonged fever, pancytopenia, hypoglycemia, lactic acidosis แล้วนำไปสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติม คิดว่าผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับ hyperwarburgism ซึ่งพบได้ใน lymphoma ที่มี tumor burden เยอะ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มี pancytopenia การทำ bone marrow biopsy น่าจะนำไปสู่การวินิจฉัยได้ และควรทำ CT whole body for

## staging

Diagnosis: aggressive lymphoma with hyperwarburgism

Differential diagnosis: IGF-2 producing tumor

## จตุพร ชยะกุลศิริ

Chest X-ray: patchy infiltration at RLL, normal mediastinum and heart ร่วมกับ clinical คิดว่าเป็น pneumonia หลังการรักษาพบว่า RLL infiltration ดีขึ้น

Right foot: mild soft tissue swelling, no bone erosion

Thyroid scan: diffuse increase iodine uptake in thyroid gland, with cold nodules น่าจะเป็น Graves' disease with cold nodules

## ธรรมธร อาสนะเสน

Bone marrow biopsy

Hypercellular bone marrow

Tumor cells infiltration, loose nuclear chromatin and increased N: C ratio compatible with blast cells

Other hematopoietic cells was decreased

## Immunohistochemistry:

○ Tdt+, CD34+ compatible with blast cells

○ PAX5+, CD20+ compatible with B cell lineage

○ CD3-, MPO-, CD117-excluded T cell lineage and Myeloid lineage

Diagnosis: B cell lymphoblastic lymphoma/leukemia

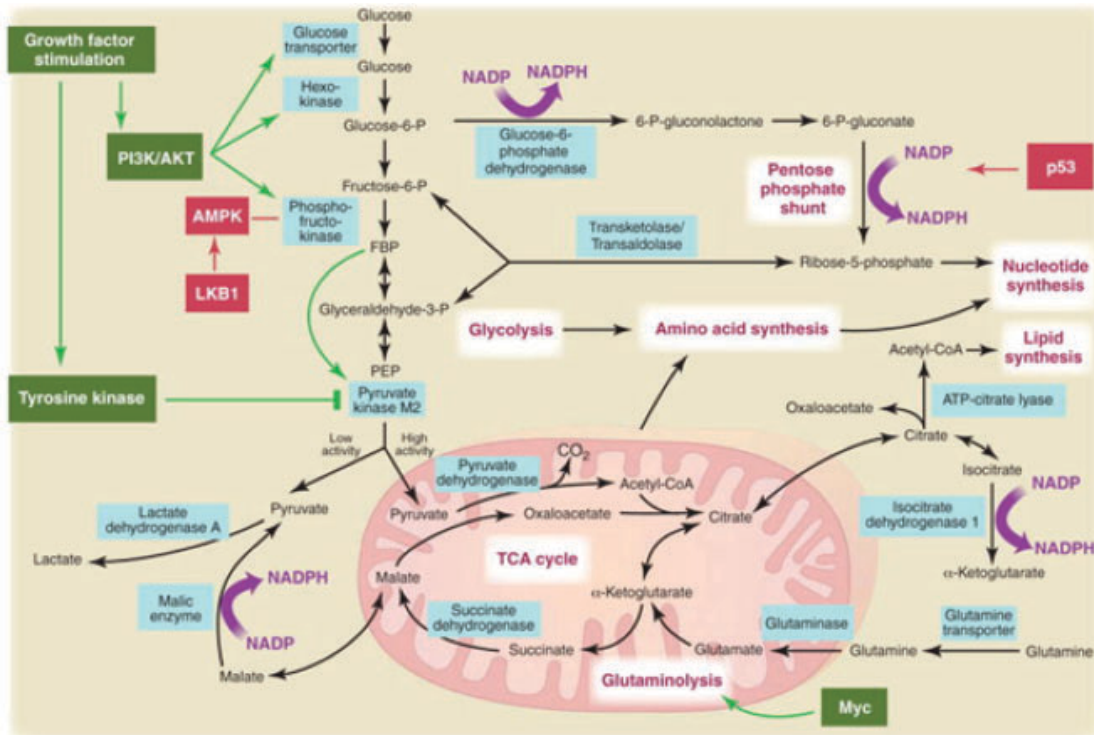
## ฉัตร สันบุญ

Warburg effect ถูกค้นพบตั้งแต่ ค.ศ. 1931 โดย นายแพทย์ Otto Heinrich Warburg คือ ภาวะที่ cells ใช้ anaerobic glycolysis เพื่อการเจริญเติบโต ซึ่งก็มีผู้ป่วยยามอริบายกลไกไว้หลายอย่าง เช่น hexokinase overexpression, thiamine deficiency เป็นต้น (ดังรูปที่ 1)

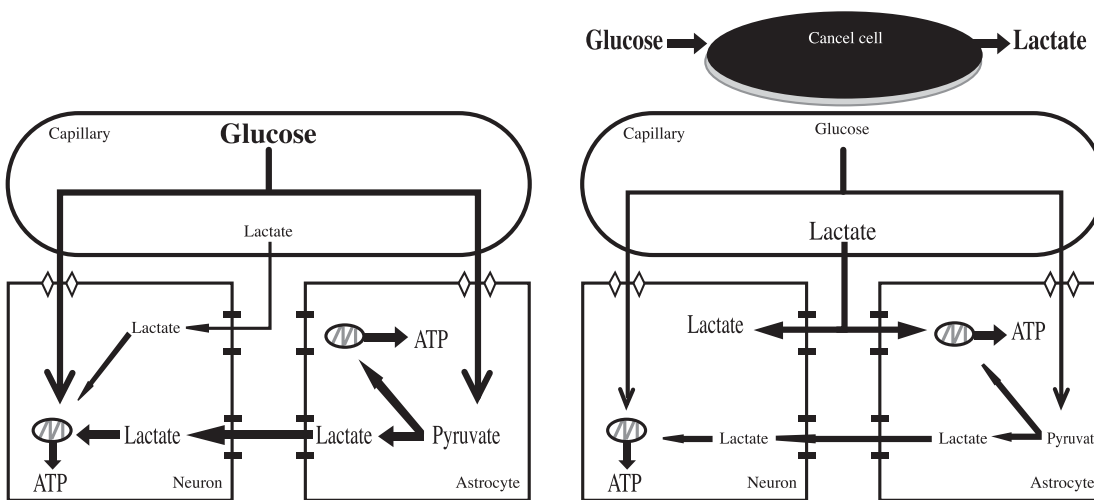
ผู้ป่วยรายนี้ขณะได้ glucose ทางหลอดเลือดดำก็พบว่า lactate ที่มากขึ้นก็เป็นการยืนยันว่าผู้ป่วยรายนี้มี hyperwarburgism ส่วนที่ผู้ป่วยรายนี้ไม่มี neuroglycopenic symptom เนื่องจากสมองสามารถใช้ lactate เป็นพลังงานได้ (ดังรูปที่ 2)

ผู้ป่วยรายนี้ปฏิเสธการให้ยาเคมีบำบัดและเสียชีวิตลง

Final diagnosis: B cell lymphoblastic lymphoma/leukemia with hyperwarburgism



รูปที่ 1.



รูปที่ 2.

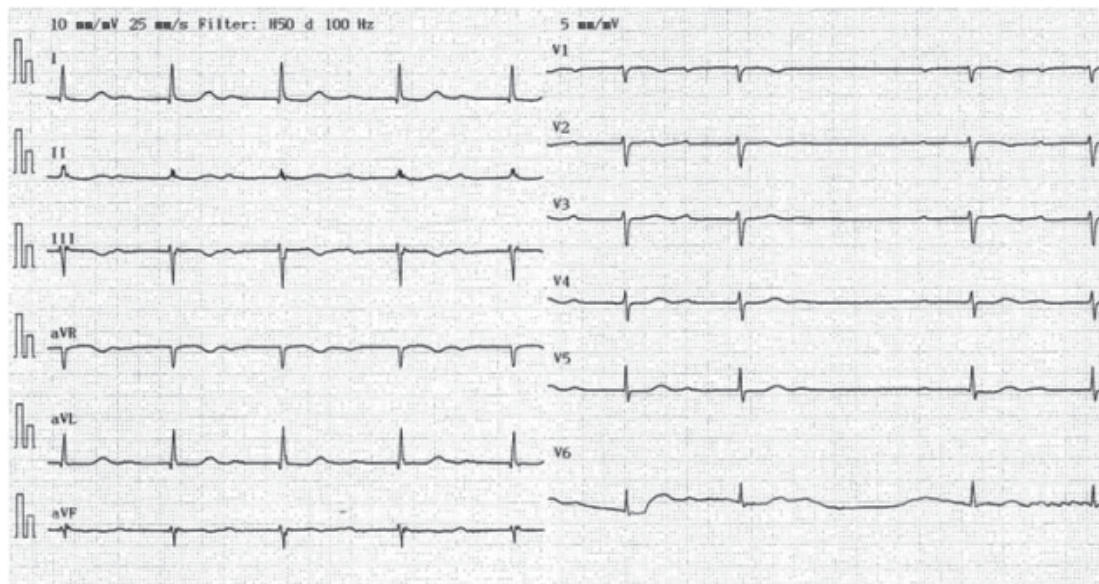
**เอกสารอ้างอิง**

1. Benjamin Kloesel,†Rakhee Vaidya, Matthew T. Howard<sup>3†</sup> and Carrie A. Thompson, A unifying diagnosis for pancytopenia, fever, hypoglycemia, and lactic acidosis, *Am J Hematol* 2013;88 (1):78-81.
2. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances, *N Engl J Med* 2014;371(15):1434-45.
3. Elhomsy GC, Eranki V, Albert SG, Fesler MJ, Parker SM, Michael AG, Griffing GT, "Hyper-warburgism," a cause of asymptomatic hypoglycemia with lactic acidosis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4311-6.
4. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, Kunii Y, Mukasa K, Ito K, Ito K., Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):E49-53.
5. Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service, Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3): 709-28.
6. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation, *Science* 2009;324(5930):1029-33.
7. Yevgeniya Dynkevich, Kristina I. Rother, Ian Whitford, Sana Qureshi, Sneha Galiveeti, Alessandra L. Szulc, et al. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr Rev* 2013; 34(6):798-826.

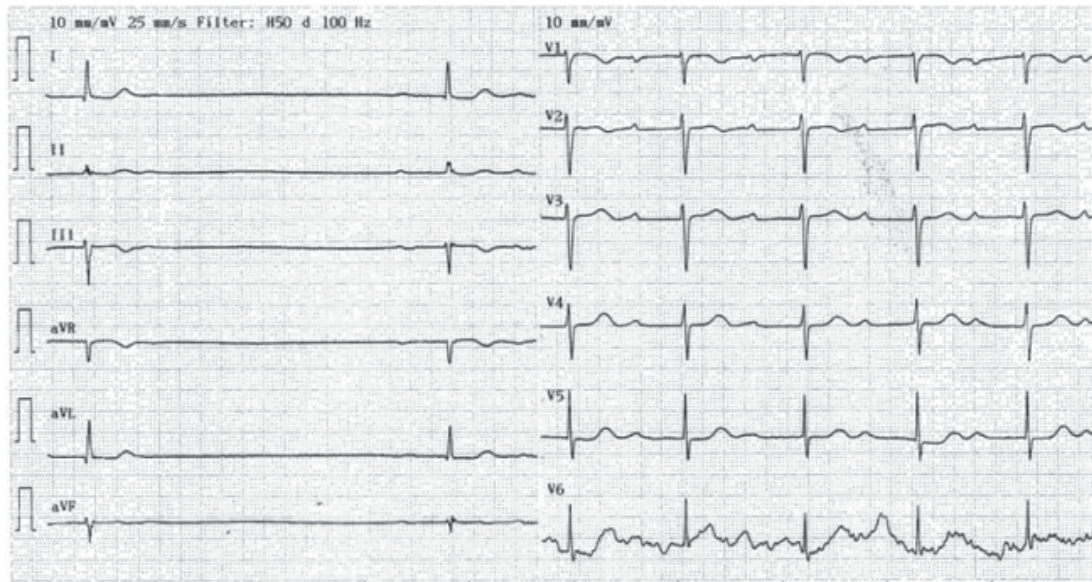
## EKG quiz

สรารุติ ศิวโมกษธรรม\*

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 90 ปี มาด้วยอาการหน้ามืด เหมือนจะจวน แต่ยังไม่หมดสติ แพทย์ตรวจร่างกายพบหัวใจเต้นผิดปกติจึงทำ EKG แสดงดังรูปที่ 1 ต่อมาผู้ป่วยบ่นอาการเดิมอีก จึงตรวจ EKG ซ้ำ แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 1 แรกจับ



รูปที่ 2 ติดตามต่อมา

คำถาม

1. จงอ่าน EKG รายนี้
2. ท่านคิดว่าพยาธิสภาพอยู่ในระดับใด
3. แนวทางการรักษา



## Spot diagnosis

มงคลธิดา อัมพลเสถียร\*

ธิตี สันบุญ\*\*

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 43 ปี ปรีกษาเรื่องเต้านมโต ประมาณ 1 เดือน ไม่เจ็บหรือมีเลือดออก สังเกตว่ามี ตุ่มหนองคล้ายสิวขึ้นตามตัวและใบหน้าร่วมกับความต้องการทางเพศลดลง (loss of libido) โรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวาน และความดันโลหิตสูง วินิจฉัยเมื่อ 6 เดือนก่อนควบคุมด้วย glipizide และ amlodipine ตรวจร่างกายพบความดันโลหิตปกติ (130/80 mmHg) ร่วมกับ cushingoid appearance (facial plethora, moon face, buffalo hump, truncal obesity และ purplish striae), bilateral gynecomastia ขนาดประมาณ 3 ซม. ไม่เจ็บหรือมี discharge, proximal muscle weakness ทั้งแขนและขา ร่วมกับ muscle atrophy และผื่นชนิด acneiform eruptions กระจายตามตัวและใบหน้า (รูปที่ 1) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบ hyperglycemia (PG 180 mg/dL, HbA1c 8.5%) ร่วมกับภาวะ hypokalemia ( $K^+$  2.9 mEq/L) และ metabolic alkalosis ( $HCO_3^-$  30 mEq/L)



รูปที่ 1

จงให้การวินิจฉัย

ดูเฉลยหน้า 116

\*แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*สาขาวิชาต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## เฉลย EKG quiz

จากรูปที่ 1 เมื่อพิจารณาจะเห็นว่า จังหวะการเต้นของหัวใจโดยรวมเด่นช้ากว่าปกติ (bradyarrhythmia) คือน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที โดยพบจังหวะการเต้นของหัวใจสม่ำเสมอในช่วงแรก สัดส่วนของ P wave ต่อ QRS complex เท่ากับ 1 ต่อ 1 เห็น P wave นำ QRS ทุกตัว โดย positive P wave ใน lead II, III, aVF และ biphasic P wave ใน lead V1 เข้าได้กับ sinus bradycardia นอกจากนี้ยังพบมี prolongation ของ PR interval (มากกว่า 200 มิลลิวินาที หรือ 5 ช่องเล็ก) ในรายนี้พบระยะ PR interval ถึง 480 มิลลิวินาที ซึ่งเป็นระยะที่ยาวมาก โดยทั่วไประยะ PR interval ใน first degree atrioventricular (AV) block จะอยู่ระหว่าง 200-400 มิลลิวินาที แต่มีรายงานว่าใน first degree AV block สามารถพบ PR interval ยาวได้สูงสุดถึง 600 มิลลิวินาที ได้<sup>1</sup> ในกรณี first degree AV block ที่พบ PR interval ยาวมากกว่า 300 มิลลิวินาที ร่วมกับ QRS complex ตัวแคบ (น้อยกว่า 120 มิลลิวินาที) อย่างเช่นในผู้ป่วยรายนี้ บ่งชี้ว่า first degree block ที่พบนี้ มีพยาธิสภาพอยู่ที่ระดับ AV node (intranodal) มากกว่าที่ระดับ infranodal<sup>2</sup> และการพบ PR interval ที่ยาวมากเช่นนี้ทำให้ P wave เข้าไปอยู่ใกล้กับ T wave ของตัวก่อนหน้า ทำให้เวลาดูเผินๆ คล้ายกับเป็น U wave ได้

ต่อมาเมื่อพิจารณา tracing ในช่วงท้ายพบว่ามีการยืดออกของช่วงจังหวะการเต้นของหัวใจไปชั่วขณะ (ระยะ RR interval ของ QRS complex ตัวที่ 7 และ 8 ห่างออก) เมื่อเห็นลักษณะเช่นนี้เรามีวินิจฉัยแยกโรคดังนี้

(1) Second degree sinoatrial (SA) block mobitz type I

(2) Second degree SA block mobitz

type II

(3) Second degree AV block mobitz

type I

(4) Second degree AV block mobitz

type II

(5) Sinus pause/sinus arrest

(6) Sinus arrhythmia

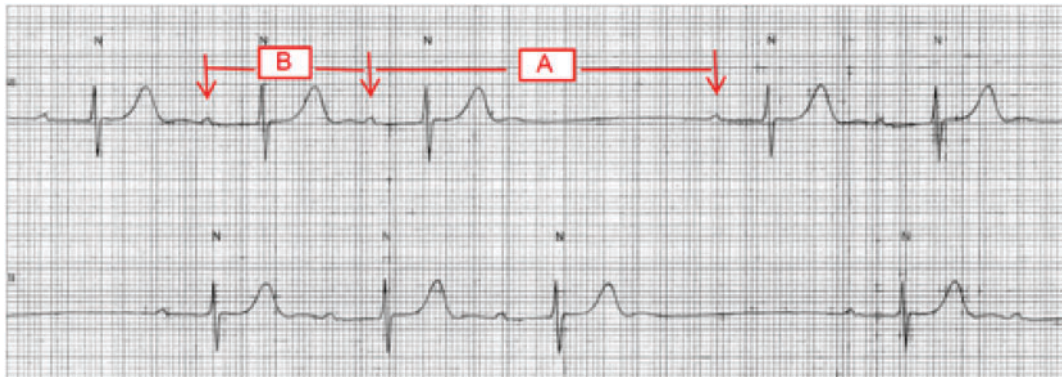
โดยวิธีแยก (1) และ (2) ออกจาก (3) และ (4) โดยการสังเกตช่วงบริเวณที่ยืดออกว่ามี P wave ปรากฏหรือไม่ ถ้าพบ P wave แต่ไม่มี QRS complex ที่ conduct ตามมา บ่งถึง second degree AV block [ข้อ (3) หรือ (4)] ถ้าไม่พบ P wave ในช่วงที่ยืดออกอย่างเช่นในผู้ป่วยรายนี้ เข้าได้กับ second degree SA block [ข้อ (1) หรือ (2)] บ่งถึงพยาธิสภาพที่ระดับ SA node ซึ่งความผิดปกติอาจเป็นได้ทั้งจากการผลิตกระแสไฟฟ้า (pulse generation) จากต้นกำเนิดไฟฟ้า SA node หรือ การนำไฟฟ้า (electrical conduction) ที่ผิดปกติในหัวใจห้องบน ส่วน sinus arrhythmia สามารถตัดออกได้ในรายนี้เนื่องจากไม่มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่ค่อยเป็นค่อยไปเป็นช่วงๆ ในรายนี้ PP interval สม่่าเสมอมาตลอดแต่มายืดออกทันทีทันใด

วิธีแยกระหว่าง second degree SA exit block mobitz type I กับ mobitz type II ให้สังเกตว่ามี shortening ของ PP interval ก่อนที่จะยืดออกหรือไม่ ถ้าพบแสดงว่าเป็น second degree SA block mobitz type I ถ้าไม่มี shortening ของ PP interval นำมาก่อนอย่างเช่นในผู้ป่วยรายนี้ จะคิดถึง second degree SA block mobitz type II มากกว่า ขั้นตอนต่อมาเมื่อเห็น pause ต้องวิเคราะห์ระดับความรุนแรงต่อไปว่าเป็น second degree SA block หรือ high grade SA block

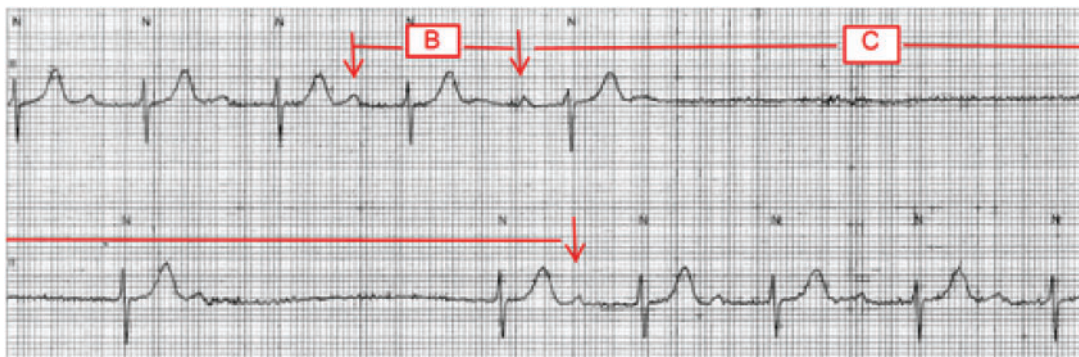
หรือ sinus pause โดยการดู ระยะที่ pause ว่าเป็นจำนวนเท่าของ PP interval ขณะปกติหรือไม่ โดยใน second degree SA block รวมถึง high grade SA block จะพบว่าระยะที่ pause มีระยะเป็นเท่าๆตั้งแต่ 2 เท่าขึ้นไป เช่น 2 เท่า 3 เท่า หรือมากกว่า เป็นต้น<sup>3</sup> ดังรูปที่ 3 แสดงระยะของ pause ระยะ A ซึ่งมีระยะเป็น 2 เท่าของ B (PP interval ช่วงปกติ) ใน second degree SA block หากระยะที่ยืดออกไม่เป็นสัดส่วนเท่ากับจำนวนเท่าของ PP interval ขณะปกติ จะเรียกว่า sinus pause แทน และหากระยะ pause ยาวนานกว่า 2-3 วินาที (10-15 ช่องใหญ่) จะเรียก sinus arrest ซึ่งมักจะส่งผลต่อ hemodynamic ของผู้ป่วย

ข้อสรุปจากรูปที่ 1 ดังนี้ ผู้ป่วยรายนี้มีพยาธิสภาพ ทั้งที่ SA และ AV node (binodal disease) โดยมีความรุนแรงขึ้น second degree block mobitz type II ที่ระดับ SA node และความรุนแรงขึ้น first degree block ที่ระดับ AV node

รูป EKG ที่ 2 เป็นการติดตาม EKG ผู้ป่วยในเวลาต่อมา พบว่าช่วงที่ pause มีการยืดออกนานเพิ่มขึ้นกว่าเดิมและไม่เป็นจำนวนเท่าของ PP interval ขณะปกติ แสดงดังรูปที่ 4 ระยะของ C ซึ่งมีระยะที่ไม่เป็นจำนวนเท่าของระยะ B นอกจากนี้ C ยังมีระยะที่นานกว่า 3 วินาที เข้าได้กับ sinus arrest โดยมี junctional escape beat ออกมาให้เห็นในระหว่าง pause ดังกล่าว



รูปที่ 3. แสดง second degree SA block ระยะ A เป็น 2 เท่าของระยะ B



รูปที่ 4. แสดง sinus arrest และมี junctional escape rhythm หลุดออกมา

การเปลี่ยนแปลงจากรูปที่ 1 ไปเป็นรูปที่ 2 บ่งบอกว่าระดับความรุนแรงของพยาธิสภาพเพิ่มระดับมากขึ้นกว่าเดิมจาก second degree SA block ไปเป็น sinus arrest ซึ่งสามารถอธิบายอาการของผู้ป่วยรายนี้ได้ การรักษาต้องหาสาเหตุภายในหรือภายนอกที่มีผลลดการทำงานของ SA และ AV node ถ้าไม่พบสาเหตุที่แก้ไขได้ประกอบกับอายุที่มาก น่าจะเป็นจากสาเหตุ degenerative disease การพบ inappropriate sinus bradycardia และ sinus arrest โดยไม่มีสาเหตุจากภายนอก ร่วมกับพบอาการของ low cerebral perfusion เข้าได้กับภาวะ sick sinus syndrome จัดเป็นข้อบ่งชี้ในการใส่ permanent pacemaker (PPM) ต่อไป ในรายนี้มีพยาธิสภาพทั้งที่ SA และ AV node จึง

เหมาะสำหรับ PPM ชนิด dual chambers pacemaker

#### เอกสารอ้างอิง

1. Borys S, Timothy KK. Atrioventricular block; concealed conduction; gap phenomenon. In: Borys S, Timothy KK, eds. Chou's Electrocardiography in Clinical Practice. Pennsylvania: Saunders Elsevier, 2008: 456-80.
2. Josephson ME. Atrioventricular conduction. In: Josephson ME, editor. Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations, 4<sup>th</sup> ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
3. Borys S, Timothy KK. Sinus rhythms: electrocardiographic patterns. In: Borys S, Timothy KK, eds. Chou's Electrocardiography in Clinical Practice. Pennsylvania: W.B. Saunders, 2001: 310-28.

## เฉลย spot diagnosis

ลักษณะของผู้ป่วยเข้ากับภาวะ hypercortisolism หรือ Cushing syndrome (CS) ซึ่งโดยทั่วไปอาจพบภาวะ gynecomastia ร่วมด้วยได้ แต่ถ้าภาวะ gynecomastia นั้นเกิดจากระดับฮอร์โมน estrogen ที่สูงผิดปกติ (hyperestrogenemism) จากโรค adrenal CS แล้วจะเป็นตัวบ่งชี้ว่าเนื้องอกต่อมหมวกไตนั้นเป็นชนิด malignancy หรือ adrenocortical carcinoma (ACC) ซึ่งภายในเนื้องอกจะมีเอนไซม์ aromatase เปลี่ยนฮอร์โมน androgens ที่ได้จากการสร้างฮอร์โมน steroids ปริมาณมากเป็นฮอร์โมน estrogen

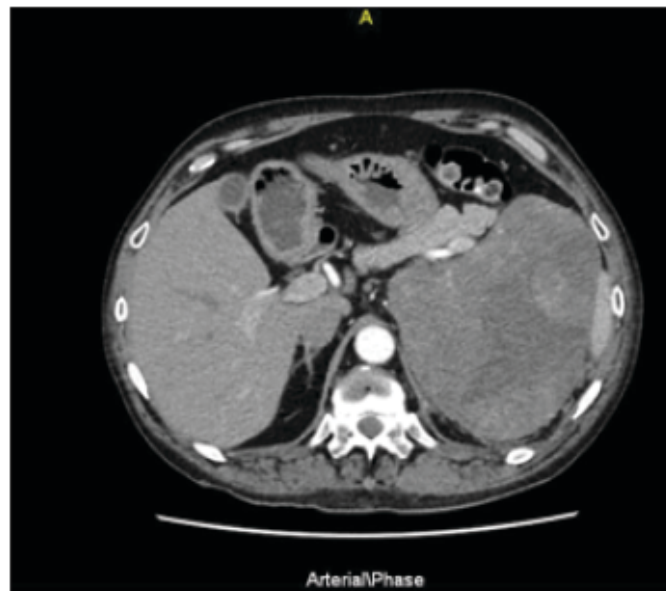
### ผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

Urinary free cortisol (UFC) 610 มกก./วัน (ค่าปกติ 21-143), ACTH <10 พิโคก./มล. (ค่าปกติ 10-75), DHEAS 1,115 มกก./ดล. (ค่าปกติ 80-560)

FSH <0.1 IU/ล. (1.0-8.4), LH <0.1 IU/ล. (ค่าปกติ 1.0-10.5), testosterone 17.5 นาโนโมล/ล. (ค่าปกติ 5.9-24.7), estrogen 1,221 พิโคโมล/ล. (ค่าปกติ 0-130), SHBG 16.1 นาโนโมล/ล. (ค่าปกติ 14.5-48.4)

CT adrenal gland พบ heterogenous enhancing mass lesion ที่บริเวณ left suprarenal mass with calcifications and necrosis ขนาด 10x12x13 ซม. (รูปที่ 2)

ผลพยาธิ เข้าได้กับ adrenocortical carcinoma



รูปที่ 2

### **Feminizing ACC**

ACC เป็นมะเร็งที่พบบ่อย อุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อประชากรล้านรายต่อปีแต่มีความรุนแรงและตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี พบมากในสองช่วงอายุ (bimodal distribution) คือ ช่วงเด็ก (5-10 ปี) และ ช่วงผู้ใหญ่ (40-50 ปี) ความผิดปกติทางคลินิกที่พบ คือ เนื้องอก (adrenal tumor) ขนาดใหญ่ (มากกว่า 4 ซม.) กดหรือกระจายสู่อวัยวะข้างเคียง เช่น ปอด ตับ และหลอดเลือดดำใหญ่ (inferior vena cava, IVC) เป็นต้น นอกจากนี้เนื้องอกประมาณร้อยละ 60 สามารถหลั่งฮอร์โมน (functioning) ทำให้เกิดกลุ่มอาการ CS, hirsutism หรือ virilization ในเพศหญิง และ feminization ในเพศชาย ซึ่งในกรณีหลังนี้พบได้น้อยมากหรือประมาณร้อยละ 2 ของเนื้องอกชนิด ACC โดยผู้ป่วยเพศชายจะพบปัญหา gynecomastia ร่วมกับ loss of libido และ testicular atrophy การรักษาคือ การผ่าตัด แต่ผู้ป่วยถึงร้อยละ 5 ที่ไม่สามารถทำการรักษาได้ (unresectable tumor) ดังนั้นการวินิจฉัยโรคช่วงระยะเริ่มต้นมีความสำคัญในการกำหนดพยากรณ์โรคของผู้ป่วย

#### **เอกสารอ้างอิง**

1. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2027-37.

## CME credit

การอ่านวารสารจุฬาอายุรศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อ การศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์ กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษา ต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ชัชฌา สวนกระต่าย  
วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่ และเลขที่ไปประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้บันทึก เครดิตให้ท่านโดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.ccme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

### คำถาม

- จากการศึกษาลักษณะคลินิกของ VTE ในผู้ป่วยมะเร็ง ข้อใดถูกต้อง?
  - พบ DVT 101 ราย PE 42 ราย และทั้งคู่ 12 ราย
  - เป็นเพศชายร้อยละ 65.2
  - อายุเฉลี่ย 16.3 ปี
  - มีมะเร็งร่วมร้อยละ 74.1
- จากการศึกษาลักษณะคลินิกของ VTE ในผู้ป่วยมะเร็ง พบมะเร็งใดพบร่วมบ่อยที่สุด
  - ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก
  - มดลูก
  - รังไข่
  - โลหิตวิทยา
  - ท่อน้ำดี
- จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *S. bovis* และโรคตับหรือทางเดินน้ำดี ข้อใดถูกต้อง?
  - มีผู้ป่วยทั้งหมด 140 ราย เป็นชาย 65 ราย
  - มีค่าอายุมัธยฐาน 16.36 ปี
  - มี *S. bovis* biotype 2 = 13 ราย biotype 1 = 127 ราย
  - มีความแตกต่างในจำนวนผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยอาการปวดท้อง
  - พบ heart murmur 5 ราย ใน *S. bovis* biotype 2

4. จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *S. bovis* biotype ข้อใดถูกต้อง?
  - ก. Biotype 1 มีโรคตับร้อยละ 41.7
  - ข. Biotype 1 มีโรคทางเดินน้ำดีร้อยละ 4.7
  - ค. Biotype 2 มีโรคตับและทางเดินน้ำดีร้อยละ 46.5
  - ง. Biotype 2 มีลิ้นหัวใจอักเสบร้อยละ 7.7
  - จ. Biotype 2 มีอัตราตายร้อยละ 23.1
5. จาก Journal club ที่เกี่ยวกับการศึกษาการให้ prednisolone และ/หรือ pentoxifylline ในผู้ป่วย alcoholic hepatitis เป็นการศึกษาแบบใด
  - ก. randomized, double-blind
  - ข. multicenter, randomized, double-blind
  - ค. multicenter, randomized, double-blind 1x2 factorial
  - ง. multicenter, randomized, double-blind 2x2 factorial
6. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับ agranulocytosis จาก antithyroid drug
  - ก. พบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.1-0.5 จาก PTU
  - ข. เกิด pancytopenia จาก PTU 1:10,000
  - ค. Pancytopenia จาก PTU ส่วนใหญ่เกิดที่ 14 วัน
  - ง. Agranulocytosis จาก PTU ไม่สามารถให้ MMI แทนได้
7. ลักษณะใดบ่งชี้ว่า first-degree AV block น่าจะอยู่ที่ AV node?
  - ก. PR interval อยู่ระหว่าง 200-400 มิลลิวินาที
  - ข. PR interval ยาวมากกว่า 300 มิลลิวินาที
  - ค. PR interval ยาวมากกว่า 400 มิลลิวินาที
  - ง. PR interval ยาวมากกว่า 300 มิลลิวินาที ร่วมกับ QRS กว้างน้อยกว่า 120 มิลลิวินาที
  - จ. PR interval ยาวมากกว่า 400 มิลลิวินาที ร่วมกับ QRS กว้างน้อยกว่า 120 มิลลิวินาที
8. ลักษณะใดบ่งชี้ว่าเป็น sinus arrest
  - ก. ระยะเวลาที่มี sinus pause เป็น 2 เท่าของ PP interval ปกติ
  - ข. ระยะเวลาที่มี sinus pause เป็น 3 เท่าของ PP interval ปกติ
  - ค. ระยะเวลาที่มี sinus pause ไม่เป็นส่วนส่วนของจำนวนเท่าของ PP interval ปกติ
  - ง. ระยะเวลาที่มี sinus pause นานกว่า 2-3 วินาที
  - จ. ระยะเวลาที่มี sinus pause นานกว่า 2-3 นาที



9. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ Warburg effect
- เป็นภาวะ lactic acidosis จาก anaerobic glycolysis จากยา
  - เป็นภาวะ lactic acidosis จาก anaerobic glycolysis จาก tumor cells
  - เป็นภาวะ lactic acidosis จาก anaerobic glycolysis จาก low tissue perfusion
  - เป็นภาวะ acidosis จาก endogenous acid ที่สร้างโดย tumor cells
  - เป็นภาวะ acidosis จาก exogenous acid
10. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับ Cushing syndrome (CS)
- อาจพบ gynecomastia ร่วมด้วยได้
  - ถ้าพิสูจน์ได้ว่า gynecomastia เกิดจาก estrogen สูงจาก adrenal CS จะบ่งชี้ที่เนื้องอกต่อมหมวกไตเป็นชนิด benign
  - Estrogen สูงจาก adrenal CS เนื่องจากเนื้องอกมีเอนไซม์ aromatase
  - Adrenocortical carcinoma (ACC) พบอุบัติการณ์ 1 ต่อประชากร 1 ล้านราย
  - ACC พบมากใน 2 ช่วงอายุ

ตอบคำถามวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 28 ฉบับที่ 1 ม.ค.-มี.ค. 2558 (CME credit 3 เครดิต)

- |       |     |    |    |    |    |    |  |
|-------|-----|----|----|----|----|----|--|
| คำตอบ | 1.  | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. |  |
|       | 2.  | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. |  |
|       | 3.  | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. |  |
|       | 4.  | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. |  |
|       | 5.  | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | (เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง) |
|       | 6.  | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. |  |
|       | 7.  | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. |  |
|       | 8.  | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. |  |
|       | 9.  | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. |  |
|       | 10. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. |  |

ชื่อผู้ขอ CME credit.....

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่.....

ที่อยู่.....

.....

## ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

<p>Clinical Practice Guideline 2011 พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2554 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์ พิมพ์ครั้งที่ 1 มีนาคม 2552 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Innovation and Implementation in Medicine พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2550 ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Clinical Practice Guideline 2010 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 1 กุมภาพันธ์ 2553 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>การสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกาย (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 12 ธันวาคม 2551 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Investigations พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2555 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Update in Problem-Based Medical Practices พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2548 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Maximizing Medical-Care Efficiency พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2553 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p>	<p>A Practical Approach in Internal Medicine พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Rational Management in Medical Practice พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2549 ราคา 250 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 1 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 2 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 3 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 5 เมษายน 2550 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 4 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 3 มิถุนายน 2550 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Diagnosis พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2552 ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Therapeutics พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤศจิกายน 2553 ราคา 200 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p>
--	--

**ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท**

กรุณาจ่ายเป็นเช็คส่วนตัวในนาม วารสารจุฬารายุรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด บวกเพิ่มอีก 10 บาท ต่อ 1 เช็ค)

ส่งมาที่           วารสารจุฬารายุรศาสตร์  
                            ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
                            1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานที่ให้จัดส่ง (โปรดเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ .....

ที่อยู่ .....

.....

.....