

ค่าผลต่างของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้องในการทำนาย
การตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง



นายเผด็จ เวศกิจกุล

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาลัทธิสุตตปริยญาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-2459-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREDICTIVE VALUE OF SERUM – ASCITES ALBUMIN
CONCENTRATION GRADIENT FOR ESOPHAGEAL VARICES
DETECTION IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH ASCITES



Mr.Padet Veskitkul

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2002

ISBN 974-17-2459-4

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ค่าผลต่างของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้องในการทำนายการตรวจพบ
เส้นเลือดขาดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง
โดย นายเผด็จ เวศกิจกุล
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร)

.....กรรมการ
(แพทย์หญิงสมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)

.....กรรมการ
(อาจารย์วินัส อุดมประเสริฐกุล)

เผด็จ เวศกิจกุล : ค่าผลต่างของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้องในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือด
 ขอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง (PREDICTIVE VALUE OF SERUM –
 ASCITES ALBUMIN CONCENTRATION GRADIENT FOR ESOPHAGEAL VARICES
 DETECTION IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH ASCITES) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. รัชสวรรค์ ฤกษ์
 นิมิตร ; 69 หน้า. ISBN 974-17-2459-4.

ค่าผลต่างของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้อง (SAAG) เป็นข้อมูลสำคัญในการวินิจฉัยแยกสาเหตุ
 ของน้ำในช่องท้อง ถ้าค่า SAAG ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัมต่อเดซิลิตรบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีภาวะความดันในเส้น
 เลือดพอร์ทัลสูงโดยมีความเที่ยงตรง 97 เปอร์เซ็นต์ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ประเมินความสัมพันธ์ของค่า
 SAAG ในการทำนายการตรวจพบภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง (ตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร)
 การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาความไวของค่าผลต่างของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้องในการ
 ทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง 49 ราย เป็นชาย 33 คน หญิง 16 คน (อายุเฉลี่ย 55.1 ปี) สาเหตุ
 ของโรคตับแข็งที่พบบ่อยที่สุดคือ สุรา (39%) รองลงมาคือ ไวรัสตับอักเสบบี (29%) และสุราและไวรัสตับอักเสบบี
 (16%) ตามลำดับ ผู้ป่วยเป็น Child C (71.4%) และ Child B (28.6%) ผู้ป่วย 43 ราย (87.8%) มี high SAAG
 และผู้ป่วย 6 ราย (12.2%) มี low SAAG และตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร 37 ราย (86%) ในกลุ่ม high
 SAAG และ 2 ราย (33.3%) ในกลุ่ม low SAAG โดยความไวของค่า SAAG ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัมต่อ
 เดซิลิตรในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารเท่ากับ 94.9% และการตรวจพบเส้นเลือดขอด
 หลอดอาหารมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับค่า SAAG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ระดับค่า SAAG
 ที่มากกว่า 1.23 กรัมต่อเดซิลิตรช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร

กล่าวโดยสรุปความไวของค่า SAAG ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัมต่อเดซิลิตรในการทำนายการ
 ตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารเท่ากับ 94.9% ระดับค่า SAAG มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบเส้นเลือด
 ขอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง และระดับค่า SAAG ที่มากกว่า 1.23 กรัมต่อเดซิลิตร
 สามารถช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2545..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4475241830 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEY WORDS : SAAG / CIRRHOSIS / ESOPHAGEAL VARICES / PORTAL HYPERTENSION

PADET VESKITKUL : PREDICTIVE VALUE OF SERUM – ASCITES ALBUMIN CONCENTRATION GRADIENT FOR ESOPHAGEAL VARICES DETECTION IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH ASCITES.

THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. RUNGSUN RERKNIMITR, M.D. 69 pp. ISBN 974-17-2459-4.

Serum ascites albumin concentration gradient (SAAG) provides important information about the ascites. If the SAAG is 1.1 g/dl or higher, the patient has portal hypertension with 97% accuracy. To identify cirrhotic patients with ascites who might have esophageal varices, we investigated the predictive value of SAAG for esophageal varices detection in cirrhotic patients with ascites.

Forty nine cirrhotic patients with ascites underwent diagnostic abdominal paracentesis and esophagogastroduodenoscopy at King Chulalongkorn Memorial Hospital. Sensitivity of SAAG for esophageal varices detection was evaluated. Univariate and multivariate analysis were used to evaluate among esophageal varices detection and various patients characteristics (etiology of cirrhosis, Child Pugh score, laboratory parameters and endoscopic results). High SAAG was considered when the SAAG was 1.1 g/dl or higher and low SAAG when it measured lower than 1.1 g/dl.

Etiology of cirrhosis in 33 men and 16 women (mean age 55.1 years) were alcohol 39%, hepatitis B 29%, hepatitis C 4%, alcohol/viral hepatitis 16% and unknown etiology 12%. All patients were classified as Child B (28.6%) and Child C (71.4%). There were 43 of 49 patients (87.8%) had a high SAAG. There were 6 of 49 patients (12.2%) had a low SAAG. Esophageal varices were presented in 37 of 43 patients (86%) in a group with high SAAG and in 2 of 6 patients (33.3%) in a group with low SAAG ($P=0.012$). The sensitivity of a high SAAG for EV detection was 94.9%. The presence of EV was associated with SAAG level ($P=0.009$). The size of EV had no association with the level of SAAG in the patients with ascites ($P=0.32$). Using the Receiver Operating Characteristic Curve, SAAG level of 1.23 g/dl was the least cut off value for the presence of EV. Univariate analysis showed albumin and SAAG associated with EV detection in cirrhotic patients ($P=0.006$ and 0.002). But multivariate analysis showed only SAAG associated with EV detection in cirrhotic patients ($P=0.004$).

In cirrhotic patients with ascites, the sensitivity of high SAAG for EV detection is 94.9%. The presence of EV in cirrhotic patients with ascites and high SAAG is directly related to the SAAG level. The size of EV in cirrhotic patients with ascites and high SAAG is not associated with the SAAG level. A SAAG level of more than 1.23 g/dl is a useful mean to predict the presence of EV in cirrhotic patients with ascites.

DepartmentMedicine..... Student's signature.....

Field of studyMedicine..... Advisor's signature.....

Academic year.....2002..... Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ นอกจากนี้ยังได้รับความช่วยเหลือและคำแนะนำอย่างดีจาก รองศาสตราจารย์นายแพทย์พินิจ กุลละวณิชย์ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ นุสนธิ์ กลัดเจริญ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิโรชา มหาชัย ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุเทพ กลชาณวิทย์ และรองศาสตราจารย์นายแพทย์ธานีรินทร์ อินทรกำชัย ประธานคณะกรรมการหลักสูตร ว.ท.ม. (อายูรศาสตร์) ที่เป็นผู้ให้คำแนะนำและติดตามผลการดำเนินงานวิจัยให้เป็นไปตาม กำหนดเวลา ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ตึกพร้อมพันธุ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ช่วยเหลืองานวิจัยในด้านต่าง ๆ ผู้วิจัยขอขอบคุณสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ที่ได้ให้การสนับสนุนการวิจัยสำหรับงานวิจัยครั้งนี้ด้วย

ทำยนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอกราบพระคุณบิดา มารดา ที่เป็นกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยเสมอมา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ.....	ฅ
คำอธิบายคำย่อ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	1
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	1
1.4 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	2
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	3
2.1 น้ำในช่องท้อง.....	3
2.2 ภาวะเส้นเลือดขาดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก.....	5
2.3 การวินิจฉัยเส้นเลือดขาดหลอดเลือดอาหาร.....	9
2.4 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเส้นเลือดขาดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก.....	10
2.5 การรักษาเส้นเลือดขาดหลอดเลือดอาหาร.....	15
3. วิธีการวิจัย.....	30
4. ผลการวิจัย.....	35
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	45
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	47
รายการอ้างอิง.....	48
ภาคผนวก.....	67
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	69

สารบัญตาราง

ตารางลำดับที่	หน้า
1. Child Pugh classification of the severity of cirrhosis.....	8
2. Guide to bedside calculation of NIEC index.....	12
3. Endoscopic appearance and correlation with esophageal varix hemorrhage.....	13
4. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง (49 คน).....	35
5. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลการตรวจส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร ส่วนบน.....	36
6. เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอด อาหารและตรวจไม่พบเส้นเลือดขอดหลอดอาหาร.....	37
7. เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลการตรวจส่องกล้องทางเดิน อาหารส่วนบนผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องที่ตรวจพบและตรวจไม่พบเส้นเลือด ขอดหลอดอาหาร.....	39
8. แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดอาหารและระดับค่า SAAG.....	40
9. แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามขนาดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารและระดับค่า SAAG.....	41
10. Univariate analysis.....	42
11. Multivariate analysis.....	42
12. แสดงความไวและความจำเพาะของระดับค่า SAAG ในกลุ่มที่ตรวจพบเส้นเลือดขอด หลอดอาหาร.....	43

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1. พยาธิกำเนิดของการเกิดภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงและภาวะแทรกซ้อนของภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง.....	6
2. แนวทางป้องกันไม่ให้เส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกครั้งแรกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง.....	19
3. แนวทางในการดูแลรักษาขณะที่มีเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง.....	24
4. แนวทางในการป้องกันเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง.....	28

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายคำย่อ

EV	=	Esophageal varices
LEV	=	Large esophageal varices
GV	=	Gastric varices
PHG	=	Portal hypertensive gastropathy
SAAG	=	Serum ascites albumin concentration gradient
EVL	=	Esophageal varices ligation
EVS	=	Esophageal varices sclerotherapy
HVPG	=	Hepatic venous pressure gradient
TIPS	=	Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
OLT	=	Orthotopic liver transplantation
95%CI	=	95% Confidence Interval
ROC curve	=	Receiver Operating Characteristic curve

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย (Background and Rationale)

ปัญหาน้ำในช่องท้องของผู้ป่วยเป็นปัญหาสำคัญในการวินิจฉัยและรักษา โดยพบว่าผลต่างของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้อง (serum ascites albumin concentration gradient) เป็นการทดสอบที่สำคัญในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของการเกิดน้ำในช่องท้อง¹ การศึกษาโดย Pare และคณะ² ใช้ serum ascites albumin concentration gradient (SAAG) เป็นครั้งแรกในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของการเกิดน้ำในช่องท้อง สรุปได้ว่าค่า SAAG สามารถใช้แยกปัญหาน้ำในช่องท้องที่เกิดจากมะเร็งออกจากสาเหตุโรคตับได้ ต่อมามีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าค่า SAAG ที่มากกว่า 1.1 กรัมต่อเดซิลิตร บ่งชี้ว่ามีภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง³⁻¹⁰ ซึ่งค่า SAAG ขึ้นอยู่กับสมดุลย์ของ hydrostatic pressure และ oncotic pressure และยังสัมพันธ์โดยตรงกับความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล³ นอกจากนี้ค่า SAAG เป็นการทดสอบที่ไม่เป็นอันตรายในการแยกสาเหตุของน้ำในช่องท้อง

ดังนั้นงานวิจัยต้องการศึกษาความไวของระดับค่า SAAG ในการช่วยทำนายการตรวจพบภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง โดยตรวจสอบกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนพบเส้นเลือดขาดหลอดเลือดอาหาร (esophageal varices) และบอกขนาดของ esophageal varices

คำถามของการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก

ความไวของระดับค่า SAAG ในผู้ป่วยโรคตับแข็งในการทำนายการตรวจพบ esophageal varices อย่างน้อยเท่ากับ 90 เปอร์เซ็นต์หรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

เพื่อศึกษาหาความไวของระดับค่า SAAG ในผู้ป่วยโรคตับแข็งในการทำนายการตรวจพบ esophageal varices

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected Benefit and Application)

สามารถใช้เป็นหลักฐานอ้างอิงในการใช้ระดับค่า SAAG ในการช่วยทำนายการตรวจพบ esophageal varices ในผู้ป่วยโรคตับแข็งและเป็นการทดสอบที่ไม่เป็นอันตรายสามารถใช้เป็นปัจจัยเพิ่มเติมที่ช่วยทำนายการตรวจพบ EV ในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้แม่นยำขึ้น



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

น้ำในช่องท้อง (Ascites)

น้ำในช่องท้อง (Ascites) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคตับแข็ง (cirrhosis) และเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุด¹ การเกิดน้ำในช่องท้องเป็นสิ่งทำนายที่สำคัญในพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยถือเป็นพยากรณ์โรคที่ไม่ดี พบว่า 50 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งที่ไม่มีน้ำในช่องท้อง เมื่อติดตามการรักษาสามารถตรวจพบน้ำในช่องท้องได้ภายใน 10 ปี และ 50 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องจะเสียชีวิตภายใน 2 ปี ดังนั้นการตรวจพบน้ำในช่องท้องในผู้ป่วยโรคตับแข็งถือเป็นข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับ²

ปัญหาน้ำในช่องท้องเป็นปัญหาที่สำคัญในการวินิจฉัยและรักษา^{3,4} การวินิจฉัยหาสาเหตุของน้ำในช่องท้องขึ้นอยู่กับประวัติ ผลการตรวจร่างกายผู้ป่วย ผลวิเคราะห์น้ำในช่องท้อง และผลตรวจพิเศษอื่น⁵ โดยพบว่าผลต่างของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้อง (serum ascites albumin concentration gradient) เป็นการทดสอบที่สำคัญในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของการเกิดน้ำในช่องท้อง⁶⁻⁸ การศึกษาโดย Pare และคณะ⁹ ใช้ค่า serum ascites albumin concentration gradient (SAAG) เป็นครั้งแรกในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของการเกิดน้ำในช่องท้อง สรุปได้ว่าค่า SAAG สามารถใช้แยกปัญหาน้ำในช่องท้องจากมะเร็งออกจากสาเหตุโรคตับได้ พบว่าค่า SAAG สามารถใช้แยกน้ำในช่องท้องจากภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงออกจากภาวะที่ไม่สัมพันธ์กับความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงโดยมีความเที่ยงตรง 97%^{6,7,9,10} โดยค่า SAAG ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัมต่อเดซิลิตร บ่งชี้ว่ามีภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงและค่า SAAG ที่น้อยกว่า 1.1 กรัมต่อเดซิลิตรมีความสัมพันธ์กับมะเร็งและน้ำในช่องท้องที่ไม่สัมพันธ์กับภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง^{7,10-16} นอกจากนี้ค่า SAAG เป็นการทดสอบที่ไม่เป็นอันตรายในการแยกสาเหตุน้ำในช่องท้องว่าสัมพันธ์กับภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงหรือไม่^{6,7,9,10}

ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertension) จะมีโอกาสเกิดเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร (esophageal varices) และมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตก (variceal hemorrhage) สามารถตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร (esophageal varices) ประมาณ 5 เปอร์เซ็นต์ต่อปีในผู้ป่วยโรคตับแข็ง และภายในเวลา 2

ปีหลังจากตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร จะมีโอกาสเกิดภาวะเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกประมาณ 20 ถึง 30 เปอร์เซ็นต์

ดังนั้นจึงมีการศึกษาหลายการศึกษาเพื่อออกปัจจัยที่ช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร¹⁷⁻³⁴ พบว่าปัจจัยที่ช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร ได้แก่ spider angiomata, high Child – Pugh score, severe liver failure, prothrombin activity น้อยกว่า 70 เปอร์เซ็นต์, platelet count น้อยกว่า 100,000 cells/mm³, ultrasonographic portal vein diameter > 13 มิลลิเมตร, ม้ามโต, ตรวจพบน้ำในช่องท้อง (ascites) เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำในช่องท้องอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตก การศึกษาของ Kravit D และคณะ³⁵ พบว่าการทำ total volume paracentesis สามารถลด variceal pressure, variceal size และ variceal wall tension ได้ ต่อมาการศึกษาเพิ่มเติมของ Kravit D และคณะ³⁶ พบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องมีภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลและ variceal wall tension สูงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีน้ำในช่องท้อง ดังนั้นช่วยสนับสนุนว่าผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตก

ขณะนี้จะเห็นได้ว่ายังไม่มีข้อสรุปชัดเจนเกี่ยวกับระดับค่า SAAG กับการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง แต่มีการศึกษาโดย Torres E และคณะ³⁷ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 31 คน ที่มีน้ำในช่องท้องเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับค่า SAAG กับการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร (EV) และขนาดของเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 25 คน (80.6%) มีระดับค่า SAAG มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัมต่อเดซิลิตร (High SAAG) โดยสาเหตุของน้ำในช่องท้องเกิดจากโรคตับแข็ง 17 คน (68%) และกลุ่มที่สองจำนวน 6 คน (19.4%) มีระดับค่า SAAG น้อยกว่า 1.1 กรัมต่อเดซิลิตร (Low SAAG) ผลการศึกษาพบว่าตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารเฉพาะในกลุ่ม high SAAG เท่านั้น (17 คนในทั้งหมด 25 คน 68%) และสัมพันธ์กับ high Child – Pugh score ($P = 0.039$) แต่ขนาดของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่สัมพันธ์กับระดับค่า SAAG ที่มากขึ้น ($P = 0.788$) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ Receiver Operating Characteristic curve พบว่าระดับค่า SAAG ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.435 +/- 0.015 กรัมต่อเดซิลิตร ช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้อง (cut off point for the high predictive value : positive 87.5% and negative 66.7%)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Younossi ZM และคณะ³⁸ เป็นการศึกษาผลของการทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) ในการลดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล (portal pressure) โดยดูผลเปรียบเทียบกับระดับค่า SAAG ซึ่งเป็นการศึกษาไปข้างหน้า

(prospective study) ในผู้ป่วย 15 คน ที่ได้รับการทำ TIPS และวัดค่า portosystemic gradient ทั้งก่อนและหลังทำ TIPS เปรียบเทียบกับระดับค่า SAAG ทั้งก่อนและหลังทำ TIPS ที่ 6 และ 24 ชั่วโมง พบว่าหลังทำ TIPS สามารถลด portosystemic gradient ได้อย่างมีนัยสำคัญและสามารถลดระดับค่า SAAG หลังทำ TIPS อย่างมีนัยสำคัญ (1.9 +/- 0.5 g/dl preTIPS, 1.7 +/- 0.5 g/dl at 6 hr post TIPS, 1.4 +/- 0.4 g/dl at 24 hr postTIPS) ดังนั้นสรุปถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับค่า SAAG กับค่า portosystemic gradient ทั้งในก่อนและหลังทำ TIPS

ดังนั้นจากข้อมูลที่มีอยู่ทำให้ทราบว่าการศึกษาการวิจัยนี้เป็นการวิจัยแรกที่ศึกษาความไวของระดับค่า SAAG ในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดชดหลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง

ภาวะเส้นเลือดชดหลอดอาหารโป่งแตก (Variceal hemorrhage)

ภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง (Portal hypertension) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคตับแข็ง (cirrhosis) ทำให้เกิดเส้นเลือดชดในหลอดอาหารโป่งแตก (variceal hemorrhage) และน้ำในช่องท้อง (ascites) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด variceal hemorrhage³⁹ สามารถตรวจพบ esophageal varices (EV) ประมาณ 5 เปอร์เซ็นต์ต่อปี⁴⁰ และในระยะเวลา 2 ปี หลังจากตรวจพบ EV จะมีโอกาสเลือดออกจาก EV ประมาณ 20 ถึง 30 เปอร์เซ็นต์^{40,41} โดยแต่ละครั้งของการเกิด variceal bleeding จะมีอัตราตายประมาณ 30 เปอร์เซ็นต์^{42,43}

กลไกการเกิดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง การเกิดเส้นเลือดชดหลอดอาหารและน้ำในช่องท้อง

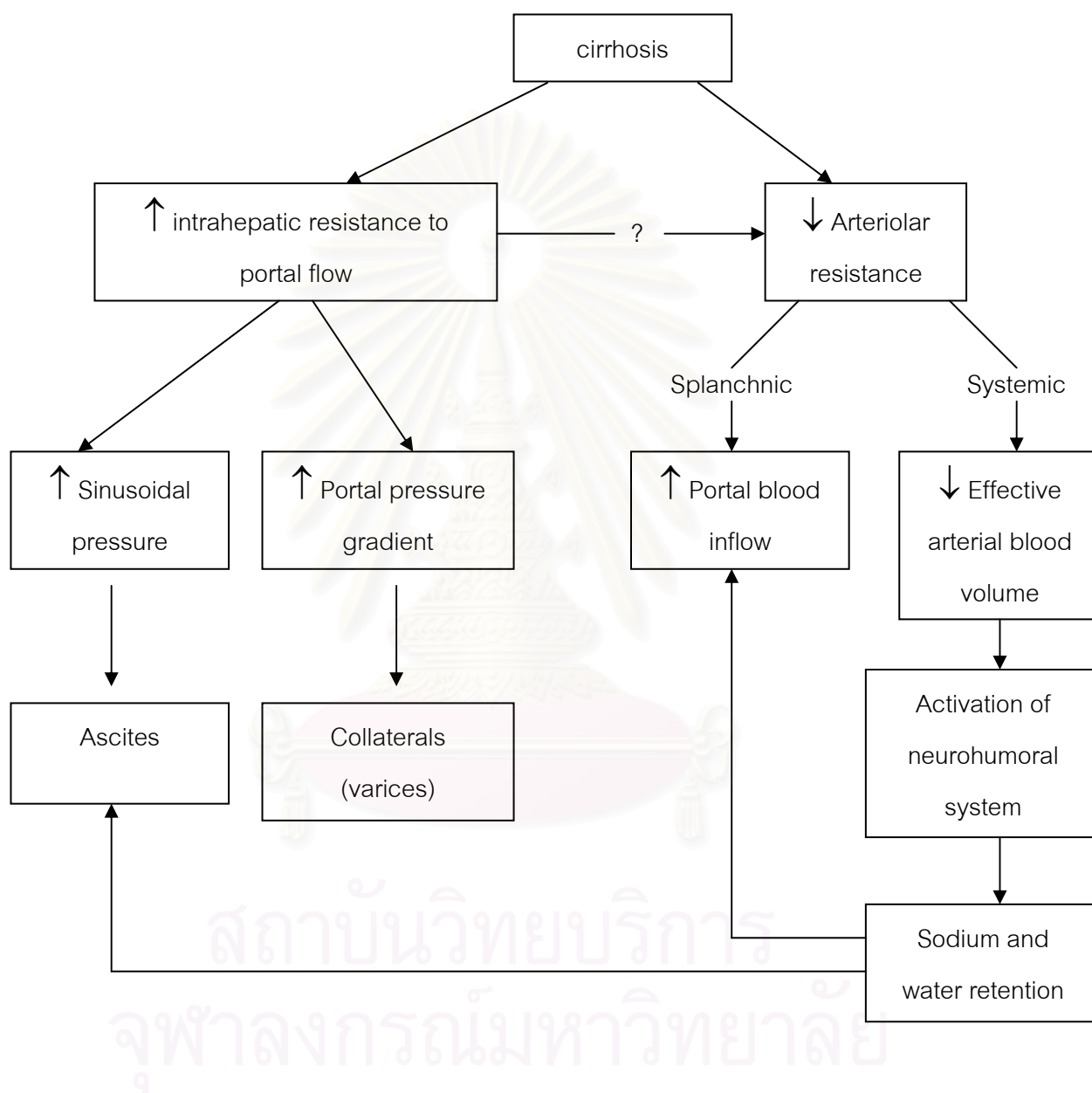
ความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล (P) มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการไหลของเลือดในเส้นเลือดพอร์ทัล (Q) และความต้านทานต่อการไหลของเลือดที่ออกจากเส้นเลือดพอร์ทัล (R)⁴⁴

$$P \propto Q \times R$$

ความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลเพิ่มขึ้นเป็นผลจากการไหลของเลือดในเส้นเลือดพอร์ทัลเพิ่มขึ้นหรือความต้านทานของเลือดที่ออกจากเส้นเลือดพอร์ทัลเพิ่มขึ้น

โรคตับแข็งทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ hepatic sinusoidal pressure และ portal pressure gradient โดย portal pressure gradient หมายถึงค่าผลต่างระหว่าง portal vein pressure และ systemic vein pressure โดยผลของความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงขึ้น เกิดจากผลของความต้านทานต่อการไหลของเลือดในเส้นเลือดพอร์ทัลเนื่องจากมีพังผืดและ regenerative nodule ในตับและ/หรือมีการเพิ่มขึ้นของการไหลของเลือดในเส้นเลือดพอร์ทัล⁴⁵ ผลของ portal pressure gradient

ที่สูงขึ้น จะทำให้เกิด portosystemic collateral ทำให้เกิดเส้นเลือดชดหลอดอาหารและ sinusoidal pressure ที่เพิ่มขึ้น เป็นผลให้เกิดน้ำในช่องท้อง (รูปภาพ 1)⁴⁶



รูปภาพ 1 พยาธิกำเนิดของการเกิดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงและภาวะแทรกซ้อนของภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง

ค่าปกติของ portal pressure gradient เท่ากับ 3 ถึง 6 มิลลิเมตรปรอท ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง จะต้องมีการ portal pressure gradient อย่างน้อย 10 มิลลิเมตรปรอท จึงจะตรวจพบเส้นเลือดชดหลอดอาหาร^{47,48}

ระบาดวิทยาและการดำเนินโรคของเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็ง (Epidemiology and natural history of varices in cirrhosis)

เมื่อติดตามผู้ป่วยโรคตับแข็งส่วนใหญ่มักตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหาร^{40,49,50} อุบัติการณ์ของการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ ประมาณ 20 เปอร์เซ็นต์ของเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารที่ตรวจพบครั้งแรกมีขนาดใหญ่^{49,51,52} หนึ่งในสามของผู้ป่วยที่ตรวจพบ EV จะเกิดภาวะเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก^{53,54} ปัจจัยเสี่ยงของ EV bleeding สัมพันธ์กับตำแหน่งของเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหาร (โอกาสเลือดออกสูงที่สุดในบริเวณใกล้เคียงกับ esophagogastric junction) การตรวจพบ red sign ขณะทำการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารและการทำงานตับที่ไม่ดี⁵⁵ โอกาสเกิด EV bleeding สูงที่สุดในช่วงปีแรกที่ตรวจพบ EV⁵⁵ เมื่อมีเลือดออกสามารถหยุดได้เองประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย⁵⁶ หลังจากเลือดออกครั้งแรกจะมีโอกาสเลือดออกซ้ำสูงอยู่ประมาณ 6 อาทิตย์^{42,57} โดยโอกาสเลือดออกซ้ำสูงสุดในช่วง 48 ชั่วโมงแรกและประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีเลือดออกซ้ำจะเกิดขึ้นในช่วง 48 ชั่วโมงแรก⁵⁵ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกซ้ำช่วงแรก (48 ชั่วโมงแรกหลังเลือดออกครั้งแรก) ได้แก่ เส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารขนาดใหญ่ อายุมากกว่า 60 ปี มีโรคไตวาย และมีเลือดออกมากโดยตรวจพบฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตรขณะแรกรับผู้ป่วย⁵⁸ นอกจากนี้การให้น้ำเกลือหรือเลือดมากเกินไปทำให้ความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงขึ้นและกระตุ้นให้เกิดเลือดออกซ้ำใน 48 ชั่วโมงแรก^{59,60}

เมื่อติดตามผู้ป่วยระยะยาวหลังจากมี variceal hemorrhage พบว่าเพิ่มโอกาสของ hepatic encephalopathy และ liver failure มากขึ้น^{43,57,58} โอกาสที่เลือดออกซ้ำสัมพันธ์กับการทำงานตับที่แย่งลง, ตุ่มสุรา, ขนาดของเส้นเลือดชอด, ไตวาย และการตรวจพบมะเร็งตับ^{43,58} ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาภาวะเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกประมาณ 70 เปอร์เซ็นต์มีเลือดออกซ้ำหรือเสียชีวิตภายใน 1 ปี หลังจากเกิดเลือดออก⁶¹⁻⁶³

ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารครั้งแรก โอกาสของการเกิดเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคตับ สาเหตุของโรคตับแข็งและความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล Cales และคณะ⁴¹ ศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสุรา พบว่าตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารใน 23 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ 1 ปี และ 50 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ 2 ปี D'Amico และคณะ⁶⁴ รวบรวมข้อมูลจาก prospective studies 2 รายงาน รวบรวมผู้ป่วย 1,123 คน พบว่าความชุกของเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารหลังจากติดตามการรักษา 5 ปี เท่ากับ 44 เปอร์เซ็นต์ และมีอุบัติการณ์ของการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารเท่ากับ 4.4 เปอร์เซ็นต์ต่อปี เมื่อตรวจพบเส้น

เลือดซอดหลอดเลือดแล้ว อัตราการเพิ่มของขนาดเส้นเลือดซอดหลอดเลือด (จากขนาดเล็กไปใหญ่) ไม่นาน การศึกษาของ Cales และคณะ⁴¹ พบว่าผู้ป่วย 42 เปอร์เซ็นต์ ที่มีเส้นเลือดซอดหลอดเลือดขนาดเล็กมีขนาดเส้นเลือดซอดโตขึ้นอย่างชัดเจนหลังจากติดตามผู้ป่วยไป 16 เดือน การศึกษาของ Pagliaro และคณะ⁵² พบว่าอัตราการเพิ่มของขนาดเส้นเลือดซอดหลอดเลือดประมาณ 25 เปอร์เซ็นต์ เมื่อติดตามผู้ป่วยนานกว่า 6 ปี และการศึกษาของ Zoli และคณะ⁶⁵ พบว่าอัตราการเพิ่มของขนาดเส้นเลือดซอดหลอดเลือดประมาณ 45 เปอร์เซ็นต์ เมื่อติดตาม 2 ปี และพบว่าปัจจัยที่ช่วยทำนายการเพิ่มขึ้นของขนาดเส้นเลือดซอดหลอดเลือดคือการทำงานของตับ แอลงประเมินจาก Child – Pugh score⁶⁶ ที่เพิ่มขึ้น โดย Child - Pugh Class A คะแนน จะน้อยกว่า 6, Class B คะแนนอยู่ระหว่าง 7-9 และ Class C จะมากกว่าหรือเท่ากับ 10 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Child - Pugh classification of the severity of cirrhosis

Variable	Score		
	1 point	2 points	3 points
Albumin (g/liter)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Prothrombin time (sec.above normal)	<4	4-6	>6
Ascites	None	Slight - moderate	Tense
Encephalopathy	None	Grade I-II	Grade III-IV

Child - Pugh class A ≤ 6 , class B 7-9, class C ≥ 10

ขนาดของเส้นเลือดซอดหลอดเลือด (Grading of esophageal varices) แบ่งได้เป็น 4 grade คือ grade 1-4⁶⁷

Grade 1 ขนาดแบนราบเมื่อเป่าลม (small varices without luminal prolapse)

Grade 2 ขนาดกลางจะไม่ราบเมื่อเป่าลมและเริ่มบังรอยต่อระหว่างหลอดเลือดซอดกับกระเพาะอาหาร (moderate sized varices showing luminal prolapse with minimal obscuring of the gastroesophageal junction)

Grade 3 ขนาดใหญ่นอกจากไม่ราบเมื่อเป่าลมแล้วยังรวมกันและยื่นเข้าไปยังรอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหาร (large varices showing luminal prolapse substantially obscuring the gastroesophageal junction)

Grade 4 ขนาดใหญ่มากและบังรอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหารมิด (very large varices completely obscuring the gastroesophageal junction)

ผู้ป่วยโรคตับแข็งแนะนำให้ทำการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อตรวจหาเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร โดยผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child's class A แนะนำให้ตรวจหาเส้นเลือดชอดหลอดอาหารเมื่อมีอาการ อาการแสดงของภาวะความดันเส้นเลือดพอร์ทัลสูง เช่น มี platelet ต่ำ ($<140,000 \text{ cells/mm}^3$) เส้นเลือดพอร์ทัลขนาดโตมากกว่า 13 มิลลิเมตรหรือมีหลักฐานของ collateral circulation จากการตรวจอัลตราซาวด์ และในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child's class B หรือ C แนะนำให้ตรวจหาเส้นเลือดชอดหลอดอาหารเมื่อวินิจฉัยโรคตับแข็ง¹⁷

ในปัจจุบันแนะนำให้ทำการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบน ทุก 2 - 3 ปี ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child's class A ที่ยังไม่มีเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร และทำต่อทุก 1 - 2 ปี ถ้ามีเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดเล็ก และถ้ามีเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดใหญ่แนะนำให้รักษาเพื่อป้องกันเลือดออก⁶⁸

การวินิจฉัยเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร³³

Gold standard สำหรับการวินิจฉัยเส้นเลือดชอดหลอดอาหารคือการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบนตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร เส้นเลือดชอดอาหารมักตรวจพบในหลอดอาหารส่วนปลายและอาจตรวจพบจนถึง Z - line และ/หรือ gastric cardia จำเป็นต้องเป่าลมขณะทำการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบน เมื่อต้องการประเมินขนาดของเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร นอกจากนี้สามารถตรวจพบเส้นเลือดชอดอาหารได้จากการตรวจคลื่นเบี่ยงระบบทางเดินอาหารส่วนบน แต่ไม่นิยมใช้ในการวินิจฉัยเส้นเลือดชอดหลอดอาหารทางคลินิกเนื่องจากมีความไวและความจำเพาะต่ำ

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตก

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตก^{46,69,70} ได้แก่

- ความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล (portal pressure)
- ขนาดของเส้นเลือดขอดหลอดอาหาร (diameter of the varices)
- ความตึงตัวของผนังเส้นเลือดขอดหลอดอาหาร (variceal wall tension)
- ความรุนแรงของโรคตับแข็ง
- การตรวจพบ red color signs จากการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบน

ความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล (portal pressure)

การที่จะเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตกนั้น จำเป็นต้องมีความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลอย่างน้อย 12 มิลลิเมตรปรอท^{71,72} และมีการศึกษาพบว่าเมื่อลดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลให้ต่ำกว่า 12 มิลลิเมตรปรอทสามารถป้องกันการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตก⁷³ นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าสามารถลดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลมากกว่า 20 เปอร์เซ็นต์จากค่าพื้นฐาน จะลดการเกิดเลือดออกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁷⁴ ซึ่งมีความรุนแรงของความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลที่สูงขึ้นไม่มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตก^{75,76} และยังมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตกน้อยกว่าขนาดของเส้นเลือดขอดหลอดอาหาร⁴⁶

ขนาดของเส้นเลือดขอดหลอดอาหาร (diameter of the varices)

Palmer และคณะ⁷⁵ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตกกับขนาดของเส้นเลือดขอดหลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งพบว่าเส้นเลือดขอดหลอดอาหารที่มีขนาดใหญ่มีโอกาสแตกมากกว่าเส้นเลือดขอดหลอดอาหารที่มีขนาดเล็ก

Lebrec และคณะ⁴⁷ ศึกษาความสัมพันธ์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตกในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสุรา พบว่าขนาดของเส้นเลือดขอดขนาดใหญ่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตก

Garcia – Tsao และคณะ⁴⁸ ศึกษาหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตก พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตกกับขนาดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารที่มีขนาดใหญ่

Witzel และคณะ⁷⁶ ยังพบว่าเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดใหญ่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตก

นอกจากนี้ยังมีอีกหลายการศึกษา^{18-20,77,78} ที่ยืนยันว่าเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดใหญ่เพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิดเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตก

ความตึงตัวของผนังเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร (variceal wall tension)

Polio และ Groszmann⁴⁴ ศึกษาพบว่า การโป่งแตกของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารมีความสัมพันธ์กับความตึงตัวของผนังเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร โดยความตึงตัวนั้นขึ้นอยู่กับรัศมีของเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร ดังนั้นขนาดที่เพิ่มขึ้นและความหนาของผนังเส้นเลือดชอดหลอดอาหารที่ลดลงมีผลให้เกิดการโป่งแตกของผนังเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร

ความรุนแรงของโรคตับแข็ง

The North Italian Endoscopic Club (NIEC)¹⁹ ศึกษาและติดตามผู้ป่วยโรคตับแข็ง 321 คน (จากทั้งหมดที่ศึกษา 383 คน) แบ่งผู้ป่วยตามโอกาสที่จะเกิดการโป่งแตกของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารในแต่ละปี พบว่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการโป่งแตกของเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร ได้แก่ ความรุนแรงของโรคตับแข็ง ขนาดของเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร และการตรวจพบ red wale marking บนเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร

การศึกษาของ Prada และคณะ⁷⁹ พบว่า Child - Pugh class B หรือ C ใช้เป็นค่าทำนายการโป่งแตกของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารและมีอัตราตายสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วย Child - Pugh class A

การตรวจพบ red color signs จากการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน

Beppu และคณะ⁸⁰ ได้รายงานการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับลักษณะของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารในการทำนายการเกิดภาวะเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตก 1 ปีต่อมา Paquet และคณะ⁶⁷ ศึกษาการทำ prophylactic sclerotherapy ในผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดใหญ่และมี overlying black points ขณะทำการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน หรือตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารส่วนใหญ่วิ่งร่วมกับค่า prothrombin index น้อยกว่า 30 เปอร์เซ็นต์ พบว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ทำ prophylactic sclerotherapy 66 เปอร์เซ็นต์มีเลือดออกขณะติดตามการรักษา 2 ปี ต่อมา The North Italian Endoscopic Club (NIEC)¹⁹ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารจากการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนและโอกาสเกิดภาวะเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกโดยใช้ North Italian Endoscopic Club (NIEC)

index (ตารางที่ 2) ซึ่งใช้ปัจจัยของ Japanese classification^{80,81} ร่วมกับการใช้ Child - Pugh score⁶⁶ ซึ่งมีการศึกษาการใช้ NIEC index ในการทำนายการเกิดภาวะเส้นเลือดชดหลอดอาหารโป่งแตกครั้งแรกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง^{79,82,83} หลังจากนั้นมีการศึกษาเพิ่มเติมของกลุ่ม Italian Liver Cirrhosis Project (ILCP)⁸⁴ ได้ใช้ classification ของ Japan Research Society for Portal Hypertension⁸¹ เพื่อประเมินลักษณะของเส้นเลือดชดหลอดอาหารจากการส่องกล้องตรวจและมีการทำนายโอกาสเกิดภาวะเส้นเลือดชดหลอดอาหารโป่งแตก พบว่า ILCP classification ใช้ได้ง่ายและเหมาะสมต่อการทำนายโอกาสเกิดภาวะ variceal hemorrhage ต่อมา Zoli และคณะ¹⁸ ศึกษาการใช้ ILCP classification ในการทำนายภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนบนครั้งแรกในผู้ป่วยโรคตับแข็งและเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ new prognostic index (PI) กับ NIEC index พบว่าขนาดของเส้นเลือดชดหลอดอาหาร เส้นเลือดชดกระเพาะอาหาร และภาวะ congestive gastropathy เป็นปัจจัยที่ใช้ในการทำนายการเกิดภาวะเส้นเลือดชดหลอดอาหารโป่งแตก และ prognostic index ใช้ได้ง่าย และดีกว่า NIEC index ในการทำนายโอกาสเกิดภาวะเส้นเลือดชดหลอดอาหารโป่งแตก

ตารางที่ 2 Guide to bedside calculation of the NIEC index

Variable	Points to add
Child - Pugh class	
A	6.5
B	13.0
C	19.5
Size of varices	
Small	8.7
Medium	13.0
Large	17.4
Red wale markings	
Absent	3.2
Mild	6.4
Moderate	9.6
Severe	12.8

โดยสรุปลักษณะการตรวจพบจากการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบนและความสัมพันธ์กับภาวะเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตก⁸⁵ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Endoscopic appearance and correlation with esophageal varix hemorrhage

Positive correlation	Negative correlation
Red color sign (wale of red spot)	Location
Blue color of varix	White color of varix
Large size	Esophagitis

ปัจจุบัน Merkel และคณะ⁸⁶ ศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคตับแข็ง 711 คน ทำการวิเคราะห์พบว่าขนาดของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารและการตรวจพบ red wale markings มีความสำคัญมากกว่า Child - Pugh class ในการทำนายการเกิด EV bleeding ครั้งแรก นอกจากนี้การศึกษาของ Paquet และคณะ^{67,87} และ Sarin^{21,22} พบว่า Child – Pugh class เป็นปัจจัยทำนายการเกิด EV bleeding ครั้งแรกได้ไม่ดี และการศึกษาของ Siringo และคณะ²³ พบว่าปัจจัยที่ช่วยทำนายภาวะเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกได้แก่ ขนาดของเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร, cherry - red spots, ค่าบิลิรูบินและcongestion index ของเส้นเลือดพอร์ทัล (ขนาดเส้นเลือดพอร์ทัลต่อความเร็วของการไหลเลือดเส้นเลือดพอร์ทัล)

โดยรวมปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตก ได้แก่ ความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล (portal pressure) ซึ่งจำเป็นต้องมี HVPG อย่างน้อย 12 มิลลิเมตรปรอท^{18,24,25,46,48,71,72} และเมื่อ HVPGมากกว่า 12 มิลลิเมตรปรอท ความสัมพันธ์ระหว่าง portal pressure และโอกาสเกิด variceal hemorrhage จะไม่ชัดเจน⁵⁵, ขนาดของเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร^{18-20,47,48,75-78}, ความตึงตัวของผนังเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร⁴⁴, ความรุนแรงของโรคตับแข็ง^{19,26,79} และลักษณะของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารจากการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบน^{23,27,64,80,85,87}

ปัจจัยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร

การศึกษาหลายการศึกษาเพื่อบอกปัจจัยที่ช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร^{17-20,28-34} พบว่าปัจจัยที่ช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร ได้แก่ spider angiomas, high Child - Pugh score, severe liver failure, prothrombin time activity น้อยกว่า

70 เพลอร์เซ็นต์, platelet count น้อยกว่า 100,000 cells/mm³, ultrasonographic portal vein diameter >13 มิลลิเมตร, ม้ามโต, น้ำในช่องท้อง (ascites) เป็นต้น

ความชุกของการตรวจพบเส้นเลือดชดหลอดอาหารขนาดใหญ่ (LEV) ประมาณ 9 ถึง 36 เพลอร์เซ็นต์^{20,28,34,52,88,89} จำเป็นต้องให้การรักษาโดยใช้ยาเพื่อลดโอกาสเกิดภาวะเส้นเลือดชดหลอดอาหารโป่งแตก⁹⁰ และพบว่ามีความคุ้มทุนมากในการป้องกันไม่ให้เส้นเลือดชดหลอดอาหารโป่งแตกครั้งแรก (primary prophylaxis)⁹¹ เนื่องจากความชุกของ LEV ไม่มากนัก ดังนั้นไม่จำเป็นต้องทำการตรวจกรองเบื้องต้นโดยการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ทุกคน

การศึกษาของ Pagliaro และคณะ⁵² ศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็ง 496 คน พบว่าตรวจพบ LEV 9 เพลอร์เซ็นต์ และเกร็ดเลือดต่ำเป็นปัจจัยทำนายการตรวจพบ LEV การศึกษาของ Zaman และคณะ²⁸ พบว่าผู้ป่วยที่มีเกร็ดเลือดต่ำกว่า 88,000 cells/mm³ มีโอกาสตรวจพบ LEV มากกว่าผู้ป่วยที่มีเกร็ดเลือดสูงกว่านี้ 5 เท่า การศึกษาของ Ng และคณะ³¹ พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ LEV ในผู้ป่วยชาวจีน ได้แก่ ascites, thrombocytopenia และ hyperbilirubinemia การศึกษาของ Chalasani และคณะ²⁰ และ Madhotra และคณะ³² พบว่าภาวะเกร็ดเลือดต่ำและม้ามโตเป็นปัจจัยช่วยทำนายการตรวจพบ LEV ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

นอกจากนี้การศึกษาของ Madhotra และคณะ³² พบว่าความชุกของเส้นเลือดชดหลอดอาหารเพิ่มขึ้นเมื่อตรวจพบการทำงานของตับแย่งลง แต่ Child - Pugh class ไม่ช่วยในการทำนายการตรวจพบ LEV ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Cales และคณะ⁹² และการศึกษาของ Witzel และคณะ⁷⁶ ที่รายงานว่า Child - Pugh score ที่เพิ่มขึ้น เป็นปัจจัยที่ช่วยทำนายการตรวจพบ LEV

การตรวจพบ LEV มีโอกาสสูงในการการเกิดภาวะเส้นเลือดชดหลอดอาหารโป่งแตก โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child - Pugh class B หรือ C¹⁹ การป้องกันไม่ให้เส้นเลือดชดหลอดอาหารโป่งแตกครั้งแรก (primary prophylaxis) โดยการให้ยา beta - blockers ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ช่วยลดการเกิดเลือดออกและสามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้³⁹ นอกจากนี้ความชุกของ LEV ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child - Pugh class A พบเพียง 19 เพลอร์เซ็นต์ ถึง 30 เพลอร์เซ็นต์^{19,32} ดังนั้นไม่จำเป็นต้องทำการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child - Pugh class A ทุกคน เนื่องจากสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายและหากตรวจพบเส้นเลือดชดหลอดอาหารขนาดเล็กก็ยังไม่มีการดูแลจัดการที่มีประโยชน์ในการป้องกันเลือดออก ลดอัตราการตายหรือชะลอการเพิ่มขนาดเส้นเลือดชดหลอดอาหาร อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Madhotra และคณะ³² พบว่าเมื่อทำการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child - Pugh class C สามารถตรวจพบเส้นเลือดชดหลอดอาหารมากถึง 69 เพลอร์เซ็นต์โดยไม่จำเป็นต้องมีม้ามโตหรือเกร็ดเลือดต่ำ ซึ่งการตรวจ

ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child - Pugh class C มีประโยชน์ทั้งในการทำ primary prophylaxis และการทำ surveillance เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดหลอดเลือดอาหาร ดังนั้นจึงมีคำถามที่สำคัญว่าเมื่อไหร่ผู้ป่วยโรคตับแข็งจึงควรทำการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (screening endoscopy) แนะนำให้ทำการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนทุกคนที่เป็นโรคตับแข็ง (scope all strategy) หรือแนะนำให้ทำการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเกร็ดเลือดต่ำกว่า $88.000 \text{ cells/mm}^3$ และ/หรือตรวจพบมีามโตโดยไม่คำนึงถึง Child class (prediction rule strategy) การเลือกวิธีการตรวจแนวทางใดขึ้นอยู่กับความคุ้มค่า (cost - effectiveness) ของแต่ละแนวทาง ปัจจุบันแนะนำให้ทำการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายที่มีความเสี่ยงต่อการส่องกล้องตรวจ ผู้ป่วยที่มีโอกาสสูงในตรวจพบเส้นเลือดหลอดเลือดอาหารขนาดใหญ่ และเพื่อการทำ primary prophylaxis⁹³

การรักษาเส้นเลือดหลอดเลือดอาหาร^{17,46,55,94-99}

1. การป้องกันไม่ให้เส้นเลือดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกครั้งแรก (Primary prophylaxis of variceal bleeding)
2. การดูแลรักษาขณะที่มีเส้นเลือดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก (Treatment of acute variceal bleeding)
3. การป้องกันเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก (Secondary prophylaxis of variceal bleeding)

การป้องกันไม่ให้เส้นเลือดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกครั้งแรก (Primary prophylaxis of variceal bleeding)

ผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถตรวจพบเส้นเลือดหลอดเลือดอาหารประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์⁴⁶ ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง (ตรวจพบเส้นเลือดหลอดเลือดอาหาร) ประมาณ 30 ถึง 50 เปอร์เซ็นต์จะเกิดภาวะเส้นเลือดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง⁹⁴ และมีอัตราตายประมาณ 30 เปอร์เซ็นต์ต่อครั้งที่มีการเลือดออก^{42,43} ปัจจุบัน^{46,85,95} แนะนำให้ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายควรได้รับการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อตรวจหาเส้นเลือดหลอดเลือดอาหารขนาดใหญ่เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสม

การรักษาที่ช่วยป้องกันการโป่งแตกของเส้นเลือดขอดหลอดอาหารแบ่งได้เป็น

1. การใช้ยา (Pharmacological therapy)
2. การส่องกล้องรักษา (Endoscopic therapy)

การใช้ยา (Pharmacological therapy)

จุดประสงค์ในการใช้ยาป้องกันการโป่งแตกของเส้นเลือดขอดหลอดอาหารเพื่อลดความดันเส้นเลือดพอร์ทัลและลดความดันภายในเส้นเลือดพอร์ทัล พบว่าโอกาสเกิดภาวะเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตกน้อยมากถ้า HVPG (hepatic venous pressure gradient) น้อยกว่า 12 มิลลิเมตรปรอท และเมื่อลด HVPG ได้มากกว่า 20 เปอร์เซ็นต์ของค่าพื้นฐานสามารถช่วยลดการเกิดเลือดออกและช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต^{39,72,74,100,101} ยาที่ใช้รักษาได้แก่ ยาที่ลด collateral portal venous flow (vasoconstrictors) หรือยาที่ลด intrahepatic vascular resistance (vasodilators) ได้แก่ beta – blocker, nitrate, α_2 – adrenergic blocker, spironolactone, pentoxifylline, molsidomine¹⁰¹⁻¹⁰³

Beta - blocker

ยา beta – blocker ใช้ลด splanchnic blood flow, portal pressure และสามารถลด gastroesophageal collateral blood flow^{104,105} นิยมใช้ propranolol และ nadolol (nonselective beta – blocker) เนื่องจากมีผล block β_1 – adrenergic receptors ทำให้เกิด splanchnic vasoconstriction และ peripheral constriction โดยขนาดยา propranolol ที่ใช้ให้ titrate จนชีพจรขณะพัก 55 ครั้ง/นาทีหรือลดชีพจรลง 25 เปอร์เซ็นต์ของชีพจรขณะพัก

ผลของ beta - blocker ในการป้องกันการโป่งแตกของเส้นเลือดขอดหลอดอาหารมีการศึกษาจำนวนมาก¹⁰⁶⁻¹¹⁶ พบว่าตัวยา beta – blockers ช่วยลดการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตกได้ การทำ metaanalysis ของ Pagliaro และคณะ¹¹⁵ ยืนยันว่า beta - blocker มีผลป้องกันการเกิดเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตกและลดอัตราเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตามประมาณ 3 เปอร์เซ็นต์ถึง 27 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยจำเป็นต้องหยุดยา beta-blocker เนื่องจากผลข้างเคียงของยา

Nitrate

ผลการศึกษาที่ผ่านมา¹¹⁷ พบว่า Isosorbide mononitrate สามารถลดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลได้เท่ากับยา propranolol และผลต่อการป้องกันการเกิดเลือดออกครั้งแรกจากเส้นเลือดขอด

หลอดอาหารโป่งแตกไม่แตกต่างกับยา propranolol¹¹² ต่อมา Garcia - Pagan และคณะ¹¹⁸ ศึกษาการใช้ Isosorbide mononitrate ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจำนวน 133 คนที่มีข้อห้ามในการใช้ propranolol เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดหลอดอาหารโป่งแตก (primary prophylaxis) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก 67 คน ได้รับยา Isosorbide mononitrate และกลุ่มที่สอง 66 คน เป็นกลุ่มควบคุม พบว่าอัตราการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดหลอดอาหารโป่งแตก อัตราการรอดชีวิตและผลข้างเคียงในทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน สรุปได้ว่า Isosorbide mononitrate ไม่ได้ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดหลอดอาหารโป่งแตกครั้งแรก และไม่ควรนำมาใช้แทน beta - blocker เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดหลอดอาหารโป่งแตกครั้งแรกด้วย

การใช้ isosorbide mononitrate ร่วมกับ beta blocker เพื่อเพิ่มผลในการป้องกันการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดหลอดอาหารโป่งแตกซ้ำพบว่าไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตแต่มีผลข้างเคียงจากการรักษาเพิ่มขึ้น¹¹⁹ ต่อมามีการศึกษาการใช้ beta blocker ร่วมกับ isosorbide mononitrate เปรียบเทียบกับการทำ endoscopic sclerotherapy ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child - Pugh class A หรือ B¹⁰¹ เมื่อติดตามผู้ป่วยนานกว่า 18 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ nadolol ร่วมกับ isosorbide mononitrate มีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกซ้ำน้อยกว่ากลุ่มที่ทำ endoscopic sclerotherapy (25 เปอร์เซ็นต์และ 53 เปอร์เซ็นต์) และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ nadolol ร่วมกับ isosorbide mononitrate แต่ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาการใช้ beta blocker ร่วมกับ isosorbide mononitrate เปรียบเทียบกับการทำ endoscopic variceal band ligation ในผู้ป่วยโรคตับแข็งเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดหลอดอาหารโป่งแตกซ้ำ¹²⁰ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยามีเลือดออกซ้ำน้อยกว่ากลุ่มที่ทำ endoscopic variceal band ligation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (49 เปอร์เซ็นต์และ 33 เปอร์เซ็นต์, $P = 0.04$) และกลุ่มที่ได้รับยาจะได้ประโยชน์จากการรักษามากกว่าโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย Child - Pugh Class A หรือ B

การส่องกล้องรักษา (Endoscopic therapy)

การส่องกล้องรักษา (Endoscopic therapy) สามารถทำได้ 2 วิธี คือ การทำ sclerotherapy และการทำ variceal band ligation

การทำ sclerotherapy

การทำ sclerotherapy สามารถลดโอกาสเลือดออกจากเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตก จาก 65 เปอร์เซ็นต์เหลือประมาณ 30 ถึง 35 เปอร์เซ็นต์ที่ 1 ปีหลังการรักษา แต่ไม่ลดอัตราเสียชีวิตโดยรวม^{121,122} มีการศึกษาจำนวนมาก^{67,76,87,110,114,123-133} เปรียบเทียบกับการทำ sclerotherapy กับ กลุ่มควบคุมในการป้องกันการเกิดเลือดออกครั้งแรกจากเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตก พบว่า ผลไม่แตกต่างกันชัดเจน และมีการทำ meta analysis ใน 9 การศึกษา¹³⁴ พบว่าการทำ sclerotherapy หรือการใช้ beta blocker เพื่อป้องกันการเลือดออกจากเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตกไม่แตกต่างกันทั้งในโอกาสเลือดออกซ้ำและอัตราการรอดชีวิต

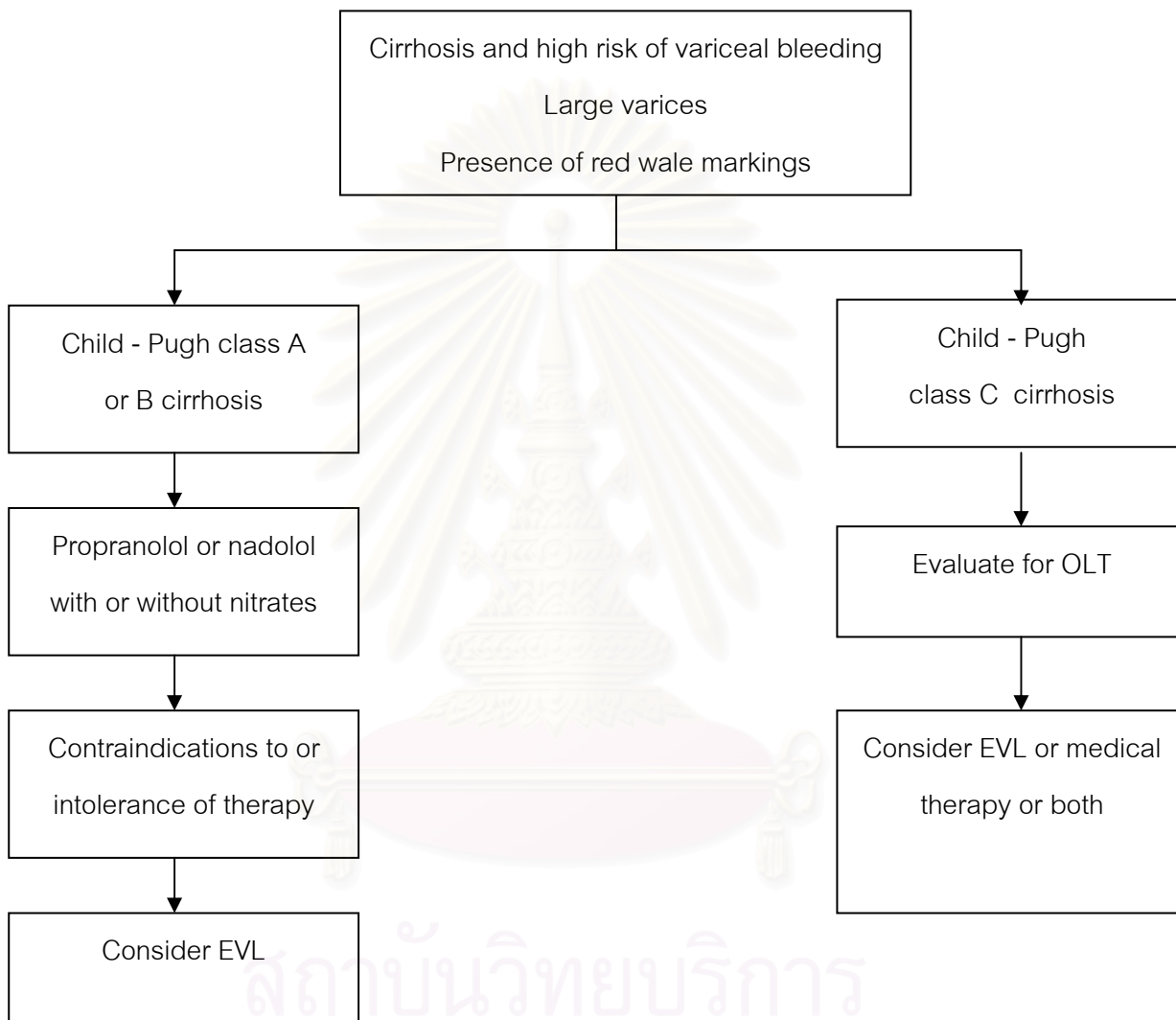
ดังนั้นในปัจจุบันไม่แนะนำให้ทำ sclerotherapy เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือด ขอดหลอดอาหารโป่งแตกในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ยังไม่เคยเกิดภาวะเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่ง แตกมาก่อน

การทำ variceal band ligation

การทำ variceal band ligation ลดโอกาสเลือดออกจากเส้นเลือดขอดหลอดอาหารมากกว่า การทำ sclerotherapy (ประมาณ 25 เปอร์เซ็นต์ และ 30 เปอร์เซ็นต์ที่เวลา 1 ปี) มีผลแทรกซ้อน น้อยกว่า ราคาถูกกว่าและมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าการทำ sclerotherapy^{121,122,135,136} การศึกษาการทำ variceal band ligation ในการป้องกันการเกิดเลือดออกครั้งแรกจากเส้นเลือดขอดหลอดอาหาร โป่งแตกของ Sarin และคณะ^{137,138} ศึกษาการทำ variceal band ligation ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ยังไม่ เคยมีเลือดออกจากเส้นเลือดขอดหลอดอาหารโป่งแตกมาก่อน สรุปได้ว่าการทำ variceal band ligation ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเส้นเลือดขอดหลอดอาหารขนาดใหญ่มีความปลอดภัยและ ประสิทธิภาพมากกว่าการให้ยา propranolol เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดขอด หลอดอาหารโป่งแตก เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lay และคณะ¹³⁹ ศึกษาการทำ variceal ligation ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเลือดขอดหลอดอาหารขนาดใหญ่เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าการทำ variceal ligation สามารถลดเลือดออก (19 เปอร์เซ็นต์เทียบกับ 60 เปอร์เซ็นต์) และลดอัตราตายได้ (28 เปอร์เซ็นต์เทียบกับ 58 เปอร์เซ็นต์)

ปัจจุบันการทำ variceal band ligation เป็นที่ยอมรับในการป้องกันการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือด ขอดหลอดอาหารโป่งแตกในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ยังไม่เคยมีเลือดออกมาก่อน มีความเสี่ยงในการ เลือดออกสูงและมีข้อห้ามในการให้ยา propranolol

แนวทางในการป้องกันไม่ให้เส้นเลือดหลอดอาหารโป่งแตกครั้งแรกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง
 ดังรูปภาพ 2⁹⁵



รูปภาพ 2 แนวทางป้องกันไม่ให้เส้นเลือดหลอดอาหารโป่งแตกครั้งแรกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

EVL = endoscopic variceal ligation

OLT = orthotopic liver transplantation

การดูแลรักษาขณะที่มีเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก

(Treatment of acute variceal bleeding)

ภาวะเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกเป็นภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ทำให้มีเลือดออกทางเดินอาหารส่วนบนรุนแรง ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการอาเจียนเป็นเลือดสดและ/หรือมีถ่ายดำหรือถ่ายเป็นเลือดสดร่วมด้วย หลักสำคัญในการรักษาภาวะเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกคือ การรักษาให้สัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยให้สารน้ำหรือเลือดทดแทนป้องกันการล้มเหลว เลือดเข้าหลอดลม รักษาระดับความเข้มข้นเลือดให้อยู่ประมาณ 25 ถึง 30 เปอร์เซ็นต์ และระดับเกร็ดเลือดมากกว่า 50,000 - 80,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ไม่ควรให้สารน้ำหรือเลือดทดแทนมากเกินไปเพราะจะเป็นการเพิ่มความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล ทำให้เลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารมากขึ้น หลังจากนั้นแนะนำให้พิจารณาส่งกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อหาสาเหตุของการเกิดเลือดออกทางเดินอาหารส่วนบน บอกตำแหน่งของเลือดออก พิจารณาการรักษาโดยการส่องกล้องรักษา⁹⁵⁻⁹⁹ นอกจากนี้สามารถให้การรักษาโดยใช้ยาลดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล^{140,141} และพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะขณะมีเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกเพื่อลดโอกาสติดเชื้อแบคทีเรียและลดอัตราเสียชีวิต¹⁴²⁻¹⁴⁶

การดูแลรักษาขณะที่มีเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก ได้แก่

1. การให้ยาลดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล (Pharmacological therapy)
2. การส่องกล้องรักษา (Endoscopic therapy)
3. การใส่บอลลูน (Balloon tamponade)
4. การทำ TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)
5. การผ่าตัด (Surgical therapy)

1. การให้ยาลดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล (Pharmacological therapy)

สามารถใช้เป็นการรักษาเบื้องต้นในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่สงสัยภาวะเส้นเลือดชอดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก ยาที่ใช้ได้แก่ vasopressin, terlipressin, somatostatin และ octreotide หรือ vapreotide เป็นต้น

1.1 Vasopressin

Vasopressin ลดปริมาณเลือดใน splanchnic system และลดความดันในเลือดพอร์ทัล ข้อจำกัดในการใช้คือทำให้เกิด systemic vasoconstriction ทำให้เกิด myocardial ischemia และ mesenteric ischemia ได้¹⁴⁷ ดังนั้นการใช้ nitroglycerine ร่วมกับ vasopressin มีผลช่วยเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาและช่วยลดผลข้างเคียงเกี่ยวกับ systemic vasoconstriction^{148,149}

1.2 Terlipressin เป็น synthetic vasopressin analogue ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่าและมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า vasopressin พบว่ามีผลในการรักษาเหมือนกับ vasopressin, somatostatin และ octreotide^{150,151}

1.3 Somatostatin และ octreotide

Somatostatin ทำให้เกิด splanchnic vasoconstriction และลดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัล ช่วยควบคุมการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกได้^{152,153} และสามารถหยุดเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกได้มากถึง 80 เปอร์เซ็นต์ใกล้เคียงกับการใช้ vasopressin, terlipressin และการส่องกล้องรักษาสำหรับควบคุมภาวะเสียเลือด^{151,154,155} นอกจากนี้ผลข้างเคียงของ somatostatin น้อยกว่า vasopressin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{153,156,157} ล่าสุดมีการศึกษาของ Corley และคณะ¹⁵⁸ วิเคราะห์ metaanalysis ข้อมูลของ octreotide เปรียบเทียบกับ vasopressin/terlipressin และกลุ่มควบคุม พบว่า octreotide ควบคุมภาวะเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกได้ดีกว่า vasopressin/terlipressin และกลุ่มควบคุม และมีผลข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่ม vasopressin/terlipressin

ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ octreotide ร่วมกับการส่องกล้องรักษาเป็นเวลา 5 วัน เพื่อเพิ่มอัตราควบคุมภาวะเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกและลดจำนวนเลือดที่ต้องใช้^{159,160}

2. การส่องกล้องรักษา (Endoscopic therapy)

2.1 Sclerotherapy จุดประสงค์ในการทำ sclerotherapy ในกรณีมีเลือดออกทางเดินอาหารจากเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกเพื่อทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดจากมี thrombosis ในเส้นเลือดที่โป่งแตกและ/หรือ external compression เส้นเลือดจากการบวมของเนื้อเยื่อหรือ mass effect จากการฉีด sclerosant และเมื่อติดตามต่อไปการอักเสบของผนังเส้นเลือดชอดและ/หรือเยื่อบุของหลอดอาหาร (ชั้น mucosa และชั้น submucosa) ทำให้เกิด fibrosis ของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารและผนังของหลอดอาหาร เป็นผลให้เกิดการเล็กลงของเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร⁹⁶

การทำ endoscopic sclerotherapy สามารถหยุดเลือดออกในผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกเฉียบพลันได้ 80 ถึง 90 เปอร์เซ็นต์¹⁶¹⁻¹⁶⁴ แต่มีข้อด้อยซึ่งพบได้น้อย ได้แก่ โอกาสเสี่ยงต่อการทะลุของหลอดอาหาร เกิดแผลหรือการตีบของหลอดอาหาร และเพิ่มโอกาสติดเชื้อ ทำให้ความนิยมของการทำ endoscopic sclerotherapy น้อยกว่าการทำ endoscopic variceal ligation^{95, 96, 98}

2.2 variceal band ligation

หลักการของการทำ variceal band ligation เหมือนกับการรัดริดสีดวงทวารหนัก สามารถหยุดเลือดออกในผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกเฉียบพลันได้เหมือนกับการทำ sclerotherapy^{96,121,135,165} และผลข้างเคียงเช่นการเกิดแผลหรือการตีบแคบของหลอดอาหารพบได้น้อยกว่าการทำ sclerotherapy^{96,121,135,165}

โดยสรุปการทำ variceal band ligation เมื่อเปรียบเทียบกับการทำ sclerotherapy ไม่มีความแตกต่างกันในการควบคุมเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกเฉียบพลันและมีภาวะแทรกซ้อนอัตราเสียชีวิตและจำนวนครั้งในการทำเพื่อลดขนาดเส้นเลือดชอดหลอดอาหารในการทำ variceal band ligation น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการทำ sclerotherapy

3. การใช้บอลูน (Balloon tamponade)

การใช้บอลูนรักษาขณะที่มีเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตก สามารถหยุดเลือดได้ถึง 90 เปอร์เซ็นต์^{166,167} แต่มีโอกาสเกิดผลแทรกซ้อนมาก เช่น การแตกทะลุของหลอดอาหาร สำลักทางเดินหายใจอุดตัน ปอดอักเสบ หรือภาวะการเต้นของหัวใจผิดปกติ ทำให้มีอัตราเสียชีวิตค่อนข้างสูงประมาณ 20 เปอร์เซ็นต์^{166,168-170} การใช้บอลูนใช้ได้ในช่วงเวลาอันสั้น เนื่องจากมีโอกาสเกิดแผลกดทับในหลอดอาหาร¹⁷⁰ ดังนั้นแนะนำให้ใช้บอลูนในการรักษาภาวะเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดอาหารโป่งแตกในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมเลือดออกจากการใช้ยาและการส่องกล้องรักษา และกำลังรอที่จะทำการรักษาจำเพาะต่อไป^{46,55,95}

4. การทำ TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)

การทำ TIPS เป็นการลดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลโดยการใส่ expandable metal stent ระหว่าง hepatic vein กับเส้นเลือดพอร์ทัลโดยไม่จำเป็นต้องทำการผ่าตัดหรือดมยาสลบ ถึงแม้ว่า

การทำ TIPS จะมีอุบัติการณ์ของอัตราการรอดชีวิตและอัตราการทุพพลภาพน้อยกว่าการทำผ่าตัด (surgical shunt) แต่ยังมีภาวะแทรกซ้อนจากการทำ TIPS ได้แก่เลือดออก, ภาวะติดเชื้อ, intrahepatic injury, portal vein thrombosis เป็นต้น ซึ่งผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะสุดท้ายและมีภาวะหลายอย่างล้มเหลวในเวลาที่ทำ TIPS มีอัตราเสียชีวิตที่ 30 วัน ถึง 90 เปอร์เซ็นต์^{171,172} การศึกษาย้อนหลังของ Chalasani และคณะ¹⁷² เพื่อทำนายอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ทำ TIPS ทั้งหมด 119 คน พบว่าการทำ emergency TIPS และค่าบิลิรูบินสูงมากกว่า 3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็นปัจจัยที่ทำนายอัตราเสียชีวิตที่ 30 วันหลังทำ TIPS และค่า alanine aminotransferase (ALT) ที่มากกว่า 100 IU/L และ preTIPS encephalopathy เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำนายอัตราเสียชีวิต ขณะที่ติดตามการรักษาอย่างน้อย 3 ปี

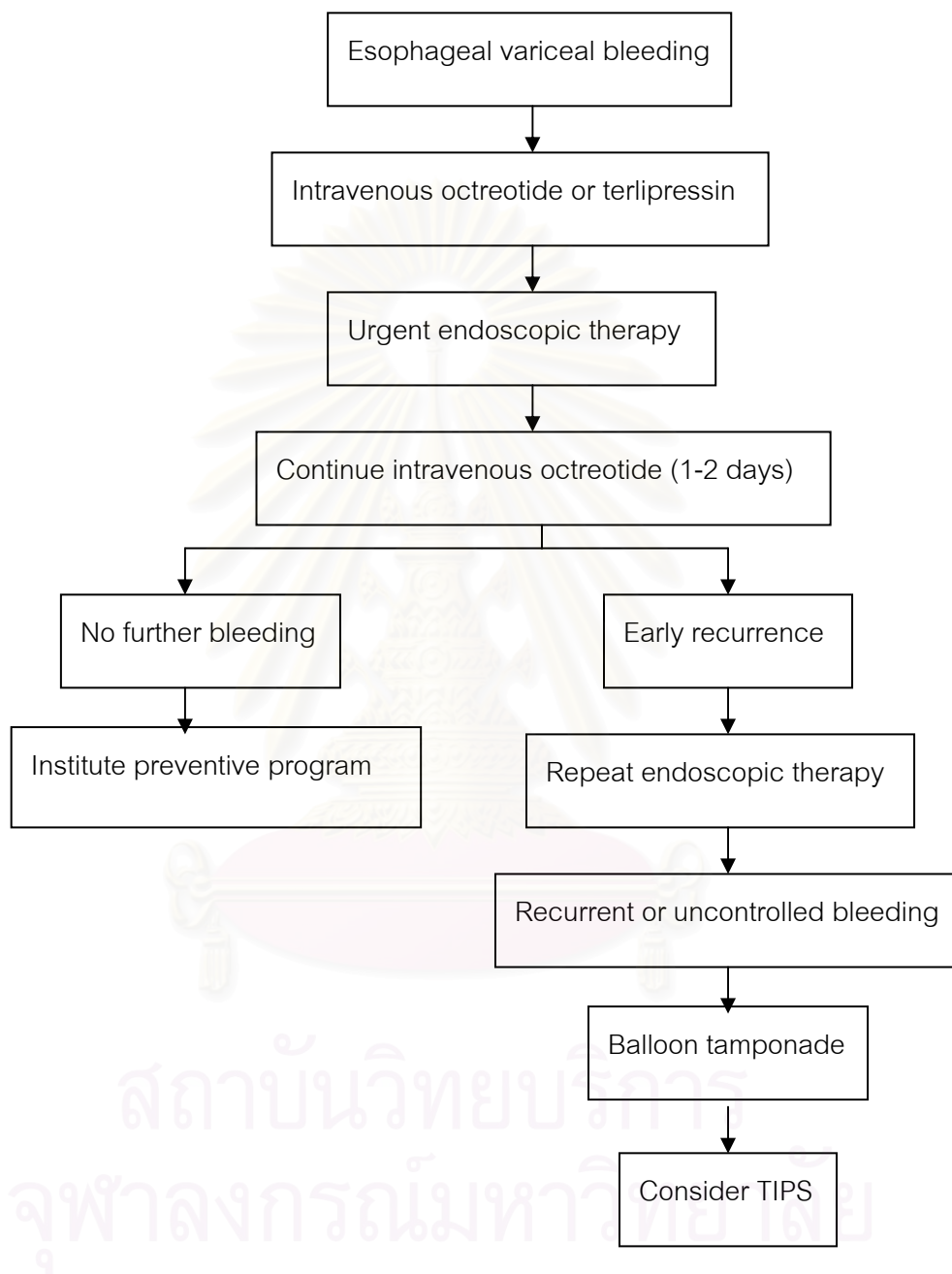
5. การผ่าตัด (Surgical therapy)

การผ่าตัด surgical shunting มักใช้ในกรณีที่ไม่สามารถควบคุมเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดเลือดโป่งแตกจากการใช้ยาและการส่องกล้องรักษาพร้อมกับไม่สามารถทำ TIPS ได้⁹⁵

Surgical therapy ที่ใช้ ได้แก่ portosystemic shunting, esophageal staple transection มีหรือไม่มี esophagogastric devascularization รวมด้วย^{161,173} อย่างไรก็ตามการผ่าตัดในกรณีเลือดออกจากเส้นเลือดชอดหลอดเลือดโป่งแตก อัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ 30 วันหลังผ่าตัดสูงถึง 80 เปอร์เซ็นต์¹⁷¹

แนวทางในการดูแลรักษาขณะที่มีเส้นเลือดชอดหลอดเลือดโป่งแตกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ดังรูปภาพ 3⁹⁵

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปภาพ 3 แนวทางการดูแลรักษาขณะที่มีเส้นเลือดหลอดอาหารโป่งแตกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

การป้องกันเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดชดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก

(Secondary prophylaxis of variceal bleeding)

1. การให้ยา (Pharmacological therapy)
2. การส่องกล้องรักษา (Endoscopic therapy)
3. การทำ TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)
4. การผ่าตัด (Surgical therapy)

1. การให้ยา (Pharmacological therapy)

ยาที่สามารถลดความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลเพื่อป้องกันเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดชดหลอดเลือดอาหาร มีหลายตัวเช่น betablocker, nitrate, α_2 -adrenergic blocker, spironolactone, molsidomine เป็นต้น แต่มีเพียง betablocker เท่านั้นที่สามารถลดโอกาสเลือดออกซ้ำและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็ง^{62,173-176} การใช้ betablocker ร่วมกับ isosorbide mononitrate เปรียบเทียบกับการทำ endoscopic sclerotherapy ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child - Pugh class A หรือ class B¹⁰¹ เมื่อติดตามผู้ป่วยนานกว่า 18 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยามีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกซ้ำน้อยกว่ากลุ่มที่ทำการส่องกล้องรักษา และเมื่อศึกษาการใช้ betablocker ร่วมกับ isosorbide mononitrate เปรียบเทียบกับการทำ endoscopic variceal band ligation¹²⁰ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยามีเลือดออกซ้ำน้อยกว่ากลุ่มที่ทำ endoscopic variceal band ligation

Hayes และคณะ¹⁷⁷ ได้ทำ metaanalysis ศึกษาผลของ propranolol กับการป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดชดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก โดยศึกษาทั้งหมด 26 การทดลอง จำนวนผู้ป่วย 1,877 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ propranolol 967 คนและกลุ่มควบคุม 910 คน พบว่า propranolol สามารถลดการเกิดเลือดออกซ้ำได้ 39 เปอร์เซ็นต์และลดอัตราเสียชีวิตจากเลือดออกซ้ำได้ 40 เปอร์เซ็นต์

2. การส่องกล้องรักษา (Endoscopic therapy)

การศึกษากการทำ sclerotherapy หลายการศึกษา^{121-123,132,133} เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดชดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก พบว่าสามารถป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำและลดอัตราเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษากการทำ sclerotherapy เปรียบเทียบกับการทำ band ligation ในการป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดชดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก^{121,122,135,178-181} พบว่าการทำ band ligation

ทำให้เส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารเล็กงดึกว่าการทำ sclerotherapy และเลือดออกช้ำน้อยกว่ารวมทั้งจำนวนครั้งในการทำหัตถการน้อยกว่าและผลแทรกซ้อน เช่น หลอดอาหารตีบแคบ ติดเชื้อเลือดออกน้อยกว่าการทำ sclerotherapy แต่พบว่าการทำ band ligation มีการเกิดขึ้นใหม่ของเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารน้อยกว่า^{182,183} และการทำ band ligation ยังทำได้ยากถ้าเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารมีขนาดเล็กซึ่งจำเป็นต้องทำ sclerotherapy แทน

3. การทำ TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)

การทำ TIPS มีประสิทธิภาพในการป้องกันเลือดออกช้ำจากเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกมากกว่าการส่องกล้องรักษา¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ โอกาสในการเกิดเลือดออกช้ำประมาณ 8 ถึง 18 เปอร์เซ็นต์ที่ 1 ปีหลังทำ TIPS และพบ encephalopathy อย่างน้อย 25 เปอร์เซ็นต์หลังทำ TIPS^{188,189} นอกจากนี้ยังพบว่าการทำ TIPS ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตมากกว่าการส่องกล้องรักษาและผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีอาการรุนแรงหลังทำ TIPS มักได้ผลไม่ดี^{172,190,191} ต่อมาการศึกษาของ Sauer และคณะ¹⁹² ศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็ง 85 คน ได้รับการทำ TIPS และ endoscopic ligation ร่วมกันได้รับยา propranolol พบว่ากลุ่มที่ได้ทำ endoscopic ligation ร่วมกันได้รับยา propranolol มีผลค่อนข้างดีและค่าใช้จ่ายในการรักษาต่ำ ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำ endoscopic ligation ร่วมกันได้รับยา propranolol ในการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง เพื่อป้องกันเลือดออกช้ำจากเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกและแนะนำให้ทำ TIPS ในกรณีที่มีการส่องกล้องรักษา ร่วมกับการใช้ยาไม่สามารถควบคุมและป้องกันการเกิดเลือดออกช้ำจากเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก

4. การผ่าตัด (Surgical therapy)

แนะนำให้ทำผ่าตัดในผู้ป่วยที่ไม่ร่วมมือในการรักษาด้วยการใช้ยาหรือส่องกล้องรักษาและไม่ใช่กลุ่มผู้ที่ จะทำการปลูกถ่ายตับ การผ่าตัดแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่ม surgical shunt และกลุ่ม nonsurgical shunt

Surgical shunt

1. Selective shunt เช่น distal splenorenal shunt

2. Nonselective shunt เช่น portocaval shunt

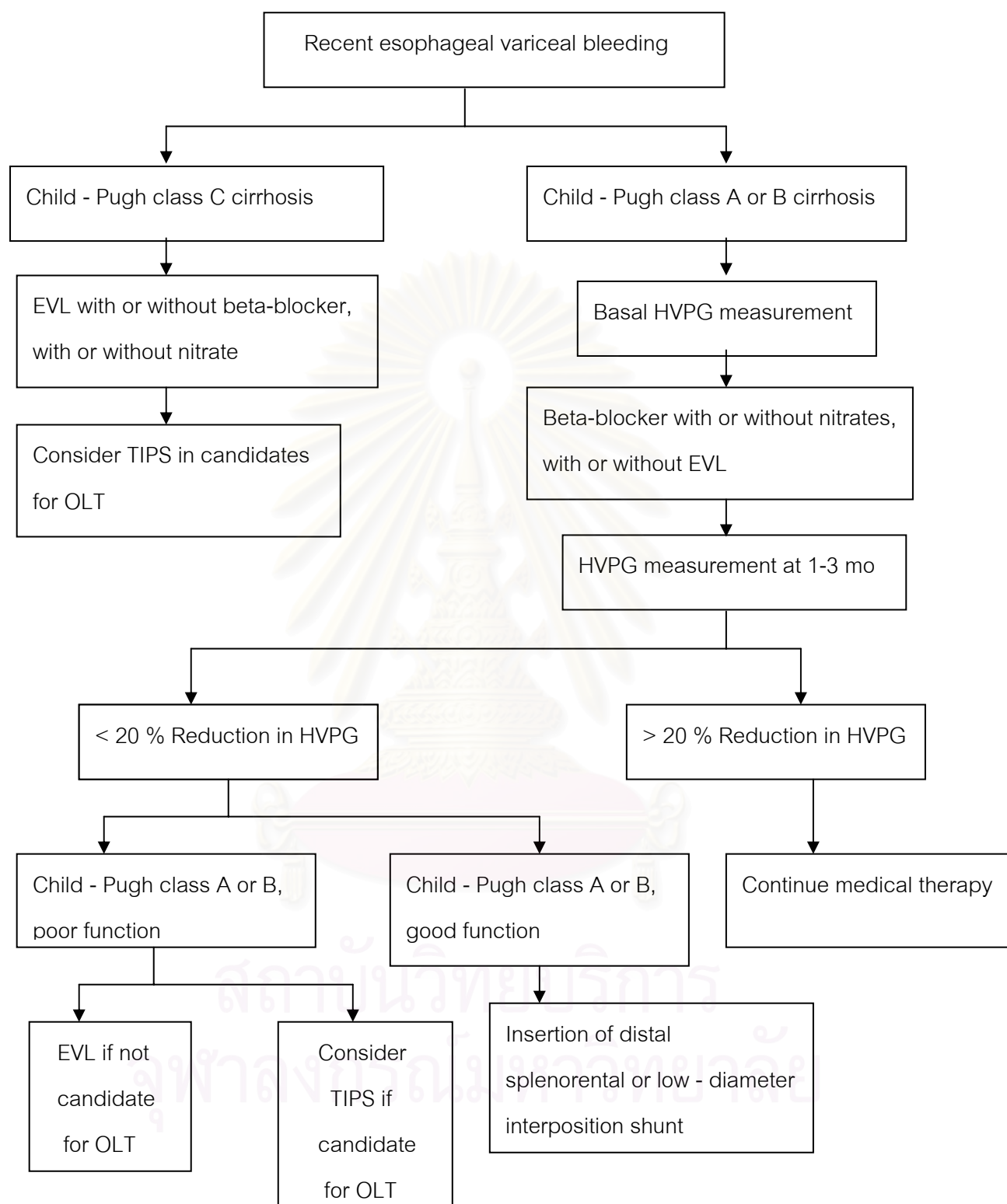
นิยมทำ distal splenorenal shunt ในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child A และทำ mesocaval หรือ portocaval shunt ในผู้ป่วยโรคตับแข็งซึ่งโอกาสเลือดออกช้ำประมาณ 10 ถึง 20 เปอร์เซ็นต์ และโอกาสเลือดออกสูงสุดใน 1 เดือนแรกหลังทำผ่าตัด^{193, 194}

สำหรับการทำ nonsurgical shunt เช่น การทำ esophageal transection และ devascularization แนะนำให้ทำเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำ surgical shunt ได้และทำโดย ศัลยแพทย์ที่มีความชำนาญ

แนวทางในการป้องกันเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก ดังรูปภาพ 4⁹⁵



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปภาพ 4 แนวทางในการป้องกันเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดชดหลอดอาหารโป่งแตกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

EVL = Esophageal variceal ligation

HVPG = Hepatic venous portal gradient

TIPS = Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

OLT = Orthotopic liver transplantation



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross - sectional analytic study)

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

ประชากรและตัวอย่าง (Population and Sample)

ประชากร หมายถึง ผู้ป่วยโรคตับแข็งทั่วไปที่มีน้ำในช่องท้องซึ่งไม่มีประวัติเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนจากภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงมาก่อน

ตัวอย่าง หมายถึง ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องซึ่งไม่มีประวัติเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนจากภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงมาก่อนที่เข้ามารับการรักษาดังกล่าว ณ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงตั้งแต่เดือนธันวาคม 2544 ถึงเดือนมกราคม 2546

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา

1. ผู้ป่วยโรคตับแข็งอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ตรวจพบน้ำในช่องท้องโดยการตรวจร่างกายและ ultrasonography upper abdomen และสามารถเจาะตรวจน้ำในช่องท้องได้
3. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เห็นดีซื่อยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์
2. ผู้ป่วยที่มีโรคทางร่างกายที่มีข้อห้ามในการตรวจส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน
3. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาภาวะเลือดออกทางเดินอาหารจากเส้นเลือดชดหลอดอาหารแตกโดยการส่องกล้องรักษามาก่อน
4. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮปेटิส

5. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาที่ลดความดันเส้นเลือดพอร์ทัล เช่น propranolol, isosorbide mononitrate เป็นต้น มาก่อนในช่วง 1 เดือนก่อนนำเข้าการศึกษา

คำสำคัญ (Key Words)

SAAG

Portal hypertension

Esophageal varices

Cirrhosis

นิยาม Cirrhosis หมายถึง ผู้ป่วยที่มี chronic liver stigmata ผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ พบว่าการทำงานตับผิดปกติ ค่าอัลบูมินในเลือดต่ำ ค่าโกลบูลินในเลือดสูงขึ้น และ/หรือ USG upper abdomen พบว่าตับมี nodular surface มีขนาดเล็กลงไป ตับด้านซ้ายมีขนาดโตขึ้น ตรวจพบว่ามีม้ามโต

Serum ascites albumin concentration gradient (SAAG) เป็นค่าผลต่างของค่าอัลบูมินในเลือดและอัลบูมินของน้ำในช่องท้อง

Portal hypertension เป็นภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง

Esophageal varices เป็นภาวะที่มีเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร

ขนาดของ EV แบ่งเป็น small, medium, large size ตามลักษณะจากการส่องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน ตาม NIEC¹⁹

Small size หมายถึง เส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดเล็ก และแฟบลงได้เมื่อเป่าลมขณะส่องกล้อง

Medium size หมายถึง เส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดปานกลาง ไม่สามารถทำให้แฟบลงเมื่อเป่าลม และขนาดเล็กกว่าหนึ่งในสามของเส้นผ่านศูนย์กลางหลอดอาหาร

Large size หมายถึง เส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดใหญ่ ขนาดโตมากกว่าหนึ่งในสามของเส้นผ่านศูนย์กลางหลอดอาหาร

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

สูตรที่ใช้ในการคำนวณ $n_0 = (Z_{\alpha/2}^2 PQ) / E^2$

โดย $P = \text{sensitivity}$ $Q = 1 - \text{sensitivity}$

$E = \text{acceptable error}$

$\alpha = 0.05, Z_{\alpha/2} = 1.96$ (การทดสอบเป็นแบบ two tail)

$P = 0.91$ ¹⁹⁵

$E = 10\% = 0.10$

ดังนั้น $n_0 = (1.96)^2 (0.91) (0.09) / (0.10)^2$
 $= 0.315 / 0.01$
 $= 31.5$

$n = n_0 / \text{prevalence of disease}$

ซึ่งค่า prevalence of disease = 0.74¹⁹⁶

ดังนั้น $n = 31.5 / 0.74 = 42.6$

วิธีการ

เริ่มเก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่เดือนธันวาคม 2544 จนถึงเดือนมกราคม 2546 ณ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยนำผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องวินิจฉัยจากประวัติ การตรวจร่างกาย ผลการตรวจเลือด การตรวจทางอัลตราซาวด์ ซึ่งการวินิจฉัยน้ำในช่องท้องตรวจยืนยันโดยการตรวจทางอัลตราซาวด์ ผู้ป่วยทุกคนอายุ 18 ปีขึ้นไปและไม่อยู่ในเกณฑ์ที่จะถูกตัดออกจากการศึกษา นำผู้ป่วยทุกคนมาซักประวัติ ตรวจร่างกาย บันทึกข้อมูลจากผลการตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การทำงานตับ ข้อมูลทางโลหิตวิทยา ประเมินค่า Child - Pugh score หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการเจาะตรวจน้ำในช่องท้องและตรวจเลือดโดยใช้วิธีมาตรฐานโดยผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดตรวจประมาณ 15-20 มิลลิลิตร เพื่อตรวจเกี่ยวกับโรคตับแข็ง การทำงานตับ ข้อมูลทางโลหิตวิทยา และเจาะตรวจน้ำในช่องท้องโดยใช้เข็มฉีดยาขนาด 18 G เจาะดูดน้ำในช่องท้องประมาณ 10 มิลลิลิตรหลังฉีดยาชาเฉพาะที่ และคำนวณค่าผลต่างของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้อง (serum ascites albumin concentration gradient, SAAG) โดยค่า SAAG ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัมต่อเดซิลิตรเป็นกลุ่ม high SAAG และค่า SAAG ที่ต่ำกว่า 1.1 กรัมต่อเดซิลิตรเป็นกลุ่ม low SAAG ข้อมูลต่าง ๆ จะได้รับการบันทึกและหลังจากนั้นผู้ป่วยทุกคนจะ

ได้รับการส่งกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบน เพื่อประเมินการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร ขนาดเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร เส้นเลือดขอดกระเพาะอาหารและภาวะ portal hypertensive gastropathy

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

ข้อมูลต่าง ๆ จากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ และผลการตรวจส่งกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนจะถูกเก็บรวบรวมและบันทึก โดยที่แพทย์ระบบทางเดินอาหารที่ทำการส่งกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบนไม่ทราบประวัติ อาการทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การเก็บข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐาน เช่น เพศ อายุ Hospital number
2. ข้อมูลด้านประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
3. ข้อมูลจากการส่งกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบน

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง โดยเก็บรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่กำหนดขึ้น การตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารและขนาดของเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน เช่น อายุ เพศ อาการ อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ใช้วิธีการทางสถิติ คือ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. คำนวณหาความไวของระดับค่า SAAG ในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร
3. ทดสอบความสัมพันธ์หาปัจจัยเสี่ยงในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารโดยวิธี student's test , Chisquare, Fisher exact test และ Univariate - Multivariate, Logistic Regression Analysis

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

มี เนื่องจากมีการเจาะตรวจน้ำในช่องท้องและมีการส่งกล้องตรวจระบบทางเดินอาหาร ส่วนบน แต่การเจาะตรวจน้ำในช่องท้องอาจมีเลือดออกเล็กน้อย เจาะทะลุลำไส้ซึ่งเกิดขึ้นน้อยมาก และมักไม่จำเป็นต้องทำการผ่าตัดแก้ไข นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการส่งกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบนทุกรายอยู่แล้วเพื่อประเมินการตรวจพบเส้นเลือดชดชดหลอดเลือดอาหาร

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

ผู้ป่วยที่มาตรวจในวันหยุดราชการไม่สามารถทำการส่งกล้องตรวจระบบทางเดินอาหาร ส่วนบนได้ จำเป็นต้องนัดมาทำการตรวจในวันราชการ อาจทำให้สูญเสียผู้ป่วยในส่วนนี้ ทำให้ไม่สามารถ include ผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษาได้ อาจทำให้การเก็บรวบรวมข้อมูลได้ช้าลง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

จากการศึกษาผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง จำนวนทั้งหมด 49 คน พบลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคตับแข็งดังตารางที่ 4 โดยเป็นเพศชาย 33 คน (67.3%) เพศหญิง 16 คน (32.7%) อายุเฉลี่ย 55.1 ปี พบว่าสาเหตุของโรคตับแข็งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่พบบ่อยที่สุดคือการดื่มสุรา (39%) รองลงมาคือ ไวรัสตับอักเสบบี (29%) และการดื่มสุราร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี (16%) ตามลำดับ และผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระยะ Child - Pugh C (71.4%) ส่วนระยะ Child - Pugh B พบ 28.6%

ตารางที่ 4 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง (49คน)

เพศ (ชาย/หญิง)	33/16
อายุเฉลี่ย (ปี)	55.1 (38-88)
สาเหตุของโรคตับแข็ง	
สุรา	19 (39%)
ไวรัสตับอักเสบบี	14 (29%)
ไวรัสตับอักเสบบีซี	2 (4%)
สุรา/ไวรัสตับอักเสบบี	8 (16%)
ไม่ทราบสาเหตุ	6 (12%)
Child – Pugh classification	
B	14 (28.6%)
C	35 (71.4%)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผลการตรวจส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลการตรวจส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน

Laboratory results	
Hemoglobin (g/dl)	9.95 ± 2.21
Platelet (cells/mm ³)	158,837 ± 104,018
Total bilirubin (g/dl)	9.0 ± 10.5
Albumin (g/dl)	2.3 ± 0.5
Prothrombin time (sec)	18.9 ± 7.3
INR	1.6 ± 0.7
Child – Pugh score	10.4 ± 1.2
Serum ascites albumin gradient (SAAG)	1.6 ± 0.6
Esophagogastroduodenoscopy results	
Gastric varices	
Presence	7 (14.2%)
Absence	42 (85.8%)
Portal hypertensive gastropathy	
None	11 (22.4%)
Mild	27 (55.2%)
Severe	11 (22.4%)
Esophageal varices	
Presence	
Small	18 (36.7%)
Medium	14 (28.6%)
Large	7 (14.3%)
Absence	10 (20.4%)

พบว่าค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงประมาณ 9.9 กรัมต่อลูกบาศก์เดซิลิตร ค่าเฉลี่ยของเกร็ดเลือดประมาณ 158,837 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ค่าเฉลี่ยของบิลิรูบินเท่ากับ 9 กรัม

ต่อเดซิลิตร และอัลบูมินเท่ากับ 2.3 กรัมต่อเดซิลิตร ค่าเฉลี่ยของChild - Pugh เท่ากับ 10.4 ส่วนค่าเฉลี่ย SAAGเท่ากับ 1.6

ผลการส่องกล้องพบว่ามีเส้นเลือดขอดกระเพาะอาหารเพียง 7 คน (14.2%) และตรวจพบภาวะ portal hypertensive gastropathy (PHG) 38 คน (77.6%) แบ่งเป็น mild PHG 27 คน (55.2%) และ severe PHG 11 คน (22.4%) ส่วนเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารพบทั้งหมด 39 คน (79.6%) โดยส่วนใหญ่เป็นเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารขนาดเล็ก 18 คน (36.7%) ตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารขนาดกลาง 14 คน (28.6%) และขนาดใหญ่ 7 คน (14.3%)

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารและตรวจไม่พบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร

	ตรวจพบ EV n = 39	ตรวจไม่พบ EV n = 10	P
อายุเฉลี่ย (ปี)	55.1	55.3	0.963
เพศ (ชาย/หญิง)	28/11	5/5	0.261
สาเหตุของโรคตับแข็ง			
สุรา	14	5	0.644
ไวรัสตับอักเสบบี	13	1	
ไวรัสตับอักเสबी	1	1	
สุรา/ไวรัสตับอักเสบบี	6	2	
ไม่ทราบสาเหตุ	5	1	
Child Pugh classification			
B	10	4	0.442
C	29	6	
Hepatocellular carcinoma	10	0	0.075
SAAG			
< 1.1	2	4	0.012
≥ 1.1	37	6	

ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยโรคตับแข็งของน้ำในช่องท้องที่ตรวจพบ และตรวจไม่พบเส้นเลือดชดหอดอาหาร พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของ เพศ อายุ สาเหตุของโรคตับแข็ง ความรุนแรงของโรคตับ การตรวจพบมะเร็งตับยกเว้นระดับค่า SAAG ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัมต่อเดซิลิตร ตรวจพบในผู้ป่วยที่ตรวจพบเส้นเลือดชดหอดอาหารมากกว่าในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเส้นเลือดชดหอดอาหาร จากการศึกษพบว่าตรวจพบเส้นเลือดชดหอดอาหาร 37 คน (86%) ในผู้ป่วยที่มี high SAAG 43 คน และตรวจพบเส้นเลือดชดหอดอาหาร 2 คน (33%) ในผู้ป่วยที่มี low SAAG 6 คน ($P = 0.012$) และความไวของระดับ high SAAG ในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดชดหอดอาหารเท่ากับ 94.9% เช่นเดียวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลการส่องกล้องเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่ม ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเป็นส่วนใหญ่มากเว้นระดับค่าอัลบูมินและระดับค่า SAAG ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.006$ และ $P = 0.002$ ตามลำดับ) ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องที่ตรวจพบและตรวจไม่พบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร

	EV		P
	Presence n = 39	Absence n = 10	
Hemoglobin (g/dl)	10.0 ± 2.2	9.6 ± 2.3	0.605
Platelet (cells/mm ³)	152.615 ± 98.374	183.100 ± 126.580	0.414
Total bilirubin (g/dl)	10.1 ± 11.2	4.9 ± 6.5	0.169
Albumin (g/dl)	2.4 ± 0.5	1.9 ± 0.7	0.006
Prothrombin time (sec.)	18.3 ± 6.3	21.4 ± 12.4	0.271
INR	1.6 ± 0.6	1.8 ± 1.1	0.315
Child Pugh score	10.5 ± 1.2	10.1 ± 1.9	0.552
Serum ascites albumin gradient (SAAG)	1.8 ± 0.6	1.1 ± 0.5	0.002
Gastric varices			
Presence	7	0	0.319
Absence	32	10	
Portal hypertensive gastropathy			
None	6	5	0.057
Mild	24	3	
Severe	9	2	

เมื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับค่า SAAG กับการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารพบว่าตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร 37 คนในกลุ่ม high SAAG 43 คน เท่ากับ 86% และตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหาร 11 คน (78.6%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับค่า SAAG ระหว่าง 1.1 กรัมต่อเดซิลิตรถึง 1.49 กรัมต่อเดซิลิตร 4 คน ตรวจพบ 12 คน (80%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับค่า SAAG ระหว่าง 1.50 ถึง 1.99 กรัมต่อเดซิลิตร 15 คน และ ตรวจพบ 14 คน (100%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับค่า SAAG มากกว่า 2 กรัมต่อเดซิลิตร 14 คน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเส้นเลือดชอดหลอด

อาหารพบว่า 3 คน (21.4%) ในจำนวน 14 คน มีค่า SAAG ระหว่าง 1.1 ถึง 1.49 กรัมต่อเดซิลิตร, 3 คน (20%) ในจำนวน 15 คน มีค่า SAAG ระหว่าง 1.50 ถึง 1.99 กรัมต่อเดซิลิตร และตรวจไม่พบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารในผู้ป่วยที่มีค่า SAAG มากกว่าเท่ากับ 2 กรัมต่อเดซิลิตร และการตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับค่า SAAG ($P = 0.009$) ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการตรวจพบเส้นเลือดชอดอาหารและระดับค่า SAAG

	SAAG values (g / dl)				Total
	No. of patients (%)				
	< 1.1	1.1-1.49	1.5-1.99	≥ 2	
EV					
Presence	2(33.3)	11(78.6)	12(80)	14(100)	39
Absence	4(66.6)	3(21.4)	3(20)	0	10
Total	6(100)	14(100)	15(100)	14(100)	49

$P = 0.009$

เมื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารในกลุ่มผู้ป่วย high SAAG กับระดับค่า SAAG พบว่าเมื่อระดับค่า SAAG ระหว่าง 1.1 ถึง 1.49 กรัมต่อเดซิลิตร ตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดเล็ก 7 ใน 11 คน (63.6%), ตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดกลาง 3 ใน 11 คน (27.3%) และตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดใหญ่ 1 ใน 11 คน (9.1%) เมื่อระดับค่า SAAG 1.5 ถึง 1.99 กรัมต่อเดซิลิตร ตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดเล็ก 4 ใน 12 คน (33.3%), ตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดกลาง 4 ใน 12 คน (33.3%) และตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดใหญ่ 4 ใน 12 คน (33.3%) เมื่อระดับค่า SAAG มากกว่าเท่ากับ 2 กรัมต่อเดซิลิตร ตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดเล็ก 5 ใน 14 คน (35.7%) ตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดกลาง 7 ใน 14 คน (50%) และตรวจพบเส้นเลือดชอดหลอดอาหารขนาดใหญ่ 2 ใน 14 คน (14.3%) ดังนั้นขนาดของเส้นเลือดชอดหลอดอาหารไม่ค่อยมีความสัมพันธ์กับระดับค่า SAAG ($R = 0.223$; $p = 0.173$) (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9 แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามขนาดเส้นเลือดหลอดเลือดอาหารและระดับค่า SAAG

	SAAG values (g / dl)				Total
	No. of patients (%)				
	< 1.1	1.1-1.49	1.5-1.99	≥ 2	
Size of EV					
Small	2 (100)	7 (63.6)	4 (33.3)	5 (35.7)	18
Medium	0	3 (27.3)	4 (33.3)	7 (50)	14
Large	0	1 (9.1)	4 (33.3)	2 (14.3)	7
Total	2 (100)	11 (100)	12 (100)	14 (100)	39

$$P = 0.32, R = 0.223, \rho = 0.173$$

จากการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบเส้นเลือดหลอดเลือดอาหารโดยวิธี univariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบเส้นเลือดหลอดเลือดอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือระดับค่า SAAG และค่าอัลบูมิน ดังแสดงในตารางที่ 10 และเมื่อนำปัจจัยเหล่านี้มาวิเคราะห์โดยการทำ Logistic regression analysis พบว่าค่าอัลบูมินไม่สามารถนำมาใช้ทำนายการตรวจพบเส้นเลือดหลอดเลือดอาหาร แต่พบว่ามีเพียงระดับค่า SAAG ที่สามารถนำมาใช้ทำนายการตรวจพบเส้นเลือดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง ($P = 0.004$) ดังแสดงในตารางที่ 11

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 10 Univariate Analysis

Variables	Presence of EV
Age	0.963
Etiology	0.644
Hepatocellular carcinoma	0.075
Hemoglobin	0.605
Platelet	0.414
Total bilirubin	0.169
Albumin	0.006
Prothrombin time	0.271
INR	0.315
Child Pugh score	0.552
SAAG	0.002
Gastric varices	0.319
Portal hypertensive gastropathy	0.057

ตารางที่ 11 Multivariate analysis

Variables	β (coefficient)	P value	Odd ratio	95% CI
SAAG	2.592	0.004	13.361	2.34-76.31
Prothrombin time	-0.107	0.052	0.898	0.81-1.00

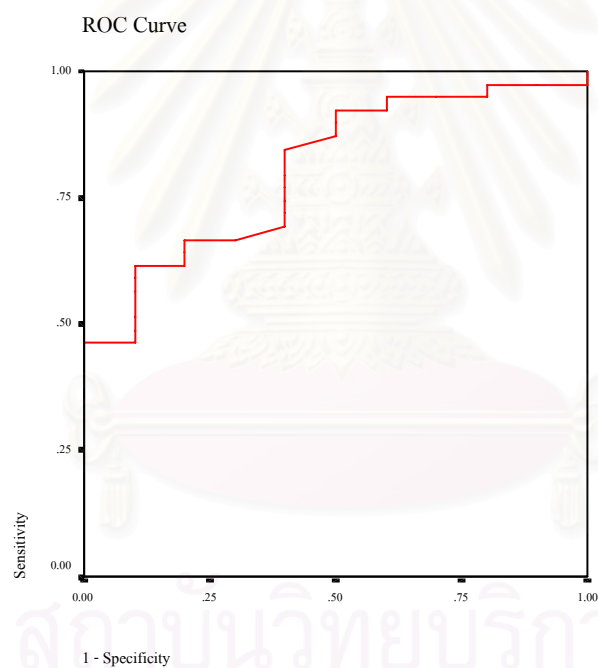
จากการวิเคราะห์ Receiver – Operating – Characteristic curve (ROC curve) พบว่า ปัจจัยที่ดีที่สุดช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดอาหารคือระดับค่า SAAG ที่มากกว่า 1.23 กรัมต่อเดซิลิตร

ตารางที่ 12 แสดงความไวและความจำเพาะของระดับค่า SAAG ในกลุ่มที่ตรวจพบเส้นเลือดขด
หลอดอาหาร

SAAG	Sensitivity (%)	Specificity (%)
0.1950	97.4	0
0.2950	97.4	10
0.4650	97.4	20
0.6900	94.9	20
0.9200	94.9	30
1.0500	94.9	40
1.1400	92.3	40
1.1950	92.3	50
1.2300	89.7	50
1.2650	87.2	50
1.3200	84.6	60
1.3700	79.5	60
1.3950	76.9	60
1.4150	74.4	60
1.4250	71.8	60
1.4400	69.2	60
1.4750	66.7	70
1.5150	66.7	80
1.5400	64.1	80
1.5650	61.5	80
1.6445	61.5	90
1.7095	59.0	90
1.7200	56.4	90
1.7700	51.3	90
1.8200	48.7	90

ตารางที่ 12 (ต่อ) แสดงความไวและความจำเพาะของระดับค่า SAAG ในกลุ่มที่ตรวจพบเส้นเลือด
ขาดหลอดเลือด

SAAG	Sensitivity (%)	Specificity (%)
1.8450	46.2	90
1.8700	46.2	100
1.8950	41.0	100



Diagonal segments are produced by ties.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ภาวะเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่เป็นสาเหตุของอัตราเสียชีวิตและอัตราทุพพลภาพในผู้ป่วยโรคตับแข็ง^{95,197,198} การดูแลรักษาขณะที่มีเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกและการป้องกันเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายสูงมาก ภาวะเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกเกิดขึ้นเมื่อ hepatic venous portal gradient (HVPG) ต้องมากกว่า 12 มิลลิเมตรปรอท อย่างไรก็ตามการตรวจวัดค่า HVPG ในผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกคนเป็นสิ่งที่ไม่จำเป็นและมีโอกาสเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าค่าบีลิรูบิน, อัลบูมินช่วยทำนายการเกิดเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตกและการตรวจพบน้ำในช่องท้องของผู้ป่วยโรคตับแข็ง ซึ่งช่วยทำนายการเกิดเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโป่งแตก^{19,35,36,199} นอกจากนี้ น้ำในช่องท้องยังอาจสัมพันธ์กับการตรวจพบเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารขนาดใหญ่^{19,26,35,36,199-202}

SAAG ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัมต่อเดซิลิตรเป็นปัจจัยช่วยบอกถึงภาวะความดันเส้นเลือดพอร์ทัลสูง โดยมีความเที่ยงตรง 97 เปอร์เซ็นต์^{6,7,9,10} ซึ่งค่า SAAG ไม่เปลี่ยนแปลงถึงแม้ว่าได้รับยาขับปัสสาวะ อัลบูมิน การติดเชื้อน้ำในช่องท้อง การเจาะรักษา น้ำในช่องท้อง หรือสาเหตุของโรคตับ

จากการศึกษานี้พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับค่า SAAG กับการตรวจพบเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารโดยระดับค่า SAAG ที่สูงขึ้นมีโอกาสตรวจพบเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหาร อย่างไรก็ตามระดับค่า SAAG ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหาร ความไวของ high SAAG ในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารเท่ากับ 94.9 เปอร์เซ็นต์ ดังนั้นค่า SAAG เหมาะที่จะเป็นการตรวจกรองเบื้องต้นในการตรวจพบเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง การศึกษาที่ผ่านมาแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคตับกับการตรวจพบเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหาร^{17,92,203} แต่ผลการศึกษานี้พบว่าความรุนแรงของโรคตับ (ประเมินจาก Child - Pugh score) ไม่สัมพันธ์กับการตรวจพบเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหาร

จากการศึกษาที่ผ่านมา^{17-20,28-33} พบว่าปัจจัยที่ช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขดหลอดเลือดอาหารได้แก่ spider nevi, high Child - Pugh score, severe liver failure, prothrombin time activity less than 70%, platelet count less than 100,000 / mm³, splenomegaly, ascites,

ultrasonographic portal vein diameter >13 mm เป็นต้น ในการศึกษา cross - sectional ครั้งนี้ จากการวิเคราะห์โดยวิธี logistic regression analysis พบว่าระดับ SAAG มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ไม่สามารถสรุป ความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่นในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร ซึ่งสาเหตุที่การศึกษานี้ต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ อาจเป็นเพราะจำนวนประชากรตัวอย่างน้อย จำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารเพียง 39 คน ทำให้การวิเคราะห์ค่าทางสถิติต่าง ๆ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยสรุปค่า SAAG อาจใช้เป็นปัจจัยช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง ความไวของระดับค่า SAAG ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัมต่อเดซิลิตรในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารเท่ากับ 94.9 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งระดับค่า SAAG ที่มากกว่า 1.23 กรัมต่อเดซิลิตร ช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร สำหรับปัจจัยอื่น เช่น การตรวจพบ spider nevi ความรุนแรงของโรคตับ เกร็ดเลือดต่ำ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ หรือม้ามโต ควรศึกษาเพิ่มเติมในจำนวนประชากรที่มากขึ้น เพื่อที่จะบอกปัจจัยช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษาหาความไวของระดับค่าผลต่างของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้อง (SAAG) ในการช่วยทำนายการตรวจพบภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง โดยตรวจสอบกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นี้ เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง โดยมีผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 49 คน เป็นชาย 33 คน หญิง 16 คน อายุเฉลี่ย 55 ปี สาเหตุของโรคตับแข็ง 3 อันดับแรกคือ สุรา (39%) ไวรัสตับอักเสบบี (29%) และสุราร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี (16%) ผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ในกลุ่ม Child B (28.6%) และ Child C (71.4%) พบว่าเป็นกลุ่มที่มี high SAAG 43 คน (87.8%) และกลุ่มที่มี low SAAG 6 คน (12.2%) การส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบนตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร 37 คน (86%) ในกลุ่มที่มี high SAAG และ 2 คน (33.3%) ในกลุ่มที่มี low SAAG ความไวของระดับค่า SAAG ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัมต่อเดซิลิตรในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารเท่ากับ 94.9%

จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารและปัจจัยต่าง ๆ พบว่าระดับค่า SAAG เป็นปัจจัยเสี่ยงในการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อระดับค่า SAAG สูงขึ้นโอกาสที่จะตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารจะเพิ่มมากขึ้นด้วย โดยระดับค่า SAAG ที่มากกว่า 1.23 กรัมต่อเดซิลิตรสามารถใช้เป็นปัจจัยช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง ดังนั้นจึงมีข้อเสนอแนะว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องที่มีระดับค่า SAAG สูง ควรตรวจสอบกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อตรวจหาเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหาร โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับค่า SAAG มากกว่า 1.23 กรัมต่อเดซิลิตร เพื่อที่จะได้ให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป และควรมีการศึกษาต่อเพิ่มเติมในจำนวนประชากรที่เพิ่มขึ้น จะได้เห็นค่าทางสถิติที่ชัดเจนมากขึ้นและสามารถศึกษาหาปัจจัยเพิ่มเติมอื่นในการช่วยทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขอดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง

รายการอ้างอิง

1. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, et al.
Compensated cirrhosis : natural history and prognostic factors. **Hepatology** 1987;
7 :12-8.
2. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E, Cattagirona M, Filippazzo G, Gatto G,
et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated
cirrhosis. **Dig Dis Sci** 1986; 31 : 468-75.
3. Hoefs JC, Jonas GM. Diagnostic paracentesis. **Adv Int Med** 1992; 37 : 391-409.
4. Runyon BA. Care of patients with ascites. **N Engl J Med** 1994; 330 : 337-42.
5. McHutchison JG. Differential diagnosis of ascites. **Sem Liver Dis** 1997; 17 : 191-202.
6. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG.
The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept
in the differential diagnosis of ascites. **Ann Intern Med** 1992; 117 : 215-20.
7. Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid
protein concentration in patients with chronic liver disease. **J Lab Clin Med** 1983;
102 : 260-73.
8. Mauer K, Manzione NC. Usefulness of the serum-ascites albumin gradient in seperating
transudative from exudative ascites : another look. **Dig Dis Sci** 1988; 33 : 1208-12.
9. Pare P, Talbot J, Hoef JC. Serum-ascites albumin concentration gradient :
A physiologic approach to differential diagnosis of ascites. **Gastroenterology** 1983;
85 : 240-4.
10. Rector WG, Reynolds TB. Superiority of the serum-ascites albumin differences over
the ascites total protein concentration in separation of "transudative" and
"exudative" ascites. **Am J Med** 1984; 77 : 83-5.
11. Kajani MA, Yoo YK, Alexander JA, Gavaler JS, Stauber RE, Dindzans VJ and VanThiel
DH. Serum-ascites albumin gradients in nonalcoholic liver disease. **Dig Dis Sci**
1990; 35 : 33-7.
12. Cakaloglu Y, Okten A, Yalcin S. Serum-ascites albumin concentration gradient

(A-Grad) in the prediction of portal hypertension in ascitic patients.

Gastroenterology 1991; 100 : 1484-5.

13. Rubin E. Serum-ascitic fluid albumin gradient, portal hypertension, and ascites. **Mayo Clin Proc** 1997; 72 : 487.
14. Runyon BA, Hoefs JC. Is the concept of "exudate" ascites useful ? **Hepatology** 1984; 4 : 982.
15. Dittrich S, Yordi LM, deMattos AA. The value of serum ascites albumin gradient for the determination of portal hypertension in the diagnosis of ascites. **Hepatogastroenterology** 2001; 48 : 166-8.
16. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. **Hepatology** 1998; 27 : 264-72.
17. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding : an AASLD single topic symposium. **Hepatology** 1998; 28 : 868-80.
18. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Marchesini G, Gutta A, Pisi E. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. **Hepatology** 1996; 24 : 1047-52.
19. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices : A prospective multicenter study. **N Engl J Med** 1988; 319 : 983-9.
20. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. **Am J Gastroenterol** 1999; 94: 3285-91.
21. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. **N Engl J Med** 1999; 340 : 988-93.
22. Sarin SK, Guptan RK, Jain AK, Sundaram KR. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1996; 8 : 337-42.

23. Siringo S, Bolondi L, Gaiani S, Sofia S, Zironi G, Rigamonti A, et al. Timing of the first variceal hemorrhage in cirrhotic patients : prospective evaluation of doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters. **Hepatology** 1994; 20 : 66-73.
24. El Atti EA, Nevens F, Bogaerts K, Vebreke G, Fevery J. Variceal pressure is a strong predictor of variceal haemorrhage in patients with cirrhosis as well as in patients with non-cirrhotic portal hypertension. **Gut** 1999; 45 : 618-21.
25. Viallet A, Marleau D, Huet M, Martin F, Farley A, Villeneuve JP, et al. Haemodynamic evaluation of patients with portal hypertension : relationship between bleeding varices and portohepatic gradient. **Gastroenterology** 1975; 69 : 1297-300.
26. Snady H, Feinman L. Prediction of variceal hemorrhage : a prospective study. **Am J Gastroenterol** 1988; 83 : 519-25.
27. Murashima N, Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, Chayama K, Tsubota A, et al. Incidence of the appearance of the red color sign on esophageal varices and its predictive factors : long-term observations of 359 patients with cirrhosis. **J Gastroenterol** 2001; 36 : 368-74.
28. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. **Am J Gastroenterol** 1999; 94 : 3292-6.
29. Pilette C, Oberti F, Aude C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, et al. Noninvasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver disease. **J Hepatol** 1999; 31 : 867-73.
30. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection ? **Hepatology** 2001; 33 : 333-8.
In Bosch J, Groszmann RJ (eds); **Portal hypertension : Pathophysiology and treatment**. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994 : 72-92.
31. Ng FH, Wong SY, Loo CK, Lam KM, Lai CW, Cheng CS. Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis. **J Gastroenterol Hepatol** 1999; 14 : 785-90.
32. Madhotra R, Mulcahy HE, Wilner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in

- patients with cirrhosis. **J Clin Gastroenterol** 2002; 34 : 81-5.
33. Garcia-Tsao G, Escorsell A, Zakko M, Patch D, Matloff D, Grace ND. Predicting the presence of significant portal hypertension and varices in compensated cirrhotic patients. **Hepatology** 1997; 26 : A 360 (abstract).
34. Lavergne J, Molina E, Reddy KR, et al. Ascites predicts the presence of high grade varices by screening gastroscopy. **Gastrointest Endosc** 1997; 45 : A 649 (abstract).
35. Kravetz D, Romero G, Arganz J, Guevara M, Suarez ZA, Abecasis R, et al. Total volume paracentesis decreases variceal pressure, size and variceal wall tension in cirrhotic patients. **Hepatology** 1997; 25 : 59-62.
36. Kravetz D, Bildozola M, Argonz J, Romero G, Korula J, Munoz A, et al. Patients with ascites have higher variceal pressure and wall tension than patients without ascites. **Am J Gastroenterol** 2000; 95 : 1770-5.
37. Torres E, Barros P, Calmet F. Correlation between serum – ascites albumin concentration gradient and endoscopic parameters of portal hypertension. **Am J Gastroenterol** 1998; 93 : 2172-8.
38. Younossi ZM, McHutchison JG, Broussard C, Cloutier D, Sedghi – Vaziri A. Portal decompression by transjugular intrahepatic portosystemic shunt and changes in serum ascites albumin gradient. **J Clin Gastroenterol** 1998; 27 : 149-51.
39. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension : A meta-analytic review. **Hepatology** 1995; 22 : 332-54.
40. Christensen E, Fauerholdt L, Schilchling P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N, et al. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. **Gastroenterology** 1981; 81 : 944-52.
41. Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, et al. Incidence of large esophageal varices in the patients with cirrhosis : Application to prophylaxis of first variceal bleeding. **Gut** 1990; 31 : 1298-302.
42. Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage. A critical evaluation of survival analysis. **Gastroenterology** 1982; 82 : 968-73.
43. deDombal FT, Clarke JR, Clamp SE, Malizia G, Kotwal MR, Morgan AG. Prognostic

- factors in upper GI bleeding. **Endoscopy** 1986; 18 : 6-10.
44. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices : A pathophysiologic approach to treatment. **Semin Liver Dis** 1986; 6 : 318-31.
45. Sikuler E, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. **Am J Physiol** 1985; 248 : G618-25.
46. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension : variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. **Gastroenterology** 2001; 120 : 726-48.
47. Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. **Gastroenterology** 1980; 79 : 1139-44.
48. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. **Hepatology** 1985; 5 : 419-24.
49. Cales P, Desmorat H, Ravaud A, et al. Incidence and rate of occurrence of large oesophageal varices in cirrhotic patients : Application to screening for prophylaxis of first haemorrhage. **J Hepatol** 1988; 7 : S 15.
50. Dagradi AE. The natural history of esophageal varices in patient with alcoholic liver disease : An endoscopic and clinical study. **Am J Gastroenterol** 1972 ; 57 : 520.
51. Grace ND, Conn HO, Resnick RH, et al. Distal splenorenal vs portal-systemic shunts after hemorrhage from varices : A randomized controlled trial. **Hepatology** 1988; 8 : 1475.
52. Pagliaro L, D' Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension in cirrhosis : Natural history. In Bosch J, Groszmann RJ (eds); **Portal hypertension : Pathophysiology and treatment**. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994 : 72-92.
53. Grace ND. Prevention of initial variceal hemorrhage. **Gastroenterol Clin North Am** 1992; 21 : 149.
54. Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, et al. Prognostic indicators of survival in patients with

- cirrhosis and esophageal varices without previous bleeding. **Am J Gastroenterol** 1989; 84 : 717.
55. Luketic VA, Sanyal A. Esophageal varices. I. Clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy. **Gastroenterol Clin North Am** 2000; 29 : 337-85.
56. Pradi D, Rueff B, Roche-Sicot J, et al. Life-threatening hemorrhage of the digestive tract in cirrhotic patients. **Am J Surg** 1976; 131 : 204.
57. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. **Gastroenterology** 1981; 80 : 800-9.
58. DeFranchis R, Primignani M. Why do varices bleed ? **Gastroenterol Clin North Am** 1992; 15 : 256.
59. Kravetz D, Bosch J, Arderui M, et al. Hemodynamic effects of blood volume restitution following a hemorrhage in rats with portal hypertension due to cirrhosis of the liver : Influence of the extent of portal-systemic shunting. **Hepatology** 1989; 9 : 808.
60. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood restitution. **Gastroenterology** 1986; 90 : 1232.
61. Grace ND. A hepatologists view of variceal bleeding. **Am J Surg** 1990; 160 : 26.
62. Burroughs AK, Jenkins WJ, Sherlock S, et al. Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients. **N Engl J Med** 1983; 309 : 1539.
63. Burroughs AK, McCormick PA. Prevention of variceal rebleeding. **Gastroenterol Clin North Am** 1992; 21 : 119.
64. D' Amico G, Pagliaro L, Bosch J, et al. Pharmacological treatment of portal hypertension : An evidence – based approach. **Semin Liver Dis** 1999; 19 : 475.
65. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices : A prospective study. **Am J Gastroenterol** 2000; 95 : 503-8.
66. Pugh RN, Murray Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of oesophagus for bleeding esophageal varices. **Br J Surg** 1973; 60 : 646-9.
67. Paquet KJ. Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices : A prospective controlled trial. **Endoscopy** 1982 ; 14 : 4.

68. DeFranchis R. Updating consensus in portal hypertension : Report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. **J Hepatol** 2000; 33 : 846-52.
69. DeFranchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. **Clin Liver Dis** 2001; 5 : 645-63.
70. Lowe RC, Grace ND. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage. **Clin Liver Dis** 2001; 5 : 665-76.
71. Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM, Tobe S, Witt - Sullivan H, Simon M, et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites ? **J Hepatol** 1992; 16 : 249-50.
72. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia – Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. **Gastroenterology** 1990; 99 : 1401-7.
73. Casado M, Bosch J, Garcia–Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt : correlation with hemodynamic findings. **Gastroenterology** 1998; 114 : 1296-303.
74. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Lua A, Teres J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. **Lancet** 1995; 346 : 1056-9.
75. Palmer ED, Brick IB. Correlation between severity of esophageal varices in portal cirrhosis and their propensity toward hemorrhage. **Gastroenterology** 1956; 30 : 85-90.
76. Witzel L, Wolberges E, Merki H. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices. **Lancet** 1985; i : 773-5.
77. Boyer TD. Natural history of portal hypertension. **Clin Liver Dis** 1997; 1 : 31-44.
78. Sarin SK, Sundaram KR, Ahuja RK. Predictors of variceal bleeding : an analysis of clinical, endoscopic, and haemodynamic variables, with special reference to intravariceal pressure. **Gut** 1989; 30 : 1757-64.
79. Prada A, Bortoli A, Minoli G, Carnovali M, et al. Prediction of esophageal variceal

- bleeding : Evaluation of Beppu and North Italian Endoscopic Club Scores by an independent group. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1994; 6 : 1009-13.
80. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. **Gastrointest Endosc** 1981; 27 : 213-8.
81. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. **Jpn J Surg** 1980; 10 : 84-7.
82. Piai G, Minieri M, Catalano M, D' Angelo V, Sauro A, Sabbatini F. A prospective validation of two indexes of first variceal bleeding in liver cirrhosis [Abstract]. **Gastroenterology** 1991; 100 : A 784.
83. Merkel C, Gutta A. Can we predict the first variceal bleeding in the individual patient with cirrhosis and esophageal varices ? **J Hepatol** 1991; 13 : 378.
84. The Italian Liver Cirrhosis Project.. Reliability of endoscopy in the assessment of variceal features. **J Hepatol** 1987; 4 : 93-8.
85. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis : findings, implications, and outcomes. **Gastroenterology** 2002; 122 : 1620-30.
86. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis : a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. **Am J Gastroenterol** 2000; 95 : 2915-20.
87. Paquet KJ, Kalk JF, Klein CP, Gad A. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in high risk cirrhotic patients selected by endoscopic and hemodynamic criteria : a randomized single-center controlled trial. **Endoscopy** 1994; 26 : 734-40.
88. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors predicting the presence of esophageal and gastric varices in patients with advanced liver disease. **Hepatology** 1997; 26 : A 29 (abstract).
89. Barcia HX, Robalina GA, Molina EG, et al. Clinical predictors of large varices in cirrhotic patients. **Gastrointest Endosc** 1998; 47 : A 78 (abstract).
90. Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. **Am J Gastroenterol** 1997; 92 : 1081-91.

91. Teran JC, Imperiale TF, Mullen KD, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis : A cost effectiveness analysis. **Gastroenterology** 1997; 112 : 473-82.
92. Cales P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. **Gastroenterology** 1990; 98 : 156-62.
93. Rajvanshi P, Kowdley KV. Prediction of varices in patients with cirrhosis. A high-stakes numbers game ? **J Clin Gastroenterol** 2002; 34 : 4-5.
94. Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patients with chronic liver disease. **Med Clin North Am** 1996; 80 : 1035-68.
95. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. **N Engl J Med** 2001; 345 : 669-81.
96. DeFranchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. **Semin Liver Dis** 1999; 19 : 439-55.
97. Schoenfeld PS, Butler JA. An evidence-based approach to the treatment of esophageal variceal bleeding. **Crit Care Clin** 1998; 14 : 441-55.
98. Seewald S, Seitz U, Yang AM, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension : still a therapeutic challenge ? **Endoscopy** 2001; 33 : 126-39.
99. Therapondos G, Hayes PC. Management of gastro-oesophageal varices. **Clin Med** 2002; 2 : 297-302.
100. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. **Hepatology** 2000; 32 : 930-4.
101. Villanueva C, Balanzo J, Novella MT, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. **N Engl J Med** 1996; 334: 1624-9.
102. Albillos A, Lledo JL, Rossi I, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients : effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. **Gastroenterology** 1995; 109 : 1257-65.
103. Garcia-Pagan JC, Salmeron JM, Feu F, et al. Effects of low-sodium diet and

spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis.

Hepatology 1994; 19 : 1095-9.

104. Garcia-Tsao G, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Short-term effects of propranolol on portal venous pressure. **Hepatology** 1986; 6 : 101-6.
105. Lebrec D, Hillon P, Munoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis : a hemodynamic study. **Hepatology** 1982; 2 : 523-7.
106. Pascal JP, Cales P. Multicenter Study Group Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. **N Engl J Med** 1987; 317 : 856-61.
107. Lebrec D, Poynard T, Capron JP, et al. Nadolol for prophylaxis of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis : a randomized trial. **J Hepatol** 1988; 7 : 118-25.
108. Conn HO, Grace ND, Bosch JP, et al. Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from esophagogastric varices : a multicenter, randomized clinical trial. **Hepatology** 1991; 13 : 902-12.
109. Ideo G, Bellati G, Fesce E, Grimoldi D. Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhotics : a prospective, randomized study. **Hepatology** 1988; 8 : 6-9.
110. Andreani T, Poupon RE, Balkau BJ, Trinchet JC, Grange JD, Peiqney N, et al. Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis : Results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo. **Hepatology** 1990; 12 : 1413-9.
111. The Italian Multicenter Project for Propranolol in Prevention of Bleeding. Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non-ascitic cirrhotic patients. Final report of a multicenter randomized trial. **J Hepatol** 1989; 9 : 77-83.
112. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Rinaldi V, Bologna E, et al. Isosorbide 5 mononitrate versus propranolol in the prevention of first bleeding in cirrhosis. **Gastroenterology** 1993; 104 : 1460-5.
113. Merkel C, Martin R, Enzo E, et al. Randomized trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. **Lancet** 1997; 348 : 1677-81.

114. The PROVA Study Group : Prophylaxis of first hemorrhage from oesophageal varices by sclerotherapy, propranolol or both in cirrhotic patients. A randomized mulitcenter trial. **Hepatology** 1991; 14 : 1016-24.
115. Pagliaro L, D'Amico G, Sorenson TIA, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis : A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. **Ann Intern Med** 1992; 117 : 59-70.
116. Poynard T, Cales P, Past L, et al. Beta-adrenergic drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four RCTs. **N Engl J Med** 1991; 324 : 1532-8.
117. Navasa M, Chesta J, Bosch J, Rodes J. Reduction of portal pressure by iso-sorbide-5-mononitrate in patients with cirrhosis. Effects upon splanchnic and systemic hemodynamics and liver function. **Gastroenterology** 1989; 96 : 1110-8.
118. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, Genesca AJ. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleeding in patients who cannot receive β -blockers. **Gastroenterology** 2001; 121 : 908-14.
119. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. **Hepatology** 2000; 31 : 1239-45.
120. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. **N Engl J Med** 2001; 345 : 647-55.
121. Laine L, el-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. **Ann Intern Med** 1993; 119 : 1-7.
122. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. **Hepatology** 1995; 22 : 466-71.
123. DeFranchis R, Primignani M, Arcidiacono PG, Rizzi PM, Vitagliano P, Vazzoler MC, et

- al. Prophylactic sclerotherapy in high-risk cirrhotics selected by endoscopic criteria : A multicenter randomized controlled trial. **Gastroenterology** 1991 ; 101 : 1087-93.
124. Paquet KJ, Koussouris P. Is there an indication of prophylactic endoscopic paravariceal injection sclerotherapy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension ? **Endoscopy** 1986; 18 : 32-5.
125. Koch H, Henning H, Grimm H, Soehendra N. Prophylactic sclerosing of esophageal varices. Results of a prospective controlled study. **Endoscopy** 1986; 18 : 40-3.
126. Kobe E, Zipprich B, Schentke KU, Nilins R. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of esophageal varices. A prospective randomized trial. **Endoscopy** 1990; 22 : 245-8.
127. Santangelo WC, Dueno MI, Estes BL, Krejs GJ. Prophylactic sclerotherapy of large esophageal varices. **N Engl J Med** 1988; 318 : 814-18.
128. Sauerbruch T, Watzka R, Kopcke W, Harlin M, Heldwein W, Bayerdorffer E, et al. Prophylactic sclerotherapy before the first episode of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. **N Engl J Med** 1988; 319 : 8-15.
129. Piai G, Cipolletta L, Claar M, Biance MA, Forte G, et al. Prophylactic sclerotherapy of high-risk esophageal varices : Results of a multicentric prospective controlled trial. **Hepatology** 1988; 8 : 1495-500.
130. Potzi R, Bauer P, Reichel W, Kerstan E, Marone G, Renner F, et al. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices in liver cirrhosis. A multicenter prospective controlled randomized trial in Vienna. **Gut** 1989; 30 : 873-9.
131. Triger DR, Smart HL, Hosking SW, Johnson AG. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices : Longterm results of a single-center trial. **Hepatology** 1991; 13 :117-23.
132. VA Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bleed for esophageal varices : results of a randomized multicenter clinical trial. **Hepatology** 1994; 20 : 618-25.
133. Fleig WE, Stance EF, Hunecke R, Schonborn W, Hurler U, Rainer K, et al. Prevention

- of recurrent bleeding in cirrhotics with recent variceal hemorrhage : Prospective, randomized comparison of propranolol and sclerotherapy. **Hepatology** 1987; 7 : 355-61.
134. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis : a meta-analysis. **J Hepatol** 1997; 26 : 312-24.
135. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. **N Engl J Med** 1992; 326 : 1527-32.
136. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding : a meta-analysis. **Ann Intern Med** 1995; 123 : 280-7.
137. Sarin SK, Guptan RKC, Jain AK, Sundaram KR. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1996; 8 : 337-42.
138. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. **N Engl J Med** 1999; 340 : 988-93.
139. Lay CS, Tsai YT, Teg CY, Shyu WS, Guo WS, Wu KL, et al. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. **Hepatology** 1997; 25 : 1346-50.
140. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. **Lancet** 1995; 346 : 865-8.
141. Cales P, Masliah C, Bernard B, et al. Early administration of vopreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. **N Engl J Med** 2001; 344 : 23-8.
142. Blaise M, Pateron D, Trincher JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. **Hepatology** 1994; 20 : 34-8.

143. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding : a meta-analysis. **Hepatology** 1999; 29 : 1655-61.
144. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. **J Hepatol** 1993; 18 : 353-8.
145. Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal hemorrhage. **Br J Surg** 1986; 73 : 724-6.
146. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. **Gastroenterology** 1995; 108 : 1828-34.
147. Conn HO, Ramsby GR, Storer EH, et al. Intraarterial vasopressin in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage : a prospective, controlled clinical trial. **Gastroenterology** 1975; 68 : 211-21.
148. Bosch J, Groszmann RJ, Garcia-Pagan JC, et al. Association of transdermal nitroglycerin to vasopressin infusion in the treatment of variceal hemorrhage : a placebo-controlled clinical trial. **Hepatology** 1989; 10 : 962-8.
149. Gimson AE, Westaby D, Hegarty J, Watson A, Williams R. A randomized trial of vasopressin and vasopressin plus nitroglycerin in the control of acute variceal hemorrhage. **Hepatology** 1986; 6 : 410-3.
150. Escorsell A, Ruiz del Arbol L, Planas R, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding : the TEST study. **Hepatology** 2000; 32 : 471-6.
151. Feu F, Ruiz del Arbol L, Banares R, Planas R, Bosch J. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. **Gastroenterology** 1996; 111 : 1291-9.
152. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. Comparison with vasopressin. **Gastroenterology** 1981; 80 : 518-25.

153. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, Sprengers D, D'Heygere F, McIntyre N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding : Emergency control and prevention of early variceal rebleeding. **Gastroenterology** 1990; 99 : 1388-95.
154. Jenkins SA, Shields R, Davies M, et al. A multicenter randomised trial comparing octreotide and injection sclerotherapy in the management and outcome of acute variceal hemorrhage. **Gut** 1997; 41 : 526-33.
155. Sung JJ, Chung SC, Lai CW, et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. **Lancet** 1993; 342 : 637-41.
156. Kravetz D, Bosch J, Teres J, Bruix J, Rimola A, Rodes J. Comparison of intravenous somatostatin and vasopressin infusion in treatment of acute variceal hemorrhage. **Hepatology** 1984; 4 : 442-6.
157. Jenkins SA, Baxter JN, Corbett W, Dewitt P, Ware J, Shields R. A prospective randomized controlled clinical trial comparing somatostatin and vasopressin in controlling acute variceal hemorrhage. **BMJ** 1985; 290 : 275-8.
158. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko WF, et al. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding : A meta-analysis. **Gastroenterology** 2001; 120 : 946-54.
159. Besson I, Ingrand P, Person B, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. **N Engl J Med** 1995; 333 : 555-60.
160. Sung JJ, Chung SC, Yung MY, et al. Prospective randomised study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. **Lancet** 1995; 346 : 1666-9.
161. Cello JP, Grendell JH, Crass RA, Weber TE, Trunkey DD. Endoscopic sclerotherapy versus portacaval shunt, in patients with severe cirrhosis and acute variceal hemorrhage : long-term follow up. **N Engl J Med** 1987; 316 : 11-5.
162. Westaby D, Hayes PC, Gimson AE, Polson RJ, Williams R. Controlled clinical trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding. **Hepatology** 1989; 9 : 274-7.
163. Lo GH, Lai KH, Ng WW, et al. Injection sclerotherapy preceded by esophageal tamponade versus immediate sclerotherapy in arresting active variceal bleeding : a prospective randomized trial. **Gastrointest Endosc** 1992; 38 : 421-4.

164. Burroughs AK, Hamilton G, Phillips A, Mezzanotte G, McIntyre N, Hobbs KEF. A comparison of sclerotherapy with staple transection of the esophagus for the emergency control of bleeding from esophageal varices. **N Eng J Med** 1989; 321 : 857-62.
165. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. **Hepatology** 1997; 25 : 1101-4.
166. Panes J, Teres J, Bosch J, Rodes J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. **Dig Dis Sci** 1988; 33 : 454-9.
167. Fort E, Sautereau D, Silvain C, Ingrand P, Pillegand B, Beauchant M. A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. **Hepatology** 1990; 11 : 678-81.
168. Avegerinos A, Klonis C, Rekoumis G, et al. A prospective randomized trial comparing somatostatin, balloon tamponade and the combination of both methods in the management of acute variceal haemorrhage. **J Hepatol** 1991; 13 : 78.
169. McCormick PA, Burroughs AK, McIntyre N. How to insert a Sengstaken-Blakemore tube. **Br J Hosp Med** 1990 ; 43 : 274.
170. Teres J, Cecilia A, Bordas JM, et al. Esophageal tamponade for bleeding varices. **Gastroenterology** 1978; 75 : 566.
171. Jalan R, John TG, Redhead DN, et al. A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transection in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. **Am J Gastroenterol** 1995; 90 : 1932-7.
172. Chalasani N, Clark WS, Martin LG, et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. **Gastroenterology** 2000; 118 : 138-44.
173. Orloff MJ, Bell RH Jr, Orloff MS, Hardison WG, Greenburg AG. Prospective randomized trial of emergency portacaval shunt and emergency medical therapy in unselected cirrhotic patients with bleeding varices. **Hepatology** 1994; 20 : 863-

- 72.
174. Villeneuve JP, Pomier-Layrargues G, Infante-Rivard C, et al. Propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage : a controlled trial. **Hepatology** 1986; 6 : 1239-43.
175. Lebrech D, Poynard T, Bernuau J, et al. A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. : a final report. **Hepatology** 1984; 4 : 355-8.
176. Bernard B, Lebrech D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in the patients with cirrhosis : a meta-analysis. **Hepatology** 1997; 25 : 63-70.
177. Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IAD. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal hemorrhage. **Lancet** 1990; 336 : 153-6.
178. Gimson AE, Ramage JK, Panoz MZ, Hayllar K, et al. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. **Lancet** 1993; 342 : 391-4.
179. Hou Mc, Lin HC, Kuo BIT, Chen CH, et al. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage : A prospective randomized trial. **Hepatology** 1995; 21 : 1517-22.
180. Hashizume M, Ohta M, Ueno K, Tanoue K, et al. Endoscopic ligation of oesophageal varices compared with injection sclerotherapy : A prospective randomized trial. **Gastrointest Endosc** 1993; 39 : 123.
181. Laine L. Ligation : Endoscopic treatment of choice for patients with bleeding oesophageal varices. **Hepatology** 1995; 22 : 661-5.
182. Dela Pena J, Rivero M, Sanchez E, Fabrega E, et al. Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage : Prospective randomized trial. **Gastrointest Endosc** 1999; 49 : 417-23.
183. Svoboda P, Kantorava I, Ochmann J, Kosumplik L, et al. A prospective randomized controlled trial of sclerotherapy vs ligation in the prophylactic treatment of high-risk esophageal varices. **Surg Endosc** 1999, 13 : 580-4.

184. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage : a randomized, controlled trial. **Ann Intern Med** 1997; 126 : 849-57.
185. Jalan R, Forrest EH, Stanley AJ, et al. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. **Hepatology** 1997; 26 : 1115-22.
186. Rossle M, Deibert P, Haag K, et al. Randomised trial of transjugular intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. **Lancet** 1997; 349 : 1043-9.
187. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding. **Hepatology** 1999; 30 : 612-22.
188. Rossle M, Piotraschke J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and hepatic encephalopathy. **Dig Dis** 1996; 94 : Suppl 1 : 12-9.
189. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP III, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt : results of a prospective controlled study. **Hepatology** 1994; 20 : 46-55.
190. Jabbour N, Zajko AB, Orons PD, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with end-stage liver disease : results in 85 patients. **Liver Transpl Surg** 1996; 2 : 139-47.
191. Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Finlayson ND, Hayes PC. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. **J Hepatol** 1995; 23 : 123-8.
192. Sauer P, Hansmann J, Richter GM, Stremmel W, Stiehl A. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt : a long-term randomized trial. **Endoscopy** 2002; 34 : 690-7.
193. Henderson JM. Role of distal splenorenal shunt for long-term management of variceal bleeding. **World J Surg** 1994; 18 : 205-10.

194. Spina GP, Henderson JM, Rikkens LF, et al. Distal splenorenal shunt versus endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding : a meta-analysis of 4 randomized clinical trials. **J Hepatol** 1992; 16 : 338-45.
195. Das BB, Purohit A, Archarya U, Treskora E. Serum-ascites albumin gradient : a predictor of esophageal varices with ascites. **Indian J Pediatr** 2001; 68 : 511-4.
196. Tongchai P, Viratchai C. Rupture esophageal varices : relationship to esophagitis, amount of ascitic fluid and weight of spleen. **J Med Ass Thailand** 1972; 55 : 520-6.
197. Burroughs AK. The natural history of varices. **J Hepatol** 1993; 17 (suppl 2) : S 10-3.
198. Gralnek IM, Jensen DM. Cost assessments the management of variceal bleeding. **Clin Liver Dis** 1997; 1 : 45-8.
199. Kleber G, Sauerbuch T, Ansari H, Paumgartner G. Prediction of variceal hemorrhage in cirrhosis : a prospective follow-up study. **Gastroenterology** 1991; 100 : 1322-7.
200. Barcia HX, Robalina GA, Molina EG, et al. Clinical predictors of large varices in cirrhotic patients. **Gastrointest Endosc** 1998; 47 : A 478 (abstract).
201. Lavergne J, Molina E, Reddy KR, et al. Ascites predicts the presence of high grade varices by screening gastroscopy. **Gastrointest Endosc** 1997; 45 : A 649 (abstract).
202. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. **Gastroenterology** 1992; 102 : 973-9.
203. Le Moine O, Hadengue A, Moreau R, et al. Relationship between portal pressure, esophageal varices, and variceal bleeding on the basis of the stage and cause of cirrhosis. **Scand J Gastroenterol** 1997; 32 : 731-5.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบยินยอมเข้าร่วมวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ค่าผลต่างของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้องในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือด
ขาดหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง

วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย การศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความไวของค่าผลต่าง
ของอัลบูมินในเลือดกับน้ำในช่องท้องของผู้ป่วยโรคตับแข็งในการทำนายการตรวจพบเส้นเลือดขาด
หลอดเลือดอาหาร

รายละเอียดของการศึกษาวิจัย ท่านสามารถที่จะสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยตามรายละเอียด
ดังต่อไปนี้

- เป็นโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องและไม่เคยส่องกล้องรักษาภาวะเลือดออกจากเส้น
เลือดขาดหลอดเลือดอาหารไปงแตก
- ท่านจะได้รับการตรวจเลือด เจาะท้องเพื่อตรวจน้ำในช่องท้อง และได้รับการส่องกล้อง
ตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อตรวจหาภาวะความดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง
(ตรวจพบเส้นเลือดขาดหลอดเลือดอาหาร)
- ท่านต้องงดน้ำและอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมงก่อนได้รับการส่องกล้องตรวจ
- ท่านจะได้รับการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบน โดยแพทย์จะทำการส่อง
กล้องตรวจตั้งแต่หลอดเลือดอาหาร กระเพาะอาหาร จนถึงลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งต้องพนายชา
ในลำคอเพื่อให้รู้สึกชาและอาจจะได้รับการฉีดยาที่แขนเพื่อทำให้การส่องกล้องตรวจ
ง่ายขึ้น เมื่อกล้องตรวจผ่านลงในลำคอท่านจะรู้สึกอึดอัดเล็กน้อย บางครั้งเหมือน
อยากจะอาเจียน การส่องกล้องตรวจจะใช้เวลาประมาณ 15-30 นาที
- ท่านจะได้รับการเจาะเลือดตรวจประมาณ 15-20 มิลลิลิตร เพื่อตรวจเกี่ยวกับโรคตับ
แข็ง ระบบโลหิตวิทยาและเจาะท้องโดยใช้เข็มฉีดยาขนาด 18 เจาะดูน้ำในช่องท้อง
หลังฉีดยาเฉพาะที่เพื่อตรวจน้ำในช่องท้องประมาณ 10 มิลลิลิตร
- การส่องกล้องตรวจอาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนและเจ็บคอเล็กน้อย อาการ
ข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ มีเลือดออกเล็กน้อยในกระเพาะอาหาร การฉีกขาดหรือการทะลุ
ของระบบทางเดินอาหารส่วนบนซึ่งเกิดขึ้นน้อยมาก และมักไม่จำเป็นต้องทำการผ่าตัด
แก้ไข
- การเจาะตรวจน้ำในช่องท้องอาจมีเลือดออกเล็กน้อย และอาจเจาะทะลุลำไส้ซึ่งเกิดขึ้น
น้อยมากและมักไม่จำเป็นต้องทำการผ่าตัดแก้ไข

- การเข้าร่วมโครงการวิจัยท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรง แต่ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งในอนาคต ท่านสามารถเปลี่ยนใจที่จะไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ได้ตลอดเวลา หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการวิจัยนี้กรุณาติดต่อ นพ. เผด็จ

เวศกิจกุล เพจเจอร์ 1188 เรียกร 4127603 หรือโทร 02-2564265

คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาวได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้ารับการตรวจโดยการส่งกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนและเจาะตรวจน้ำในช่องท้องด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับหรือให้อามิสสินจ้างใดๆ

วันที่/...../.....

ลงชื่อ (ผู้ยินยอม) (พยาน)

(.....) (.....)

.....(แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(นพ. เผด็จ เวศกิจกุล)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียน

นายเผด็จ เวศกิจกุล เกิดเมื่อวันที่ 5 ตุลาคม 2514 ที่จังหวัดนครศรีธรรมราช สำเร็จการศึกษาปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เมื่อปี พ.ศ. 2538 หลังจากนั้นเข้ารับราชการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขตำแหน่งนายแพทย์ประจำโรงพยาบาลมหาราช นครศรีธรรมราช ตั้งแต่พ.ศ.2538 – 2539 ต่อมาย้ายเป็นนายแพทย์ประจำโรงพยาบาลท่าศาลา อำเภอท่าศาลา จังหวัดนครศรีธรรมราช ตั้งแต่พ.ศ. 2539 - 2541 ต่อมาเข้ารับการศึกษาคณะสาธารณสุขศาสตรบัณฑิตผู้มีความรู้ความชำนาญทางวิชาเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อปีพ.ศ. 2544 ปัจจุบันดำรงตำแหน่งข้าราชการระดับ 5 แพทย์สาขาอายุรกรรม ประจำโรงพยาบาลมหาราช จังหวัดนครศรีธรรมราช และกำลังศึกษาต่อในหลักสูตรวุฒิปัตรอายุรศาสตร์ต่อยอดสาขาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย