

ISSN 0857-5630

ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน 2561

---

- อุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันที่พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งสมองชนิด Glioblastoma ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์**  
เบญจพร กอตระกูลสิน/ไวยวุฒิ ไทยพิสุทธิกุล
- การตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์**  
ธนวรรษ พูลเกิด/พลภัทร โรจน์นครินทร์
- Jorunal club**  
ธนิษฐ์ อัสวีเชียรจินดา
- Clinicopathological conference**  
พงศ์ภัทร วรสายัณห์/ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ
- EKG quiz**  
อนุรุช อันตระกูล/ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย
- Spot diagnosis**  
จักกพัฒน์ วนิชานันท์/กรพกา ชันติโกสุม/ภาวิณี ฤกษ์นิมิต
- CME credit**  
ณัฐพงษ์ เขียมจริยธรรม

# จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ธีระพงษ์ คันทวีเชิขร

## กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา  
ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร  
รศ.นพ.วิทยา ศรีดามา  
ศ.ดร.นพ.ชัชฌา สวนกระต่าย

## บรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

## ผู้ช่วยบรรณาธิการ

อ.นพ.จกกพัฒน์ วนิชานันท์  
ผศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์  
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ  
ผศ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย  
รศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร

## กองบรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม  
อ.นพ.จกกพัฒน์ วนิชานันท์  
ผศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์  
อ.นพ.นริศร ลักขณานุรักษ์  
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ  
อ.พญ.นภา ปริญญาณิติกุล  
อ.ดร.นพ.ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ  
ผศ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย  
รศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร  
อ.ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ  
ผศ.พญ.ลลิตา วัฒนะจรรยา  
ผศ.พญ.อรอุมา ชูตินेत्र  
ผศ.ดร.นพ.ธนินทร์ อัสวีเชิขรจินดา  
อ.นพ.วิทวัส แนววงศ์

## ฝ่ายศิลป์

พรวิภา เวทประเสริฐวงศ์

## สำนักงาน

ตึกภูมิสิริ มังคลานุสรณ์ ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330  
โทรศัพท์ 0 2256 4246  
แฟกซ์ 0 2252 7858  
E-mail: nattapong.j@chula.ac.th

กำหนดออก ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

จัดทำที่ บริษัท ปริ้นท์แอนด์มอร์ จำกัด โทรศัพท 0 2538 7269

# นโยบาย และการส่งเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## จุดประสงค์

- เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางอายุรศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งยังได้มีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
- เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการที่เพิ่มพูนความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
- เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

## สมาชิก

- อาจารย์แพทย์ประจำบ้าน 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;10:206-8.

### บทในหนังสือ

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

## จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬารายศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 3 ของปี พ.ศ. 2561 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย Topic review 2 เรื่อง Jorunal club, CPC, EKG quiz และ Spot diagnosis 2 เรื่อง หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่านคงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

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

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม  
บรรณาธิการ

## สารบัญ

จุฬาอายุรศาสตร์ ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน 2561

หน้า

---

อุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะล้มเลือดดำอุดตันที่พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งสมองชนิด <b>Glioblastoma</b> ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เบญจพร กอตระกุลสิน/ไอยวุฒิ ไทยพิสุทธิกุล	100
การตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ธนวรรธ พูลเกิด/พลภัทร โรจนันครินทร์	109
<b>Jorunal club</b> ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา	120
<b>Clinicopathological conference</b> พงศ์ภัทร วรสาขันธ์/ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ	125
<b>EKG quiz</b> อนรุช ฮันตระกูล/ไพโรจน์ นัตรานุกูลชัย	131
<b>Spot diagnosis</b> จกพัฒน์ วนิชานันท์/กรพกา ขันติโกสุม/ภาวิณี ฤกษ์นิมิต	134
<b>CME credit</b> ณัฐพงษ์ เขียมจริยธรรม	139

---

โครงการตำราอายุรศาสตร์

ใบสั่งซื้อหนังสือ

## Topic review

# อุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันที่พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งสมองชนิด Glioblastoma ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เบญจพร กอตระกุลสิน\*

ไอลยุฒิ ไทยพิสุทธิกุล\*\*

### บทคัดย่อ

#### ความสำคัญ

ภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งเสียชีวิตเป็นลำดับสองในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง ภาวะดังกล่าวพบได้ร้อยละ 7.5-31.7 ในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma จากข้อมูลในต่างประเทศและเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิต ซึ่งยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาที่แน่ชัดเกี่ยวกับภาวะนี้ในประเทศไทย

#### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ความเสี่ยง (cumulative incidence) ของภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และเปรียบเทียบข้อมูลอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันกับข้อมูลอุบัติการณ์ความเสี่ยงจากต่างประเทศ และศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma กับอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

#### รูปแบบและวิธีการดำเนินการวิจัย

การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยทบทวนประวัติข้อมูลและผลทางรังสีวิทยาจากเวชระเบียนของผู้ป่วยอายุ 15-90 ปี ที่มีผลชิ้นเนื้อวินิจฉัยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma และ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วง 2547 – 2557 และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันบริเวณ

\* หน่วยโรคมะเร็งวิทยา  
ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* หน่วยโรคมะเร็งวิทยา  
ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

หลอดเลือดดำที่บริเวณขา, แขน, ปอด, สมอง และ บริเวณอื่นจากอัลตราซาวด์หลอดเลือดดำ (ultrasound doppler) บริเวณแขน-ขา, ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดดำที่ปอด (CTPA) และภาพเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า บริเวณสมอง (MRV) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยสองกลุ่มและเปรียบเทียบความแตกต่าง

### ผลวิจัย

ในช่วงปี 2547-2557 มีผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma เข้าทำการศึกษา 175 คน ผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเข้าทำการศึกษา 171 คน พบอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตัน (cumulative incidence) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ต่ำกว่าอุบัติการณ์ความเสี่ยงในต่างประเทศคิดเป็นร้อยละ 4.0 กลุ่มคนไข้โรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะคิดเป็นร้อยละ 2.92 ซึ่งอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในกลุ่มคนไข้มะเร็งสมองชนิด glioblastoma พบสูงกว่าอุบัติการณ์ความเสี่ยงในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

### บทสรุป

อุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันของผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ในกลุ่มประชากรที่ศึกษาร้อยละ 4.0 และพบอุบัติการณ์ความเสี่ยงต่ำกว่าการศึกษาต่างประเทศ และอุบัติการณ์ความเสี่ยงการเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในกลุ่มคนไข้ผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma พบสูงกว่าอุบัติการณ์ความเสี่ยงการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในช่วงเวลาที่ศึกษา

## บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหา

เนื้องอกปฐมภูมิที่สมอง (primary brain tumor) เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย คิดเป็นสัดส่วนประมาณร้อยละ 2<sup>1</sup> ของเนื้องอกทุกชนิดในร่างกาย เนื้องอกสมองที่เกิดจากเซลล์ชนิด glia เรียกว่าเนื้องอกชนิด glioma ซึ่งเป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดชนิดหนึ่ง โดยกว่าร้อยละ 45 ของผู้ป่วย glioma นั้นเป็นเนื้องอกชนิด glioblastoma (GBM)<sup>1</sup> ซึ่งเป็นโรคมะเร็งที่อาจจัดได้ว่าร้ายแรงที่สุดชนิดหนึ่งในมนุษย์ ผู้ป่วยมักมีความพิการจากการทำงานที่ผิดปกติของสมองทำให้มีคุณภาพชีวิตที่ต่ำลง มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิต (median survival rate) เพียง 12-15 เดือน<sup>2</sup> แม้ว่าจะได้รับการรักษาแล้ว นอกจากนี้ผู้ป่วยยังอาจเกิดผลข้างเคียงจากการรักษา เช่น ความพิการจากการผ่าตัด การฉายรังสี และการใช้ยาเคมีบำบัด โดยปัญหาเหล่านี้เป็นสิ่งที่นักวิทยาศาสตร์ นักวิจัย และแพทย์ใน

สาขาต่างๆ ที่เกี่ยวข้องให้ความสนใจเป็นอย่างมาก

นอกจากปัญหาหลักที่ชัดเจนดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ผู้ป่วย glioblastoma ยังมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคที่ไม่ได้เกิดจากก้อนเนื้องอกโดยตรงมากกว่าโรคมะเร็งอื่นๆ เช่นภาวะหลอดเลือดดำอุดตันง่ายและภาวะการติดเชื้อง่ายเนื่องจากมีภูมิคุ้มกันต่ำที่ไม่ได้เกิดจากการรักษา สำหรับอัตราการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันทั้งที่ขั้วปอดและขา หรือแม้แต่การพบการอุดตันของหลอดเลือดดำเล็กๆ ที่บริเวณในสมองเกิดสูงขึ้น การศึกษาในต่างประเทศถึงการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในโรคมะเร็งสมองพบมีอุบัติการณ์ความเสี่ยง (cumulative incidence) อยู่ที่ร้อยละ 7.5-31.7 ในช่วงเวลา 2 ปี<sup>3,4</sup> ในขณะที่โรคมะเร็งบางชนิดนั้นพบว่าอัตราการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันไม่แตกต่างจากคนทั่วไป ซึ่งการศึกษานี้พบว่ามะเร็งกระเพาะปัสสาวะเป็นมะเร็งที่พบอัตราการเกิดค่อนข้างน้อย พบได้ร้อยละ 1.9-6.3<sup>5,6</sup>

จากข้อมูลที่ศึกษาในต่างประเทศพบภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งเป็นสาเหตุเสียชีวิตอันดับต้นๆ และยังทำให้เกิดความพิการตามมา เนื่องจากอุบัติการณ์ที่สูงของภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในต่างประเทศจึงมีการศึกษาผู้ป่วย glioblastoma โดยการให้ยาละลายลิ่มเลือด (anticoagulant) เพื่อรักษาภาวะดังกล่าว PRODIGE<sup>7</sup> คือการศึกษา LMWH เพื่อประโยชน์ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วย glioblastoma แต่การศึกษานี้ได้หยุดลงก่อนเนื่องจากกลุ่มยาหลอกเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในช่วง 6 เดือนมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งจากการศึกษาจึงสรุปได้ว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดอาจจะลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันได้แต่เพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออกบริเวณก้อนมะเร็งสมองด้วย ทำให้แนวทางการรักษาในปัจจุบันยังไม่ชัดเจน ในขณะที่ประเทศไทยยังไม่ได้มีการศึกษาอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในกลุ่มคนไข้มะเร็งสมองชนิด glioblastoma

ภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยที่พบหายรวมถึงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันบริเวณขาและบริเวณปอด ซึ่งภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันนั้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งพบว่ามีแนวโน้มสูงมากขึ้นซึ่งอัตราการเกิดพบว่าเพิ่มสูงมากขึ้น 4-7 เท่าในคนไข้กลุ่มโรคมะเร็งเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป<sup>8,9</sup> โดยอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันพบที่เพิ่มสูงขึ้นในช่วงแรกหลังหลังการวินิจฉัย โดยจากการศึกษาที่มีอยู่พบว่าอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมีความหลากหลายโดยขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็ง<sup>9,10,11,12</sup> จากการศึกษาที่ทำให้พบว่ามะเร็งที่พบได้มากที่สุดที่พบการเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันได้แก่มะเร็งตับอ่อน<sup>13</sup> ซึ่งในมะเร็งชนิดอื่นๆ พบว่าการเกิดลิ่มเลือดอุดตันพบในกลุ่มมะเร็งชนิด solid tumor ที่พบในอวัยวะอื่นๆ เช่น มะเร็งปอด รังไข่ สมอง กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ และบางการศึกษาพบว่ากลุ่มมะเร็งมะเร็งเม็ดเลือดก็พบการเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันมากขึ้นเช่นกัน<sup>9,10</sup> ในส่วนมะเร็งบางชนิดเช่นมะเร็งบริเวณ หู คอ จมูก และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ<sup>9,10</sup> กลับพบว่าอัตราการเกิดของ

โรคลิ่มเลือดดำอุดตันไม่สูงมากเท่ากับมะเร็งชนิดที่กล่าวไว้ข้างต้น

ปัจจัยการเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มคนไข้มะเร็งพบว่ามีหลายกลไกที่มาสนับสนุน โดยกลไกการเกิดพบที่เกิดจาก

1. เซลล์มะเร็งสร้างสารที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการอักเสบภายในร่างกาย เช่น cytokine และ procoagulant
2. เซลล์มะเร็งสร้างสารที่ทำให้เกิด platelet aggregation ซึ่งเป็นกลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน<sup>14</sup>
3. การได้รับการรักษาทั้งในส่วนของการได้รับยาเคมีบำบัด และการได้รับการฉายแสง ก็มีผลให้เพิ่มอัตราการเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันได้<sup>14</sup>

นอกจากนั้นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้พบอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันก็คืออายุซึ่งอายุที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง<sup>15</sup> นอกจากนั้นก็มีการเกิดเป็นอาการแทรกซ้อนหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดซึ่งสัมพันธ์กับเรื่องการผ่าตัดที่ใช้เวลานานซึ่งก็สามารถเพิ่มความเสี่ยงได้เช่นกัน

ภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันที่ปอด (pulmonary embolism) เป็นการวินิจฉัยเริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยมีอาการที่เข้าได้ซึ่งต้องนำมาคำนวณโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรคลิ่มเลือดดำอุดตันที่ปอดโดยใช้ Two-level PE Wells score และต่อมาหากอาการเข้าได้มีคะแนนมากกว่า 4 ขึ้นไป ให้ทำการวินิจฉัยด้วย computed tomography pulmonary angiogram (CTPA) ซึ่งการเป็นการวินิจฉัยหลัก หรือการให้ parenteral anticoagulant therapy ก่อนและตามด้วย การทำ CTPA ในกรณีที่ทำ CTPA ไม่พบลิ่มเลือดอุดตันให้ทำการวินิจฉัยด้วย proximal leg vein ultrasound scan ซึ่งหากอาการเข้าได้กับภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันที่ขา

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในชนิดลิ่มเลือดอุดตันที่ขา (deep vein thromboembolism) การวินิจฉัยเริ่มตั้งแต่การ



ที่ผู้ป่วยตรวจพบว่ามีอาการที่สงสัยซึ่งอาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์จะถูกนำมาคำนวณหาความเสี่ยงที่จะเกิดโรคจากการใช้ค่า two-level DVT Wells score และต่อมาหากอาการเข้าได้มีคะแนนมากกว่า 2 ขึ้นไป ให้ทำการวินิจฉัยด้วยอัลตราซาวด์ (proximal leg vein ultrasound scan) ซึ่งการเป็นการวินิจฉัยหลัก แต่อาจต้องส่งผลเลือด D-dimer ร่วมด้วย

ภาวะลิ่มเลือดดำที่กล่าวมาข้างต้นเป็นตำแหน่งที่พบว่าเป็นอาการแทรกซ้อนในคนไข้มะเร็งเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งภาวะดังกล่าวล้วนมีผลต่อการอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งและในต่างประเทศกำลังมีการศึกษาในขณะนี้

การศึกษาชิ้นนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อต้องการศึกษาข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันของผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ซึ่งยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย วัตถุประสงค์รองคือการศึกษาข้อมูลอุบัติการณ์ความเสี่ยง (cumulative incidence) ในประเทศไทย เทียบกับต่างประเทศและเปรียบเทียบข้อมูลอุบัติการณ์ความเสี่ยง (cumulative incidence) ของผู้ป่วยในมะเร็งสมองชนิด glioblastoma กับ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

## ประชากรและวิธีการดำเนินการวิจัย

### รูปแบบการวิจัยและประชากร

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่าง ในช่วงเวลา 1 มกราคม 2547 ถึง 31 ธันวาคม 2557 โดยกลุ่มประชากรประกอบด้วย กลุ่มศึกษาคือ ผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma และกลุ่มเปรียบเทียบคือผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ โดยใช้การสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยด้วยรหัสการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (C71.) และ transitional cell carcinoma NOS เกณฑ์การคัดเลือกประกอบด้วย ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ถึง 90 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรครัดดังกล่าวข้างต้น และมีผลพยาธิวิทยายืนยัน

การวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันบริเวณหลอดเลือดดำที่บริเวณขา, แขน, ปอด, สมอง และ บริเวณอื่น

ทำได้โดยการที่ผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับภาวะนี้ เช่น อาการบวมที่ระยางค์ และอาการหอบเหนื่อย เป็นต้น และมีผลการตรวจ อัลตราซาวด์หลอดเลือดดำ (ultrasound doppler) บริเวณแขน-ขา หรือภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดดำที่ปอด (CTPA) หรือภาพเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าบริเวณสมอง (MRV) ยืนยัน

เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ความเสี่ยง (cumulative incidence) ในการเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma กับข้อมูลจากต่างประเทศ เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ในต่างประเทศมีอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (cumulative incidence) อยู่ที่ร้อยละ 7.5 - 31.7 ดังนั้นหากพบว่ามีอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วย glioblastoma ในประเทศไทยน้อยกว่าร้อยละ 7.5 จะยืนยันสมมุติฐาน

การเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันในกลุ่มศึกษาคือ ผู้ป่วย glioblastoma และกลุ่มเปรียบเทียบ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะทำได้โดยเปรียบเทียบข้อมูลของอุบัติการณ์ความเสี่ยง (cumulative incidence) ของทั้งสองกลุ่ม และทำการเปรียบเทียบทางสถิติ โดยก่อนการเก็บข้อมูล งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัย

## การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์

### ผลการวิจัย

### ลักษณะทั่วไปของประชากร

ช่วงเวลาระหว่าง 1 มกราคม 2547 - 31 ธันวาคม 2557 มีข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma และ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ อายุตั้งแต่ 15 ปี ถึง 90 ปี และได้รับการผ่าตัดและตรวจผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมด 346 คน ผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma เป็นเพศชายร้อยละ 59.42 และเพศ

หญิงร้อยละ 40.57 ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ เป็นเพศชายร้อยละ 74.26 และเพศหญิงร้อยละ 25.73 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งสมอง glioblastoma 52.38 ปี มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ 72.97 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มมะเร็งสมองชนิด glioblastoma อยู่ในช่วง 31- 60 ปี คิดเป็นร้อยละ 51.43 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มมะเร็งกระเพาะปัสสาวะอยู่ในช่วงอายุ 61-90 ปี คิดเป็นร้อยละ 86.55 โดยประชากรของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะพบผลชิ้นเนื้อพยาธิเป็นชนิด low grade papillary carcinoma มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 43.9 (ตารางที่ 1)

อุบัติการณ์ความเสี่ยงตลอดช่วงที่ติดตามการรักษาของมะเร็งสมองชนิด glioblastoma เท่ากับร้อยละ 4 ซึ่งไม่ต่างกับมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่พบร้อยละ 4.1 (ตารางที่ 2)

อุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะล้มเลือดคำอุดตัน (cumulative incidence) ของมะเร็งสมองชนิด glioblastoma สูงกว่ามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ซึ่งพบอุบัติการณ์ความเสี่ยง ของมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ที่ 1 ปี ร้อยละ 2.86 (95%CI=1.20-6.73), ที่ 2 ปี ร้อยละ 4.0 (95% CI 1.93-8.21) และทางด้านผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะพบ

**ตารางที่ 1.** ตารางแสดงลักษณะทั่วไปของประชากร

	มะเร็งสมอง Glioblastoma N=175 (ร้อยละ)	มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ N=171 (ร้อยละ)
เพศ		
เพศชาย	104 (59.4)	127 (74.3)
เพศหญิง	71 (40.6)	44 (25.7)
อายุเฉลี่ย (ปี)	52.38	72.97
อายุ (ปี)		
15-30 ปี	21 (12.0)	0 (0)
31-60 ปี	90 (51.43)	23 (13.45)
61-90 ปี	64 (36.57)	148 (86.55)
ชนิดของเซลล์มะเร็ง		
Bladder carcinoma		
Low grade papillary urothelial carcinoma	-	75 (43.9)
High grade papillary urothelial carcinoma	-	65 (38.0)
Invasive papillary urothelial carcinoma	-	31 (18.1)
Glioblastoma gr IV	175	
ผู้ป่วยที่พบล้มเลือดคำอุดตันและได้รับการรักษา	7 (4.1)	7 (4.0)

อุบัติการณ์ความเสี่ยงที่ 1 ปี ร้อยละ 1.17 (95%CI=0.29-4.60), ที่ 2 ปี ร้อยละ 2.92 (95%CI 1.23-6.88) และระยะเวลาการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันพบว่ากลุ่มมะเร็งสมองชนิด glioblastoma พบได้ในช่วงเวลาสั้นกว่าซึ่งเกิดขึ้นในช่วงเวลาเฉลี่ย 272.85 วัน และ 641.42 วันในคนไข้มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (ตารางที่ 2)

ตำแหน่งที่พบว่ามีภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากที่สุดคือ บริเวณเส้นเลือดดำที่ขาร้อยละ 57.14 อันดับที่สองบริเวณหลอดเลือดดำที่ขั้วปอดร้อยละ 21.42 โดยประชากรกลุ่มมะเร็งสมอง glioblastoma พบ pulmonary embolism มากที่สุดส่วนมะเร็งกระเพาะปัสสาวะพบ deep venous thrombosis มากที่สุด (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2. ตารางแสดงอุบัติการณ์ความเสี่ยง (cumulative incidence)

ชนิดของโรคมะเร็ง	อุบัติการณ์ความเสี่ยงที่ 1 ปี (จำนวนผู้ป่วย)	อุบัติการณ์ความเสี่ยงที่ 2 ปี (จำนวนผู้ป่วย)	อุบัติการณ์ความเสี่ยงตลอดช่วงที่ติดตามการรักษา (จำนวนผู้ป่วย)	ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่วินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดดำอุดตัน (วัน)
มะเร็งสมองชนิด glioblastoma	2.86 (5 คน)	4.0 (7 คน)	4.0 (7 คน)	272.85
มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ	1.17 (2 คน)	2.92 (5 คน)	4.1 (7 คน)	641.42

ตารางที่ 3. แสดงตำแหน่งที่พบลิ่มเลือดดำอุดตัน

ตำแหน่งของลิ่มเลือดดำอุดตัน	มะเร็งสมองชนิด glioblastoma (N=7) ร้อยละ	มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (N=7) ร้อยละ
ผู้ป่วยที่พบลิ่มเลือดดำอุดตันทั้งหมด	7 (4.1)	7 (4.0)
Deep vein thrombosis	2 (28.6)	6 (85.7)
Pulmonary embolism	3 (42.8)	0
Venous sinus thrombosis	1 (14.3)	0
Subclavian vein/Carotid vein	0	1 (14.3)
Jugular vein	1 (14.3)	0

กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่ทำการศึกษาลักษณะใหญ่พบ deep vein thrombosis มากที่สุด ร้อยละ 85.7 ซึ่งผู้ป่วยที่พบส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มผลพยาธิ High grade papillary urothelial carcinoma (ตารางที่ 4)

กลุ่มผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่ามีภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษาด้วย enoxaparin (LMWH) มากที่สุด โดยในกลุ่มมะเร็งสมองชนิด glioblastoma พบร้อยละ 85.7 และประชากรกลุ่มมะเร็งกระเพาะปัสสาวะพบร้อยละ 85.7 (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4. ตารางแสดงชนิดของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่พบในกลุ่มประชากร

ชนิดของ patho/ตำแหน่งของลิ่มเลือดดำอุดตัน (N=7)	Low grade papillary urothelial carcinoma ร้อยละ	High grade papillary urothelial carcinoma ร้อยละ	Invasive papillary urothelial carcinoma ร้อยละ
Deep vein thrombosis	-	6 (85.7)	-
Pulmonary embolism	-	-	-
Cerebral venous sinus thrombosis	-	-	-
Subclavian vein/Carotid vein	1 (14.3)	-	-
Jugular vein	-	-	-

ตารางที่ 5. ตารางแสดงการรักษาที่กลุ่มประชากรได้รับการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด N=14	มะเร็ง glioblastoma (N=7) ร้อยละ	มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (N=7) ร้อยละ
Heparin	2 (28.5)	0
Enoxaparin	4 (57.1)	6 (85.7)
warfarin	0	0
IVC filter	0	1 (14.3)
No treatment	1 (14.3)	0

## บทวิจารณ์

ในการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์การความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตัน (cumulative incidence) ของผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ในประเทศไทยที่ติดตามการรักษา พบได้ประมาณร้อยละ 4 ที่ระยะเวลา 2 ปี ซึ่งในการศึกษาต่างประเทศพบได้ร้อยละ 7.5-31.5 สาเหตุอาจเกิดจากลักษณะทางพันธุกรรม โดยพบว่าเชื้อชาติยุโรปและแอฟริกันพบภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันได้มากขึ้นกว่าผู้ป่วยเชื้อชาติทางแถบเอเชีย<sup>16</sup> เช่นทางด้านพันธุกรรมพบว่าผู้ป่วยยุโรปและแอฟริกันมีภาวะ factor V Leiden และ prothrombin G20210A<sup>16</sup> มากกว่าหรือทางพฤติกรรมและสิ่งแวดล้อม เช่นโรคอ้วนที่พบมากกว่าในผู้ป่วยเชื้อชาติยุโรปและแอฟริกันซึ่งจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะลิ่มเลือดดำอุดตัน เป็นต้น<sup>18</sup>

อุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันของผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma เปรียบเทียบกับอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ จากการศึกษาที่พบว่ามะเร็งสมองชนิด glioblastoma มีค่าสูงกว่าโดยมีค่าอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันของมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ที่ 2 ปี คิดเป็นร้อยละ 4.0 กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะพบอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันที่ 2 ปี ร้อยละ 2.92 ซึ่งเป็นข้อมูลที่ตรงกับการศึกษาในต่างประเทศ

ในการศึกษานี้ อุบัติการณ์ความเสี่ยงของภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่ 2 ปี พบได้ร้อยละ 2.92 ซึ่งเทียบเคียงกับการศึกษาส่วนใหญ่ในต่างประเทศที่พบได้น้อยกว่า ซึ่งสาเหตุมาจากประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดที่เทียบเคียงกับต่างประเทศหรืออาจเกิดจากอคติในการเลือกกลุ่มประชากร โดยกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในการศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะลุกลามค่อนข้างมาก และปัจจัยด้านอายุโดยผู้ป่วยที่พบมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในกลุ่ม

นี้มีอายุอยู่ในช่วง 60-90 ปี ซึ่งอายุที่เพิ่มมากขึ้นอาจทำให้เพิ่มโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันได้มากกว่า<sup>15</sup>

อุบัติการณ์การเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะพบบริเวณเส้นเลือดดำที่ขา ร้อยละ 85.7 โดยไม่พบลิ่มเลือดดำอุดตันที่หลอดเลือดดำบริเวณขั้วปอด ในขณะที่มะเร็งสมองชนิด glioblastoma พบภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันบริเวณหลอดเลือดดำบริเวณขั้วปอดได้ร้อยละ 42.8 ซึ่งอาจบ่งถึงความรุนแรงที่มากกว่าของภาวะนี้ที่พบในมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ในส่วนระยะเวลาที่พบภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในมะเร็งพบว่ามะเร็งสมองชนิด glioblastoma สามารถพบได้เฉลี่ย 272.85 วันหลังการเกิดโรคซึ่งใช้ระยะเวลายาวกว่ากลุ่มมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

แม้ว่าผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma จะมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองมากกว่า แต่มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยคิดเป็นร้อยละ 85.7 ของทั้งสองกลุ่ม ซึ่งหลังติดตามไปในสองกลุ่มก็ไม่มีพบเลือดออกรุนแรงถึงต่อชีวิตแต่พบลักษณะเลือดออกบริเวณกระเพาะอาหารเล็กน้อย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาอุบัติการณ์ความเสี่ยงการเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ซึ่งในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งมุ่งประโยชน์ในด้านการวางแผนแนวทางการรักษาภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ที่พบในประเทศไทย และจากการศึกษานี้พบอุบัติการณ์ความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันต่ำกว่าต่างประเทศซึ่งอาจจะไม่ควรนำมาปรับใช้กับผู้ป่วยในประเทศไทย

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือจำนวนประชากรที่ศึกษาในการวิจัยซึ่งในกลุ่มมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่จำกัดจากเวลาที่ทำการศึกษาซึ่งประชากรเปรียบเทียบอาจเพิ่มได้อีกหากไม่มีข้อจำกัดเวลา ข้อดีของการศึกษาวิจัยนี้คือมีระยะเวลาที่ศึกษานาน 11 ปี และผู้ป่วยในการศึกษา

จำนวนมาก และผลการศึกษานี้อาจใช้เป็นแนวทางการวิจัยเพิ่มเติมในอนาคตในกลุ่มคนไข้ perioperative ผู้ป่วยที่จะผ่าตัดมะเร็งสมองชนิด glioblastoma เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันหลังการผ่าตัด ข้อดีของการศึกษานี้คือการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลังทำให้ข้อมูลอาจไม่ครบส่งผลให้มีอคติในงานวิจัยเกิดขึ้นในจากการเลือกกลุ่มประชากร และ อคติในการเก็บข้อมูลอื่นๆ เช่น อายุของผู้ป่วยเนื่องจากที่ทราบว่ายูที่มากขึ้นทำให้เพิ่มโอกาสการเป็นลิ่มเลือดอุดตันได้

### บทสรุป

การศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ความเสี่ยงการเกิดภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma พบร้อยละ 4 (95%CI 1.93-8.21) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงการศึกษา และอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma พบต่ำกว่าในต่างประเทศและอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันของผู้ป่วยโรคมะเร็งสมองชนิด glioblastoma พบได้สูงกว่าอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ซึ่งการศึกษานี้อาจไม่เป็นแนวทางเดียวกับต่างประเทศแต่การศึกษานี้ก็นำไปสู่การวางแผนทางรักษาภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ในประเทศไทยและแนวทางการให้ยาละลายลิ่มเลือดเพื่อป้องกันภาวะดังกล่าวโดยเฉพาะในช่วงที่ทำการผ่าตัด อาจไม่มีความจำเป็นเช่นเดียวกับที่มีการแนะนำในต่างประเทศ

### เอกสารอ้างอิง

1. จาริณญ์ จินดาประเสริฐ, โกสินทร์ วีระธร, เอี่ยมเข สุขประเสริฐ. เนื่องกสมองกลีโอมานชนิด high grade:การรักษาและด้วงงชี้ทางโมเลกุล. ศรีนครินทร์เวชสาร 2558;30(2):212-216.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005 Mar 10;352(10):987-96.
3. Thomas J, Robert o Donnell, Ted Wun, Helen Chew, Danielle Harvey, Hong Zhou et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. J Neurosurg 106:601-608, 2007
4. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, M. Ermani, C. Carollo, F. Berti, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. Eur J Cancer 1997; 33:1592.
5. Sandhu R, Pan CX, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH et al. The Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with primary bladder cancer. Cancer 2010;116:2596-603.
6. Rasanamar Sandhu, Chong-Xian Pan, Ted Wun, Danielle Harvey, Hong Zhou, Richard H. White et al. The Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Primary Bladder Cancer. Cancer 2010;116:2596-603.
7. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. J Thromb Haemost. 2010;8(9):1959.
8. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809-815.
9. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005 Feb 9;293(6):715-22.
10. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsilda HI, Sivinski LD, Beyth R et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic diseases among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999 Sep;78(5):285-291.
11. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency characteristics. Thromb Haemost. 2002;87:575-579.
12. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. Thromb Haemost. 2002;87:1076-1077
13. J.W. Blom, J. P. M. Vanderschoot, M. J. Oostindier, S. Osanto, F.J.M. Vandermer, F.R. Rosendaal. ROSENDAAL. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4: 529-535
14. Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. Cancer Metastasis Rev. 1992;11:237-248.
15. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. Arch Intern Med. 2004 Nov 8;164(20):2260-5.
16. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2011; 9: 1877-82.

## Topic review

### การตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่มาด้วย ไข่มะเร็งในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ธนวรรษ พูลเกิด\*  
พลภัทร โรจน์นครินทร์\*

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

#### บทคัดย่อ

##### ความสำคัญ

โรคไข่มะเร็งในโรงพยาบาลเป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขไทย สาเหตุสำคัญของการเกิดโรคไข่มะเร็งในโรงพยาบาล เช่น โรค มะเร็ง การติดเชื้อและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันโดยวิธีการตรวจไขกระดูกเป็น วิธีที่ได้รับการยอมรับว่าสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ ในปัจจุบัน ข้อมูลในการใช้วิธีตรวจไขกระดูกเป็นหลักเพื่อวินิจฉัยภาวะไข่มะเร็งใน โรงพยาบาลผู้ป่วยไทยยังมีน้อย

##### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ศึกษาการตรวจไขกระดูกเพื่อหาสาเหตุในผู้ป่วยที่มารักษาที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยเรื่องไข่มะเร็งในโรงพยาบาลว่าช่วยวินิจฉัยได้ ร้อยละเท่าไรและหาปัจจัยที่ช่วยพยากรณ์ว่าการตรวจไขกระดูกจะช่วย ในการหาสาเหตุไข่มะเร็งในโรงพยาบาลได้

##### วิธีทำ

การวิจัยเป็นแบบย้อนหลัง (retrospective) ในรูปแบบเชิง พรรณนา (descriptive study) โดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลังไป 5 ปี (2553- 2557) จากสมุดบันทึกผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจไขกระดูก ของภาควิชา โลหิตวิทยา สังกัดคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์

##### ผลการศึกษา

จากการตรวจไขกระดูก 73 รายพบความผิดปกติในไขกระดูก 37 คน (50.7%) โดยโรคที่พบมากเรียงตามลำดับคือ Lymphoma, Acute

myeloid leukemia (AML), Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), Acute lymphoblastic leukemia (ALL) และ Myelodysplastic syndrome (MDS) การวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis พบลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของไขกระดูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ Absolute neutrophil count < 1800/ $\mu$ L (Odds ratio [OR] 8.33, 95% confidence interval [95%CI] 1.39-50.21, Total bilirubin สูง (OR 7.09, 95% CI 1.23-40.89, p value=0.03) และ ANA positive (OR 0.067, 95% CI (0.006-0.796), p value=0.03)

### สรุป

การตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบโรคของไขกระดูกร้อยละ 50 และปัจจัยที่ช่วยพยากรณ์ภาวะไขกระดูกผิดปกติ คือ ภาวะ neutropenia, bilirubin สูง และ ANA ให้ผลลบ

## บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background)

โรคไข้ไม่ทราบสาเหตุ (Fever of unknown origin, FUO) เป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขไทยมาโดยตลอด ซึ่งมีผลต่อการวางแผนการวินิจฉัยและรักษาจากรายงานของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 2<sup>1</sup> พบว่า ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544-2553 ภาวะโรคไข้ไม่ทราบสาเหตุ มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากเดิม โดยเมื่อปี 2544 มีโรคไข้ไม่ทราบสาเหตุ ประมาณ 400 ต่อ 100,000 คน และเมื่อปี 2553 พบประมาณ 600 ต่อ 100,000 คน สาเหตุสำคัญของการเกิดโรคไข้ไม่ทราบสาเหตุ ได้แก่ โรคมะเร็ง (malignancy), การติดเชื้อ (infection) และโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease)<sup>2,3</sup>

ในปัจจุบันทางการแพทย์ได้มีการใช้หลากหลายวิธีเพื่อช่วยหาสาเหตุภาวะดังกล่าว เช่น การนำเลือดไปเพาะเชื้อ (blood culture), การตรวจชิ้นเนื้อจากผิวหนังและต่อมน้ำเหลือง รวมทั้งการตรวจไขกระดูก (bone marrow examination) โดยวิธีการตรวจไขกระดูกเป็นหนึ่งในวิธีการที่ต่างประเทศให้การยอมรับว่า สามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคไข้ไม่ทราบสาเหตุได้ดี โดยเฉพาะในกลุ่มที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งโลหิตวิทยา (hematologic malignancy) และกลุ่มที่มีติดเชื้อ mycobacterium แบบแพร่กระจาย

(disseminated mycobacterial infection) ซึ่งการวินิจฉัยไข้ไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้นยึดตาม Durack and Street (1991) โดยปัจจัยที่มีผลต่อการพิจารณาทำ bone marrow examination ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ยังไม่มีแนวทางชัดเจน ซึ่งส่วนมากจะทำการตรวจไขกระดูกเมื่อมีภาวะช็อคโดยหาสาเหตุอื่นอธิบายไม่ได้ร่วมด้วย หรือพบ leukoerythroblastic changes จาก peripheral blood smear หรือพบว่ามีไข้ร่วมกับม้ามโตเกล็ดเลือดต่ำ เป็นต้น

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีข้อมูลหรือการวิจัยในประเทศไทยน้อยเพื่อยืนยันความสามารถในการวินิจฉัยโรคไข้ไม่ทราบสาเหตุโดยใช้วิธีการตรวจไขกระดูกกับผู้ป่วยไทย โดยผู้ป่วยไทยอาจจะพบโรคติดเชื้อและโรคไม่ติดเชื้อที่แตกต่างจากชาวต่างชาติ ดังนั้นในการศึกษานี้จะได้ศึกษาการตรวจไขกระดูกเพื่อหาสาเหตุในผู้ป่วยที่มาด้วยเรื่องไข้ไม่ทราบสาเหตุ

## ประชากรและวิธีวิจัย

### คำถามวิจัย

- ศึกษาการตรวจไขกระดูกเพื่อหาสาเหตุในผู้ป่วยที่มารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยเรื่องไข้ไม่ทราบสาเหตุ ว่าช่วยวินิจฉัยได้ร้อยละเท่าไร



- เพื่อหาปัจจัยที่ช่วยพยากรณ์ว่าการทำตรวจไขกระดูกจะหาสาเหตุไขไม่ทราบสาเหตุได้

### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเป็นแบบย้อนหลัง (retrospective) ในรูปแบบเชิงพรรณนา (descriptive study) โดยกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยคือ ผู้ป่วยที่มารักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยไขไม่ทราบสาเหตุและได้ทำการตรวจไขกระดูก

วิธีการสุ่มตัวอย่างนั้นได้ใช้วิธีแบบเจาะจง (Purpose Sampling) และเก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกรายในช่วงเวลาที่กำหนด

### นิยามศัพท์

- Fever of unknown origin (FUO) จาก definition ตาม Durack and Street เมื่อปี 1991 คือ
  - มีไข้ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 สัปดาห์
  - ไข้สูงมากกว่า 38.3 °C หลายครั้ง
  - ไม่สามารถให้การวินิจฉัยสาเหตุไข้ได้หลังจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและได้รับการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นหาสาเหตุเป็นระยะเวลา 3 วัน หรือผู้ป่วยได้มารับการตรวจวินิจฉัยแบบผู้ป่วยนอกตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปแล้วยังไม่สามารถหาสาเหตุไข้ได้
- Bone marrow examination ประกอบด้วย bone marrow smear (wright stain และ acid fast [AFB] stain), Bone marrow biopsy, bone marrow aspiration สำหรับ culture และ polymerase chain reaction (PCR) สำหรับ mycobacteria (ถ้ามี)
- Bone marrow biopsy คือการเจาะไขกระดูกที่บริเวณ posterior iliac crest โดยใช้ Jamshidi needle แล้วนำชิ้นเนื้อไปแช่ formalin เพื่อ histological processing ต่อไป
- Immunodeficiency คือ มีโรค Primary immunodeficiency หรือได้รับเคมีบำบัดหรือยากกดภูมิคุ้มกัน หรือ Anti-HIV (human immunodeficiency virus) ให้ผลบวก
- B symptoms คือ เหงื่อออกกลางคืน (night sweats) หรือ

น้ำหนักลด (weight loss) ไม่รวมเรื่องไข้เป็น B symptoms ในวิจัยนี้

- Abnormal peripheral blood smear คือ พบภาวะอื่นที่ผิดปกตินอกเหนือจากเรื่องซีดในสไลด์เลือด เช่น red cell poikilocytosis, atypical lymphoid cell เป็นต้น

### เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

- มีลักษณะไข้เข้าได้กับนิยามของไขไม่ทราบสาเหตุ (FUO) โดย onset ของไขนั้นไม่ได้เกิดในขณะนอนโรงพยาบาล

### เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

- มีประวัติติดเชื้อ HIV หรือ อยู่ในกลุ่ม immunodeficiency หรือ ANC  $\leq 500$  / $\mu$ L
- มีประวัติเป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยามาก่อน
- อายุน้อยกว่า 18ปี<sup>6</sup>

### การรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังไป 5 ปี เริ่มนับตั้งแต่ปี 2553-2557 โดยข้อมูลมาจากสมุดบันทึกผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจไขกระดูก ของสาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยช่วงเวลาที่กำหนดของผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 72 ชั่วโมง (ตามนิยามของ FUO)

คำนวณขนาดตัวอย่างได้ 70 คน (โดยอ้างอิงจากงานวิจัยของ Wang HY และคณะ)<sup>6</sup>

### การวิเคราะห์ข้อมูล

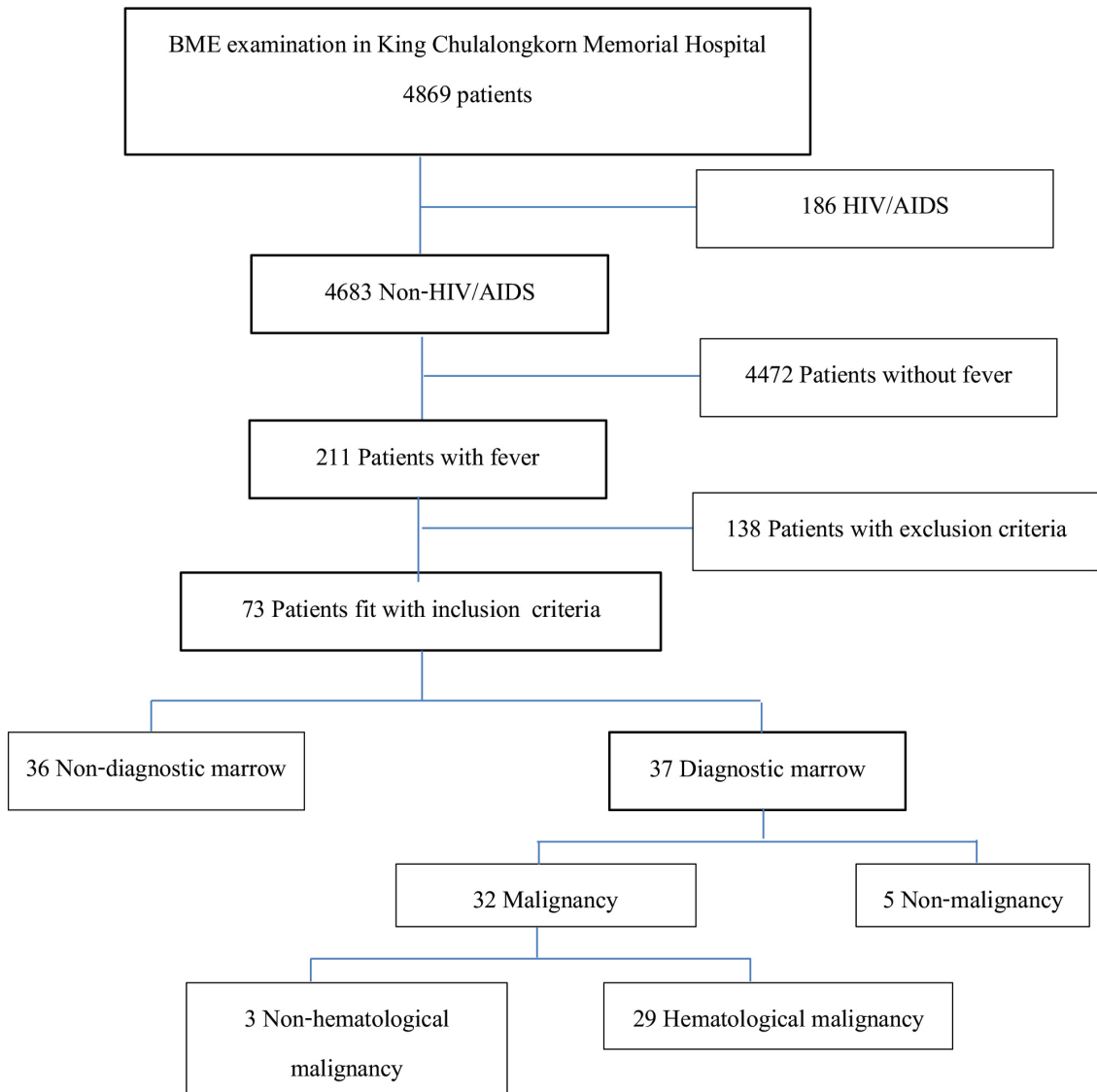
ข้อมูลเชิงปริมาณจะใช้เป็น T-test ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพจะใช้เป็น Pearson Chi-squared test หรือ Fisher's exact test ในการวิเคราะห์ข้อมูล

หลังจากนั้นจะนำข้อมูลมาคิดเป็น Univariate โดยใช้ logistic regression analysis เพื่อหาค่า p-value , Odds Ratio และ 95% confidence intervals (CI) ซึ่งเมื่อ

ได้ตัวแปรที่มีค่านัยสำคัญทางสถิติจาก Univariate analysis หรือตัวแปรอื่นที่คิดว่าน่าจะมีผลต่อการศึกษานี้<sup>2,5,6</sup> มาคิดแบบ multivariate analysis เพื่อหาค่านัยสำคัญทางสถิติ

### ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ทำการตรวจไขกระดูกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อปี 2553-2557 ได้



รูปที่ 1. Diagram of patients undergoing bone marrow biopsy in King Chulalongkorn Memorial Hospital. HIV, human immunodeficiency virus; BME, Bone marrow examination.

จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้นมา 4869 คน (ตามรูปที่ 1) โดยพบว่า การคัดเลือด และตัดผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์คัดออก 138 คน เป็นกลุ่มไม่ติดเชื้อ HIV 4683 คน และเลือกเฉพาะผู้ป่วย จะเหลือทั้งหมดที่เข้าวิจัยในครั้งนี้ 73 คน ซึ่งมากกว่าขนาด ที่มีไข่นั้นจะเหลืออยู่ 211 คน เมื่อเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ ตัวอย่างที่ได้คำนวณไว้

ตารางที่ 1. ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วย

Characteristics	BME Useful (n=37, 50.7%)	BME Not Useful (n=36, 49.3%)	P Value <sup>a</sup>
Age, mean (range), years	53.10 (18-90)	51.20 (16-87)	0.67
Sex, No.			
- Male (%)	24 (64.9%)	13 (36.1%)	0.01
History of TB	1	1	0.98
Duration of fever (month)	2.05(1-9)	2.05(1-10)	0.99
Night sweats	21	21	0.89
Pruritus	1	0	0.32
Skin rash	3	3	0.97
Lymphadenopathy	14	11	0.51
Hepatomegaly	11	6	0.19
Splenomegaly	14	7	0.08
Hemoglobin, g/dl	8.92 (2.0-15.2)	9.74 (2.1-14.6)	0.14
WBC, / $\mu$ L (4500-11000/ $\mu$ L) <sup>b</sup>	13896 (1250-66750)	10774 (2300-28130)	0.29
ANC, / $\mu$ L (1800-7800/ $\mu$ L) <sup>b</sup>	5815 (510-20140)	7339 (680-24500)	0.24
Platelet count, $\times 10^3$ / $\mu$ L (150-450 $\times 10^3$ / $\mu$ L) <sup>b</sup>	130648 (9000-453000)	292972 (31000-857000)	0.001
Abnormal blood smear	4	5	0.01
Lactate dehydrogenase, IU/L (125-220 IU/L) <sup>b</sup>	903 (146-10239)	619 (244-2373)	0.37
Ferritin, ng/ml	8977 (323-200000)	717 (120-5578)	0.15
Alanine transaminase, U/L (0-40 IU/L) <sup>b</sup>	65 (5-816)	47 (12-478)	0.49
Alkaline phosphatases, U/L (40-120IU/L) <sup>b</sup>	220 (44-1750)	167 (43-546)	0.39
ANA positive	1	11	0.001

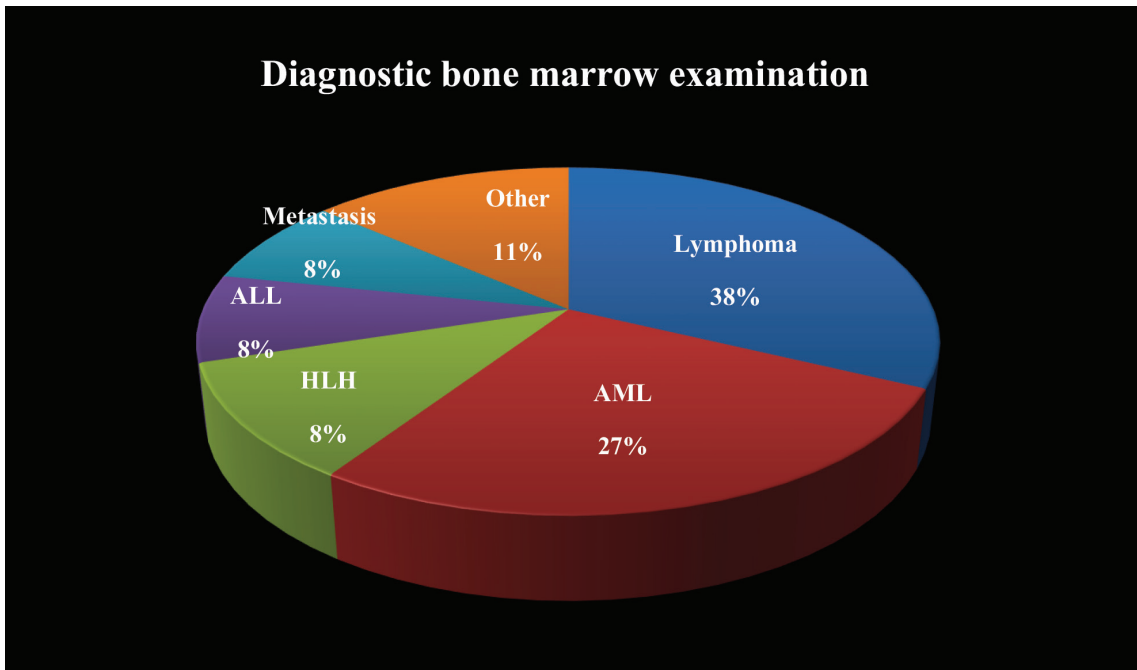
Abbreviation: BME, Bone marrow examination; WBC, White blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ANA, antinuclear antibody; TB, mycobacterium tuberculosis.

<sup>a</sup> P Value were calculated with T test for quantitative data and Fisher exact test or Pearson Chi-Square for categorical data.

<sup>b</sup> Normal range of King Chulalongkorn Memorial Hospital.

ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของสองกลุ่มคือกลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูก และกลุ่มที่ไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูก ได้สรุปตามตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยของสองกลุ่มใกล้เคียงกัน (37 และ 36 คนตามลำดับ) โดยที่การศึกษาครั้งนี้จะมีเพศหญิงใกล้เคียงกับเพศชาย คือ เพศหญิงมี 36 คน และเพศชาย 37 คน แต่อย่างไรก็ตามการกระจายตัวประชากรของเพศหญิงและเพศชายแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูก (13 และ 24 คนตามลำดับ) และกลุ่มที่ไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูก (23 และ 13 คนตามลำดับ) นอกจากนี้เรื่องอายุในระหว่างสองกลุ่มพบว่ากลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกมีค่าเฉลี่ย 53.10 (พิสัย 18-90) ปี และกลุ่มที่ไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกมีค่าเฉลี่ย 51.20 (พิสัย 16-87) ปี

ส่วนเรื่องระยะเวลาของการมีไข้ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงนอนโรงพยาบาลพบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยที่เท่ากันประมาณ 2 เดือน (ค่าเฉลี่ย 2.05(1-9) เทียบกับ 2.05 (1-10) เดือน ตามลำดับ) ในข้อมูลเรื่องเหงื่อออกกลางคืนและประวัติผื่นขึ้นตามร่างกายในสองกลุ่มพบว่าเท่ากันคือ 21 และ 3 คนตามลำดับ ส่วนเรื่องมีม้ามโตระหว่างสองกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกมี 14 คน และกลุ่มที่ไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกมี 7 คน นอกจากนี้ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ Serum ferritin พบว่ากลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกได้ตรวจทั้งหมด 14 คน และกลุ่มที่ไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกได้ตรวจทั้งหมด 20 คน ค่า lactate dehydrogenase (LDH) นั้นทั้งสองกลุ่มที่ได้ตรวจทั้งหมดมีจำนวนใกล้เคียงกัน คือ 25 คน และ 27 คน (กลุ่มที่ได้ประโยชน์



รูปที่ 2. Final diagnosis determined by diagnostic bone marrow examination.

AML, Acute myeloid leukemia; HLH, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; ALL, Acute lymphoblastic leukemia; Metastasis, Non-hematological metastasis.

และไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกตามลำดับ) ส่วนค่า Antinuclear antibody (ANA) นั้นตรวจหมดทั้งสองกลุ่ม

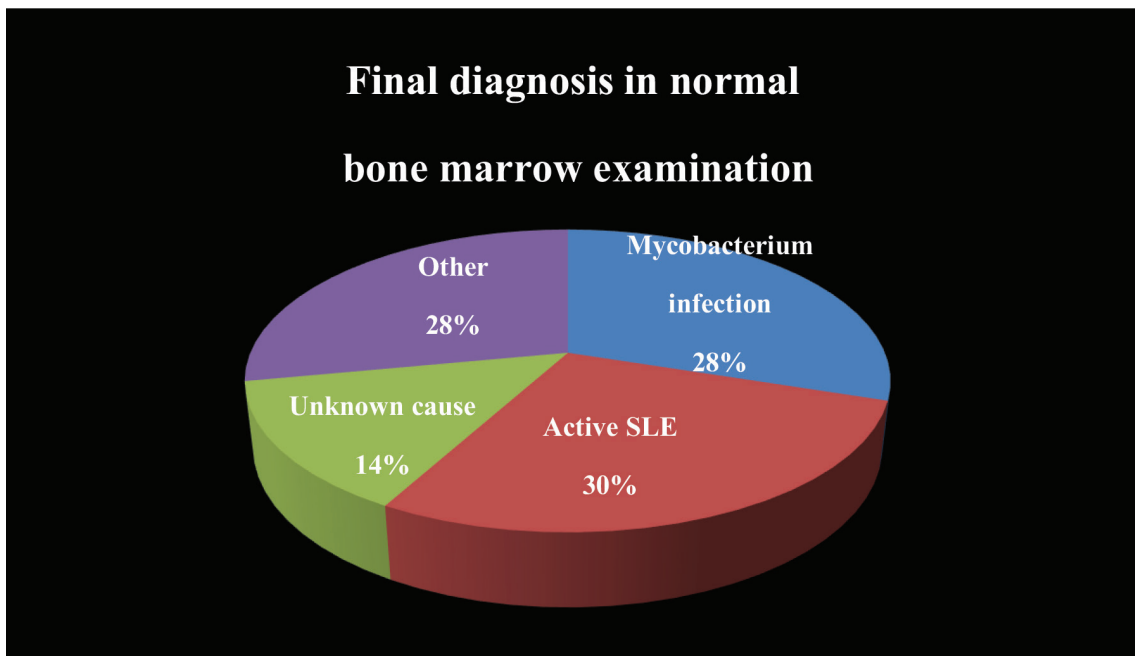
จากข้อมูลงานวิจัย สรุปโรคที่พบจากการตรวจไขกระดูก 37 คน แบ่งตามรูปที่ 1 และ รูปที่ 2 พบว่า โรคทางโลหิตวิทยามากที่สุด คือ 34คน (ร้อยละ 92 เทียบกับผู้ป่วยที่พบโรคทั้งหมด) โดยมีกลุ่มที่เป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยา 29 คน (78%) เช่น acute leukemia , lymphoma, multiple myeloma และกลุ่มทางโลหิตวิทยาที่ไม่ใช่มะเร็ง 5 คน (14%) เช่น myelodysplastic syndromes, aplastic anemia และ hemophagocytic lymphohistiocytosis โดยสาเหตุ HLH 3 รายมาจาก Epstein Barr virus (EBV), Salmonella septicemia (ได้จากการเพาะเชื้อทั้งเลือดและไขกระดูก) และ Active SLE ส่วนกลุ่มที่เป็นมะเร็งแต่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาพบ 3 คน (8%) คือ prostate cancer, gastric cancer และ lung cancer

ดังนั้นโรคที่พบบมากที่สุดจากการตรวจไขกระดูกในการศึกษานี้ (รูปที่ 2) คือ

1. Lymphoma (38%)
2. Acute myeloid leukemia (27%)
3. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (8%), Acute lymphoblastic leukemia (8%) และ Metastatic non-hematological malignancy (8%)

จากรูปที่ 3 อธิบายถึงการวินิจฉัยสุดท้ายในกลุ่มที่ทำการตรวจไขกระดูกแล้วปกติ โดยมีจำนวนทั้งสิ้น 36 คน โรคที่พบบมากในกลุ่มนี้ตามลำดับคือ

1. Active systemic lupus erythematosus (SLE) 11 คน (30%)
2. Mycobacterial infection 10 คน (28%) ได้แก่ disseminated tuberculosis, nontuberculous mycobacteria (เช่น Mycobacterium kansasii, เป็นต้น) และ tuberculous pericarditis โดยจากทั้งหมดนี้มีตรวจ PCR TB, culture และ AFB stain จากไขกระดูก 4 คน ให้ผลลบ ส่วนผู้ป่วยที่เหลือไม่ได้มีการส่งการตรวจดังกล่าว



รูปที่ 3. Final diagnosis in normal bone marrow examination. SLE, Systemic lupus erythematosus.

3. การวินิจฉัยอื่นๆ 10 คน (28%) ได้แก่ active rheumatoid arthritis, overlap syndrome, seronegative spondyloarthropathy, vasculitis, atypical large B cell lymphoma, malignant cell of adrenal gland, polymyositis, Streptococcus bovis, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), chronic mastoiditis

4. ไข้ไม่ทราบสาเหตุ มีอยู่ 5 คน (14%) โดยที่หายเอง 2 คน และเสียชีวิต 3 คน

เมื่อได้นำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate analysis แบบ binary logistic regression analysis ตามตารางที่ 2 พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบความผิดปกติในไขกระดูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์แบบ univariate analysis คือ Total bilirubin สูง (odds ratio [OR] 9.46, 95% confidence interval [95%CI] 1.94-46.11, p value = 0.005), ANA ให้ผลบวก (OR 0.06, 95% CI 0.01-0.52, p value = 0.01) และ Absolute neutrophil count <1800 / $\mu$ L (OR 5.96, 95% CI 1.53-23.24), p value = 0.01)

เมื่อนำปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติจากการคำนวณแบบ univariate analysis ร่วมกับปัจจัยที่คิดว่ามีนัยสำคัญทางสถิติจากงานวิจัยที่อ้างอิง<sup>2,5,6</sup> มาทำการคิดแบบ multivariate analysis พบว่า ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ Absolute neutrophil count ต่ำ (OR 8.33, 95% CI 1.39-50.21 p value = 0.02), Total bilirubin สูง (OR 7.09, 95% confidence interval 1.23-40.89), p value = 0.03) และ ANA ให้ผลบวก (OR 0.067, 95% CI 0.006-0.796, p value = 0.03)

## อภิปราย

การศึกษาผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยหาสาเหตุจากการตรวจห้องปฏิบัติการพื้นฐาน การตรวจทางรังสีและไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้ จึงได้มีการใช้การตรวจไขกระดูก

เพื่อช่วยวินิจฉัยในตั้งแต่เริ่มต้น แต่อย่างไรก็ตามการตรวจไขกระดูกนั้นถูกจัดว่าเป็นหัตถการที่มีการบุกรุกในร่างกาย (invasive procedure) จึงไม่ถูกจัดเป็นหัตถการกลุ่มแรกในการวินิจฉัยภาวะไข้ไม่ทราบสาเหตุ

ในงานวิจัยนี้ได้เน้นเรื่องประโยชน์ของการใช้การตรวจไขกระดูกเพื่อช่วยวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยผลพบว่าสามารถช่วยวินิจฉัยโรคได้ 37 คน (50.7%) ซึ่งกลุ่มโรคที่วินิจฉัยได้นั้นส่วนใหญ่เป็นกลุ่มโรคทางโลหิตวิทยา โดยเฉพาะกลุ่มที่เป็นโรคมาเร็งทางโลหิตวิทยา นอกจากนี้สามารถวินิจฉัยโรคอื่นได้ เช่น Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (สาเหตุจาก EBV, Salmonella septicemia, Active SLE), Aplastic anemia, Myelodysplastic syndrome อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าผลการตรวจไขกระดูกจะพบความผิดปกติ แต่ในบางภาวะก็เป็นเพียงโรคร่วมโดยที่ไม่ได้เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดไขไม่ทราบสาเหตุในผู้ป่วย เช่น Aplastic anemia (สาเหตุไขในผู้ป่วยมาจาก active SLE) และ Myelodysplastic syndrome (สาเหตุไขในผู้ป่วยมาจาก septic arthritis)

เป็นที่น่าสนใจว่ากลุ่มโรคทางด้านติดเชื้อเช่น วัณโรค โรคเชื้อรา หรือ โรคลิชมาเนีย (Leishmaniasis) ไม่พบจากไขกระดูกในงานวิจัยนี้ แต่มีกล่าวอ้างว่าพบในงานวิจัยที่อ้างอิง<sup>2,5,6</sup> อาจเนื่องจากโรคดังกล่าวพบน้อยมากในประเทศไทย เช่น โรคลิชมาเนีย หรือในบางโรคเป็นโรคที่พบบ่อยในพื้นที่ถิ่นของไทยอยู่แล้ว (endemic area) เช่น วัณโรค ทำให้มีการคิดถึงตั้งแต่ต้นและปัจจุบันก็มีการตรวจที่ไวมากขึ้นในการหาเชื้อดังกล่าว เช่น PCR TB เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีภูมิคุ้มกันปกติจึงมีการแพร่กระจายของเชื้อเข้าไปในไขกระดูกได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง และ การเพาะเชื้อและ PCR TB จากไขกระดูก ในการศึกษานี้ก็ไม่ได้ทำทุกรายจึงอาจพลาดการวินิจฉัย disseminated mycobacteria ได้

ตารางที่ 2. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลของการตรวจไขกระดูกในผู้ป่วย

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age	1.69 (0.64-4.44)	0.29		
Sex, female	0.99 (0.97-1.01)	0.66	0.36 (0.10-1.28)	0.11
History of TB	0.97 (0.06-16.16)	0.98		
Duration of fever(>1month)	1.31 (0.52-3.31)	0.56		
Night sweats	0.94 (0.37-2.37)	0.89		
Pruritus	0.97 (0.18-5.15)	0.97		
Lymphadenopathy	1.38 (0.52-3.65)	0.51	1.37 (0.32-5.93)	0.67
Hepatomegaly	2.12 (0.69-6.51)	0.19		
Splenomegaly	2.52 (0.87-7.28)	0.08	1.13 (0.23-5.64)	0.88
Hemoglobin level $\leq$ 10g/dl	2.08 (0.80-5.38)	0.13		
WBC<4500 / $\mu$ L	1.48 (0.52-4.26)	0.47		
ANC<1800 / $\mu$ L	5.96 (1.53-23.24)	0.01	8.33 (1.39-50.21)	0.02
Lactate dehydrogenase		0.99		
Ferritin		0.99		
Alanine transaminase	1.44 (0.52-3.99)	0.48		
Alkaline phosphatases	0.79 (0.31-2.03)	0.63		
Albumin	0.51 (0.19-3.17)	0.18		
Globulin	0.41 (0.15-1.10)	0.07		
Total bilirubin	9.46 (1.94-46.11)	0.005	7.09 (1.23-40.89)	0.03
ANA positive	0.06 (0.01-0.52)	0.01	0.067 (0.006-0.796)	0.03

ปัจจัยที่จะมีผลต่อการประเมินว่าการใช้การตรวจไขกระดูกทำให้วินิจฉัยโรคได้เมื่อมีการวิเคราะห์แบบ univariate analysis และต่อด้วย multivariate analysis แล้วพบภาวะสำคัญทางสถิติคือ

1. Absolute neutrophil count ซึ่งจากข้อมูลกลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกพบว่า ANC <1800/ $\mu$ L มีจำนวน 13 คน (35%) และกลุ่มที่ไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกพบว่า ANC <1800/ $\mu$ L มีจำนวนเพียง 3 คน (8%) ส่งผลให้ค่า ANC ระหว่างสองกลุ่มมีนัยสำคัญทางสถิติ
2. Total bilirubin นั้นเมื่อเทียบสองกลุ่มนั้น กลุ่มที่ได้และไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูก พบจำนวนคนที่มีความผิดปกติของค่า Total bilirubin สูงกว่า เป็น 9 (24%) และ 6 (17%) คนตามลำดับ
3. ANA positive จากข้อมูลกลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกพบค่า ANA positive มีจำนวน 5 คน (14%) ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกพบค่า ANA positive มีจำนวน 7 คน (19%) ซึ่งแสดงว่าค่า ANA ที่ negative น่าจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่จะช่วยให้ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูก

ในปัจจัยทางด้านอายุผู้ป่วย อายุส่วนมากที่เจอในกลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกส่วนใหญ่เป็นอายุน้อยกว่า 60 ปี ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกจะเป็นกลุ่มที่อายุมากกว่า 60 ปี แต่อย่างไรก็ตามอายุเฉลี่ยผู้ป่วยนั้นจะใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม จึงทำให้เมื่อมานำมาคิดทางสถิติกลับพบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนภาวะมีม้ามโตและค่า globulin สูง (>3.3 g/dl) ถึงแม้คำนวณแล้วไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่า p value ก็ใกล้ 0.05 โดยภาวะมีม้ามโต (OR 2.52, p value = 0.08) และ globulin สูง (p value = 0.07) ทำให้คิดว่าเป็นอีกปัจจัยที่น่าจะมีผลช่วยตัดสินใจในการใช้การตรวจไขกระดูกเพื่อช่วยวินิจฉัยโรค ซึ่งอาจต้องเก็บข้อมูลที่เพิ่มขึ้นกว่าเดิมเพื่อช่วยในการหาความสำคัญทางสถิติมากยิ่งขึ้น

นอกจากนี้ peripheral blood smear ที่เป็นลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่ามี ความผิดปกติจำนวนน้อย อาจเนื่องจากไม่มีข้อมูลที่บันทึกในเรื่องผล peripheral blood smear ในผู้ป่วยบางราย (กลุ่มไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกพบไม่มีข้อมูลบันทึก 12 คน และในกลุ่มได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูกพบไม่มีข้อมูลบันทึก 16 คน) ทำให้ข้อมูลในเรื่อง peripheral blood smear นั้นยังไม่สามารถนำมาคิดเป็นปัจจัยในการศึกษานี้ได้ รวมทั้งค่า ferritin ที่ผิดปกติที่คาดว่าจะเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจไขกระดูก ซึ่งทั้งในกลุ่มที่ได้และไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจไขกระดูก พบผู้ป่วย 14 และ 18 คนตามลำดับ แต่กลับไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากข้อมูลที่ยังน้อยไป และไม่ได้เจาะครบในทุกคน (โดยมีคนที่ไม่ได้เจาะค่า ferritin ในแต่ละกลุ่ม เป็น 23 และ 16 คนตามลำดับ)

## สรุปผลการศึกษา

การใช้การตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบความผิดปกติร้อยละ 50.7 ส่วนใหญ่เป็นโรคทางโลหิตวิทยา และปัจจัยที่ช่วยพยากรณ์ว่าการทำตรวจไขกระดูกจะหาสาเหตุไข้ไม่ทราบสาเหตุได้ คือ neutropenia, bilirubin สูง และ ANA ให้ผลลบ



### เอกสารอ้างอิง

1. ชนพร หล่อเปี่ยมนนท์ และพจนาน ศิริอารชากรณ์. Fever of unknown origin. Annual Epidemiological Surveillance report 2010.
2. Hersch EC, Oh RC. Prolonged Febrile illness and Fever of unknown origin in adults. Am Fam Physician. 2014 Jul 15; 90(2):91-96.
3. ศิริลักษณ์ อนันต์ชูศิริ. แนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีไข้เรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ (An Approach to prolonged fever of unknown origin). **วารสารอายุรศาสตร์อีสาน**. 2004 February.
4. Dutta AK, Sood R. Diagnostic application of conventional and newer bone marrow examination techniques in fever of unknown origin. JIACM 2013; 14(1): 23-7.
5. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Durand DV, Rousset H, Ninet J. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. Arch Intern Med. 2009 Nov 23;169(21):2018-23.
6. Wang HY, Yang CF, Chiou TJ, Yang SH, Gau JP, Yu YB, Liu CY, Liu JH, Chen PM, Hsu HC, Fung CP, Tzeng CH, Hsiao LT. A "bone marrow score" for predicting hematological disease in immunocompetent patients with fevers of unknown origin. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec; 93(27):e243.
7. Labrador J, Pérez-López E, Martín A, Cabrero M, Puig N, Díez-Campelo M. Diagnostic utility of bone marrow examination for the assessment of patients with fever of unknown origin: a 10-year single-centre experience. *Intern Med J*. 2014 Jun;44(6):610-2.
8. Ben-Baruch S, Canaani J, Braunstein R, Perry C, Ben-Ezra J, Polliack A, Naparstek E, Herishanu Y. Predictive parameters for a diagnostic bone marrow biopsy specimen in the work-up of fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc*. 2012 Feb;87(2):136-42.

# Journal club

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## ORIGINAL ARTICLE

### Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

W.N. Kernan, C.M. Viscoli, K.L. Furie, L.H. Young, S.E. Inzucchi, M. Gorman, P.D. Guarino, A.M. Lovejoy, P.N. Peduzzi, R. Conwit, L.M. Brass,\* G.G. Schwartz, H.P. Adams, Jr., L. Berger, A. Carolei, W. Clark, B. Coull, G.A. Ford, D. Kleindorfer, J.R. O'Leary, M.W. Parsons, P. Ringleb, S. Sen, J.D. Spence, D. Tanne, D. Wang, and T.R. Winder, for the IRIS Trial Investigators†

#### ABSTRACT

##### BACKGROUND

Patients with ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) are at increased risk for future cardiovascular events despite current preventive therapies. The identification of insulin resistance as a risk factor for stroke and myocardial infarction raised the possibility that pioglitazone, which improves insulin sensitivity, might benefit patients with cerebrovascular disease.

##### METHODS

In this multicenter, double-blind trial, we randomly assigned 3876 patients who had had a recent ischemic stroke or TIA to receive either pioglitazone (target dose, 45 mg daily) or placebo. Eligible patients did not have diabetes but were found to have insulin resistance on the basis of a score of more than 3.0 on the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index. The primary outcome was fatal or nonfatal stroke or myocardial infarction.

##### RESULTS

By 4.8 years, a primary outcome had occurred in 175 of 1939 patients (9.0%) in the pioglitazone group and in 228 of 1937 (11.8%) in the placebo group (hazard ratio in the pioglitazone group, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.62 to 0.93;  $P=0.007$ ). Diabetes developed in 73 patients (3.8%) and 149 patients (7.7%), respectively (hazard ratio, 0.48; 95% CI, 0.33 to 0.69;  $P<0.001$ ). There was no significant between-group difference in all-cause mortality (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.73 to 1.17;  $P=0.52$ ). Pioglitazone was associated with a greater frequency of weight gain exceeding 4.5 kg than was placebo (52.2% vs. 33.7%,  $P<0.001$ ), edema (35.6% vs. 24.9%,  $P<0.001$ ), and bone fracture requiring surgery or hospitalization (5.1% vs. 3.2%,  $P=0.003$ ).

##### CONCLUSIONS

In this trial involving patients without diabetes who had insulin resistance along with a recent history of ischemic stroke or TIA, the risk of stroke or myocardial infarction was lower among patients who received pioglitazone than among those who received placebo. Pioglitazone was also associated with a lower risk of diabetes but with higher risks of weight gain, edema, and fracture. (Funded by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke; ClinicalTrials.gov number, NCT00091949.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Kernan at 2 Church St. S., Suite 515, New Haven, CT 06519, or at [walter.kernan@yale.edu](mailto:walter.kernan@yale.edu).

\*Deceased.

†A complete list of the Insulin Resistance Intervention after Stroke (IRIS) trial investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at [NEJM.org](http://NEJM.org).

This article was published on February 17, 2016, at [NEJM.org](http://NEJM.org).

N Engl J Med 2016;374:1321-31.

DOI: 10.1056/NEJMoa1506930

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

**วิจารณ์วารสารเรื่อง Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack**  
**ตีพิมพ์ในวารสาร The New England Journal of Medicine ปี 2016**  
**ปีที่ 374 หน้า 1321-1331**  
**โดย ผศ.ดร.นพ.ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา**

บทความนี้<sup>1</sup> มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบสมมุติฐานว่า pioglitazone จะลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและโรคหัวใจขาดเลือดหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือที่ไอเอ็นผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานที่มีภาวะต่อต้านอินซูลิน ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเหมาะสมได้แก่ ผู้ป่วยอายุอย่างน้อย 40 ปี มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือที่ไอเอ็นระหว่าง 6 เดือนก่อนได้รับการสุ่มให้การรักษาและมีภาวะต่อต้านอินซูลินโดยกำหนดให้มีค่าดัชนี โฮมีโอสเตซิสโมเดลเอ็ช เซช-เม็นทอ์อินซูลินริสึช-แท็นซ หรือย่อว่าดัชนีโฮมา-ไออาร์ มากกว่า 3 ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ยา pioglitazone หรือยาหลอกที่เหมือนกับยา pioglitazone ในสัดส่วน 1 ต่อ 1 โดยเริ่มจากขนาด 15 มิลลิกรัมของยา pioglitazone วันละครั้งหรือยาหลอก ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการบวมหรืออาการบวมลดลง ไม่มีหายใจหอบ ไม่มีปวดกล้ามเนื้อหรือน้ำหนักตัวเพิ่มมาก จะแนะนำให้เพิ่มขนาดยาเป็น 2 เม็ดต่อวัน (30 มิลลิกรัมของ pioglitazone หรือยาหลอก) ที่ 4 สัปดาห์ และเพิ่มเป็น 3 เม็ดต่อวัน (45 มิลลิกรัมของ pioglitazone หรือยาหลอก) ที่ 8 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะเริ่มยา 1 เม็ดขนาด 45 มิลลิกรัมต่อวันของยา pioglitazone หรือยาหลอก ผลลัพธ์ของการวิจัยนี้ วัดผลลัพธ์ปฐมภูมิได้แก่ การเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหัวใจขาดเลือดครั้งแรกทั้งที่ทำให้เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต ผลลัพธ์ทุติยภูมิได้แก่ การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง กลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน ผลรวมของโรคหลอดเลือดสมอง หัวใจขาดเลือดหรือภาวะหัวใจล้มเหลวที่ทำให้ต้องรับไว้ในโรงพยาบาลหรือทำให้เสียชีวิต การเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ โรคเบาหวานและการตกต่ำของกระบวนการความคิด

บทความนี้มีการกำหนดขนาดตัวอย่างโดยกำหนดค่า เพาเออะที่ร้อยละ 90 ที่สามารถตรวจจับอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหัวใจขาดเลือดสะสมที่ 4 ปี โดยที่ยา pioglitazone จะเกิดน้อยกว่าร้อยละ 20 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหัวใจขาดเลือดสะสมของยาหลอกเท่ากับร้อยละ 27 กำหนดค่าความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 สองด้านที่ 0.05 ได้ขนาดตัวอย่างผู้ป่วย 3136 ราย บทความนี้มีการดำเนินการวิเคราะห์แบบอินเทอร์มิกซ์ของผลลัพธ์ปฐมภูมิ 4 อินเทอร์มิกซ์โดยมีการปรับค่า พีแวลลิวด้วยการใช้สถิติที่เรียกว่า วิธึ O'Brien-Fleming การวิเคราะห์ทั้งหมดใช้การวิเคราะห์บนพื้นฐานของ อินเทนชันทูทรีท ผลลัพธ์ปฐมภูมิและทุติยภูมิบางผลลัพธ์จะวิเคราะห์โดยความหมายของเวลาที่เกิดเหตุการณ์ครั้งแรก ความน่าจะเป็นไปได้ของการปราศจากเหตุการณ์สะสม ถูกคำนวณโดยใช้การวิเคราะห์แบบ Kaplan Meier และใช้สถิติทดสอบที่เรียกว่า log-rank สำหรับผลลัพธ์ทุติยภูมิ มีการปรับค่าพีแวลลิว โดยใช้กระบวนการ Hochberg มีการประเมินผลของ pioglitazone เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็น hazard ratio โดยใช้รูปแบบ Cox และมีการใช้รูปแบบ repeated-measures covariance-pattern สำหรับการวิเคราะห์ผลการรักษาต่อหน้าที่กระบวนการคิดที่เปลี่ยนแปลงไปจากเส้นฐาน

## การประเมินความถูกต้องของบทความที่ตีพิมพ์ ในวารสารทางการแพทย์ในเรื่องของระเบียบวิธี วิจัยและการใช้สถิติในการวิเคราะห์ คำแนะนำปฐมภูมิ<sup>1</sup>

• การสุ่มให้การรักษา การวิจัยนี้ได้ระบุว่ามีการสุ่มให้การรักษา แต่ไม่ได้ระบุว่าสุ่มด้วยวิธีใด ซึ่งมี 2 วิธี ได้แก่ การใช้ตารางสุ่มที่เป็นตัวเลขและการใช้คอมพิวเตอร์สุ่ม การประเมินวิธีการสุ่มให้การรักษาว่าถูกต้องหรือไม่จำเป็นต้องสอบถามไปยังผู้วิจัย

• จำนวนผู้ป่วยที่ขาดหายไปจากการวิจัยมีร้อยละเท่าไร ตามปกติไม่ควรเกินร้อยละ 5 การวิจัยนี้มีผู้ป่วยขาดหายไปจากการวิจัยร้อยละ 2.6 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์

• การวิเคราะห์แบบอินเทนชันทูทรีท การวิจัยนี้ใช้การวิเคราะห์แบบอินเทนชันทูทรีท ซึ่งถูกต้อง

## คำแนะนำทุติยภูมิ<sup>2</sup>

• ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทางคลินิกใกล้เคียงกันหรือไม่ และการรักษาอื่น ๆ ที่ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับเท่าเทียมกันหรือไม่ นอกเหนือจากยาที่ต้องการวิจัย พื้นฐานทางคลินิกที่ต้องพิจารณาได้แก่ อายุ เพศ ความรุนแรงของโรค และโรคร่วม จากตารางที่ 1 อายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน สัดส่วนผู้ป่วยชายต่อหญิงใกล้เคียงกัน โรคร่วม ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ หัวใจเต้นผิดจังหวะ ดัชนีมวลรวม ค่าผลเลือดข้อมูลไขมันโดยรวม ค่าน้ำตาลและอินซูลินเมื่ออดอาหาร ค่าน้ำตาลสะสมและค่าดัชนีโฮมา-ไออาร์ ใกล้เคียงกัน สำหรับความรุนแรงของโรค คะแนน NIH Stroke Scale และคะแนนคัดแปร Rankin Scale ใกล้เคียงกัน แต่ดูเหมือนว่าค่าความแปรปรวนของคะแนน NIH Stroke Scale และคะแนนคัดแปร Rankin Scale ในกลุ่มที่ได้ pioglitazone จะกว้างกว่าในกลุ่มที่ได้ยาหลอก นอกจากความรุนแรงของโรคแล้ว สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือที่ไอเอ ก็มีความสำคัญ ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดผลลัพธ์ของการวิจัยได้

ผู้วิจัยไม่ได้ลงในรายละเอียดว่ามีผู้ป่วยร้อยละเท่าไรที่เกิดจากโรคหลอดเลือดขนาดเล็กและโรคหลอดเลือดขนาดใหญ่ มีเพียงจำนวนผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ จำเป็นจะต้องสอบถามไปยังผู้วิจัย สำหรับการรักษาอื่น ๆ ได้แก่ ยา กลุ่มสแตติน ยาต้านเกร็ดเลือด ยาละลายลิ่มเลือดแบบรับประทาน ยาลดความดันโลหิตสูงในกลุ่มต่างๆ ใกล้เคียงกัน แต่ไม่ได้ระบุถึงวิธีการรักษาแบบไม่ใช้ยา เช่น การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย ซึ่งมีผลต่อปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและส่งผลต่อผลลัพธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจได้ ผู้วิจัยไม่ได้แสดงวิธีการรักษาอื่นๆ ก็จำเป็นต้องแสดงผลของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือด ณ เวลาสิ้นสุดการวิจัย เพื่อจะได้ทราบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดมีการเปลี่ยนแปลงไปจากเส้นฐานหรือไม่ จำเป็นจะต้องสอบถามไปยังผู้วิจัย ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือด ก็อาจจะสรุปได้ว่าผลลัพธ์ที่ดีขึ้นเกิดจากยาที่ทำการวิจัย

• การวัดผลลัพธ์โดยไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มใด และผู้ป่วยทราบหรือไม่ว่าตัวเองอยู่ในกลุ่มการรักษาใด การวิจัยนี้ได้ให้ยาหลอกที่เหมือนกับยา pioglitazone ทำให้ผู้ป่วยไม่ทราบว่าตัวเองอยู่ในกลุ่มการรักษาใด สำหรับการวัดผลลัพธ์ การวิจัยนี้ได้ระบุว่าใช้แบบ blind fashion ซึ่งถูกต้อง

## การประเมินความถูกต้องของการใช้สถิติ

การวิจัยนี้มีมีการวิเคราะห์แบบอินเทนชันทูทรีทของผลลัพธ์ปฐมภูมิ 4 อินเทนชันโดยมีการปรับค่า พีแวลลิวด้วยการใช้สถิติที่เรียกว่า วิธี O'Brien-Fleming การวิเคราะห์แบบอินเทนชันทูทรีท เพื่อดูแลอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย ไม่ให้เสียโอกาสโดยเฉพาะอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก ถ้ายาที่วิจัยนั้นมีประโยชน์ หรือจะได้สิ้นสุดการวิจัยก่อนกำหนด ถ้ายาที่ต้องการวิจัยไม่มีประโยชน์ หรือมีอันตราย<sup>3</sup> การวิเคราะห์แบบอินเทนชันทูทรีท ทำให้มีการ

วิเคราะห์เพิ่มเติมจากการวิเคราะห์เมื่อสิ้นสุดการวิจัย เมื่อมีการวิเคราะห์ผลมากกว่า 1 การวิเคราะห์จะทำให้ค่าพีแวลลิวเพิ่มขึ้น จำเป็นจะต้องมีการปรับค่าพีแวลลิวใหม่ ซึ่งมีหลายวิธี ได้แก่ วิธี O'Brien-Flaming, Haybittle Peto และ Pocock ถ้ามีการวิเคราะห์แบบอินเทอร์มิตต์ 4 อินเทอร์มิตต์กับการวิเคราะห์เมื่อสิ้นสุดการวิจัยรวมเป็น 5 การวิเคราะห์ วิธี O'Brien-Fleming จะมีค่าพีแวลลิวเป็น 0.000005, 0.0013, 0.0085, 0.0228 และ 0.0417 ตามลำดับ ถ้าเป็นวิธี Haybittle Peto ค่าพีแวลลิวสำหรับการวิเคราะห์แบบอินเทอร์มิตต์ จะเท่ากันคือ 0.001 และมีค่าพีแวลลิวสำหรับการวิเคราะห์เมื่อสิ้นสุดการวิจัยเท่ากับ 0.05 สำหรับวิธี Pocock เป็นการนำค่าพีแวลลิว 0.05 หารด้วย 5 (เท่ากับจำนวนการวิเคราะห์) ค่าพีแวลลิวจะเท่ากับ 0.01<sup>4</sup> เนื่องจากการวิเคราะห์แบบอินเทอร์มิตต์ ต้องการการสรุปผลผิดให้น้อยที่สุด เพราะมีผลต่อการสิ้นสุดการวิจัยก่อนกำหนด จึงมักกำหนดให้ค่า พีแวลลิว ต่ำ ๆ ซึ่งการวิจัยนี้ใช้ O'Brien-Flaming ถูกต้อง

สำหรับผลลัพธ์ปฐมภูมิและทุติยภูมิบางผลลัพธ์ จะวิเคราะห์โดยความหมายของ เวลาที่เกิดเหตุการณ์ครั้งแรก ความน่าจะเป็นไปได้ของการปราศจากเหตุการณ์สะสม ถูกคำนวณโดยใช้การวิเคราะห์แบบ Kaplan Meier และใช้สถิติทดสอบที่เรียกว่า log-rank การวิเคราะห์แบบนี้เรียกว่าการวิเคราะห์แบบการมีชีวิตอยู่รอด เนื่องจากมีเวลาเข้ามาเกี่ยวข้อง ซึ่งแสดงโดยกราฟ Kaplan Meier และทดสอบกราฟนี้โดยใช้การทดสอบ log-rank<sup>5</sup> ซึ่งถูกต้อง

สำหรับผลลัพธ์ทุติยภูมิ มีการปรับค่าพีแวลลิวโดยใช้กระบวนการ Hochberg ซึ่งชื่อเต็มคือการบวนการ Benjamini-Hochberg โดยทั่วไป การปรับค่าพีแวลลิว มี 2 วิธี ได้แก่ กระบวนการ Bonferroni และ กระบวนการ Benjamini-Hochberg สำหรับกระบวนการ Bonferroni เป็นการนำค่าพีแวลลิว 0.05 หารด้วยจำนวนการวิเคราะห์ ซึ่งคล้ายกับวิธี Pocock เหมาะสำหรับการวิเคราะห์ที่มีจำนวนไม่มาก เพราะไม่ต้องการให้มีการสรุปผลบวก

ปลอมเลยแต่ถ้ายังมีการวิเคราะห์หมาก ๆ ค่าพีแวลลิวที่ปรับแล้วจะมีค่าน้อยมาก ๆ ส่งผลให้เกิดเป็นผลลบปลอมเพิ่มขึ้นแทน สำหรับกระบวนการ Benjamini-Hochberg เป็นการยินยอมให้มีผลบวกปลอมได้บ้าง เช่น ให้ผลบวกปลอมได้ร้อยละ 10 เป็นต้น และมีการกำหนดการวิเคราะห์ว่าจะให้การวิเคราะห์ใดเป็นการวิเคราะห์อันดับแรก ซึ่งจะมีค่าพีแวลลิวที่ปรับใหม่แล้วน้อยที่สุด (โอกาสสรุปผิดปลอมต่ำที่สุด) เรียงตามลำดับ<sup>6</sup> ซึ่งถูกต้อง

มีการประเมินผลของ pioglitazone เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็น hazard ratio โดยใช้รูปแบบ Cox เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิเคราะห์แบบการมีชีวิตอยู่รอด ผลลัพธ์จึงใช้เป็น hazard ratio ไม่ใช่ relative risk หรือ risk ratio และเมื่อมีการนำลักษณะทางคลินิกพื้นฐานของผู้ป่วยมาวิเคราะห์ร่วมด้วย ซึ่งเรียกว่าการวิเคราะห์แบบ multivariate จะต้องใช้รูปแบบ Cox proportional hazard regression และค่า hazard ratio ที่ได้จะเรียกเฉพาะว่า adjusted hazard ratio<sup>7</sup> ซึ่งถูกต้อง

มีการใช้รูปแบบ repeated-measures covariance-pattern สำหรับการวิเคราะห์ผลการรักษาต่อหน้าที่กระบวนการคิดที่เปลี่ยนแปลงไปจากเส้นฐาน เป็นการวัดซ้ำ ๆ ในเวลาที่ต่างกันของผู้ป่วยรายเดียวกันและนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกัน โดยทั่วไป ถ้านำแต่ผลลัพธ์ในแต่ละครั้งมาเปรียบเทียบกันเท่านั้น จะใช้รูปแบบ repeated-measures ซึ่งเป็นการวิเคราะห์แบบ bivariate แต่เนื่องจากเวลาที่เปลี่ยนไป ปัจจัยที่มีผลต่อหน้าที่กระบวนการคิดอาจเปลี่ยนแปลงไปด้วย แม้ว่าจะเป็นผู้ป่วยรายเดิม ทำให้ต้องวิเคราะห์แบบ multivariate ซึ่งคือการใช้รูปแบบ repeated-measures covariance-pattern<sup>8</sup> ซึ่งถูกต้อง

## สรุปผลการประเมินความถูกต้องของบทความ ในเรื่องของระเบียบวิธีวิจัยและการใช้สถิติในการ วิเคราะห์

สำหรับระเบียบวิธีวิจัย มีความถูกต้อง แต่ยังมีบางประเด็นที่จะต้องสอบถามไปยังผู้วิจัยเพื่อความกระจ่าง ได้แก่ วิธีการสุ่มให้การรักษาใช้วิธีใด สาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือที่ไอเอเกิดจากอะไรบ้างและเป็นสัดส่วนเท่าไร และการรักษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือด โดยเฉพาะแบบที่ไม่ใช่ยา มีข้อมูลหรือไม่หรือปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือด ณ เวลาสิ้นสุดการวิจัยเป็นอย่างไรใน 2 กลุ่ม แตกต่างกันหรือไม่

สำหรับการใช้สถิติในการวิเคราะห์ มีความถูกต้อง

## เอกสารอ้างอิง

1. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374:1321-31.
2. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1993;270:2598-601.
3. Delgado-Herrera L, Anbar D. A model for the interim analysis process: a case study. *Control Clin Trials*. 2003;24:51-65.
4. Anonymous. 9.5 – Frequentist methods: O'Brien-Fleming, Pocock, Haybittle-Peto [internet]. [cited 2018 Oct 9]. Available from <https://onlinecourses.science.psu.edu/stat509/node/80/>
5. Singh R, Mukhopadhyay K. Survival analysis in clinical trials: basics and must know areas. *Perspect Clin Res*. 2011;2:145-8.
6. McDonald JH. Multiple comparisons [internet]. *Handbook of biological statistics*; [cited 2018 Oct 9]. Available from <http://www.biostathandbook.com/multiplecomparisons.html>.
7. Anonymous. Lesson 13: Proportional hazards regression [internet]. [cited 2018 Oct 9]. Available from <https://onlinecourses.science.psu.edu/stat507/node/81/>
8. Anonymous. Chapter 6: Covariance pattern models [internet]. [cited 2018 Oct 9]. Available from <http://rtksa.com/library1/wp-content/uploads/2015/11/622.pdf>

## Clinicopathological conference

พงศ์ภัทร วรสายัณห์\*  
ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ\*\*

ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 21 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพมหานคร ที่อยู่ปัจจุบัน จังหวัดกรุงเทพมหานคร เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ รับไว้ใน รพ.จุฬาลงกรณ์เป็นครั้งที่ 1 ประวัติ ได้จากญาติและเวชระเบียน เชื้อถือได้ปานกลาง

CC: ขาทั้ง 2 ข้างอ่อนแรง 5 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล

PI: Status เดิม สามารถทำกิจวัตรประจำวันเองได้ปกติ

5 เดือน PTA เดินระยะทางสั้นลง ต้องหยุดพักบ่อยขึ้น เดินขึ้นบันได 1-2 ชั้นต้องหยุดพัก ผู้ป่วยบอกว่าเหนื่อย เวลาเดินนานๆ ขา 2 ข้างจะอ่อนแรงและทรุดลง แขน 2 ข้างยกขึ้นเหนือศีรษะได้ นิ่งของๆ แล้วลุกขึ้นลำบาก ไม่มีร่องเท้าหลุด จับช้อนกินทางปากได้ ไม่มีปลายเท้าตก ไม่มีหน้าเบี้ยว ไม่ซา ถ่ายอุจจาระปัสสาวะปกติ นอนราบได้ ไม่มีไอ ไม่มีตื่นมาหอบตอนกลางคืน

4 เดือน PTA อาการอ่อนแรงเป็นมากขึ้น ไม่ค่อยยอมลุกเดิน ยกเว้น ต้องไปเข้าห้องน้ำ เดินแล้วขา 2 ข้างสั่น ลุกจากที่นั่งลำบาก ต้องใช้มือ 2 ข้างยันตัวลุกขึ้น เวลานั้นนานๆ จะล้มไปข้างหลังต้องใช้มือ 2 ข้างยันช่วย ต่อมาเริ่มใช้แขนทั้ง 2 ข้างอุ้มตัวอาบน้ำไม่ได้ ยกแขน 2 ข้างเหนือศีรษะลำบาก แต่ยังจับช้อนกินข้าวได้ ไม่มีร่องเท้าและหลุดเวลาเดิน ไม่มีเท้าตก ขึ้นลงบันไดไม่ไหว ปัสสาวะปกติ มารดาจึงพาไปโรงพยาบาลเอกชน

ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล 3 วัน แพทย์ตรวจพบ CPK สูง 13,976 U/L Cr 0.51 mg/dL จึงให้ hydration CPK 6,496 U/L จึงให้กลับบ้าน

8 สัปดาห์ PTA หลังจากกลับจากโรงพยาบาล อาการทรุดลง เดินได้แค่แนวราบ ไม่ขึ้นลงบันได เวลายืนกับที่นานๆ จะมีขาสั่นและทรุดลง จะลุกเดินไปเข้าห้องน้ำเท่านั้น แต่ต้องใช้มือ 2 ข้างยันพื้น อาบน้ำสระผมเองไม่ได้ ยกแขน 2 ข้างเหนือศีรษะได้ลดลง ไปตรวจติดตามอาการ เจาะ CPK 648 U/L, 1225 U/L (ห่างกัน 4 สัปดาห์) แพทย์ให้ติดตามอาการ

ระหว่างนั้นมีไข้ ไอน้ำมูก 2 วัน แล้วต่อมาเริ่มไม่ค่อยกินอาหาร บ้วนอาหารขึ้นใหญ่ทั้ง กลืนลำบาก แต่ไม่สำลัก ยังขยับปลายมือและเท้าได้ กินได้น้อยลงน้ำหนักลดจาก 84 kg เป็น 72 kg ในช่วง 5 เดือน มารดาจึงพามาตรวจที่ รพ.จุฬาลงกรณ์

\* สาขาประสาทวิทยา  
ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* สาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์  
ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตรวจพบ hypertension, hypokalemia, elevated CPK, elevated AST/ALT, subclinical hypothyroid, Respiratory alkalosis และ hyperlactemia  
 Mx. - Hydration with NSS: CPK 960 → 905 → 1008 → 1248 → 1037 U/L หลัง hydration CPK ประมาณ 1000 U/L จึงให้ d/c plan EMG + NCV at OPD

1 เดือน PTA อาการอ่อนแรงพอๆ เดิม เดินในแนวราบได้แต่เดินขึ้นลงบันไดแล้วไม่มีแรง ลูกนั่งลำบาก ต้องให้คนช่วยพยุงขึ้น กินได้น้อยเพราะเคี้ยวไม่ค่อยได้

วันนี้ มาตรวจตามนัด ยังมีอาการอ่อนแรง เดินได้แค่ประมาณ 10 เมตรต้องพัก เดินขึ้นลงบันไดลำบาก ปัสสาวะสีปกติ

### Past history

#### 1. Questionable Autism

- วินิจฉัย ตอนอายุ 1 ปี ที่ รพ. เอกชน มารดาพาไปพบแพทย์ด้วยปัญหาหูตื้อ และไม่ยอมเดิน

- เริ่มเดินตอน 1 ขวบ พูดเป็นคำได้ตอน 2 ขวบ ได้ยินปกติแต่ไม่สบตา

- เข้าเรียนโรงเรียนสำหรับเด็กพิเศษ ตั้งแต่อนุบาลถึง ป.1 จากนั้นมาอยู่ที่บ้าน เนื่องจากพัฒนาการช้า แต่ไม่มีพัฒนาการถดถอย พูดเป็นคำๆ บอกความต้องการได้

- หลังจากนั้นได้รับการกระตุ้นพัฒนาการเข้าโรงเรียนสำหรับเด็กพิเศษจนถึง ป.1 แล้วออกมาอยู่บ้าน

- ปัจจุบัน สามารถพูดซ้ำๆ เป็นคำๆ ได้ ถามตอบพอรู้เรื่อง บอกความต้องการของตัวเองได้ อาบน้ำ แต่งตัว กินข้าวเองได้ เดิน 100-200 เมตรได้ ไม่เหนื่อย

- ไม่มีพฤติกรรมถดถอย

#### 2. Rhabdomyolysis with post cardiac arrest from secretion obstruction

- วินิจฉัย 4 ปี PTA ที่รพ.เอกชน ไปพบแพทย์ด้วยอาการอ่อนเพลีย กินได้น้อย

- BP 158/99 mmHg, HR 146/min, BT 35.8 °C RR 28/min

BUN 34.6 → 41.1 → 61.2 mg/dL,

Cr 1.91 → 3.54 → 5.4 mg/dL,

CPK 58080 → 61940 → 21280 U/L

Imp: rhabdomyolysis with acute renal failure, starvation with ketoacidosis

- Mx: IV hydration, hemodialysis

Complication: Post cardiac arrest (CPR 15 min) from secretion obstruction

- หลัง admit 4 วันกินได้น้อย จึงใส่ NG ผู้ป่วยต่อต้าน ไม่ยอมกลืน ไอ มีเสมหะและน้ำลาย จึงหยุดใส่ หลังหยุดใส่ 5 นาที ผู้ป่วยนิ่งไป EKG – sinus bradycardia rate 60/min แล้วกลืนชีพจรไม่ได้ CPR \* 15 นาที และ on ventilator (on ETT 4 วัน)

- แพทย์เจ้าของไข้คิดถึง arrest จาก secretion obstruction

- หลังจาก off ETT, continue dialysis ต่อ (total 6 sessions)

- รวม admit 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นกลับมาใช้ชีวิตปกติไม่ได้ไปตรวจติดตามต่อ

### SH/FH

- ไม่สูบบุหรี่, ไม่ดื่มสุรา

- ปฏิเสธประวัติใช้สารเสพติด, ปฏิเสธประวัติใช้ยาต้ม ยาหม้อ ยาลูกกลอน หรือยาสมุนไพร

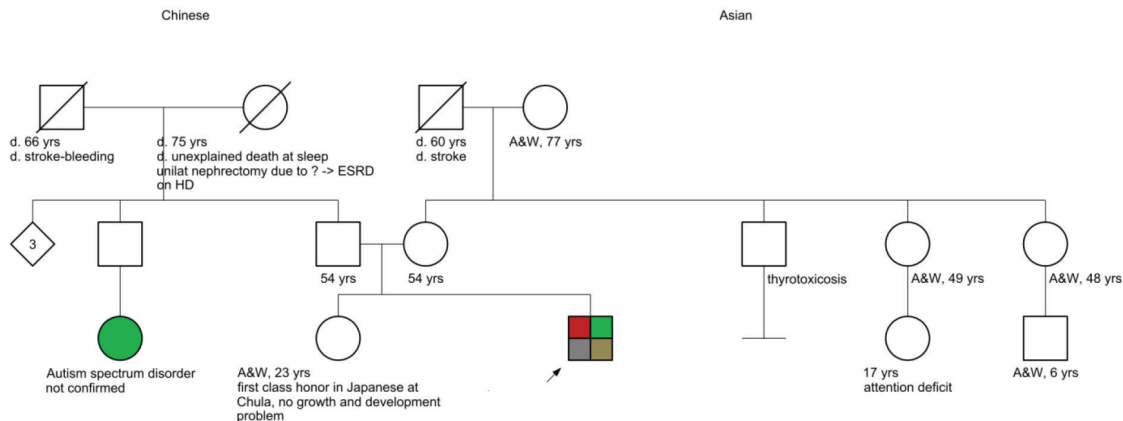
- มีพี่น้อง 2 คน ผู้ป่วยเป็นบุตรคนที่ 2 พี่สาวอายุ 26 ปี แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว

- Term, 2900 g, ฝากครรภ์ตามปกติ ไม่มีปัญหาหาระหว่างฝากครรภ์ มารดากินวิตามินบำรุงตามที่แพทย์สั่ง, ฝากตัดคลอดเนื่องจาก CPD

- ไม่มีประวัติเจ็บป่วยบ่อยๆ หรือ ต้องเข้าโรงพยาบาลบ่อยๆ



**Pedigree**



A&W: Alive&Well

**Physical examination**

An adolescent Thai male, partially cooperative, alert, can follow 1 step command

V/S temp 36.5 °C BP 128/108 mmHg HR 120/min RR 20/min

Skin: no rash, no petechiae, no ecchymoses

HEENT: no pale conjunctivae, no injected conjunctivae, no icteric sclerae, thyroid gland 15 g

Respiratory system: normal chest contour, equal breath sound, no adventitious sound

Cardiovascular system: full and regular pulses, no heave, no thrill, normal S1S2 no murmur

Abdomen: no distension, active bowel sound, soft, no tenderness, liver span 10 cm, splenic dullness negative, shifting dullness negative

Musculoskeletal: no pitting edema, no joint swelling, no joint deformities, no calf hypertrophy

Neurological exam: E4M6V5, partially cooperative, could follow 1 step command,

Cranial nerve - intact

Motor: No fasciculation, no myoedema, no atrophy, no

hypertrophy, normal tonicity

- Power:	Rt	Lt
Neck Flexor/Extensor		IV
Deltoid/ Biceps	IV	IV
Wrist flexor/extensor	V	V
Hand grip	V	V
Iliopsoas	III	III
Quadriceps/ Hamstring	III	III
Tibialis anterior	IV	IV
EHL	IV	IV
Toe extensors/ flexors	IV	IV

- Motor tics involve facial and cervical muscles and simple vocal tics

- Reflex: DTR: 2+ all

- Long tract signs: no clonus; plantar response of Babinski's sign

Sensory: Pin prick and Proprioception - normal

Speech: Single word, non-cooperative due to mental retardation

Cerebellum: intact

## Investigations

- CBC: Hb 13.2 g/dL Hct 39.8 % MCV 91 fl MCH 30.2 pg MCHC 33.2 g/dL RDW 13.8% WBC 8,050/ $\mu$ L (N 64.8% L 28.5% M 5.7% Eo 0.7% B 0.3%) platelets 273,000/ $\mu$ L

- BUN 9 mg/dL Cr 0.4 mg/dL Na 135 mmol/L K 4 mmol/L Cl 98 mmol/L HCO<sub>3</sub> 24 mmol/L

- Corrected Calcium 9.5 mg/dL Mg 0.7 mmol/L PO<sub>4</sub> 2.5 mg/dL

- AST 285 U/L ALT 128 U/L ALP 48 U/L TB 0.64 mg/dL DB 0.25 mg/dL albumin 4.5 g/dL CPK 4,030 U/L

- UA: pale yellow, sp.gr. 1.002, pH 6.0, protein negative, glucose negative, ketones negative, RBC 0-1 cell/HPF, WBC 0-1 cell/HPF, squamous epi. 0-1/HPF

- FT<sub>3</sub> 3.89 pg/mL (range 1.6-4.0), FT<sub>4</sub> 1.7 ng/dL (range 0.8-1.8), TSH 4.010  $\mu$ IU/ml (range 0.3-4.1)

- Anti-nuclear antibody- negative, Anti-MI-2 –negative, Anti-KU –negative, Anti-PM-Scl100 –negative, Anti-PM-Scl175 –negative, Anti-Jo-1 –negative, Anti-SRP –negative, Anti-PL-7 –negative, Anti-PL-12 –negative, Anti-EJ –negative, Anti-OJ –negative, Anti-Ro-52 –negative,

EMG + NCV:

Motor nerve conduction study shows:

- Normal DML, CMAP amplitude and MNCV of both tibial nerves

F-wave study shows:

- Normal minimal F-wave latency with 100% persistency of both tibial nerves

Needle EMG study shows:

- Increased insertional activities, abnormal

spontaneous activities, low amplitude and short duration MUAPs with early recruitment pattern are found in right deltoid and vastus medialis muscles

## Discussion

อ.นพ.พงศ์ภัทร วรสายัณห์

จากประวัติ ผู้ป่วยมาด้วย proximal muscle weakness ของแขนและขา มา 5 เดือน และมี axial muscle involvement ในช่วง 4 เดือน สังกัดจากการนั่งนานๆ จะ ล้มไปข้างหลังต้องใช้มือ 2 ข้างยันช่วย ร่วมกับ มี rhabdomyolysis จาก ประวัติกล้ามเนื้ออ่อนแอและมี CPK elevation นอกจากนี้ยังมีปัญหาอื่นๆ อีก เช่น อาการ กลืนลำบาก แสดงถึง bulbar muscle involvement และ significant weight loss

ลักษณะของ proximal and axial muscle weakness เข้าได้กับ myopathy with rhabdomyolysis ซึ่งมีสาเหตุหลักๆ เช่น drug induced myopathy, metabolic myopathy, endocrine myopathy, inflammatory myopathy และ congenital myopathy ทั้งนี้ กลุ่มที่พบ rhabdomyolysis ได้บ่อย ได้แก่ drug induced myopathy และ metabolic myopathy สำหรับสาเหตุทาง endocrine มักพบอาการอื่นๆ ร่วมด้วยเช่น hypothyroidism เป็นต้น

หากพิจารณาเรื่อง rhabdomyolysis สามารถจัดกลุ่มสาเหตุได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1. Trauma & muscle compression, 2. Non-traumatic, exertional rhabdomyolysis, 3. Non-traumatic, non-exertional rhabdomyolysis ในผู้ป่วยรายนี้คิดถึง 2 กลุ่มหลังมากกว่า เนื่องจากไม่มีประวัติ trauma

สาเหตุของ Non-traumatic, non-exertional rhabdomyolysis ได้แก่ drug & toxin, electrolyte disorders, endocrine disorders, และ inflammatory myopathy เป็นต้น และสาเหตุของ Non-traumatic, exertional rhabdomyolysis ได้แก่ pathologic hyperkinetic stage เช่น status epilepticus,

thermal extremes, และ metabolic myopathy (Disorders of glucose and glycogen metabolism, Disorders of lipids metabolism, mitochondrial disease)

ประวัติเพิ่มเติมระหว่างนอนโรงพยาบาล จุลาลงกรณพบว่า มี hypertension, hypokalemia, elevated CPK, elevated AST/ALT, subclinical hypothyroid, Respiratory alkalosis และ hyperlactatemia ข้อมูลเหล่านี้ช่วยในการแยกโรคเช่น severity ของ hypokalemia ไม่อธิบาย muscle weakness, hyperlactatemia อาจพบได้ในโรคกลุ่ม metabolic เช่น mitochondrial disease เป็นต้น โดยสรุปโรคที่เป็นไปได้ได้แก่ drug induced myopathy, metabolic myopathy, และ inflammatory myopathy

ประวัติในอดีตที่สำคัญนอกเหนือจาก recurrent rhabdomyolysis แล้วก็คือประวัติเรื่อง ketoacidosis ซึ่งภาวะนี้ไม่มาจะพบในกลุ่ม Disorders of lipids metabolism สำหรับปัญหาเรื่อง autism spectrum disorder ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นโรคเดียวกับกล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือไม่ สำหรับเรื่อง drug and toxin จากประวัติในอดีตไม่พบข้อมูล

ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้จึงคิดถึงโรคในกลุ่ม metabolic myopathy ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มย่อย

1. Mitochondrial diseases มักพบว่า มี organ involvement อื่นๆ เช่น central nervous system, peripheral nervous system, muscle, cardiovascular systems

2. Disorders of glucose and glycogen metabolism ซึ่งจะพบลักษณะที่เป็น dynamic (อ่อนแรงเมื่อออกกำลังกาย) หรือ static (ค่อยๆ อ่อนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ) ในผู้ป่วยรายนี้มีทั้ง 2 ลักษณะ และอาจพบ second wind (อ่อนแรงเมื่อใช้งาน พักแล้วดีขึ้น)

3. Disorders of lipids metabolism กลุ่มนี้มักมีปัจจัยกระตุ้น เช่น การติดเชื้อไวรัส และไม่พบ second wind

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัย ได้แก่ serum carnitine level เพื่อดู lipid metabolism, urine

dicarboxylic acid เพื่อดู intramitochondrial oxidation defects, semi-ischemic forearm test เพื่อหาโรคกลุ่ม glycogen storage diseases, echocardiography เพื่อดูเรื่อง structural heart abnormality, muscle biopsy และ genetic testing

### อ.นพ.ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ

สรุปปัญหาในผู้ป่วยรายนี้ มาด้วยเรื่องของ late teenage onset recurrent rhabdomyolysis with progressive proximal muscle weakness โดยมีโรคประจำตัวเป็น autism spectrum disorders, global developmental delayed, และ intellectual disability จาก pedigree มีลูกพี่ลูกน้อง เป็น autism ซึ่งอาจพบร่วมในครอบครัวได้ แต่อาจเกี่ยวหรือไม่เกี่ยวข้องกับโรคของผู้ป่วยก็ได้

โรคในกลุ่ม inherited neuromuscular disorders associated with episodes of rhabdomyolysis สามารถแบ่งสาเหตุได้เป็น disorders of glycogen metabolism, disorders of fatty acid metabolism, mitochondrial disorders, muscular dystrophies, disorders of intramuscular calcium release and excitation-coupling และอื่นๆ การหาสาเหตุจากลักษณะทางคลินิกอาจแยกไม่ได้ชัดเจน ยกตัวอย่างเช่น โรค myophosphorylase deficiency และ Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency จะมีลักษณะทางคลินิกที่ต่างกัน เช่น การอ่อนแรงหลังออกกำลังกาย การอดอาหาร แล้วอาการดีขึ้น เป็นต้น ในผู้ป่วยรายนี้เนื่องจากเป็น autism และส่วนใหญ่อยู่ที่บ้านเฉยๆ จึงไม่สามารถใช้ลักษณะดังกล่าวช่วยแยกได้มากนัก หรือโรคกลุ่ม mitochondrial disorders ก็อาจเป็นไปได้เพราะผู้ป่วยมีทั้งอาการของ muscle, cognitive impairment, autism เป็นต้น

การทำ muscle biopsy สามารถช่วยจัดกลุ่มโรคได้ แต่ไม่สามารถบอกความผิดปกติระดับโมเลกุลได้ จึงสามารถช่วยนำในการวินิจฉัย รวมทั้งยังมีข้อเสีย เช่น invasive procedure และ muscle degeneration ในรายที่เป็นมาก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่ควรส่งคือ plasma acylcarnitine, urine organic acid, exercise test, (ischemic/non ischemic forearm test), myopathy gene panel

### ผศ.นพ.ณัฐ พสุธารชาติ

จากการตรวจร่างกายผู้ป่วยไม่ได้กล่าวถึง atrophy ซึ่งเป็นลักษณะทางคลินิกหนึ่งที่จะช่วยแยกโรคได้ เช่นการพบ atrophy อาจคิดถึง muscular dystrophy หรือ Pompe disease ที่เป็นมานาน

สำหรับผลการตรวจ EMG มีได้หลายรูปแบบในกลุ่ม myopathy (รวมทั้งผลปกติ) ในบางโรคผล EMG สามารถช่วยวินิจฉัยได้เช่น myotonic potentials ใน Pompe disease ในผู้ป่วยรายนี้ผล EMG ไม่ specific ต่อสาเหตุของ myopathy

### อ.นพ.ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ

ผลการตรวจ plasma acylcarnitine พบว่ามีระดับ carnitine (C0) normal และมีระดับ acylcarnitine ที่มี carbon มากขึ้น (C6, C6DC, C10, C12, C14, C14:1, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2) มากผิดปกติ ลักษณะที่ผิดปกตินี้ เข้าได้กับโรคกลุ่ม Disorders of lipids metabolism

ผลการตรวจ urine organic acid พบว่ามี ethyl malonic elevation เข้าได้กับการวินิจฉัยโรค Glutaric Acidemia Type 2 (GAI) or Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency (MADD) โรคนี้เป็น autosomal recessive มีความผิดปกติของ fatty acid, amino acid, choline metabolism กรณีที่เป็น mild late-onset form มักจะมีอาการเด่นเรื่อง proximal muscle weakness และ respiratory insufficiency อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ตับโต ตับอ่อนอักเสบ สมอองอักเสบ และตรวจพบ acidosis และ hypoglycemia ได้

ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการให้ riboflavin 150 mg ต่อวัน ตรวจติดตาม urine organic acid ที่ 1 เดือน พบว่าค่าใกล้เคียงกับปกติ และผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงดีขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

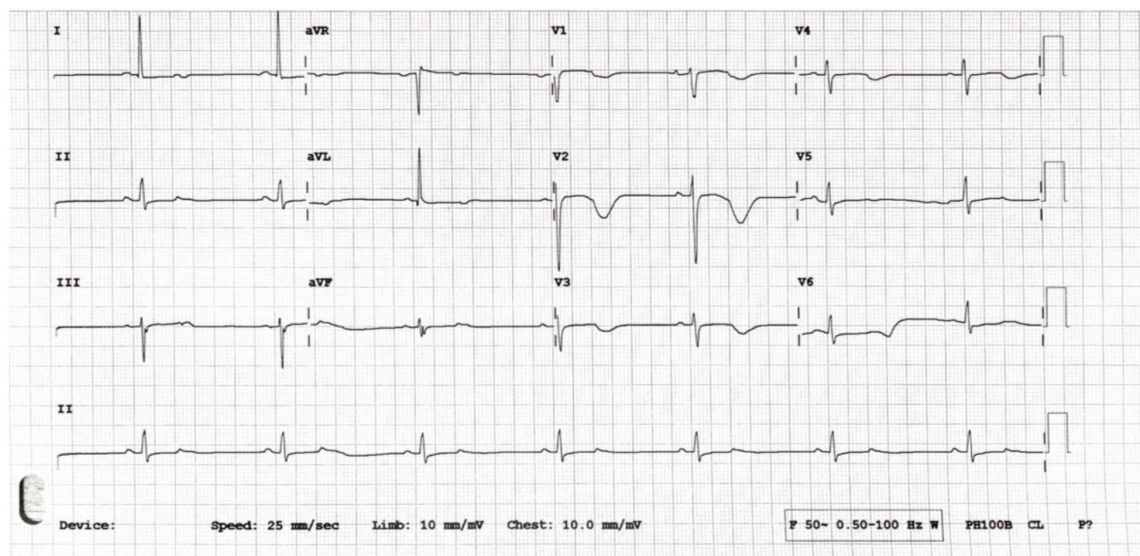
1. Longo N, et al. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta* 2016 Oct;1863(10):2422-35.
2. Scalco RS, et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 May 2;10:51
3. Clarke J. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
4. Prasad M and Hussain S. Glutaric aciduria type II presenting as myopathy and rhabdomyolysis in a teenager. *J Child Neurol.* 2015 Jan;30(1):96-9
5. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jul 22;9:117

# EKG quiz

อนุรุท สันตระกูล\*  
ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย\*\*

จงอ่านและแปลผล 12-lead ECG ของผู้ป่วยรายนี้อย่างเป็นระบบ

รูปที่ 1.



\* แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## เฉลย

12-lead ECG แผ่นนี้ เครื่องวัดด้วยความเร็วปกติ คือ 25 มม.ต่อวินาที ความสูงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นไปตามมาตรฐาน คือ 10 มม.ต่อ 1 มิลลิโวลต์

ผู้ป่วยมีภาวะ bradycardia กล่าวคือมี ventricular rate อยู่ที่ 42 bpm โดยจะเห็นว่ามี sinus P wave นำหน้า QRS complex ทุกตัว คล้ายภาวะ sinus bradycardia แต่สิ่งสำคัญเวลาเจอ ECG ที่คล้าย sinus bradycardia คือเราจะต้องวิเคราะห์แยกภาวะ pseudo sinus bradycardia ออกไปด้วย ซึ่งมีภาวะที่เป็นไปได้คือ

1. Bigeminy non conducted PACs
2. Second degree SA exit block type II
3. Second degree 2:1 AV block
4. Paper speed > 25 mm/sec

หลักการแยกภาวะอื่นๆ ดังกล่าวข้างต้นออกจาก sinus bradycardia คือเราต้องพยายามมองหา P wave อย่างละเอียด โดยเฉพาะ P wave ที่อาจซ่อนอยู่ภายใน T wave โดยลักษณะของ P wave จะเป็น wave ที่มีความแหลมและสั้นเมื่อเทียบกับ T wave ซึ่งมักจะมีความชันและยาวมากกว่า จาก 12-lead ECG ของผู้ป่วยรายนี้หากดูที่ lead V2-6 จะเห็นแค่ P wave ตัวที่นำ QRS complex แต่หากดูที่ limb leads หรือ V1 จะเห็น P wave อีกตัวหนึ่งอยู่หลัง QRS complex อย่างชัดเจน โดย morphology และ axis ของ P wave ดังกล่าว แตกต่างออกไปจาก sinus P wave ทำให้รู้ว่า P wave นั้นมีจุดกำเนิดจากบริเวณอื่นของ atrium (atrial ectopy) และเกิดขึ้นด้วยอัตราที่เร็ว จึงเรียก P wave นี้ว่า Premature atrial contraction หรือ PAC

โดย PACs ของผู้ป่วยรายนี้มีความสัมพันธ์กับ sinus P wave 3 ลักษณะใหญ่ กล่าวคือ 1. PACs มาสลับกับ sinus P wave ตัวเว้นตัว ซึ่งเราเรียกความสัมพันธ์แบบนี้ว่า bigeminy pattern 2. คือระยะเวลาจาก sinus P wave ถึง PACs หรือ coupling interval มีค่าคงที่ตลอด ซึ่งเราเรียกลักษณะนี้ว่า extrasystole PACs (หาก coupling interval ไม่คงที่จะเรียกว่า parasystole PACs) ซึ่งช่วยบ่งบอกว่า PACs ที่เกิดขึ้นนั้น ถูกเหนี่ยวนำมาจากตัว sinus P wave และกลไกที่พบบ่อยที่สุดของ extrasystole คือ micro-reentry ภายใน atrium และ 3. PACs ที่เกิดขึ้นอาจย้อนขึ้นไป reset SA node automaticity ทำให้ sinus firing rate ถูก delay ออกไปกว่าเดิม เราจึงไม่สามารถอ่าน ECG ว่าเป็น true sinus bradycardia ได้ และจะเห็นว่า PACs ที่เกิดขึ้นนั้นไม่สามารถนำไฟฟ้าลงมาใน ventricle ได้ เนื่องจากไม่มี QRS complex ตามมา เราเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า non-conducted หรือ blocked PACs

โดยสรุป rhythm ของผู้ป่วยรายนี้อ่านได้ว่าเป็น sinus rhythm with bigeminy non-conducted PACs และความคิดปกติอื่นที่เห็นจาก ECG คือ T wave inversion in V1-4, generalized flat T waves of other leads ซึ่งอาจเกิดได้จากหลายภาวะเช่น ischemia, cardiomyopathy, pericarditis, hypokalemia หรือ hypothyroid เป็นต้น

12-lead ECG ใบนี้ทำในเคสผู้หญิงอายุ 82 ปี ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Metastatic CA colon รับไว้ในโรงพยาบาลด้วยเรื่อง severe pneumonia ระหว่างนอนโรงพยาบาลมีหัวใจเต้นผิดจังหวะทั้ง conducted PACs, non-conducted PACs และ paroxysmal AF เจาะเลือดพบมีภาวะ hypokalemia ร่วม และภาวะ bigeminy non-conducted PACs นี้พบลดลงเมื่อรักษาระดับ serum potassium level ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ในทาง ECG การนำไฟฟ้าจาก PACs ลงมา ventricle นั้นมีความเป็นไปได้ 3 อย่างคือ

1. Normal conduction ซึ่งจะเห็น QRS complex ตามหลัง PACs โดย QRS complex นั้นจะมี morphology เหมือนกับ QRS complex ตามหลัง sinus P wave

2. Aberrant conduction ซึ่งจะเห็น widening QRS complex ตามหลัง PACs โดยมักจะมียลักษณะเป็น RBBB morphology

3. Non-conducted หรือ Blocked คือไม่มี QRS complex ตามหลัง PACs ซึ่งมักจะเกิดในกรณีที่ PACs เกิดขึ้น early มากในช่วงที่ AV node ยังอยู่ใน refractory period อยู่

และหาก PACs สามารถนำไฟฟ้าลงมา ventricle ได้ PR interval ที่เห็นอาจยาวขึ้นกว่าตอนเป็น sinus P wave หาก PACs นั้นมาเร็ว หรืออาจมีค่าใกล้เคียงกับตอนเป็น sinus P wave หาก PACs มาค่อนข้างช้าจนใกล้เคียงกับ sinus rate และ PR interval อาจสั้นลงในกรณีที่จุดกำเนิดของ PACs อยู่ใกล้กับ AV node มาก

ในทางปฏิบัติเมื่อเจอ premature atrial contraction มีสิ่งที่เราจะต้องคำนึงถึงคือ

1. อาการของผู้ป่วย ซึ่งอาจมีอาการหวิว รู้สึกใจหยุดเต้นเป็นบางจังหวะ โดยทั่วไปคนไข้มักมีอาการจาก PACs น้อย เนื่องจากการเกิด PACs นั้นยังสามารถมี atrial contraction บีบไล่เลือดไหลลงมาใน ventricle ได้ และตัว ventricles เองก็บีบตัวได้อย่าง synchronize เนื่องจากการนำไฟฟ้าเกิดผ่าน His-purkinje system ปกติ (ต่างจากภาวะ PVCs ซึ่งจะ ทำให้เกิด asynchronized ventricular conduction และไม่มี atrial contraction ทำให้คนไข้มีอาการชัดเจนกว่า) แต่ในบางคนอาจมีอาการจากภาวะ bradycardia ในกรณีเป็น frequent non-conducted PACs

2. สาเหตุของการเกิด PACs ซึ่งอาจแบ่งได้เป็น

1. Structural heart disease โดยเฉพาะโรคที่ทำให้ atrial pressure สูงขึ้น เกิดการ stretching dilatation และ fibrosis ของ atrium หรือมีภาวะ atrial muscle inflammation เช่นภาวะ hypertensive heart disease, diastolic dysfunction, valvular heart disease, ischemic heart disease, pericardial disease เป็นต้น

2. Extrinsic causes ที่เป็นปัจจัยกระตุ้น เช่น hyperthyroid, hypokalemia, sympathetic overstimulation, alcohol, caffeine หรือ emotional stress เป็นต้น

3. มองหาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่อาจพบร่วมด้วยคือ

1. Atrial arrhythmia: atrial tachycardia, atrial flutter, atrial fibrillation โดยยิ่ง PACs เกิดขึ้นถี่มากยิ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิด atrial arrhythmia ดังกล่าว

2. PSVT: AVNRT, AVRT ซึ่งอาจถูก trigger จาก PACs

3. Sick sinus syndrome ซึ่งอาจจะเป็นได้ทั้งเหตุและผลของ PACs

สำหรับการรักษาหากผู้ป่วยยังมีอาการจาก PACs หลังกำจัดปัจจัยกระตุ้นแล้ว อาจจำเป็นต้องรักษาด้วยยาในกลุ่ม beta-blocker, non-DHP calcium channel blocker หรือ antiarrhythmic drugs กลุ่มอื่น และอาจพิจารณาทำ radiofrequency ablation ในกรณีที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาหรือมีข้อจำกัดในการให้ยา

#### Suggest readings:

1. Surawicz, Knilans. Chapter 14. Chou's electrocardiography in clinical practice, 6<sup>th</sup> edition, Saunders ELSEVIER; 2008: 348-346

2. Antoni Bayes De Luna. Chapter 4. Clinical arrhythmology, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley and Sons; 2017: 85-88

## Spot diagnosis

จักกพัฒน์ วนิชานันท์\*

ผู้ป่วยชายอายุ 34 ปี มาตรวจที่โรงพยาบาลด้วยไข้ต่ำๆ และเจ็บคอเป็นเวลา 2 สัปดาห์ซึ่งไม่ดีขึ้นหลังจาก  
รับประทานยา amoxicillin หลังจากนั้นผู้ป่วยสังเกตพบว่ามีผื่นนูน คันเล็กน้อย เริ่มขึ้นจากคานหลังของคอและลาม  
มายังบริเวณใบหน้า ลำตัว และแขนตามลำดับ ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็น acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)  
การตรวจเลือดครั้งล่าสุด CD4 47 cells/ml

ตรวจร่างกายพบไข้ 38°C ตรวจผิวหนังพบว่ามี generalized hyperpigmented umbilicated papules at face,  
neck, trunk both arms and thighs (รูปที่ 1) ตรวจคอพบมี shallow ulcer บริเวณ soft palate (รูปที่ 2) Wright's stain จาก  
แผลในปากพบความผิดปกติดังรูปที่ 3 จึงให้การวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้



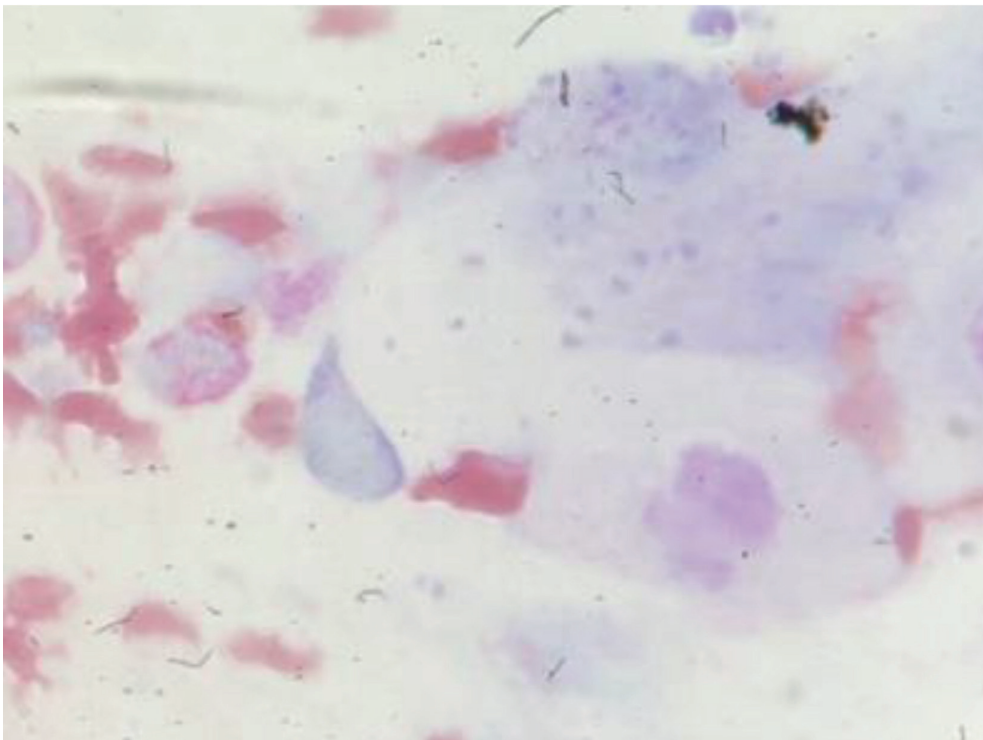
รูปที่ 1.

\*สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





รูปที่ 2.



รูปที่ 3.

## เฉลย

ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะ disseminated talaromycosis โดย Wright's stain จากแผลในปากนั้นพบว่ามี multiple intra-cellular yeast-like organism รูปร่างเป็น oval shape และมี central clear septum เป็นลักษณะของ binary fission ซึ่งเข้าได้กับ *Talaromyces marneffei* (ชื่อเดิม *Penicillium marneffei*) เชื้อราชนิดนี้จัดเป็นราในกลุ่มราสองรูป (dimorphic fungi) โดยจะมีลักษณะเป็นราสาย (mold) ในสภาพแวดล้อมและเป็นยีสต์เมื่อมีการติดเชื้อในมนุษย์ ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดังกล่าวมักมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันแบบ cellular-mediated immunity เช่นผู้ป่วย AIDS เป็นต้น ในผู้กลุ่มป่วยดังกล่าวการติดเชื้อสามารถมาในรูปของการติดเชื้อเฉพาะอวัยวะหรือแบบกระจายก็ได้ ซึ่งพื้นที่ผิวหนังมักเป็น umbilicated lesions เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้ แต่อย่างไรก็ตามลักษณะทางคลินิกไม่สามารถแยกได้จาก histoplasmosis การใช้ข้อมูลทางภูมิศาสตร์มีความสำคัญในการจำแนกเชื้อทั้ง 2 ชนิดเนื่องจาก *Talaromyces* พบทางภาคเหนือของประเทศไทย ในขณะที่ *Histoplasma* สามารถพบได้ทั่วทุกภาคของประเทศ อย่างไรก็ตามสิ่งที่จำเป็นในการวินิจฉัยคือการพบเชื้อในผู้ป่วย

ประเด็นสำคัญของกรณีศึกษาผู้ป่วยรายนี้คือการขาด lesions ที่ผิวหนังหรือ mucosal area มาย้อมดูมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง และทำให้ได้การวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว เนื่องจากทั้ง 2 ชนิดมี morphology แตกต่างกันชัดเจน โดย *Histoplasma* มีลักษณะเป็น budding yeast ไม่มี septum และลักษณะของ binary fission ในผู้ป่วยรายนี้ผลการเพาะเชื้อจากผิวหนังและแผลในช่องปากยืนยันการวินิจฉัยการติดเชื้อ *Talaromyces marneffei* และได้รับการรักษาโดย amphotericin B ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 2 สัปดาห์ แล้วเปลี่ยนเป็น itraconazole solution หลังจากได้รับการรักษาพื้นบริเวณหน้า, คอ และลำตัวดีขึ้น และแผลในปากหายเป็นปกติ

### เอกสารอ้างอิง

Vanittanakom N, Cooper CR Jr, Fisher MC, Sirisanthana T. *Penicillium marneffei* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. Clin Microbiol Rev. 2006 Jan;19(1):95-110.

# Spot diagnosis

กรรพกา ขันติโกสม\*

ภาวดี ฤกษ์นิมิตร\*

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 50 ปี มีผื่นสีม่วงแดงที่บริเวณใบหน้า หนึ่งศัวรรษ หลัง คอ ต้นขาด้านนอก มา 7 เดือน มีอาการคันที่ผื่นบริเวณหนึ่งศัวรรษ สังเกตว่ามีแผลบนผื่นที่ข้อศอกด้านขวา

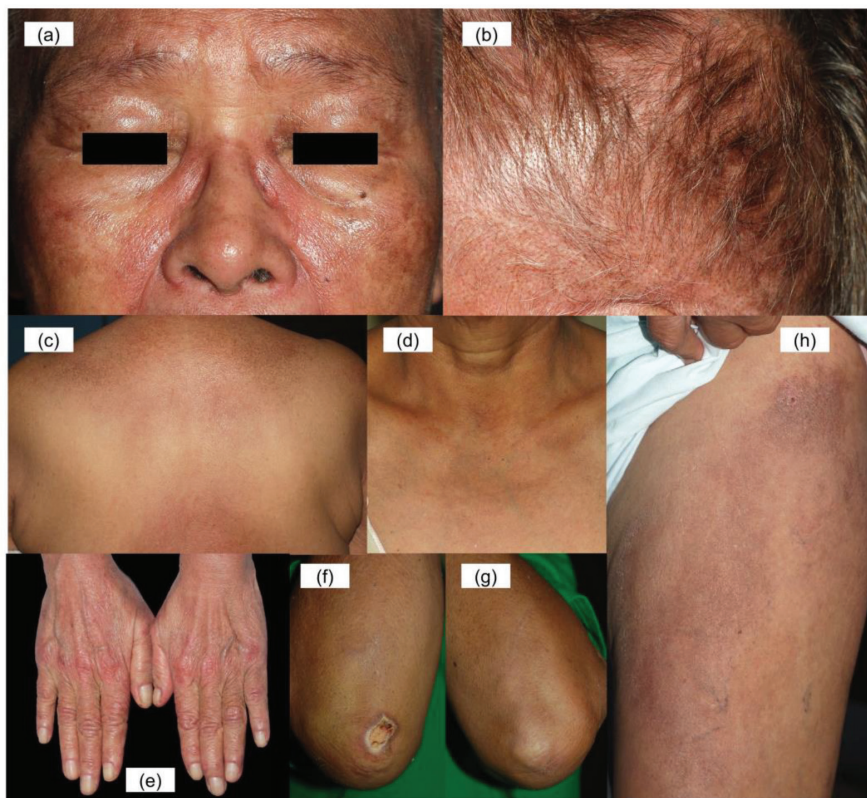
ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่น ไม่เคยมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงมาก่อน

PE: muscle motor power grade V/V all extremities

ตรวจร่างกายระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

Serum creatine phosphokinase: 40 (25-170 U/L)

จงให้การวินิจฉัย



(a)malar area, (b) scalp, (c) back, (d) neck, (e) both hands, (f) right elbow,(g) left elbow, (h) left thigh

\*สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## เฉลย

ตรวจร่างกายผู้ป่วย ที่ผิวหนังพบผื่นดังต่อไปนี้

(a) Heliotrope sign; confluent symmetrical erythematous to violaceous patches on the eyelids, both malar eminences involved to both nasolabial folds; (b) Scalp erythema; (c, d, h) symmetrical erythematous to violaceous patches; (c) Shawl sign; upper back and involved to lower back; (d) V-neck sign; upper chest; (h) Holster sign; lateral thigh; (e) Gottron's papules; erythematous to violaceous papules and plaques on metacarpophalangeal joints, proximal and distal interphalangeal joints along the extensor tendons of both hands; (e) Cuticular dystrophy; (f, g) Gottron's sign; erythematous to violaceous papules and plaques on both elbows with; (f) central ulcer at right elbow

ผู้ป่วยรายนี้มีผื่นที่เข้าได้กับ dermatomyositis (DM) เนื่องจากมีลักษณะอาการแสดงทางผิวหนังที่เฉพาะกับโรค (pathognomonic sign) ได้แก่ Gottron's papules, Gottron's sign และ อาการแสดงลักษณะที่ทำให้นึกถึง (characteristic sign) ได้แก่ heliotrope sign, scalp erythema, shawl sign, V-neck sign, holster sign, cuticular dystrophy ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มีอาการแสดงที่ผิวหนัง โดยไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรงเป็นระยะเวลานาน (6 เดือนหรือมากกว่า) จึงเข้าได้กับ clinically amyopathic dermatomyositis (CADM)<sup>1,2</sup>

CADM สามารถพบได้ 20% ของผู้ป่วย dermatomyositis ทั้งหมด โดยมากมักเป็นประชากรเพศหญิง (75%) เมื่อติดตามผู้ป่วย CADM พบว่าต่อไปมีโอกาสเป็น classic dermatomyositis (CDM) ได้ประมาณ 15% อย่างไรก็ตาม CADM และ CDM มีความเสี่ยงกับการเกิด internal malignancy (CA nasopharynx, CA lung, CA breast, lymphoma, CA ovary) ไม่แตกต่างกัน<sup>3</sup>

นอกจากนี้ cutaneous ulcer ในผู้ป่วย DM สามารถพบได้บ่อยที่ตำแหน่ง extensor surface overlying joints, lateral nailfolds, sun-exposed areas โดยมีรายงานว่า การพบ ulcers ในผู้ป่วย DM มีความสัมพันธ์กับ anti-melanoma differentiation association gene 5 (anti-MDA5) antibodies มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี ulcer ถึง 10 เท่า<sup>4</sup> ซึ่งผู้ป่วย DM ที่มี anti-MDA5 antibodies นี้ มักมีลักษณะทางคลินิก เป็น CADM และมีความสัมพันธ์กับการเกิด rapidly-progressive interstitial lung disease (RP-ILD) ซึ่งมักมีความรุนแรงมาก และเป็นสาเหตุทำให้เสียชีวิต<sup>5</sup>

โดยสรุป การพบผู้ป่วย CADM มีความจำเป็นต้องตรวจติดตามลักษณะอาการ และ ระดับ muscle enzyme รวมถึงการหา internal malignancy นอกจากนี้เมื่อพบลักษณะสำคัญบางอย่าง เช่น cutaneous ulcer แพทย์ผู้ตรวจพบควรนึกถึงภาวะเฉพาะ เพื่อป้องกันและเฝ้าระวังภาวะรุนแรงที่อาจเกิดขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

- Richard D. Sontheimer, Christopher B. Hansen, Melissa I. Costner. Dermatomyositis. In Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e. New York: McGraw-Hill, 2013:1927.
- Gerami P, Schoppe JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:597-613.
- Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol* 2010;146:26-30.
- Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, Chung L, Fiorentino DF. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:667-72.
- Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1307-15.

## CME credit

การอ่านวารสารจุพาทอายุรศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์ กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด້วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

วารสารจุพาทอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่ และเลขที่ไปประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้รับบันทึกเครดิตให้ท่านโดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.cme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

### คำถาม

- จากการศึกษาอุบัติการณ์ความเสี่ยงภาวะล้มเลือดคำอุดตันที่พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งสมองชนิด Glioblastoma ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบอุบัติการณ์เท่าใด
  - 1%
  - 2%
  - 4%
  - 6%
  - 8%
- จากการศึกษาในข้อ 1 ตำแหน่งที่พบว่ามีภาวะล้มเลือดอุดตันมากที่สุด ในผู้ป่วยโรคมะเร็งสมองชนิด Glioblastoma คือบริเวณใด
  - หลอดเลือดดำที่ขา
  - หลอดเลือดแดงปอด
  - หลอดเลือดดำในช่องท้อง
  - หลอดเลือดดำปอด
  - หลอดเลือดดำใหญ่ที่คอ
- จากการศึกษาในข้อ 1 ตำแหน่งที่พบว่ามีภาวะล้มเลือดอุดตันมากที่สุด ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ คือ บริเวณใด
  - หลอดเลือดดำที่ขา
  - หลอดเลือดแดงปอด
  - หลอดเลือดดำในช่องท้อง
  - หลอดเลือดดำปอด
  - หลอดเลือดดำใหญ่ที่คอ

4. จากการประเมินความถูกต้องของการศึกษา Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack ตีพิมพ์ในวารสาร The New England Journal of Medicine ปี 2016 ปีที่ 374 หน้า 1321-1331 สิ่งที่คุณต้องทำเพิ่มเติม ได้แก่

- ก. สอบถามผู้วิจัยถึงวิธีการสุ่มให้การรักษาไว้วิธีใด
  - ข. สอบถามถึงสาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือ TIA เกิดจากอะไรบ้างและเป็นสัดส่วนเท่าไร
  - ค. สอบถามถึงการรักษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือด โดยเฉพาะแบบที่ไม่ใช่ยาที่มีข้อมูลหรือไม่
  - ง. สอบถามปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือด ณ เวลาสิ้นสุดการวิจัยเป็นอย่างไรใน 2 กลุ่ม แตกต่างกันหรือไม่
  - จ. ถูกทุกข้อ
5. ข้อใดเป็นสาเหตุของลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติแบบ PACs
- ก. Hypertensive heart disease
  - ข. valvular heart disease
  - ค. hyperthyroid
  - ง. hypokalemia
  - จ. ถูกทุกข้อ
6. จากการศึกษา การตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด ในกลุ่มที่พบความผิดปกติของไขกระดูก คือ
- ก. Lymphoma
  - ข. Acute myeloid leukemia (AML)
  - ค. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
  - ง. Acute lymphoblastic leukemia (ALL)
  - จ. Myelodysplastic syndrome (MDS)
7. จากการศึกษา การตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของไขกระดูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ
- ก. Absolute neutrophil count < 1800/ $\mu$ L
  - ข. direct bilirubin สูง
  - ค. ANA negative
  - ง. Absolute neutrophil count < 500/ $\mu$ L
  - จ. ถูกทุกข้อ
8. จากการศึกษา การตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด ในกลุ่มที่ไม่พบความผิดปกติของไขกระดูก คือ
- ก. Mycobacterium infection
  - ข. Active SLE
  - ค. Histoplasmosis

- ง. Unknown cause
  - จ. Streptococcus suis
9. สาเหตุของ myopathy with rhabdomyolysis ได้แก่
- ก. drug induced myopathy
  - ข. metabolic myopathy
  - ค. inflammatory myopathy
  - ง. congenital myopathy
  - จ. ถูกทุกข้อ
10. โรค Glutaric Acidemia Type 2 (GAI) or Multiple Acyl Coenzyme a Dehydrogenase Deficiency (MADD) มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบใด
- ก. Autosomal recessive
  - ข. Autosomal dominant
  - ค. X-linked recessive
  - ง. X-linked dominant
  - จ. Y-linked

ตอบคำถามวารสารจุฬาฯ ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 ก.ค.-ก.ย. 2561 (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

ตำราอายุรศาสตร์ เล่ม 1 และ 2	ราคาปก 1,300 บาท/ชุด	จำนวน.....เล่ม
การสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกาย	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Diagnosis	ราคาปก 150 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Therapeutics	ราคาปก 200 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Investigations	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Clinical Practice Guideline 2010	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Internal Medicine Core Content for Medical Students	ราคาปก 320 บาท	จำนวน.....เล่ม
BEAT THE OSCE	ราคาปก 120 บาท	จำนวน.....เล่ม
Emergency in medicine	ราคาปก 400 บาท	จำนวน.....เล่ม
Personalized Medicine : The Right Treatment for The Right Patients	ราคาปก 450 บาท	จำนวน.....เล่ม

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาส่งจ่ายเช็คในนาม วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด บวกเพิ่มอีก 10 บาท ต่อ 1 เช็ค)

ส่งมาที่           วารสารจุฬาอายุรศาสตร์  
                           ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
                           1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

สถานที่จัดส่ง (กรุณาเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ .....

ที่อยู่ .....

.....  
 .....