

จุฬาอายุรศาสตร์

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ชานินทร์ อินทรกำธรชัย

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

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

บรรณาธิการ

ศ.ดร.นพ.ชัชวาลย์ สอนกระต่าย

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

รศ.นพ.วันลา กุลวิจิต
ผศ.นพ.กมล แก้วกิตติธรงค์
อ.นพ.รองพงศ์ โพธิ์ละ

กองบรรณาธิการ

ศ.นพ.ประวิตร อัสวานนท์
ผศ.ดร.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
ผศ.ดร.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์
อ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน
อ.นพ.ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ
อ.นพ.ปณิธิ บุณยทรัพย์ขจร

ฝ่ายศิลป์

ทศชัย อนุรักษพานทอง

สำนักงาน

ตึกออบรมวิชาการ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0-2251-1571
แฟกซ์ 0-2251-1572
E-mail: chusana.s@chula.ac.th

กำหนดออก

ปีละ 4 ฉบับ

รศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์
รศ.นพ.สมบัติ ศรีประเสริฐสุข
อ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
อ.นพ.ชัยภัทร ชุมทรัพย์
อ.นพ.ไพโรจน์ นิตราณกุลชัย
อ.นพ.วรวิทย์ รุ่งประดับวงศ์

“จุฬาอายุรศาสตร์” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บอกรับเป็นสมาชิกวารสารได้ที่
นายแพทย์ชัชวาลย์ สอนกระต่าย
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0-2251-1571 โทรสาร 0-2251-1572
Email: chusana.s@chula.ac.th

นโยบาย และการส่งเสริมเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬารายการศาสตร์

จุดประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิทยาศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้ จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งได้มีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
3. เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านวิทยาศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการ ฟื้นฟูความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
4. เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน วิทยาศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

สมาชิก

1. อาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
3. บุคคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความ

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

บทในหนังสือ

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

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดิ์สมาชิกวารสารจุฬารายศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 2 ของปี พ.ศ. 2555 นี้ สำหรับเนื้อหาที่เช่นเคย original article 2 เรื่อง journal club, CPC, EKG quiz, spot diagnosis หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ คงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ หรือ email: chusana.s@chula.ac.th ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการรับไว้พิจารณาครับ

ศ.นพ.ชัชฎา สวนกระต่าย
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬารายการศาสตร์ ปีที่ 25 ฉบับที่ 2 เมษายน – มิถุนายน 2555

หน้า

ผลของการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันเส้นหัวใจเทียมโดยใช้ยาละลายลิ่มเลือด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สนธิพงษ์ ฟองจันทร์สม สุพจน์ ศรีมหาโชค	67
การให้คะแนนจากลักษณะทางคลินิกในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด (clinical score for the diagnosis of tuberculous pleural effusion) สิทธิพงษ์ ดำรงค์พิวัฒน์ กมล แก้วกิตติมงคล	75
Journal club วรวิมล รุ่งประดับวงศ์ ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา	84
Clinicopathological correlation สิทธิพงษ์ ดำรงค์พิวัฒน์ วสิน พุทธรวี ศศิธร เพชรจรัสไพศาล	89
EKG quiz ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย	101
Spot diagnosis วรวิมล รุ่งประดับวงศ์	105

Original article

ผลของการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันลิ้นหัวใจเทียม โดยใช้ยาละลายลิ่มเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

*สนิทพงษ์ ฟองจันทร์สม

**สุพจน์ ศรีมหาโชค

บทคัดย่อ

ที่มาและวัตถุประสงค์

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic heart valve thrombosis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม พบได้ไม่บ่อยแต่มีความรุนแรง อาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมปัจจุบันนี้มีการใช้ยาละลายลิ่มเลือดมากขึ้น เนื่องจากการรักษาที่สะดวกและก่ออันตรายจากการรักษาที่น้อยกว่าการผ่าตัด มีรายงานในต่างประเทศถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการรักษาโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือด แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงจากการรักษาในประเทศไทย การศึกษานี้จึงได้ทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงผลของการรักษาภาวะดังกล่าวด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดในประเทศไทย

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive) ข้อมูลของผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมและได้ยาละลายลิ่มเลือด ในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2545 ถึงปี พ.ศ. 2552 ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 12 ราย จำนวนครั้งของการเกิด 16 ครั้ง ยาละลายลิ่มเลือดที่ให้ ได้แก่ streptokinase และ recombinant tissue-plasminogen activator (rt-PA) การวินิจฉัยภาวะดังกล่าวและการประเมินผลของการรักษากระทำโดยอาศัย transthoracic echocardiography และ cinefluoroscopy

ผลของการศึกษา

จากจำนวนครั้งของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมทั้งหมด 16 ครั้ง มีผู้ป่วยเพศชายทั้งสิ้น 8 ครั้ง อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 44.06 ปี เป็นลิ้นไมตรัล 11 ครั้ง (ร้อยละ 68.75) และลิ้น

* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เออร์ติก 5 ครั้ง (ร้อยละ 31.25) เป็นลิ่มหัวใจเทียมชนิด bileaflets 8 ครั้ง (ร้อยละ 50) และเป็นลิ่ม monoleaflet 8 ครั้ง (ร้อยละ 50) ระยะเวลาที่ใส่ลิ่มหัวใจเทียมโดยเฉลี่ย คือ 6.125 ปี ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยมีค่าการแข็งตัวของเลือด (international normalized ratio, INR) ต่ำกว่าค่าที่เหมาะสม มีการให้ streptokinase ทั้งสิ้น 12 ครั้ง (ร้อยละ 75) และมีการให้ rt-PA 4 ครั้ง (ร้อยละ 25) ร้อยละ 81.25 (8 ครั้ง) ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือด โดยมีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 50 และตอบสนองบางส่วนร้อยละ 31.25 (5 ครั้ง) มีอยู่ 3 ครั้ง (ร้อยละ 18.75) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และมีผู้ป่วย 1 รายที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองระหว่างการรักษาด้วย streptokinase แต่ไม่เสียชีวิต มีการเกิดเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันลิ่มหัวใจเทียมหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทั้งสิ้น 5 ครั้ง (ร้อยละ 31.25) และ 3 ครั้ง จากทั้งสิ้น 5 ครั้ง ได้รับยาละลายลิ่มเลือดอีกครั้ง และมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี

บทสรุป

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ่มหัวใจเทียมด้วยยาละลายลิ่มเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีความสำเร็จสูง มีผลข้างเคียงต่อการรักษาต่ำ ประกอบกับการรักษาที่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บที่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการผ่าตัดเปลี่ยนลิ่มหัวใจ การให้ยาละลายลิ่มเลือดในภาวะดังกล่าวอาจถูกพิจารณาใช้เป็นการรักษาอันดับแรกเพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ่มหัวใจเทียม การศึกษาเพิ่มเติมด้วยจำนวนผู้ป่วยที่มากกว่านี้จะให้ข้อมูลเพื่อสร้างเป็นแนวทางของการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ่มหัวใจเทียมในประเทศไทยต่อไป

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rationale)

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 เป็นต้นมา ได้มีการประดิษฐ์ลิ่มหัวใจเทียมขึ้นมามากกว่า 80 แบบ ซึ่งมีทั้งแบบ mechanical และ bioprosthetic valves และได้มีการใช้โดยแพร่หลายทั่วโลก¹

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ่มหัวใจเทียม (prosthetic heart valve thrombosis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการใส่ลิ่มหัวใจเทียม โดยการอุดตันเกิดจากลิ่มเลือดที่ไม่ได้มีต้นเหตุจากการติดเชื้อ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง² ก่อให้เกิดทั้งความทุพพลภาพ และถึงแก่ชีวิตได้ทั้งจากเรื่องของภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ่มหัวใจเทียมเอง หรือจากภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาหรือการผ่าตัด ปัจจุบันในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันลิ่มหัวใจเทียมมีทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับวัสดุที่ใช้ทำลิ่มหัวใจเทียม และปัจจัยเรื่องความเสี่ยงที่จะเกิดเนื่องด้วยตัวผู้ป่วยเอง³

ที่ผ่านมาได้มีการตระหนักถึงความสำคัญของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันลิ่มหัวใจเทียม โดยได้มีการพยายามที่จะพัฒนาลิ่มหัวใจแบบใหม่ๆ ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่ต่ำลง⁴ อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ่มหัวใจเทียมในต่างประเทศได้มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดอยู่ที่ประมาณร้อยละ 0.1–5.7 per patient-year และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดที่สำคัญ ได้แก่ ระดับค่าการแข็งตัวของเลือด (international normalized ratio, INR) ที่ไม่ถึงเป้าหมาย ชนิดของลิ่มหัวใจ และตำแหน่งของลิ่มหัวใจที่ใส่^{5,6} ในประเทศไทยเอง ยังไม่ได้มีการรวบรวมและรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ่มหัวใจเทียม

การรักษาภาวะการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ่มหัวใจเทียม อาจแบ่งแนวทางการรักษาออกได้เป็น 2 แนวทางใหญ่ ได้แก่ การใช้ยา และการผ่าตัด ในเรื่องผลลัพธ์ของการรักษานั้น การผ่าตัดจะมีอัตรา

ตายที่ประมาณร้อยละ 15 ในขณะที่การให้ยาละลายลิ่มเลือดจะมีอัตราตายที่ประมาณร้อยละ 9-10 แต่อัตราความสำเร็จของการรักษาและการกลับเป็นซ้ำ พบว่าการให้ยาที่มีอัตราความสำเร็จของการรักษาที่ต่ำกว่า และอัตราการเกิดซ้ำที่สูงกว่าการผ่าตัด⁷ ปัจจุบันมีข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียม อ้างอิงตามข้อมูลที่รวบรวมจากประเทศที่พัฒนาแล้ว ถึงการพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดในการรักษาเป็นทางเลือกแรก โดยได้รายงานถึงการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 71-88 และภาวะแทรกซ้อนของการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 15-25 มีอัตราตายร้อยละ 3-12⁸

จากการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเรื่อง การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียม โดยมากเป็นงานวิจัยของต่างประเทศ แต่งานวิจัยที่รวบรวมในประเทศไทย ยังไม่มีงานวิจัยใดที่ระบุเกี่ยวกับประสิทธิภาพ ผลการรักษาของการให้ยาละลายลิ่มเลือดของภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมในประเทศ "ไทย" การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงผลของการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือด

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ในรูปแบบการวิเคราะห์พรรณนา (retrospective descriptive study) ทำในกลุ่มประชากรคือผู้ป่วยที่ได้เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงปี พ.ศ. 2545 ถึงปี พ.ศ. 2552 (รวม 8 ปี) โดยเป็นการศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก โดยค้นหาจากการวินิจฉัยโรคหลักหรือโรครอง

Inclusion criteria ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงปี พ.ศ. 2545 ถึงปี พ.ศ. 2552 ทั้งจาก echocardiography หรือจาก cinefluoroscopy และได้รับการรักษาภาวะดังกล่าวด้วยยาละลายลิ่มเลือด ได้แก่ streptokinase หรือ recombinant tissue-plasmi-

nogen activator, rt-PA

Exclusion criteria:

- ผู้ป่วยที่ลิ้นหัวใจเทียมทำงานผิดปกติ โดยสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เกิดจากลิ่มเลือดอุดตัน อาทิเนื้อเยื่อรอบลิ้นสร้างไปขวาง (pannus formation) หรือเป็นโครงสร้างของลิ้นหัวใจเสียหายเอง

- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ไม่ว่าสาเหตุใด

ข้อมูลของผู้ป่วยจะถูกรวบรวมเกี่ยวกับอายุ เพศ ระยะเวลาที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม ชนิดของลิ้นหัวใจเทียม (single leaflet, bileaflet หรือ cage-ball) ตำแหน่งของลิ้นหัวใจเทียมที่เปลี่ยน (ไมตรัล หรือเอออร์ติก) ระดับค่า INR ในขณะที่ผู้ป่วยเกิดอาการ และ New York Heart Association functional class (NYHA FC) เมื่อแรกเริ่มของผู้ป่วย

ส่วนการตอบสนองต่อการรักษาโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดนั้น ใช้การประเมินด้วย transthoracic echocardiography และ cinefluoroscopy จำแนกผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดออกเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา และกลุ่มที่การรักษาล้มเหลว กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาเองก็แบ่งออกเป็นกลุ่มที่ตอบสนองแบบสมบูรณ์ และกลุ่มที่ตอบสนองแบบบางส่วน

คำจำกัดความของ "การตอบสนองแบบสมบูรณ์" คือ การที่ transvalvular gradients ที่วัดจาก Doppler echo imaging สามารถกลับมาอยู่ในค่าที่ปกติ [mean pulmonary gradient (MPG) น้อยกว่า 8 มม.ปรอท สำหรับ mitral valve prosthesis¹⁰ และ MPG น้อยกว่า 20 มม.ปรอท for aortic valve prosthesis¹¹] และ cinefluoroscopy หลังการรักษาพบว่าลิ้นหัวใจเทียมกลับมาเปิดได้ตามปกติ

"การตอบสนองแบบบางส่วน" คือ การที่ transvalvular gradients มีการลดลงที่มากกว่าร้อยละ 50 จากเดิมก่อนให้การรักษา แต่ยังไม่กลับสู่ค่าปกติ หรือ transvalvular gradients ลดลงจนเป็นปกติ แต่

cinefluoroscopy บ่งชี้ว่าลิ้นหัวใจเทียมยังเปิดปิดได้ไม่เต็มที่ หรือ cinefluoroscopy แสดงให้เห็นว่าลิ้นเปิดปิดได้ปกติแล้ว แต่ transvalvular gradients ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 จากเดิม

"การรักษาล้มเหลว" คือ กลุ่มที่ cinefluoroscopy แสดงให้เห็นว่าลิ้นเปิดปิดได้ไม่เต็มที่ร่วมกับ transvalvular gradients ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 จากเดิม และผู้ป่วยที่ต้องถูกทำ redo surgery ไม่ว่าจากเหตุใดก็ตาม

ภาวะแทรกซ้อนของการรักษา ได้แก่ การเกิดเลือดออกตามอวัยวะต่างๆ การเกิดลิ้นเลือดหลุดไปอุดตันตามอวัยวะต่างๆ

นอกจากนั้น ยังได้มีการบันทึกเกี่ยวกับการเกิดซ้ำของภาวะลิ้นเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียม โดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก จากวันที่ผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ้นเลือด จนถึงมกราคม พ.ศ. 2554

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา (descriptive analysis study) ข้อมูลเกี่ยวกับทางด้านอายุและระยะเวลาที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมจะรายงานเป็น mean \pm SD

การตอบสนองต่อการรักษาที่ให้อะการเกิดเป็นร้อยละของความสำเร็จ เช่นเดียวกับอัตราการเกิดซ้ำและการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการรักษา

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

จาก inclusion criteria เบื้องต้น ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 12 ราย และมีการเกิดลิ้นเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียม 16 ครั้ง เป็นเพศชาย 8 ครั้ง (ร้อยละ 50) อายุเฉลี่ย (mean) ของผู้ป่วยอยู่ที่ 44.06 \pm 13.09 ปี (ช่วงอายุ 22-65 ปี)

ระยะเวลาเฉลี่ย (mean) ที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมคือ 6.125 \pm 6.10 ปี (3 เดือนถึง 23 ปี)

New York Heart Association functional class (NYHA FC) เมื่อแรกเริ่มของผู้ป่วย ส่วนมาก

(10 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 62.50) มี NYHA FC IV รองลงมา มี NYHA FC II (5 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 31.25) และ NYHA FC III (1 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 6.25)

ลิ้นหัวใจเทียม

เป็นลิ้นที่อยู่ตำแหน่งไมตรัลทั้งสิ้น 11 ครั้ง (ร้อยละ 68.75) และเออรัติก 5 ครั้ง (ร้อยละ 31.25) เป็นลิ้นชนิด bileaflets ทั้งหมด 8 ครั้ง (ร้อยละ 50) ลิ้นชนิด single leaflets 8 ครั้ง (ร้อยละ 50)

การแข็งตัวของเลือด พบว่า 8 ครั้งจาก 16 ครั้ง (ร้อยละ 50) มีค่าของการแข็งตัวของเลือด (INR) ที่ต่ำกว่าค่าที่เหมาะสม

(INR สำหรับลิ้นเทียมที่ตำแหน่งเออรัติก คือ 2.0-3.0 และ 2.5-3.5 สำหรับลิ้นที่ตำแหน่งไมตรัล)

ยาละลายลิ้นเลือดที่ได้รับ

ผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ้นเลือด 12 ครั้งจากทั้งสิ้น 16 ครั้ง (ร้อยละ 75) ได้รับ streptokinase วิธีการให้โดย 250,000 ยูนิต bolus ตามด้วย 100,000 ยูนิต ต่อชั่วโมง ระยะเวลาที่ได้รับ streptokinase แตกต่างกันในแต่ละราย ตามอาการของผู้ป่วย โดยระยะเวลาเฉลี่ย (mean) ของการให้ยาอยู่ที่ 30.33 \pm 19.83 ชั่วโมง (ช่วง 12-72 ชั่วโมง) ตารางที่ 2

4 ครั้งที่เหลือ (ร้อยละ 25) ได้รับ rt-PA (เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่เกิดลิ้นเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจซ้ำและได้รับ streptokinase มาก่อน) วิธีการให้ rt-PA มีความแตกต่างกันในแต่ละราย ตารางที่ 2

การตอบสนองต่อการรักษา

จากทั้งสิ้น 16 ครั้งของการเกิดลิ้นเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียม มี 13 ครั้ง queตอบสนองต่อการให้ยาละลายลิ้นเลือด คิดเป็นอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 81.25 และแบ่งออกเป็นการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์ 8 ครั้ง (ร้อยละ 50) เป็นการตอบสนองต่อการรักษาแบบบางส่วน 5 ครั้ง (ร้อยละ 31.25) มีการรักษาที่ล้มเหลว 3 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 31.25

ตาราง 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 16 ราย

เพศชาย (ร้อยละ)	8 (50)
อายุเฉลี่ย (ปี±SD, พิสัย)	44.06±13.09, 22-65
ค่า INR เมื่อแรกเริ่ม	
Subtherapeutic INR level (ร้อยละ)	8 (50)
NYHA functional class (ร้อยละ)	
II	5 (31.25)
III	1 (6.25)
IV	10 (62.51)
ตำแหน่งของลิ้นหัวใจเทียม (ร้อยละ)	
Mitral	11 (68.75)
Aortic	5 (31.25)
ชนิดของลิ้นหัวใจเทียม	
Bileaflet	8 (50)
Single leaflet	8 (50)
ระยะเวลาเฉลี่ยของลิ้นหัวใจเทียม (ปี±SD, พิสัย)	6.125±6.10, 0.25-23
*Therapeutic INR สำหรับ aortic valve = 2.0-3.0 และ mitral valve = 2.5-3.5	
NYHA: NewYork Heart Association, INR: international normalized ratio, SD: standard deviation	

ตารางที่ 2. ชนิดของยาละลายลิ่มเลือดที่ได้รับและวิธีการให้

ลำดับที่	ชนิดยาละลายลิ่มเลือด	วิธีการให้ยา	ภาวะแทรกซ้อน
1	Streptokinase	250,000 U IV bolus then 100,000 U/hr x60 hrs	No
2	Streptokinase	250,000 U IV bolus then 100,000 U/hr x23 hrs	No
3	Streptokinase	250,000 U IV bolus then 100,000 U/hr x12 hrs	No
4	Streptokinase	250,000 U IV bolus then 100,000 U/hr x30 hrs	No
5	rt-PA	5 mg IV then 37 mg IV in 1 hr then 26 mg IV in 2 hrs	No
6	Streptokinase	250,000 U IV bolus then 100,000 U/hr x19 hrs	No
7	Streptokinase	120,000 U IV bolus then 70,000 U/hr x18 hrs	No
8	Streptokinase	250,000 U IV bolus then 100,000 U/hr x18 hrs	No
9	Streptokinase	250,000 U IV bolus then 100,000 U/hr x24 hrs	No
10	rt-PA	10 mg IV bolus then 90 mg IV in 3 hrs	No
11	Streptokinase	250,000 (u) IV bolus then 100,000 U/hr x12 hrs	No
12	Streptokinase	250,000 U IV bolus then 100,000 U/hr x72 hrs	Basal ganglion hematoma
13	Streptokinase	250,000 U IV bolus then 100,000 U/hr x52 hrs	No
14	rt-PA	10 mg IV bolus then 90 mg IV in 1 hr 30 min	No
15	rt-PA	10 mg IV bolus then 90 mg IV in 1 hr 30 min	No
16	Streptokinase	250,000 U IV bolus then 100,000 U/hr x24 hrs	No

U: unit, rt-PA: recombinant tissue-plasminogen activator, hr: hour, IV: intravenous

ตาราง 3. ผลลัพธ์ของการได้รับยาละลายลิ่มเลือด

ตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ)	13 (81.25)
ตอบสนองอย่างสมบูรณ์	8 (50)
ตอบสนองบางส่วน	5 (31.25)
การรักษาล้มเหลว (ร้อยละ)	3 (18.75)

ในกลุ่มที่มีการตอบสนองต่อการรักษา 13 ครั้ง นั้น พบว่าเป็นเพศชาย 6 ราย เป็นเพศหญิง 7 ราย เกิดกับลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่งไมตรัล 8 ครั้ง และเออรัคติก 5 ครั้ง เป็นลิ้นหัวใจ single leaflet 7 ครั้ง ลิ้น bileaflet 6 ครั้ง ระยะเวลาโดยเฉลี่ยของการใส่ลิ้นหัวใจเทียม (mean) อยู่ที่ 6.79 ± 6.30 ปี (พิสัย 0.25–23 ปี) ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเมื่อแรกเริ่มมี New York Heart Association functional class IV (9 ครั้ง) รองลงมา NYHA FC II จำนวน 3 ครั้ง และ NYHA FC III จำนวน 1 ครั้ง ได้รับการรักษาโดยการให้ streptokinase ทั้งสิ้น 10 ครั้งจาก 13 ครั้ง และได้รับ rt-PA 3 ครั้ง

เมื่อพิจารณาในกลุ่มที่การรักษาล้มเหลวทั้งหมด 3 ราย ในจำนวนสามรายนี้ เป็นสัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 2: 1 ทั้งสามรายเป็นลิ้นหัวใจเทียมที่ตำแหน่งไมตรัล

ตาราง 4. แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วย 13 ราย

	จำนวนครั้ง
ชาย/หญิง	6/7
ตำแหน่งลิ้นหัวใจ	
ลิ้นไมตรัล	8
ลิ้นเออรัคติก	5
ชนิดของลิ้นหัวใจ	
Single leaflet	7
Bileaflet	6
Mean duration of valve (ปี±SD, พิสัย)	6.79 ± 6.30 , 0.25–23
NYHA FC	
II	3
III	1
IV	9
ยาละลายลิ้มเลือดที่ได้	
Streptokinase	10
rt-PA	3

SD: standard deviation, NYHA: New York Heart Association functional class, rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator

ตำแหน่งไมตรัล เป็นลิ้นหัวใจชนิด bileaflet 2 ราย เป็นชนิด single leaflet 1 ราย ระยะเวลาที่ใส่ลิ้นหัวใจอยู่ในช่วงเวลาดังแต่ 3 เดือนถึง 9 ปี NYHA FC เมื่อแรกเริ่ม 2 ราย มี NYHA FC II และอีก 1 รายที่เหลือมี NYHA FC IV สำหรับยาละลายลิ้มเลือดที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับแบ่งเป็น streptokinase 2 ราย และ rt-PA 1 ราย

อัตราการกลับเกิดซ้ำหลังจากได้รับยาละลายลิ้มเลือด

ติดตามผู้ป่วยจนถึงเมื่อวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2554 พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำ 5 ครั้งจากทั้งสิ้น 16 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 31.25 ระยะเวลาที่กลับเป็นซ้ำเฉลี่ย (mean) 4.6 เดือน (1–7 เดือน) ในจำนวน 5 รายนั้น เป็นการให้ยาละลายลิ้มเลือดในการเกิดลิ้มเลือดอุดตันลิ้นหัวใจเทียมครั้งแรก 4 ราย และอีก 1 รายที่เหลือเป็นผู้ป่วยที่เกิดลิ้มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมครั้งที่สอง

ในกลุ่มที่เกิดซ้ำของภาวะลิ้มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียม 5 ราย พบว่า 2 ราย ต้องรับการผ่าตัดแก้ไข 3 รายมีการตอบสนองต่อการให้ยาละลายลิ้มเลือดอีกครั้ง โดยทั้งหมดได้เป็น rt-PA มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ 2 ราย และตอบสนองบางส่วน 1 ราย

ผลข้างเคียงจากการรักษา

มี 1 ครั้งจาก 16 ครั้ง (ร้อยละ 6.25) เกิดภาวะเลือดออกในสมอง (basal ganglion hematoma) ในระหว่างที่ได้รับยาละลายลิ้มเลือด streptokinase เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 46 ปี ได้รับการใส่ลิ้นหัวใจเทียม single leaflet ที่ตำแหน่งไมตรัลเป็นระยะเวลา 3 ปี ค่า INR แรกเริ่มของผู้ป่วยเท่ากับ 1.7 มี NYHA FC II เมื่อแรกเริ่ม ผู้ป่วยได้รับ streptokinase 250,000 ยูนิต ทางหลอดเลือดดำ bolus ต่อด้วย streptokinase หยดทางหลอดเลือดดำ 100,000 ยูนิตต่อชั่วโมง เป็นระยะเวลา 72 ชั่วโมง ภาวะเลือดออกในสมองได้รับการรักษาแบบประคับประคองโดย

ตาราง 5. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกเป็นกลุ่มย่อยตามการตอบสนองต่อการรักษา

	ตอบสนองอย่างสมบูรณ์	ตอบสนองบางส่วน	การรักษาล้มเหลว
จำนวนครั้งที่เกิด (ร้อยละ) ชาย/หญิง	8 (50)	5 (31.25)	3 (18.75)
ตำแหน่งลิ้นหัวใจ			
ลิ้นไมตรัล (N=11)	6	2	3
ลิ้นเอออร์ตา (N=5)	2	3	–
ชนิดของลิ้นหัวใจ			
Single leaflet (N=8)	4	3	1
Bileaflet (N=8)	4	2	2
Mean duration of valve (ปี±SD, พิสัย)	6.7±7.73, 0.25–23	6.95±3.12, 1.75–12	
NYHA Functional class			
II	3	–	2
III	–	1	–
IV	5	4	1
ยาละลายลิ่มเลือดที่ได้			
Streptokinase	7	3	2
rt-PA	1	2	1

rt-PA: recombinant tissue-plasminogen activator

อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยได้มีการตอบสนองต่อการให้ยาละลายลิ่มเลือดอย่างสมบูรณ์ และยังคงมีชีวิตอยู่โดยที่ยังไม่มีการเกิดซ้ำของลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมอีกบทวิจารณ์

ปัจจุบันการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมเริ่มพิจารณาการรักษาโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดมากขึ้น โดยข้อมูลจากต่างประเทศที่เคยรวบรวมได้แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียม และเริ่มมีคำแนะนำในการนำมารักษาผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการผ่าตัด โดยได้รายงานถึงการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 71–88 และภาวะแทรกซ้อนของการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 15–25

มีอัตราตายร้อยละ 3–12 ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ตามรายงานการวิจัยฉบับนี้ ที่ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่รับรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงปี พ.ศ. 2545 ถึงปี พ.ศ. 2552 พบว่า การตอบสนองต่อการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้น มีอัตราความสำเร็จที่ใกล้เคียงกับรายงานของต่างประเทศที่มีมาก่อนหน้านี้ และรายงานนี้ไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดแต่อย่างใด มีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาคือเลือดออกในสมอง (basal ganglion hematoma) ระหว่างที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด แต่ไม่ถึงกับเสียชีวิตและมีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียม

แต่ข้อมูลที่น่าสนใจจากงานนี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่มีการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมที่สูง 5 ครั้งจากทั้งสิ้น 16 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 31.25 ระยะเวลาที่กลับเป็นซ้ำเฉลี่ย 4.6 เดือน (1-7 เดือน) อีกทั้งตำแหน่งของลิ้นหัวใจเทียมทั้งหมดอยู่หัวใจด้านซ้าย การจะนำไปอ้างอิงจึงจำกัดเฉพาะในรายที่เป็นลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมด้านซ้ายเท่านั้น

แต่เนื่องด้วยข้อจำกัดของการวิจัย ได้แก่ จำนวนของผู้ป่วยที่น้อย เนื่องจากเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์และความชุกต่ำ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย ซึ่งมีการบันทึกที่แตกต่างกันไป ความที่มีการแตกต่างกันทั้งในเรื่องของวิธีการบริหารยาละลายลิ่มเลือด ดังจะเห็นได้ชัดเจนในกลุ่มของผู้ที่ได้รับยา rt-PA ระยะเวลาที่จะติดตามผลของการรักษาที่แตกต่างกันออกไป ทำให้เกิดข้อจำกัดในการทำการรวบรวมข้อมูลและผลของการวิจัยที่ได้ การเก็บข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป หรือการศึกษาแบบไปข้างหน้าโดยมีการจัดทำแบบบันทึกข้อมูลที่ดี จะสามารถปรับปรุงการศึกษาได้

สรุป

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมด้วยยาละลายลิ่มเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีความสำเร็จสูง มีผลข้างเคียงต่อการรักษาต่ำ ประกอบกับการรักษาที่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บที่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ การให้ยาละลายลิ่มเลือดในภาวะดังกล่าวอาจถูกพิจารณาใช้เป็น การรักษาอันดับแรกเพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียม การศึกษาเพิ่มเติมด้วยจำนวนผู้ป่วยที่มากกว่านี้จะให้ข้อมูลเพื่อสร้างเป็นแนวทางของการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันของลิ้นหัวใจเทียมในประเทศไทยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Vongpatanasin Hillis DL, Lange AR. Prosthetic heart valve. New England Journal Of Medicine Vol 335 N Engl J Med 1996;335:407-16.
2. Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:708-11
3. Butchart EG. Prosthesis-specific and patient-specific anticoagulation. In: Butchart EG, Bodnar E, eds. Thrombosis, Embolism and Bleeding. London, ICR Publishers, 1992: 293-317.
4. Bokros JC, La Grange LD, Schoen FJ. Control of structure of carbon for use in bioengineering. In: Walker PL, ed. Chemistry and Physics of Carbon. New York, Dekker, 1973: 103-21.
5. Lengyel M, Fuster V, Keltal M et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1521-6.
6. Horstkotte D, Burkhardt D. Prosthetic valve thrombosis. J Heart Valve Dis 1995; 4: 141-53.
7. Vasan RS, Kaul U, Sanghvi S, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis :a study based on serial Doppler echocardiographic evaluation .Am Heart J 1992;123:1575-80.
8. Jack C J Sun , et al. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. Lancet 2009; 374: 565-76.
9. Pachirat OT, et al. Prosthetic heart valve obstruction: Srinagarind Hospital experience. Thai Heart J 1997;10,3:67-71.
10. Piero Montorsi, et al. Prosthetic Mitral Valve Thrombosis: Can Fluoroscopy Predict the Efficacy of Thrombolytic Treatment?. Circulation 2003;108;II-79-II-84.
11. William A. Zoghbi, John B. Chambers, et al. Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves With Echocardiography and Doppler Ultrasound. American Society of Echocardiography. doi:10.1016/j.echo.2009.07.013.

Original article

การให้คะแนนจากลักษณะทางคลินิกในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด (clinical score for the diagnosis of tuberculous pleural effusion)

*สิทธิพงษ์ คำรงค์พิวัฒน์

**กมล แก้วกิตติณรงค์

บทคัดย่อ

บทนำ

ผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะสารน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดแบบเรื้อรังและผลการวิเคราะห์สารน้ำเป็นแบบ exudative โดยมากเกิดจาก 2 สาเหตุ ได้แก่ วัณโรค และมะเร็ง โดยอาศัยลักษณะทางคลินิก และผลการวิเคราะห์คุณสมบัติของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดสามารถช่วยแพทย์ในการวินิจฉัยวัณโรคได้ จุดประสงค์ในการศึกษานี้เพื่อสร้าง clinical score ในการช่วยวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วย 327 รายที่มีสารน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด ถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยเป็นวัณโรค 140 ราย และไม่เป็นวัณโรค 187 ราย นำมาทำการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis ในตัวแปรต่างๆ และนำค่า beta coefficients มาสร้างเป็น clinical score

ผลการศึกษา

ในการศึกษานี้ พบ 10 ตัวแปรที่ช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด ได้แก่ เพศชาย อายุ <25 ปี อาการไข้ อาการเจ็บหน้าอกแบบ pleuritic น้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดข้างขวา ลักษณะของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเป็นแบบ loculated สีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเป็นสีเหลือง (straw หรือ yellow) มีค่า specific gravity >1.029 และลิมโฟไซต์ >86% ของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด โดยให้ค่า score อยู่ที่ 20 คะแนน อย่างไรก็ตาม Chula-TB effusion score ควรได้รับการวิเคราะห์ถึงความถูกต้องในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดในการศึกษาต่อไป

บทสรุป

ได้ clinical score ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอดออกจากมะเร็งกระจายไปที่เยื่อหุ้มปอด

* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ภาวะสำรอน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) เป็นภาวะที่สำคัญและพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ โดยการดำเนินโรคมียังที่เป็นแบบเฉียบพลัน กึ่งเฉียบพลัน และเรื้อรัง โดยภาวะนี้มีหลายสาเหตุ เช่น ภาวะสำรอน้ำที่เกิดจากหัวใจวาย โรคไต ผลแทรกซ้อนจากโรคปอดบวม วัณโรคเยื่อหุ้มปอด มะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด เป็นต้น ซึ่งสาเหตุส่วนหนึ่งสามารถวินิจฉัยได้จากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการเจาะปอดเพื่อตรวจสำรอน้ำเบื้องต้น^{1,2}

วัณโรคยังคงเป็นโรคที่ยังพบได้ในประเทศไทย และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นโดยในปี พ.ศ. 2550 สำนักกระบวนวิชา ได้รับรายงานผู้ป่วยวัณโรคทุกชนิด จำนวน 33,849 ราย อัตราป่วย 53.79 ต่อประชากรแสนราย มีการรายงานเสียชีวิต 197 ราย อัตราตาย 0.31 ต่อประชากรแสนราย อัตราป่วยตาย ร้อยละ 0.58 อวัยวะที่ติดเชื้อวัณโรค และแสดงอาการป่วยบ่อยที่สุดคือ วัณโรคปอด โดยพบถึงร้อยละ 81.5 และพบวัณโรคนอกปอดร้อยละ 17.7³

วัณโรค เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของภาวะสำรอน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด⁴ พบความชุกของโรคประมาณร้อยละ 50-60 ของผู้ป่วยที่มาทำการสืบค้นหาสาเหตุของสำรอน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด ทั้งหมดที่มีเซลล์อักเสบแบบลิมโฟ

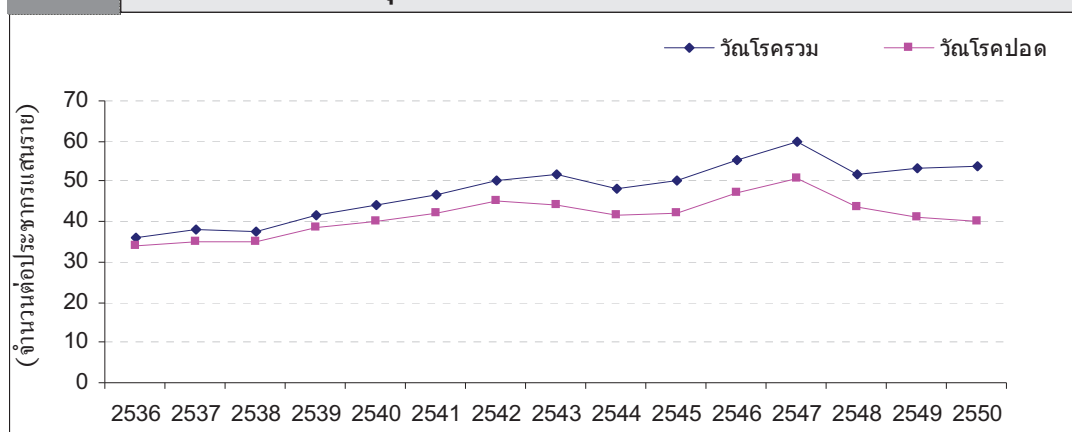
ไซต์เด่น⁵ สาเหตุอื่นที่พบได้นอกเหนือจากวัณโรค ได้แก่ มะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด โดยทั้งสองสาเหตุอาจพบร่วมกันถึงร้อยละ 90¹

การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดอาศัยวิธีดังนี้คือ

1. การตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดตรวจทางพยาธิวิทยา (closed pleural biopsy) โดยการพบลักษณะ caseous หรือ non-caseous granulomatous pleuritis และไม่พบพยาธิสภาพของมะเร็ง หรือย้อมพบเชื้อวัณโรคจากการย้อมสีทนกรด (acid-fast bacilli, AFB) ซึ่งวิธีนี้ให้ผลประมาณร้อยละ 60-80 สำหรับการเพาะเชื้อวัณโรคจากชิ้นเนื้อ ได้ผลประมาณร้อยละ 30
2. การย้อมหาเชื้อวัณโรคจากน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด โอกาสพบเชื้อน้อยมากประมาณร้อยละ 0-5
3. การใช้วิธีทาง molecular biology เพื่อตรวจหาเชื้อ เช่น การใช้เทคนิค polymerase chain reaction (PCR) เพื่อหาเชื้อวัณโรค
4. การตรวจหา marker ต่างๆ ได้แก่ adenosine deaminase (ADA) และ interferon gamma เป็นต้น^{1,6}

จากวิธีการตรวจดังกล่าวข้างต้น การเพาะเชื้อถือเป็นความจำเพาะสูงสุด แต่ใช้เวลานานประมาณ 4-8 สัปดาห์ซึ่งไม่มีผลต่อการตัดสินใจรักษาของแพทย์

อัตราป่วยวัณโรคทุกชนิดต่อประชากรแสนคน ประเทศไทย พ.ศ. 2536-2550



และมีความไวต่ำ สำหรับวิธีอื่นที่ได้ผลเร็วซึ่งเป็นวิธีทางอ้อมนั้นมีความไวสูงขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 60-90

อย่างไรก็ตาม ในประเทศที่มีความชุกของวัณโรคต่ำ การตรวจเหล่านี้จะมีประโยชน์มาก เนื่องจากความน่าจะเป็นวัณโรคก่อนการตรวจ (pretest probability) ต่ำ ซึ่งอาจต่างจากในประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูง จากข้อมูลในหลายการศึกษาในประเทศไทยพบว่า ในผู้ป่วยรายหนึ่งที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดและมีเซลล์อักเสบแบบลิมโฟไซต์ในน้ำมากกว่า 50% พบว่ามีสาเหตุจากวัณโรคได้ถึงร้อยละ 50-60 โดยยังไม่ได้รวมลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเข้าไปด้วย ซึ่งถ้าเราสามารถนำลักษณะทางคลินิก เช่น อายุ ไข้ อาการเจ็บหน้าอกแบบ pleuritic อาการไอเป็นเลือด น้ำหนักลด การมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโต เป็นต้น ประวัติที่เกี่ยวข้อง เช่น ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการสัมผัสโรควัณโรค เป็นต้น ลักษณะของฟิล์มเอกซเรย์ปอด เช่น massive pleural effusion^{7,8,9} อาจจะสามารถแยกวัณโรคเยื่อหุ้มปอดออกจากภาวะอื่นๆ ที่ทำให้เกิดภาวะสารน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดซึ่งสำคัญที่สุด ได้แก่ มะเร็งกระจายไปที่เยื่อหุ้มปอดได้ดีขึ้น และหรือเพิ่มความไวและความจำเพาะของการตรวจที่มีอยู่ได้มากขึ้น

จากปัญหาดังกล่าวข้างต้น ทำให้มีการศึกษาที่สร้างระบบการให้คะแนนที่ใช้ช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดให้ได้ผลเร็วขึ้น โดยใช้ข้อมูลทางคลินิก ลักษณะของฟิล์มเอกซเรย์ปอด และคุณสมบัติของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเบื้องต้น จากการทบทวนวรรณกรรม มีการศึกษาดังกล่าว ได้แก่

การศึกษาของ Porcel และคณะ¹⁰ ทำการสร้าง scoring model ในการแยกวัณโรคเยื่อหุ้มปอดออกจากมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด โดยใช้ข้อมูลทางคลินิก ลักษณะของฟิล์มเอกซเรย์ปอด และคุณสมบัติของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด

การศึกษาของ Neves และคณะ⁴ ทำการสร้าง predictive model สำหรับวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด แล้วนำลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมาทำการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆ แล้วนำมาสร้างสมการความสัมพันธ์ของตัวแปร

การศึกษาของ Sales และคณะ¹¹ ทำการสร้าง predictive model สำหรับวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด โดยใช้ข้อมูลทางคลินิก ลักษณะของฟิล์มเอกซเรย์ปอด คุณสมบัติของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด และผล cytology ของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด

สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาในแนวทางการศึกษาดังกล่าวข้างต้น จึงเป็นที่มาของการศึกษา

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีความแตกต่างระหว่างวัณโรคเยื่อหุ้มปอด และมะเร็งกระจายไปที่เยื่อหุ้มปอด
2. เพื่อพัฒนาให้เป็นสูตรในการให้คะแนนเพื่อแยกวัณโรคเยื่อหุ้มปอด และมะเร็งกระจายไปที่เยื่อหุ้มปอด

วิธีการ

รูปแบบการวิจัยในการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบในแง่ของลักษณะทางคลินิก ลักษณะน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดจากฟิล์มเอกซเรย์ปอด คุณสมบัติของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดจากวัณโรคและจากมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด จากนั้นหาปัจจัยต่างๆ ก่อนการตรวจเฉพาะทางว่ามีปัจจัยไหนที่ช่วยสนับสนุนหรือคัดค้านการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด และสร้าง clinical score ของการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

ในการศึกษานี้ ได้ทำการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วย

ที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด ที่เข้ามาทำการเจาะน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดที่หน่วยโรคปอด ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2548-ธันวาคม พ.ศ. 2551 โดยใช้เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามศึกษา (inclusion criteria) คือ

1. ผู้ป่วยที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด ที่เข้ามาทำการเจาะน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดที่หน่วยโรคปอด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2548-ธันวาคม พ.ศ. 2551

2. อายุมากกว่า 15 ปี

Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยที่ไม่ได้การวินิจฉัยแน่ชัดเนื่องจากขาดการติดตาม

ตัวแปรที่ทำการศึกษา ได้แก่

1. ข้อมูลทางระบาดวิทยา ได้แก่ อายุ เพศ

2. ประวัติอดีต ได้แก่ ประวัติเคยเป็นวัณโรค ประวัติการเป็นโรคมาเรียมามาก่อน

3. อาการที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ได้แก่ ไข้ อาการไอ อาการเหนื่อย อาการเจ็บหน้าอก

4. ประวัติการสูบบุหรี่

5. ข้อมูลการตรวจร่างกาย พบ cervical lymphadenopathy, clubbing fingers หรือไม่

6. ลักษณะของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดในฟิล์มเอกซเรย์ปอด ได้แก่ จำนวนข้างของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด ปริมาณน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด ลักษณะของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด การมี pulmonary infiltration หรือ mass

7. คุณสมบัติของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด ได้แก่

7.1 Appearance: color, specific gravity

7.2 Cell count/cell differential count

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากข้อมูลในฐานะ

ข้อมูลที่หน่วยโรคปอด ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากนั้นจึงไปทบทวนแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นอะไร การวิเคราะห์ข้อมูล

ศึกษาความสัมพันธ์เปรียบเทียบตัวแปรที่สนใจ โดยเปรียบเทียบตัวแปรในกลุ่มที่เป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด และในกลุ่มมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด โดยใช้ Pearson Chi-square test, Fisher's exact test และ Mann-Whitney U test จากนั้นนำตัวแปรมาหาความสัมพันธ์ โดยใช้ multivariate analysis through logistic regression นำค่า beta co-efficient ที่ได้จาก logistic equation มาให้น้ำหนักในตัวแปรต่างๆ ที่มีความสัมพันธ์ และสร้างเป็น clinical score ของการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS 17.0 for windows

ผลการศึกษา (results)

จากการศึกษาผู้ป่วยที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด ที่เข้ามาทำการเจาะน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดที่หน่วยโรคปอด ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2548-ธันวาคม พ.ศ. 2551 พบผู้ป่วยทั้งหมด 327 ราย เป็นชาย 168 ราย หญิง 159 ราย โดยพบผู้ป่วยเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 140 ราย ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด 187 ราย ลักษณะทางคลินิกของทั้งสองกลุ่มแสดงในตารางที่ 1

จากข้อมูลประวัติ พบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอดมีอายุมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด ผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดโดยมากเป็นเพศชาย ขณะที่ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอดพบเป็นเพศหญิงมากกว่า โดยในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด มีอาการไข้ ไอ เจ็บหน้าอก (pleuritic chest pain) เด่น แต่ในอีกกลุ่มพบอาการเหนื่อยเป็นอาการเด่น

จากข้อมูลการตรวจร่างกาย ไม่พบอาการ

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลพื้นฐานเปรียบเทียบของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ลักษณะทางคลินิก	วัณโรคเยื่อหุ้มปอด (N=140)	มะเร็งแพร่กระจายมายัง เยื่อหุ้มปอด (N=187)	P
ข้อมูลประวัติ			
อายุ	43.96 (16-86)	62.24 (16-91)	<0.001
เพศ (ชาย/หญิง)	88/52	80/107	<0.001
ประวัติเคยเป็นวัณโรค	9	3	0.025
ไข้	106	23	<0.001
อาการไอ	108	103	<0.001
อาการเหนื่อย	71	139	<0.001
อาการเจ็บหน้าอก	52	21	<0.001
ประวัติการสูบบุหรี่	47	44	0.062
ข้อมูลการตรวจร่างกาย			
Cervical lymphadenopathy	10	13	0.986
Clubbing fingers	1	3	0.453
ลักษณะจากฟิล์มเอกซเรย์ปอด			
จำนวนข้างของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด			
- ข้างขวา	80	80	0.010
- ข้างซ้าย	58	93	0.136
- ทั้งสองข้าง	1	14	0.004
ปริมาณน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด			
- Minimal	18	19	0.446
- Non-massive	94	95	0.003
- Massive (>50% ของข้างนั้น)	28	73	<0.001
ลักษณะของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด			
- Typical	110	164	0.027
- Subpulmonic	1	2	0.607
- Loculated	29	19	0.008
การมี pulmonary infiltration	122	158	0.499
คุณสมบัติของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด			
สี (color)			
- Straw color	82	66	<0.001
- Serosanguinous	14	72	<0.001
- Unclotted	0	11	0.003
- Turbid yellow	36	26	0.007
ความถ่วงจำเพาะ (specific gravity)	1.033 (1.020-1.055)	1.029 (1.010-1.055)	<0.001
จำนวนเซลล์ (cell count)	2,679 (36-67,200)	2,079 (9-11,000)	0.971
แยกชนิดของเซลล์ (differential cell count)			
% Neutrophil	10 (0-95)	9.25 (0-56)	0.055
% Lymphocyte	87.94 (5-100)	80 (7-100)	<0.001

แสดงที่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม ทั้ง cervical lymphadenopathy และ clubbing of fingers

จากผลฟิล์มเอกซเรย์ปอดโดยพิจารณาถึงน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด พบว่า

1. ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด พบน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดข้างขวามากกว่าข้างซ้าย ขณะที่ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด พบน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดข้างซ้ายมากกว่าข้างขวา

2. ปริมาณน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดปริมาณมาก (massive) พบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอดมากกว่าวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

3. ลักษณะของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดพบเป็นลักษณะแบบ typical ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอดมากกว่าวัณโรคเยื่อหุ้มปอด ส่วนลักษณะที่พบในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมากกว่าเป็นลักษณะแบบ loculated

พิจารณาจากคุณสมบัติของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด พบว่า

1. สีของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดที่เป็นสีเหลือง (straw color และ turbid yellow color) พบในผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมากกว่า ในขณะที่สี

serosanguinus และ unclotted bloody fluid พบได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอดมากกว่า

2. ค่าความถ่วงจำเพาะ (specific gravity) และ % lymphocyte ในผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมีค่ามากกว่า

เมื่อนำตัวแปรที่มีความสัมพันธ์มาหาค่าความสัมพันธ์โดย multivariate analysis ได้ผลค่า beta coefficient และให้น้ำหนักความสัมพันธ์เพื่อสร้างเป็น clinical score ของการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด ดังตารางที่ 2

อภิปรายผลการศึกษา (Discussions)

ประเทศไทยยังคงเป็นประเทศที่มีความชุกของวัณโรคที่สูง และบางครั้งมาด้วยการมีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดได้ ซึ่งต้องแยกจากมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด โดยทั้งสองกลุ่ม เกือบทั้งหมดมีเซลล์ลิมโฟไซต์เด่น คือมากกว่า 50% หรือเรียกว่าเป็น lymphocytic pleural effusion การตรวจวิเคราะห์น้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดรวมถึงการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยนั้น บางครั้งเสียค่าใช้จ่ายมากและรอผลการตรวจวิเคราะห์นาน บางการตรวจวิเคราะห์ส่ง

ตารางที่ 2. แสดงค่า beta coefficient และ score

ตัวแปร	Beta coefficient	Score
Age ≤ 25 years	2.791	2.5
Sex (male)	1.600	1.5
Fever	3.671	3.5
Pleuritic chest pain	1.176	1.0
Effusion side: right	1.241	1.0
Pattern of effusion: loculated	1.518	1.5
Color: straw	2.525	2.5
Color: yellow turbid	2.792	2.5
Specific gravity ≥ 1.029	2.156	2.0
% Lymphocyte $\geq 86\%$	1.652	2.0
	21.121	20

ตรวจได้บางสถาบันเท่านั้น ยิ่งไปกว่านั้นผลจากการตรวจบางครั้งก็ไม่ได้ข้อสรุปใดๆ เลย เช่น ได้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น chronic non-specific inflammation หรือตัดไม้ได้ pleural tissue หรือ การที่ตรวจ ADA ได้ค่าก้ำกึ่งระหว่าง 40-60 ยูนิท/ล. เป็นต้น ซึ่งอาจให้ผลเช่นนี้ได้ในหลายๆ โรค รวมถึงมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่เยื่อหุ้มปอดด้วย ในทางปฏิบัติจริงในประเทศไทยซึ่งมีความชุกของวัณโรคสูง แพทย์ผู้รักษาก็มักใช้ลักษณะทางคลินิกในการตัดสินใจลงรักษา (therapeutic diagnosis) อยู่แล้วแต่ไม่มีตัวเลขชี้วัดที่ชัดเจน โดยเฉพาะในรายที่มีความเสี่ยงต่ำต่อผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค ในการศึกษานี้คณะผู้วิจัยจึงได้หาปัจจัยต่างๆ เพื่อแยกภาวะทั้งสองประเมินความสำคัญของปัจจัยต่างๆ เหล่านั้น เพื่อนำมาพัฒนาเป็นระบบการให้คะแนนขึ้นในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด ให้เกิดเป็นค่าที่วัดที่เป็นค่าเปรียบเทียบได้ง่ายขึ้น

มีหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้การให้คะแนนจากลักษณะต่างๆ ของผู้ป่วยร่วมกัน ในการช่วยวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด แยกจากมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด โดย Porcel และคณะ¹⁰ ได้ทำการสร้าง scoring model ในการแยกวัณโรคเยื่อหุ้มปอดออกจากมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด โดยใช้ข้อมูลทางคลินิก ลักษณะของฟิล์มเอกซเรย์ปอด และคุณสมบัติของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด โดยพบว่า มี 4 ตัวแปรที่ใช้ คือ ค่า ADA >40 ยูนิท/ล. อายุ <35 ปี อุณหภูมิร่างกาย >37.8 °C จำนวนเม็ดเลือดแดงในน้ำเยื่อหุ้มปอด <5x10⁹/ล. โดยมี sensitivity เท่ากับร้อยละ 95 และ specificity เท่ากับร้อยละ 94 จากนั้นมีการศึกษาของ Neves และคณะ⁴ ทำการสร้าง predictive model สำหรับวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด แล้วนำลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมาทำการ

วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆ แล้วนำมาสร้างสมการความสัมพันธ์ของตัวแปร โดยมี 3 ตัวแปรที่ใช้ คือ ค่า ADA >39 ยูนิท/ล. lactate dehydrogenase (LDH) >298 ยูนิท/ล. และจำนวนลิมโฟไซต์ >81% และล่าสุดจากการศึกษาของ Sales และคณะ¹¹ ทำการสร้าง predictive model สำหรับวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด โดยใช้ข้อมูลทางคลินิก ลักษณะของฟิล์มเอกซเรย์ปอด คุณสมบัติของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด และผล cytology ของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด โดย model ที่ใช้วินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมี 3 ตัวแปร คือ ค่า ADA >46.5 ยูนิท/ล. globulin >2.05 มก./ดล. และสีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเป็น non-hemorrhagic โดยมี sensitivity เท่ากับร้อยละ 100 และ specificity เท่ากับร้อยละ 88 การเปรียบเทียบผลการศึกษานี้กับการศึกษาอื่นๆ ที่มีมาก่อนหน้านี้ แสดงในตารางที่ 3

ในการศึกษานี้มีตัวแปรที่สำคัญที่ใช้ช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 10 ตัวแปร ได้แก่ เพศชาย อายุ <25 ปี อาการไข้ อาการเจ็บหน้าอกแบบ pleuritic น้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดข้างขวา ลักษณะของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเป็นแบบ loculated สีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเป็นสีเหลือง (straw หรือ yellow turbid) มีค่า specific gravity >1.029 และลิมโฟไซต์ >86% ของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด โดยให้ค่า score อยู่ที่ 20 คะแนน ปัจจัยต่างๆ ที่พบมีความสำคัญในการสนับสนุนการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดที่ไม่เท่ากัน โดยปัจจัยที่มีความสำคัญที่สุด ได้แก่ การมีไข้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้

ข้อเด่นของการศึกษานี้ ได้แก่ ความคิดในการนำเอาลักษณะต่างๆ ของผู้ป่วยมาประมวลเข้าด้วยกันในสัดส่วนความสำคัญต่างๆ กัน ซึ่งสมเหตุสมผลกว่าการใช้เพียงค่าการตรวจจากสารน้ำแต่เพียงอย่างเดียว และอาจเหมาะสมกับการใช้ในประเทศที่มีความชุกของ

ตารางที่ 3. แสดงการเปรียบเทียบผลการศึกษาดังกล่าว

การศึกษา	ปีที่ ทำการศึกษา (ค.ศ./พ.ศ.)	ประเทศ	ความชุกของ วัณโรค (ต่อ 1,000 ประชากร) ¹²	จำนวน ผู้ป่วยใน การศึกษา (ราย)	ตัวแปรสำคัญที่นำมาใช้ในการสร้าง score
Porcel และคณะ ¹⁰	1993–2001 (2536–2544)	สเปน	9.1	392	ADA ≥ 40 ยูนิต/ล. อายุ ≤ 35 ปี อุณหภูมิร่างกาย $> 37.8^{\circ}\text{C}$ จำนวนเม็ดเลือดแดงในน้ำเยื่อหุ้มปอด $\leq 5 \times 10^9/\text{ล.}$
Neves และคณะ ⁴	1997–2001 (2540–2544)	บราซิล	100	215	ADA > 39 ยูนิต/ล. Lactate dehydrogenase (LDH) ≥ 298 ยูนิต/ล. จำนวนลิมโฟไซต์ในน้ำเยื่อหุ้มปอด $> 81\%$
Sales และคณะ ¹¹	1998–2003 (2541–2546)	บราซิล	100	403	ADA > 46.5 ยูนิต/ล. Globulin > 2.05 มก./ดล. สีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเป็น non-hemorrhagic
ในการศึกษานี้	2005–2008 (2548–2551)	ไทย	130	327	เพศชาย อายุ ≤ 25 ปี อาการไข้ อาการเจ็บหน้าอกแบบ pleuritic น้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดข้างขวา ลักษณะของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเป็นแบบ loculated สีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดเป็นสีเหลือง (straw หรือ yellow turbid) Specific gravity ≥ 1.029 จำนวนลิมโฟไซต์ในน้ำเยื่อหุ้มปอด $\geq 86\%$

วัณโรคสูงและมีพื้นฐานไม่ดีนัก ผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการของน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดอื่นๆ เช่น LDH, globulin ไม่ได้นำมาใช้วิเคราะห์ในการศึกษานี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลของผลการตรวจดังกล่าวซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษาแบบย้อนหลังอยู่แล้ว สำหรับ ADA การส่งตรวจยังคงมีค่าใช้จ่ายสูงและส่งตรวจได้เฉพาะในบางสถาบัน รวมทั้งมีค่าเกณฑ์วินิจฉัย (cut-off value) ที่ต่างกันมากในแต่ละห้องปฏิบัติการ ข้อดีของการศึกษานี้ คือ ยังไม่ได้มีการ

นำไปใช้ จึงยังไม่ทราบว่า clinical score นี้มีความถูกต้องในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดเพียงใด ในด้านของความไวและความจำเพาะ ซึ่งต้องการการศึกษาต่อไปในอนาคต โดยทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งและอาจพิจารณาลดจำนวนตัวแปรที่สำคัญน้อยออกเพื่อสะดวกในการนำไปใช้และง่ายต่อการจดจำขึ้น

กล่าวโดยสรุป พบปัจจัยหลายอย่างที่มีความสำคัญแตกต่างกัน ในการช่วยแยกโรกระหว่างวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและมะเร็งแพร่กระจายมายังเยื่อหุ้มปอด

เอกสารอ้างอิง

1. Light RW. Pleural disease 4rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; Fifth edition, 2007.
2. อติศวี ทศณรงค์ บุญส่ง พงษ์สุนทร วัฒนชัย สุแสงรัตน์ การศึกษาเปรียบเทียบภาวะเยื่อหุ้มปอดอักเสบระยะกึ่งเฉียบพลันและเรื้อรังเกิดจากวัณโรคและมะเร็ง ขอนแก่นเวชสาร;22;1 มกราคม-เมษายน 2541; 33-9.
3. อรพรรณ แสงวรรณลอย ชีรยุทธ ลีลา. โรควัณโรค. ใน: สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2550 สำนักโรคระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2550. หน้า 85-7.
4. Neves DD, Dias RM, Cunha AJLA. Predictive model for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Braz J Infect Dis 2007;11:83-8.
5. นิธิพัฒน์ เจียรกุล บทที่ 28 วัณโรค ใน นิธิพัฒน์ เจียรกุล บรรณาธิการ ตำราโรคระบบทางเดินหายใจ โดยสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพมหานคร: ภาพพิมพ์; 2550 หน้า 328-47.
6. รังสรรค์ ปุษาปาคม วัณโรคเยื่อหุ้มปอด ใน บัญญัติ ปรัชญานนท์ ชัยเวช นุชประยูร สงคราม ทรัพย์เจริญ บรรณาธิการ วัณโรค พิมพ์ครั้งที่ 4 (ฉบับปรับปรุง) กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มีนาคม 2542 หน้า 538-54.
7. ศักดิ์ชัย ลิ้มทองกุล ภาวะสำรอนในช่องเยื่อหุ้มปอด:แนวทางการวินิจฉัย คลินิก ธันวาคม 2529 2;12:4-8
8. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. N Engl J Med 2002;346:1971-7.
9. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. Am Fam Physician 2006 Apr 1;73:1211-20.
10. Porcel JM, Vives M. Differential tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. Med Sci Monit 2003;9:227-32.
11. Sales RKB, Vargas FS, Capelozzi VL, Seicento M, Genofre EH, Teixeira LR, et al. Predictive models for diagnosis of pleural effusions secondary to tuberculosis or cancer. Respiriology 2009;14:1128-33.
12. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2010. Geneva: WHO press; 2010.

Journal club

Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease

Stephen J. Nicholls, M.B., B.S., Ph.D., Christie M. Ballantyne, M.D., Philip J. Barter, M.B., B.S., Ph.D., M. John Chapman, Ph.D., D.Sc., Raimund M. Erbel, M.D., Peter Libby, M.D., Joel S. Raichlen, M.D., Kiyoko Uno, M.D., Marilyn Borgman, R.N., Kathy Wolski, M.P.H., and Steven E. Nissen, M.D.

Background

Statins reduce adverse cardiovascular outcomes and slow the progression of coronary atherosclerosis in proportion to their ability to reduce low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. However, few studies have either assessed the ability of intensive statin treatments to achieve disease regression or compared alternative approaches to maximal statin administration.

Methods

We performed serial intravascular ultrasonography in 1039 patients with coronary disease, at baseline and after 104 weeks of treatment with either atorvastatin, 80 mg daily, or rosuvastatin, 40 mg daily, to compare the effect of these two intensive statin regimens on the progression of coronary atherosclerosis, as well as to assess their safety and side-effect profiles.

Results

After 104 weeks of therapy, the rosuvastatin group had lower levels of LDL cholesterol than the atorvastatin group (62.6 vs. 70.2 mg per deciliter [1.62 vs. 1.82 mmol per liter], $P < 0.001$), and higher levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (50.4 vs. 48.6 mg per deciliter [1.30 vs. 1.26 mmol per liter], $P = 0.01$). The primary efficacy end point, percent atheroma volume (PAV), decreased by 0.99% (95% confidence interval [CI], -1.19 to -0.63) with atorvastatin and by 1.22% (95% CI, -1.52 to -0.90) with rosuvastatin ($P = 0.17$). The effect on the secondary efficacy end point, normalized total atheroma volume (TAV), was more favorable with rosuvastatin than with atorvastatin: -6.39 mm³ (95% CI, -7.52 to -5.12), as compared with -4.42 mm³ (95% CI, -5.98 to -3.26) ($P = 0.01$). Both agents induced regression in the majority of patients: 63.2% with atorvastatin and 68.5% with rosuvastatin for PAV ($P = 0.07$) and 64.7% and 71.3%, respectively, for TAV ($P = 0.02$). Both agents had acceptable side-effect profiles, with a low incidence of laboratory abnormalities and cardiovascular events.

Conclusions

Maximal doses of rosuvastatin and atorvastatin resulted in significant regression of coronary atherosclerosis. Despite the lower level of LDL cholesterol and the higher level of HDL cholesterol achieved with rosuvastatin, a similar degree of regression of PAV was observed in the two treatment groups. (Funded by AstraZeneca Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov number, NCT000620542.)

**วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.วรุฒิ รุ่งประดับวงศ์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า HMG-CoA reductase inhibitors (statins) มี cardiovascular benefits สามารถลดอัตราการเกิด adverse cardiovascular outcomes และช่วยลดอัตรา progression ของ coronary atherosclerosis ได้ ซึ่งเป็นผลมาจากการลด LDL และเพิ่ม HDL cholesterol สำหรับ การศึกษานี้ต้องการศึกษาต่อเนื่องไปอีกในแง่ของการ ใช้ maximum doses ของ statins ว่านอกจากจะ slow progression ของ coronary atherosclerosis ได้แล้ว ยังสามารถทำให้มี atherosclerosis regression ด้วยหรือไม่ โดยเป็นการศึกษาแบบ prospective, randomized, multicenter, double-blind เพื่อ เปรียบเทียบผลของ maximum doses ของ statins 2 ชนิด ได้แก่ atorvastatin 80 มก./วัน และ rosuvastatin 40 มก./วัน ในผู้ป่วยอายุ 18-75 ปี จาก 208 โรงพยาบาล ใน 4 ทวีป (ออสเตรเลีย ยุโรป อเมริกาเหนือ และอเมริกาใต้) ที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ในการทำ coronary angiogram (ดูรายละเอียด inclusion/exclusion criteria ได้จาก supplementary appendix, available at NEJM.org) การดู outcomes เรื่อง plaque regression ใช้ intravascular ultrasonogram (IVUS) ซึ่งเป็น 1 ใน 2 standard investigation เพื่อวัด atherosclerotic plaques ใน coronary arteries ที่ baseline และ ที่ 104 สัปดาห์ (24 เดือน) หลัง treatment (ปัจจุบัน เป็นที่รับรองของการใช้ IVUS และ cardiac MRI) โดย primary efficacy end-point เป็น percent atheroma volume (PAV) และ secondary efficacy end-point เป็น normalized total atheroma volume (TAV)

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ 1,578 ราย

ถูก randomized ในอัตราส่วน 1: 1 เพื่อรับยาในช่วง run-in ทั้งสองกลุ่ม โดยได้รับขนาดยาเพียงครั้งเดียว ของ maximum doses ได้แก่ atorvastatin 40 มก./วัน และ rosuvastatin 20 มก./วัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เพื่อให้แน่ใจเรื่อง side effects และ compliance ของผู้ป่วย หลังจากนั้นผู้ป่วยจะถูก randomized ในอัตราส่วน 1: 1 อีกครั้ง เพื่อรับยาในขนาดสูงสุด ได้แก่ atorvastatin 80 มก./วัน และ rosuvastatin 40 มก./วัน นาน 24 เดือน การ randomization จะใช้วิธี interactive voice response system (IVRS) หรือระบบตอบรับอัตโนมัติ โดยการคัดเลือกผู้ป่วยจากการกำหนด enrollment code ที่ได้รับตั้งแต่เริ่มเข้า การศึกษาในแต่ละโรงพยาบาล และไม่มีการใช้ enrollment code ซ้ำ แม้ว่าผู้ป่วยได้ออกจากการศึกษา ไปแล้ว และเพื่อเป็นการ blind ทั้ง investigators และผู้ป่วย ยาที่ใช้ในการศึกษานี้จะถูกเตรียมโดยทาง บริษัท AstraZeneca โดยการใส่ capsules (over-encapsulated capsules) และใช้ formulation number แทน

เมื่อครบ 24 เดือน เหลือผู้ป่วยในการศึกษา ทั้งหมด 1,039 ราย ที่ได้รับการทำ IVUS โดยแบ่ง เป็น 519 ราย ใน atorvastatin group และ 520 ราย ใน Rosuvastatin group โดย baseline characteristics ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างการศึกษาจะมีการตรวจเลือดเพื่อหาระดับของ triglyceride, HDL และ LDL cholesterol ที่ 6, 12, 18, และ 24 เดือน และมีการ ตรวจหาระดับ C-reactive protein ที่ 12 และ 24 เดือนร่วมด้วย

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดเป็นแบบ intention-to-treat การศึกษานี้ออกแบบโดย Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Re-

search และมีบริษัท AstraZeneca ซึ่งเป็นผู้ผลิต rosuvastatin เป็น sponsor รวมทั้งทาง AstraZeneca มีนักสถิติและ clinical team ช่วยในการ planning และ conduct study ให้เป็นไปตาม study protocol ดังนั้นหากมีผู้ป่วยที่สงสัยด้าน inclusion/exclusion criteria ผู้ป่วยมาผิวดำ ผู้ป่วยรับประทานยาผิดวิธี หรือจะขอยกจากการวิจัยต้องรายงานทาง AstraZeneca เสมอทำให้อาจมีปัญหาเรื่อง selection bias หรือ procedural bias ได้ ดังนั้นระเบียบวิธีวิจัยแบบ double-blind ที่ใช้ในการศึกษานี้ น่าจะเหมาะสมที่สุดเพื่อลด systematic error ที่อาจเกิดขึ้นได้ สถิติที่ใช้เป็น ANCOVA และ simple descriptive statistics

จากผลการศึกษาพบว่า การให้ยาในขนาด maximum doses ของยาทั้ง 2 ชนิดนี้ แสดงให้เห็นผลในผู้ป่วยประมาณสองในสามมี atherosclerosis regression ที่ระยะเวลา 2 ปี โดยสอดคล้องกับผลเลือดที่สามารถลดระดับ LDL และเพิ่มระดับ HDL cholesterol ได้ ซึ่งประสิทธิภาพของ rosuvastatin ดีกว่า atorvastatin เล็กน้อย ทั้งในแง่การลดไขมัน และ plaque regression อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผล adverse events พบว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความผิดปกติของทั้งสองกลุ่มพบน้อยมาก โดยพบการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ตับ >3 เท่า ในกลุ่ม atorvastatin มากกว่า และพบ proteinuria ในกลุ่ม rosuvastatin มากกว่า

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดในเรื่อง ethic ที่ไม่สามารถทำการศึกษาเปรียบเทียบกับ pla-

cebo ได้ เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่า statins ช่วยลดอัตรา progression ของ atherosclerosis จึงต้องทำการศึกษากับ active control เป็น head-to-head comparison ส่งผลให้อาจแปลความหมายของการมี plaque regression ที่เกินจริงได้ นอกจากนี้การวัดผลเป็นเพียง surrogate end-points ซึ่งมีข้อดี คือ สามารถเห็นผลได้ในระยะเวลานั้น แต่อาจไม่ได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ทางคลินิกที่ชัดเจนซึ่งต้องใช้เวลาในการศึกษาที่นานกว่านี้มาก ดังนั้นการพบความแตกต่างของการลดระดับไขมัน และ plaque regression ระหว่าง 2 กลุ่ม แม้จะมีนัยสำคัญทางสถิติแต่อาจไม่มีความสำคัญทางคลินิก และสุดท้ายในด้านการนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยคนไทย ก่อนข้างจำกัดเนื่องจากในการศึกษานี้ทำใน multicenter ก็จริง แต่ไม่มีโรงพยาบาลที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอเชียเลย (คนผิวขาวร้อยละ 96.3 ในกลุ่ม atorvastatin และร้อยละ 95.4 ในกลุ่ม rosuvastatin) การให้ statins ในขนาดสูงจึงอาจส่งผลเสียโดยมี adverse events เพิ่มขึ้นได้ เนื่องจากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยเอเชียเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิด rhabdomyolysis มากกว่าผู้ป่วยผิวขาวถึง 2 เท่า เมื่อได้รับยาในขนาดที่เท่ากัน และในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาใดที่ยืนยันถึงผลของการมี plaque regression ต่อการลด cardiovascular outcomes ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อศึกษาถึงประโยชน์ในด้าน clinical outcomes และการศึกษาในคนเอเชีย เพื่อสามารถแน่ใจในเรื่อง risks และ benefits และนำมาประยุกต์ใช้ในคนไทยได้ดีขึ้น

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ prospective randomized multicentred double-blinded เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา rosuvastatin 40 มก. กับ atorvastatin 80 มก. ต่อวันเป็นเวลา 104 สัปดาห์ในเรื่อง progression ของ coronary atherosclerosis โดยวัดเป็นการลดลงของ percent atheroma volume ครั้งแรกที่เริ่มศึกษาและเมื่อสิ้นสุดการศึกษาจากการวัดด้วย intravascular ultrasonogram ซึ่งมีสูตรคำนวณในผู้ป่วยอายุ 18-75 ปีที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบร้อยละ 20 จากการตรวจด้วย coronary angiography อย่างน้อย 1 หลอดเลือดและอีก 1 หลอดเลือดตีบอย่างน้อยร้อยละ 50 เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการศึกษานี้ สำหรับหลักเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษาอื่นๆ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins ใน 4 สัปดาห์ที่ผ่านมาและมีระดับ low density lipoprotein (LDL) มากกว่า 100 มก./ดล. แต่ถ้าได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statins จะต้องมียกระดับ LDL มากกว่า 80 มก./ดล. เมื่อได้ผู้ป่วยตามหลักเกณฑ์แล้วจะสุ่มผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มเพื่อรับยารosuvastatin 20 มก. ต่อวัน และ atorvastatin 40 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เพื่อหาผลข้างเคียงของยาและ drug compliance และถ้าผู้ป่วยมีระดับ LDL น้อยกว่า 116 มก./ดล. และระดับ triglyceride น้อยกว่า 500 มก./ดล. ก็จะทำการสุ่มอีกครั้งหนึ่งเพื่อให้ขนาดสูงสุดโดย rosuvastatin ให้ 40 มก. และ atorvastatin 80 มก. ต่อวัน สำหรับการวิเคราะห์ทางสถิติ ถ้าข้อมูลต่อเนื่องและมีการกระจายของข้อมูลปกติจะสรุปข้อมูลเป็น mean และ standard deviation (SD) แต่ถ้าการกระจายของข้อมูลไม่ปกติจะสรุปข้อมูลเป็น median และ interquartile range สำหรับ primary end point ซึ่งวัดด้วย in-

travascular ultrasonography จะสรุปข้อมูลเป็น median และ distribution free 95% confidence interval เนื่องจากการกระจายของข้อมูลไม่ปกติสำหรับระดับ lipoprotein ในเลือดระหว่างการศึกษาก็จะสรุปข้อมูลเป็น least square mean และ standard error โดยการหาค่าเฉลี่ยในแต่ละโรงพยาบาลก่อนแล้วค่อยมาหาค่าเฉลี่ยรวมในแต่ละ arm ของการศึกษาเนื่องจากความคลาดเคลื่อนในการวัดในแต่ละ center แตกต่างกัน การศึกษานี้มีการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยมีการกำหนดค่าความผิดพลาด type I ที่ร้อยละ 5 และ type II ที่ร้อยละ 10 และผลลัพธ์ที่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มสำหรับ primary outcome ที่ร้อยละ 0.65 และ standard error ของค่าความแตกต่างที่ร้อยละ 3 รวมทั้งมีการกำหนด withdrawal rate ไว้ที่ร้อยละ 3

วิจารณ์ในเรื่องระเบียบวิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ randomization ที่วัดผลลัพธ์เป็น surrogate หมายถึง การวัดผลลัพธ์เป็นค่าทางห้องปฏิบัติการหรือการวัดทางสรีรวิทยา เช่น ความดันโลหิต bone density และระดับของ atherosclerosis เป็นต้น ซึ่งโดยปกติการวัดผลลัพธ์เป็น surrogate จะใช้กลุ่มตัวอย่างน้อยกว่าและระยะเวลาศึกษาน้นกว่าการศึกษาที่วัดผลลัพธ์เป็นลักษณะทางคลินิก แต่ผลลัพธ์อาจจะไม่สอดคล้องกับลักษณะทางคลินิก ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่แพทย์ให้ความสนใจมากกว่าเพราะตรงกับแนวทางปฏิบัติ แต่การศึกษาประสิทธิภาพของยากกลุ่ม statins มีการศึกษาที่วัดผลลัพธ์เป็นลักษณะทางคลินิกมากมายแล้ว ผู้วิจัยจึงอยากทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาให้ครบทุกแง่มุมไม่ว่าจะเป็นผลลัพธ์ของลักษณะทางคลินิกหรือ surrogate การศึกษานี้มีการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างเพื่อ

ให้มีจำนวนผู้ป่วยมากพอที่จะสรุปผลการศึกษาก็ได้ถูกต้อง การวัดผลลัพธ์ของการศึกษาโดยการวัดด้วย intravascular ultrasonogram โดยมีการทดสอบ reproducibility และมีการ blind ผู้ประเมินโดยไม่ทราบว่าเป็นผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มใด ซึ่งเป็นข้อดีสำหรับการศึกษานี้ แต่ก็มีข้อด้อยที่ว่าผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 25 ที่เข้าร่วมโครงการแต่ไม่ได้ถูกประเมินผลด้วย intravascular ultrasonogram ครั้งสุดท้าย และก็ยังไม่ทราบว่าผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับการตรวจด้วย intravascular ultrasonogram ครั้งสุดท้ายมีความแตกต่างกันหรือไม่ เพราะถ้าแตกต่างกันก็สรุปผลไม่ได้ว่าผู้ป่วยในคลินิกของเราถ้าได้รับการรักษาแล้วจะได้ผลลัพธ์เหมือนกับการศึกษานี้ นอกจากนี้การประเมินผลลัพธ์ของการศึกษาด้วยการวัด intravascular ultrasonogram หลอดเลือดเพียงหลอดเลือดเดียวจะถูกต้องหรือไม่ เพราะไม่ทราบว่าการเกิด atherosclerosis ของหลอดเลือดหัวใจใน

ผู้ป่วยรายเดียวกันจะตีบใกล้เคียงกันหรือไม่ บ่อยครั้งในเวชปฏิบัติพบว่าหลอดเลือดหัวใจมีร้อยละของการตีบตันแตกต่างกัน จึงน่าจะวัดหลอดเลือดหัวใจทุกหลอดเลือดเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงและอาจจะหาค่าเฉลี่ย อีกประการหนึ่งการวัดเป็นร้อยละ atheroma volume ไม่แน่ใจว่าจะเหมาะสมหรือไม่ เพราะในทางปฏิบัติจะดูร้อยละการตีบของหลอดเลือด และมีความเป็นไปได้หรือไม่ว่า หลอดเลือดที่มีค่าร้อยละ atheroma volume น้อยอาจตีบมากกว่าหลอดเลือดที่มีค่าร้อยละ atheroma volume มาก การศึกษานี้จึงน่าจะแสดงค่าร้อยละการตีบของหลอดเลือดด้วย และมีข้อสงสัยประการหนึ่งที่จะต้องสอบถามไปยังผู้ให้ข้อมูลว่า ทำไมต้องนำผู้ป่วยที่มีค่าระดับ LDL น้อยกว่า 116 มก./ดล. และค่าระดับ triglyceride น้อยกว่า 500 มก./ดล. ภายหลังจากที่ได้รับยาที่ต้องการศึกษาในปริมาณครึ่งหนึ่งเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์

Clinicopathological correlation

*สิทธิพงษ์ ดำรงศักดิ์วัฒน์
**วศิน พุทธิศรี
***ศศิธร เพชรจรัสไพศาล

ผู้ป่วยชายคู่ อายุ 53 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดอุดรธานี อาชีพเดิมรับจ้างทำสวน ปัจจุบันขี่รถสามล้อรับจ้าง ประวัติได้จากผู้ป่วย ญาติ และเอกสารการรักษาเดิม

อาการสำคัญ: มีผื่นแดงบริเวณใบหน้ามา 2 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน:

2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีผื่นแดง บริเวณใบหน้า แก้มสองข้าง สันจมูก ใบหูสองข้าง ไม่มีอาการเจ็บหรือคันที่ผื่น ผื่นค่อยๆเป็นมากขึ้น โดยผื่นเก่าที่ขึ้นมาก่อนจะมีสีแดงคล้ำลง ยังไปทำงานตามปกติได้

6 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผื่นเริ่มมาขึ้นบริเวณไหล่ หลัง และแขนสองข้าง จากนั้นมีตุ่มแดงและผื่นแดงขึ้นบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า มีปวดข้อไหล่ ข้อมือ ข้อนิ้วมือทั้งหมด ข้อเข่า ข้อเท้า และข้อนิ้วเท้าทั้งหมดทั้ง 2 ข้างพร้อมกัน แต่ไม่มีอาการข้อบวมแดงร้อนร่วมด้วย มีข้อติดเวลาตื่นนอนตอนเช้า ไม่มีอาการปลายมือปลายเท้าสีม่วงหรือซีดเวลาเจออากาศเย็น ไปตรวจที่โรงพยาบาลชุมชน ได้ยารับประทานและยาทา อาการไม่ดีขึ้นจึงส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัดแห่งหนึ่ง

5 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ไปตรวจที่โรงพยาบาลจังหวัดแห่งเดิม แพทย์บอกว่าสงสัยเป็นโรคพุ่มพวง เจาะเลือดแล้วให้ chloroquine 250 มก./

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
*** ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



วัน ผื่นที่ใบหน้าและใบหูดีขึ้นเล็กน้อย ผื่นที่ฝ่ามือฝ่าเท้าเท่าเดิม อาการปวดข้อเริ่มเบาบางแต่ไม่หายสนิท ลูกสังเกตว่าเวลานั่งรับประทานข้าวที่พื้นจะลุกขึ้นยืนเองไม่ค่อยไหว ต้องใช้แขนทั้งสองข้างยันพื้นเพื่อลุกขึ้น

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีไข้สูงไม่หนาวสั่นบางวัน เป็นอยู่ 3 วัน จึงพาไปโรงพยาบาลชุมชน

10 วันก่อนมาโรงพยาบาล นอนรักษาตัวที่โรงพยาบาลชุมชน มีไข้สูงไม่หนาวสั่นทุกวัน ยังคงมีปวดข้อนิ้ว ข้อไหล่ และข้อศอกทั้ง 2 ข้าง ผื่นบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้าเท่าเดิม แต่ผื่นที่ใบหน้าน้ำลดลง ได้ให้ ceftriaxone 2 ก./วัน doxycycline 200 มก./วัน ร่วมกับกิน chloroquine 250 มก./วัน (ผลเพาะเชื้อในเลือด 2 ขวด ไม่พบเชื้อ) ยังคงมีไข้ตลอด

7 วันก่อนมาโรงพยาบาล ไปตรวจตามนัดที่โรงพยาบาลจังหวัดแห่งเดิม แพทย์บอกว่าเป็นโรคพุ่มพวง มีผลตรวจเลือดดังนี้

CBC: Hb 13 g/dL, white blood cell (WBC) 3,730/mm³ (N 57%, L 33%), platelet 148,000/mm³

Urinalysis: specific gravity 1.005, pH 7, protein -ve, WBC 0-1 cell, RBC 0-1 cell

BUN/creatinine: 11/1.01 mg/dL

Anti-nuclear antibody (ANA): positive > 1: 320 (nucleolar pattern), anti-dsDNA: negative

จึงได้ให้ prednisolone 60 มก./วัน chloroquine 250 มก./วัน อาการไข้ลดลง อาการปวดข้อดีขึ้นแต่ไม่หายสนิท ผื่นบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้าไม่ดีขึ้น ยังอ่อนเพลียมาก กินได้น้อย

3 วันก่อนมาโรงพยาบาล หลังจากตื่นนอนขึ้นมามีอาการสะอึก ยังกลืนข้าวกลืนน้ำได้ปกติ ไม่สำลัก รู้สึกแขนขาอ่อนแรงกว่าข้างขวาแต่ไม่มาก มุมปากซ้ายเบี้ยว เดินเองพอได้ ไม่มีเซ จึงขอมารักษา

ต่อที่กรุงเทพมหานคร

ในระหว่างไม่สบาย 2 เดือน น้ำหนักลดลง 6 กิโลกรัม จาก 56 เป็น 50 กิโลกรัม

Past/social history:

สูบบุหรี่ 10 มวน/วัน นาน 40 ปี

ดื่มสุราเป็นบางครั้ง

Physical examination:

General appearance: an elderly Thai male patient with chronically ill appearance

Vital sign: BT 36.2 °C, HR 84/min with positive Water-Hammer pulses but negative Quincke's sign, RR 20/min

BP right arm 110/70 mmHg, left arm 115/80 mmHg

BP right leg 140/100 mmHg, left leg 150/100 mmHg

Skin: multiple discrete blanchable erythematous-to-violaceous macules. Palpable purpurae on both palms and soles. Post-inflammatory hyperpigmentation macules at ear helix, nose, cheek, and upper back (รูปที่ 1)

HEENT: not pale, no icteric sclerae, no conjunctival hemorrhage, no Roth's spot

CVS: apical beat at fifth intercostal space, 1 cm lateral to mid clavicular line, no heave, no thrill normal S1S2, diastolic blowing murmur grade III/VI at right upper parasternal border

Chest: no adventitious sound

Abdomen: soft, not tender, liver and spleen can't be palpated (liver span 10 cm)

Ext: no joint inflammation

LN: bilateral inguinal lymphadenopathy, 0.5-0.8 cm in size



รูปที่ 1. แสดงลักษณะผิวหนังชนิดต่างๆ บริเวณใบหน้าและเท้า

Neurological examination: mild left facial palsy and mild spastic hemiparesis of left forearm with positive Babinski's sign of left side

Laboratory investigations:

CBC: Hb 12.1 g/dL, Hct 36%, WBC 5,120/mm³ (N 88%, L 7%), platelet 144,000/mm³, MCV 95 fL, RDW 14.8%, PTT 26.5/27 second, PT 13.5/12.2 seconds, INR 1.1

Urinalysis: specific gravity 1.016, pH 6.5, blood negative, protein 1+, WBC 1-2/high-power field (HPF), RBC 0-1/HPF

24-hour urine: creatinine 63 mg, protein 0.25 g, volume 750 mL

BUN/creatinine: 13/0.6 mg/dL

Na: 138 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 105 mEq/L, HCO 26 mEq/L

Total protein 7.0 g/dL, albumin 3.2

g/dL, total bilirubin 0.86 mg/dL, direct bilirubin 0.41 mg/dL, SGOT 96 U/L, SGPT 37 U/L, ALP 57 U/L, LDH 1071 U/L, corrected calcium 8.1 mg/dL, phosphate 3.1 mg/dL, uric acid 3.2 mg/dL (3.5-7.0), CPK 342 U/L (30-190), LDH 1,393 U/L (230-460)

FT3: 1.94 pg/ml (1.6-4.0), FT4 1.72 ng/dl (0.8-1.8), TSH 0.322 mU/ml (0.3-4.1)

Immunology/serology

Anti-HIV: negative

Anti-HCV: positive (sample 12.42, cutoff < 1.0)

HBsAg: negative, anti-HBs: negative,

Anti-HBc: negative

ANA: <80, anti-dsDNA: <10

CH50: 14.3 U/mL (19-40), C3 65.5

mg/dL (76-171), C4 15.6 mg/dL (10-40)

Direct antiglobulin test: positive 3+ (anti-IgG positive 2+, Anti-C3d positive 2+), indirect antiglobulin: negative

Serum electrophoresis: polyclonal gammopathy

Rheumatoid factor 105 IU/mL (<15), anti-CCP 0.8 U/mL (<5)

P-ANCA: negative, C-ANCA: positive, anti-MPO: negative RU/mL, anti-PR3: negative RU/mL

Serum free light chain-kappa: 66.1 mg/L (3.30-19.40), serum free light chain-lambda: 116 mg/mL (5.71-26.30)

Pathology:

Section 1 (tip of finger): hyperkeratosis and acanthosis of epidermis. No evidence of thrombosis and fibrinoid deposition in blood vessels.

Section 2 (forearm): The epidermis shows basal hyperpigmentation and effacement of rete ridges of epidermis. There are solar elastosis in the dermis. No evidence of thrombosis and fibrinoid deposition in blood vessels.

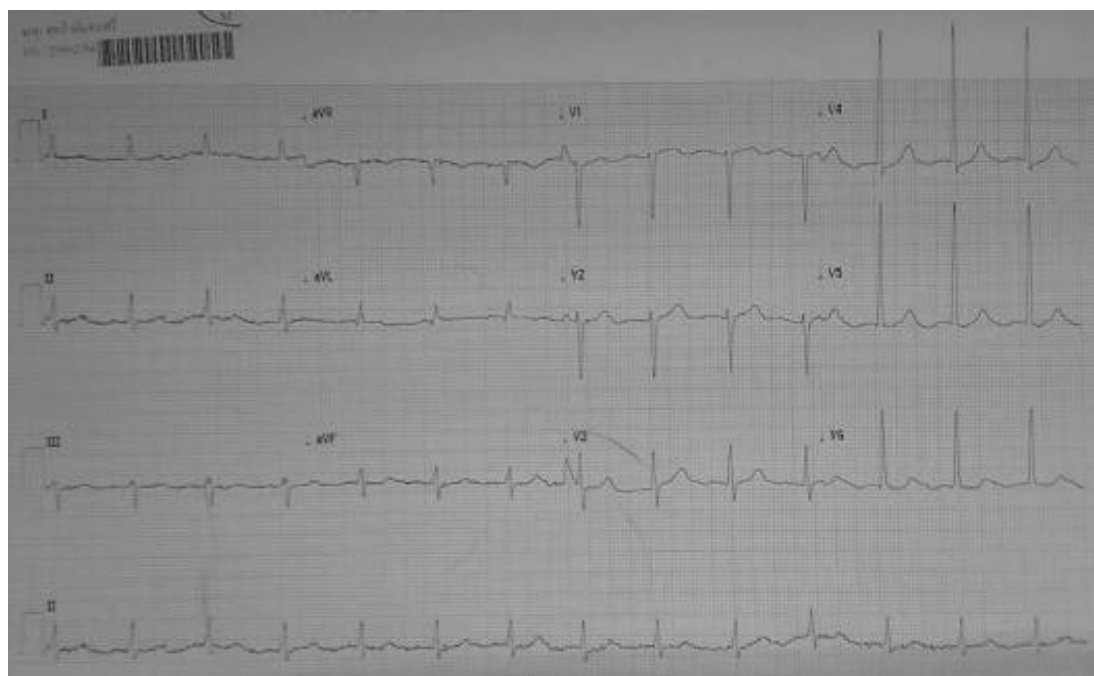
Transthoracic echocardiogram:

Dilated LV with mild LV systolic dysfunction. Moderated AR (suspected of bicuspid AV). No vegetation identified. Dilated ascending aorta. The coarctation of aorta cannot be identified.

MRI brain:

Symmetrical high signal abnormality on T2W1 and FLAIR at bilateral caudates, putamina and some right frontal lobe cortex with some foci of restricted diffusion and no contrast enhancement, probably from systemic or metabolic dis-

EKG:



Chest x-ray imagings:



รูปที่ 2. แสดง chest X-ray ขณะแรกรับไว้ในโรงพยาบาล

ease. Vascular cause is less likely.

1. What are the diagnostic investigations leading to final diagnosis?
2. What is the most likely diagnosis?

การอภิปราย

อ.นพ.วสิน พุทธาภิ

ผู้ป่วยชายมาจากภาคอีสานมีไข้เรื้อรัง 2 สัปดาห์ multiple rashes, polyarthralgia และ signs of

aortic regurgitation เป็นคนไข้อายุ 53 ปี เพศชาย มีไข้ 2 เดือน ผื่นขึ้นทั้ง central และ peripheral ลักษณะผื่นมีหลายชนิด ทั้ง macules และ papules สีแดงและสีม่วง 6 สัปดาห์ เริ่มมี polyarthralgia 2 สัปดาห์ เริ่มมีไข้และ 3 วันต่อมาเริ่มรู้สึกว่ามีแขนขา ซ้ำอ่อนแรงและมีประวัติลูกไม่ไหวด้วย แต่ประวัติไม่ชัดเจนจึงไม่ขอพูดถึง

จาก presentation นี้เป็นผู้ป่วยชายอายุ 53

ปี clinical course แบบ subacute ถึง chronic และ involve อวัยวะหลายระบบ ได้แก่ ระบบผิวหนัง ระบบกล้ามเนื้อ และระบบประสาท (ไข ปวดข้อและแขนขา ชักอ่อนแรง) และคนไข้มี constitution symptoms (ไข้และน้ำหนักลด) ซึ่งไม่เฉพาะเจาะจง แต่มีความสำคัญ ในการวินิจฉัยแยกโรค

เราถูกสอนว่าจากลักษณะคลินิกดังกล่าว แสดงดังกล่าวทำให้นักถึง systemic infections เนื่องจาก involve หลายอวัยวะ แต่ localized infection ก็อาจแสดงอาการแบบนี้ได้ เช่น endocarditis และดำเนินโรคแบบ subacute ถึง chronic course แต่จะไม่ขอพูดถึงชนิดของเชื้อก่อโรค เนื่องจากจะใช้นาน อันต่อไปที่นึกถึง คือ connective tissue diseases โรคเมรัง และโรคอื่นที่เป็น chronic inflammatory process เช่น vasculitis และ endocrine disorders ต่างๆ ก็อาจจะมีอาการและอาการแสดงของหลายๆ ระบบได้เช่นกัน เช่น endocrine-producing tumor และสุดท้ายคือว่าอาจจะเป็นโรคต่างๆ ที่กล่าวมาร่วมกัน 2 โรคหรือ 3 โรคขึ้นไป

ต่อมาดูอาการแรกกันก่อน คือ rash ซึ่งตรวจพบ palpable purpura เป็นการตรวจร่างกายอันหนึ่งที่เรให้ความสำคัญ และพบ discrete erythematous violaceous macules, hyperpigmented macules ทั้งที่บริเวณใบหน้า แขน ขาทั้งบนและล่าง รวมถึงส่วนที่สำคัญ คือ ฝ่ามือและฝ่าเท้า

แต่ยังมีข้อสงสัยอยู่บางส่วน ได้แก่ การตรวจพบ Water-Hammer pulse และ aortic regurgitation murmur แต่ pulse pressure ไม่กว้าง ซึ่งการตรวจพบนั้นอาจเป็น false positive sign จากการมีไข้และมีการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ซึ่งเป็น hypermetabolic state ซึ่งทำให้ตรวจพบชีพจรแรงได้ สำหรับการตรวจพบ murmur ของ aortic valve นั้นไม่ได้บอกความยาวสั้นของเสียง murmur ทำให้ไม่สามารถบอกระดับความรุนแรงได้ และมีการ

ตรวจพบการอ่อนแรงแขนขาส่วนล่าง หน้าเบี้ยวส่วนล่าง ตรวจพบ Babinski sign ให้ผลบวก ซึ่งบ่งบอกถึง upper motor neuron lesion

เมื่อการตรวจร่างกายมาประกอบพบว่าผื่นขึ้นแบบทั่วทั้งตัว มีหลายแบบและหลายระยะ มีการตรวจพบลิ้นหัวใจรั่ว แต่ไม่ทราบถึงความรุนแรง ซึ่งอาจเป็นอวัยวะ ที่โดนกระทบจากภาวะอื่น และ การตรวจพบการอ่อนแรงที่เป็นรอยโรคบริเวณ cortex

จากประวัติและการตรวจร่างกายทำให้ไม่สามารถแยกโรคต่างๆ ที่กล่าวมาขึ้นต้นได้ ทำให้สงสัยว่าเป็นโรคที่มีผลต่อหลายอวัยวะมากขึ้น ทำให้ต้องใช้การส่งตรวจต่างๆ เพิ่มเติมเพื่อนช่วยแยกโรค

ต่อมาเมื่อพิจารณาผลการตรวจห้องปฏิบัติการพบว่า มีสีดแบบ normochromic normocytic ที่มีระดับเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดอยู่ในระดับปกติ การตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (ไม่ถึงระดับ nephrotic) แต่ไม่พบ sediments และมีค่าเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้น มีการเพิ่มของระดับ LDH

ซึ่งผลการตรวจห้องปฏิบัติการทำให้สนับสนุนว่า multi-organ involvement ที่เพิ่มเติมมาได้แก่ ระบบเลือดที่พบว่าสีดเล็กน้อย เอนไซม์ตับขึ้นและโปรตีนรั่วจากไต ซึ่งยังมีข้อสงสัยอยู่เนื่องจากเกินค่าปกติไม่สูงนัก และมีข้อสนับสนุนว่ายังมีภาวะการอักเสบดำเนินอยู่

มีการเจาะ C-ANCA แต่ anti-PR3, P-ANCA และ anti MPO ให้ผลลบ rheumatoid factor ให้ผลบวก มี polyclonal gammopathy มีระดับ complement ต่ำ direct Coombs' test และ serum light chain ให้ผลบวก โดย ANA และ anti-dsDNA และ autoantibodies อื่นๆ ให้ผลลบ

ที่น่าสนใจ คือ ผู้ป่วยมีผลบวกของ anti-HCV ซึ่งบ่งบอกการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี โดยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และไวรัสเอดส์ ร่วมด้วย

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทำให้เราสามารถวินิจฉัยแยกโรคได้เพิ่มขึ้น แต่เนื่องจากว่ามีการตรวจทางรังสีเพิ่มเติมจึงขอเรียนเชิญอาจารย์ศศิธรมาอธิบายผลการตรวจรังสีเพิ่มเติมครับ

อ.พญ.ศศิธร เพชรจรัสไพศาล

เริ่มจากภาพฉายรังสีปอด พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ cardiothoracic ratio และมี bulging ของขอบหัวใจด้านซ้าย และมีกระดูกซี่โครงคู่ที่สี่ด้านซ้ายโค้งผิดปกติ แต่เงาหลอดเลือดคอดปกติ และไม่มีภาวะผิดปกติของเนื้อปอด

คนไข้ได้ไปทำ MRI สมอ โดย increased signal intensity at basal ganglia และ body of cordate nucleus และ putamen ทั้ง 2 ข้าง โดยลักษณะค่อนข้าง homogenous increased intensity และมีรอยโรคที่เนื้อสมองส่วนผิวสมองหลายตำแหน่ง ได้แก่ left temporal, right temporooccipital และ right frontal lobes ซึ่งเป็น primary motor cortex โดยมีส่วนคาบเกี่ยวกับ sensory motor cortex บาง areas ด้วย และหลังจากฉีดสารทึบรังสีพบว่ามีการ enhancement เพิ่มขึ้นด้วย โดยในรูปและ coronal พบว่ามีการ enhancing putamen ทั้งหมดทั้ง 2 ข้าง

สำหรับ MRA ก็จะเห็นว่าหลอดเลือดสมองทั้ง carotid artery, interior cerebral artery, middle cerebral artery และ posterior cerebral artery ให้ลักษณะที่ปกติทั้งหมด สรุปได้ว่าผู้ป่วยมีเรื่องของ diffuse cortical lesions ซึ่งค่อนข้างกระจายกระจัดกระจายแบบ random และ involve subcortical lesions และ basal ganglion

ในแง่ของการวินิจฉัยโรคสมองก่อนว่าจากการพบรอยโรคใน MRI ที่บริเวณ cortex และ subcortex lesions เป็นเรื่องเดียวกันหรือไม่ แต่ส่วนตัวคิดว่าเป็นคนละเรื่องกันมากกว่า โดยที่รอยโรคที่ cortex มีลักษณะกระจายกระจัดกระจายไม่มีรูปแบบที่แน่นอน แต่

บริเวณ basal ganglia กระจายแบบสมมาตรในทั้ง 2 ข้าง โดยสรุปรอยโรคบริเวณ cortex หลายๆ ตำแหน่งที่ไม่สมมาตรกัน น่าจะนึกถึง small-vessel หรือโรคของ leptomeningitis แล้วเกิด vasculitis ตามมาจนเกิน multiple cortical infarctions

สำหรับรอยโรคที่ bilateral basal ganglia ซึ่งมีลักษณะสมมาตรกันทั้ง 2 ข้าง ซ้ายและขวา มีการวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ กลุ่มอาการที่เกิดจาก toxic, metabolic หรือ systemic process เช่น hypoglycemia, osmotic demyelination, uremia, hypoxia หรือ diffuse ischemia โดยต้องพิจารณาจากลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ถ้ามีประวัติ abnormal movement, dementia ทำให้นึกถึงกลุ่ม Wilson's disease, CJD หรือ mitochondrial diseases มากขึ้น หรือเกิดจาก paraneoplastic syndrome ก็ยังได้

อ.นพ.วศิน พุทธาภิ

ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ก็นึกถึงกลุ่ม systemic vasculitis มากที่สุดโดยอาจเป็น secondary vasculitis ก็ได้

สรุปว่าคงอธิบายเรื่องอาการที่อ่อนแรงของแขน ขา และ ใบหน้าด้านซ้ายได้บ้าง สรุปว่าตอนนี้ถ้ารวมเรื่องทุกอย่างด้วยกันคงเป็นเรื่องใน slide นี้ คือ subacute-to-chronic fever, multi-system involvement และ rheumatoid positive, Coombs' test positive, low complement, polyclonal gammopathy, hepatitis C infection ทำให้คิดถึงกลุ่มโรค ANCA-associated vasculitis หรือ SLE หรือ systemic infection แต่ขอเปลี่ยนลำดับการวินิจฉัยดังนี้ autoimmune กลุ่ม systemic vasculitis ตามด้วย connective tissue disease, systemic infection และ malignancy ตามลำดับ และที่สำคัญคือว่า เรื่อง systemic vasculitis อาจเป็นผลตามหลังหรือพบร่วมกันกับสาเหตุอื่นๆ ที่กล่าวมา

ทำไมจึงคิดถึง systemic vasculitis จึงยาก กล่าวถึงกลุ่มโรคนี้ก่อนว่า vasculitis syndrome หรือ systemic vasculitis หมายถึง clinical and pathological processes that are systemic vasculitis ที่ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดจนทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ไม่ได้ ซึ่งการดำเนินของโรคไม่จำเพาะเจาะจงและสามารถเกิดได้ในหลายอวัยวะ โดยอาจจะแบ่งเป็นกลุ่มๆตามขนาดหลอดเลือดหรือชนิดของหลอดเลือดได้ โดยหลอดเลือดที่อักเสบนั้น อาจเกิดจากตัวโรคของหลอดเลือดที่เกิดการอักเสบขึ้นเองหรือเป็นผลตามหลังจากโรคอื่นๆ ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดตามมาได้

โดยที่เมื่อไรที่มีอาการหลายระบบที่ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยโรคเดียว ก็ควรคิดถึงกลุ่มโรค vasculitis ไว้ด้วย แต่ก็ไม่ได้ให้คิดเป็นอันดับแรก โดยควรหาโรคอื่นก่อนด้วย โดยในคนไข้รายนี้มีรอยโรคที่หนักถึงกลุ่ม vasculitis จาก palpable purpura, pulmonary infiltrates and microscopic hematuria ซึ่งอาจมี pulmonary or renal vasculitis อยู่ภายในอวัยวะนั้น โดยอวัยวะทั้งสองนี้อาจมี clinical syndrome ร่วมกันได้ และการที่มีรอยโรคของระบบ

ประสาท เช่น mononeuritis multiplex หรือ unexplained ischemic stroke เป็นต้น

ยังงี้ก็ต้อง exclude สาเหตุที่เลียนแบบ systemic vasculitis ก่อน เช่น systemic infection, autoimmune diseases และ malignancy ก่อน

ในเรื่องของ vasculitis syndrome (ตารางที่ 1) นั้นอาจแบ่งเป็น primary เช่น Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, polyarteritis nodosa (PAN), cryoglobulinemia ฯลฯ โดยแต่ละโรคจะมี classic symptoms ต่างๆ กัน และ secondary vasculitis syndrome เช่น drug-induced vasculitis, serum sickness และ vasculitis-associated malignancy หรือ infection โดยจากผู้ป่วยของเราไม่มีอาการของ upper respiratory system ไม่มี signs of large vessel involvement จากการตรวจร่างกาย จึงเหลือ essential mixed cryoglobulinemia สำหรับในกลุ่ม primary vasculitis syndrome สำหรับ secondary vasculitis syndrome อาจตัดประวัติ drug หรือ blood component ออกได้ จึงเหลือแค่ vasculitis associated with other disease

ตารางที่ 1. แสดงการจำแนกกลุ่ม primary และ secondary vasculitis syndrome และโรคในแต่ละกลุ่ม

Primary vasculitis syndromes	Secondary vasculitis syndromes
Wegener's granulomatosis Churg-Strauss syndrome Polyarteritis nodosa Microscopic polyangitis Giant cell arteritis Takayasu's arteritis Henoch-Schönlein purpura Idiopathic cutaneous vasculitis Essential mixed cryoglobulinemia Behcet's syndrome Isolated vasculitis of the central nervous system Cogan's syndrome Kawasaki disease	Drug-induced vasculitis Serum sickness Vasculitis associated with other primary diseases infection Malignancy Rheumatic disease

แต่ถ้าแบ่งตามขนาดหลอดเลือด ในคนไข้รายนี้คิดถึงกลุ่ม small-vessel vasculitis มากที่สุด โดยแบ่งเป็น ANCA-associated หรือ non-ANCA-associated vasculitis

และถ้าจะแบ่งตาม mechanism ได้เป็น 3 แบบ ได้แก่ 1. Immune complex formation and deposits เช่น Henoch-Schönlein purpura, hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia, Hepatitis B associated PAN 2. Production of ANCA antibody เช่น Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis และ 3. Pathogenic T lymphocyte responses and granuloma formation เช่น giant cell arteritis, Takayasu's arteritis เป็นต้น

ANCA หมายถึง antibodies ที่จับกับโปรตีนในเกรนูลของนิวโตรฟิลและโมโนไซต์ พบมากในกลุ่ม systemic vasculitis syndrome แบ่งออกเป็น 2 ชนิดตามการติดสี fluorescent ในไซโตพลาสซึม ได้แก่ 1. Cytoplasmic-ANCA (C-ANCA) พบการติดสีแบบ diffuse granular cytoplasmic โดย proteinase-3 เป็นแอนติเจนหลัก พบเป็น anti-PR3 สัมพันธ์กับ Wegener's granulomatosis ในร้อยละ 90 ของผู้ป่วย 2. Perinuclear ANCA พบการติดสีแบบ localized perinuclear โดย myeloperoxidase เป็นแอนติเจนหลัก พบเป็น anti-MPO พบว่าสัมพันธ์กับ autoimmune diseases อื่นๆ โดยอาจส่ง screening ANCA ในรายที่สงสัย และถ้าให้ผลบวกจะต้องส่ง anti-PR3 ถ้า C-ANCA positive และ anti-MPO ถ้า P-ANCA positive ด้วยวิธี ELISA

โดยในคนไข้รายนี้ specific antibody ต่อ PR3 และ MPO negative ดังนั้นจึงคิดถึงกลุ่ม ANCA-negative small-vessel vasculitis ทำให้กลุ่มโรคที่คิดถึงแคบลงไปอีก เหลือเป็น paraneoplastic small-vessel vasculitis ที่ยังต้องคิดถึงอยู่ สำหรับ

immune complex small-vessel vasculitis หลังจากพิจารณาจาก specific antibodies ทำให้เหลือแค่ mixed cryoglobulinemia และ infection-associated vasculitis และ inflammatory bowel disease vasculitis

ดังนั้นในตอนนี้อ่าพิจารณาจากประวัติและผลเลือดต่างทำให้คิดถึง 1. Infection associated small-vessel vasculitis กลุ่ม hepatitis C-associated essential mixed cryoglobulinemia เนื่องจากคนไข้มี anti-HCV และ cryoglobulin positive 2. Primary essential mixed cryoglobulinemia 3. Paraneoplastic small-vessel vasculitis และ 4. Vasculitis-associated with autoimmune diseases เช่น rheumatoid arthritis เป็นต้น

Essential mixed cryoglobulinemia เป็น monoclonal หรือ polyclonal immunoglobulin ที่ถูกกระตุ้นให้ตกตะกอนเมื่ออุณหภูมิของเลือดต่ำลง มักสัมพันธ์กับอาการ systemic vasculitis เช่น palpable purpura, arthralgia, neuropathy, glomerulonephritis ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้พบเกือบหมดทุกอย่าง ยกเว้น urinalysis ที่พบเพียง mild proteinuria เท่านั้น และโรคนี้เป็นผลมาจากโรคอื่นๆ เช่น multiple myeloma (MM), lymphoproliferative disorder, connective tissue disease หรือถ้าไม่ทราบสาเหตุก็อาจเป็น essential mixed cryoglobulinemia

ในช่วงที่มีการค้นพบการติดเชื้อ hepatitis C แบบเรื้อรังนั้นพบว่ามีความสัมพันธ์กับ cryoglobulinemia โดยมีอาการแสดงคล้ายกัน คือ cutaneous vasculitis, peripheral neuropathy โดยที่จะมีการตรวจพบ cryoglobulin, rheumatoid factor positive, low complement (ร้อยละ 90), elevated ESR, anemia และ anti-HCV positive

Hepatitis C virus มี extrahepatic manifestations หนึ่ง ได้แก่ mixed cryoglobulinemia ซึ่งเป็นการอักเสบของหลอดเลือดขนาดกลางถึงขนาด

เล็ก เป็นผลจาก immune complex ที่ประกอบด้วย rheumatoid factor, HCV RNA และ IgG เกาะรวมกลุ่มกันเป็นก้อน ตามผนังหลอดเลือดและกระตุ้นให้เกิดการอักเสบตามมา โดยมีความชุกร้อยละ 10-70

ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้ควรมีการตรวจ HCV RNA เพิ่มเติม และหาหลักฐาน vasculitis จากการ biopsy lesion ที่ยัง active อยู่ และต้องทำการวินิจฉัยหา secondary causes ของ vasculitis ออกไปก่อน โดยการทำ bone marrow biopsy เพื่อ exclude hematologic malignancy พบ MM, leukemia ออกไปก่อน สำหรับพบ chronic infection กลุ่ม fungus หรือ *Mycobacterium* ที่ทำให้เกิดอาการแบบนี้ได้ แต่จากข้อมูลที่ผ่านมาไม่มีอะไรสนับสนุนจึงคิดถึงน้อยลง

สำหรับเรื่อง aortic regurgitation ในผู้ป่วยรายนี้ จากผล echocardiogram คิดถึงสาเหตุจาก congenital bicuspid aortic valve ซึ่ง LV ขนาดปกติ ejection fraction (EF) ปกติ ไม่พบ vegetation ดังนั้นแล้ว valvular disease ที่ตรวจพบครั้งนี้ไม่น่าเกี่ยวกับ systemic vasculitis

สรุปในผู้ป่วยรายนี้คิดถึง mixed cryoglobulinemia ทำให้เกิด small-vessel vasculitis มากที่สุด โดยมี involve organs ต่างๆ ได้แก่ ผิวหนัง ข้อ สมอ โดยน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับ HCV infection สำหรับอีกปัญหาคือ congenital bicuspid aortic valve with severe aortic regurgitation

อ.พญ.ฉวีผลิกา กองพลพรหม

จากประวัติและการตรวจร่างกาย ทำไม่ไม่คิดถึง subacute bacterial endocarditis-induced small vessel vasculitis

อ.นพ.วศิน พุทธรักษ์

จริงๆ ก็อยู่ใน differential diagnosis ของผู้ป่วยที่มา present แบบนี้ แต่จากประวัติที่ได้มามีบางอย่างที่ไม่สนับสนุน เช่น blood cultures ไม่ขึ้น เชื้อก่อโรค และตรวจร่างกายไม่มีอาการแสดงของ

subacute bacterial endocarditis อื่นๆ เช่น ไม่พบ Roth's spots และจาก echocardiogram ไม่พบ vegetation ทำให้คิดถึงน้อย

ศ.นพ.รังสรรค์ ถุกษ์นิมิต

ในแง่ของ HCV-associated cryoglobulinemia ไม่มีรายงานชัดเจนในเมืองไทย ในต่างประเทศพบว่าความสัมพันธ์กันน้อยกว่าร้อยละ 10 คิดว่าน่าจะเกิดจากในประเทศไทยอากาศร้อน จึงไม่ค่อยมีอาการและอาการแสดงของ cryoglobulinemia ให้เห็นโดยในผู้ป่วยรายนี้ลักษณะผื่นที่เกิดขึ้นน่าจะสัมพันธ์กับ immune complex vasculitis ซึ่งถ้ามี murmur ก็ควรต้องหา Bacterial endocarditis แต่รายนี้ไม่พบ เมื่อหาต่อไปจึงพบว่ามี HCV infection

ผศ.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์

ในแง่ของระบบโลหิตวิทยา จุดแรกก็คือ LDH ถ้าสูงน่าจะมีต้นกำเนิดจากเม็ดเลือดแดงหรือกล้ามเนื้อ โดยถ้าผู้ป่วยกลุ่ม vasculitis ถ้ามี LDH สูง platelet ต่ำและซีด ถ้านำ slide ของ blood smear มาดู อาจจะพบลักษณะ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) ซึ่งสนับสนุน systemic vasculitis แต่ในรายนี้ไม่มี blood smear สำหรับปัญหา hematologic malignancy-associated cryoglobulinemia ซึ่งจะขอให้ดูตรวจไขกระดูกเพื่อ exclude ที่สามารถสร้าง immunoglobulin ออกมามากๆ และ ทำให้เกิด immune complex vasculitis ตามมานั้น ต้องเกิดมาจาก hematologic lymphoid monoclonal proliferation ซึ่งตรวจพบได้จาก serum protein electrophoresis ซึ่งจะพบ M spike ของ monoclonal immunoglobulin ดังนั้นถ้าเป็น polyclonal gammopathy น่าเป็น infection หรือ systemic disease มากกว่า ดังนั้นรายนี้จึงนึกถึง hematologic malignancy น้อยเพราะตรวจพบ polyclonal gammopathy ซึ่งเป็น systemic process อาจจะกระตุ้นจาก HCV infection หรือไม่ ดัง

นั้นจึงคิดว่าไม่จำเป็นต้องทำการตรวจไขกระดูก

อ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย

จากอาการผู้ป่วยที่มาในตอนแรก มาด้วย skin lesion ที่หน้าและหูก่อน ตามมาด้วยไข้หลังจากที่มีผื่นขึ้นมานานแล้ว lesions ที่มีไม่เจ็บและไม่คันด้วย ทำให้คิดถึง vasculitis ก่อน infective endocarditis และสุดท้าย echo cardiogram แล้วไม่พบ vegetation จึงตัด endocarditis ได้

อ.นพ.วสิน พุทธาวี

รบกวนถามเรื่อง LDH ว่าจะนำมาใช้ประโยชน์ได้อย่างไร ถ้าขึ้นสูงมาก

ผศ.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์

LDH มาจากหลายส่วน เช่น red cells ตับ และกล้ามเนื้อ แต่ว่าจากลักษณะคลินิกทั้งหมด มี vasculitis และ hemolysis ดังนั้นอาจจะไม่เกี่ยวกับปัญหา hematologic ก็ได้

นพ.วรชาติ

จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ขอไว้ ได้แก่ HCV viral load <43 IU/mL และจาก cryoprecipitate ก็ตรวจ PCR ต่อ HCV ไม่พบ HCV

ผศ.นพ.เจตตะนง แก้วสงคราม

สำหรับผมขอพูดเพิ่มเติม คือ ลักษณะ lesions ที่พบ คิดถึงจาก vascular occlusion โดยจะมีสาเหตุจากการ vasculitis หรือไม่ก็ได้ แต่คนไข้มีอาการและอาการแสดงหลายอย่างเยอะมาก ทำให้คิดถึง systemic disease มากกว่า สำหรับด้าน immunology ที่พบว่ามี C3 และ CH50 ต่ำ ก็นึกถึง vascular lesion ที่เกิดจาก immune complex disease ก็คงไม่เกี่ยวกับ ANCA-associated vasculitis เนื่องจากไม่ได้เกิดจาก immune complex

Immune complex vasculitis ที่เกิดที่ small-to-medium vessels ก็คิดถึงตามที่ อ.วสิน โดยการวินิจฉัยแยกโรคมีเรื่อง cryoglobulinemia เข้ามาเกี่ยวข้อง ส่วนวิธีการตรวจและการแปลผลนั้นคงไม่

ลงรายละเอียด แต่ส่วนมากจะรอผลที่ 2 สัปดาห์ และคนไข้รายนี้ cryoglobulin positive จริงและหลังจากรักษาไปก็ยัง positive แต่น้อยลง แต่ปกติแล้วต้องหาว่า cryoglobulin positive จากอะไรโดยดูประกอบกับลักษณะคลินิก เช่น อาจ positive จาก Dengue หรือ hepatic A virus infection ก็ได้ ต้องพิจารณาลักษณะคลินิกประกอบด้วยทุกครั้ง และอาจติดตามการรักษาจากระดับ cryoglobulin

อาจต้องแยกว่าเป็น cryoglobulin type ไหน เช่น monoclonal หรือ polyclonal โดยแยกจาก immunofixation และ eletroporesis โดยในผู้ป่วยรายนี้พบว่ามี polyclonal gammopathy ที่สูงมาก ขึ้นทุกตัวโดยไม่มี peak ไหนเด่นเป็นพิเศษ ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้เป็น polyclonal IgG and IgM ซึ่งเป็น mixed cryoglobulinemia type III แต่ถ้าในแง่ clinician บอกได้แล้วว่าเป็น systemic vasculitis ที่มี cryoglobulinemia ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ อาการที่มาจากไม่สัมพันธ์กับโรคนี้ เนื่องจากส่วนมากจะมาด้วยเจออากาศเย็นและมีอาการที่บริเวณส่วนปลายเท้า ปลายมือ โดย type III cryoglobulinemia มักเกี่ยวข้องกับ autoimmune diseases มากกว่า โดยผู้ป่วยรายนี้มี rheumatoid factor ระดับสูงด้วย ซึ่งก็น่าจะอธิบายอาการที่เกิดขึ้นแม้ว่าไม่เจออากาศเย็น ที่ทำให้ตกตะกอนก็ตาม แต่ทั้งนั้นก็มีอาการหลายอย่างที่ไม่สามารถอธิบายได้จาก essential mixed cryoglobulinemia

ผศ.นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์

รบกวนถามเรื่อง biopsy ที่ปลายนิ้วครับ

ผศ.นพ.เจตตะนง แก้วสงคราม

จาก skin lesion เป็นจุดๆ คิดถึง end-on artery disease คิดถึง vasculitis ที่เกิดบริเวณ small-to-medium vessel ครับ

ผศ.ดร.นพ.ปกรรัฐ หังสสุต

ในเรื่อง HCV infection-associated cryo-

globulinemia นั้น โดยตรวจทั้ง HCV viral load ใน serum และ HCV ใน cryoprecipitate ก็ไม่พบ

ศ.นพ.ชัชชาติ สอนกระต่าย

ปกติในการทำ PCR ใช้ primer อะไรต่อ nucleic acid ของไวรัส ซึ่งใน immune complex ต้องมี antigen (โปรตีนของ HCV) ให้ detect ไม่ใช่ nucleic acid ดังนั้นอาจตรวจไม่พบ DNA หรือ RNA ของ HCV เนื่องจากใช้วิธีตรวจ PCR (ต่อ nucleic acid ไม่ใช่โปรตีน)

ผศ.ดร.นพ.ปกรัฐ หังสสุต

เห็นด้วยครับ แต่เนื่องจากมีผู้ป่วย HCV-associated cryoglobulinemia ทั่วโลกน้อยมาก ยังไม่เห็นว่ามี papers ใดๆ ทั่วโลกที่ตรวจหา antigen (โปรตีน) ของ HCV ใน cryoprecipitate ครับ

ศ.นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิต

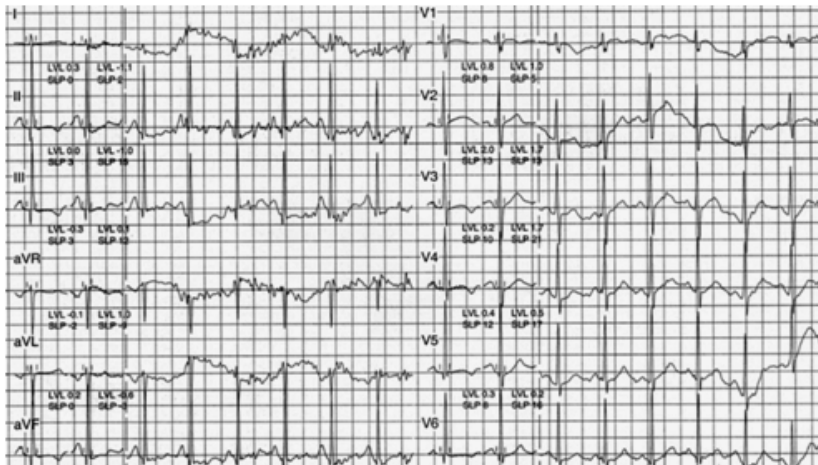
ผู้ป่วยรายนี้จาก GI ก็แปลกใจที่ตรวจ anti-HCV แต่ PCR ให้ผลลบ ก็ยังสงสัยว่ามี active HCV infection อยู่หรือไม่ คงต้องติดตามอาการกันต่อไป

EKG quiz

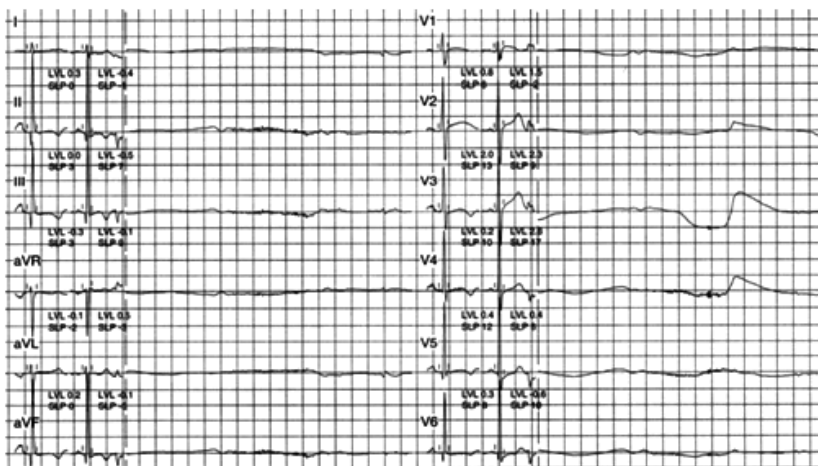
ไพโรจน์ ฉัตรนุกุลชัย
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชายไทย 35 ปี มีประวัติเป็นลมหมดสติ หลังออกกำลังกายหนักๆ 3 ครั้งในรอบ 1 ปีที่ผ่านมา แพทย์ส่งทดสอบวิ่งสายพาน (EST) เนื่องจากนึกถึงภาวะเส้นเลือดหัวใจตีบ ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติการเสียชีวิตกะทันหันในครอบครัว เคยเจาะเลือดตรวจสุขภาพประจำปีร่วมกับรับการตรวจอัลตราซาวด์หัวใจ ซึ่งพบว่าปกติ

EKG ขณะพักพบว่าปกติ ผู้ป่วยสามารถวิ่งสายพานได้นานถึง 14 METs โดยไม่มีอาการผิดปกติใดๆ (ดังรูปที่ 1) หลังหยุดเครื่องและให้หยุดยืนพัก ในระหว่างเวลาที่แรกของ recovery stage พบว่าผู้ป่วยมีอาการเกร็งหมดสติไป โดยมี EKG (ดังรูปที่ 2) หลังจากล้มลงที่พื้นสักครู่ ผู้ป่วยก็ค่อยๆ ตื่นรู้ตัวดี



รูปที่ 1. EKG ขณะวิ่งสายพานได้ถึง peak exercise period, 14 METs (ก่อนที่จะหมดสติ)



รูปที่ 2. EKG ขณะที่ผู้ป่วยมีอาการเกร็งหมดสติไป ในระหว่างเวลาที่แรกของ recovery stage

คำถาม

จวินิจัยแยกโรคภาวะที่อาจทำให้ผู้ป่วยหมดสติในรายนี้มา 3 ข้อ รวมทั้งบอกภาวะที่เป็นไปได้มากที่สุด

เฉลย

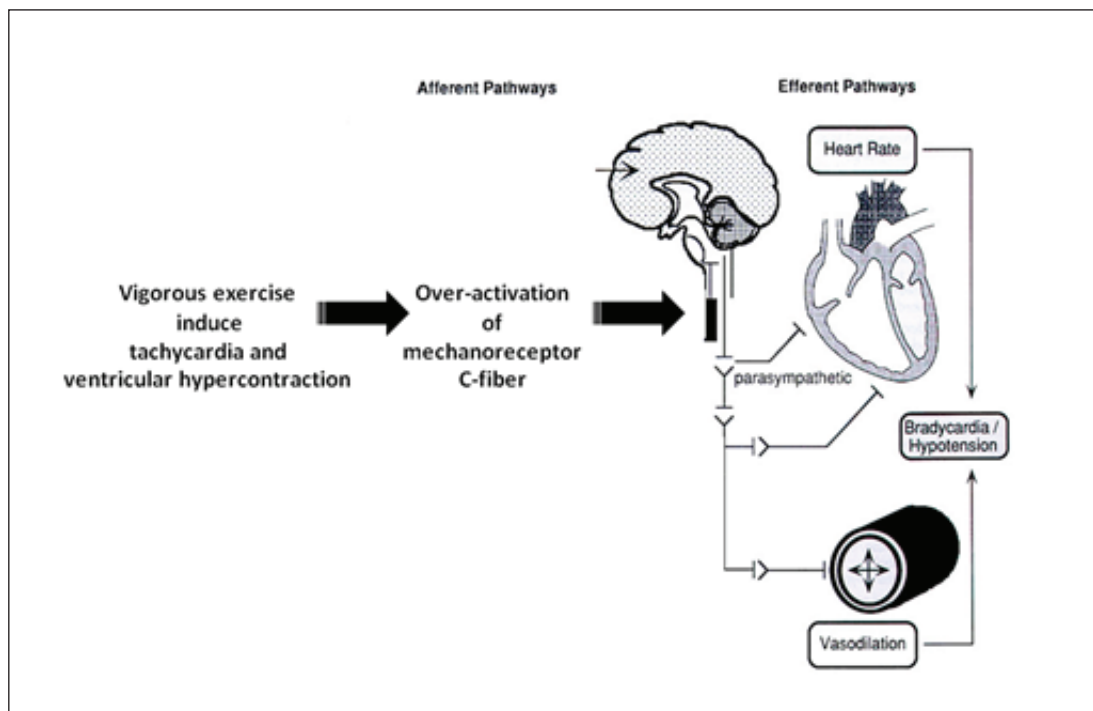
ผู้ป่วยมีประวัติหมดสติหลังออกกำลังกายหนักๆ มาหลายครั้ง ครั้งนี้ก็เช่นเดียวกัน ระหว่างที่ทดสอบวิ่งสายพานพบว่า EKG ขณะ peak exercise (รูปที่ 1) แสดง sinus tachycardia โดยไม่พบลักษณะของ ST-T change for ischemia หรือ malignant arrhythmia จากนั้นเมื่อหยุดการทดสอบและให้ผู้ป่วยยืนพัก ขณะเข้าสู่หน้าที่แรกของ recovery stage ก็มีอาการหมดสติไป โดย EKG แสดง asystole (รูปที่ 2) ภายหลังจากที่ผู้ป่วยล้มลงก็ฟื้นคืนสติ การวินิจฉัยแยกโรคที่เป็นไปได้ได้แก่

1. Exercise-induced neurally mediated syncope พบในผู้ป่วยที่ไม่มี structural heart disease กลไกเกิดจากเมื่อมีการออกกำลังกายหนักๆ จะเกิด ventricular hypercontraction ทำให้มี overstimulation ต่อ ventricular mechanoreceptor ซึ่งมีความไวต่อการถูกกระตุ้นต่างกันไปในแต่ละคน จากนั้นก็จะเกิด negative feedback loop ไปยับยั้ง

sympathetic tone จากสมอง (ดังรูปที่ 3) ส่งผลให้เกิด inappropriate peripheral vasodilatation (vasodepressor) ร่วมกับ severe bradycardia (ดัง EKG รูปที่ 4 ซึ่งได้จากการ review tracing ก่อนหมดสติพบว่า มี extreme sinus bradycardia) จนต่อมาเกิด sinus arrest และ asystole ในที่สุด (cardioinhibitory)

เมื่อผู้ป่วยสูญเสีย postural tone ตามหลังการหมดสติจาก global cerebral hypoperfusion ก็จะล้มลง ซึ่งการล้มลงจะทำให้มี cerebral blood flow กลับคืนมา ทำให้ฟื้นคืนสติรวดเร็วในที่สุด

2. Coronary artery disease (Ischemic process) ถึงแม้ผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงการเกิด atherosclerosis ก็อาจเกิดภาวะนี้ได้ เช่น การมีความผิดปกติแต่กำเนิดของหลอดเลือดโคโรนารี ซึ่งวิ่งแทรกระหว่าง aorta และ pulmonary artery ทำให้เมื่อมีการขยายออกของ great vessels ขณะออกกำลังกาย ก็จะกดทับ เส้นเลือดโคโรนารีได้



รูปที่ 3. แสดงกลไกการเกิด exercise-induced neurally mediated syncope



รูปที่ 4. EKG จากการ review tracing ก่อนหมดสติพบว่า มี extreme bradycardia

แต่เนื่องจากก่อนหมดสติผู้ป่วยไม่มีแน่นหน้าอกใดๆ หรือ ลักษณะ ischemic pattern จาก EKG นำมาก่อน อีกทั้งขณะหมดสติไม่พบ VT/VF ซึ่งมักเป็นสาเหตุที่ทำให้หมดสติภายหลังมี severe myocardial ischemia ทำให้นึกถึงสาเหตุนี้ลดลง นอกจากนี้การหมดสติจากภาวะนี้มักเกิดขณะออกกำลังกายมากกว่าเกิดภายหลังหยุดออกกำลังกาย (ดังตารางแสดงภาวะที่ทำให้หมดสติ ที่สัมพันธ์กับการออกกำลังกายหรือเคลื่อนไหวร่างกาย)

3. Orthostatic hypotension การหยุดออกกำลังกายกะทันหันแล้วยืนพักนิ่งๆ อาจทำให้มีการลดลงของ venous return เกิด hypotension จนถึงขั้น syncope ได้ แต่ระหว่างที่หมดสติ EKG ของภาวะนี้มักจะแสดงให้เห็น tachycardia เพื่อเป็นการพยายามชดเชย cardiac output เอาไว้ มากกว่าจะเป็น bradyarrhythmia อย่างในรายนี้

ดังนั้นภาวะที่เป็นไปได้มากที่สุดที่ทำให้ผู้ป่วยรายนี้หมดสติ ได้แก่ Exercise-induced neurally mediated syncope

ตาราง. แสดงภาวะที่ทำให้หมดสติ (syncope) ที่สัมพันธ์กับการออกกำลังกาย หรือเคลื่อนไหวส่วนหนึ่งของร่างกาย

ลักษณะอาการก่อนหมดสติ	ภาวะที่ทำให้หมดสติ
<p>หมดสติเกิดขณะออกกำลังกาย</p> <p>หมดสติหลังออกกำลังกาย</p> <p>หมดสติขณะใช้กำลังแขนขาใดข้างหนึ่งมากกว่าปกติ</p> <p>หมดสติขณะสะดุ้งหรือหันศีรษะเร็วๆ</p> <p>หมดสติหลังเปลี่ยนท่าทาง เช่น ตะแคงตัว</p> <p>ขณะลงปอนอนที่เตียง</p> <p>หมดสติหลังเปลี่ยนท่าทางจากนอนขึ้นมาลุกขึ้น</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LV obstruction <ul style="list-style-type: none"> - Inflow: Mitral stenosis, atrial myxoma - Outflow: Aortic stenosis, HOCM - RV obstruction <ul style="list-style-type: none"> - Inflow: Tricuspid stenosis - Outflow: Pulmonary embolism, severe pulmonary HT, severe pulmonic stenosis - Coronary artery disease: ruptured plaque, dissection, emboli, spasm - Neurally mediated syncope - Subclavian steal syndrome - Carotid sinus hypersensitivity - Atrial myxoma, atrial thrombus - Orthostatic hypotension

เอกสารอ้างอิง

1. Sneddon JF, Scalia G, Ward DE. Exercise induced vasodepressor syncope. Br Heart J 1994;71:554-7.
2. Kosinski D, Grubb BP, Frederick S. Exercise-induced neurocardiogenic syncope: clinical data, pathophysiological aspects, and potential role of tilt table testing. Europace 2000;2:77-82.
3. Calkins H, Seifert M, Morady F. Clinical presentation and long-term follow-up of athletes with exercise-induced vasodepressor syncope. Am Heart J 1995;129:1159-64.
4. Weimer, LH and Williams, O. "Syncope and orthostatic intolerance." Medical Clinics of North America 87: July 2003.

Spot diagnosis

นพ. วรฤติ รุ่งประดับวงศ์
สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายที่ 1

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 64 ปี มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูงมา 4 ปี มาตรวจรักษากับท่านที่แผนกผู้ป่วยนอก โดยท่านตรวจพบหูของผู้ป่วยมีลักษณะดังในรูปที่ 1



รูปที่ 1

คำถาม

1. จงอธิบายความผิดปกติที่ตรวจพบ
2. ความผิดปกตินี้มีความสำคัญเกี่ยวกับโรคหัวใจอย่างไร

เฉลยรายที่ 1

จากรูปที่ 1 แสดงให้เห็นความผิดปกติของหูของผู้ป่วยเรียกว่า earlobe crease (ELC) หรือ Frank's sign ในบางครั้งเรียกว่า diagonal earlobe crease (DELC) เนื่องจากเป็นรอยเส้นทแยงมุมที่ลากจากบริเวณ tragus ข้าม lobule มาจนสุดขอบด้านหลังของหู มีการรายงานความสำคัญของ sign นี้ครั้งแรกโดยนายแพทย์ Sanders T Frank ในปี ค.ศ. 1973¹ ว่า sign นี้มีความเกี่ยวข้องกับ coronary artery disease (CAD) ต่อมาได้มีการศึกษามากกว่า 30 การศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง ELC และ CAD ในการตอบคำถามว่า ELC เป็น sign หรือเป็น predictor ของ CAD หรือไม่ โดยในหลายการศึกษาพบค่า sensitivity, specificity, positive predictive value และ negative predictive value ของ ELC ในการวินิจฉัย CAD ที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1

โดยหากแบ่งตามเพศจะพบว่า positive predictive value ในผู้หญิงต่ำกว่าผู้ชาย² นอกจากนี้ยังพบว่า ELC ไม่สัมพันธ์กับ severity ของ CAD, duration of angina และไม่สัมพันธ์กับ risk factors ของ CAD ได้แก่ การสูบบุหรี่ hypercholesterolemia, arterial hypertension, diabetes และ obesity^{2,7} สำหรับ prevalence ของ ELC พบสูงขึ้นตามอายุโดยพบร้อยละ 42 ในกลุ่มอายุ 30-39 ปี และร้อยละ 75.8 ในกลุ่มอายุ 60-69 ปี⁷ จากบางการศึกษาที่มี sensitivity และ specificity ที่สูง จึงมีการนำ ELC มาเป็น marker ของ CAD เพื่อช่วยในการประเมิน pre-operative assessment⁸ และยังมีรายงานในบางการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ของ ELC และ CAD อย่างมาก ยกเว้นในคนเอเชีย ชาวพื้นเมือง American Indian และเด็กที่เป็น Beckwith's syndrome⁹ ซึ่งการศึกษาต่อมาในประเทศจีนในผู้ป่วย 3,155 ราย¹⁰ ช่วยยืนยันผลการศึกษาในคนเอเชีย โดยพบว่า DELC เป็นเพียงปรากฏการณ์ที่พบในคนสูงอายุ และไม่มี predictive significant สำหรับ CAD¹¹

แต่อย่างไรก็ตาม ในปี ค.ศ. 2000 มีการศึกษาเกี่ยวกับ ELC ในผู้ป่วย DM type 2¹² พบว่าผู้ป่วยที่มี ELC มี CAD มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี โดย sensitivity ในการใช้ ELC เพื่อ detect CAD เท่ากับร้อยละ 60 และ specificity ร้อยละ 48 แต่เมื่อ adjust known vascular risk factors, socioeconomic variables และ ethnicity แล้ว พบว่า ELC ไม่เป็น predictor ของ CAD ($p=0.45$)

กล่าวโดยสรุป คือ ยังไม่มี medical consensus เกี่ยวกับ ELC ว่ามีความสัมพันธ์กับ CAD หรือไม่ เนื่องจากผลการศึกษาที่ผ่านมาในหลายการศึกษายังคงขัดแย้งกันอย่างมากและไม่ได้ข้อสรุป คงต้องรอการศึกษาเพื่อยืนยันสมมติฐานนี้เพิ่มเติม

ตารางที่ 1. แสดง sensitivity, specificity, positive predictive value และ negative predictive value ของการใช้ earlobe crease ในการวินิจฉัย coronary artery disease ในการศึกษาต่าง ๆ²⁻⁵

ผู้ศึกษา (เอกสารอ้างอิง)	N	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
1. Lesbre JP et al (2)	172	75.0	57.5	80.3	49.9
2. Motamed M et al (3)	-	48.0	88.0	16.0	97.3
3. Tranchesi Junior B et al (4)	1,424	65.0	72.0	42.0	87.0
4. Lamot SB et al (5)	104	61.2	78.2	71.4	69.3
5. Evrengul H et al (6)	415	51.3	84.8	89.4	41.2

รูปที่ 2

ผู้ป่วยชายชาวต่างชาติอายุ 64 ปี มีโรคประจำตัวเป็น ischemic cardiomyopathy มีประวัติ sudden cardiac arrest ผู้ป่วยจึงได้รับการใส่ automatic implantable cardioverter defibrillator (AICD) เมื่อ 6 ปีก่อน และได้รับการรักษาด้วย aspirin 162 มก./วัน ramipril 10 มก./วัน carvedilol 50 มก./วัน digoxin 0.0625 มก./วัน และ simvastatin 40 มก./วัน ผู้ป่วยมีปัญหา frequent shocks จาก AICD แพทย์จึงเพิ่ม amiodarone 800 มก./วัน แล้วค่อยๆ ลดขนาดลงเป็นขนาด maintenance ที่ 400 มก./วัน หลังจากนั้นไม่เกิด shock จาก AICD อีก ผู้ป่วยกลับมาตรวจหลายเดือนต่อมาด้วยอาการสีผิวหน้าคล้ายขึ้นดั่งรูปที่ 2



รูปที่ 2. Image Source: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology Klaus Wolff, Richard Allen Johnson, Dick Suurmond Copyright 2005, 2001, 1997, 1993 by The McGraw-Hill Companies

คำถาม

1. จงวินิจฉัยความผิดปกติที่ตรวจพบ
2. จงให้การรักษาผู้ป่วยรายนี้

เฉลยรายที่ 2

จากรูปที่ 2 แสดงให้เห็นสีผิวของผู้ป่วยที่คล้ำผิดปกติในบริเวณที่ถูกแสงแดดของใบหน้า (slate-gray pigmentation) โดยเกิดจากการได้รับ amiodarone มาเป็นระยะเวลานาน เรียกว่า amiodarone-induced pigmentation (ceruloderma)¹³ หรือ amiodarone-induced skin discoloration ซึ่งเกิดจากการสะสมของ melanin และ lipofuscin ใน macrophages และ endothelial cells ในผิวหนังชั้น dermis (บริเวณ junction ของ papillary และ reticular dermis) และพบ photoactive drug metabolites คือ desethylamiodarone ซึ่งมี elimination half-life 30–110 วัน amiodarone-induced skin discoloration นี้พบได้ร้อยละ 1–3 โดยพบมากกว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่ได้รับ amiodarone สะสมมากกว่า 40 กรัมใน 6 เดือน^{14–16} และพบน้อยกว่าร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดทั้งหมด 150–160 มิลลิกรัมใน 20 เดือน การรักษาไม่มี specific treatment สามารถทำได้โดยการหยุดยาและหลีกเลี่ยงการถูกแสงแดด การใช้ UV light blocking agents หรือ sunscreen ที่มีส่วนประกอบของ zinc oxide หรือ titanium oxide สามารถช่วยป้องกันการเกิด hyperpigmentation ได้ การรักษาอย่างอื่นที่อาจมีประโยชน์ ได้แก่ การใช้สารฟอกหน้าขาว เช่น hydroquinone และ retinoic acid สารลอกผิว และการใช้ laser treatments เป็นต้น ผลการรักษาสามารถหายขาดได้ แต่อาจใช้เวลานานเป็นปี หรืออย่างน้อย 1–2 ปี หลังจากหยุด amiodarone

นอกจาก amiodarone แล้ว สาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด skin hyperpigmentation แสดงในตารางที่ 2¹⁷

ตารางที่ 2. แสดงสาเหตุของ skin hyperpigmentation¹⁷

Hyperpigmentation due to chemicals
<ul style="list-style-type: none"> – Chemotherapeutic agents: cyclophosphamide, bleomycin, doxorubicin – Heavy metals: gold, silver, mercury, arsenic – Topically applied fragrances – Medications: tetracyclines, antimalarial agents, phenothiazines (chlorpromazine), amiodarone
Hyperpigmentation as manifestation of disease
<ul style="list-style-type: none"> – Chloasma: mask-like brown pigmentation during pregnancy or with use of oral contraceptives – Cafe-au-lait: flat, uniformly brown lesions (0.5–12 cm) with irregular borders – Addison's Disease: diffuse hyperpigmentation with accentuation in palmar and plantar creases, oral mucosa, and around scars – Ectopic ACTH Syndrome: hyperpigmentation associated with medullary carcinoma and small cell carcinoma of the lung – Hemochromatosis: bronze skin in patients with diabetes, liver dysfunction, and congestive heart failure – Biliary cirrhosis: photoaccentuated dark brown skin associated with pervasive pruritis, jaundice, and tendon xanthomas – Pellagra: dirty, brownish discoloration with varnish-like scale in sun-exposed areas – Whipple's disease: generalized hyperpigmentation with diarrhea, weight loss, arthritis, and lymphadenopathy – Porphyria cutanea tarda: hyperpigmentation in sun-exposed areas associated with vesicles and erosions

เอกสารอ้างอิง

1. Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1973;289:327-328.
2. Lesbre JP, Castier B, Tribouilloy C, Labeille B, Isorni C. Frank's sign and coronary disease (Article in French). *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1987;36:37-41.
3. Motamed M, Pelekoudas N. The predictive value of diagonal ear-lobe crease sign. *Int J Clin Pract*. 1998;52:305-6.
4. Tranchesi Junior B, Barbosa V, de Albuquerque CP, Caramelli B, Gebara O, Santos Filho RD, Nakano O, Bellotti G, Pileggi F. Diagonal earlobe crease as a marker of the presence and extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1992;70:1417-20.
5. Lamot SB, Lonegro GG, Hernandez M, Lamot JM, Lapresa S, Sobrino E. Diagonal earlobe crease, a sign of coronary artery disease (Article in Spanish). *Medicina (B Aires)*. 2007;67:321-5.
6. Evrengul H, Dursunoglu D, Kaftan A, Zoghi M, Tanriverdi H, Zungur M, Kilic M. Bilateral diagonal earlobe crease and coronary artery disease: a significant association. *Dermatology*. 2004;209:271-5.
7. Kuon E, Pfahlbusch K, Lang E. The diagonal ear lobe crease for evaluating coronary risk (Article in German). *Z Kardiol*. 1995;84:512-9.
8. Kuri M, Hayashi Y, Kagawa K, Takada K, Kamibayashi T, Mashimo T. Evaluation of diagonal earlobe crease as a marker of coronary artery disease: the use of this sign in pre-operative assessment. *Anaesthesia*. 2001;56:1160-2.
9. Elliott WJ. Ear lobe crease and coronary artery disease. 1,000 patients and review of the literature. *Am J Med*. 1983;75:1024-32.
10. Hu B, Zhang J, Hong X. Ear-lobe crease: prevalence and clinical significance. *Chin J Cardiol*. 1988;16:21.
11. Cheng TO. Earlobe crease and coronary artery disease: association or coincidence? *Am J Med*. 1992;93:587-589.
12. Davis TM, Balme M, Jackson D, Stuccio G, Bruce DG. The diagonal ear lobe crease (Frank's sign) is not associated with coronary artery disease or retinopathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Aust N Z J Med*. 2000;30:573-7.
13. Frank E, Christophe AW, Firat D, Georg N, Frank R. Amiodarone-induced skin discoloration. *Circulation*. 2006; 113: e63.
14. Rappersberger K, Honigsmann H, Ortel B, Tanew A, Konrad K, Wolff K. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol*. 1989;93:201-209.
15. Chalmers RJ, Muston HL, Srinivas V, Bennett DH. High incidence of amiodarone-induced photosensitivity in North-west England. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285:341.
16. Zachary CB, Slater DN, Holt DW, Storey GC, MacDonald DM. The pathogenesis of amiodarone-induced pigmentation and photosensitivity. *Br J Dermatol*. 1984;110:451-456.
17. Farid F. Clinical Vignette: Amiodarone induced skin discoloration [monograph on the Internet]. Department of Medicine, UCLA [Last revised: Sat, 01-Sep-2001]. Available from: <http://www.med.ucla.edu/modules/wfsection/article.php?articleid=90>

CME credit

การอ่านวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์ กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษด้วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ชัชฌา สวนกระต่าย
วารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กรุงเทพฯ 10330

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

คำถามชุดที่ 1

- จากการศึกษาผลการรักษาภาวะลิ้มเลือดอุดตันลิ้นหัวใจเทียมด้วยยาละลายลิ้มเลือด ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ข้อใดถูกต้อง
A. ตอบสนองอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 30
B. ตอบสนองอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 50
C. ตอบสนองบางส่วนร้อยละ 30
D. ตอบสนองบางส่วนร้อยละ 50
E. ไม่ตอบสนองร้อยละ 50
- จากการศึกษาผลการรักษาภาวะลิ้มเลือดอุดตันลิ้นหัวใจเทียมด้วยยาละลายลิ้มเลือด ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ข้อใดถูกต้องในกลุ่มที่การรักษาล้มเหลว
A. เป็นเพศชายต่อเพศหญิง 1: 2
B. เป็นลิ้นหัวใจเทียมที่ลิ้นเออร์ติกทั้งหมด
C. เป็นลิ้นหัวใจเทียมชนิด bileaflet ต่อ single leaflet 1: 2
D. เป็นผู้ป่วยที่มี NYHA functional class II และ III 2 แล้ว 1 ราย ตามลำดับ
E. ระยะเวลาที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม 3-9 ปี
- จากการศึกษา clinical score สำหรับวินิจฉัยวัณโรคเนื้อหุ้มปอด ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีกี่ตัวแปร
A. 6
B. 7
C. 8
D. 9
E. 10

4. จากการศึกษา clinical score สำหรับวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตัวแปรใดให้ beta coefficient และ score มากที่สุด
- A. ไข้
 - B. อายุ ≤ 25 ปี
 - C. Pleural effusion เป็นสีฟาง (straw)
 - D. Pleural effusion เป็นสีเหลืองขุ่น (yellow turbid)
 - E. Pleural effusion มี specific gravity ≥ 1.029
5. จากคอลัมน์ journal club ในการศึกษาเรื่อง “Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease” ข้อใดเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้
- A. Sample size ไม่มากพอ
 - B. การประเมินผลด้วย intravascular ultrasonography ไม่มีการทดสอบ reproducibility
 - C. มีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ถูกประเมินผลด้วย intravascular ultrasonography ครั้งสุดท้าย
 - D. เป็นการศึกษาในสถาบัน (โรงพยาบาล) เดียว
 - E. มีอัตรา withdrawal สูง
6. จาก MRI ที่มี lesions ที่ basal ganglia 2 ข้าง และสมมาตรกันทั้งซ้ายและขวา นึกถึงสาเหตุใด ยกเว้น
- A. Hypoxic encephalopathy
 - B. Cerebrovascular disease
 - C. Wilson’s disease
 - D. Mitochondrial disease
 - E. Paraneoplastic syndrome
7. ข้อใดไม่ใช่ primary vasculitis
- A. Churg–Strauss syndrome
 - B. Wegener’s granulomatosis
 - C. Microscopic polyangiitis
 - D. Serum sickness
 - E. Henoch–Schonlein purpura
8. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับภาวะที่ทำให้มี syncope ขณะออกกำลังกาย
- A. Left ventricle obstruction
 - B. Right ventricle obstruction
 - C. Neurally mediated syncope
 - D. Carotid sinus hypersensitivity
 - E. Coronary artery disease

9. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับ earlobe crease (ELD) และ coronary artery disease (CAD)
- ELD บางครั้งเรียกว่า diagonal earlobe crease
 - ELD เป็นรอยเส้นทแยงมุมที่ลากจาก tragus ข้าม lobule มาจนสุดขอบด้านหลังหู
 - Positive predictive value ของ ELD ในการทำนาย CAD ในผู้หญิงจะสูงกว่าผู้ชาย
 - จากหลายๆ การศึกษาที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ELD และ CAD ได้ค่าความไวและความจำเพาะที่แตกต่างกัน
 - โดยสรุปจนถึงปัจจุบันยังสรุปไม่ได้ว่า ELD มีความสัมพันธ์กับ CAD หรือไม่
10. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับ amiodarone-induced pigmentation
- เกิดจากการสะสมของ melanin ใน dermis
 - เกิดจากการสะสมของ lipofuscin ใน macrophages
 - พบ photoactive drug metabolite ได้แก่ desethylamiodarone
 - ไม่ใช่ dose-related adverse effect
 - การรักษาไม่มี specific treatment

ตอบคำถามวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 25 ฉบับที่ 2 เม.ย. - มิ.ย. 2555 (CME credit 3 เครดิต)

คำตอบ	1.	A	B	C	D	E	
	2.	A	B	C	D	E	
	3.	A	B	C	D	E	
	4.	A	B	C	D	E	(เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง)
	5.	A	B	C	D	E	
	6.	A	B	C	D	E	
	7.	A	B	C	D	E	
	8.	A	B	C	D	E	
	9.	A	B	C	D	E	
	10.	A	B	C	D	E	

ชื่อผู้ขอ CME credit.....

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่.....

ที่อยู่.....

.....

.....

ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

Clinical Practice Guideline 2011

พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2554

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์

พิมพ์ครั้งที่ 1 มีนาคม 2552

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Innovation and Implementation in Medicine

พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2550

ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Clinical Practice Guideline 2010

พิมพ์ครั้งที่ 1 กุมภาพันธ์ 2553

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

การสัมมนาประวัติและตรวจร่างกาย

พิมพ์ครั้งที่ 12 ธันวาคม 2551

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

From Basic Science to Clinical Practice

พิมพ์ครั้งที่ 4 มิถุนายน 2548

ราคา 250 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Update in Problem-Based Medical Practices

พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2548

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Maximizing Medical-Care Efficiency

พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2553

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

A Practical Approach in Internal Medicine

พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2550

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Rational Management in Medical Practice

พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2549

ราคา 250 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 1

พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 2

พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 3

พิมพ์ครั้งที่ 5 เมษายน 2550

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 4

พิมพ์ครั้งที่ 3 มิถุนายน 2550

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Manual of Medical Diagnosis

พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2552

ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Manual of Medical Therapeutics

พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤศจิกายน 2553

ราคา 200 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาย้ายเป็นเช็คส่วนตัวในนาม วารสารจุฬายาอายุรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด เพิ่ม 10 บาท ต่อ 1 เช็ค) หรือ
ธนาณัติ หรือตั๋วแลกเงิน สั่งจ่าย ปลูกจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในนาม นพ.ชูฉัตร สอนกระต่าย

ส่งมาที่

นายแพทย์ชูฉัตร สอนกระต่าย

วารสารจุฬายาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานที่ให้จัดส่ง (โปรดเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ

.....

ที่อยู่

.....

.....

ใบสมัครสมาชิก วารสารจุฬาอายุรศาสตร์

ชื่อ () นายแพทย์ () แพทย์หญิง
ที่อยู่

1. ที่ทำงาน.....

โทรศัพท์.....

2. คลินิก.....

3. บ้าน.....

โทรศัพท์.....

สถานที่ที่ต้องการให้ส่งวารสารคือ (1) (2) (3)

() ขอสมัครสมาชิกจุฬาอายุรศาสตร์

() ต้องการเป็นสมาชิกอายุรศาสตร์ต่อไป หมายเลขสมาชิกเดิม.....
พร้อมกันนี้ได้ชำระเงิน.....บาท เพื่อสนับสนุนวารสารนี้

ส่งมาที่ นายแพทย์ชัชฌา สวนกระต่าย
วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานภาพสมาชิก

1. ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์จุฬาฯ
2. ศิษย์เก่าแพทย์จุฬาฯ
3. สมาชิกภาควิชาอายุรศาสตร์ และอายุรแพทย์อื่นๆ
4. อื่นๆ ระบุ.....

หมายเหตุ

ผู้ใดต้องการสมัครเป็นสมาชิกวารสารจุฬาอายุรศาสตร์ จะต้องเสียค่าสมัครเป็นสมาชิก ปีละ 200 บาท (สองร้อยบาทถ้วน) หรือจะบริจาคเงินกรุณาส่งตัวแลกเงินไปรษณีย์ หรือ ธนาณัติ สั่งจ่าย ปณ. สั่งจ่าย ปณ.จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในนาม นพ.ชัชฌา สวนกระต่าย